



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

DAHİLİYE KLİNİĞİ

OPERE EVRE II VE EVRE III KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Arif KUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

DAHİLİYE KLİNİĞİ

OPERE EVRE II VE EVRE III KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Arif KUŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ebru ÇILBIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasında ilgi ve anlayış gösteren, kendisinden çok şey öğrendiğim, saygı duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Ebru ÇILBİR'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık hayatına birlikte başladığımız eş kıdemlilerim Dr. Levent Aktaş, Dr. Mehmet Zabıt KARTAL, Dr. Şeyma MERİÇ, Dr. Semra TAŞ'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca, bana emeği geçen, bilgi, görgü ve deneyimlerini benimle paylaşan, sıcak ilgi, destek ve yakınlıklarını her zaman yanımda hissettiğim, bilimsel açıdan yetişmemde çok değerli katkı ve destekleri ile Başasistan Uzm.Dr. Sanem ÖZTEKİN, Doç. Dr. Ebru GÖK OĞUZ, Uzm. Dr. Cihan ÖZENTÜRK ve Uzm. Dr. Muhammed Erkam SENCAR olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Seyit İbrahim AKDAĞ, Prof. Dr. Mehmet Deniz AYLI, Prof. Dr. Erman ÇAKAL, Doç. Dr. Zahide ŞİMŞEK'e teşekkür ederim.

Tezimin istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı kalbimde çok ayrı bir yeri olan çok değerli kardeşim Dr. Levent AKTAŞ'a ayrıca teşekkür etmek isterim.

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan ve hiçbir fedakârlığı esirmeyen canım annem, babam ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Arif KUŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KOLON VE REKTUMUN ANATOMİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
2.1.1. Kolon ve Rektum Anatomisi.....	3
2.1.2. Kolon ve Rektum Histolojisi ve Embiryolojisi.....	6
2.1.3. Kolon ve Rektum Fizyolojisi.....	7
2.1.3.1. Motilite.....	7
2.1.3.2. Elektrolit, suyun absorbisyon ve sekresyonu.....	7
2.1.3.3. Vitaminlerin Üretilmesi ve Emilmesi.....	7
2.2. KOLOREKTAL KANSER.....	8
2.2.1. Epidemiyoloji.....	8
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	10
2.1.2.1. Genetik faktörler	10
2.1.2.2. İnflamatuvar barsak hastalıkları.....	12
2.1.2.3. Abdominopelvik radyasyon.....	12
2.1.2.4. Diyet.....	12
2.1.2.5. Metabolik hastalıklar	13
2.1.2.6. Irk ve cinsiyet	14
2.1.2.7. Sigara.....	14
2.1.2.8. Alkol	14
2.1.2.9. Diğer nedenler.....	15
2.1.3. Koruyucu Faktörler.....	15
2.1.4. Kolorektal Kanser Patolojisi ve Moloküler Mekanizma.....	17

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular.....	21
2.1.5.1. Lokalize tümör belirtileri.....	22
2.1.5.2. Sistemik tümör belirtileri.....	22
2.1.5.3. Metastatik tümör belirtileri.....	22
2.1.6. Tarama ve Tanı.....	23
2.1.6.1. Kolonoskopi ve fleksible sigmoidoskopi.....	23
2.1.6.2. Bilgisayarlı tomografi kolonografisi.....	24
2.1.6.3. İlk tanı testi.....	24
2.1.6.4. PILLCAM 2.....	24
2.1.6.5. Labarotuvuar testleri.....	24
2.1.6.5.1 Tümör markerları.....	24
2.1.6.5.2. Gaitada gizli kan (GGK).....	25
2.1.7. Evreleme.....	25
2.1.8. Kolorektal Kanser Tedavisi.....	27
2.1.8.1. Cerrahi tedavi.....	28
2.1.8.2. Kemoradyoterapi	28
2.1.9. Prognostik Faktörler.....	29
2.1.9.1. Tümör boyutu ve derinliği.....	30
2.1.9.2. Rezidü tümör.....	30
2.1.9.3. Radial cerrahi sınır.....	30
2.1.9.4. Lokal lenf nodu tutulumu.....	31
2.1.9.5. Lenf nodu mikrometastazları.....	31
2.1.9.6. Ekstramural nodal olmayan tümör birikimleri.....	32
2.1.9.7. Neoadjuvan tedavi sonrası yanıt.....	32
2.1.9.8. Evre, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon.....	32
2.1.9.9. Histolojik tip, diferansiyasyon derecesi, müsin varlığı.....	33
2.1.9.10. Tümörün sınır yapısı.....	33
2.1.9.11. Konakçı immun yanıtı.....	33
2.1.9.12. Mikrovasküler yoğunluk.....	33
2.1.9.13. Tümör yeri.....	34
2.1.9.14. Tümör markerları.....	34
2.1.9.15. Obstrüksiyon / perforasyon	34

2.1.9.16. Moleküler faktörler.....	34
2.1.9.16.1. DNA tamir mekanizması bozukluğu.....	34
2.1.9.16.2. RAS ve BRAF.....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇ.....	88
KAYNAKLAR.....	90
ÖZGEÇMİŞ.....	106
EKLER.....	107
Ek-1 Etik Kurul Kararı.....	107
Ek-2 Tez Konusu Onay Formu.....	108
Ek-3 Tez Konusu Hakem Değerlendirme Formu.....	109

KISATMALAR DİZİNİ

5-FU	: 5-Florourasil
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACG	: American College of Gastroenterology
AFAP	: Atenüe Ailesel Adenomatöz Polipoz
AJCC	: American Joint Committe on Cancer
APC	: Adenomatous Poliposis Coli
APR	: Abdominoperineal Rezeksiyon
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ASGE	: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Derneği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAP	: Amerikan Patologlar Birliği - College of American Pathologists
CEA	: Carcinoembriyonic Antigen
CI	: Güven Aralığı
CS	: Cerrahi Sınır
DCC	: Deleted in Colon Cancer
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ECOG PS	: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	: European Medicines Agency
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
FAP	: Familyal Adenomatöz Polip
FDA	: Food and Drug Administration
Gİ	: Gastrointestinal
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GSK	: Genel Sağ Kalım
HNPCK	: Herediter Non-Polipozis Kolon Kanseri
HPV	: Human Papilloma Virüs
HR	: Tehlike Oranı
HSK	: Hastalıksız Sağ Kalım

IGF-1	: Insulin Like Growth Factor
IMA	: İnförior Mezenterik Arter
IMV	: İnförior Mezenterik Ven
ITC	: İzole Tümör Hücreleri
KRK	: Kolorektal kanser
KT	: Kemoterapi
LAR	: Aşağı Anterior Rezeksiyon
LNO	: Lenf Nodu Oranı
LVI	: Lenfovasküler İnvazyon
M	: Metastaz
MAP	: MUTYH İlişkili Polipozis
MMR	: Mismatch Repair
MSI	: Microsatellite Instability
MSI-H	: Microsatellite Instability High
MSI-L	: Microsatellite Instability Labil
MUTYH	: Baz Eksizyon Tamir Geni MutY Homologu
N	: Bölgesel Lenf Nodu
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NSAİD(İ)	: NonSteroid Anti İnflamatuar İlaç
PNİ	: Perinöral İnvazyon
PS	: Performans Statüsü
SES	: Sosyoekonomik Statü
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
T	: Tümör İnvazyon Derecesi
T	: Tümör İnvazyon Derecesi
TM	: Tümör Markerları
TNM	: Tümör Nod Metastaz
UICC	: Union for International Cancer Control
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: TNM sınıflaması:	27
Tablo 2: Yaşa göre hastaların dağılımı:	37
Tablo 3: Cinsiyete göre hastaların dağılımı:	38
Tablo 4: Vki'ne göre hastaların dağılımı:	38
Tablo 5: Adjuvan kemoterapi alan hastaların dağılımı:	39
Tablo 6: Lenf Nodu Özellikleri:	40
Tablo 7: Aile öyküsüne göre hasta dağılımı:	41
Tablo 8: Preoperatif CEA durumuna hastaların dağılımı:	42
Tablo 9: Cerrahi sınır pozitifliğine göre hastaların dağılımı:	42
Tablo 10: DM durumuna göre hastaların dağılımı:	43
Tablo 11: Diferansiyasyon durumuna göre hasta dağılımı:	43
Tablo 12: Sigara kullanım durumuna göre hastaların dağılımı:	44
Tablo 13: Operasyon aciliyetine göre hasta dağılımı:	44
Tablo 14: LVI durumuna göre hasta dağılımı:	45
Tablo 15: PNI durumuna göre hasta dağılımı:	45
Tablo 16: Performans durumuna göre hastaların dağılımı:	46
Tablo 17: Tümörün yerine göre hastaların dağılımı:	46
Tablo 18: Evreye göre hastaların dağılımı:	47
Tablo 19: Son duruma göre hastaların dağılımı	47
Tablo 20: Adjuvan KT alan evre III hastaların dağılımı	54
Tablo 21: Adjuvan KT durumuna göre evre III hastaların dağılımları	55
Tablo 22: LNI durumuna göre 12, 24, 36 ay medyan sağ kalım yüzdeleri	63
Tablo 23: PNI durumuna göre 12, 24, 36 ay medyan hastalıksız sağ kalım yüzdeleri	65
Tablo 24: PNI durumuna göre 12, 24, 36 ay medyan hastalıksız sağ kalım yüzdeleri	66
Tablo 25: Tabloda N0, N1, N2 hastalarda medyan GSK yüzdeleri	69
Tablo 26: N0, N1, N2 hastalarında hastalıksız sağ kalım yüzdeleri	70
Tablo 27: Evre II ve III hastaların yıllara göre GSK yüzdeleri	71
Tablo 28: Evre II ve III hastalarında yıllara göre HSK yüzdeleri	72
Tablo 29: Hastaların 12, 24, 36 ay GSK yüzdeleri	74
Tablo 30: Hastaların 12, 24, 36 ay hastalıksız sağ kalım yüzdeleri	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kolon ve rektum anatomisi	4
Şekil 2: Kolon ve rektumun arteriyel dolaşımı	5
Şekil 3: Yaşla artan KRK insidansı (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program,2004-2013)	9
Şekil 4: Adenom-karsinom sekansında morfolojik ve moleküler değişiklikler	19
Şekil 5: Kolon karsinogenezinin mismatch tamir yolağındaki morfolojik ve moleküler değişiklikler	21
Şekil 6: Hastaların dekada göre dağılım sıklığı:	37
Şekil 7: N evresine göre hasta dağılımı:	41
Şekil 8: Yaşa göre genel sağ kalım eğrileri	48
Şekil 9: Yaşa göre hastalıksız sağ kalım eğrileri	48
Şekil 10: Cinsiyete göre genel sağ kalım eğrileri	49
Şekil 11: Cinsiyete göre hastalıksız sağ kalım eğrileri	49
Şekil 12: Yerleşim yerine göre genel sağ kalım eğrileri.....	50
Şekil 13: Yerleşim yerine göre hastalıksız sağ kalım eğrileri	50
Şekil 14: Tm yerleşim yerine göre genel sağ kalım eğrileri	51
Şekil 15: Tm yerleşim yerine göre hastalıksız sağ kalım eğrileri.....	51
Şekil 16: Grade durmuna göre genel sağ kalım eğrileri	52
Şekil 17: Grade'e göre HSK eğrileri	52
Şekil 18: Evre II hastalarında adj kt ye göre GSK eğrileri	53
Şekil 19: Adjuvan KT durumuna göre Evre II hastalarında HSK eğrileri	53
Şekil 20: Adjuvan KT durumuna göre evre III hastalarda genel sağ kalım eğrileri.....	54
Şekil 21: Adjuvan KT durumuna göre Evre III hastalarda hastalıksız sağ kalım eğrileri.....	55
Şekil 22: Evre III hastalarda adjuvan KT ye göre genel sağ kalım eğrileri.....	56
Şekil 23: Evre III hastalarda adjuvan KT ye göre hastalıksız sağ kalım eğrileri	56
Şekil 24: Aile öyküsüne göre genel sağ kalım eğrileri	57
Şekil 25: Aile öyküsüne göre hastalıksız sağ alım eğrisi	57
Şekil 26: Preoperatif CEA düzeylerine göre genel sağ kalım eğrileri.....	58
Şekil 27: Preoperatif CEA düzeylerine göre hastalıksız sağ kalım eğrileri.....	58

Şekil 28: Cerrahi sınır durumuna göre genel sağ kalım eğrileri.....	59
Şekil 29: Cerrahi sınır durumuna göre hastalıksız sağ kalım eğrileri.....	59
Şekil 30: DM durumuna göre genel sağ kalım eğrileri.....	60
Şekil 31: DM durumuna göre hastalıksız sağ kalım eğrileri	60
Şekil 32: İncelenen lenf nodu sayısına göre genel sağ kalım eğrileri.....	61
Şekil 33: İncelenen nod sayısına göre HSK eğrileri.....	61
Şekil 34: Operasyon aciliyetine göre genel sağ kalım eğrileri	62
Şekil 35: Operasyon aciliyetine göre hastalıksız sağ kalım eğrileri	62
Şekil 36: LNI durumuna göre genel sağ kalım eğrileri	63
Şekil 37: LNI durumuna göre HSK eğrileri	64
Şekil 38: PNI durumuna göre genel sağ kalım eğrileri.....	64
Şekil 39: PNI durumuna göre genel hastalıksız kalım eğrileri.....	65
Şekil 40: LNO'ya göre gruplar arası genel sağ kalım eğrileri	66
Şekil 41: LNO'ya göre gruplar arası genel hastalıksız sağ kalım eğrileri	67
Şekil 42: LNO'ya göre genel sağ kalım eğrileri.....	67
Şekil 43: LNO ya göre hastalıksız sağ kalım eğrisi.....	68
Şekil 44: Lenf nodu pozitifliğine göre genel sağ kalım eğrileri	68
Şekil 45: Lenf nodu pozitifliğine göre genel hastalıksız kalım eğrileri.....	69
Şekil 46: Evreye göre genel sağ kalım eğrileri.....	70
Şekil 47: Evreye göre hastalıksız sağ kalım eğrileri.....	71
Şekil 48: Sigara kullanım durumuna göre genel sağ kalım eğrileri	72
Şekil 49: Sigara kullanımına göre hastalıksız sağ kalım eğrileri.....	73
Şekil 50: Tümör boyutuna göre genel sağ kalım eğrileri	73
Şekil 51: Tümör boyutuna göre hatalıksız sağ kalım eğrileri.....	74
Şekil 52: Genel Sağ kalım Eğrisi.....	74
Şekil 53: Hastalıksız Sağ kalım Eğrisi	75

ÖZET

Kolorektal kanser insidansı ve mortalite oranları tüm dünyada değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veritabanına göre erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanserdir. 2018 yılında kolorektal kansere bağlı yaklaşık 861.000 ölüm gerçekleşmiş, aynı süreçte 1,8 milyon yeni vaka tanı almıştır. Türkiye’de hem kadınlarda hem de erkeklerde kolorektal kanser üçüncü sırada yer almaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda pek çok faktörün kolorektal kanserli hastalarda sağ kalım ile ilişkisi olduğu öne sürülmüştür.

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takip edilen 261 Evre II ve Evre III kolorektal kanser hastalarının dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ve log rank testi kullanılarak yapıldı. Sağ kalım süresi, bölgesel nüks ve uzak metastaz üzerine etkili faktörler çoklu değişkenli analiz ve Cox Regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizin anlamlılığı için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

Hastaların 95 (%36)’i kadın, 166 (%64)’ı erkek olarak tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 64,9 idi. Genel takip süresi ortalama 95 aydı. Hastalısız sağ kalım süresi ortalama 78 ay idi. Hastaların 129 (%49)’u evre II, 132 (%51)’si evre III’tü.

Tek değişkenli analizde DM varlığı, evre, lenf nodu pozitifliği, PNI, LVI, LNO, cerrahi sınır pozitifliği, preoperatif CEA yüksekliği, acil operasyon öyküsü, grade, tümör yerleşim yeri, adjuvan KT tedavisi GSK açısından anlamlı bulundu. Çok değişkenli analizde ise DM varlığı, evre, lenf nodu pozitifliği, PNI, LNI, LNO, adjuvan KT tedavisi GSK açısından anlamlı bulunan bağımsız prognostik parametreler olarak değerlendirildi.

Tek değişkenli analizde evre, lenf nodu pozitifliği, PNI, LNI, LNO, cerrahi sınır pozitifliği, preoperatif CEA yüksekliği, tm yerleşim yeri HSK açısından anlamlı bulundu.

Çok değişkenli analizde ise evre, lenf nodu pozitifliği, PNI, LNI, LNO cerrahi sınır pozitifliği, adjuvan KT tedavi HSK açısından anlamlı bulunan bağımsız prognostik parametreler olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda da görüldüğü gibi, kolorektal kanserli hastaların prognoz tayini oldukça güç bir klinik sorundur. Bizim çalışmamız, retrospektif ve göreceli olarak az sayıda hasta ile yapılmıştır. Bu nedenle, belirlenen konularda güncel klinik uygulamayı etkileyecek kesin sonuçların çıkarılması için çok daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif çalışmanın yapılması gerekmektedir. Genetik incelemelerin artması ve hedefe yönelik tedaviler sayesinde daha iyi prognostik faktör tayini yapıp artmış sağ kalım süreleri ileride mümkün gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalım, prognostik faktörler.

ABSTRACT

Colorectal cancer incidence and mortality rates vary all over the world. According to the World Health Organization GLOBOCAN database, it is the third most frequently diagnosed cancer in men and the second cancer in women. In 2018, there were approximately 861,000 deaths due to colorectal cancer, and 1.8 million new cases were diagnosed in the same period. Turkey also ranks third in colorectal cancer in both men and women. In recent years, it has been suggested that many factors are associated with survival in patients with colorectal cancer.

The file records of 261 Stage II and Stage III colorectal cancer patients who were followed in Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Medical Oncology Clinic were retrospectively analyzed. Survival analyzes were performed using the Kaplan-Meier method and log rank test. Factors affecting survival time, regional recurrence and distant metastasis were evaluated by multivariate analysis and Cox Regression analysis. $P < 0.05$ value was accepted for the significance of statistical analysis.

95 (36%) of the patients were female and 166 (64%) were male. The mean age of the patients was 64.9. The general follow-up period was 95 months on average. The disease-free survival was on average 78 months. 129 (49%) of the patients were stage II, 132 (51%) were stage III.

In univariate analysis, DM presence, stage, lymph node positivity, PNI, LVI, LNR, surgical margin positivity, preoperative CEA elevation, emergency operation history, grade, tumor location, adjuvant CT treatment were found significant in terms of overall survival. In multivariate analysis, DM presence, stage, lymph node positivity, PNI, LNI, LNR, adjuvant CT treatment were evaluated as independent prognostic parameters that were found significant in terms of overall survival.

In univariate analysis, stage, lymph node positivity, PNI, LNI, LNR, surgical margin positivity, preoperative CEA elevation, and all sites were found to be significant in terms of disease-free survival.

In multivariate analysis, stage, lymph node positivity, PNI, LNI, LNR surgical margin positivity, adjuvant CT therapy were evaluated as independent prognostic parameters that were found significant in terms of disease-free survival.

As seen in our study, the prognosis of patients with colorectal cancer is a rather difficult clinical problem. Our study was conducted retrospectively and with relatively few patients. Therefore, prospective studies involving a larger number of patients are required to draw conclusions that will affect current clinical practice in the specified subjects. Thanks to the increase in genetic examinations and targeted therapies, better prognostic factor determination and increased survival times seem possible in the future.

Key Words: Colorectal cancer, overall survival, disease free survival, prognostic factors

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK) insidansı ve mortalite oranları tüm dünyada belirgin bir şekilde değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veritabanına göre 2018'de 1,8 milyon yeni vaka tanı almıştır. Aynı yıl yaklaşık KRK'a bağlı 881.000 ölüm gerçekleşmiştir. 2018 yılında KRK dünya genelinde erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanserdir (1). Türkiye'de hem kadınlarda hem de erkeklerde kolorektal kanser üçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde yüz binde 23,1 ve kadınlarda ise yüz binde 14,4 sıklığında görülmektedir (2).

Dünya genelinde, bölgesel KRK insidansı 10 kattan fazla değişmektedir. En yüksek insidans oranları Avustralya ve Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da, en düşük oranlar ise Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır (3).

KRK'den ölüm oranları, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer birçok batı ülkesinde 1980'lerin ortalarından bu yana giderek azalmıştır (4-6). Sonuçlardaki bu gelişme, kolon poliplerinin erken saptanması, çıkarılması ve etkili adjuvan tedavilere bağlanmaktadır (7).

5 yıllık sağ kalım analizleri, ülkeler arasında prognostik faktörler hakkında farklı bulgular ortaya koymuştur (8, 9).

Erken evre KRK de 5 yıllık sağ kalım %90 iken ileri evre KRK de %14'lere düşmektedir (7, 10). Son yıllarda yapılan çalışmalarda çok fazla faktör kolorektal kanserli hastalarda prognozla ilişkilendirilmiştir. Çoğu 400'den az hasta içeren çeşitli çalışmaların analizi, ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performans skalası), yüksek laktat dehidrojenaz, lökosit, serum albümin, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), hemoglobin, trombosit gibi çeşitli parametrelerin önemini vurgulasa da her birinin geçerli ve güvenilir prognostik faktörler olarak kabul edilmesinde genel bir fikir birliği oluşmamıştır (11).

Tedavi ve prognozun en sağlam belirleyicileri: lokal tutulum [TNM (Tümör Nod Metastaz)'nin T kategorisi], bölgesel lenf nodu metastazı (TNM evelemesinin N kategorisi), lenfovasküler invazyon (LVI), pozitif cerrahi sınır, ameliyat öncesi CEA (Carcinoembriyonic Antigen) yüksekliği, yüksek tümör derecesi, tümör bulging olarak saptanmıştır (12).

Biz de çalışmamız kapsamında hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, komorbid durumları, sigara, aile öyküsü, vücut kitle indeksi), klinikopatolojik özellikleri (histolojik tanısı, ilk şikayeti, tanı tarihi, operasyon tarihi, evresi, kolonoskopik muayene özellikleri, patoloji sonuçları, metastazın gelişen bölgeleri, progresyon, kemoterapi (KT) rejimi, en son takip tarihi), başvuruda obstrüksiyon veya perforasyon varlığı (elektif veya acil operasyon), cerrahinin tipi, takipte istenmişse mutasyon durumu (MSI-mikrosatelit instabilite) gibi prognostik faktörlerin retrospektif analizini yaparak sağ kalıma etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLON VE REKTUMUN ANATOMİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Kolon Rektum Anatomisi

Kalın bağırsağın anatomisi çekum ve kolonu içerir; bazı yazar ve otörler aynı zamanda anorektumu (rektum ve anal kanal) da dahil etmektedir (13-15). Gastrointestinal (GI) yolun son kısmı olan kalın bağırsağa, lümeni (çapı), ince bağırsakdan (duodenum, jejunum, ileum) daha büyük olduğu için kalın bağırsak denmiştir. İnce bağırsak kalın bağırsaktan daha uzundur. Kalın bağırsak ileoçekal bileşkeden başlayıp anüste sonlanan uzunluğu yaklaşık 130-150 cm'dir, çapı ise 2,5-8,5 cm civarındadır.

Kalın bağırsak; çekum, appendiks, kolon, rektum ve anal kanaldan oluşur. Çekum: Kalın bağırsağın en geniş kısmı olup, sağ iliak fossadan karaciğerin altındaki sağ hipokondriuma dikey olarak yükselen (sağ) kolon ile devamlılık gösterir.

Bir mezenter tarafından periton boşluğunda askıya alınmamasına rağmen, hareket kabiliyeti nedeniyle genellikle intraperitoneal bir yapı olarak kabul edilir.

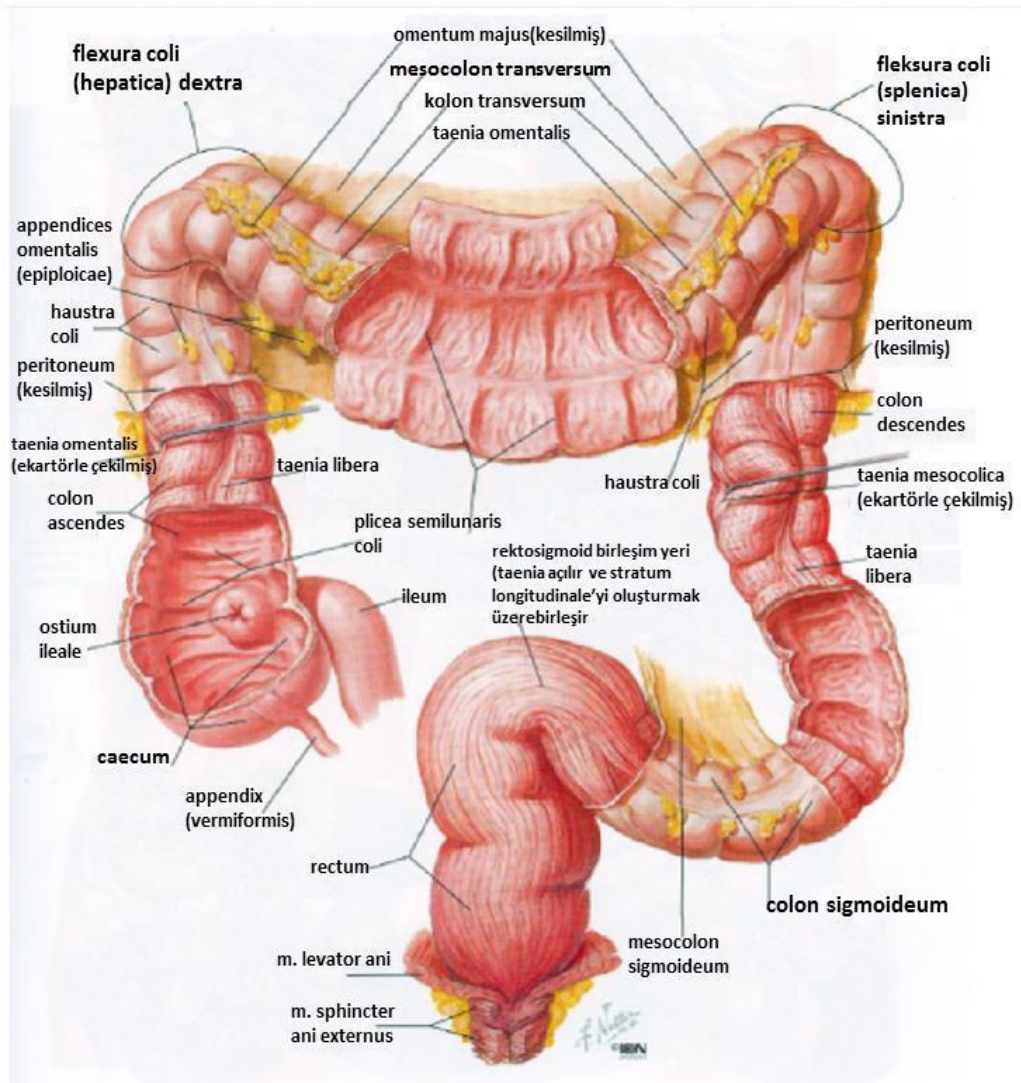
Appendiks, çekuma bağlı dar, içi boş, kör uçlu bir tüp yapıdadır. Appendiksin tabanı, ileoçekal bağlantı noktasının 1-2 cm altındaki çekumun posteromedial duvarında bulunmaktadır.

Çıkan ve inen kolon sekonder retroperitoneal, transvers ve sigmoid kolon intraperitonealdir. Çıkan kolon sağ iliak fossadan karaciğer altına dikey olarak yükselen (sağ) kolondur, yaklaşık 15 cm'dir. Karaciğer altında hepatik fleksurayı oluşturur ve yatay olarak yerleşmiş olan transvers kolon olarak devam eder.

Transvers kolon; ortalama 45-50 cm olup, epigastrium boyunca hepatik fleksuradan splenik fleksuraya doğru transvers şekilde uzanır. İnen kolon: sol lomber bölgeden dikey olarak sol iliak fossaya iner, uzunluğu yaklaşık 25 cm'dir.

İnen kolonu, sigmoid kolon (kolonun en dar kısmı) takip eder. Sigmoid kolon pelvik girişin üstünde başlar ve SIII vertebra seviyesine kadar uzanır. Uzunluğu yaklaşık 40 cm'dir. Çekum ve kolonda tenia adı verilen 3 uzunlamasına kas bandı ve haustra adı verilen birden fazla haustra vardır.

Rektum, kalın bağırsağın kolonu anüse bağlayan son segmentidir. Pelvik boşluğun arka kısmında sigmoid kolonun alt ucundan sakrum ve koksiksin ön yüzeyi boyunca uzanır. Rektum, en geniş noktasında 2,5 inç(6cm) çapında, 8 inç (20 cm) uzunluğunda ve içi boş bir kas tüpüdür (16) (Şekil 1).

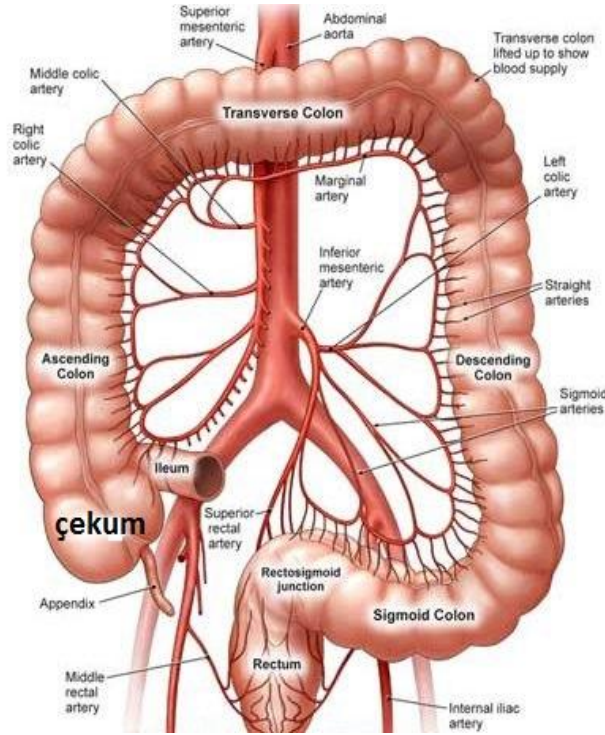


Şekil 1: Kolon ve rektum anatomisi

Anal kanal dentat çizginin 2 cm proksimalinde puborektal kasın oluşturduğu anorektal halkadan başlayıp, dentat çizginin 1,5-2 cm distalinde bulunan anokütanöz çizgiye kadar devam eder (17).

Kolonun arter, ven ve lenfatikleri

Kalın bağırsak ve rektumun kanlanması superior, inferior mezenterik arterler ve ilaca interna arterleri ile olur. Superior mezenterik arter çekumdan transvers kolonun ortalarına olan kadar ki kısmı besler. Inferior mezenterik arter ise transvers kolon son 1/3 kısmından rektumun üst parçasına kadar olan bölümü beslemektedir. Rektumun geri kalan kısmı ise inferior ve orta rektal arterler aracılığıyla olur (Şekil 2).



Şekil 2: Kolon ve rektumun arteriyel dolaşımı

Venöz drenaj ise arterlere paralel olarak seyrederek vena portayı oluştururlar (18). Kalın barsak lenfatikleri epikolik, parakolik, intermeidate ve principal lenf nodları olmak üzere dört ana grupta toplanır, devamında cysterna chyli aracılığıyla venöz sisteme ulaşır (19).

2.1.2. Kolonun Histolojisi ve Embriyolojisi

Kalın bağırsak, gastrointestinal yolunun çoğunda bulunan aynı 4 katmana sahiptir. Mukoza: Epitelyum, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere 3 kısımdan oluşmuştur.

1. Epitelyum: kolumlar epitelyum yapıdadır. Lieberkuhn kriptleri ve goblet hücreleri içerir. Villuslar, ince bağırsakta bulunur, kolonda bulunmazlar.
2. Lamina propria: kapiller, lenfatik kanallar ve inflamatuvar hücreleri içerir.
3. Muskularis mukoza: mukozayı submukozadan ayırır. İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakasından oluşmuştur.

Submukoza: kan damarlarını, Meissner sinir pleksusunu ve gevşek bağ dokusu içerir.

Muscularis propria: iç kısımda sirküler, dış kısımda longitudinal olan iki kas tabakasından oluşur. Taenia coli, dış kaslardan oluşur. Taenia sadece kolonda bulunur, rektumda mevcut değildir. *Auerbach*'ın *Myenterik pleksusu* sirküler ve longitudinal kas tabakasının arasında seyreder.

Seroza: tek katlı kübik ya da yassı mezotelyal hücreleri ve fibroelastik dokuyu içerir. Kolonun retroperitoneol olduğu bölgelerde arka duvarda seroza bulunmaz (20).

Primitif bağırsak; ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut), son bağırsak (hindgut) olmak üzere üçe ayrılır.

Embriyolojik olarak çekum, çıkan kolon, transvers kolonun sağ yarısı midguttan gelişirken, transvers kolonun sol yarısı, inen kolon ve sigmoid kolon, rektum ve anüs hindguttan gelişmiştir. Klinik kullanım kolaylığı açısından ilk kısma sağ kolon son kısma sol kolon denilmektedir (21).

2.1.3. Kolon ve Rektum Fizyolojisi

Kolon, sindirilemeyen gıda maddesinin (kimusun) işlenmesinden sorumludur. Kalın bağırsağın 3 ana işlevi vardır: su ve elektrolitlerin emilmesi, vitaminlerin üretilmesi ve emilmesi, dışkıların oluşturulması ve atılması. Sindirilemeyen maddeler kolona ulaştığında, çoğu besin maddesi ve suyun % 90'ı ince bağırsak tarafından emilmiştir. Çıkan kolonun rolü, geri kalan su ve diğer önemli besinleri emerek dışkı oluşturmaktır. İnen kolon, sonunda rektuma boşaltılacak olan dışkıyı depolar. Sigmoid kolon, içindeki basıncı arttırmak için kasılır, bu da dışkının rektuma ilerlemesine neden olur. Rektum da atılacak olan dışkıyı depolar.

2.1.3.1. Motilite

Kolonda 2 tip hareketlilik vardır, haustral kasılması ve kitle hareketi. Haustra, kolondaki parçalı görünümünü veren kolondaki sakküllerdir. Haustral kasılma, kimus varlığı ile aktive olur ve yiyecekleri bir sonraki haustraya yavaşça hareket ettirir. Aynı zamanda su emilimine yardımcı olmak için kimusu karıştırır. Kitle hareketleri daha güçlüdür ve kimusu hızlı bir şekilde rektuma taşımaya yarar.

2.1.3.2. Elektrolit, suyun absorpsiyon ve sekresyonu

Suyun emilmesi ozmos ile gerçekleşir. Su, elektrolitlerin emilimi ile oluşturulan ozmotik gradiyante yanıt olarak emilir. Sodyum, kolonda sodyum kanalları tarafından aktif olarak emilir. Potasyum lümen içindeki konsantrasyona bağlı olarak emilir veya salgılanır. Klorür iyonları, elektrokimyasal bir gradyant boyunca bikarbonat iyonları ile değiştirilir.

2.1.3.3. Vitaminlerin üretilmesi ve emilmesi

Kolon, bağırsaklarımızı koruyan ve vitamin üreten trilyonlarca bakteri barındırır. Kolondaki bakteriler fermentasyon yoluyla önemli miktarda vitamin

üretir. Biotin de dahil olmak üzere K vitamini ve B vitaminleri, kolon bakterileri tarafından üretilir (22).

2.2. KOLOREKTAL KANSERLER

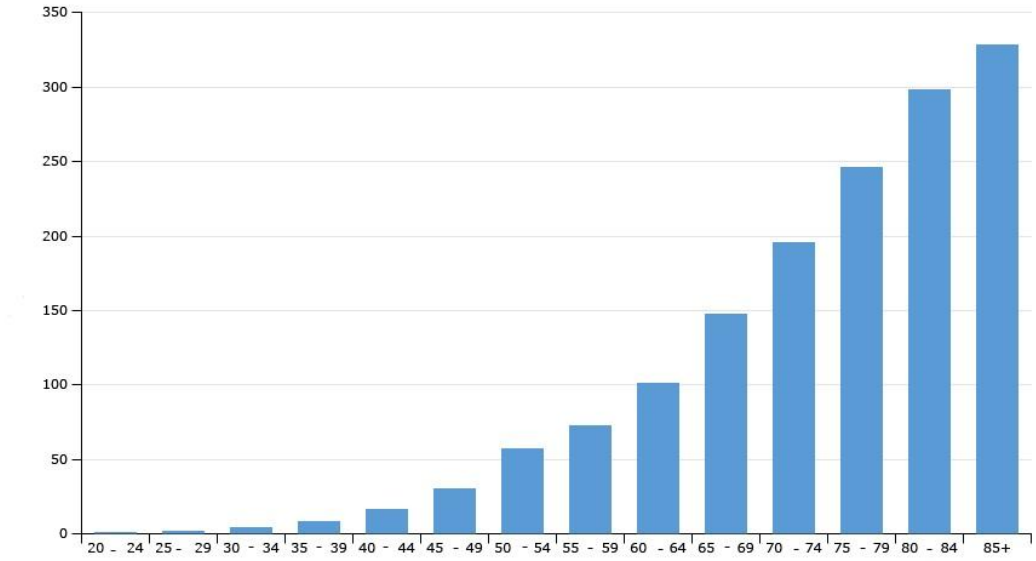
2.2.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser gastrointestinal sistemin (GİS) en sık görülen malignitesidir ve dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (23). Dünya çapında en sık teşhis edilen üçüncü(1.8 milyon vaka, toplamın% 10.2'si) kanserdir ve kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci (881.000 ölüm,% 9.2) sıradadır (24).

İnsidans: Küresel olarak, bölgesel KRK insidansı 10 kattan fazla değişmektedir. En yüksek insidans oranları Avustralya ve Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da, en düşük oranlar ise Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır (3).

Düşük sosyoekonomik statü (SES) KRK ile ilişkilidir. Düşük SES de KRK gelişim riski yaklaşık yüzde 30 artmıştır (25). Fiziksel hareketsizlik, sağlıklı beslenme, sigara içme ve obezite gibi potansiyel olarak değiştirilebilir faktörler, KRK riskinde sosyoekonomik eşitsizliğin önemli bir kısmını (üçte bir ila yarısını tahmin ettiği) açıklamaktadır (25-27). Amerika Birleşik Devletleri'nde, kolorektal kanser insidans oranları yılda yaklaşık yüzde 2 azalmaktadır (28). Diğer batı ülkelerindeki insidans oranları bu dönemde sabit kalmış veya biraz artmıştır. Buna karşılık, kolorektal kanser insidansı, İspanya ve Doğu Asya ve Doğu Avrupa'daki bazı ülkelerde hızla artmıştır (29, 30).

Sporadik kolorektal kanser için yaş önemli bir risk faktörüdür. Kalın bağırsak kanseri 40 yaşından önce nadirdir; görülme sıklığı 40 ila 50 yaş arasında artmaya başlar ve sonraki her on yılda yaşa bağlı insidans oranları artmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3: Yaşla artan KRK insidansı (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program,2004-2013)

United States Surveillance, Epidemiology, and End Results veri tabanından ve diğer kayıtlarından elde edilen daha yeni veriler, kolorektal kanser insidansının 50 yaş altı grupta arttığını, yaşlı gruplarda azaldığını göstermektedir (4, 31, 32)

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 50 yaşın altındaki erkek ve kadınlarda KRK insidansı, 1992'den 2013'e kadar yılda yüzde 2 oranında artmıştır. Bazı kayıtlar, 20 ila 39 yaşlarındaki genç yetişkinler arasında artış rapor etse de, bu yaş grubundaki insidans 50 yaş ve üstündeki yetişkinlerden çok daha düşüktür (33, 34). Bu artış ağırlıklı olarak sol kolon ve rektum kanserinden kaynaklanmaktadır (35). 50 yaşın altındaki KRK teşhisi konanların yüzde 86'sından fazlası semptomatiktir ve hastalık daha ileri evrelerde teşhis edilmektedir (32, 36, 37). Çekum ve sağ kolon kanser insidansı dünya çapında artmaktadır (38, 39). KRK'ların yerleşimindeki bu değişiklik, tanı ve tedavideki gelişmelerle ve distal kolondaki adenomatöz poliplerin çıkarılmasıyla meydana gelmektedir.

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Çevresel ve genetik faktörler KKK riskini artırabilir (40). Genetik yatkınlık, riskte anlamlı artışa neden olsa da, KKK'nın çoğu ailesel değildir. Kolorektal kanserlerin çoğu sporadiktir (41, 42). Lynch sendromu(herediter non-polipozis colorectal cancer [HNPKK]) gibi ailevi kanser sendromları tüm kolon ve rektal kanserlerin sadece %2-5'ini temsil etmektedir (42, 43).

Ülseratif kolit ve Crohn gibi inflamatuvar hastalıklar, artmış kolorektal kanser riski ilişkilidir, ancak bu durum tüm vakaların sadece %1-2'sini oluşturmaktadır (41, 44, 45).

2.1.2.1. Genetik faktörler

Kalıtsal Kolorektal kanser sendromları

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve Lynch sendromu, ailesel kolorektal kanser sendromlarının en yaygındır, ancak bu iki durum KKK vakalarının sadece yaklaşık yüzde 5'ini oluşturur, bu %5'in de çoğunluğu Lynch sendromudur (46-48).

Adenomatöz polipoz sendromları

FAP: Ailesel adenomatöz polipozis ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve atenüe ailesel adenomatöz polipoz [AFAP]) KKK'nın %1'inden daha azını oluşturur. Tipik FAP'ta çocukluk döneminde çok sayıda kolon adenomu görülür. Semptomlar ortalama 16 yaş civarında başlar ve 45 yaşına kadar tedavi edilmeyen bireylerin yüzde 90'ında kolon kanseri gelişir. FAP, 5 kromozom üzerinde bulunan adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyonlarından kaynaklanır. Aşkenazi Yahudi nüfusunun yaklaşık %6 ila 8'inde mevcut APC gen varyantı bulunmaktadır (49, 50).

MUTYH ilişkili polipozis (MAP): MAP, baz eksizyon onarım geni mutY homologunda (MUTYH) mutasyonlar sonucunda oluşan otozomal resesif bir sendromdur. MAP fenotipi değişkendir, ancak 500'den az adenom ile ortaya çıkabilir.

Lynch sendromu: Lynch sendromu veya HNPCK, FAP'tan daha yaygındır. Kolon adenokarsinomlarının yaklaşık yüzde 3'ünü oluşturur. Otozomal dominant bir sendromdur. Lynch sendromu, DNA tamir onarım (MMR) genleri hMLH1, hMSH2, hMSH6 veya hPMS2'da mutasyonu olan aileler için kullanılmaktadır.

Lynch sendromlu hastalarda gelişen kolorektal tümörler, sağ tarafta yerleşim gösterirler. Bu hastalar daha genç yaşta tanı almaktadırlar. Ortalama tanı yaşı yaklaşık 48 dir ancak bazı hastalar 20'li yaşlarında tanı almaktadırlar. Lynch 1 ve Lynch 2 olmak üzere iki alt tipi mevcuttur. Lynch 1'de kolonda senkron ve metakron kanserler mevcutken, Lynch 2'de kolona ek olarak endometrium, over, mide, incebağırsak, pankreas ve üriner sistem kanserleri olabilmektedir.

Ailesel meme ve over kanser sendromu

Otozomal dominant kalıtım paterni ile karakterizedir. Meme, over, fallop tüpleri, prostat ve pankreas gibi diğer organların tümörlerinin insidansında artış ile karakterize bir sendromdur. BRCA taşıyıcılarında KRK riski ile ilgili veriler tutarsız olmasına rağmen, 18 kohort ve vaka-kontrol çalışmasının bir meta-analizi, BRCA1 taşıyıcılarının KRK için yüksek bir riske sahip olduğunu göstermiştir(51).

KRK Aile Öyküsü ya da Adenomatöz Polip

KRK öyküsü veya kolonda adenomatöz polipleri olan hastalar, gelecekte kolon kanserinin gelişimi için risk altındadır. Villöz veya tubulovillöz histoloji, yüksek dereceli displazi ve büyük adenomatöz polipler (> 1 cm) KRK riskini artırmaktadırlar (52). Birinci derecede akrabasında KRK öyküsü olan kişilerde risk yaklaşık iki kat artmaktadır (53).

Adenomatöz kolon polipli bir aile üyesi olan hastaların da adenom veya kanser için artmış riski bulunmaktadır (53). Bazı Amerika klavuzları, 60 yaş altında adenom öyküsüne sahip ya da iki tane birinci derece akrabasında adenom bulunan aileler için 40 yaşında tarama önermektedir (54).

2.1.2.2. İnflamatuvar barsak hastalığı

Ülseratif kolit

Kronik ülseratif kolit ve kolon kanseri arasında kolerasyon olup, ülseratif kolitin tutulum genişliği, süresi ve aktivitesi önemli belirleyicilerdir. Pankolit hastalarında, genel popülasyona kıyasla 5-15 kat risk artışı, sol kolon ile sınırlı olan hastalığı olanlarda ise yaklaşık üç kat riskle ilişkilidir. Sadece proktit veya proktosigmoidit olanlarda risk artışı görünmemektedir (55).

Crohn hastalığı

Çok daha az veri olmasına rağmen, çalışmalarda Crohn hastalığına bağlı pankolit hastalarının, ülseratif kolitin pankoliğine benzer riski olduğu görülmüştür.

2.1.2.3. Abdominopelvik radyasyon

Abdominopelvik radyasyon tedavisi alan kanser hastaları, sonraki gastrointestinal neoplazmlar için özellikle de KKK açısından artmış risk altındadır (56). Prostat kanseri için radyasyon tedavisi alan hastalarda rektal kanser riski artmıştır (57).

2.1.2.4. Diyet

Kırmızı et ve işlenmiş et

Uzun süreli kırmızı et veya işlenmiş et tüketmek, özellikle de sol taraflı KKK riskini artırmaktadır (58). Yüksek sıcaklıkta pişirmenin (barbekü, tavada kızartma), proteinlerden üretilen poliamatik hidrokarbonların ve diğer kanserojenlerin ortaya çıkması sebebiyle, riski artırdığı gösterilmiştir (59).

2.1.2.5. Metabolik hastalıklar

Kistik Fibrozis:

Kistik fibrozlu hastalarda yüksek KRK riski vardır (57).

Akromegali

Çoğu çalışma, kolon adenomlarının ve KRK'nın akromegalide artmış olduğunu göstermektedir (60).

Renal Transplantasyon

Böbrek nakli, uzun süreli immüsupresyon sebebiyle KRK riskinde artışa neden olmaktadır (61).

Obezite

Obezite KRK için bir risk faktörüdür (62).

Diabetes mellitus ve insülin direnci

Diyabetes mellitus(DM), KRK için yüksek risk nedenidir (63). 14 çalışmanın bir meta-analizi diyabetliler arasında kolon kanseri riskinin diyabetik olmayanlardan yaklaşık yüzde 38, rektal kanser için yüzde 20 daha yüksek bulunmuştur (64). Diyabeti KRK'ya bağlayan olası bir hipotez hiperinsülinemidir, çünkü insülin kolon mukozal hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolon tümör hücrelerini uyarır (65-67).

Androjen tedavisi

Surveillance, Epidemiology, and End Results Reporting (SEER)/Medicare veritabanına dahil olan 67 yaş ve üstü prostat kanseri olan 107.859 erkeğin gözlemsel sonuçları, uzun süreli androjen tedavisinin KRK riskini artırdığını düşündürmektedir (68).

Kolesistektomi

Kolesistektomi ile sağ taraflı kolon kanseri arasındaki ilişki çalışmalarda gösterilmiştir. 278.460 kolesistektomili hastayı içeren çalışmada; hastalar takip

edilmiş, hastaların sağ taraflı kolon kanseri riskinde artış görülmüştür (standart insidans oranı 1.16), ancak distal kolon kanseri için bu risk saptanmamıştır (69). Kolesistektomi sonrası safra asidi bileşimindeki değişiklikler bu riskle ilişkilidir (70, 71).

2.1.2.6. Irk ve cinsiyet

Afro-amerikalılar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm etnik gruplar içinde en yüksek kolorektal kanser oranlarına sahiptir. KRK'nın mortalitesi Afro-amerikalılarda, beyazlarda olduğundan yaklaşık yüzde 20 daha fazladır (72). Hem American College of Gastroenterology (ACG) hem de American Society for Gastrointestinal Endoscopy Derneği (ASGE), Afro-amerikalılarda KRK taramasının 45 yaşında başlamasını ve kolonoskopinin tercih edilen tarama testi olmasını önermektedir (73).

KRK mortalitesi erkeklerde kadınlara göre yaklaşık yüzde 25 daha yüksektir. Kadınlarda hem kolon adenomları hem de KRK'in daha proksimal bir dağılımı olduğu görülmektedir (74). ABD'de derneklerin hiçbirisi taramanın cinsiyete göre belirlmesini önermemektedir, ancak bazı kurumlar bunun dikkate alınması gerektiğini (75) ve sigmoidoskopinin kadınlarda yetersiz bir tarama testi olduğunu ileri sürmüştür (74).

2.1.2.7. Tütün

Sigara içimi, KRK kaynaklı insidans ve mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir. 106 gözlemsel çalışmanın meta analizi, sigara içenlerde, sigara içmeyenlere kıyasla artmış risk olduğunu göstermiştir (76).

2.1.2.8 Alkol

Alkol tüketiminin KRK riskini artırdığı birkaç çalışmada gösterilmiştir. 27 kohort ve 34 vaka-kontrollü çalışmasının meta analizinde, günde 2 veya daha fazla kadeh alkol tüketimi artmış risk olarak tespit edilmiştir. Ancak hafif içiciler de bu

risk gözlenmemiştir (77). Artan risk, alkol tarafından folat emiliminin azalması ve düşük folat alımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (78, 79).

2.1.2.9. Diğer risk faktörleri

Koroner kalp hastalığının varlığı, artmış KRK ve ileri adenom riski ile ilişkilendirilmiştir (80).

Mesane ameliyatından sonra üreterokolik anastomoz, üreter ağzının çevresinde artmış neoplazi riski ile ilişkilidir (81).

Birçok bakteriyel ve viral ajan(*Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, JC virüsü, insan papilloma virüsü [HPV], *Fusobacterium*, *E.coli*'nin patojen suşları ile kolonizasyon) KRK riskini artırdığı belirtilmiştir (82-85).

2.1.3. Koruyucu Faktörler

Fiziksel aktivite

Gözlemsel veriler, mesleki olarak veya boş zamanlarda yapılan düzenli fiziksel aktivitenin KRK'dan korunma etkili olduğunu göstermektedir (86).

Diyet

Birçok epidemiyolojik çalışma, meyve ve sebzelerin yüksek olduğu bir diyet ile KRK'dan korunma arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (87-89).

Lif

Beş büyük epidemiyolojik çalışmada yüksek lif alımı ile kolon adenomu ve KRK riskinde azalma olduğu bildirilmiştir (90).

Folik asit ve folat

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, folatın kolon dahil birçok dokuda kanser yollarını inhibe ettiğini göstermiştir (91).

B6 Vitamini (piridoksin)

Mevcut veriler, yüksek B6 vitamini (piridoksin) alımı ile KKK riskinin azaldığını göstermiştir.

Kalsiyum ve süt ürünleri

Bir başka olası koruyucu faktör, diyetle veya tamamlayıcı olarak kalsiyum alımının artırılmasıdır (92).

American College of Gastroenterology kolon adenomlarının primer veya sekonder önlenmesi için kalsiyum takviyesi önerilmiştir (93).

Vitamin D

Gözlemsel çalışmalar (kesitsel çalışmalar ve özellikle uzun vadeli prospektif çalışmalar) düşük D vitamini düzeyi ile KKK dahil birçok kanser riski arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (94). D vitamini ve metabolitleri, kolorektal kanser patway inhibitörlerine benzer olarak işlev görmektedirler (95).

Magnezyum

İsveç'te yapılan popülasyon temelli bir çalışmada, magnezyum alımı ile kadınlarda KKK riski arasında ters bir ilişki bulunmuştur (96).

Sarımsak

Sarımsak, Dünya Kanser Araştırma Fonu / Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü tarafından olası bir koruyucu faktör olarak gösterilmiştir (97). KKK hastalarının bazı gözlemsel çalışmalarında ve laboratuvar çalışmalarında sarımsak tüketimi, kolon adenom riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (98).

Balık tüketimi

22 prospektif kohort ve 19 vaka kontrol çalışmasının bir meta analizi, balık tüketimi yüksek olan bireylerde genel olarak daha düşük bir KKK insidansı bulmuştur (99).

Kahve Tüketimi

Gözlemsel çalışmalar, kahve tüketimi ile KRK riski arasındaki ilişkiye dair çelişkili kanıtlar bulmuştur.

Aspirin ve NSAID'ler

Birçok çalışma ve analiz, aspirin ve diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) kolon adenomlarının ve kanserin gelişmesine karşı koruduğunu göstermiştir.

Lynch sendromunda aspirinin 600 mg/gün koruyucu bir etkisi olduğuna dair kanıtlar da CAPP2 çalışmasında gösterilmiştir (100).

Statinler

Pravastatin ve simvastatinin koroner arter hastalığı için yararını değerlendiren iki büyük klinik çalışmada kolon kanseri insidansında hafif bir azalma gözlenmiştir (101, 102).

2.1.4 Kolorektal Kanser Patolojisi ve Moloküler Mekanizma

Makroskopik Görünüm

Ülsero-infiltratif: Anüler tutulum gösterirler. Transvers kolon, inen kolon ve rektumda daha sık görülürler. Hızlı bir gelişim gösterirler.

Polipoid: Kolon lümenine doğru büyüme paterni gösterirler. Ülseratif tiplere göre kıyaslandığında prognozu daha iyidir.

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

Histolojik Sınıflandırma

Adenokarsinom:

- Kribriform Komedo tip adenokarsinom
- Medüller karsinom
- Mikropapiller karsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Serrated adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

İğsi hücreli karsinom

Skuamöz hücre karsinom

Undiferansiye karsinom

Adenokarsinom derecelendirmesi, tümör dokusunda tübül oluşumunu ve hücrel dizilime göre yapılmaktadır. Hastaların %15-20'si grade I ya da iyi diferansiyedir. Grade II veya orta derecede diferansiye en sık görülen patolojik evredir, %60-70 oranında görülür. Grade III ya da az diferansiye %15- 20 oranında görülür.

Müsinöz Adenokarsinom:

Tanısı için tümör dokusundaki musinöz kompenet %50'yi geçmelidir. Nadir görülmektedir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda bu gruba dahil edildiğinde, toplam sıklık %10'lara ulaşabilmektedir.

Skuamoz Hücreli Karsinom:

Sıklığı %1 civarındadır. Kötü prognozludur.

Diğerleri: Karsinoid tümörler, lenfomalar ve sarkomlardır.

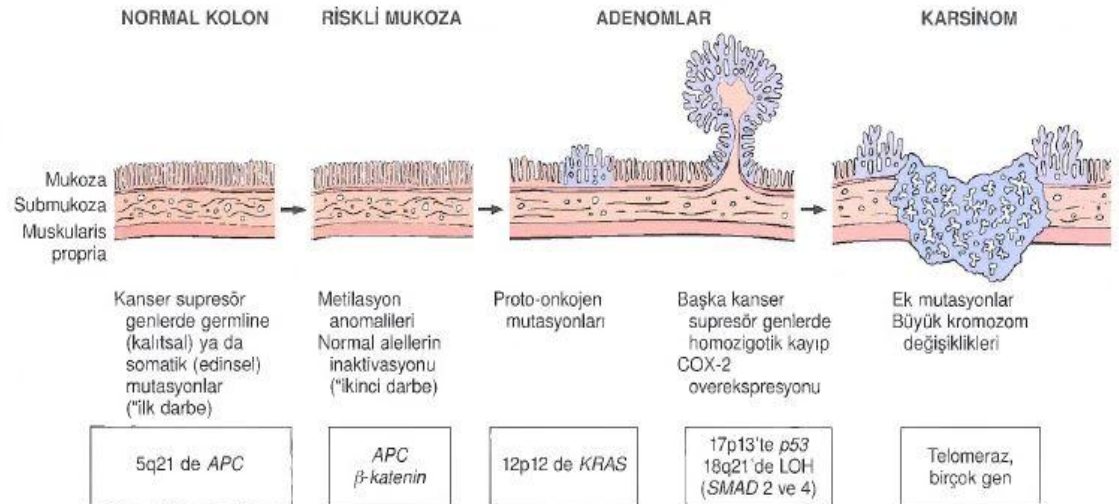
Kolorektal Karsinogenezisin Moleküler Mekanizması

Kolon epitelinin adenoma, invaziv kansere ve metastatik kansere dönüşümü Vogelstein ve Fearon tarafından tanımlanmıştır. Kolondaki adenomatöz bir polipin invaziv kansere dönüşümü yaklaşık 5-10 yıl arası sürmektedir. Kolon adenokarsinomlarına yol açan moleküler olaylar kombinasyonu heterojendir ve hem genetik hem de epigenetik anomalileri kapsar. En az iki adet genetik yolak tanımlanmıştır: Artmış WNT sinyaline yol açan sorunların olduğu APC/ β - katenin yolağı ve DNA mismatch tamirinde kusurlar ile ilişkili olan mikrosatellit instabilitesi yolağı.

APC/ β -katenin yolağı

Sporadik kolon tümörlerinin yaklaşık %80'inde söz konusu olan klasik adeno-karsinom sekansı, tipik olarak neoplastik sürecin erken dönemlerinde APC tümör supresöründe gerçekleşen mutasyon ile ilişkilidir.

Adenomun gelişebilmesi için, APC geninin her iki kopyasının da mutasyon ya da epigenetik olaylarla inaktive olması gereklidir. APC, WNT sinyal yolağının bir komponenti olan β -kateninin negatif bir düzenleyicisidir (Şekil 4).



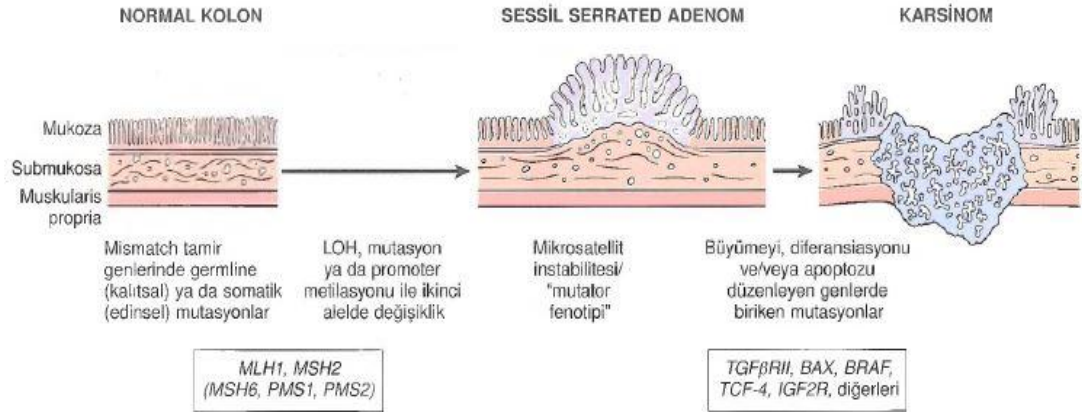
Şekil 4: Adenom-karsinom sekansında morfolojik ve moleküler değişiklikler

APC proteini normalde β -katenine bağlanarak onun yıkımını sağlar. APC'de fonksiyon kaybı olduğunda β -katenin birikerek nükleusa geçer ve burada proliferasyondan sorumlu olan *MYC* ve *siklin D1* gibi transkripsiyon genlerini aktive eder. Bunu, bir takım ek mutasyonlar izler. Bunlar arasında, büyümeyi hızlandıran ve apoptozu engelleyen aktive edici *KRAS* mutasyonları da vardır. *KRAS* mutasyonunun geç dönem olaylardan biri olduğu sonucu, çapı 1 cm'den küçük adenomların %10'undan azında, çapı 1 cm'den büyük adenomların %50'sinde ve invaziv adenokarsinomların da %50'sinde *KRAS* mutasyonu olduğu bulgusu tarafından desteklenmektedir. Neoplastik progresyonda, TGF- β sinyalizasyonunda efektör olan SMAD2 ve SMAD4'ü kodlayan tümör supresör genlerde de mutasyon vardır. TGF- β sinyali normalde hücre siklusunu inhibe ettiğinden, bu genlerin kaybı kontrolsüz hücre artışına yol açar. Tümör supresör *TP53* kolon kanserlerinin %70-80'inde mutasyona uğramıştır. Ancak bu gen adenomlarda nadiren etkilenmiştir. Bu durum, *TP53* mutasyonunun tümör gelişiminin geç aşamalarında gerçekleştiğini göstermektedir. *TP53* ve diğer tümör supresör genlerdeki "fonksiyon kaybı" genellikle kromozom delesyonları nedeniyle meydana gelir. Burada APC/ β -katenin yolağının başlıca özelliği olan kromozom instabilitesi dikkat çekicidir. Diğer taraftan, tümör supresör genleri, bazı genlerde promoter ya da transkripsiyon başlangıç noktasını içeren 5' bölgesi olan CpG adalarının metilasyonu ile de susturulabilir. Lezyonlar ilerledikçe telomeraz ekspresyonu da artar.

Mikrosatellit instabilitesi yolağı

DNA mismatch tamir kusuru olan hastalarda mikrosatellit tekrarlarında mutasyonlar birikir. Bu duruma mikrosatellit instabilitesi adı verilmektedir. Bu mutasyonlar genellikle sessizdir. Çünkü mikrosatellitler tipik olarak kodlamaya katılmayan bölgelerde lokalizedir. Ancak, bazı mikrosatellit dizileri, tip II TGF- β reseptörü ya da proapoptotik protein BAX gibi proteinleri kodlayan genler gibi hücre büyümesinin regülasyonu ile ilgili genlerin kodlama ya da promoter bölgelerinde lokalizedir. TGF- β kolon epitel hücre proliferasyonunu inhibe ettiğinden, mutant tip II TGF- β reseptörünün kontrolsüz hücre artışında rolü vardır. BAX kaybı ise genetik olarak anormal klonların hayatta kalmasını sağlar. *BRAF* onkogenindeki mutasyonlar ve CpG adalarındaki hipermetilasyon ile belirli gen gruplarının susturulması, DNA

mismatch tamir kusuru yoluyla gelişen kanserlerde siktır. Bunun tam tersi, *KRAS* ve *TP53* tipik olarak mutasyona uğramamıştır. Sonuçta, mikrosatellit instabilitesi, *BRAF* mutasyonu ve *MLH1* gibi belli hedeflerin metilasyonunun kombinasyonu karsinogenez yolağının işaretleridir (Şekil 5).



Şekil 5: Kolon karsinogenezinin mismatch tamir yolağındaki morfolojik ve moleküler değişiklikler

2.1.5. Klinik Bulgular

Kolorektal kanserli (KRK) hastalar üç şekilde başvurabilir:

- Şüpheli semptomlar ve/veya bulgular
- Rutin tarama ile keşfedilen asemptomatik bireyler
- Perforasyon, peritonit, obstriksüyon veya nadiren akut gastrointestinal kanama ile acil başvuru.

Erken evre kolon kanseri olan hastaların çoğunda hiçbir belirti yoktur ve bu hastalar tarama sonucunda teşhis edilir. KRK semptomları tipik olarak tümörün lümen veya bitişik yapılara büyümesinden kaynaklanır ve sonuç olarak semptomalar genellikle nispeten ileri evrelerdeki KRK'yı yansıtır.

2.1.5.1. Lokalize tümörün belirtileri

KRK ile ilişkili tipik semptom ve bulgular hematokezya, melena, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve bağırsak alışkanlıklarında bir değişiklikleri içerir. Daha az sıklıkta ortaya çıkan semptomlar arasında abdominal distansiyon ve/veya tıkanıklığın göstergesi olabilen bulantı ve kusma bulunur.

Semptomatik hastalar arasında klinik belirtiler de tümör yerine bağlı olarak değişir: Bağırsak alışkanlıklarındaki bir değişiklik, sol taraflı KRK için sağ taraflı KRK'lerden daha sık görülen bir semptomdur. Hematokezya, sağ taraflı kolon kanserinden daha çok rektosigmoidden kaynaklanır. Demir eksikliği anemisi sağ taraflı KRK'lerde daha sık görülür. Çekum ve çıkan kolon tümörleri, diğer kolon bölgelerindeki tümörlerden dört kat daha yüksek ortalama günlük kan kaybına (yaklaşık 9 ml/gün) sahiptir (103, 104).

Karın ağrısı tüm bölgelerde ortaya çıkan tümörlerden olabilir; bu ağrı kısmi bir tıkanıklık, peritoneal yayılım veya genel peritonite yol açan bağırsak delinmesinden kaynaklanabilir. Rektum kanseri tenesmus, rektal ağrı ve dışkı kalibresinde azalmasına neden olabilir.

2.1.5.2. Semptomlara bağlı kanser riski

15 çalışmanın meta analizi, KRK tanısı için bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, anemi, kilo kaybı, ishal, karın ağrısı gibi semptomların duyarlılığının zayıf olduğu ve özgüllüğün sınırlı olduğu sonucuna varmıştır. Koyu kırmızı rektal kanama ve muayenede ele gelen kitle varlığı için özgüllük yüzde 95'ten fazladır.

2.1.5.3. Metastatik hastalık

Hastalar ayrıca metastatik hastalık semptomları ile başvurabilirler. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde başvuru anında uzak metastatik hastalık vardır (105). Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken

tokluk, supraklaviküler lenfadenopati veya periumbilikal nodüllerin varlığı genellikle gelişmiş, sıklıkla metastatik hastalığa işaret eder.

Atipik başvurular

Sebebi Bilinmeyen ateş, intrabdominal, retroperitoneal veya intrahepatik apseler (106), çevre dokulara fistülizasyon sonucu: pnömatüri, Streptococcus bovis bakteriyemisi ve Clostridium septicum sepsisi literatürde tanımlanmıştır (107).

2.1.6. Tanı ve Tarama

Kolorektal kanser tanısı, genellikle kolonoskopi sırasında veya cerrahi bir örnekten elde edilen bir biyopsinin histolojik incelemesi ile konur.

2.1.6.1. Kolonoskopi ve fleksible sigmoidoskopi

Kolonoskopi KRK için en doğru ve çok yönlü tanı testidir. Kolonoskopi ile kalın bağırsak boyunca lezyonları lokalize edebilir ve biyopsi yapılabilir, senkron neoplazmları tespit edebilir ve polipler çıkarılabilir.

Deneyimli gastroenterologlar asemptomatik KRK hastalarını kolonoskopik muayenede atlama oranları yüzde 2 ila 6 arasında değişmektedir, tanı alamayan kanserler ise en sık kolonun sağ tarafından kaynaklı tümörlerdir (108).

Senkron KRK'ların yüksek sıklığı nedeniyle, fleksible sigmoidoskopi genellikle KRK olduğundan şüphelenilen bir hasta için yeterli bir tanı çalışması olarak kabul edilmez. Rektumda ele gelen bir kitle tespit edildiğinde tercih edilebilir. Bu gibi durumlarda, senkron polipler ve kanserler için kolonoskopiye ihtiyaç duyulacaktır.

2.1.6.2. BT (Bilgisayarlı Tomografi) kolonografisi

Sanal kolonoskopi olarak da adlandırılır. BT kolonografisi, hava ile dolu distandü kolonun bilgisayarla simüle edilmiş bir endolüminal perspektifini sağlar. BT kolonografisinde gaita, polipleri simüle edebildiğinden, bağırsak hazırlığı gerektirir.

2.1.6.3. İlk tanı testi

Mevcut veriler, BT kolonografisinin, KRK'yi düşünülen hastalarda kolonoskopiye benzer sensitiviteye sahip olduğunu ve daha az invaziv bir alternatif sunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, kolonoskopinin lezyonun çıkarılmasına, biyopsisine izin verdiği gözönüne alındığında, kolonoskopi, KRK'yı düşündüren semptomların araştırılmasında altın standart olmaya devam etmektedir.

2.1.6.4. PILLCAM 2

KRK taraması için bir kolon kapsülüdür. European Medicines Agency (EMA) in Europe ve US Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, kolonoskopisi tamamlanamayan hastalarda kullanım için onaylanmıştır.

2.1.6.5. Laboratuvar testleri

KRK sıklıkla demir eksikliği anemisi ile ilişkili olmasına rağmen, yokluğu hastalığı dışlamaz ve diğer rutin laboratuvar testleri için tanısal bir rol yoktur.

2.1.6.5.1. Tümör markerları (TM):

CEA dahil olmak üzere tümör markerları, benign hastalık ve erken evre hastalık için düşük hassasiyete sahiptirler (109). Bir meta analiz, KRK tanısı için

CEA'nın duyarlılığının sadece yüzde 46 olduğu göstermiştir (110). CEA'nın yarılanma süresi 2-8 gündür, post-op 7-8 haftalarda normal aralığa geriler.

2.1.6.5.2 Gaitada gizli kan (GGK):

GGK'nın duyarlılığı %30-90, özgüllüğü %90-99 arasındadır (111). Geçerliliğinin yüksek olması için farklı zamanlarda üç kez yapılması önerilmektedir.

Tanı konulduktan sonra hastalığın evresine karar vermek için tam bir hikâye, fizik muayene, laboratuvar testleri, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

2.1.7. Evreleme

American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemini KRK için önermektedir. Duke'un sınıflandırması ve Astler-Coller evrelendirilmesinin kullanılması önerilmemektedir.

Bu sınıflamaya göre:

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör kanıtı yok

Tis: İn situ displazi ya da intramukozal karsinom

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze ancak onu aşmamış

T3: Tümör muskularis propriayı aşmış

T4: Tümör çevre organlara ya da viseral peritona invaze

T4a: Tümör visseral peritonu invaze etmekte.

T4b: Tümör komşu organ ya da yapılara invazyon göstermekte.

Bölgesel Lenf Nodu (N)

Nx: Lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: 1-3 bölgesel lenf nodu metastazı mevcut (lenf nodlarında tümör ≥ 0.2 mm), ya da tüm lenf nodları negatiftir olup tümör depositi mevcuttur.

N1a: 1 lenf nodu pozitif

N1b: 2-3 lenf nodu pozitif

N1c: Tüm lenf nodları negatif, Subseroza, Mezenter, Nonperitoneal perikolik veya perirektal / mesorektal dokularda tümör depositleri bulunmaktadır.

N2: 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı mevcut

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölgeye veya organda

M1b: Peritoneal metastaz olmaksızın iki ya da daha fazla bölgeye ya da organa metastaz

M1c: Tek başına ya da diğer organ metastazı ile birlikte olan peritoneal metastaz

Tablo 1: TNM sınıflaması

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1,T2	N0	M0	1
T3	N0	M0	2A
T4a	N0	M0	2B
T4b	N0	M0	2C
T1-2	N1/N1c	M0	3A
T1	N2a	M0	3A
T3-T4a	N1/N1c	M0	3B
T2-T3	N2a	M0	3B
T1-T2	N2b	M0	3B
T4a	N2a	M0	3C
T3-T4a	N2b	M0	3C
T4b	N1-N2	M0	3C
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	4A
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	4B
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	4C

Histolojik Grade (G)**Gx:** Grade değerlendirilemiyor**G1:** İyi diferansiye**G2:** Orta derecede diferansiye**G3:** Kötü diferansiye**G4:** Andiferansiye**2.1.8. Kolorektal Kanserlerde Tedavi**

Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri, KRK'nın lokalizasyonu ve evresine göre tek başlarına veya kombine şekilde uygulanabilir. Metastaz yoksa ilk uygulanacak ve esas tedavi cerrahidir. KRK'da karaciğerde metastaz olması tümörün cerrahi olarak çıkarılmasına engel teşkil etmez.

2.1.8.1. Cerrahi

Tümörden 2 cm distal ve proksimaldeki temiz alanların çıkarılması yeterli sayılmaktadır. Doğru patolojik evreleme için en az 12 lenf nodu diseke edilmelidir.KRK'da cerrahi, tümörün lokalizasyonuna göre değişir.

1. Sağ hemikolektomi
2. Sol hemikolektomi
3. Transvers kolektomi
4. Sigmoid kolon rezeksiyonu
5. Total abdominal kolektomi

Rektum Kanserinde Cerrahi Yöntemler

Esas amaç tümörün sağlam cerrahi sınırlarla eksize edilmesidir.

1. Aşağı anterior rezeksiyon (LAR)
2. Abdominoperineal rezeksiyon (APR)
3. Lokal eksizyon (Transanal eksizyon, transanal endoskopik mikrocerrahi, endokaviter radyasyon)
4. Fulgurasyon
5. Laser fotokoagülasyon
6. Kolostomi

2.1.8.2. Kolorektal kanserlerde kemoradyoterapi

Kemoradyoterapi, neoadjuvan, adjuvan veya palyatif amaçlı uygulanabilmektedir. Adjuvan tedavideki hedef nüks oranlarını azaltmak ve uzun sağ kalımı artırmaktır. KRK hastalarının yaklaşık %30'da lokal ve uzak nüksler görülebilmektedir. Metastazlar, cerrahi uygulandığı sırada zaten var olan mikro metastazlardan gelişir. Adjuvan kemoterapinin amacı bu mikro metastazları yok etmektir. Kolon kanserinde adjuvan radyoterapi tercih edilmemektedir. Rektal

kanserlerde uygulanan neoadjuvan kemoradyoterapinin faydası tümörün küçülmesi, rezektabilite ve sfinkter koruyucu cerrahi şansının yükselmesi, kanser evresinin gerilmesi için yapılmaktadır.

Cerrahi sonrası erken evre hastalıkta ve lenf nodu pozitif olan hastalar için altı aylık adjuvan fluorourasil uygulaması %10-15’lik sağ kalım artışı sayesinde ölüm riskini %30 geriletmiştir(112). Oral flouropirimidin olan kapesitabin de benzer etkinliğe sahiptir.

KRK’da adjuvan kemoterapi prensipleri:

1. Evre I ve düşük riskli Evre II hastalık adjuvan tedavinin yeri yoktur.
2. Yüksek riskli Evre II hastalar 5-FU/LV, tek ajan Kapesitabin veya okzalipatin-5-FU/LV (FOLFOX, FLOX) tedavi adayıdır.
3. Evre III hastalık(lenf nodu pozitif) cerrahi sonrası 6 aylık adjuvan tedavi elzendir. Önerilen rejimler okzalipatin-5FU/LV (FOLFOX, FLOX), kapesitabin-okzalipatin kombinasyonudur. Tek başında 5FU/LV ve kapesitabin bu hastalar için yeterli değildir.
4. Adjuvan tedavide irinotekan, bevacizumab ve cetuksimabının yeri yoktur.

Metastatik hastalıkta semptomlara yönelik olup tümör büyümesini engellemek ve genel yaşam süresini uzatmak temel hedeftir. Metastatik hastalıkta tedavi bireyselleştirilmelidir.

Metastatik KRK’da 5 yıllık sağ kalım oranları %10’ların altına kadar inmektedir. Kemoterapi protokollerine hedefe yönelik ajanlarının da dahil olmasıyla 24-28 aylara varan toplam sağ kalım süreleri elde edilmiştir (113).

2.1.9. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserin rezeksiyonu sonrası prognozun en önemli göstergesi başvuru sırasındaki patolojik evredir. Başvuru sırasında patolojik evrenin dışında, KRK için en önemli prognostik belirleyicileri, lenfovasküler ve perinöral invazyon,

grade derecesi, preoperatif serum karsinoembriyonik antijen, mikrosatellit instabilitesi, RAS ve BRAF mutasyonlarıdır.

2.1.9.1. Tümör boyutu ve derinliği

Toplam boyut >4,5 cm kötü sonuç için bağımsız bir belirleyicidir, fakat bu değer tümörün kolondaki lokalizasyonuna göre değişmektedir. Sağ kolonda daha büyük değerler iken sol kolona doğru azalma göstermektedir. Bu durum rektal tümörler için geçerli değildir (114).

Tümör penetrasyon derinliği sağ kalımı bağımsız olarak etkiler. Serozal tutulum kötü prognozla ilişkilidir (115).

2.1.9.2. Residual tümör

Cerrahi sonrası rezidual tümör olumsuz bir prognostik faktördür (116).

R0: Tam tümör rezeksiyonu gösterir.

R1: Eksik tümör rezeksiyonu ile birlikte mikroskopik rezidual tümör

R2: Rezeke edilememiş, makroskopik rezidual tümör varlığını belirtir.

2.1.9.3. Radial cerrahi sınır

College of American Pathologists, bir rezeksiyon örneğinde 1 mm veya daha az mesafede tümör tanımlanırsa cerrahi radial sınır pozitif olarak kaydedilmesini önerir.

Rektal kanser için, cerrahi tekniğin kalitesi ve radial cerrahi sınır durumu, hem lokal hem de uzak metastaz ve sağ kalım için en önemli öngörücü faktörlerden biridir (117).

2.1.9.4. Lokal lenf nodu tutulumu

KRK için bölgesel lenf nodu tutulumu, hem primer tümörün transmural invazyon derinliği hem de histolojik derece ile ilişkilidir. Tutulan lenf nodlarının sayısı, güçlü bir prediktördür (118).

Evre III kolon veya rektal kanserli 33.984 hastayı içeren 16 çalışmanın sistematik bir incelemesi, lenf nodu oranının, tutulan lenf nodu sayısına kıyasla prognostik gösterge olarak daha değerli olduğunu göstermiştir (119). Bununla birlikte, lenf nodu oranının optimal değerleri konusunda fikir birliği yoktur. Bu konuyu ele alan herhangi bir prospektif çalışma yoktur ve mevcut retrospektif analizde kullanılan değerler büyük ölçüde farklılık göstermektedir (119).

2.1.9.5. Lenf nodu mikrometastazları

Mikrometastazlar, $\geq 0,2$ mm ölçülerinde tümör hücresi kümeleri olarak tanımlanır.

Bazı yazarlar izole tümör hücrelerini, sadece subkapsüler veya marjinal sinüsteği tek tümöral hücreler olarak değil, aynı zamanda 20 tümör hücresine kadar olan kümeler veya en büyüğü ≤ 0.2 mm boyutta olan küçük tümör hücre kümeleri olarak tanımlamışlardır.

Lenf nodlarında izole tümör hücrelerinin (ITC) veya mikrometastazların prognostik önemi konusunda tartışma vardır. Bu mikrometastazların biyolojik önemi belirsizdir: bazı çalışmalarda prognozu değiştirdiği gösterilmiştir (120) ancak tüm çalışmalarda gösterilmemiştir. Bununla birlikte, 1 Ocak 2018'de ABD'de yürürlüğe giren TNM revizyonunda, nodal mikrometastazlar pozitif olarak kabul edilmiştir. İzole edilmiş tümör hücreleri skorumaya sistemine dahil edilmemiştir.

2.1.9.6. Ekstramural nodal olmayan tümör birikintileri

AJCC Cancer Staging Manual classificationın sekizinci baskısında, tümör birikintilerini: primer karsinomun lenf drenaj alanı içinde, lenf nodu dokusu, vasküler veya nöral yapı olmaksızın, ayrı tümör nodülleri olarak tanımladı (121).

Nodal yapıya sahip olmasalar bile lenf nodu metastazı olarak kabul edilirler, lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda N1c olarak değerlendirilir. Bu tümör birikintilerinin varlığı olumsuz prognostik özelliktir (122).

2.1.9.7. Neoadjuvan tedavi sonrası yanıt

Uygun seçilmiş rektum kanserli hastalarında neoadjuvan kemoradyoterapi, tümörde gerileme sağlamaktadır (123).

2.1.9.8. Evre, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon

The American Joint Committee on Cancer TNM evreleme sistemi, kolorektal kanserli hastaların prognozunu belirlemek için mevcut standarttır. Evre I KRK hastalarının 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %93'tür, bu evre II hastalar için yaklaşık %80'e ve evre III hastalar için %60'a düşer (124).

Venöz invazyon, lenfatik invazyon, özellikle de ekstramural venlere olan invazyon, kötü prognostik faktördür (125, 126).

Perineural invazyonun (PNI) birçok analizde kötü prognozla ilişkilidir (127).

Prognostik önemi gözönüne alındığında ASCO, NCCN ve ESMO perinöral invazyonu evre II KRK için yüksek risk grubu olarak tanımlar.

2.1.9.9. Histolojik tip, diferansiyasyon derecesi, müsin varlığı

Diferansiyasyon derecesi, tümör farklılaşma derecesini yansıtır, derece kötüleştikçe prognoz kötüleşmektedir.

Bazı veriler, müsinin varlığının bağımsız olarak rektum kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiş ama bu ilişki kolon kanserinde görülmemiştir (128). Ancak rektal kanserde müsinöz alt tipin prognostik etkisi olmadığını ortaya koyan verilerde mevcuttur (129).

Histolojik tipin, birkaç yüksek dereceli alt tip (taşlı yüzük, az difransiye veya undifersiye tümörler) hariç olmak üzere, kolorektal adenokarsinomlar için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (128).

2.1.9.10. Tümörün sınır yapısı

İrregüler, infiltratif tümör sınır yapısı negatif prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (130).

2.1.9.11. Konakçı immun yanıtı

Diğer birçok kanser türünde olduğu gibi, tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı çoğu çalışmada iyi prognostik faktörü olarak tespit edilmiştir (131).

2.1.9.12. Mikrovasküler yoğunluk

İntratümöral mikrodamar yoğunluğu, tümör kaynaklı anjiyogenezin bir yansımasıdır. Bazı çalışmalarda bağımsız olarak daha kısa sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir.

2.1.9.13. Tümör yerleşim yeri

1.427.846 hastayı içeren 66 çalışmanın bir meta analizinde, sol taraflı primer tümör yerleşimi azalmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (132). Tümör yerleşimi moleküler biyoloji için gösterge olabilir. Bir çalışmada, BRAF veya KRAS'ta mutasyonların proksimal (sağ taraflı) kanserlerde daha yaygın olmasına rağmen, distal (sol taraflı) tümörlerde mutasyon olasılığı daha az bulunmuştur(133).

2.1.9.14. Tümör markerları

Birçok çalışmada, CEA seviyelerinin $\geq 5,0$ ng/ml olması, tümör evresinden bağımsız olarak negatif prognostik faktör bulunmuştur (134).

Preoperatif CEA seviyeleri ASCO, NCCN veya ESMO tarafından evre II kolon kanseri için yüksek risk faktörü kabul edilmez(135).

Evre II yüksek risk faktörleri: T4 tümör, yetersiz lenf nodu, disseksiyonu, LNI, PNI, perforasyon, obstrüksiyon, az diferansiye tümördür.

2.1.9.15. Bağırsak obstrüksiyon ve / veya perforasyonu

Çalışmaların çoğunda, obstrüksiyon ve / veya perforasyonun, çok değişkenli analizde kötü prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (136).

2.1.9.16. Moleküler faktörler

2.1.6.16.1. DNA tamir mekanizma bozukluğu (Mismatch Repair Deficiency)

DMMR tümörlerinin karakteristik özelliği çok sayıda DNA replikasyon hatası ve yüksek seviyelerde DNA mikrosatellit instabilite (MSI) içermesidir. MSI, DNA mikrosatellit lokuslarının yüzde ≥ 30 'unda kararsızlık olarak tanımlanır.

Erken evre KRK hastaları arasında, DMMR (MSI-H) olan tümörler, düşük mikrosatellit instabilitesi (MSI-L) ve MSI stabil olan tümörlerden daha iyi prognostik göstermişlerdir (137, 138).

MMR eksikliği, ileri evre hastalarda immün kontrol noktası (check point inhibitörleri) inhibitörlerinden fayda görebilecek hastaların tahminini de sağlamaktadır.

2.1.9.16.2. RAS ve BRAF

Kodon 12 veya 13'ü de olabilen KRAS mutasyonları tümörlerin yüzde 12 ila 75'inde tanımlanabilmektedir; çalışmaların çoğunda bağımsız olarak daha kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir (139).

Daha az bilgi olmasına rağmen, NRAS mutasyonları da kötü prognozla da ilişkilidir (140).

BRAF mutasyonu sigara içicilerinde daha sık gözlenmiş olup, sporadik kanserlerde %10 oranında görülür. V600E kodonunda mutasyon sonucu meydana gelir. Erken evre ve veya ileri evre MSI-H olmayan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir (139, 141).

BRAF mutasyonlarının çoğunun meydana geldiği MSI-H tümörleri için, bu mutasyonun varlığı aynı olumsuz prognostik öneme sahip değildir (142, 143).

Mevcut veriler ayrıca BRAF V600E mutasyonlarının anti-EGFR tedavisine direnç sağladığı görüşünü de desteklemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2008 ve 2018 tarihleri arasında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde kolorektal kanser tanısıyla takip ve tedavi edilen 310 hastanın dosya kayıtları ameliyat ve patoloji raporları geriye dönük olarak tarandı. 261 hastanın verileri incelenilebilir bulundu. Hastanemiz otomasyon sisteminin 2013 ve sonrasındaki bilgilere ulaşım sağladığından verilerin büyük kısmı 2013 ve sonrasındaki hastalardan elde edilmiştir.

Çalışma kapsamında hastaların; yaş, cinsiyet, tümörün lokalizasyonu, sigara kullanımı, aile öyküsü, endoskopik muayene bulgusu, tümörün çapı, evresi, lenf nodu tutulumu, lenf nodu oranı, incelenen lenf nodu sayısı, cerrahi radial sınır, geliş şikayeti, preoperatif CEA düzeyi, lenfovasküler invazyon, perinörol invazyon, Diyabetes Mellitus varlığı, T evresi, KT rejimi, takipte istenmişse mutasyon durumu, metastaz ya da nüks gelişme tarihi, metastaz gelişen bölgeler, son muayene-takip tarihi kayıt edildi.

Dosya bilgilerinde yetersizlikler olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Yaşayan hastaların son durumları kontrollerdeki poliklinik notlarından kaydedildi. Altı aydan uzun takipsiz olan hastalara telefon ile ulaşılarak genel durumları ile ilgi bilgiler kaydedildi.

Genel sağ kalım süresi (GSK), tanıdan ölüme kadar geçen süre olarak belirlendi. Hastalıksız sağ kalım süresi (HSK) ise, tanıdan ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak belirlendi.

İstatiksel analizler için SPSS 25,0 Inc (IL, USA) programı kullanıldı. Genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalım analizleri Kaplan-Meier survival testi ile yapılmıştır. Sağ kalım eğrilerinin kıyaslamaları Log-rank testi ile değerlendirilmiştir.

Prognostik faktörler içinde Long-rank test sonucu (p değeri) 0,05'in altında olanlar çok değişkenli analize tabii tutulmuştur. Çok değişkenli analiz değerlendirilmesinde Cox-regresyon testi kullanılmıştır. Güven aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir.

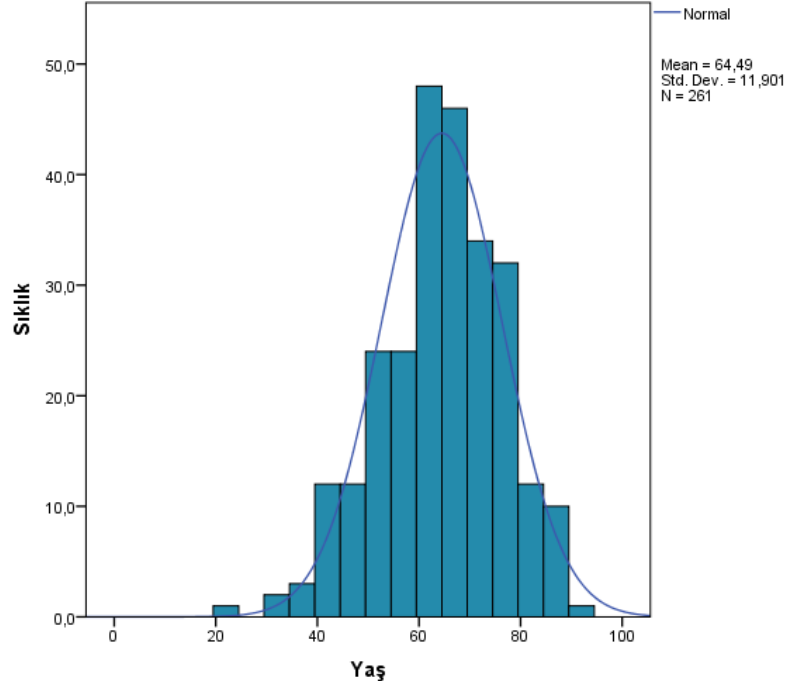
4. BULGULAR

1. Yaş:

Ortalama yaş 64,9 idi. 22 ile 91 yaş arasında dağılım göstermekteydi. Hastaların 127'si (%48,7) 65 yaş ve altında idi. Hastaların dekada göre dağılım sıklığı aşağıdaki Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 2: Yaşa göre hastaların dağılımı

Özellikler	Hasta Sayısı	Yüzde
<65 yaş	127	48,7
>65 yaş	134	51,3



Şekil 6: Hastaların dekada göre dağılım sıklığı

2. Cinsiyet:

Kadın sayısı 95 (%36), erkek sayısı 166 (%64) olarak tespit edildi. Cinsiyete göre dağılım aşağıdaki Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Cinsiyete göre hastaların dağılımı

Özellikler		Hasta Sayısı	Yüzde
Kadın	<65 yaş altı	42	22,1
	>65 yaş üstü	53	27,9
Erkek	<65 yaş altı	85	25,6
	>65 yaş üstü	81	24,4

3. Vücut Kitle İndeksi:

Hastaların vücut kitle indeksi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Hesaplama da: $<18.5 \text{ kg/m}^2$ altı zayıf, $\geq 18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$ normal kilo, $\geq 25.0 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ kilolu, ≥ 30 obez, klas 1: $30 - 34.9 \text{ kg/m}^2$, klas 2: $35 - 39.9 \text{ kg/m}^2$, klas 3: $\geq 40 \text{ kg/m}^2$. Vki'ne göre hastaların dağılımı aşağıdaki Tablo 4'te gösterilmiştir:

Tablo 4: Vki'ne göre hastaların dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Zayıf	5	2,6
Normal	67	34,7
Fazla	75	38,9
Klas 1	38	19,7
Klas 2	8	4,1
Klas 3	-	-

4. Adjuvan Kemoterapi Alanlar:

Aşağıdaki tabloda adjuvan KT alan hastaların sayısı verilmiştir. Adjuvan KT alan hasta sayısı 209 (%80) almayan hasta sayısı 52 (%20) belirlendi. Adjuvan KT alan hastaların dağılımı aşağıdaki Tablo 5’te gösterilmiştir:

Tablo 5: Adjuvan kemoterapi alan hastaların dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Adjuvan Kemoterapi		
Alanlar	209	79,6
Almayanlar	52	20,4
Kemoterapi Rejimleri		
Capacitabin	57	21,8
FOLFOX	72	27,5
FUFA	24	9,1
CapeOx	56	21,4
Fufa+capacitabin	127	60,8
Folfox+CapeOx	82	39,2

5. Lenf Nodu Tutulumu ve Lenf Nodu Oranı:

Patolojik olarak pozitif tutulum saptanan lenf nodunun, total lenf noduna oranı hesaplandı. Ayrıca çıkarılan lenf nodu sayısı incelenmiş ve ortalama 12 nod çıkarımı yeterli kabul edilmiş ve bu bilgiye dayanarak 12 ve aşağısında lenf nodu çıkarılması yetersiz, üzerinde nod çıkarılması yeterli kabul edilmiştir. Bu grupta sayısı ile TNM evresine göre N0, N1 ve N2 durumu da tabloya eklenmiştir.

LNO eşik değerinde literatürde net bir görüş olmadığından önceki çalışmalara ithafen analizlerimizi 2 farklı değerlendirme yöntemi ile gerçekleştirdik.

Metastatik lenf nodlarının çıkarılan toplam lenf noduna oranının $1/12$, $1/4$, $1/2$ ve 1 arasında olmasına göre hastalar 4 gruba ayrıldı. Doğru bir evreleme için en az 12 lenf nodunun diseke edilmesi gerektiği yaygın olarak kabul edildiği için gruplar

belirlenirken ilk oran olarak 1/12 alındı. Diğer oranlar %25 ve %50 dilimleri olarak alındı. Birincil sonlanım noktası olarak genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ele alındı.

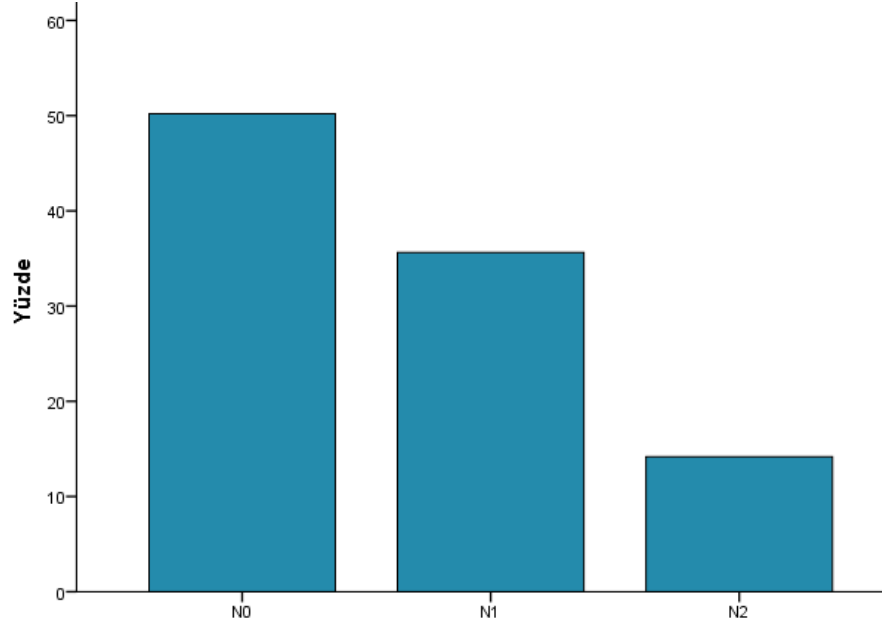
LNO eşik değerini belirlemek için, sağ kalım analizleri LNO eşik değeri 0,01 arttırılarak 0,01 ile 0,99 arasında yapıldı. Tüm serilerde, hastaları düşük risk ve yüksek risk gruplarına ayıran en anlamlı LNO eşik değeri 0,06 ($p<0,001$) idi ve çok değişkenli Cox analizlerinde LNO gruplama bağımsız prognostik öneme sahipti ($p<0,001$).

LNO $<0,06$ olan hasta sayısı 164 (%65), LNO $>0,06$ olan hasta sayısı 86(%35) olarak belirlendi. Hastaların LNO'na göre dağılımı aşağıdaki Tablo 6'da gösterilmiştir.

Yeterli lenf nodu çıkarılan hasta 196 (%75), lenf nodu yetersiz çıkarılan hasta sayısı 65 (%24) olarak tespit edildi. Lenf nodu tutulumuna göre N0 olan hasta sayısı 129 (%49), N1 hasta sayısı 94 (%36), N2 hasta sayısı 38 (%14) olarak tespit edildi.

Tablo 6: Lenf Nodu Özellikleri

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Lenf Nodu Tutulum Oranı		
$<0,06$	169	64,7
$>0,06$	92	35,2
İncelenen Nod Sayısı		
Az	65	24,9
Yeterli	196	75,09
Lenf Nodu Tutulumu		
N0	129	49,4
N1	94	36,0
N2	38	14,5



Şekil 7: N evresine göre hasta dağılımı

6. Aile Öyküsü:

Ailede kolon kanseri olan (1.derece akrabalarda kolon kanseri gelişmesi- yaşa bakmaksızın) hastalar aşağıdaki tabloda verilmiştir. Kolon kanseri öyküsü olan hasta sayısı 35 (%13) olarak tespit edildi. Aşağıdaki Tablo 7’de kolon CA öyküsüne göre hasta dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 7: Aile öyküsüne göre hasta dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Ailede Kolon Kanseri		
Var	35	13,5
Yok	224	86,5

7. Preoperatif CEA Düzeyi:

Ortalama CEA değeri 10,24 olarak saptandı. 0-1230 arası dağılım izlendi. Tanıda CEA değeri 6 ve daha düşük olanlar normal, üstünde olanlar yüksek değerli kabul edildi. CEA >6 üstünde olan hasta sayısı 38 (%32),CEA<6 olan hasta sayısı 79 (%67) olarak bulundu. Aşağıdaki Tablo 8’de CEA değerlerine göre hasta dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 8: Preoperatif CEA durumuna hastaların dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Bazal CEA		
<6	79	67,5
>6	38	32,5

8. Cerrahi Sınır Durumu:

Patoloji raporunda tümör 1 mm’den yakın olanlar pozitif, diğerleri negatif kabul edildi.30 (%11) hastada cerrahi sınır pozitif, 231 (%88) hastada cerrahi sınır negatif olarak belirlendi. Cerrahi sınır pozitifliğine göre hasta dağılımı aşağıdaki Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Cerrahi sınır pozitifliğine göre hastaların dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Cerrahi Sınır		
Pozitif	30	11,5
Negatif	231	88,5

9. Diyabetes Mellitus:

Evre 2-3 kolorektal kanserli operable hastalarımızın tanıda diyabetes mellitus olup olmaması belirlendi. DM varlığı 68 (%26) hastada tespit edilmiştir.193 (%73) hastada DM olmadığı saptandı. Aşağıdaki Tablo 10’da DM durumuna göre hasta dağılımı verilmiştir.

Tablo 10: DM durumuna göre hastaların dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Diyabetes Mellitus		
Var	68	26,1
Yok	193	73,9

10. Diferansiyasyon Derecesi:

Az diferansiye hasta sayısı 39 (%14), orta diferansiye hasta sayısı 181 (%69), iyi differansiye hasta sayısı 41 (%15) olarak tespit edildi. Aşağıdaki Tablo 11’de diferansiyasyon durumuna göre hasta dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 11: Diferansiyasyon durumuna göre hasta dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Diferansiyasyon		
Az	39	14,9
Orta	181	69,3
İyi	41	15,7

11. Sigara:

Sigara kullanan hasta sayısı 116 (%55), kullanmayan hasta sayısı 142 (%45) olarak bulundu. Sigara içme öyküsü özelliklerine göre hasta dağılımı aşağıdaki Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Sigara kullanım durumuna göre hastaların dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Sigara Kullanımı		
Var	116	45,0
Yok	142	55,0

12. Operasyon Aciliyeti:

Ameliyat öncesi klinik öyküsüne göre hastalar acil ve elektif olarak gruplandırıldı. Perforasyon, ileus öyküsü acil cerrahi kabul edilirken, kabızlık, kilo kaybı gibi klinik öyküsü olanlar elektif cerrahi kabul edildi. Acil opere olan hasta sayısı 95 (%37), elektif opere olan hasta sayısı 160 (%62) olarak bulundu. Aşağıdaki Tablo 13’de operasyon aciliyetine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 13: Operasyon aciliyetine göre hasta dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Başvuru		
Acil	95	37,3
Elektif	160	62,7

13. Lenfovasküler İnvazyon (LVI):

Lenfovasküler invazyon tespit edilen hasta sayısı 72 (%28), invazyon saptanmayan hasta sayısı 179 (%71) olarak tespit edildi. Aşağıdaki Tablo 14’te lenfovasküler invazyon durumuna göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 14: LVI durumuna göre hasta dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Lenfovasküler		
İnvazyon var	72	28,7
İnvazyon yok	179	71,3

14. Perinöral İnvazyon:

Perinöral invazyon saptanan hasta sayısı 70 (%28), invazyon saptanmayan hasta sayısı 180 (%72) olarak bulundu. Aşağıdaki Tablo 15’te invazyon durumuna göre hasta dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 15: PNI durumuna göre hasta dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Perinöral		
İnvazyon var	70	28
İnvazyon yok	180	72

15. Performans Durumu:

Performans durumuna göre ECOG performansı iyi olan hasta sayısı 190 (%78), ECOG performansı kötü olan hasta sayısı 51 (%21) olarak bulundu. ECOG performans durumuna göre hasta dağılımı aşağıdaki tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: Performans durumuna göre hastaların dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
ECOG		
0	131	54,3
1	59	24,4
2	33	13,6
3	16	6,6
4	2	0,8
Performans		
İyi	190	78,8
Kötü	51	21,2

16. Tümörün Yeri:

Tümör yerleşimine göre sağ kolonda tümörü olan hasta sayısı 75 (%28), sol kolonda tümörü olan hasta sayısı 100 (%38), rektum da tümörü olan hasta sayısı 86 (%33) bulundu. Aşağıdaki Tablo 17’de tümör yerine göre hasta dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 17: Tümörün yerine göre hastaların dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Tümör		
Sağ kolon	75	28,7
Sol kolon	100	38,3
Rektum	86	33,0

17. Evre:

TNM evrelemesine göre evre II olan hasta sayısı 129 (%49), evre III hasta sayısı 132 (%51) olarak bulundu. Aşağıdaki Tablo 18’de evreye göre hasta dağılımı gösterilmiştir:

Tablo 18: Evreyeye göre hastaların dağılımı

Özellikler	Hasta sayısı	Yüzde
Evre		
2	129	49,4
3	132	50,8

18. Son Durum:

Hastaların son durum ve metastaz varlığına göre aşağıdaki Tablo 19’da özellikleri belirtilmiştir:

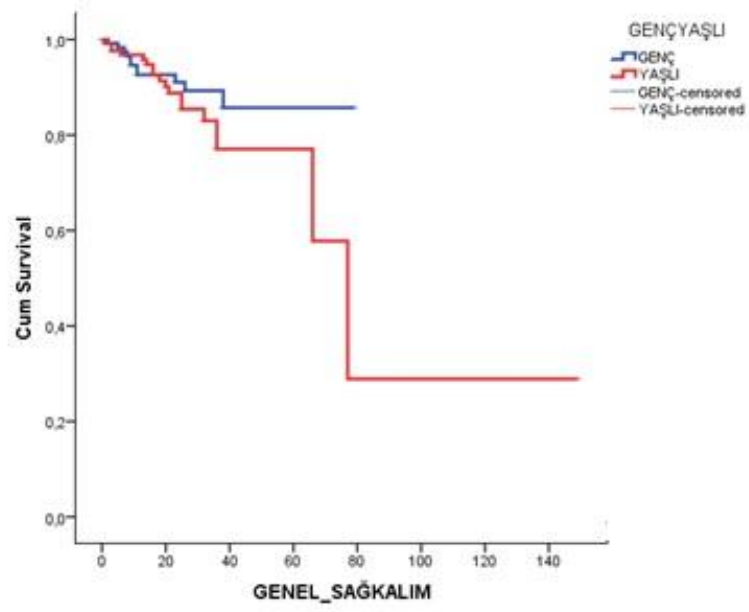
Tablo 19: Son duruma göre hastaların dağılımı

Özellik	Hasta sayısı	Yüzde
Ölen	22	%8
Yaşayan	239	%92
Metastaz var	62	%23
Metastaz yok	199	%67

SAĞ KALIM ANALİZLERİ

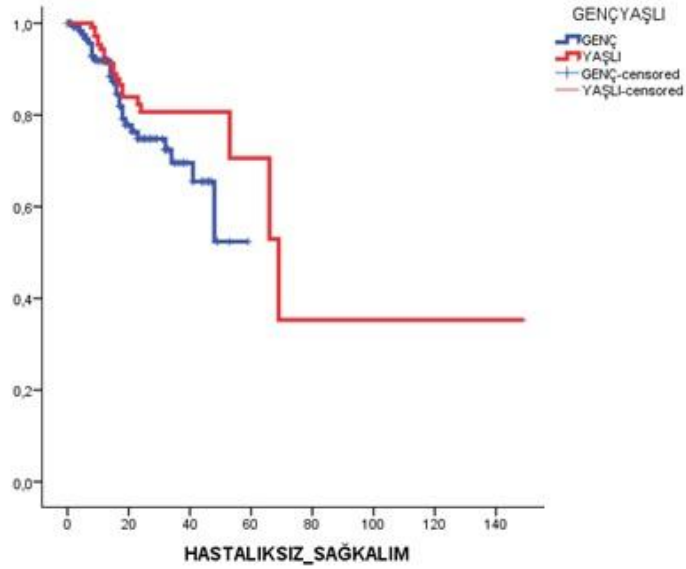
1. Yaş

Yaşa göre GSK değerlendirildiğinde hastalar 65 yaşına göre genç ve yaşlı olarak gruplandırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (P:0.305).



Şekil 8: Yaşa göre genel sağ kalım eğrileri

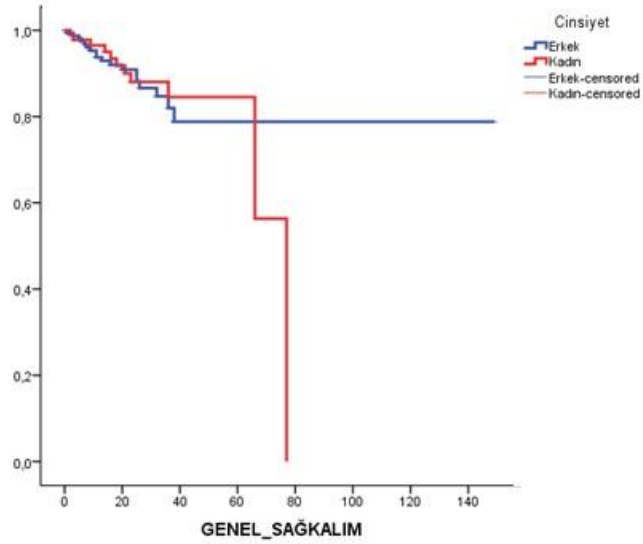
Yaşa göre gruplar arasında HSK açısından istatistiksel anlamlılık bulunmadı (P:0.101)



Şekil 9: Yaşa göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

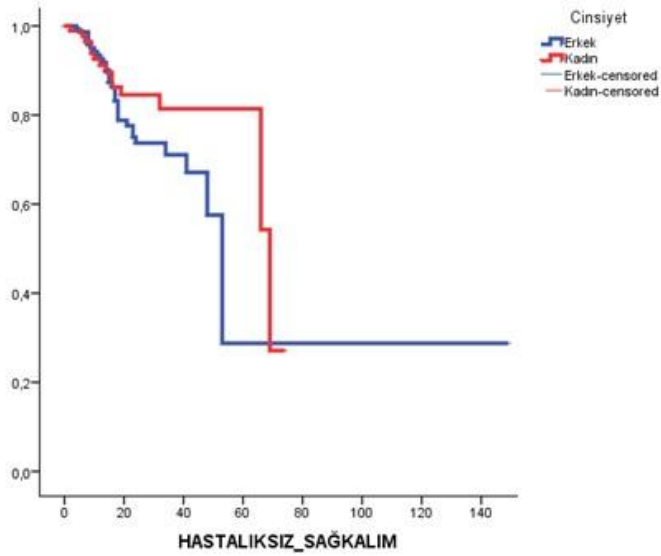
2. Cinsiyet

Cinsiyete göre GSK değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P:0.910).



Şekil 10: Cinsiyete göre genel sağ kalım eğrileri

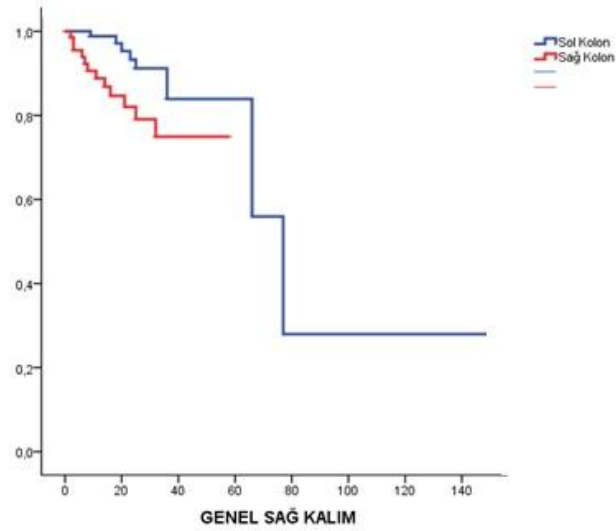
Cinsiyete göre HSK değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P:0.132).



Şekil 11: Cinsiyete göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

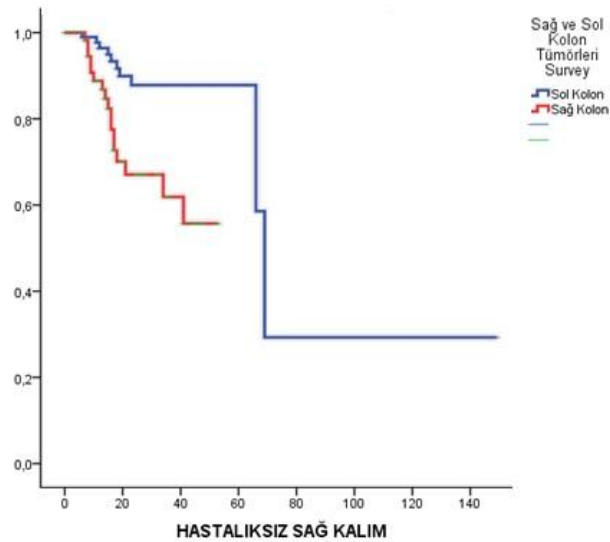
3. Tümörün Yeri

Tümörün kolondaki yerleşimine göre hastalar GSK açısından değerlendirildiğinde sağ kolon ve sol kolon arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P:0.028$) (Şekil12).



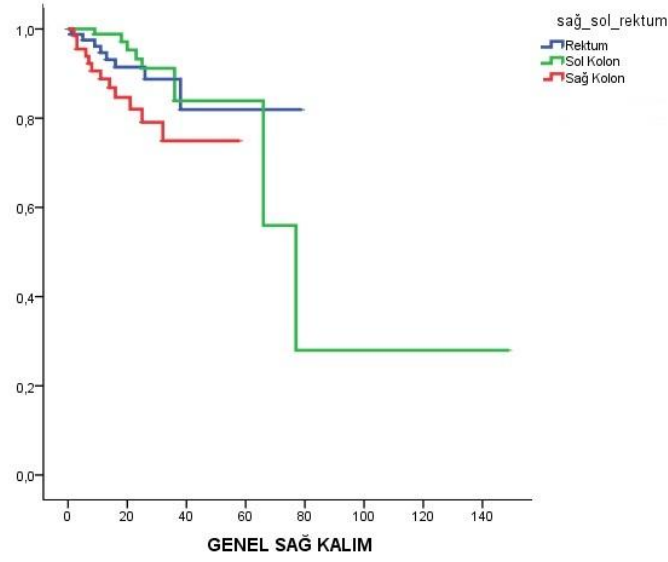
Şekil 12: Yerleşim yerine göre genel sağ kalım eğrileri

Yerleşim yerine göre HSK değerlendirildiğinde sağ kolon ve sol kolon arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,02$).



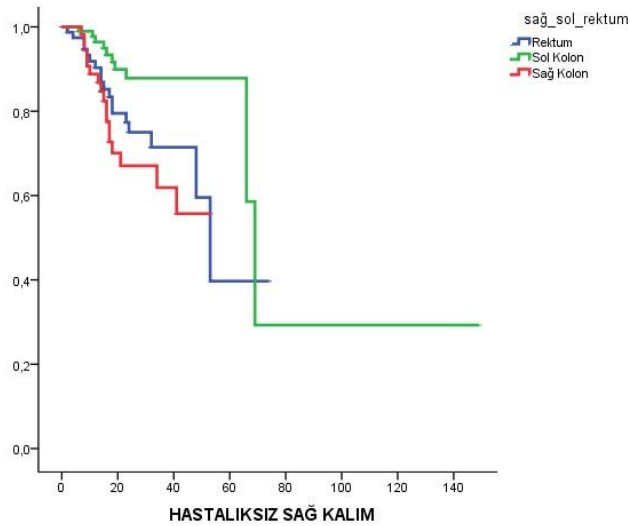
Şekil 13: Yerleşim yerine göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

Tümörün yerleşim yerine göre sağ kolon, sol kolon ve rektum olarak gruplandırıldığında ise GSK açısından istatistiksel anlamlılık saptandı (P:0,002).



Şekil 14: Tm yerleşim yerine göre genel sağ kalım eğrileri

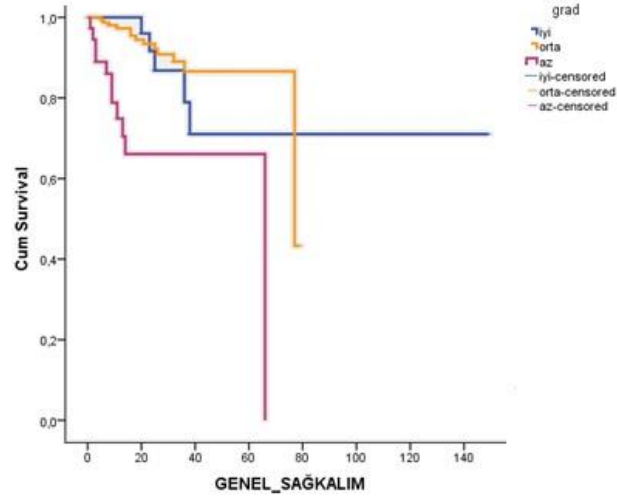
Tümörün yerleşim yerine göre sağ kolon, sol kolon ve rektum olarak gruplandırıldığında ise HSK açısından istatistiksel anlamlılık saptandı (P:0,003).



Şekil 15: Tm yerleşim yerine göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

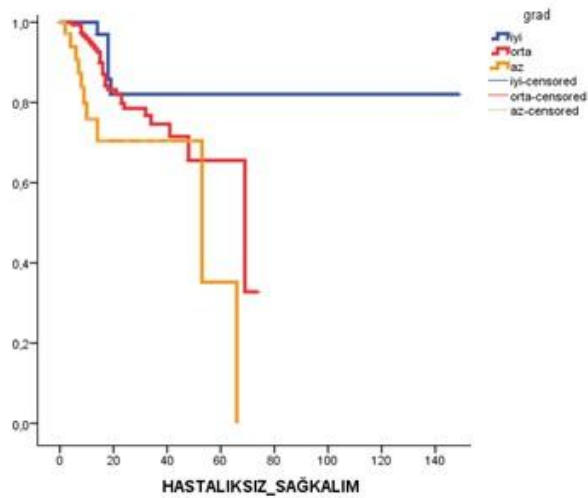
4. Grade:

Hastalar diferansiyasyon derecesine göre az, orta, iyi olarak gruplandırıldı. Gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0,001$). 12 aylık medyan genel sağ kalım az diferansiye hastalarda %75, orta diferansiye hastalarda %97, iyi diferansiye hastalarda %99 idi.



Şekil 16: Grade durumuna göre genel sağ kalım eğrileri

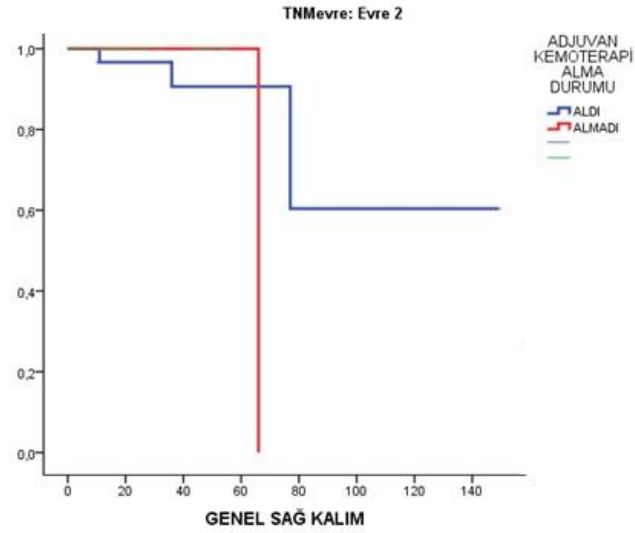
Diferansiyasyona göre gruplar arası değerlendirilme yapıldığında HSK açısından istatistiksel anlamlılık bulundu ($P:0.020$).



Şekil 17: Grade'e göre HSK eğrileri

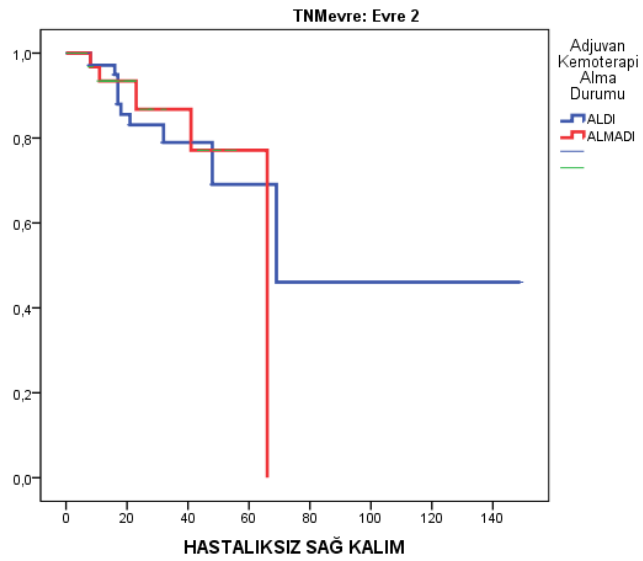
5. Adjuvan Kemoterapi:

Adjuvan kemoterapi evre II hastaları için değerlendirildiğinde GSK istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.808$).



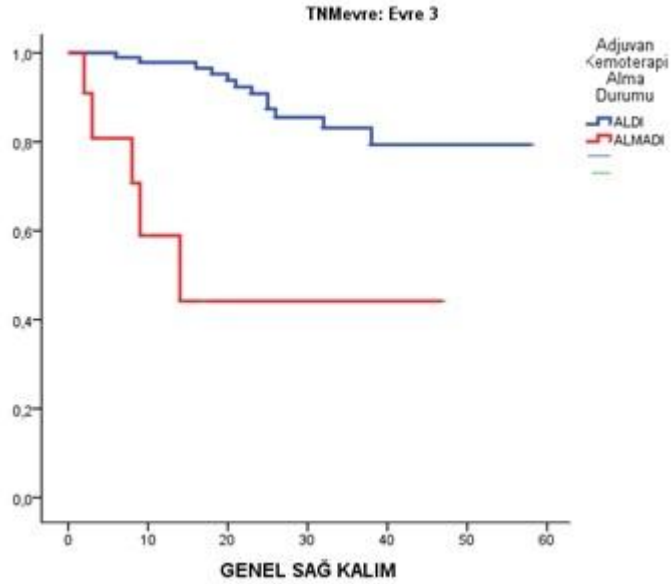
Şekil 18: Evre II hastalarında adj kt ye göre GSK eğrileri

Adjuvan KT durumuna göre evre II hastalar HSK durumuna göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0,994$).



Şekil 19: Adjuvan KT durumuna göre Evre II hastalarında HSK eğrileri

Adjuvan KT durumuna göre Evre III hastalar değerlendirildiğinde GSK istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).



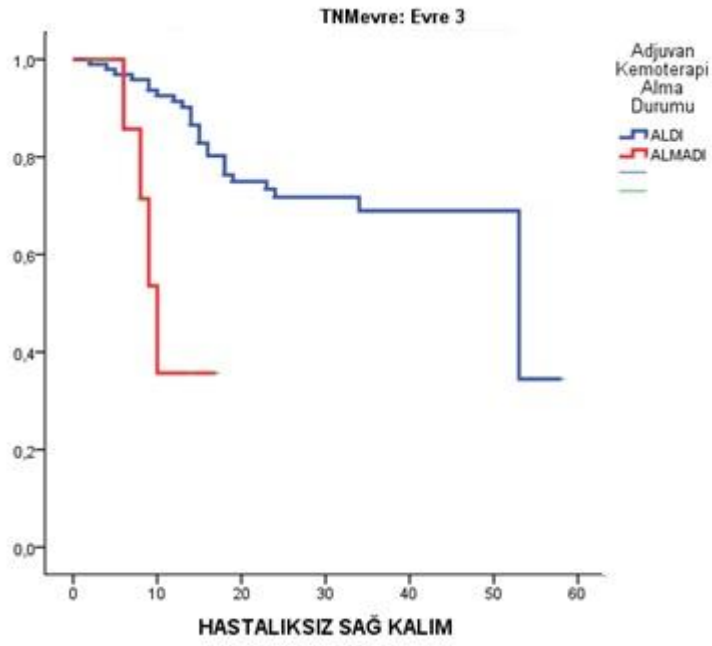
Şekil 20: Adjuvan KT durumuna göre evre III hastalarda genel sağ kalım eğrileri

Evre III adjuvan KT alan hastalarda medyan GSK süresi 12 ayda %97, adjuvan KT almayan evre III hastalarda %45 olarak bulundu. Aşağıdaki Tablo 20’de adjuvan KT durumuna göre medyan GSK süreleri gösterilmiştir.

Tablo 20: Adjuvan KT alan evre III hastaların dağılımı

Süre – Ay	Adjuvan KT alan	Adjuvan KT almayan
12 AY	%97	%45
24 AY	%89	-
36 AY	% 78	-

Adjuvan KT durumuna göre Evre III hastalar değerlendirildiğinde HSK istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$).



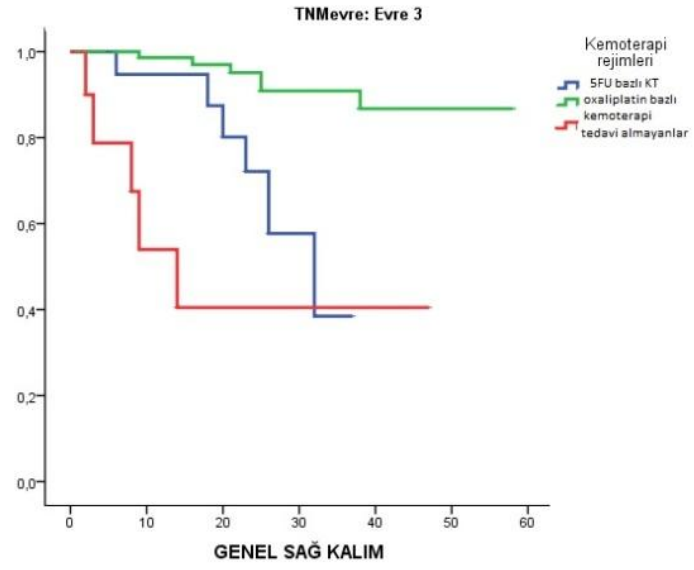
Şekil 21: Adjuvan KT durumuna göre Evre III hastalarda hastalıksız sağ kalım eğrileri

Adjuvan KT alan evre III hastalarda 12 aylık HSK %93 iken, Adjuvan KT almayan evre III hastalarda HSK %35 bulunmuştur. Aşağıdaki Tablo 21’de evre III hastalarda medyan HSK süreleri gösterilmiştir.

Tablo 21: Adjuvan KT durumuna göre evre III hastaların dağılımları

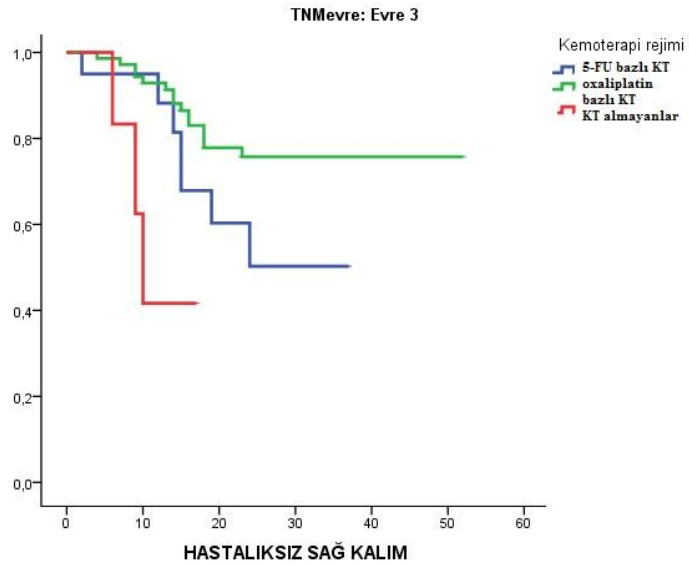
Süre – Ay	Adjuvan KT alan	Adjuvan KT almayan
12 AY	% 93	% 35
24 AY	% 71	-
36 AY	% 68	-

Evre III hastalarda oxaliplatin bazlı kemoterapi alanlar ile (FOLFOX/CapeOX), oxaliplatin içermeyen (FUFA+ kapesitabin) alan gruplar değerlendirildi. Gruplar arasında genel sağ kalım açısından anlamlı istatistiksel fark bulundu (P:0.004).



Şekil 22: Evre III hastalarda adjuvan KT ye göre genel sağ kalım eğrileri

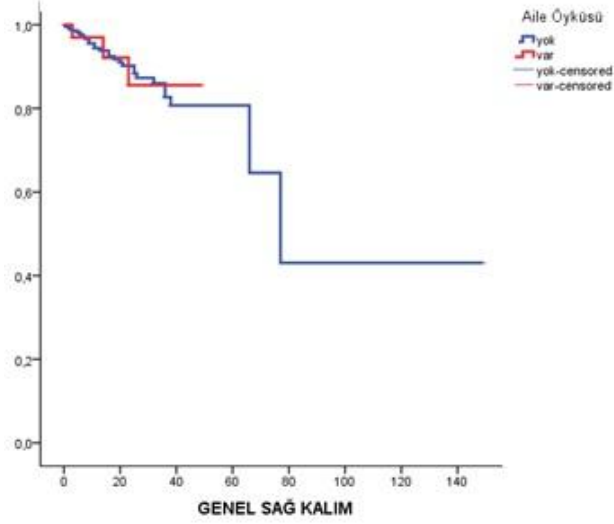
Gruplar arasında hastalıksız sağ kalım açısından anlamlı istatistiksel fark bulundu (P:0.005).



Şekil 23: Evre III hastalarda adjuvan KT ye göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

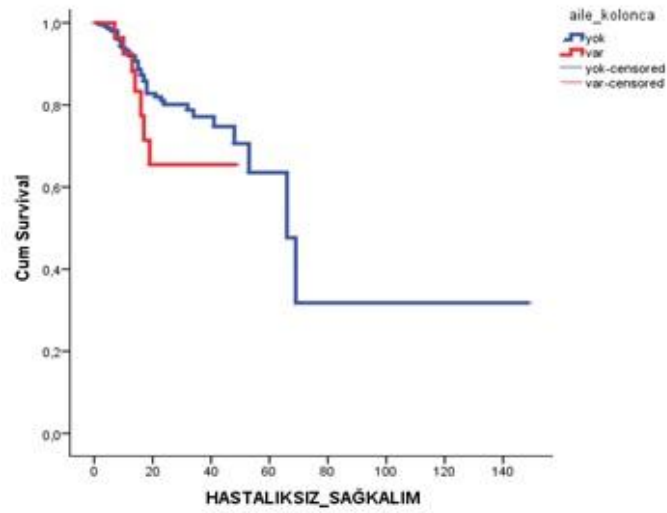
6. Aile Öyküsü:

Aile öyküsüne göre hastalar GSK açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,957).



Şekil 24: Aile öyküsüne göre genel sağ kalım eğrileri

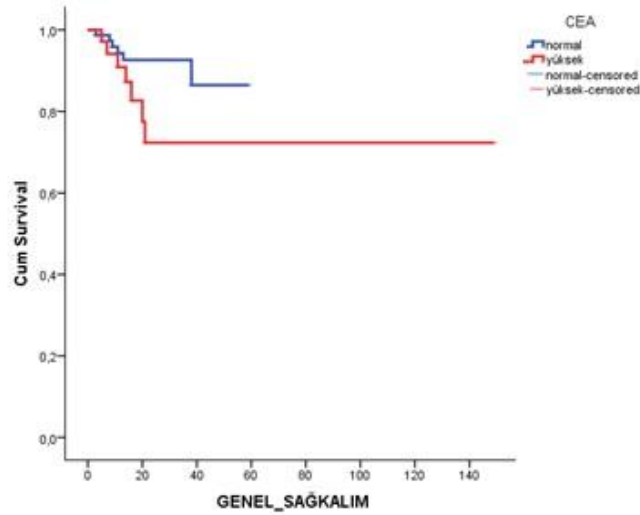
Aile öyküsüne göre hastalar HSK açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P:0.243).



Şekil 25: Aile öyküsüne göre hastalıksız sağ alım eğrisi

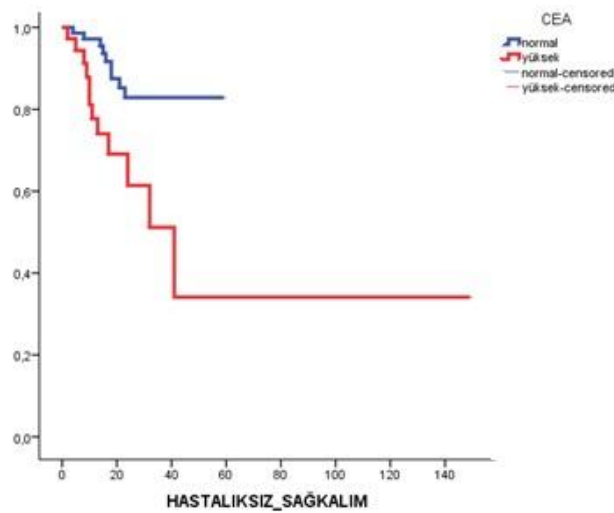
7. Preoperatif CEA Düzeyi:

Hastalar preoperatif CEA düzeylerine göre değerlendirildiğinde GSK istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0,048).



Şekil 26: Preoperatif CEA düzeylerine göre genel sağ kalım eğrileri

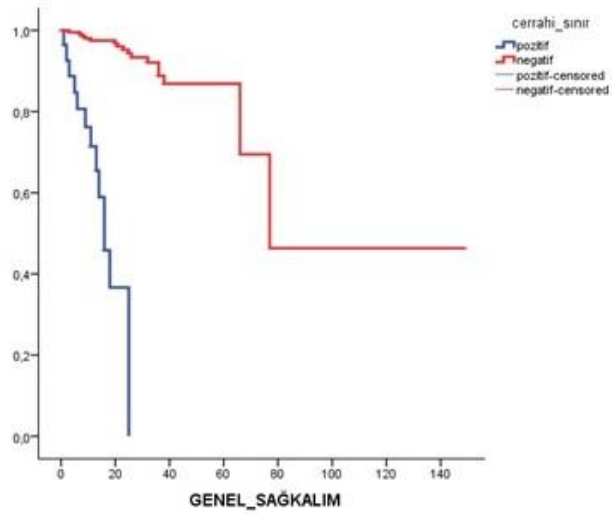
Hastalar preoperatif CEA düzeylerine göre değerlendirildiğinde HSK istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0.001).



Şekil 27: Preoperatif CEA düzeylerine göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

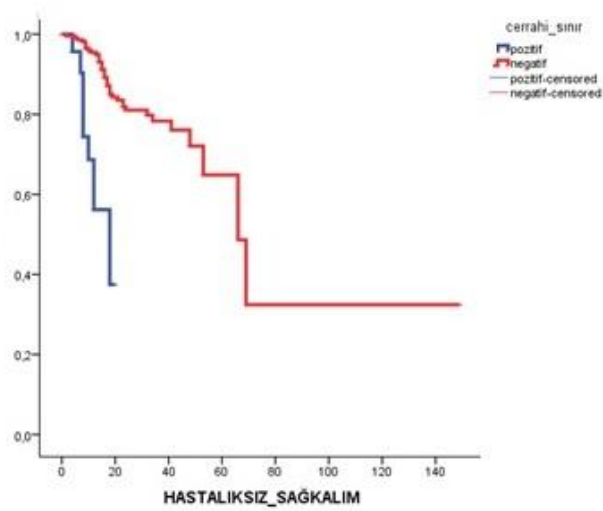
8. Cerrahi Sınır:

Cerrahi sınır pozitifliği durumuna göre değerlendirildiğinde GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$).



Şekil 28: Cerrahi sınır durumuna göre genel sağ kalım eğrileri

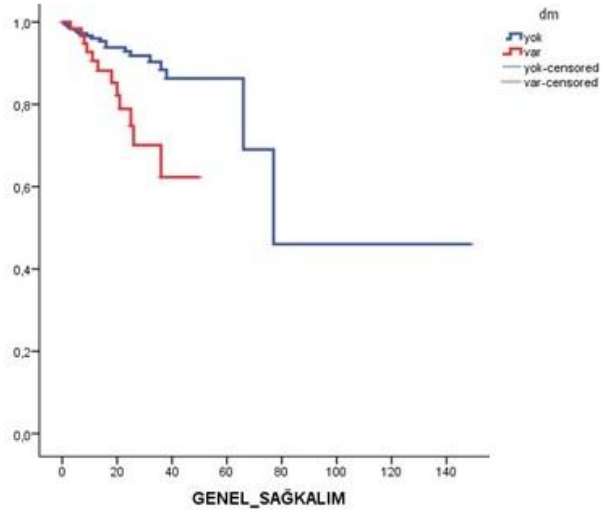
Cerrahi sınır pozitifliği durumuna göre değerlendirildiğinde HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P:0.001$).



Şekil 29: Cerrahi sınır durumuna göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

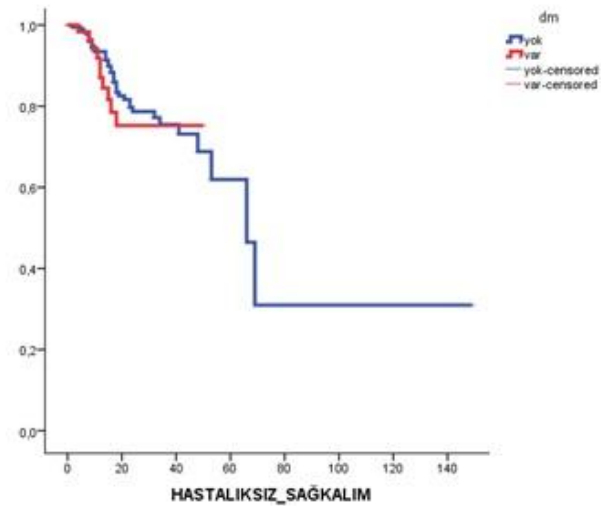
9. Diyabetes Mellitus:

DM durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde DM varlığı GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0,002).



Şekil 30: DM durumuna göre genel sağ kalım eğrileri

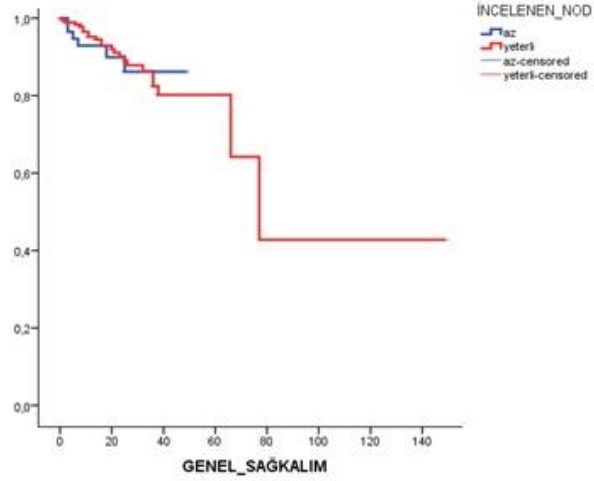
DM durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde DM varlığı HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P:0.576).



Şekil 31: DM durumuna göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

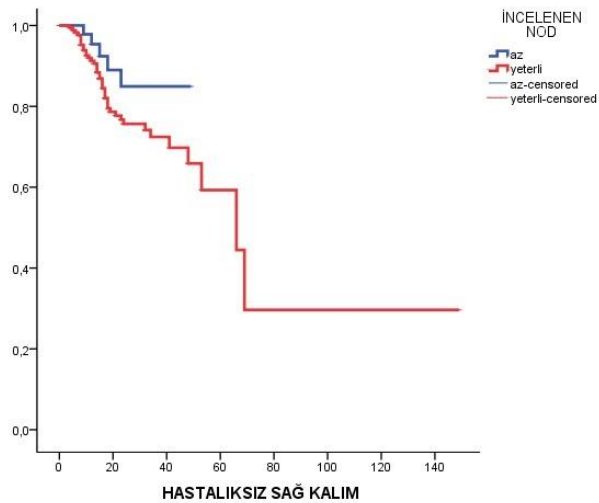
10. İncelenen Nod Sayısı:

İncelenen nod sayısına göre hastalar yeterli (>12) ve az (<12) olarak gruplandırıldı, değerlendirme sonucu gruplar arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (P:0.931).



Şekil 32: İncelenen lenf nodu sayısına göre genel sağ kalım eğrileri

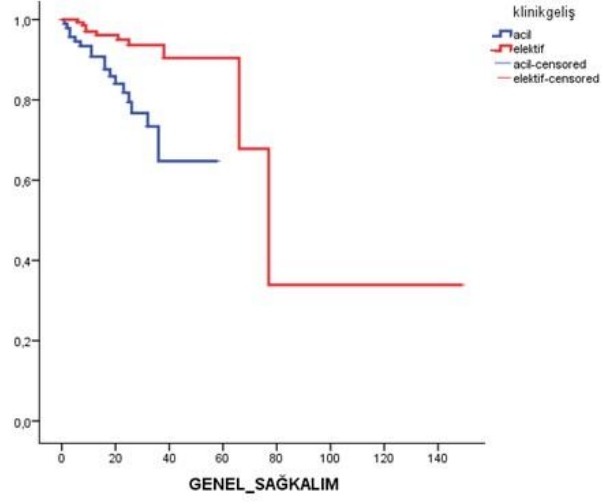
İncelenen nod sayısına göre gruplar arasında HSK istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (P:0.53).



Şekil 33: İncelenen nod sayısına göre HSK eğrileri

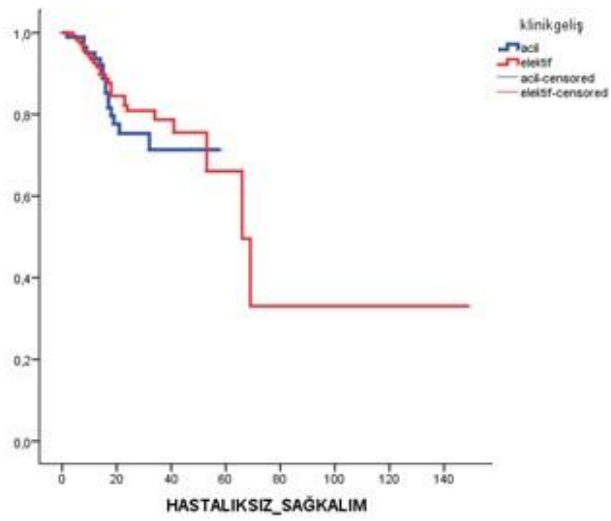
11. Operasyon Aciliyeti:

Hastalar klinik durumuna göre acil ya da elektif olarak gruplandırıldı. Acil vakalar perforasyon ve obstriksiyon olarak belirlendi. Gruplar arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0,0001).



Şekil 34: Operasyon aciliyetine göre genel sağ kalım eğrileri

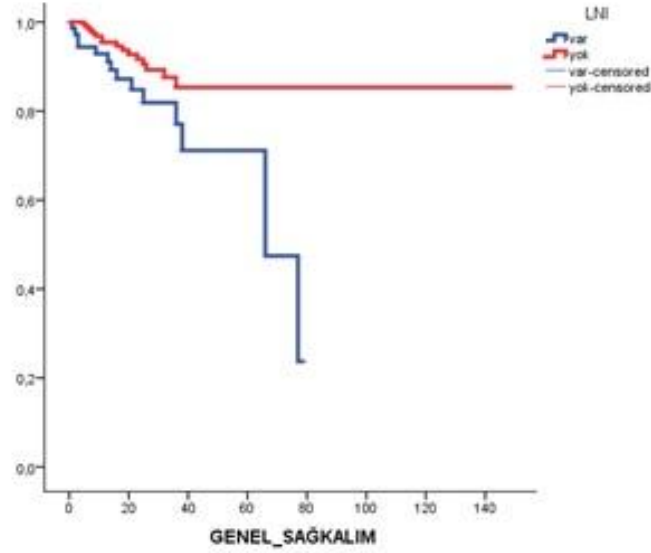
Gruplar değerlendirildiğinde HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P:0.484).



Şekil 35: Operasyon aciliyetine göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

12. Lenfovasküler İnvazyon (LVI):

LVI durumuna göre GSK açısından değerlendirildiğine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0,039).



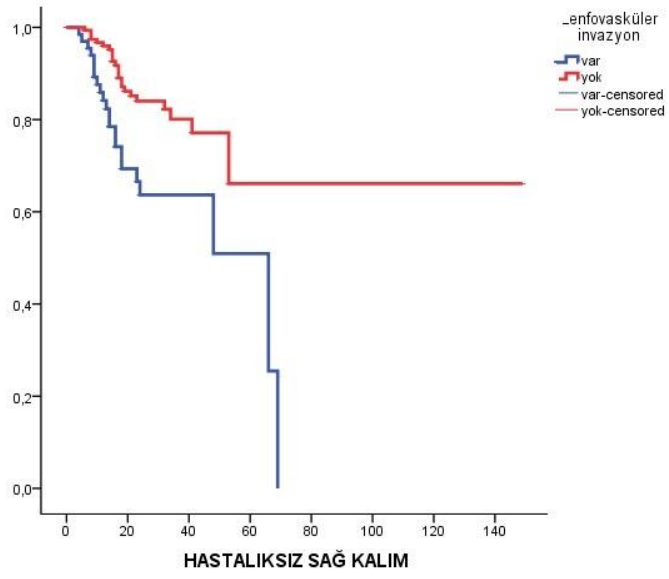
Şekil 36: LNI durumuna göre genel sağ kalım eğrileri

LVI durumuna göre 12 aylık medyan sağ kalım oranı pozitif olanlarda %91, negatif olanlarda %94 idi. Hastaların 12, 24, 36 ay medyan sağ kalımları aşağıdaki Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22: LNI durumuna göre 12, 24, 36 ay medyan sağ kalım yüzdeleri

Süre ay	LVI pozitif	LVI negatif
12. ay	91	94
24. ay	82	92
36. ay	71	85

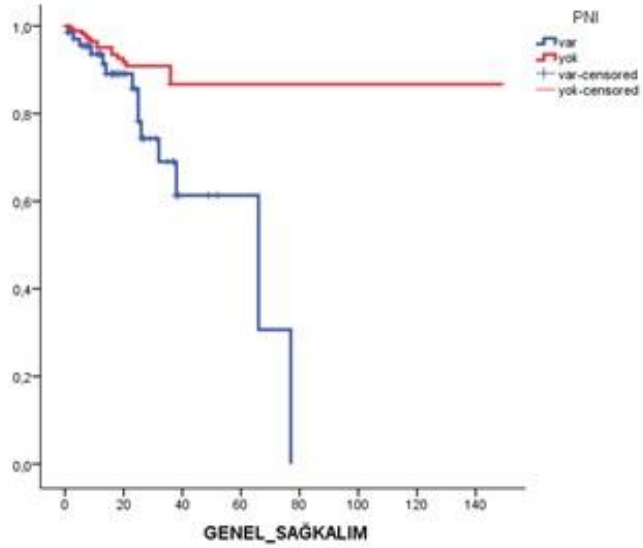
LVI durumuna göre GSK açısından değerlendirildiğine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0.001).



Şekil 37: LNI durumuna göre HSK eğrileri

13. Perinöral invazyon (PNI):

PNI durumuna göre GSK değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bulundu (P:0.003)



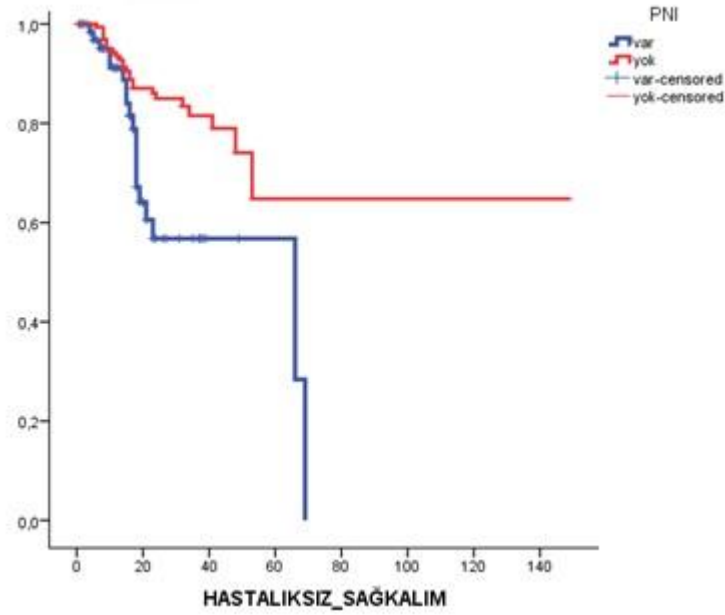
Şekil 38: PNI durumuna göre genel sağ kalım eğrileri

PNI durumuna göre 12 aylık medyan GSK pozitif hastalarda %91, negatif hastalarda %94 bulunmuştur. Aşağıdaki Tablo 23’te 12, 24, 36 ay medyan genel sağ kalım dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 23: PNI durumuna göre 12, 24, 36 ay medyan hastalıksız sağ kalım yüzdeleri

Süre ay	PNI pozitif	PNI negatif
12. ay	91	94
24. ay	82	90
36. ay	67	86

PNI durumuna göre HSK değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bulundu (P:0.020).



Şekil 39: PNI durumuna göre genel hastalıksız kalım eğrileri

Aşağıdaki Tablo 24’de 12, 24 ve 36 aylık medyan hastalıksız sağ kalımları gösterilmiştir.

Tablo 24: PNI durumuna göre 12, 24, 36 ay medyan hastalıksız sağ kalım yüzdeleri

Süre	PNI pozitif	PNI negatif
12	91	93
24	70	86
36	40	80

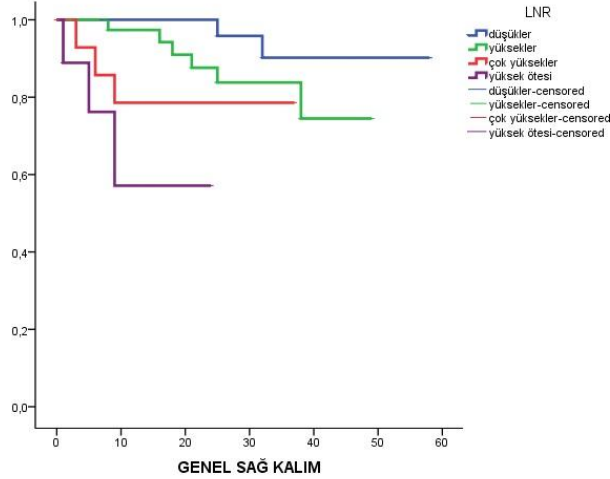
14. Lenf nodu oranı (LNO):

Pozitif lenf nodu sayısının incelenen lenf nodu sayısına oranı, lenf nodu oranı olarak değerlendirildi.

Metastatik lenf nodlarının çıkarılan toplam lenf noduna oranının 1/12, 1/4, 1/2 ve 1 arasında olmasına göre hastalar 4 gruba ayrıldı.

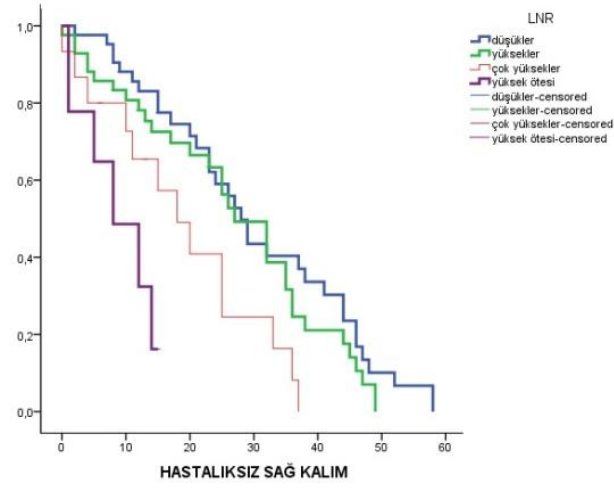
Metastatik lenf nodu sayısı ile LNO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon oranı mevcuttu.

Gruplar arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamlılık saptandı (P:0.005).



Şekil 40: LNO'ya göre gruplar arası genel sağ kalım eğrileri

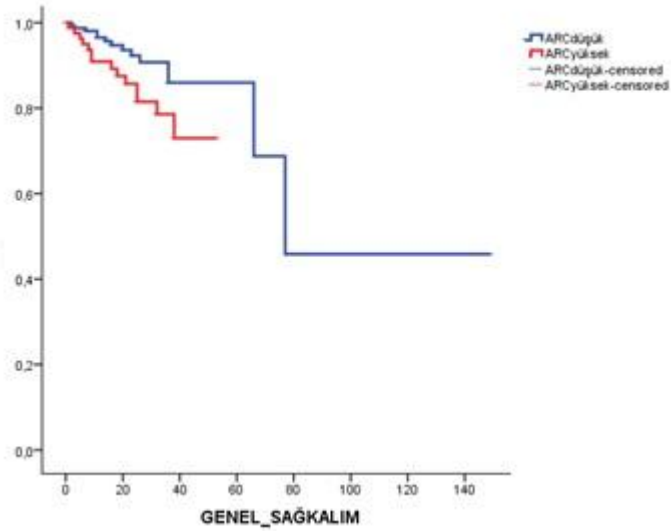
LNO'ya göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlılık saptandı (P:0.001).



Şekil 41: LNO'ya göre gruplar arası genel hastaliksız sağ kalım eğrileri

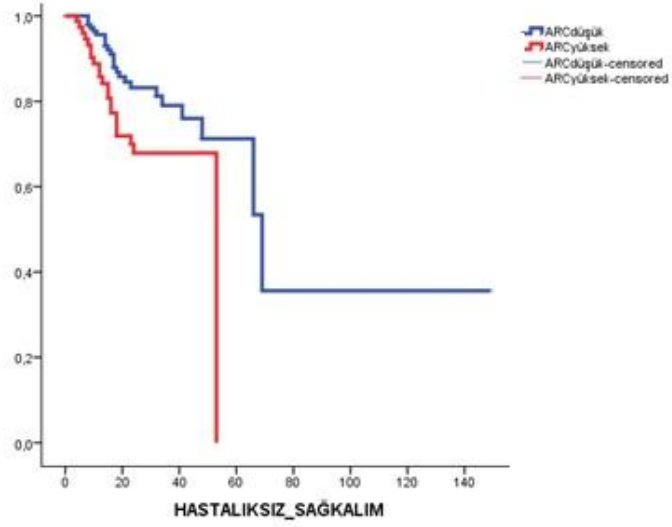
LNO eşik değeri 0,01 arttırılarak 0,01 ile 0,99 arasında yapıldı.

LNO 0.06 sınır değer olarak belirlediğimizde gruplar arasında GSK açısından istatistiksel anlamlı bulundu (P:0.001).



Şekil 42: LNO'ya göre genel sağ kalım eğrileri

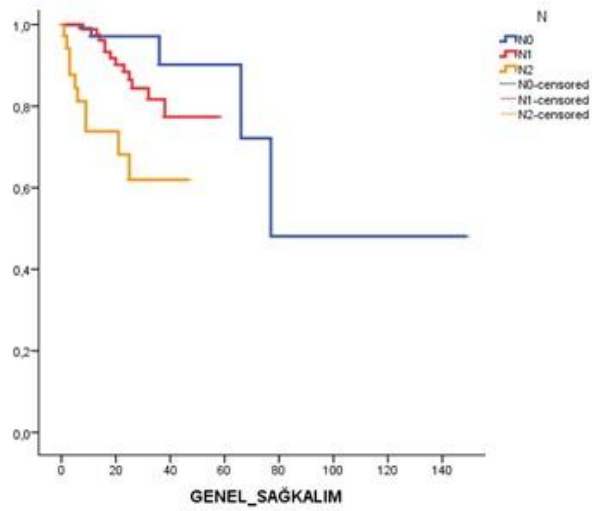
LNO'ya göre değerlendirildiğinde gruplar arasında HSK açısından istatistiksel anlamlı bulundu (P:0.001)



Şekil 43: LNO ya göre hastalıksız sağ kalım eğrisi

15. Lenf Nodu Pozitifliği

Lenf nodu pozitifliğine göre hastalar gruplandırıldı. N0:lenf nodu tutulumu yok. N1:1-3 lenf nodu tutulumu, N2: 4 ve daha fazla lenf nodu pozitif hasta grubu. Hastalar değerlendirildiğinde gruplar arasında GSK açısından istatistiksel anlamlılık bulundu (P:0.001).



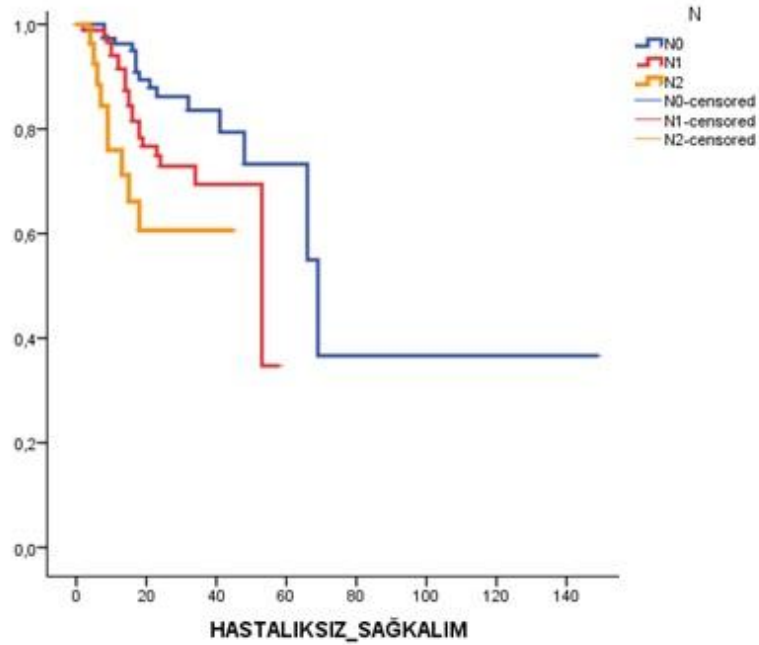
Şekil 44: Lenf nodu pozitifliğine göre genel sağ kalım eğrileri

12 aylık medyan GSK N0 hastalarda %96, N1 hastalarda %97, N2 hastalarda %74 idi. Aşağıdaki Tablo 25’te N0, N1, N2 hastalarda medyan GSK dağılımı gösterilmiştir (P değeri grupları arasında: N0 – N1: 0.038, N1 – N2: 0.04, N0 – N2: 0.001).

Tablo 25: Tabloda N0, N1, N2 hastalarda medyan GSK yüzdeleri

Süre ay	N0	N1	N2
12. ay	96	97	74
24. ay	-	88	69
36. ay	90	77	-

Hastalar değerlendirildiğinde gruplar arasında HSK açısından istatistiksel anlamlılık bulundu (P:0.003).



Şekil 45: Lenf nodu pozitifliğine göre genel hastalıksız kalım eğrileri

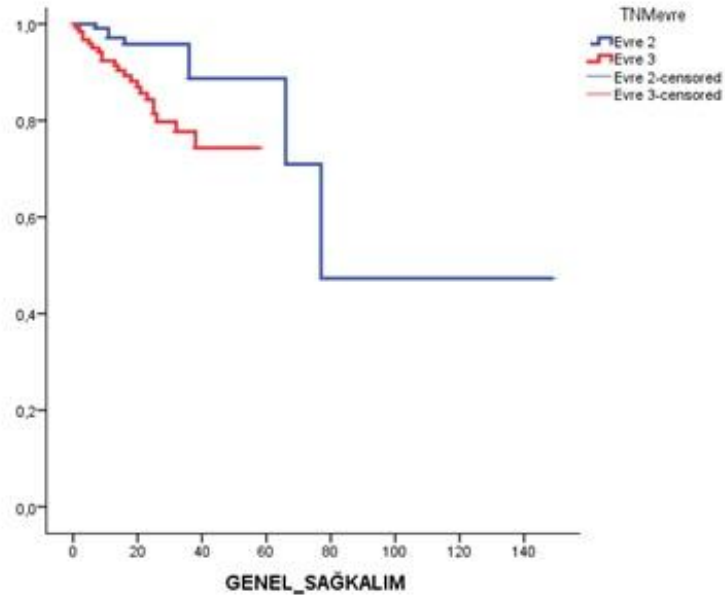
Aşağıdaki Tablo 26’da N0, N1, N2 hastalarda medyan HSK oranları gösterilmiştir (N0 – N1: 0.038, N1 – N2: 0.108, N0 – N2: 0.001).

Tablo 26: N0, N1, N2 hastalarında hastalıksız sağ kalım yüzdeleri

Süre (ay)	N0	N1	N2
12.ay	96	91	74
24.ay	86	75	-
36.ay	80	69	-

16. Evre:

Hastalar TNM evrelerine göre değerlendirildi. Gruplar arasında GSK açısından istatistiksel anlamlılık bulundu (P:0.006).



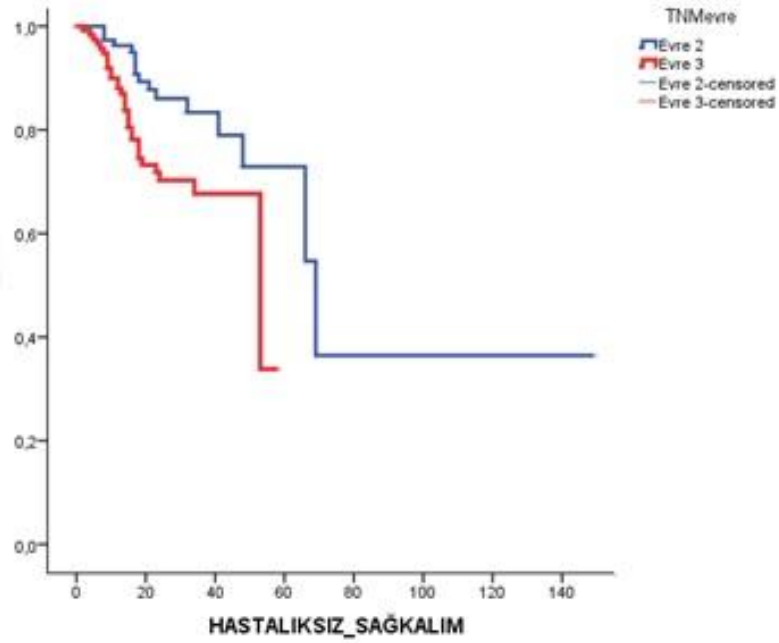
Şekil 46: Evreye göre genel sağ kalım eğrileri

12, 24 ve 36 ay sonunda medyan GSK oranları aşağıdaki Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27: Evre II ve III hastaların yıllara göre GSK yüzdeleri

Süre ay	Evre 2	Evre 3
12. ay	96	92
24. ay	-	85
36. ay	88	77

Evrelere göre hastalar HSK açısından istatistiksel anlamlılık bulundu (P:0.01).



Şekil 47: Evreye göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

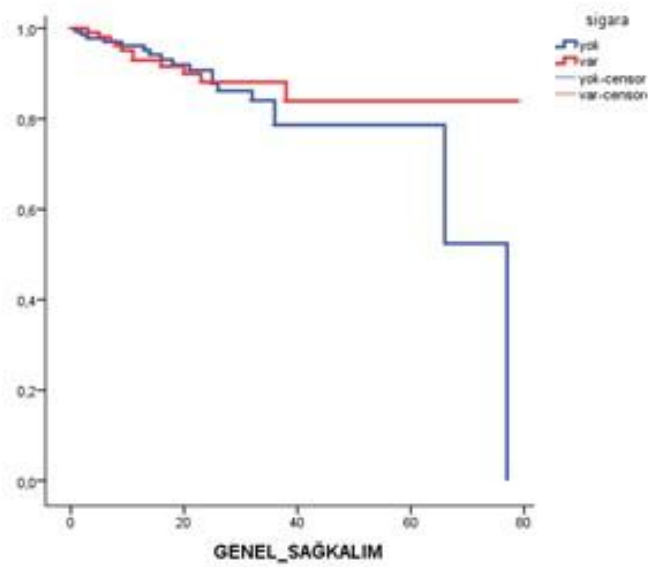
12, 24 ve 36 ay sonunda medyan HSK oranları aşağıdaki Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28: Evre II ve III hastalarında yıllara göre HSK yüzdeleri

Süre (Ay)	Evre 2	Evre3
12.ay	96	87
24.ay	86	70
36.ay	79	66

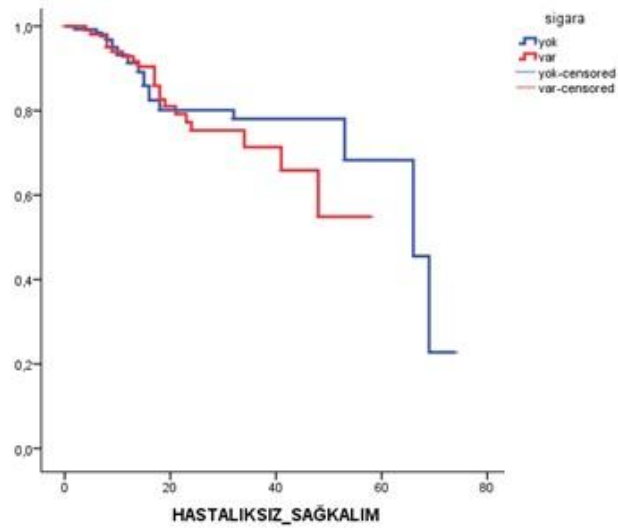
17. Sigara Kullanımı:

Hastalar sigara kullanım durumuna göre değerlendirildi. Gruplar arasında GSK açısından istatistiksel anlamlılık bulunmadı (P:0.554).



Şekil 48: Sigara kullanım durumuna göre genel sağ kalım eğrileri

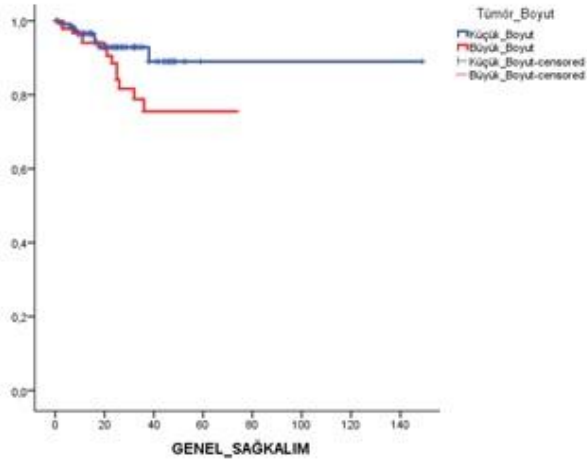
Sigara kullanım durumuna göre HSK açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (P:0.475).



Şekil 49: Sigara kullanımına göre hastalıksız sağ kalım eğrileri

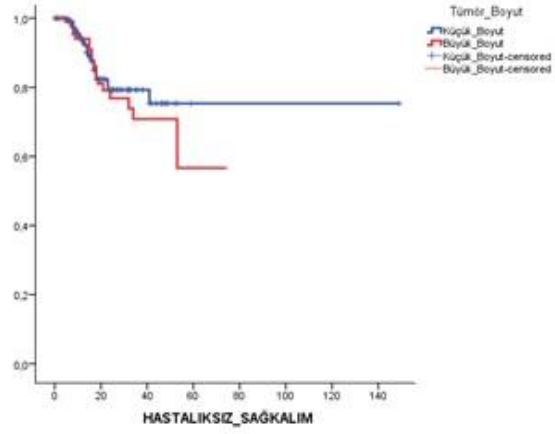
18. Tümörün Boyutu:

Tümör boyutu eşik değeri 5 cm kabul edilerek hastalar gruplandırıldı. Gruplar arasında GSK açısından anlamlılık bulunmadı (P:0.079).



Şekil 50: Tümör boyutuna göre genel sağ kalım eğrileri

Tümörün boyutuna göre gruplar arasında HSK açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (P:0.560).



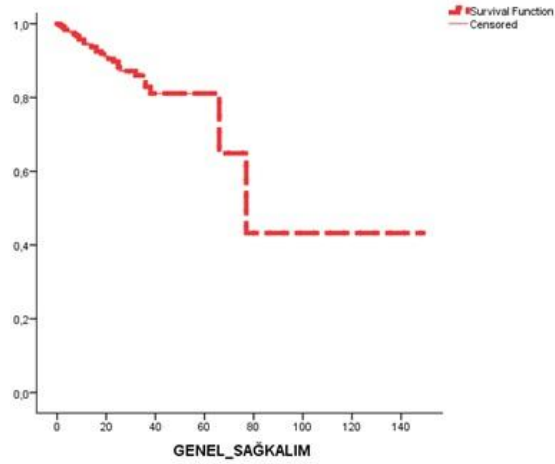
Şekil 51: Tümör boyutuna göre hatalıksız sağ kalım eğrileri

19. Genel Sağ Kalım (GSK):

Çalışmamızda değerlendirilen 261 hastanın GSK oranları 12, 24 ve 36 ay sonunda sırasıyla %95, %89 ve %82 olarak bulundu. Aşağıdaki Tablo 29’da oranlar gösterilmiştir.

Tablo 29: Hastaların 12, 24, 36 ay GSK yüzdeleri

Süre (ay)	Yüzde(%)
12. ay	95
24. ay	89
36. ay	82



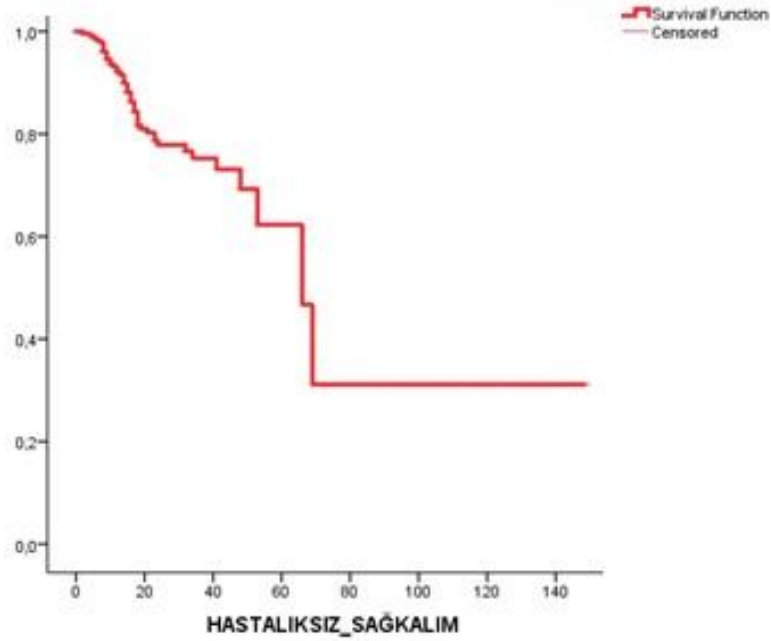
Şekil 52: Genel Sağ kalım Eğrisi

20. Hastaliksız Sağ Kalım (HSK):

261 kolorektal kanser hastanın verileri incelendiğinde 12, 24 ve 36 ay HSK oranları sırasıyla %98, %72 ve %73 olarak bulunmuştur. Aşağıdaki Tablo 30’da oranlar gösterilmiştir.

Tablo 30: Hastaların 12, 24, 36 ay hastaliksız sağ kalım yüzdeleri

Süre (ay)	Yüzde (%)
12. ay	92
24. ay	78
36. ay	73



Şekil 53: Hastaliksız Sağ kalım Eğrisi

Tek değişkenli analiz sonuçları

Analiz Edilen Faktörler	Genel Sağ Kalım	Hastalıksız Sağ Kalım
Ailede kolon ca Öyküsü Var/Yok	Anlamlı değil P:0,48	Anlamlı değil P:0,29
Yaş ≥65 <65	Anlamlı değil P:0,30	Anlamlı değil P:0,101
DM Var/Yok	Anlamlı P:0,02	Anlamlı değil P:0,57
Cinsiyet Erkek/Kadın	Anlamlı değil P:0,91	Anlamlı değil P:0,13
Evre II-III	Anlamlı P:0,009	Anlamlı P:0,008
N N0/N1/N2	Anlamlı P:0,001	Anlamlı P:0,003
PNI Var/yok	Anlamlı P:0,003	Anlamlı P:0,04
LVI Var/yok	Anlamlı P:0,03	Anlamlı P:0,01
LNO	Anlamlı P:0,04	Anlamlı P:0,019
İncelenen lenf nodu sayısı Az/yeterli	Anlamlı değil P:0,332	Anlamlı değil P:0,109
Cerrahi sınır Pozitif/negatif	Anlamlı P:0,001	Anlamlı P:0,01
Preoperatif CEA Düşük/Yüksek	Anlamlı P:0,01	Anlamlı P:0,048
Klinik geliş Acil/Elektif	Anlamlı P:0,001	Anlamlı değil P:0,48
Grade İyi/Orta/Az	Anlamlı P:0,02	Anlamlı değil P:0,02
Tümör yerleşim yeri Sağ kolon /Sol kolon- rektum	Anlamlı P:0,028	Anlamlı P:0,01
Adjuvan KT EvreII EvreIII	Anlamlı değil P:0,6 Anlamlı P:0,001	Anlamlı değil P:0,99 Anlamlı P:0,001

Tek ve çok değişkenli hastalıksız sağ kalım analizleri

Analiz Edilen Faktörler	Tek değişkenli Hastalıksız Sağ Kalım	Çok değişkenli Hastalıksız sağ kalım(%95 güven aralığı)
Ailede kolon ca Öyküsü Var/Yok	Anlamlı değil P:0,29	-
Yaş ≥65 <65	Anlamlı değil P:0,101	-
DM Var/Yok	Anlamlı değil P:0,57	-
Cinsiyet Erkek/Kadın	Anlamlı değil P:0,13	-
Evre II-III	Anlamlı P:0,008	Anlamlı P:0,014 /HR: 2,23 (1,17-4,25)
N N0/N1/N2	Anlamlı P:0,003	Anlamlı P:0,014 /HR:2,02 (02-3,99)
PNI Var/yok	Anlamlı P:0,04	Anlamlı P: 0,003/ HR:0,408 (0,0225-0,738)
LVI Var/yok	Anlamlı P:0,01	Anlamlı P:0,005 /HR:0,415 (0,22-0,76)
LNO	Anlamlı P:0,019	Anlamlı P:0,001 /HR:21 (4,7-97)
İncelenen lenf nodu sayısı Az/yeterli	Anlamlı değil P:0,109	-
Cerrahi sınır Pozitif/negatif	Anlamlı P:0,01	Anlamlı P:0,001 /HR:0,14 (0,06-0,313)
Preoperatif CEA Düşük/Yüksek	Anlamlı P:0,048	Anlamlı P:0,006 /HR:0,266 (0,118- 0,694)
Klinik geliş Acil/Elektif	Anlamlı değil P:0,48	-
Grade İyi/Orta/Az	Anlamlı değil P:0,02	-
Tümör yerleşim yeri Sağkolon /sol kolon-rektum	Anlamlı P:0,01	Anlam değil P:0,310
Adjuvan KT EvreII EvreIII	Anlamlı değil P:0,99 Anlamlı P:0,001	- Anlamlı P:0,001 /HR:6,62 (2,1-20,50)

Tek ve çok değişkenli genel sağ kalım analizleri

Analiz Edilen Faktörler	Tek değişkenli analiz(genel sağ kalım)	Çok değişkenli analiz (genel sağ kalım)
Ailede kolon CA Öyküsü Var/Yok	Anlamlı değil P:0,48	-
Yaş ≥65 <65	Anlamlı değil P:0,30	-
DM Var/Yok	Anlamlı P:0,02	Anlamlı P:0,018 /HR:3.9 (2.2-7.8)
Cinsiyet Erkek/Kadın	Anlamlı değil P:0,91	-
Evre II-III	Anlamlı P:0,009	Anlamlı P:0,05 /HR:0.2 (0.05-0.39)
N N0/N1/N2	Anlamlı P:0,001	Anlamlı P:0,01 /HR:3.11(1-5)
PNI Var/yok	Anlamlı P:0,003	Anlamlı P:0,042 /HR:0,3 (0,4-2)
LVI* Var/yok	Anlamlı P:0,03	Anlamlı P:0,041 /HR:1.8 (1,17-2,19)
LNO	Anlamlı P:0,04	Anlamlı P:0,039 /HR:1,7 (1,2-3,18)
İncelenen lenf nodu sayısı Az/yeterli	Anlamlı değil P:0,332	-
Cerrahi sınır* Pozitif/negatif	Anlamlı P:0,001	Anlamlı P:0,019 /HR:0,3(0.02-0.565)
Preoperatif CEA Düşük/Yüksek	Anlamlı P:0,01	Anlam değil P:0,78
Klinik geliş Acil/Elektif	Anlamlı P:0,001	Anlamlı değil P:0,48
Grade İyi/Orta/Az	Anlamlı P:0,02	Anlamlı değil P:0,02
Tümör yerleşim yeri Sağ kolon /sol kolon	Anlamlı P:0,028	Anlamlı değil P:0,86
Adjuvan KT Evre II Evre III	Anlamlı değil Anlamlı P:0,001	- Anlamlı P:0,001 HR:0,4(0.03-0.6)

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser (KRK) sık görülen kanser türleri içerisinde yer almaktadır. Gastrointestinal sistemin en sık malignitesidir. Erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda en sık ikinci kanser türüdür.

Günümüzde artan tanı ve tarama yöntemleri sayesinde erken teşhis sağlanmaktadır ve hastaların tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar yakalanabilmektedir. KRK'nin cerrahi sonrası en önemli prognostik göstergesi patolojik evredir (144). Moghimi-Dehkordi ve ark. (145) 1138 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışma sonrası patolojik evreyi tek değişkenli analizde anlamlı bulurken, çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör olarak tespit etmemişlerdir. Chapius ve ark. (146) 709 KRK hastasının klinikopatolojik prognostik faktörlerini inceledikleri çalışmada evrenin major prognostik faktör kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdi. Biz de çalışmamızda patolojik evreyi bağımsız prognostik faktör olarak tespit ettik.

Birçok çalışmada yaş prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Mehrkhani ve ark. (147) 1090 hasta ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada yaş için sınırı 65 kabul etmişlerdir. Yapılan analiz sonrası yaşın tek ve çok değişkenli analizinde kötü prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir.

Chung ve ark. (148) 2174 KRK hastası ile yaptıkları çalışmada genç yaşın kötü prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir. JB O'connell ve ark. (149) yaptıkları çalışmada genç yaştaki KRK in daha agresif ve daha kötü patolojik bulgulara sahip olduğunu gösterdiler.

Çalışmamızda yaş GSK ve HSK süreleri açısından anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda Chung ve arkadaşlarına benzer şekilde yaşı anlamlı prognostik faktör olarak tespit etmedik.

Kolorektal kanser erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (4). KRK'nın mortalitesi erkeklerde kadınlardan yaklaşık yüzde 25 daha yüksektir (74). Wickhmann ve ark. (150) 894 hastanın incelendiği araştırmasında, cerrahi sonrası

dönemde kadınlarda HSK ve GSK daha uzun olarak tespit etmiştir. Mc. Ardle ve ark. (151) 3200 hastayı içeren araştırması sonucunda erkeklerde cerrahi sonrası kansere bağlı ölüm ve başka nedenlere bağlı ölümü daha yüksek tespit etmiştir. Coleman ve ark. (152) 1971 ve 1990 yılları arasında İngiltere ve Galler'de kolorektal kanseri tanısı alan 400.000'den fazla hastayı analiz etti ve beş yıllık sağ kalımda bir fark bulunmadı.

Bizim çalışmamızda, hastaların %64'ü erkek, %36'sı kadındı. Gruplar arasında HSK ve GSK süreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Cinsiyet çalışmamızda anlamlı prognostik faktör olarak tespit edilmemiştir.

KRK'nın çoğu sol yerleşimli olup, sağ kolon orijinli tümörler giderek artmaktadır. Birçok çalışmada tümörün yerleşim yeri prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (132, 153). Petrelli ve ark. (132) 1.427.846 hastayı içeren 66 çalışmanın bir meta-analizinde, sol taraflı primer tümör yerleşimini önemli ölçüde azalmış ölüm riski ile ilişkili bulmuştur. Karim ve ark. (154) metastatik olmayan 6365 hastanın sonuçlarını içeren çalışmasında tümör yerleşim yerini prognostik faktör olarak anlamlı bulmamıştır.

Çalışmamızda tümörlerin çoğunluğu rektosigmoid kolon (%59) yerleşimli olup en iyi sağ kalım sol kolon tümörlerinde görüldü. Sol kolon ve sağ kolon arasında istatistiksel anlamlılık saptandı. Rektum dahil edildiğine kötü prognoz sıralaması sağ kolon, rektum ve sol kolon şeklindeydi.

Perinöral invazyon birçok çalışmada çok değişkenli analizde bağımsız kötü prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur (127, 155, 156). Prognostik önemi gözönüne alındığında, ASCO NCCN ve ESMO perinöral invazyonu evre II KRK için yüksek risk grubu olarak tanımlamaktadır. Evreyi etkilemese bile patoloji raporuna kaydedilmelidir. Huh ve ark. (156) 341 evre II KRK hastasında PNI'sı çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör olarak tespit etmişler ve evre II KRK hastalarında PNI durumunda adjuvan KT önermişlerdir.

Biz de çalışmamızda literatüre uygun olarak PNI tek ve çok değişkenli analizinde bağımsız prognostik faktör olarak tespit ettik.

Lenfavasküler invazyon birçok çalışmada bağımsız prognostik faktör kabul edilmiştir. LVI, “American Society of Clinical Oncology” (ASCO) (157), “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) (158) ve “European Society for Medical Oncology” (ESMO) (135) tarafından yüksek riskli evre II kolon kanseri tanımına dâhil edilmiştir. Hogan ve ark. (159) 527 KRK hastası ile gerçekleştirdiği çalışmada LVI’sı prognositik faktör olarak bulmuşlardır. Betge ve ark. (125) 381 KRK hastasında lenfatik ve vasküler invazyonun anlamlı prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda LVI’sı tek ve çok değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olarak tespit ettik. Bizim çalışmamızda da LVI kuvvetli bağımsız prognostik risk faktörü bulunmuştur.

Lenf nodu tutulumu metastaz dışında, cerrahi sonrası prognozu etkileyen en güçlü prognostik faktörlerden biridir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Kolorektal kanser TNM 8 versiyonuna göre lenf nodu pozitif olması T kategorisi fark etmeksizin evre III kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda hastalar lenf nodu tutulumuna göre analizlerinde GSK ve HSK süreleri açısından anlamlılık açısından saptanmıştır. Tek ve çok değişkenli analizde bu anlamlılık gösterilmiştir. Çalışmamızda lenf nodu pozitifliği kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir.

İncelenen lenf nodu sayısı birçok çalışmada kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Swanson ve ark. (160) 35,787 T3N0 KRK hastası ile yaptığı çalışma sonrası prognozun incelen lenf nodu sayısı ile anlamlı olduğu göstermiştir. Sarli ve ark. (161) yetersiz lenf nodu incelenen(7-9 lenf nodu) evre II KRK hastaları ile 1-3 lenf nodu tutulmuş evre III hastalarının beş yıllık sağ kalım oranlarını benzer tespit etmiştir. Çıkarılan lenf nodunun az olması düşük immun yanıtın göstergesi olarak kabul edilip cerrahi sonrası kemoterapi verilmesini önermişlerdir. Çalışmamızda incelenen nod sayısının GSK ve HSK süreleri açısından anlamlılık saptanmamıştır.

Son yıllarda lenf nodu oranı (LNO - pozitif lenf nodunun çıkarılan lenf noduna oranı) güçlü prognostik faktör olarak tespit edilen çalışmalar gündeme gelmiştir. Ceelen ve ark. (119) Evre III kolorektal kanserli 33.984 hastayı içeren 16 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, lenf nodu oranı, tutulan lenf nodu sayısına kıyasla prognostik gösterge olarak daha değerli olduğunu göstermiştir. Wang ve ark.

(162) LNO'nun prognostik öneminin çıkarılan toplam lenf nodu sayısından bağımsız olduğunu bildirmişlerdir.

Berger ve ark. (163) çalışmalarında LNO'nun önemli prognostik faktör olduğunu göstermiş ve adjuvan KT çalışmaları için değerlendirmesini önermişlerdir. LNO'un daha önemli prognostik faktör olmasının sebeplerinden birini erken yayılım paradigmasıdır. Pungila ve ark. (164) bu paradigmada erken yayılımı, tümör konakçı ilişkisinin belirlemekte olduğunu ve çıkarılan lenf nodu sayısının anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca çıkarılan lenf nodu sayısının prognozu etkilemediğini gösteren çalışmalarda mevcuttur. Curti ve ark. (165) KRK'de geniş (ekstra mezenterik) lenfadenektominin herhangi bir sağ kalım faydasını tanımlayamamıştır. Nagawa ve ark. (166) neoadjuvan tedavi alan LAR yapılan rektal kanserli hastalarda lateral lenf nodu çıkarılmasının bir faydasını göstermemişlerdir. Lenf nodu oranı ile ilgili sınır değeri için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. LNO'da eşik değerini inceleyen prospektif bir çalışma bulunmamakla birlikte, retrospektif analizlerde kullanılan değerler farklılık göstermektedir (119).

De Ridder ve ark. (167) primer KRK tanısı konmuş 26181 hastayı incelediği çalışmasında lenf nodu oranı için eşik değeri 0,4 olarak belirmiş ve bu oranın altındaki ve üstündeki hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranlarını sırasıyla %56 ve %35 bulmuştur.

Çalışmamızda lenf nodu oranı için gerek gruplara ayırarak yaptığımız analizde gerekse de eşik değeri 0,01 artırarak yapılan sağ kalım analizlerinde LNO'yu tek ve çok değişkenli analizde bağımsız prognostik risk faktörü olarak tespit ettik.

Prognoz üzerinde anlamlı bir etki yaratmadığı araştırılan ve tespit edilen faktörler arasında tümör boyutu saptanmıştır. Birçok çalışmada anlamlı bulunmamasına rağmen yeni veriler kolon için prognostik faktör olabileceğini göstermektedir. Kornprat ve ark. (114) 381 KRK hastasının değerlendirildiği araştırmasında, tümör boyutunun KRK hastaları için bağımsız bir prognostik parametre olduğu göstermiştir. Optimal sınır değerleri kalın bağırsağın farklı kısımları arasında değişiklik gösterdiğini belirmiştir, bu prognostik değerin kolon

için güçlü bir öngörücü olmasına rağmen rektum kanserinde benzer güçlü ilişkiyi saptamamıştır.

Chapuis ve ark. (146) 709 KRK hastanın prognostik faktörlerini araştırdığı yazısında tümör boyutunu anlamlı prognostik faktör bulmamıştır. Newland ve ark. (168) 579 KRK hasta ile yaptıkları incele sonrasında tümör boyutunu anlamlı prognostik faktör olarak tespit ettiler. Rektal tümör boyutu 5 cm ve üzerinde olanların kötü sağ kalım ile ilişkiliydi.

Bizim çalışmamızda tümör boyutunu 5 cm sınır aldığımız zaman, analizlerimizde anlamlılık saptanmadı. Çalışmamızda tümör boyutu hem GSK hem de HSK açısından anlamlı bulunmamıştır.

Birçok çalışmada cerrahi sınır pozitifliği kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (117, 169, 170). Bull ve ark. (171) 1242 patoloji örneğini inceledikleri çalışmalarında cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda HSK ve GSK'da kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterdiler. Gosens ve ark. (172) 201 lokal ileri rektum kanserli hasta sonuçlarının değerlendirdiği çalışmasında neoadjuvan tedavinin pozitif cerrahi sınır olasılığını azalttığını ve cerrahi sınır pozitifliğinin kısa sağ kalımla ilişkili olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği tek değişkenli analizde hem GSK hem de HSK açısından anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise GSK ve HSK açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Çoğu çalışmada bağırsak obstrüksiyonu ya da perforasyon ile gelen hastalarda kötü prognoz gözlenmiştir (136, 173, 174). Bu durum uzun dönemde bazı çalışmalarda gösterilmemiştir. Banaszkiwicz ve ark. (175) perforasyona bağlı acil opere olan 1710 KRK hastanın sonuçlarının yayınlandığı çalışmasında, uzun dönemde sağ kalım oranları arasında fark saptamamıştır. Aynı çalışmada acil opere olan perforasyon hastalarında ilk 30 günde daha yüksek mortalite ve komplikasyon oranı gösterilmiştir. Kyllönen ve ark. (176) çalışmalarında elektif cerrahi yapılan KRK hastalarında 5 yıllık sağkalım oranını %67, acil opere olan KRK hastalarında %54 olarak saptamıştır.

NCCN ve ESMO hem obstrüksiyonun hem de perforasyonu “yüksek riskli” evre II kolon kanserini tanımlayan klinikopatolojik faktör olarak tanımlar, ancak ASCO sadece perforasyonu yüksek risk faktörü kabul etmektedir (135, 157, 177).

Çalışmamızda obstrüksiyon veya perforasyon sebebiyle acil cerrahi yapılan KRK hastalarında GSK açısından anlamlı bulurken, HSK açısından anlamlı bulunmamıştır. Tek değişkenli analizde GSK açısından anlamlılık saptanırken, çok değişkenli analizde bu gösterilememiştir.

Histolojik derece(grade), tümör farklılaşma derecesini yansıtır ve evreden bağımsız bir prognostik faktör olduğu çoğu çalışmada gösterilmiş bir özelliktir (178, 179). Chauipus ve ark. (146) 709 KRK hastasında yaptıkları çalışmada grade evreden bağımsız olarak sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu göstermiştir. Newland ve ark. (168) yüksek derece KRK nin daha kötü prognostik faktör olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, histolojik derecelendirme, patoloji raporlarının arasında önemli değişkenlik gösterebilmektedir ve yaygın olarak kabul edilen tek bir sistem kullanılmamaktadır (180). Ueno ve arkadaşları, geleneksel tümör derecelenme sistemi yerine Poorly Differentiated Cluster-Based Grading System yeni histolojik derecelendirme sistemini kullanmışlardır. Ueno ve ark. (181) 500 evre II ve evre III KRK hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada yeni histolojik derecelendirme sistemini T ve N evrelerinden bağımsız anlamlı prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda az (kötü) diferansiyasyonu anlamlı prognostik faktör olarak tespit ettik. Tek değişkenli analizde diferansiyasyon GSK ve HSK süreleri için anlamlı bulunurken çok değişkenli analizde bu anlamlılık saptanmadı.

Birçok çalışmada Adjuvan KT, operasyon sonrası evre III hastalara ve yüksek riskli evre II hastalara önerilmektedir. Adjuvan KT’nin faydaları, evre III hastalığı olan hastalarda açık şekilde gözlemlenmiştir. Shah ve ark. (182) tarafından gerçekleştirilen çalışmada floropirimidin bazlı adjuvan tedaviye oksaliplatin eklenmesiyle evre III hastalarda ölüm oranı anlamlı derecede azalmıştır. Aynı çalışmada oksaliplatin alan evre II hastaların oranında, tedaviden sonraki ilk 6 yıl içinde ölüm oranında önemli bir azalma görülmemiştir. Andre ve ark. (183) 2246 opere evre II ve evre III KRK’li hasta ile yaptığı çalışmalarında, fluorourasil ve lökovorin rejimine oksaliplatin eklenmesini önermişlerdir. Bizim çalışmamızda da

evre III hastalarda oksaliptatin bazlı KT'nin hem genel sağ kalım hem de hastalıksız sağ kalım için anlamlı prognostik faktör olarak saptanmıştır. Evre II hastalarda bu anlamlılık saptanmamıştır.

Çoğu çalışmada preoperatif CEA düzeylerinin prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Thirunavukarasu ve ark. (184) tarafından yapılan çalışmada herhangi bir evrede tanı almış 17,910 KRK hastası analiz edilmiş, bu hastalar 27 ay süre ile takip edilmiştir. Operasyon öncesi yüksek CEA düzeyleri bu hastalarda ölüm riskini arttırdığını gözlemlemişlerdir. Birçok çalışmada, CEA seviyeleri $\geq 5,0$ ng / mL, hayatta kalma üzerinde tümör evresinden bağımsız olarak olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (185-187).

Konishi ve ark. (188) rezeksiyon sonrası normalleşen yüksek preoperatif CEA'nın kötü prognozun bir göstergesi olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda tek değişkenli analizde cerrahi öncesi CEA düzeyini hem GSK hem de HSK açısından anlamlı bulduk. Laboratuvarımızda serum CEA için sınır değer olan 6 ng/ml'nin üzerindeki düzeylere sahip olan hastalarda sağ kalım anlamlı olarak daha düşüktü. Ancak çok değişkenli analizde cerrahi öncesi CEA düzeyi bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Sigara içimi, KRK kaynaklı insidans ve mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir. Botteri ve ark. (76) 106 gözlemsel çalışmanın meta-analizi sonucunda sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre KRK gelişme riskinin arttığını göstermiştir. Moghimi-Dehkordi ve ark. (145) 1138 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışma sonrası sigaranın sağ kalımla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamız sonucunda sigara kullanımının GSK ve HSK süreleri üzerine anlamlı ilişkisi tespit edilmemiştir.

Diyabet mellitus, tüm çalışmalarda olmasa da çoğunda kolorektal kanser riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. C. Larsson ve ark. (189) altısı vaka kontrollü, 9 tanesi kohort olan 15 çalışmanın meta analizi sonucunda, hem kadınlarda hem de erkeklerde KRK riskinde artış saptamışlardır. Yang ve ark. (190) kronik insülin kullanımının tip 2 DM de KRK gelişimini önemli derecede artırdığını göstermiştir. Boakye ve ark. (191) diyabet ve diğer komorbid durumları genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımda artmış mortalite ile ilişkili bulmuştur. Polednak ve ark. (192)

yaptıkları çalışmada, DM'yi KKK hastalarda artmış, DM'yi kötü prognostik faktör olarak tespit etmişlerdir.

Biz de çalışmamızda DM'yi GSK sürelerinde anlamlı bulurken, HSK açısından anlamlılık tespit etmedik. DM'yi tek ve çok değişkenli analizde anlamlı prognostik faktör bulduk.

Evre 2 KKK'de adjuvan tedavi açısından klavuzlar risk sınıflandırması önermekte fakat net bir öneri bulunmamaktadır. Bununla birlikte evre 3a'ya adjuvan KT önerilmektedir. Evre 2b hakkında görüş net değildir. Evre 3a'nın 5 yıllık sağ kalımı evre 2b'den daha iyidir. Erken evre KKK hastalarındaki bu farklılıklar prognostik faktörlerde yeni markerları gündeme getirmiştir. Salazar ve ark.(193) çalışmalarında erken evre kolorektal kanserli hastalarda nüksü tahmin edebilecek genetik sınıflandırma üstünde durmuşlardır. Prognostik bir sınıflandırıcı (ColoPrint) oluşturmak için en uygun 18 gen kümesi tanımlanıp kullanılmışlardır. Yapılan çalışmada genetik inceleme sonucu risk daha doğru hesaplanmış ve tedavi daha etkin verilmiştir (193).

KKK'da cerrahi en iyi tedavidir, ancak Evre III olan hastaların %50-60'ı ve Evre II hastalığı olanların %25'i nüksedecektir (194). Evre III hastalığı olan hastalar genellikle adjuvan tedavi ile tedavi edilir. Evre II hastalığı olan tüm hastaların adjuvan kemoterapi ile tedavisi tartışma konusu olmaya devam etse de, artmış rekürrens riski ile ilişkili prognostik faktörleri olan hastaların (örn., tümörün bitişik bir organa invazyonu veya bağırsak perforasyonu veya obstrüksiyonu) adjuvan tedaviden faydalanabileceğini göstermektedir (157, 195). Bu nedenle evre II ve III'te nüks gelişme riski olan hastaları tanımlamak önemlidir.

Rekürrens için güvenilir bir belirteç, daha yoğun kemoterapi veya moleküler hedefleyici ilaçlar kullanmamızı sağlayacaktır. Günümüzde giderek artan gen çalışmaları bulunmaktadır. Düşük MUC12 ekspresyonu KKK hücrelerinin agresif davranışına neden olduğu saptanmıştır. Matsuyama ve ark. (196) tarafından yapılan çalışmada ise MUC12 ifadesinin evre II ve III KKK hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olarak tespit etmişlerdir.

Klasik progostik faktörler Lenf nodu pozitifliği, LNO, LNI, PNI kesin doğrulukla kaydedilmeyebilmektedir. Dolayısıyla Evre II ve Evre III'teki operable kolorektal kanserlerin prognozunu belirlemede, klasik faktörlere ek olarak son yıllarda gündeme gelen genetik incelemeler de adjuvan tedaviler için gözönünde bulundurulmalıdır.

Bizim çalışmamızda genetik faktörlerle ilgili bir sonuç elde edebilecek hasta sayımız yoktu. Dolayısıyla günümüzdeki mevcut prognostik faktörleri değerlendirdik. Genetik incelemelerin artması sayesinde daha iyi prognostik faktör tayini yapılp artmış sağ kalım süreleri ileride mümkün gözükmektedir.

6. SONUÇ

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2008-2018 yılları arasında cerrahi tedavi uygulanmış 261 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelendi.

Hastaların ortalama yaşı 64,9'du. En genç hastamız 22 yaşında en yaşlı hastamız 91 yaşındaydı.

Hastanemiz otomasyon sisteminin 2013'ten öncesine ulaşım imkânının olmaması sebebiyle hastalarımız daha çok son 5 yılda tanı alan hasta grubundan oluşmaktaydı. Bu nedenden ötürü 1, 2 ve 3 yıllık sağ kalım analizleri yapıldı.

Hastaların ortalama GSK takip süresi 95 ay olarak bulundu.

Hastaların 1, 2 ve 3 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %95, %89, %82 idi.

Hastaların ortalama HSK takip süresi 78 ay olarak bulundu.

Hastaların 1, 2 ve 3 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları sırasıyla %98, %72, %73 idi.

Tek değişkenli analizde DM varlığı, evre, lenf nodu pozitifliği, PNI, LVI, LNO, cerrahi sınır pozitifliği, preoperatif CEA yüksekliği, acil operasyon öyküsü, grade, tümör yerleşim yeri, adjuvan KT tedavisi GSK açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$). Bu parametreler çok değişkenli analize tabii tutuldu.

Çok değişkenli analizde ise DM varlığı, evre, lenf nodu pozitifliği, PNI, LNI, LNO, adjuvan KT tedavisi GSK açısından anlamlı bulunan bağımsız prognostik parametreler olarak değerlendirildi.

Tek değişkenli analizde evre, lenf nodu pozitifliği, PNI, LNI, LNO, cerrahi sınır pozitifliği, preoperatif CEA yüksekliği, tümör yerleşim yeri HSK açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$). Bu parametreler çoklu analize tabii tutulmuştur.

Çok değişkenli analizde ise evre, lenf nodu pozitifliği, PNI, LNI, LNO cerrahi sınır pozitifliği, adjuvan KT tedavisi HSK açısından anlamlı bulunan bağımsız prognostik parametreler olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda değerlendirilmesi planlanan vücut kitle indeksi, RAS ve MSI mutasyonları hakkında yeterli verilerin bulunmaması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

KAYNAKLAR

1. Today C. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages 2020, Januray 02 [Available from: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D].
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. In: T.C. Sağlık Bakanlığı, editor. Ankara,: Sağlık Bakanlığı; 2018,.
3. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology*. 2017;3(4):524-48.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7-34.
5. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(9).
6. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(6):366-78.
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(2):74-108.
8. KARIMI ZA, Saadat A, JALALIAN HR, ESMAEILI M. Epidemiology and survival analysis of colorectal cancer and its related factors. 2011.
9. Lang K, Korn JR, Lee DW, Lines LM, Earle CC, Menzin J. Factors associated with improved survival among older colorectal cancer patients in the US: a population-based analysis. *BMC cancer*. 2009;9(1):227.
10. Society AC. Survival Rates for Colorectal Cancer 2020, Januray 02 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>].
11. De Divitiis C, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Iaffaioli RV, Berretta M. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: between hope and reality. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(41):15049-59.

12. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Archives of pathology & laboratory medicine. 2000;124(7):979-94.
13. Agur AMR, Lee MJ, JCB Grant. Grant's Atlas of Anatomy. 10th ed. London, UK: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
14. Decker GA, Plessis D Du. Lee McGregor's. Lee McGregor's Synopsis of Surgical Anatomy. 12th ed: CRC Press; 1986.
15. Grant JCB, Basmajian JV, Slonecker CE. Grant's Method of Anatomy: A Clinical Problem-Solving Approach. London, UK: Williams and Wilkins; 1989.
16. Curreli S. Rectum 2017, October 26 [updated 26 Available from: https://www.innerbody.com/image_digeov/dige14-new3.html#continued.
17. NEŞŞAR G. Anal Kanal Anatomisi ve Fizyolojisi. güncel gastroenteroloji. 2008;12:165-8.
18. Richard L. Drake, A.Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell. Abdomen. GRAY'S ANATOMY. 4th ed. Canada: Elsevier Inc.; 2020. p. 320-7.
19. Kufe DW. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th ed. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al, editors: BC Decker.; 2003.
20. Hanni Gulwani, M.B.B.S. Pathologyoutlines: PathologyOutlines.com, Inc.; 2019 [updated 2019, December 5. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colonhistology.html>.
21. Bhatia A, Bordoni B. Embryology, Gastrointestinal. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2020.
22. Laura L. Azzouz, Sandeep Sharma. Physiology, Large Intestine: StatPearls Publishing LLC.; 2019 [updated 2019, April 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507857/>.
23. Kumar V, Abbas A, Aster J, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2015.
24. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, Latest Global Cancer Data: Cancer Burden Rises to 18.1 Million New Cases and 9.6 Million Cancer deaths in 2018. 2 International Agency for Research on Cancer2018.
25. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cancer. 2012;118(14):3636-44.
26. Willett WC. Diet and cancer: an evolving picture. Jama. 2005;293(2):233-4.
27. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zauber AG, Hollenbeck AR, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. Journal of the National Cancer Institute. 2012;104(18):1353-62.

28. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018;124(13):2785-800.
29. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
30. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(6):1688-94.
31. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;213(3):352-61.
32. Meester RGS, Mannalithara A, Lansdorp-Vogelaar I, Ladabaum U. Trends in Incidence and Stage at Diagnosis of Colorectal Cancer in Adults Aged 40 Through 49 Years, 1975-2015. *Jama*. 2019;321(19):1933-4.
33. Singh KE, Taylor TH, Pan CG, Stamos MJ, Zell JA. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2014;3(4):176-84.
34. Tawadros PS, Paquette IM, Hanly AM, Mellgren AF, Rothenberger DA, Madoff RD. Adenocarcinoma of the rectum in patients under age 40 is increasing: impact of signet-ring cell histology. *Diseases of the colon and rectum*. 2015;58(5):474-8.
35. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyre J, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clinic proceedings*. 2014;89(2):216-24.
36. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, Limburg PJ, Cima RR, Bakken JL, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine*. 2008;87(5):259-63.
37. Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, Lam M, Morris JS, Raghav KPS, et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer*. 2019;125(12):2002-10.
38. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer*. 1999;85(8):1670-6.
39. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD, Jr., Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer*. 1996;78(4):918-26.
40. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029-43.e10.

41. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18 Suppl 2:1-5.
42. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch syndrome: an updated review. *Genes*. 2014;5(3):497-507.
43. International Agency for Research on Cancer. World cancer report 2014. In: Stewart BW, Wild CP, editors. *Colorectal cancer*. Lyon, France: Bosman FT 2014. p. 392–402.
44. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(12):2724-9.
45. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.
46. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annual review of medicine*. 1995;46:371-9.
47. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(10):1086-95.
48. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 1993;104(5):1535-49.
49. Boursi B, Sella T, Liberman E, Shapira S, David M, Kazanov D, et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(17):3680-5.
50. Locker GY, Lynch HT. Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Familial cancer*. 2004;3(3-4):215-21.
51. Oh M, McBride A, Yun S, Bhattacharjee S, Slack M, Martin JR, et al. BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(11):1178-89.
52. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *The New England journal of medicine*. 1992;326(10):658-62.
53. Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*. 2014;120(1):35-42.
54. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2012;156(10):703-9.

55. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *The New England journal of medicine*. 1990;323(18):1228-33.
56. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2012;156(11):757-66, w-260.
57. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;128(4):819-24.
58. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PloS one*. 2011;6(6):e20456.
59. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(23):1760-6.
60. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(11):3223-6.
61. Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(9):2043-50.
62. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2015;181(11):832-45.
63. He J, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Haiman CA. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *British journal of cancer*. 2010;103(1):120-6.
64. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(11):1911-21; quiz 22.
65. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 1995;6(2):164-79.
66. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Japanese journal of cancer research : Gann*. 1989;80(1):51-8.
67. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *International journal of cancer*. 1990;45(2):372-5.

68. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(23):1760-70.
69. Lagergren J, Ye W, Ekbom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*. 2001;121(3):542-7.
70. Berr F, Stellaard F, Pratschke E, Paumgartner G. Effects of cholecystectomy on the kinetics of primary and secondary bile acids. *The Journal of clinical investigation*. 1989;83(5):1541-50.
71. Tocchi A, Basso L, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surgery today*. 1996;26(2):101-4.
72. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(5):277-300.
73. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(3):739-50.
74. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *The New England journal of medicine*. 2005;352(20):2061-8.
75. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Boer R, Wilschut J, Winawer SJ, et al. Individualizing colonoscopy screening by sex and race. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70(1):96-108, .e1-24.
76. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(23):2765-78.
77. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(9):1958-72.
78. Harnack L, Jacobs DR, Jr., Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutrition and cancer*. 2002;43(2):152-8.
79. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(4):265-73.
80. Chan AO, Jim MH, Lam KF, Morris JS, Siu DC, Tong T, et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *Jama*. 2007;298(12):1412-9.
81. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *The British journal of surgery*. 1982;69(7):414-6.

82. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(11):2970-9.
83. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome research*. 2012;22(2):299-306.
84. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B, et al. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(4):859-67.
85. Baandrup L, Thomsen LT, Olesen TB, Andersen KK, Norrild B, Kjaer SK. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(8):1446-61.
86. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2009;100(4):611-6.
87. Kim YI, Mason JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutrition reviews*. 1996;54(9):259-79.
88. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(7):525-33.
89. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN. Eating patterns and risk of colon cancer. *American journal of epidemiology*. 1998;148(1):4-16.
90. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9368):1491-5.
91. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *The Journal of nutrition*. 2000;130(2):129-32.
92. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(1):Cd003548.
93. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(11):3053-63.
94. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2011;155(12):827-38.

95. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2012;13(1):31-8.
96. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *Jama*. 2005;293(1):86-9.
97. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer 2011 [Available from: http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf.
98. Ngo SN, Williams DB, Cobiac L, Head RJ. Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. *The Journal of nutrition*. 2007;137(10):2264-9.
99. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2012;125(6):551-9.e5.
100. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9809):2081-7.
101. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *The New England journal of medicine*. 1996;335(14):1001-9.
102. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Archives of internal medicine*. 1996;156(18):2085-92.
103. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *The British journal of surgery*. 1993;80(10):1327-9.
104. Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology*. 1982;82(5 Pt 1):891-8.
105. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
106. Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, Wu DC, Chen FM, Huang CJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *International journal of colorectal disease*. 2007;22(1):15-9.
107. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. *Reviews of infectious diseases*. 1988;10(2):347-64.

108. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):96-102.
109. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(33):5313-27.
110. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PloS one*. 2014;9(8):e103910.
111. Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. *The Surgical clinics of North America*. 2002;82(5):943-57.
112. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet (London, England)*. 1995;345(8955):939-44.
113. Chu E. An update on the current and emerging targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2012;11(1):1-13.
114. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *American journal of clinical oncology*. 2011;34(1):43-9.
115. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*. 1997;112(4):1096-102.
116. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 2002;94(9):2511-6.
117. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(2):303-12.
118. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Annals of surgery*. 2006;244(4):602-10.
119. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(11):2847-55.
120. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, Thorlund K, Buchler MW, Koch M, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(1):60-70.
121. Amin MB, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York Springer; 2017.

122. Belt EJ, van Stijn MF, Bril H, de Lange-de Klerk ES, Meijer GA, Meijer S, et al. Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(12):3203-11.
123. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Annals of surgery*. 2002;236(1):75-81.
124. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(19):1420-5.
125. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118(3):628-38.
126. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2010;53(4):377-84.
127. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(31):5131-7.
128. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(9):2814-21.
129. Tarantino I, Huttner FJ, Warschkow R, Schmied BM, Diener MK, Ulrich A. Prognostic Relevance of Mucinous Subtype in a Population-based Propensity Score Analysis of 40,083 Rectal Cancer Patients. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(5):1576-86.
130. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *Journal of clinical pathology*. 1989;42(2):162-6.
131. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2012;147(4):366-72.
132. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2017;3(2):211-9.
133. Sinicrope FA, Mahoney MR, Yoon HH, Smyrk TC, Thibodeau SN, Goldberg RM, et al. Analysis of Molecular Markers by Anatomic Tumor Site in Stage III Colon Carcinomas from Adjuvant Chemotherapy Trial NCCTG N0147 (Alliance).

Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(23):5294-304.

134. Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, Attwood K, Edge SB, Francescutti V. Effect of Incorporation of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Into AJCC Staging for Colon Cancer on 5-Year Survival. *JAMA surgery*. 2015;150(8):747-55.
135. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(10):2479-516.
136. Ho YH, Siu SK, Buttner P, Stevenson A, Lumley J, Stitz R. The effect of obstruction and perforation on colorectal cancer disease-free survival. *World journal of surgery*. 2010;34(5):1091-101.
137. Kohonen-Corish MR, Daniel JJ, Chan C, Lin BP, Kwun SY, Dent OF, et al. Low microsatellite instability is associated with poor prognosis in stage C colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2318-24.
138. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1261-70.
139. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(9):1746-53.
140. Cercek A, Braghiroli MI, Chou JF, Hechtman JF, Kemeny N, Saltz L, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Colorectal Cancers Harboring NRAS Mutations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(16):4753-60.
141. Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, Nelson GD, Alberts SR, Sinicrope FA, et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(7).
142. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouche O, Tabernero J, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(5).

143. Seppala TT, Bohm JP, Friman M, Lahtinen L, Vayrynen VM, Liipo TK, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2015;112(12):1966-75.
144. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
145. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *International journal of colorectal disease*. 2008;23(7):683-8.
146. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *The British journal of surgery*. 1985;72(9):698-702.
147. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2009;11(2):157-61.
148. Chung Y, Eu KW, Machin D, Ho J, Nyam D, Leong A, et al. Young age is not a poor prognostic marker in colorectal cancer. *British journal of surgery*. 1998;85(9):1255-9.
149. O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Cifford KY. Colorectal cancer in the young. *The American journal of surgery*. 2004;187(3):343-8.
150. Wichmann M, Müller C, Hornung H, Lau-Werner U, Schildberg F. Gender differences in long-term survival of patients with colorectal cancer. *British journal of surgery*. 2001;88(8):1092-8.
151. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 2003;90(6):711-5.
152. Mitry E, Rachet B, Quinn MJ, Cooper N, Coleman MP. Survival from cancer of the stomach in England and Wales up to 2001. *British journal of cancer*. 2008;99 Suppl 1(Suppl 1):S16-S8.
153. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA oncology*. 2017;3(2):194-201.
154. Karim S, Brennan K, Nanji S, Berry SR, Booth CM. Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer. *JAMA oncology*. 2017;3(10):1386-92.
155. Peng J, Sheng W, Huang D, Venook AP, Xu Y, Guan Z, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer*. 2011;117(7):1415-21.

156. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(8):2066-72.
157. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3408-19.
158. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology 2019 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx].
159. Hogan J, Chang KH, Duff G, Samaha G, Kelly N, Burton M, et al. Lymphovascular invasion: a comprehensive appraisal in colon and rectal adenocarcinoma. *Diseases of the colon and rectum*. 2015;58(6):547-55.
160. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Annals of surgical oncology*. 2003;10(1):65-71.
161. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Mauro DD, Mazzeo A, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41(2):272-9.
162. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(6):1600-8.
163. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8706-12.
164. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;356(23):2399-405.
165. Curti G, Maurer CA, Buchler MW. Colorectal carcinoma: is lymphadenectomy useful? *Digestive surgery*. 1998;15(3):193-208.
166. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, et al. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Diseases of the colon and rectum*. 2001;44(9):1274-80.
167. De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, Hoorens A, Sermeus A, Storme G. Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut*. 2006;55(11):1681.
168. 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):2076-82.

169. Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* (London, England). 1994;344(8924):707-11.
170. de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, Langendijk JA, Schouten LJ, Volovics A, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *The British journal of surgery*. 1996;83(6):781-5.
171. Bull A, Biffin A, Mella J, Radcliffe A, Stamatakis J, Steele R, et al. Colorectal cancer pathology reporting: a regional audit. *Journal of clinical pathology*. 1997;50(2):138-42.
172. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJ, Martijn H, van den Brule AJ, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(22 Pt 1):6617-23.
173. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery*. 2000;127(4):370-6.
174. Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, Ismail I, Abu Hassan MR. Intestinal obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma? *Epidemiology and health*. 2015;37:e2015017.
175. Banaszkiewicz Z, Woda L, Tojek K, Jarmocik P, Jawien A. Colorectal cancer with intestinal perforation - a retrospective analysis of treatment outcomes. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)*. 2014;18(6):414-8.
176. Kyllonen LE. Obstruction and perforation complicating colorectal carcinoma. An epidemiologic and clinical study with special reference to incidence and survival. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1987;153(10):607-14.
177. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology, 2019 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx]
178. Willis JE. The pathologist's role in rectal cancer patient assessments. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20(3):158-66.
179. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJ, Morson BC, Northover JM, et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology*. 1986;10(5):437-59.
180. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G, Fielding LP. Histopathology reporting in large bowel cancer. *Journal of clinical pathology*. 1981;34(5):509-13.
181. Ueno H, Kajiwarra Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K, et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(2):193-201.

182. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, Andre T, de Gramont A, Schmoll HJ, et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(8):843-53.
183. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(23):2343-51.
184. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, Mahan M, Pragatheeshwar KD, Pingpank JF, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(8):689-97.
185. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, 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. *Annals of surgery*. 1984;199(4):375-82.
186. Meling GI, Rognum TO, Clausen OP, Bormer O, Lunde OC, Schlichting E, et al. Serum carcinoembryonic antigen in relation to survival, DNA ploidy pattern, and recurrent disease in 406 colorectal carcinoma patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1992;27(12):1061-8.
187. Lindmark G, Bergstrom R, Pahlman L, Glimelius B. The association of preoperative serum tumour markers with Dukes' stage and survival in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 1995;71(5):1090-4.
188. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA oncology*. 2018;4(3):309-15.
189. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(22):1679-87
190. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1044-50.
191. Boakye D, Walter V, Jansen L, Martens UM, Chang-Claude J, Hoffmeister M, et al. Magnitude of the Age-Advancement Effect of Comorbidities in Colorectal Cancer Prognosis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(1):59-68.
192. Polednak AP. Comorbid diabetes mellitus and risk of death after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. *Cancer detection and prevention*. 2006;30(5):466-72.
193. Salazar R, Roepman P, Capella G, Moreno V, Simon I, Dreezen C, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal

- cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(1):17-24.
194. Kosmider S, Lipton L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(28):3799-805.
195. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(12):2936-43.
196. Matsuyama T, Ishikawa T, Mogushi K, Yoshida T, Iida S, Uetake H, et al. MUC12 mRNA expression is an independent marker of prognosis in stage II and stage III colorectal cancer. *International journal of cancer*. 2010;127(10):2292-9.

ÖZGEÇMİŞ

GENEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Arif KUŞ

Doğum yeri ve tarihi: Çubuk, 06.06.1986

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Yapıldı

İletişim adresi ve telefonu: T.C. Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve

Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği – 05055534483

Yabancı dili: İngilizce

EĞİTİM

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH – 2016’dan itibaren Dahiliye Asistanlığı

T.C. Sağlık Bakanlığı Şabanözü İlçe Devlet Hastanesi, Acil Servis, 2015 – 2016

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008 – 2015

Çubuk Anadolu Lisesi, 2000 – 2004

MESLEKİ DENEYİM

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH – 2016’dan itibaren Dahiliye Asistanlığı

T.C. Sağlık Bakanlığı Şabanözü İlçe Hastanesi, Acil Servis, 2015 – 2016

ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

Yok

DİĞER BİLGİLER

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 2019, Katılımcı

TEMD, 2019, Katılımcı

Diyabet Okulu, 2016, Katılımcı

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Kararı



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 25.11.2019
KARAR NO : 76/07

Hastanemiz Tıbbi Onkoloji Kliniğinde **Doç.Dr. Ebru ÇILBIR** sorumluluğunda yapılması planlanan **Dr. Arif KUŞ** a ait “**Opere Evre II ve III Kolorektal Kanseri tanılı Hastalarda Prognostik Faktörler**” konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Güleser SAYILAM
Başkan

Prof. Dr. S.İbrahim AKDAĞ
Başkan Yard.

Uz. Dr. S. Dinçer YETİŞ
Üye

Prof. Dr. Fatih YALÇINKAYA
Üye

Doç. Dr. Huriye Hayat GÜVEN
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Burcu KÜÇÜK BİÇER
Üye

Prof. Dr. Sibel ÖRSEL
Üye

Doç. Dr. Jülide ERGİL
Üye

Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UĞUR
Üye

Av. Harun KOZAN
Üye

B.M.M. Burcu DEMİR
Üye

Hülya BALA
Üye

Ek-2 Tez Konusu Onay Formu

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	ARİF KUŞ
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	08.11.2019
Karar No:	263
Tez Konusu:	(x) Uygundur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:

1-Tez konusu onay formu

2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

Ek-3 Tez Konusu Hakem Değerlendirme Formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	ARİF KUŞ
Kurumu	DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	uygun
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	uygun
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	uygun
3-Araştırma amacı (Objectives)	uygun
4-Hipotez (Hypothesis)	uygun
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	uygun
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	uygun
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	uygun
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	uygun
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	uygun
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	uygun
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	uygun
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	uygun
13- Anahtar kelimeler (Key words)	uygun
Hakemin kararı	(uygun) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç.Dr.Deniz Tural

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.