



T.C.

**SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELER KURUMU
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Seyit İbrahim AKDAĞ

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ**

Dr. Özlem KARAKAŞ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2016





T.C.

**SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELER KURUMU
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Seyit İbrahim AKDAĞ

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ**

Dr. Özlem KARAKAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Uzm.Dr. Sanem ÖZTEKİN

ANKARA

2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Seyit İbrahim AKDAĞ’a, Prof. Dr. Mehmet YILDIZ’a,

Asistanlık sürem boyunca her zaman destek olan, hiçbir durumda yardımını esirgemeyen ve bundan sonra da esirgemeyeceğini bildiğim, benim için olmaz denileni olduran ablam, sevgili başasistanım Uzm. Dr. Sanem ÖZTEKİN’e

Tezimin başından sonuna her aşamasında yardım ve desteğiyle yanımda olan Uzm. Dr. İnanç GÜLTEKİN İMAMOĞLU’na,

İyi-kötü her günümde desteklerini hissettirip güçlü olmamı sağlayan, her anımda yanımda olan beni asla yalnız bırakmayan, varlıkları dünyadaki en büyük şansım olan sevgili annem, babam, biricik kardeşlerim Derya, Duygu ve Eneshan’a,

Asistanlık hayatıma varlıklarıyla renk katan, kötü zamanlarımda sığındığım, güzel günlerimin mimarı arkadaşlarım Dr. Özlem Aydın İSAK, Dr. Sema HEPŞEN, Dr. Ayşe Münevver MÜHÜR DAROĞLU, Dr. Pınar AKHANLI, Uzm.Dr. Hümeysra BAYRAM AKCAN, Uzm. Dr. Merve ÇATAK, Uzm. Dr. Mercan TAŞTEMUR ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.....

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLO DİZİNİ	viii
ŞEKİL-RESİM DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2 ETYOLOJİ	4
2.2.1. TARAMA ÖNERİLERİNİ DEĞİŞTİRECEK KADAR YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.2.2. TARAMA ÖNERİLERİNİ DEĞİŞTİREBİLECEK ORTA RİSK FAKTÖRLERİ.....	8
2.2.3. TARAMA ÖNERİLERİNİ DEĞİŞTİRMEYEN DÜŞÜK RİSK FAKTÖRLERİ.....	9
2.2.4 KORUYUCU FAKTÖRLER	11
2.5 KLİNİK	18
2.5.1. LOKAL TÜMÖR SEMPTOMLARI.....	19
2.5.2. METASTATİK HASTALIK	19
2.5.3. ATİPİK PREZENTASYON	20
2.6. TANI	21
2.7 EVRELEME.....	23
2.8 PROGNOSTİK FAKTÖRLER	26
2.8.1 PATOLOJİK ÖZELLİKLER	26
2.8.2 KLİNİK ÖZELLİKLER	29
2.8.3 MOLEKÜLER ÖZELLİKLER	30
2.9 TEDAVİ	30
2.10 TARAMA.....	33
2.10.1 KOLOREKTAL KANSER TARAMASINDAKİ TESTLER.....	33
2.10.2. ÜLKEMİZDE TARAMA STRATEJİLERİ.....	35
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36

4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	53
6.ÖZET.....	57
7.SUMMARY	59
8.KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	67



KISALTMALAR DİZİNİ

Diyabetes Mellitus	: DM
Esansiyel Hipertansiyon	: HT
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CA	: Kanser Antijen
FAP	: Familial Adenomatosis Poliposis
HNPCK	: Herediter Non-poliposis KolorektalKanser
KRK	: Kolorektal Kanser
APC	: Adenomatosis Poliposis Koli
NSAİİ	: Nonsteroid Anti inflamatuvar İlaçlar
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
ASCO	: Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu
ESMO	: Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti
Hb	: Hemoglobin
LAR	: Aşağı anterior rezeksiyon
APR	: Abdominoperineal rezeksiyon

TABLO DİZİNİ

- Tablo 1. Gözden geçirilmiş Bethesda kılavuzu ve Amsterdam kriterleri 1-2
- Tablo 2. Kolorektal kanser histolojik tiplendirme ve sınıflama
- Tablo 3. Kolorektal kanser semptomları- tümör yerleşimi ilişkisi
- Tablo 4. Kolorektal kanser TNM evrelemesi
- Tablo 5. Evrelere göre sağ kalım oranları
- Tablo 6. Kolorektal kanser yüksek risk kriterleri
- Tablo 7. Hastaların cinsiyete göre dağılımı
- Tablo 8. Hastaların yaşa göre dağılımı
- Tablo 9. Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı
- Tablo 10. Hastaların lenfovasküler invazyon varlığına göre dağılımı
- Tablo 11. Hastaların perinöral invazyon varlığına göre dağılımı
- Tablo 12. Hastaların tümör invazyon derecelerine göre dağılımı
- Tablo 13. Hastaların lenf nodu tutulumuna göre dağılımı
- Tablo 14. Hastaların evrelerine göre dağılımı
- Tablo 15. Hastaların evrelerine göre dağılımı-2
- Tablo 16. Evrelere göre preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri
- Tablo 17. Evreler arası preoperatif CEA düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 18. Evreler arası preoperatif CA 19-9 düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 19. Tümör lokalizasyonu ile preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasındaki ilişki
- Tablo 20. Hastalara uygulanan operasyon şekilleri

Tablo 21. Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı

Tablo 22. Sigara- evre arasındaki ilişki

Tablo 23. Sigara kullanımı ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki

Tablo 24. Preoperatif Hb düzeyi- evre ilişkisi

Tablo 25. Preoperatif Hb düzeyi- evre ilişkisi-2

Tablo 26. Cinsiyet- tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki

Tablo 27. Hastaların yaşı ve hastalık evresi arasındaki ilişki

Tablo 28. Evrelere göre yaş dağılımı

ŞEKİL-RESİM DİZİNİ

Şekil 1.Yaş- Kolorektal kanser gelişim ilişkisi

Resim 1. Familial Adenomatosis Poliposis endoskopik görünüm

Resim 2. Kolorektal anatomi

Resim 3. Normal epitelden kanser gelişim süreci

Resim 4. Kolorektal kanser endoskopik görünümü



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanser tüm dünyada erkeklerde tanı alan en sık 3., kadınlarda ise en sık 2. kanserdir. 2012 dünya istatistiklerine göre 2012’de 1.4 milyon yeni vaka ve 694.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir.[2]

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2007-2008 yıllarında 12 ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7,8 ile kadınlarda 3. ve % 7,5 ile erkeklerde 4.sırada yer almaktadır.

Kolon kanseri erkek ve kadında hemen hemen eşit görülürken, rektal kanser erkeklerde K:E = 1:1.3 oranında daha sık görülür. Medyan tanı yaşı 70 olan kolorektal kanserler 50 yaş altında nadir görülür. Global olarak yaşa göre standardize edilmiş insidansı erkeklerde 100.000’de 20,1, kadınlarda 100.000’de 14,6’dır.[3]

Kolorektal kanserler, kanserle ilgili mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindendir. ABD, Kanada ve hemen tüm Avrupa ülkelerinde akciğer kanserinden sonra kanserden ölümlerin 2.nedenidir. Ancak erken evrede yakalandığı zaman, minimal morbidite ve mortalitesi olan, uygun cerrahi girişim ile yüksek oranda küratif tedavi edilebilen bir malignitedir. Erken evrede tanısı konarak küratif cerrahisi yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları evre I tümörlerde %93, evre II tümörlerde %78, evre III tümörlerde %64 iken tanısı geç konan evre IV tümörlerde bu oran %8’e düşmektedir.[4]

Kolorektal kanserlerde başlıca risk faktörleri ileri yaş ve aile öyküsüdür. Hastaların %25’inde genetik yatkınlık olmaksızın aile öyküsü vardır. Diğer risk faktörleri ise diyet, vücut ağırlığı ve fiziksel inaktivite olarak sayılabilir. Olguların %2-4’ü Familial Adenomatosis Poliposis (FAP) ve Herediter Non-Poliposis Kolorektal Kanser (HNPKK) olmak üzere genetik sendromlarla ilişkilidir.

Yaş sporadik kanser gelişimi için major bir risk faktörüdür. 40 yaşından sonra görülme sıklığı belirgin olarak artmaya başlar.

Yaşam tarzı özellikleri; sigara içmek, düşük fiziksel aktivite, obezite gibi etkenlerin kolorektal kanser gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda her iki cinsiyette de sağ kolonda (çekum, assendan kolon) ve sigmoid kolonda kanser sıklığı artarken, rektumda azaldığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada, Temmuz 2011- Eylül 2015 tarihleri arasında hastanemizde takip edilen, kolonoskopi yapılarak tanısı konulan ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanan kolorektal kanserli vakalar değerlendirildi. Hastaların genel nitelikleri, bu niteliklerin literatür ile uyumlu olup olmadığı ve araştırıldı.



2.GENEL BİLGİLER

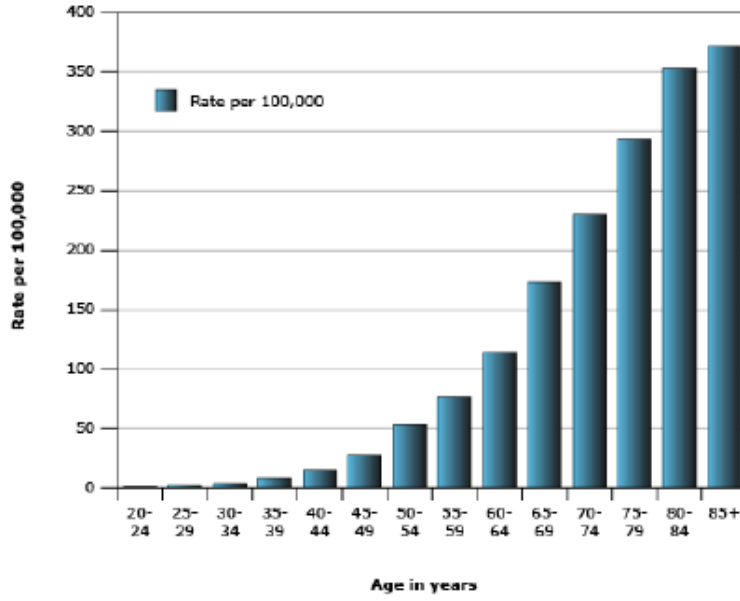
2.1.EPIDEMİYOLOJİ

Dünya çapında kolorektal kanser insidans ve mortalitesi belirgin farklılık göstermektedir. En sık tanı alan kanserler arasında erkeklerde 3., kadınlarda 2.sıradadır. 2012’de 1.4 milyon yeni vaka ve 694.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir. [2]

Amerika Birleşik Devletleri’nde yıllık yaklaşık 132.700 yeni kalın bağırsak kanser vakası tanı almaktadır. Bunun 93.090’ı kolon, geri kalanı rektum kanseridir.[5] Yıllık yaklaşık 49.700 Amerikalı kolorektal kanser nedeniyle ölmektedir, bu rakam tüm kanser ölümlerinin %8’idir.

Dünya çapında değerlendirildiğinde en yüksek kolorektal kanser insidansı Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika’da, en düşük insidans Afrika ve Güney Asya’da görülmektedir.[6] Bu coğrafik dağılım farklılığının nedeninin diyet, çevresel faktörler ve genetik yatkınlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Düşük sosyoekonomik düzeyin de artmış kolorektal kanser gelişimi ile ilişkilidir. Bir çalışmada yüksek sosyoekonomik düzeyli kişilerle karşılaştırıldığında düşük sosyoekonomik düzeye sahip kişilerde kolorektal kanser gelişim riski %30 fazla bulunmuştur. Değiştirilebilir yaşam tarzı özellikleri örneğin; sigara içmek, fiziksel inaktivite, sağlıksız diyet ve obezitenin yeni kolorektal kanser gelişimi için sosyoekonomik düzeyle ilişkili risk faktörleri olduğu düşünülmektedir.[7]

Yaş sporadik kolorektal kanser gelişimi için major bir risk faktörüdür. 40yaşından önce kolorektal kanser gelişimi nadirdir, insidans 40-50 yaşlarından itibaren belirgin olarak artmaya başlar. Yaşa bağlı insidans oranları sonraki her 10 yılda belirgin artmaya devam eder. (şekil 1)[8] KKK vakalarının %90’ı 50 yaş üzerinde iken; 80 yaş üzerinde bu oran erkekler için % 10’a, bayanlar için % 15’e kadar yükselmektedir.[9]



Şekil 1. Yaş-Kolorektal kanser gelişim ilişkisi

KRK nedeniyle ölüm oranları 1980'lerden itibaren progresif bir düşüş göstermektedir. [5]Bu düşüşün en önemli nedenleri kolon poliplerinin erken tespiti ve çıkarılması, KRK'in erken evrede tanı alabilmesi ve KRK tedavisindeki gelişmelerdir.

Amerika Birleşik Devletleri SEER (Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuç Raporlama) programı verilerine göre KRK nedeniyle tedavi edilen hastaların 5 yıllık sağ kalımı %61dir.[10]

Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı verilerine göre Türkiye'de en sık görülen kanser türleri arasında kolorektal kanser kadınlarda 3., erkeklerde 4.sıradadır. Sıklığın bölgesel değişim gösterdiği saptanmıştır. En az sıklıkla Van Gölü ve çevresindeki bölgede görüldüğü belirtilmiştir. [11]

2.2 ETYOLOJİ

Çevresel ve genetik faktörler KRK gelişimi olasılığını belirlemede önemlidir. Genetik yatkınlık daha çarpıcı biçimde artmış KRK riski taşısa da KRK vakalarının çoğunluğu sporadik olgulardır.

KRK gelişimindeki risk faktörleri; tarama önerilerini değiştirecek kadar yüksek riskli faktörler, önerileri değiştirebilir orta riskli faktörler ve tarama önerilerini değiştirmeyen düşük risk faktörleri olarak gruplandırılabilir.

2.2.1. TARAMA ÖNERİLERİNİ DEĞİŞTİRECEK KADAR YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ

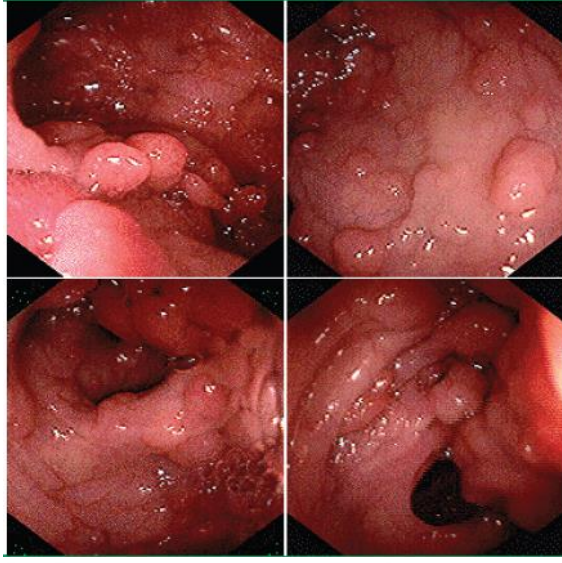
Hereditör KKK Sendromları

Birçok KKK sendromu OD olarak aktarılır ve bu sendromlar KKK gelişim riskinde önemli artışla beraberdir. En sık görülen sendromlar Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Lynch Sendromu (Hereditör Nonpolipozis KKK) dur. Bu 2 grup birlikte KKK olgularının %5'inden sorumludur.[12]

- **Familial Adenomatöz Polipozis**

FAP ve varyantları Gardner Sendromu, Turcot Sendromu ve Atenu FAP, KKK olgularının %1'inden sorumludur. FAP gelişiminden 5.kromozomun kısa kolundaki APC (adenomatöz polipozis coli) genindeki germline mutasyon sorumludur. OD geçişlidir. Tipik FAP sendromunda çocukluktan itibaren kolonda sayısız adenom mevcuttur. (Resim1.) Adenomlar yaklaşık 16yaşında görülmeye başlar. Tedavi edilmeyen hastalarda 45yaşında %90olasılıkla kolon kanseri ortaya çıkar. Risk gruplarının taranması gerekli olup (genelde 12 yaşından sonra) bireylere profilaktik kolektomi önerilir. Atenu FAP olgularında daha az sayıda (<100) adenom mevcuttur ve kolon kanseri görülme yaşı ortalama 54tür.[12] Bu tip, sol kolonda sağdan daha sık görülür.

FAP için en sık kullanılan genetik test APC mutasyon analizidir.



Resim 1. FAP endoskopik görünüm

- **Lynch Sendromu (HNPCC)**

Lynch sendromu FAP'tan daha sık görülen OD bir hastalıktır. Kolorektal adenokarsinom olgularının yaklaşık %3'ünden sorumludur. HNPCC gelişiminden DNA yanlış eşleşme onarım genlerindeki, sıklıkla MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerindeki mutasyonlar sorumludur. KRK görülme yaşı ortalama 48'dir.

Lynch sendromu ile ekstrakolonik kanser birlikteliği sık görülür. En sık eşlik eden endometrial kanserdir. Mide, hepatobiliyer sistem, üriner sistem tümörleri de eşlik edebilir. HNPCC'lı bireylerin 25 yaşından başlayarak iki yılda bir kolonoskopi, aralıklı olarak pelvik USG ve riskli bayanlara endometrial biyopsi yapılması önerilir.

Hastalardan ayrıntılı aile anamnezi alındıktan sonra Amsterdam kriterleri veya Bethesda kılavuzu yardımıyla potansiyel riskli kişiler tespit edilmelidir. (Tablo 1.)

Tablo 1. Gözden geçirilmiş Bethesda kılavuzu ve Amsterdam kriterleri I ve II

HNPCK açısından riskli bireyleri saptamada bir Bethesda kriteri veya tüm Amsterdam kriterlerinin olması gerekmektedir.

Bethesda kılavuzu:

- Erken kolorektal kanser (50 yaş öncesi).
- Yaşdan bağımsız olarak, senkron, metakron kolorektal veya diğer HNPCK ilişkili tümörlerin varlığı.
- 60 yaşından önce yüksek mikrosatellit instabilite içeren kolorektal kanser.
- HNPCK ilişkili tümörlü bir veya daha fazla birinci derece yakında kolorektal kanser tanısı ve kanserlerden birinin tanısının 50 yaş öncesinde konmuş olması.
- Yaşdan bağımsız HNPCK ilişkili tümörlü iki veya daha fazla birinci veya ikinci derece yakınında kolorektal kanser tanısının varlığı.

Amsterdam I ve II kriterleri

- 50 yaşından önce kolorektal kanser (veya ekstrakolonik HNPCK ilişkili tümör) tanısı almış bir kişi.
- Birisinin diğer ikisiyle birinci derece akraba olduğu üç akraba kişinin etkilenmiş olması.
- İki ardışık kuşak etkilenmiş olmalı.
- FAP dışlanmış olmalı.
- Tümörler patolojik tanıyla teyid edilmeli.

Adenomatöz Polipler

1cm'den büyük, villöz veya tübülovillöz adenomatöz polip varlığı KRK gelişimi için artmış risk taşımaktadır. Bu hastalarda risk yaklaşık 3.5-6.5 kat artmıştır. 1cm'den küçük 1 veya 2 tubuler adenom varlığının KRK gelişimi riski ile ilişkisi gösterilmemiştir.[13]

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

Ülseratif kolit süresi, aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkili olarak KRK gelişimi ile olan bağlantısı yaygın olarak bilinmektedir. Pankolit varlığı normal popülasyonla karşılaştırıldığında KRK gelişiminde 5-15 kat artmış risk ile birlikte dir. Sol kolona sınırlı kolit varlığı 3 kat risk artışıyla birlikte dir. Sadece proktit veya proktosigmoidit varlığı ile risk artışı saptanmamıştır.[14]

Chron Hastalığı ile KRK gelişimi arasında sınırlı sayıda veri vardır. Pankolit varlığının KRK gelişimi için Ülseratif Kolit ile benzer risk artışına sahip olduğu belirtilmektedir.

Genel olarak inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda hastalığın ilk 10 yılında risk göreceli olarak düşüktür, ancak daha sonra yılda %0,5-1 oranında artış gösterir. 25 yıldan sonra bu oran %8-30'a yükselir.[15]

Abdominal Radyasyon Maruziyeti

Çocukluk çağında abdominal radyasyon almış erişkinlerde gastrointestinal sistem, özellikle kolorektal kanser gelişimi için risk artışı mevcuttur.[16] Çocuk Onkoloji Grubu çocukluk çağı kanser tedavisinde 30Gy veya üstü radyasyon almış kişilerin tedavi bitiminden 10 yıl sonra veya 35 yaşından itibaren her 5 yılda bir kolonoskopi yaptırmasını önermektedir.

Erişkin yaşta prostat kanseri nedeniyle abdominal radyasyon almış kişilerde de rektal kanser gelişimi için anlamlı risk artışı mevcuttur.[17]

2.2.2. TARAMA ÖNERİLERİNİ DEĞİŞTİREBİLECEK ORTA RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş ve Cinsiyet

KRK insidans ve mortalitesi erkeklerde kadınlardan %25 daha fazladır. Kolonik adenomlar ve KRK kadınlarda daha proksimal yerleşimlidir.[18] Bu yüzden bazı yazarlar sigmoidoskopi ile taramanın kadınlarda yetersiz olduğunu belirtmektedir.[19]

Sporadik KRK kanser gelişmesinde yaş önemli risk faktörlerindendir. 40 yaşından önce nadiren tanı konur. Yaşla birlikte sıklığı 5.dekattan itibaren hızla artış göstermeye başlar. Adenomatöz polip sıklığı da yaşla birlikte artar. 50 yaş civarında görülme sıklığı %30 iken, 70 yaşta bu oran %50-65'e kadar çıkar.[20]

Akromegali

Birçok yayın kolonik adenom ve KRK sıklığının özellikle hastalığı kontrol altında olmayan akromegali hastalarında arttığını belirtmektedir. Akromegali Çalışma Grubu tanı anında kolonoskopi yapılmasını, erken tanı ve premalign kolon poliplerinin erken tedavisi için önermektedir.[21]

Renal Transplantasyon

Renal transplantasyon, uzun dönem immunsupresyon ile ilişkili olarak artmış KKK riski ile birliktedir.[22]

2.2.3. TARAMA ÖNERİLERİNİ DEĞİŞTİRMEYEN DÜŞÜK RİSK FAKTÖRLERİ

Obezite

13 çalışmadan yapılan bir meta-analizde erken erişkin dönemde fazla kilo almanın kolorektal kanser gelişimi riskinde önemli bir artışa neden olduğu belirtilmiştir. (hazard oranı 1.23) (Hazard oranı düşük ancak istatistiksel olarak anlamlıdır.) Ayrıca obezite KKK nedeniyle ölüm olasılığını da arttırmaktadır. [23] Adipoz doku tarafından salgılanan bir mediyatör olan adiponektin düzeyi obezite ile ters orantılıdır. Adiponektinin kolonik epitelyum hücreleri üzerine proinflamatuvar etkileri vardır. Bir çalışmada kolorektal adenom sayısı ve boyutu, azalmış plazma adiponektin düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. [24]

Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci

14 çalışmadan (8vaka kontrol, 6 kohort çalışma) yapılan bir meta analizde diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre kolon kanserinde yaklaşık %38, rektum kanserinde %20 risk artışı olduğu belirtilmiştir. [25]

Diyabet ve kolorektal kanser ilişkisini açıklayabilecek olası bir faktör hiperinsülinemidir. İnsülin kolonik mukozal hücreler ve kolonik tümör hücreleri üzerinde önemli bir büyüme faktörüdür.[26] 14.916 erkek hastanın prospektif olarak takip edildiği bir çalışmada, plazma IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1) ve IGFBP-3 (IGF bağlayıcı protein 3) düzeylerinin KKK gelişim riskini etkilediği gösterilmiştir. Yüksek IGF-1 değerlerine sahip olanlar düşük değerlere sahip olanlara göre KKK gelişimine daha yatkındırlar.[27]

Hastalık gelişim riskini arttırmasının yanında, DM kolorektal kanseri olanlarda prognozu da etkiler. Kanser Önleme Çalışması-2 Nutrisyon Kohort’a alınan non-metastatik KKK hastalarında Tip 2 DM’u olanların DM olmayanlara göre kanser spesifik mortalitesi daha yüksek saptanmıştır.[28]

Kırmızı ve İşlenmiş Et Tüketimi

2015'te Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırma bölümü, kolorektal kanser ve kırmızı et veya işlenmiş et tüketimi arasındaki bağlantıyı gözden geçirmiştir. 18 kohort çalışmanın 12'si, 9 vaka kontrol çalışmanın da 6'sında işlenmiş et tüketimi ile KKK gelişimi ilişkili bulunmuştur. Ayrıca 14 kohort çalışmanın 7'sinde, 15 vaka kontrol çalışmasının da 7'sinde kırmızı et tüketimi ve KKK gelişimi ilişkili bulunmuştur.[29]

Kırmızı et demirden zengindir. Bu diyetset demir kolonda serbest radikal oluşumunu arttırabilir ve bu nedenle kolonik mukozal hasar meydana gelebilir.

Sigara

Sigara içimi KKK insidansı ve mortalitesi ile ilişkilidir. 106 gözlemsel çalışmadan yapılan bir meta analizde sigara içen ve içmeyen popülasyonda KKK gelişimi karşılaştırılmıştır, sigara içenlerde daha yüksek saptanmıştır. (rölatif risk 1.18) Mortalite riski de sigara içenlerde daha yüksek bulunmuştur. (rölatif risk 1.25) İnsidans ve mortalite oranları rektum kanserinde kolon kanserinden daha yüksektir.[30]

Sigara içimi ayrıca adenomatoz polip ve yüksek riskli polip (büyük ve displazik özellikte) gelişimi için de risk faktörüdür.

Alkol

Alkol kullanımı ile KKK gelişimi arasında olası bir ilişki vardır. Alkolün kendisi doğrudan etkili olabildiği gibi metaboliti asetaldehit de anormal DNA metilasyonuna neden olarak karsinojenik etki gösterebilir.

Kolesistektomi

Bazı çalışmalarda kolesistektomi ve sağ kolon kanserleri arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir. 278.460 hastanın operasyon sonrası 33yıl izlendiği bir çalışmada kolesistektomi olanlarda sağ kolon kanseri gelişiminde hafif bir artış görülmüştür.[31] Altta yatan mekanizmanın cerrahi sonrası kolonun safra asit içeriğinin değişimi olduğu düşünülmektedir.[32]

Diğer Faktörler

Koroner arter hastalığı KRK ve yüksek dereceli adenom gelişimi için risk faktörüdür. Altta yatan mekanizma net olmamakla birlikte, koroner arter hastalığı gelişiminde sorumlu risk faktörlerinin etken olabileceği düşünülmektedir. [33] Ailesel BRCA gen mutasyonlarıyla kolorektal kanser ilişkisi net değildir. Bazı çalışmalarda BRCA 1 mutasyonu taşıyanlarda kolon kanseri için 2 kat risk artışı olduğu belirtilmiştir.[34]

Üreterosigmoidostominin anastomoz yerinde artmış kanser gelişimi ile ilişkisi vardır. Risk %24'e kadar varabilmektedir. Artmış riskin sebebinin kolon mukozasının idrar ve feçes ile maruziyetinin olabileceği düşünülmektedir.[35]

2.2.4 KORUYUCU FAKTÖRLER

Fiziksel Aktivite

21 çalışmadan yapılan bir meta analizde fiziksel aktif kişilerde, aktif olmayanlara göre proksimal kolon kanseri riski %27, distal kolon kanseri %26 daha düşük bulunmuştur.[36] Etki mekanizması net değildir. Etki oluşması için haftada 3-4 saatlik yüksek fiziksel aktivite gereklidir.[35]

Diyet

Birçok epidemiyolojik çalışmada yüksek sebze-meyve içerikli beslenmenin kolorektal kanser gelişiminden koruyucu etkisi gösterilmiştir.[37]

Diyetsel lif sindirime dirençli bitkisel materyal olup karbonhidrat (selüloz, hemiselüloz, pektin) ve karbonhidrat olmayan elemanların bileşiminden oluşur.[38] Dünya Kanser Araştırma Fon'u tarafından yapılan bir meta analizde günlük 10gr lif içeren diyetin KRK gelişim riskini %10 azalttığı gösterilmiştir.[39] Çalışmada farklı besin gruplarındaki lifin etkisi farklı saptanmıştır. Buğday lifi KRK'den koruyucu iken, meyve-sebze lifinin böyle bir etkisi bulunmamıştır.

Folik Asit

11 prospektif çalışmadan yayınlanan bir meta analizde diyetle yüksek folat alanlarda düşük alanlara göre KRK gelişim riskinin %20 az olduğu saptanmıştır.

Folat DNA metilasyonu için gereklidir. Eksikliği DNA sentez ve tamirini bozarak karsinojenik etki gösterir.[35]

Kalsiyum

Kontrollü çalışmalar kalsiyum desteğinin kolorektal adenom gelişim ve rekürrensini azalttığını göstermektedir. Ancak adenomu önlemesine rağmen kolorektal kanser gelişim riskini azaltıcı etkisi net değildir. 36.282 postmenapozal kadın hastanın katıldığı tek büyük kontrollü çalışmada, kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu kullananlarda plasebo kullananlara göre kolorektal kanser gelişimi oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.[40]

Aspirin ve NSAİ İlaçlar

Birçok gözlemsel çalışma aspirin ve NSAİ'lerin kolon adenom ve kanser gelişimini önlediği belirtilmiştir. Düzenli aspirin ve NSAİ kullanımı kolon adenom ve karsinom riskini %20-40 oranda azalttığı görülmüştür. İngiltere'de yapılan primer sonlanımı kardiyovasküler sonlanım noktası olan bir randomize kontrollü çalışmada aspirin kullanımının kolorektal ve diğer kanser insidans ve ölümlerinde %50 azaltma sağladığı görülmüştür.[41]

Postmenapozal Hormon Terapisi

Postmenapozal hormon terapisi kullanımı, kolorektal kanser gelişim riskinde azalmayla ilişkili bulunmuştur.[42] Olası etki mekanizmasının östrojenin hem doğrudan hem de insülin benzeri büyüme faktöründe yaptığı değişiklikler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir.

KRK önlemedeki etkilerine rağmen uzun dönem kullanımdaki olası yan etkileri nedeniyle kolon kanseri önlenmesi için kullanımı önerilmemektedir.

2.3 ANATOMİ

Kolon ortalama 1.5m uzunluğundadır. Distansiyonla genişliği değişebilir. Genişliği çekumda 7.5cm iken sigmoid kolonda 2.5cm'e kadar azalır.

Kalın bağırsaklar ilioçekal bölgeden anüse kadar 6 bölgeye ayrılmıştır (Resim

2.);

-Çekum

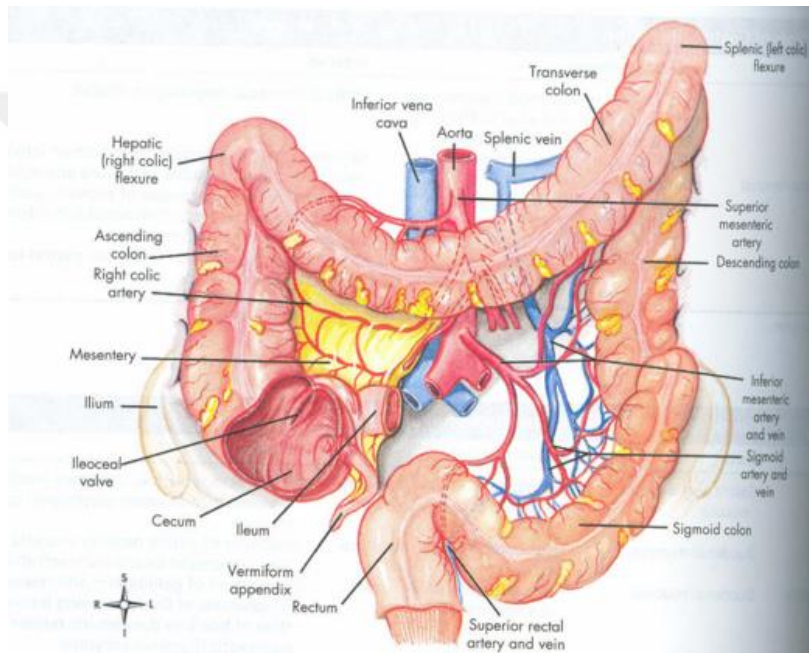
-Çıkan kolon

-Transvers kolon

-İnen kolon

-Sigmoid kolon

-Rektum



Resim 2. Kolorektal anatomi

Çekum

Kalın bağırsağın ileumun girişinin altında aşağı doğru uzanan 6-8 cm'lik kör segmentidir. Sirküler bir sfinkter olan ileoçekal valv terminal ileumun musküler tabakasının hafif kalınlaşmasından kaynaklanır. Bu valv kolon içeriğinin ileuma geri dönmesi yerine ileumun boşaltılmasını düzenler.[35]

Appendiks

Appendiks çekumun posteromedial tarafından çıkan ileoçekal bileşkenin 3cm altından uzanan bir divertiküldür. Ortalama 8-10cm uzunluğunda ve 5mm çapındadır.[35]

Asendan Kolon

Ortalama 15cm uzunluğundadır. İleoçekal bileşkeden hepatic fleksuraya doğru yukarı çıkar. Asendan kolon anterior ve her iki kenardan peritonla çevrilidir. Arka yüzeyi desendan kolon gibi peritonsuz olup areolar doku ile örtülüdür.[35]

Transvers Kolon

Kalın barsağın en uzun segmenti olup ortalama 45cm uzunluğundadır. Tamamen peritonla kaplıdır.

Desendan kolon

Desendan kolon splenik fleksuradan aşağı doğru iner. Asendan kolona göre daha dardır.

Sigmoid Kolon

Rektosigmoid bölge cerrahlar tarafından sigmoidin son 5-8cm, rektumun en üst 5cm'lik kısmı olarak kabul edilir. Sigmoid kolon genellikle 35-40cm uzunluğundadır.[35]

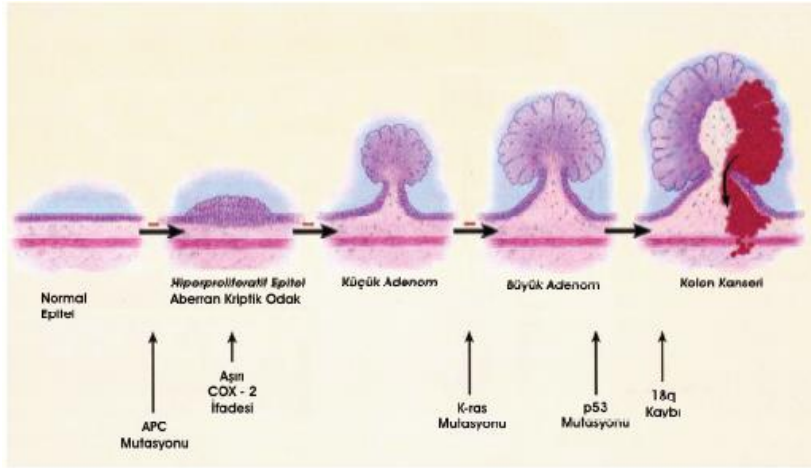
Kan Dolaşımı

Çıkan kolon ve proksimal transvers kolon arteriyel kanlanması superior mezenterik arterden(ileokolik, sağ ve orta kolik arter) kaynaklanır. Distal transvers, desendan ve sigmoid kolon kanlanması inferior mezenterik arter, sol kolik ve sigmoid arterlerden kaynaklanır. Kolon ve rektumun venöz drenajı arterlere paraleldir ve çoğu portal sisteme drene olur.Lenfatikler arteriyel ve venöz akıma paraleldir. Sağ kolon intermediate lenf nodlarından süperior mezenterik nodlara, portal sisteme veya süperior mezenterik ven lenfatiklerine drene olur. Sol kolonun lenfatik drenajı ise marjinal arteri takip ederek intermediate lenf nodlarına oradan da inferior mezenterik lenf nodlarına doğrudur.[43]

2.4 KOLONDA TÜMÖR GELİŞİMİ

Kolorektal kanserler kolon mukozasını döşeyen epitel hücrelerinden köken alırlar. Normalde yaşam süreleri kısa olan bu epitel hücreleri mukozadaki kript yapılarının tabanında yerleşmiş kök hücrelerinden olgunlaşır, yaşam sürelerini tamamlayınca sıklıkla mukozal yüzeyde apoptozis ile ölürlür. Bu hücreler besinlerle alınan kimyasallar, bakteriler ve bunların ürettiği kimyasal faktörler gibi toksik ve karsinojenik olabilen etkenlerle temashalindedir. Bu faktörlerin ve bazı genetik faktörlerin etkisiyle epitel hücrelerinin yenilenme hızı artar. Bu hızlı çoğalma süreciyle birlikte olgunlaşma yetersizlikleri, displastik hücre ve neoplastik hücreye dönüşüm gerçekleşebilmektedir.

Adenomlar morfolojik özellikleri ile tek bir anormal öncü hücreden gelişmiş neoplastik hücrelerin çoğalmasını andırırlar. Adenomatöz polipleri oluşturan displastik hücreler ileri dönemde bazal membranı aşır, mukozanın destek dokusu olan lamina propria alanları içerisine infiltre olurlar. Adenom karsinom gelişim sürecini kısaca Vogelstein's "iki zamanlı vuruş teorisi" ile açıklamak mümkündür.[44](Resim 3.)



Resim 3. Normal epitelden kanser gelişim süreci

Kolorektal kanser gelişiminde APC/ β -katenin yolağı ve mismatch tamiri yolağı olmak üzere iki farklı patogenetik yolağın rol oynadığı düşünülmektedir.

APC tümör supresör gen kaybı

Adenom oluşumunda ilk basamaktır. Adenom gelişmesi için APC geninin her iki kopyasının kaybolması gerekir. APC proteininin fonksiyonları β -katenin ile sıkı ilişkilidir. Normal APC β -kateninin yıkılımını arttırır; APC'nin fonksiyon kaybıyla birlikte biriken β -katenin nukleusa transloke olarak hücreproliferasyonunu arttıran MYC ve siklin D1 gibi çeşitli genlerin transkripsiyonunu aktive eder. APC mutasyonları sporadik kolon kanserinin %60-80'inde bulunur.[45]

K-RAS mutasyonu

K-RAS geni aktive durumda kaldığında mitotik sinyaller artar ve apoptozis önlenir. 1 cm'den küçük adenomların %10'undan azı, 1 cm'den büyük adenomların ve karsinomların %50'si K-RAS mutasyonu ile ilişkilidir.[45]

Mikrosatellit İnstabilite Yolağı (Mismatch Tamir Yolağı)

DNA mismatch tamir genlerindeki lezyonlarla karakterizedir. Mikrosatellit instabilitesi tamir sisteminin replikasyon sırasında DNA'da oluşan hataları düzeltmemesinin bir ölçüsüdür. Çeşitli genler (MSH2, MSH6, MLH1, PMS1 ve PMS2) tarafından kontrol edilir ve çok sık karşılaşılan tek nükleotid mutasyonları ve tekrarlayıcı mikrosatellit nükleotid dizisinin uzunluğunda değişmeler ile karakterizedir.

HİSTOMORFOLOJİ

Kalın barsak duvarı dört tabakadan oluşmaktadır: mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza. Mukoza da epitelyum, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır.

Histolojik Tip

Kolorektal kanserler WHO sınıflamasına göre sınıflandırılır.[46] (tablo 2) Tüm kolorektal kanserlerin %90-95'i adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinomdan oluşur.

Müsinöz adenokarsinom vakalarında tümör dokusunun %50'sinden daha fazla oranda hücreden yapılan ve hücre dışına atılan müsin izlenmektedir. Müsinöz

adenokarsinom en sık sağ kolonda (%15), ardından rektumda (%10) gözlenir. (Tablo 2.)

Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda, müsinöz karsinomdan farklı olarak tümör hücrelerinin sitoplazmasında artmış müsin yapımı bulunur. Nadir görülen tümörlerdir. Saptandıklarında genellikle ileri evrededir. İnfiltrasyon yapma yetenekleri çok fazladır.[44]

Medüller kanser WHO sınıflamasına 2000 yılında eklenmiştir.[46]HNPCC sendromunda medüller kanser sık görülür. MSH ve MLH mismatch tamir gen proteinlerinin kaybı sonucu gelişmektedir.[44]

Tablo 2. Histolojik Tiplendirme ve Sınıflama: Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması ²⁷				
Histolojik Tip	ICD-OKodu	Tanım	Tümör derecelendirme Sistemi (G1-G4)	Düşük/Yüksek (D/Y)
Adenokarsinom	8140/3	Bez epiteli	1-3	D/Y
Müsinöz adenokarsinom	8480/4	X50'den fazla Hücre dışı müsin yapımı	3	Y
Taşlı-yüzük hücreli karsinom	8490/3	X50'den fazla taşlı yüzük hücreli	3	Y
Yassı hücreli karsinom	8070/3	Büyük oranda yassı hücre diferansiyonu	1-3	D/Y
Adenoskuamöz karsinom	8560/3	Adenokarsinom ve yassı hücre karsinomun komponenti birlikte	1-3	D/Y
Medüller karsinom	8510/3	Büyük atipik malign hücre adaları çevresinde veya içinde çok belirgin lenfosit infiltrasyonu		
Diferansiye olmayan karsinom	8020/3	Bir yönde farklılaşmaya işaret edecek özellik göstermeyen	4	Y

Histolojik Derecelendirme (Grade)

Histoloji derecelendirme tümör hücrelerinin normal epitelyum hücrelerine olan benzerliklerine göre yapılır. Derece arttıkça invazyon özelliği ve kötü prognoz olasılığı artmaktadır.

International Union Against Cancer (UICC)'ye göre dört tip derece(grade) mevcuttur:

G1 - İyi diferansiye

G2 - Orta diferansiye

G3 - Kötü-az diferansiye

G4 – İndiferansiye

WHO'nun kabul ettiği ve önerdiği iki derece bulunur:[46]

Düşük derece (G1 - G2 içerir)

Yüksek derece (G3 - G4 içerir)

2.5 KLİNİK

Kolorektal kanser 3 şekilde presente olabilir;

- Şüpheli semptom ve/veya bulgular
- semptomatik bireylerde rutin tarama sırasında
- İntestinal obstrüksiyon, peritonit veya gastrointestinal kanama gibi acil semptomlarla

Erken evre kolon kanserine sahip hastaların çoğunda herhangi bir semptom olmaz.

Bu hastalar genellikle tarama sırasında tanı alır. Kolorektal kanser taramalarının artması sayesinde asemptomatik evrede tanı konulma sıklığı artmıştır.

Semptomlar genellikle tümörün lümen içinde veya bitişik yapılara doğru büyümesi sonucu ortaya çıkar. Bu yüzden semptomatik prezentasyon çoğunlukla ileri evre kolorektal kanseri düşündürür. (Tablo 3.)

Tablo 3. Semptomlar- tümör yerleşimi ilişkisi

	Sağ kolon	Sol kolon	Rektum
Hasta sayısı	54	59	140
Başvuruda ortalama Hb değeri	10.5gr/dl	11.6gr/dl	11.4gr/dl
Tanı anındaki semptomlar (yüzde)			
Rektal kanama	21	44	79
Tenezm	12	16	31
Karın ağrısı	77	84	60
İntestinal obstrüksiyon	15	27	44
Mukuslu gaita	0	7	24
Bağırsak alışkanlığında değişim	64	86	66

2.5.1. LOKAL TÜMÖR SEMPTOMLARI

Tipik semptom ve bulgular hematokezya, melena, abdominal ağrı, açıklanamayan demir eksikliği ve/veya bağırsak alışkanlığında değişikliklerdir. Daha nadir görülen semptom ve bulgular ise abdominal distansiyon ve bulantı-kusmadır.

Kenya’da 1993 ve 2005 yılları arasında yapılan ve 253 kolorektal kanser (140 rektal kanser, 54 sağ kolon kanseri ve 59 sol kolon kanseri) hastasının takip edildiği bir çalışmaya göre semptomların farklılığı tümörün lokalizasyonu ile ilişkili bulunmuştur [47];

- Bağırsak alışkanlığında değişiklik sol kolon kanserlerinde sağ kolondakilerden daha sık görülmektedir. Sebebinin fekal içeriğin proksimal kolonda daha yumuşak olması ve bu kısmın çapının sol kolonda daha büyük olması olduğu düşünülmektedir.
- Hematokezya daha çok rektosigmoid kanserlerle ilişkilidir.
- Fark edilmeyen kan kayıplarına bağlı demir eksikliği anemisi daha çok sağ kolon kanserleriyle ilişkilidir. Çekal ve çıkan kolon tümörleri diğer bölümlerdeki tümörlerden günlük ortalama 4kat daha fazla kan kaybına neden olurlar. (ortalama 9ml/gün)[48]
- Abdominal ağrı tüm kolorektal tümörlerde görülebilir. Nedeni daha çok pariyetal obstrüksiyon, peritona tümör yayılımı veya generalize peritonite sebep olan intestinal perforasyondur.
- Tenesmus ve rektal ağrı rektum kanserleri ile ilişkilidir.

2.5.2. METASTATİK HASTALIK

Hastalar metastatik hastalığa bağlı semptom ve bulgularla da prezente olabilir. Amerika Birleşik Devletleri’nde KRK hastalarının yaklaşık %20’sinde tanı anında uzak metastaz saptanmıştır. [5]

Kolorektal kanser hematojen ve lenfatik yolla yayılabildiği gibi komşu organ veya transperitoneal yayılım da gösterebilir. En sık görülen metastaz bölgeleri; bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğerler ve peritondur.

Hastalar metastaz bölgelerine ait semptomlarla görülebilir. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken doyma, supraklavikular lenfadenopati veya periumblikal nodüller genellikle ileri, metastatik hastalığı düşündürür. İntestinal bölgenin venöz drenajı portal sistem aracılığı ile olduğundan, hematojen yayılım ilk olarak karaciğere olur. Bunu akciğerler, kemik ve beyni de içeren diğer vücut bölgeleri izleyebilir. Distal rektum kanserleri ise inferior rektal venin inferior vena cavaya drene olmasından dolayı ilk olarak akciğerlere yayılır.

2.5.3. ATİPİK PREZENTASYON

Lokal invazyon veya komşu organa fistüle neden olan perforasyonlar görülebilir. Bu prezentasyonlar en sık çekal veya sigmoid kolon kanserlerinde görülür.

Lokalize perfore olmuş kolon kanserlerine bağlı intraabdominal, retroperitoneal veya intrahepatik abselere bağlı ateş ilk prezentasyon olarak ortaya çıkabilir. [49]

Streptococcus bovis ve Clostridium septicum sepsisi %10-25 hastada altta yatan kolon malignansisi ile ilişkilidir. [50]

Semptomların başlangıcı ve tipinin hastalığın prognozunda önemli yeri vardır.

- Tanı anında semptomatik olmak genellikle ileri hastalık ve kötü prognozla ilişkilidir. 1071 yeni tanı alan hastanın katıldığı bir çalışmada, semptom sonucu tanı alanların tarama sırasında tanı alan hastalara göre invaziv tümör, lenf nodu invazyonu ve metastatik hastalık riskinin yüksek olduğusaptanmıştır.[51]
- Obstrüksiyon ve/veya perforasyon varlığı evreden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilidir.
- Rektal kanama ile prezente olan tümörlerin erken tanı almasından dolayı iyi prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir. [52]

2.6. TANI

Kolorektal kanser, bir veya daha çok semptom/bulgunun ortaya çıkması sonucu şüphelenilerek veya yüksek riskli insanlarda yapılan rutin taramalar sırasında saptanabilir.

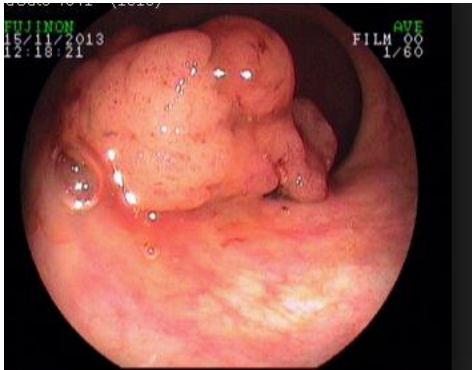
Fizik muayenede palpabl kitle veya taze rektal kanama saptanabilir. Adenopati, hepatomegali, sarılık ve hatta pulmoner bulgular metastatik hastalıkta bulunabilir.

Tanıdan şüphelenilen her hastada endoskopik veya radyolojik görüntüleme yapılması zorunludur.[15] İlk yapılacak tetkikler; kolonoskopi, baryumlu grafi veya bilgisayarlı tomografi ile kolonografidir.

Kolonoskopi

Son 50 yıldır artan sağ veya proksimal kolon kanserlerinde artış olduğu gözlenmiştir, bu yüzden KRK şüphesi olan hastalarda sigmoidoskopi yerine total kolonoskopi yapılması önerilmektedir.

Kolonoskopi KRK tanısındaki en doğru ve kullanışlı tanı yöntemidir. Lezyonu lokalize edip biyopsi alınmasını sağlar. Endoskoplara bakıldığında, kolon ve rektum kanserleri mukozadan köken alan, lümene protrüde olan endoluminal kitleler olarak görülür.(Resim 4.) Kitleler ekzofitik veya polipoid olabilir. Lezyon fragil, nekroze veya ülserle ise kanama görülebilir.



Resim 4.Kolorektal kanser endoskopik görünüm

Gastrointestinal trakttaki lezyonların az bir kısmı nonpolipoid veya depresedir. Nonpolipoid adenomlardan gelişen kanserlerin kolonoskopi ile görülmesi

zor olabilir. Ancak bu durumlarda baryumlu grafi ve BT kolonografiye göre kolonoskopi daha sensitiftir. Bir çalışmada, nonpolipoid neoplazmların karsinomla polipoid lezyonlardan daha çok ilişkili olduğu belirtilmiştir.[53] Kolonoskopi ile görülebilen lezyonlar, polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik mukozal diseksiyon ile tamamen çıkarılabilir, doku örnekleme yapılabilir.

Asemptomatik hastalarda, deneyimli biri tarafından yapılan kolonoskopi ile KRK'nın görülme oranı %2-6'dır. Bu oran özellikle sağ kolon tümörlerinde en yüksektir.[54] 25 diagnostik çalışmadan yapılan bir meta-analizde 9223 hastada KRK prevalansı %3.6, kolonoskopinin KRK tespiti için sensitivitesi %94.7 saptanmıştır.[55]

Baryumlu Grafi

Baryumlu grafi KRK şüphesi olan hastalarda kullanılabilecek bir tanı yöntemidir. Ancak hem çift kontrast baryumlu grafi hem de baryumlu grafi ve fleksibl sigmoidoskopi kombinasyonu kolonoskopi ve BT kolonografiden daha az tanı koydurucudur. Eğer baryumlu grafi ile lezyon saptanırsa, biyopsi alınması ve eşlik eden başka lezyon olup olmadığını değerlendirmek için kolonoskopi önerilir.

BT Kolonografi

Sanal kolonoskopi veya BT kolonografi olarak da isimlendirilen bu yöntem, bilgisayar simülasyonlu endoluminal görüntü sağlar. İşlem öncesi bağırsak temizliği gerekmektedir. Kolonoskopi ile benzer yeterlilikte bilgi verir. Radyasyon maruziyeti ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle genellikle yetersiz kolonoskopi yapılan hastalarda tercih edilen bir yöntemdir.

Laboratuvar Bulguları

- Kolorektal kanserler genellikle demir eksikliği anemisi ile ilişkilidir ancak olmaması hastalığı dışlamaz. Diğer laboratuvar testlerinden de diagnostik olarak kullanılabilecek bir test yoktur.
- Çeşitli tümör markerlarının, özellikle karsinoembriyjenik antijen (CEA) KRK ile ilişkili bulunmuştur. Ancak CEA dahil tüm bu markerlar, benign hastalıklarda da yükselebildiğinden KRK tanısı koymak için düşük

belirleyicilerdir. Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu(ASCO) CEA, CA19-9 dahil hiçbir tümör markerinin KRK için tanı koydurucu test olarak kullanılmamasını önermiştir.[56]

Ancak KRK tanısı almış hastalar için serum CEA seviyelerinin prognostik önemi vardır. Preoperatif serum CEA > 5ng/ml olan hastalar daha kötü prognoza sahiptir.

ASCO, serum CEA seviyelerinin tanı almış hastalarda operasyon öncesi cerrahi planlanmasında ve tedavi sonrası takipte kullanılmasını önermektedir. [56]

2.7 EVRELEME

Kolorektal tanısı koyulduktan sonra tedavi ve prognozu belirlemek için lokal veya uzak yayılım varlığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Patolojik evreleme tümörün kolon duvarına invazyon derecesine bağlıdır.

Evrelemede çeşitli sınıflama sistemleri kullanılır, en sık kullanılanlar; Dukes ve AJCC (American Joint Committee on Cancer)/TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemleridir.

Dukes KRK evrelemesinde ilk kullanılan sistemdir ve tümörleri A'dan D'ye lokal tümör derinliği, bölgesel lenf nodu ve metastatik hastalığa göre sınıflandırır.

Dukes Evrelendirmesi

<i>Evre</i>	<i>Yayılım</i>
A	Sadece mukozada
B	Tüm duvar (+), lenf ganglionu (-)
C	Tüm duvar(+), lenf ganglionu (+)
D	Uzak metastaz (+)

Günümüzde Dukes sınıflaması yerine 2010'da yeniden düzenlenen TNM sınıflaması kullanılmaktadır. (Tablo 4.)

T : Primer tümörün bağırsak duvarına veya komşu organlara invazyon derecesi

N : Lenf nodu tutulumunun derecesi

M : Metastaz varlığı

Primer Tümör (T)

TX Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümör kanıtı yok

Tis Karsinoma *in situ*; intraepitelyal veya lamina propriaya invazyon

T1 Tümör submukozaya invaze olmuştur (SM 1-3)

T2 Tümör muskularis propriaya invaze olmuştur

T3 Tümör muskularis propria aracılığıyla subserozaya veya non-peritonealize perikolik veya perirektal dokulara invaze olmuştur

T4 Tümör direkt olarak diğer organ veya yapılara invaze olmuş ve/veya visseral peritonu perfora etmiştir

T4a Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiştir

T4b Tümör diğer organ ya da yapıları doğrudan invaze etmiştir ya da yapışmıştır.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 1 – 3 bölgesel lenf nodu metastazı

N1a 1 bölgesel lenf nodu metastazı

N1b 2-3 bölgesel lenf nodu metastazı

N1c Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada, mezenterde veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda

tümör depozit(ler)i olması

N2 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

N2a 4-6 bölgesel lenf nodu metastazı

N2b 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

MX Uzak metastaz değerlendirilemez

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

M1a 1 organ (örn., karaciğer, akciğer, over)

M1b 1'den fazla organ/alan ya da periton metastazı

Tablo 4. KRK TNM evrelemesi

Evre	T	N	M	DUKES
0	Tis	N0	M0	
I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	A
IIA	T3	N0	M0	B
IIB	T4a	N0	M0	B
IIC	T4b	N0	M0	B
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	C
	T1	N2a	M0	C
IIIB	T3-4a	N1/N1c	M0	C
	T2-3	N2a	M0	C
	T1-2	N2b	M0	C
IIIC	T 4a	N2a	M0	C
	T3-4a	N2b	M0	C
	T4b	N1-2	M0	C
IVA	T	N	M1a	D
IVB	T	N	M1b	D

Evrelemenin Değerlendirilmesi

Preoperatif evreleme için en faydalı yöntemler; fizik muayene (lenfadenopati, hepatomegali varlığı, ele gelen rektal tümör varlığı), toraks, abdomen ve pelvisin radyolojik görüntülenmesidir.

- Bilgisayarlı Tomografi: Yeni tanı almış KRK hastalarında preoperatif BT görüntüleme; bölgesel tümör yayılımı, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz arlığı ve tümör ilişkili komplikasyonlar (obstrüksiyon, perforasyon, fistül gelişimi vb.) hakkında bilgi verir.[57]
Birçok yerde evre 2,3 veya 4 KRK hastalarında operasyon öncesi BT görüntüleme standart yaklaşımdır.
- Manyetik Rezonans Görüntüleme: Kontrastlı MR görüntüleme, özellikle karaciğerinde yağlanmaya bağlı değişiklikleri olanlarda, karaciğerdeki metastatik lezyonları göstermede BT'den daha üstündür. [58]
- Pozitron Emisyon Tomografi: PET görüntülemenin BT görüntülerine üstün bilgiler sağlamadığı düşünülmektedir. Bu yüzden rutin preoperatif taramada kullanılmaz. Genel kullanım önerileri; primer tedavi sonrası CEA yüksekliğinin devam etmesi ve BT/MR görüntülemeler ile tümör odağının

saptanamadığı durumlar, izole karaciğer metastazlarının opere edilmesinin planlanandığı durumlardır.

2.8 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.8.1 PATOLOJİK ÖZELLİKLER

- **Lokal Tümör Boyutu:**

Lokal yayılım diğer etkenlerden bağımsız olarak sağ kalımı etkiler. T evrelemesi (TNM sistemi) değişken olmasına rağmen özellikle serozal tutulumun olup olmaması önem arz eder. [59]

T1 ve T2 evre lezyonlarda sağ kalım %90 iken, T3 lezyonlarda %80'dir.[43] İyi bilinen faktörlerden tümör boyutu ve konfigürasyonunun (egzofitik, ülseratif, diffüz infiltratif/linitis plastica veya annüler) prognoz üzerine önemli bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir.[60] Ancak yeni çalışmalarda tümör boyutunun rektum kanserinde olmasa da kolon kanserinde prognozu etkileyebileceği belirtilmiştir.[61] 4.5cm'den büyük tümörlerin sağ kalımının düşük olduğu düşünülür. Ancak boyut için sınır ölçünün tümörün kolonda yerleştiği yere göre farklılık gösterdiği belirtilmiştir.

- **Lenf Nodu Tutulumu:**

Bölgesel lenf nodu tutulumu cerrahi rezeksiyon sonrası sağ kalımı belirleyen en önemli faktörlerdendir. Nodal tutulum hem kolon hem de rektal kanserler de adjuvan tedavi için endikasyon oluşturur.

Lenf nodu tutulumu, primer tümörün transmural invazyonu ve histolojik grade'i ile ilişkilidir. Tutulan lenf nodu sayısı sağ kalım için en önemli belirleyicilerdendir. [62] Bu yüzden 2010 TNM klasifikasyonu tutulan lenf nodu sayısına göre belirlenmiştir. 17 çalışmadan oluşturulan bir meta-analizde tutulan lenf nodu sayısının 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine etkili olduğu belirtilmiştir.[63] (Tablo 5.)

Tablo 5. Evrelere göre sağkalım oranları

AJCC Evresi	Lenf nodu sayısı	5 yıllık hastalıksız sağ kalım	5 yıllık genel sağ kalım
II	<11	72	73
	11-20	79	80
	>20	83	87
IIIA-IIIB	<11	65	67
	11-40	70	74
	>40	93	90
IIIC	1-35	48	51
	>35	69	71

- **Lenfovasküler İnfiltrasyon:**

Tümörün lenfatiklere, venöz veya küçük damarlara invazyonu önemli bir prognostik faktördür. Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (ASCO) [64]ve Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti (ESMO)[65], lenfovasküler invazyonu evre 2 kolon kanserinde yüksek risk kriterlerine dahil etmiştir. (Tablo 6.)

- **Perinöral İnvazyon:**

Birçok çalışmada perinöral invazyonun tek başına kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilir. [66] Prognostik önemi nedeniyle ASCO [64] ve ESMO[65] evre 2 yüksek risk kriterlerine dahil etmiştir.

Tablo 6. KRK yüksek risk kriterleri

	ASCO (2004)	NCCN (2014)	ESMO (2012)
T4 primer tümör	+	+	+
Yetersiz lenf nodu örneklemesi	+	+	+
	(<13)	(<12)	(<12)
Kötü diferansiye tümör	+	+	+
Perforasyon	+	+	+
		(lokalize)	
Obstrüksiyon	+	+	+
LVI	+	+	+
PNI	+	+	+
Belirsiz/pozitif cerrahi sınır		+	

LVI: Lenfovasküler invazyon; PNI: Perinöral invazyon

ASCO: Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu; ESMO:Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti; NCCN: Uluslararası Kanser Ağı

- **Rezidüel Tümör:**

Tedavi sonrası rezidü tümör mevcudiyeti kötü prognostik bir faktördür. T4 kolon kanseri olan 152 hastanın katıldığı bir çalışmada, tam olmayan rezeksiyon yapılanlarda tam rezeksiyon yapılanlara göre (hem T4N0 hem de T4 nod pozitif hastalarda) 10 yıllık sağ kalım anlamlı olarak daha az saptanmıştır. (%19'a karşı %88 ve %58)[67]

TNM sisteminde rezidü hastalık R ile gösterilir; [62]

R0 : Tümörün tamamen rezeke edilmesi

R1 : İnkomplet tümör rezeksiyonu, mikroskopik tümör kalıntıları ile

R2 : İnkomplet tümör rezeksiyonu, makroskopik tümör kalıntısı ile

- **Histolojik tip, grade:**

Genel kural olarak histolojik tip, birkaç yüksek grade alt tip hariç (taşlı yüzük, azdiferansiye veya undiferansiye), kolorektal kanser için bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılmamaktadır.[68]

ASCO ve ESMO yüksek risk tanımlamasına histolojik grade'i de eklemiştir.

- **Tümör sınırı konfigürasyonu:**
Evreden bağımsız olarak önemli prognostik değeri vardır. Birçok çalışmada irregüler, infiltrate paternli tümörlerin düzgün kenarlı tümörlerden daha kötü prognoz gösterdiği belirtilmiştir.[69]
- **Nöroendokrin diferansiasyon:**
Yaygın nöroendokrin diferansiasyon KKK için kötü prognostik bir faktördür. Ancak fokal diferansiasyonun prognoz üzerine etkisi bilinmemektedir.[70]
- **Peritümöral inflamatuvar yanıt:**
Lenfoid infiltrasyon iyi prognostik bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Yüksek lenfoid hücre içeren tümörlerde sıklıkla DNA MMR genlerinde mutasyon saptanmaktadır.[71]

2.8.2 KLİNİK ÖZELLİKLER

- **Preoperatif serum CEA:**
Tümör evresinden bağımsız olarak preoperatif serum CEA seviyesinin prognostik önemi vardır. CEA seviyesinin >5ng/ml olması kötü prognoz düşündürür.[66] 17.910 herhangi bir evrede olan kolorektal kanser hastasının 27ay takip edildiği bir çalışmada, preoperatif serum CEA seviyesi yüksekliği tüm nedenlerden ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.
- **Obstrüksiyon-perforasyon gelişimi:**
Birçok çalışmada tanı anında obstrüksiyon-perforasyon mevcudiyetinin kötü prognostik bir faktör olduğu belirtilmektedir.[72]
ASCO ve ESMO yüksek risk tanımlamasına obstrüksiyon ve perforasyonu da eklemiştir.

2.8.3 MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

- **Mismatch tamir gen mutasyonu:**

MMR gen mutasyonu Lynch sendromlu vakalarda sık görülmekle birlikte, sporadik kolorektal kanser vakalarının %15-20sinde de mevcuttur.[73] MMR mutasyonu olan tümörlerin karakteristik özelliği yüksek mikrosatellit instabilite (MSI-H) düzeylerine sahip olmasıdır.

Lokalize KRK vakalarında MSI-H olan tümörler MSI-L (düşük MSI düzeyi) olanlara göre daha uzun sağ kalıma sahiptir.(kötü diferansiye Lynch sendromu ve sporadik vakalar dahil)[74]

- **RAS ve BRAF :**

RAS ve BRAF onkogen mutasyonları epidermal büyüme faktör reseptörlerini (EGFR) aktive eder. Bu yüzden bu mutasyona sahip olanlar anti-EGFR tedaviye dirençlidir.

- **18 q delesyonu:**

18 q'nun allelik kaybı tipik olarak DCC gen kaybıyla ilişkili olup tüm kolorektal kanserlerin yarısından fazlasında görülür. DCC ekspresyonu kolorektal karsinomda azalmış veya yoktur; DCC kaybı metastaz veya kötü prognozla ilişkilidir.

2.9 TEDAVİ

Cerrahi Rezeksiyon

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %80'i kolon duvarına sınırlı veya sadece bölgesel lenf nodu tutulumu vardır. Metastatik olmayan kolon kanseri için cerrahi tek küratif tedavidir. Cerrahinin amacı invaziv tümörün ve lenf nodlarının total rezeksiyonudur. Besleyici arterin orijinindeki lenf nodu patoloji için işaretlenir. Rezeksiyon dışında kalan kuşkulu lenf nodları çıkarılır. Evre II ve III kolon kanserli hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı ile kesin sınıflama, nüks riski ve sağkalım süresi

arasında pozitif bir ilişki vardır. Uygun nodal evreleme için en az 12 lenf nodu çıkarılmalı ve incelenmelidir; on nodun altında olması düşük evreyle sonuçlanabilir.

Kolon rezeksiyonu:

- Çekum ve sağ kolon kanserleri; genellikle sağ hemikolektomi tercih edilen yöntemdir.
- Transvers kolon; transvers kolektomi genellikle tercih edilmeyen bir yöntemdir. Transvers kolondaki tümörün sağ veya sol kolona yakınlığına bağlı olarak sağ veya sol kolektomi yapılması daha çok tercih edilir.
- Sol kolon; distal transvers veya inen kolon tümörlerinde, nadiren de proksimal sigmoid kolon kanserinde sol hemikolektomi tercih edilir.
- Sigmoid kolon; sigmoid kolektomi uygulanır.
- Eş zamanlı birden fazla tümör varlığında; subtotal veya total abdominal kolektomi uygulanır. HNPCC ve FAP olan hastalarda total kolektomi uygun yöntemdir.
- Çevre dokulara invazyon yapan kanserlerde genişletilmiş rezeksiyon ile yapışık dokuların ile çıkarılması gerekir.

Cerrahi sonrası kolon kanserinin tedavisi hastalığın evresine göre değişir. Cerrahi tek başına evre I hastalıkta küratif kabul edilir ancak düzenli takip gereklidir çünkü bazı hastalarda nüks gelişmektedir. Takipte 2 yıl boyunca 3-6 ayda bir, daha sonraki 3 yıl her 6 ayda bir öykü ve fizik muayene gereklidir. Kolonoskopi cerrahiden 1 yıl sonra önerilir ancak preoperatif yapılmamışsa 3-6 ay sonra yapılmalıdır.[75]

Neoadjuvan kemoterapi/kemoradyoterapi

Randomize kontrollü çalışmalarda lokal ileri evre rektal kanserlerde neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanmasının primer cerrahi işleme göre daha yararlı olduğu belirtilmiştir.

Lokal ileri kolon kanserinde de neoadjuvan kemoradyoterapinin uygulanabileceğini belirten çalışmalar varsa da bu konuda fikir birliği yoktur.

Rezektabl kolon kanserlerine öncelikli olarak cerrahi işlem uygulanması önerilmektedir.

Adjuvan kemoterapi

Küratif rezeksiyon yapılan hastalarda adjuvan kemoterapinin amacı mikrometastazları eradike etmek, hastalık rekürrensini azaltmak ve kür oranını arttırmaktır.

- Evre 0 ve 1 hastalıkta cerrahi ile kür oranı yüksektir, kemoterapiye gerek yoktur.[76]
- Evre 2 (nod negatif) hastalıkta adjuvan kemoterapinin yararı tartışmalıdır. Bu hastaların %80'i tek başına cerrahiyle 5 yıl sağ kalırlar. Rekürrens riski yüksek hastalarda adjuvan tedavi verilmesi düşünülebilir. Yüksek riski düşündüren faktörler; rezeke materyalde 12'den az lenf nodu varlığı, T4 evre, perfore/obstrükte tümör, lenfovasküler/perinöral invazyon varlığıdır.

Adjuvan florourasil (FU) ve lökovorin (LV) verilen ve verilmeyen 3239 hastanın katıldığı randomize bir çalışmada 5,5 yıl sonunda genel sağkalım adjuvan tedavi verilen kolda %3,6 daha fazla bulunmuştur; bu fark büyük (T4) tümörü veya vasküler invazyonu olan hastalarda % 5,4 saptanmıştır.

Oksaliptinin infüzyonel FU/LV'ye eklendiği ve tek başına FU/LV ile karşılaştırıldığı MOSAIC çalışmasında evre II-III hastalarda 3 yıllık hastalıksız sağ kalımda %7, 6, yıllık genel sağ kalımda %2,5'lık bir kazanç sağlandığı görülmüştür.[77] Bu kanıtlara dayanarak ASCO (American Society of Clinical Oncology) yüksek riskli hastalar dışındaki evre 2 KKK hastalarına rutin adjuvan tedavi verilmemesini önerdi. NCCN(National Comprehensive Cancer Network) ise özellikle yüksek riskli hastalar olmak üzere tüm evre II hastalara adjuvan kemoterapi verilebileceğini önerir.[77]

- Adjuvan kemoterapinin yararı en iyi evre 3 (nod pozitif) hastalarda gösterilmiştir. Bu grupta kemoterapi ile hastalık rekürrensi %30, mortalite %22-32 oranında azalmaktadır.
- Evre 4 kanserli hastaların tedavisi hastalığın lokalizasyonuna bağlıdır. Sistemik kemoterapideki gelişmelere rağmen bu grupta median sağkalım 1 ila

20 aya kadar yükseltilebilmiştir. Yalnız karaciğer ve akciğer metastazı olanlarda cerrahi tedavi küratif tedavi olarak uygulanabilir.

Hastalık adjuvan terapi alsın veya almasın cerrahi sonrası en sık 3 yıl içinde nüks eder. 5 yıla kadar ilk 3 yıl her 3-6 ay daha sonra 6-12 ayda bir klinik gözlem ve serum CEA düzeyi ile takip edilir. Görüntüleme özellikle BT yılda bir ilk 3 yıl, kolonoskopi ise cerrahiden 1 yıl sonra ve daha sonra 3-5 yılda bir yapılır.[78]

2.10 TARAMA

Kolorektal kanser tarama programlarının amacı asemptomatik bireylerdeki lokalize ve yüzeysel kanserlerin erken saptanıp cerrahiden fayda görmesini sağlamaktır.

Avrupa Birliği (AB) tarafından önerilen primer tarama testi, endoskopik tarama yöntemlerinin kullanımının artmasına rağmen 50-74 yaşları arasındaki erkek ve kadınlar için gaitada gizli kan testidir(GGK).

2.10.1 KOLOREKTAL KANSER TARAMASINDAKİ TESTLER

Gaitada Gizli Kan Testleri

En yaygın kullanılan ancak duyarlılığı düşük olan bir yöntemdir. Yüksek dereceli poliplerden çok kansere karşı duyarlılığı daha fazladır. Ayrıca pozitif sonuç çıkarsa yalancı pozitifliklerin ekarte edilmesi gerekmektedir. [79]

Randomize bir çalışmada testi pozitif olan kişilerin %10'undan azında kolorektal kanser, %20-30'unda benign polip saptanmıştır.[15]

Fekal DNA Testi

DNA gaita kitleri, DNA paneli içermektedir. KRK ile ilişkili tüm genetik anormallikler DNA testine dahil edilemediği için yanlış negatifliği vardır. Tek bir testin KRK için duyarlılığı % 62-100, yüksek derece adenom için % 27-82, özgüllüğü de % 82-100'dür.[80]

Çift Kontrast Baryumlu Enema

1 cm'den büyük adenomların yarısını ve tüm poliplerin % 39'unu saptayabilmektedir.[81] Anormal bulgu varlığında kolonoskopiyle biyopsi veya eksizyona gidilmelidir. Yalancı pozitiflik kalmış gaita içeriğinden, havadan veya diğer mukozal anormalliklerden kaynaklanabilmektedir.

Sigmoidoskopi

Sigmoidoskopi ile splenik fleksuraya kadar ulaşılabilir. Proksimalde tümörü olan hastalar sigmoidoskopi ile atlanabilmektedir. Küçük adenomlar sigmoidoskopi ile alınabilir ancak 1cm'den büyük poliplerin kolonoskopi ile alınması gerekmektedir.[79] Avrupa Birliği kalite kriterlerince artık taramalarda önerilmemektedir.[82]

Kolonoskopi

Kolonik mukozanın direk görülmesi, biyopsi olanağı, polip ve lokal tümörlerin çıkarılmasına olanak sağlaması ile diğer testlere göre avantajlıdır. Amerikan Gastroenteroloji Koleji kolonoskopiye ulaşılabilirliğinin olduğu yerlerde tercih edilen tarama testi olarak belirtmektedir.[83]

Kolonoskopik İşlem İçin Avrupa Birliği Standartları[82]

- Sedasyon
- Sedasyon sonrası hasta izlemi
- Antibiyotik profilaksisi
- Antikoagülan takibi
- Kolon temizliği
- Kolorektal anormalliklerin endoskopik değerlendirilmesi
- Lezyonların endoskopik çıkarılması
- Yüksek riskli lezyonların işaretlenmesi
- Yüksek riskli lezyonların yönetimi ve ekipman

Bilgisayarlı Tomografi ile Kolonografi (BTK)

İşlem ile çok sayıda ince kesit tomografi çekimleri kullanılarak iki ve üç boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir. İşlemin dezavantajları kontrast madde kullanılması, pahalı ve eğitimli kişilerce yorumlanması gerekmesidir.

Kapsül Endoskopi

Bu işlemde bir kapsülün iki tarafına yerleştirilmiş iki ufak kamera bulunmaktadır. Bu kameralar kolonu geçerken görüntü almaktadır. Herhangi bir bulgu durumunda biyopsi veya polip eksizyonu için kolonoskopi gerekmektedir. Bir prospektif çalışmada bu yöntemin 6 mm üstü polipler için duyarlılığı % 64, özgüllüğü % 84 bulunmuştur.[84]

2.10.2. ÜLKEMİZDE TARAMA STRATEJİLERİ

Tüm erkek ve kadınlarda 50 yaşında başlayacak ve 70 yaşında bitecek olan toplum tabanlı tarama ülkemizde uygulanan yöntemdir. Taranacak popülasyon, davet yöntemleriyle bir yıllık intervallerle tekrarlanmalı ve son iki testi negatif olan 70 yaşındaki kadın ve erkeklerde tarama kesilmelidir.

Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde normal popülasyonla aynı prosedürler 40 yaşından itibaren başlamak şartıyla, birinci derece akrabalarında erken yaşta kolorektal kanser ortaya çıkan bireylerde ise akrabalarında kanserin çıkış yaşından 5 yıl önce tarama prosedürü başlamalıdır.[82]

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Temmuz 2011-Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde takipli kolorektal tanısı olan hastaların klinikopatolojik verileri retrospektif olarak incelendi.

220 hastanın dosya kayıtları incelendi. 172 hastanın dosyası değerlendirilebilir bulundu. Çalışma için Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı alındı. Hastaların geriye dönük olarak yaş ve cinsiyetleri belirlendi.

Kolon, tümörün yerleşim yerini değerlendirmek için önce rektum, sigmoid, rektosigmoid, inen kolon, sol proksimal kolon, splenik fleksura, transvers kolon ve çekum olarak bölgelere ayrılarak sıklıkları belirlendi. Karşılaştırma çalışmaları yapmak için de bu bölgeler rektum ve kolon olarak 2 ana başlık altında toplandı. Yaklaşık 4 yıllık süre içinde kolon kanseri tanısı konulan hastaların, cinsiyetleri, tümörün yerleşim yeri, eşlik eden komorbiditeleri, sigara kullanımı, aile öyküsü, preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri, hastalık evresi, tümörün invazyon derecesi (T), tümörün histopatolojik tipi, perinöral, lenfovasküler invazyon varlığı, tümörün lokalizasyonu, preoperatif hemoglobin değerleri değerlendirildi.

Çalışmanın amacı; kliniğimizde kolon ve rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen olguların yaş, cinsiyet ve hastalık ile ilgili özelliklerini ortaya koymak ve güncel literatür eşliğinde, verilerimizi karşılaştırmaktı.

Veriler SPSS 22,0 programı ile istatistiksel değerlendirmeye alındı. Tanı tarihi olarak operasyon tarihi veya patolojik tanı tarihi kabul edildi. Hastalara ait bilgiler son kontrol tarihlerine veya ölüm tarihlerine kadar geçen süreyi kapsamaktadır.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, nominal değişkenler ise hasta sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenler için normalite testleri yapılmıştır.

Karşılaştırma yapılan gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi, Anova ve Kruskal- Wallis analizleri ile değerlendirilmiştir. Nomina değişkenler Pearson'un Ki-Kare ve Fisher'in Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Güven aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Hasta Sayısı:

Değerlendirmeye evre I-IV kolorektal kanserli 172 hasta alınmıştır. Hastaların 98'i erkek (%56.6), 74'ü kadındı (%42.8). (Tablo 7.)

Tablo 7. Cinsiyete KRK Göre Dağılımı

	Sıklık	Yüzde
E	98	56,6
K	74	42,8
Toplam	172	99,4

Hasta Yaşı:

Değerlendirmeye alınan 172 hastanın medyan yaşı 62 olarak saptandı. En genç hasta 27, en yaşlı hasta ise 89 yaşındaydı. Ortalama yaş $62,5 \pm 11,8$ idi. (Tablo 8.)

Tablo 8. Yaşa Göre Dağılım

Toplam	172
Ortalama	62,55
Medyan	62,00
Std. Sapma	11,815
Minimum	27
Maximum	89

Aile Öyküsü:

Aile öyküsüne göre değerlendirildiğinde 43 hastanın (%25) hastanın ailesinde kolorektal kanser öyküsü saptanırken 129 hastada (%75) aile öyküsünün olmadığı saptandı.

Komorbidite:

Hastalarda kolorektal kansere en sık eşlik eden hastalık Hipertansiyon (%28.4) olarak saptandı. DM öyküsü % 22.2 ve koroner arter hastalığı öyküsü %12,8 olarak sıklıkla eşlik eden diğer hastalıklar olarak saptandı.

Tümör Lokalizasyonu:

Tümör lokalizasyonuna göre kolorektal bölge anatomik olarak rektum, sigmoid, rektosigmoid, sağ kolon (inen kolon) , sol proksimal kolon, splenik fleksura, transvers kolon ve çekum olarak bölgelere ayrıldı. Hastaların dağılımı incelendiğinde en sık tutulum rektumda saptandı (%23.4). Sigmoid kolon tutulumu %17,5, sağ kolon tutulumu %10,2 olarak kolon kanserinin sık görüldüğü diğer bölgeler olarak belirlendi. (Tablo 9.)

Tablo 9. Tümör Lokalizasyonuna Göre Dağılım

	Sıklık	Yüzde
Rektum	55	23,4
Sigmoid	41	17,5
Transvers	10	4,2
Sağ kolon	29	12,3
Rektosigmoid	18	7,7
Çekum	8	3,4
splenik fleksura	6	2,6
sol proksimal	5	2,1

Lenfovasküler İnvazyon:

Lenfovasküler invazyon 172 hastadan 148'inde patoloji raporunda belirtilmişti. Hastaların %24'ünde invazyon saptanırken, %75'inde invazyon saptanmadı. (Tablo 10.)

Tablo 10. Hastaların lenfovasküler invazyon varlığına göre dağılımı

Lenfovasküler İnvazyon	Hasta sayısı	Yüzde
Var	36	%24,3
Yok	112	%75,6

Perinöral İnvazyon:

Perinöral invazyon 172 hastadan 149'unda patoloji raporunda belirtilmişti. (Tablo 11.) Hastaların %14'ünde perinöral invazyon saptanırken, %85'inde invazyon saptanmadı.

Tablo 11. Hastaların perinöral invazyon varlığına göre dağılımı

Perinöral invazyon	Hasta sayısı	Yüzde
Var	21	%14,1
Yok	128	%85,9

Tümör al İnvazyon Derecesi (T):

Hastaların 26'sında (%17.8) tümör muskularis propriayı (T2) tutmuştur. Hastaların 78'inde (%53.4) seroza invazyonu (T3) bulundu, 34'ünde (%23,2) tümör serozayı geçip serbest peritona boşlukta veya komşu organda tutulum (T4) gösteriyordu. 26 hastada tümör invazyon derecesi belirtilmemişti. (Tablo 12.)

Tablo 12 Hastaların tümör invazyon derecesine göre dağılımı

T	Hasta sayısı	Yüzde
T2	26	%17.8
T3	78	%53.4
T4	34	%23.2

Lenf Nodu Tutulumu:

30 hastada lenf nodu tutulumu ile ilgili belirtilmemiştir. 87 hastada (%61.2) lenf nodu tutulumu saptanmadı (N0). 44 hastada (%30.9) <4 sayıda metastatik lenf nodu (N1), 11 (%7.7) hastada ≥ 4 sayıda metastatik lenf nodu (N2) saptanmıştır. (Tablo 13.)

Tablo 13. Hastaların lenf nodu tutulumuna göre dağılımı

N	Hasta sayısı	Yüzde
N0	87	%61.2
N1	44	%30.9
N2	11	%7.7

Evre:

172 hastadan 21'inin evreleri dosyalarında belirtilmemiştir. TNM evreleme sistemine göre evelenen 150 hastanın 30'u (%17.3) Evre 1, 49'u (%28.3) Evre 2, 49'u (%28.3) Evre 3 ve 23'ü (%87.3) Evre 4 olarak saptandı. (Tablo 14., Tablo 15.)

Tablo 14. Hastaların evrelerine göre dağılımı

	Hasta sayısı	Yüzde
1,00	30	17,3
2,00	49	28,3
3,00	49	28,3
4,00	23	13,3
Toplam	151	87,3
Belirsiz	21	12,7
Toplam	172	100,0

Tablo 15. Hastaların evrelerine göre dağılımı-2

	Hasta sayısı	Yüzde
1	30	17,3
2A	37	21,4
2B	10	5,8
2C	2	1,2
3A	4	2,3
3B	42	24,3
3C	3	1,7
4A	23	13,3
Toplam	151	87,3
Belirsiz	21	12,7
Toplam	172	100,0

Preoperatif CEA ve CA19-9 düzeyi ile evre ilişkisi:

Hastalık evresi ve hastaların preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasındaki ilişkili değerlendirildi. Buna göre en yüksek CEA ve CA 19-9 düzeylerinin evre 4, en düşük düzeylerin de evre I hastalıkta gözlemlendiği saptandı.(Tablo 16.) Evreler arası CEA düzeylerinin karşılaştırıldığı non-parametrik testlerde evre I ve IV arasında $p=0,00$ ($p<0.01$), evre II ve IV arasında $p=0,00$ ($p<0.01$), evre III ve IV arasında $p=0,001$ saptanarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi.($p<0.05$) (Tablo 17.) Evreler arası CA 19-9 düzeylerinin karşılaştırılmasında ise evre I ve IV arasında $p=0,001$, evre II ve IV arasında $p=0,006$ olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$) (Tablo 18.)

Tablo 16. Evrelere göre preop CEA ve CA 19-9 düzeyleri

EVRE		PREOP CEA	PREOP CA19-9
1,00	Ortalama	3,0075	10,0440
	Median	1,6000	7,0000
	Minimum	,00	,80
	Maximum	10,00	44,30
2,00	Ortalama	12,1036	19,0607
	Median	1,8000	13,7000
	Minimum	,40	,80
	Maximum	159,00	168,70
3,00	Ortalama	7,3672	29,3783
	Median	1,8000	15,8000
	Minimum	,30	,80
	Maximum	37,60	176,00
4,00	Ortalama	198,5471	169,5533
	Median	45,8000	65,4000
	Minimum	2,50	1,50
	Maximum	1404,00	631,00
Total	Ortalama	47,1107	48,5538
	Std. Sapma	181,49662	111,77153
	Median	2,6000	13,9500
	Minimum	,00	,80
	Maximum	1404,00	631,00

Tablo 17. Evreler arası preoperatif CEA düzeylerinin karşılaştırılması

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
1,00-2,00	-.837	7,715	-,109	,914	1,000
1,00-3,00	-5,798	7,715	-,751	,452	1,000
1,00-4,00	-33,879	8,394	-4,036	,000	,000
2,00-3,00	-4,960	6,816	-,728	,467	1,000
2,00-4,00	-33,041	7,575	-4,362	,000	,000
3,00-4,00	-28,081	7,575	-3,707	,000	,001

Tablo 18. Evreler arası preoperatif CA 19-9 düzeylerinin karşılaştırılması

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
1,00-2,00	-8,367	7,481	-1,118	,263	1,000
1,00-3,00	-17,403	7,709	-2,257	,024	,144
1,00-4,00	-33,100	8,482	-3,902	,000	,001
2,00-3,00	-9,036	6,591	-1,371	,170	1,000
2,00-4,00	-24,733	7,481	-3,306	,001	,006
3,00-4,00	-15,697	7,709	-2,036	,042	,250

Tümör Lokalizasyonuna Göre Preoperatif CEA ve CA 19-9 Düzeyleri:

Tümör lokalizasyonu rektum ve kolon olarak 2 ana başlık altında toplandı. Hastaların preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri ile tümörün lokalizasyonu arasında ilişki olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kolon kanserli hastalarda preoperatif CA 19-9 düzeyi rektum kanserli olgulardan daha yüksek saptandı, p değeri= 0.03, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) CEA düzeyleri ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde p değeri= 0.28 saptandı, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($p>0.05$) (Tablo 19.)

Tablo 19. Tümör lokalizasyonu ile preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasındaki ilişki

LOKALİZASYON		PREOP CEA	PREOP CA19-9
Rektum:1			
Kolon:2			
1,00	Ortalama	61,5552	30,4855
	Hasta sayısı	42	42
	Std. Sapma	224,16565	65,47169
	Median	4,1000	11,4500
	Minimum	,00	,80
	Maximum	1404,00	334,00
2,00	Ortalama	25,7575	55,1178
	Hasta sayısı	53	51
	Std. Sapma	110,16644	127,31891
	Median	2,1000	15,5000
	Minimum	,00	,80
	Maximum	784,40	631,00
Total	Ortalama	41,5839	43,9935
	Hasta sayısı	95	93
	Std. Sapma	170,14988	104,26911
	Median	2,6000	13,9000
	Minimum	,00	,80
	Maximum	1404,00	631,00

Operasyon Şekli:

172 hastadan 2 hastanın operasyon şekli dosyasında belirtilmemiştir. 19 hasta opere olmamıştır. Operasyon şekilleri LAR(aşağı anterior rezeksiyon), APR (abdominoperineal rezeksiyon), sol hemikolektomi, sağ hemikolektomi, total kolektomi, rektosigmoidektomi, subtotal kolektomi, transvers kolon rezeksiyonu ve sadece rektum rezeksiyonu olarak 9'a ayrılarak detaylı olarak incelendi. Hastalara en sık yapılan operasyonun LAR olduğu saptandı. (Tablo 20.)

Tablo 20. Uygulanan operasyon şekilleri

	Hasta sayısı	Yüzde
0	19	11,0
Lar	62	35,8
Apr	7	4,0
sol hemikolektomi	27	15,6
sağ hemikolektomi	29	16,8
total kolektomi	12	6,9
Rektosigmoid	5	2,9
subtotal kolektomi	6	3,5
transvers kolon	2	1,2
Rektum	1	,6
Toplam	170	98,3
Belirsiz	2	1,7
Toplam	172	100,0

Sigara:

172 hastanın değerlendirilmesinde 69 hastanın (%40.1) sigara öyküsü olduğu saptandı. 103 hastanın (%59.8) sigara kullanım öyküsü yoktu.(Tablo 21.)

Tablo 21. Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı

Sigara öyküsü	Hasta sayısı	Yüzde
Var	69	40.1
Yok	103	59.8

Sigara kullanımı-Evre İlişkisi:

Hastalar evre I-II-III-IV olarak ve sigara kullanım öyküsünün olup olmamasına göre Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $p=0.125$ olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($p>0.05$) (Tablo 22.)

Tablo 22.Sigara-Evre ilişkisi

		EVRE				Toplam
		1,00	2,00	3,00	4,00	
SİGARA	Hasta sayısı	16	24	28	18	86
	Yüzde	53,3%	49,0%	58,3%	78,3%	57,3%
	Hasta sayısı	14	25	20	5	64
	Yüzde	46,7%	51,0%	41,7%	21,7%	42,7%
	Hasta sayısı	30	49	48	23	150
	Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Sigara Kullanımı- Tümör Lokalizasyonu Arasındaki İlişki:

Hastaların tümör lokalizasyonları kolon kanserleri ve rektum kanserleri olarak 2 ana başlık altında toplandı. Sigara kullanımı ile lokalizasyon arasındaki ilişki değerlendirildi. Ki-kare testi ile yapılan değerlendirmede $p=0.886$ saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi. ($p>0.05$) (Tablo 23.)

Tablo 23. Sigara kullanımı ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki

		LOKALİZASYON		Toplam
		Rektum:1	Kolon:2	
		1,00	2,00	
SİGARA	Hasta sayısı	44	58	102
	yok			
	Yüzde	60,3%	59,2%	59,6%
	Hasta sayısı	29	40	69
	var			
	Yüzde	39,7%	40,8%	40,4%
Toplam	Hasta sayısı	73	98	171
	Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%

Preoperatif Hemoglobin Düzeyi-Evre İlişkisi:

Hastalar evreleri ve bu evrelerde saptanmış olan preoperatif hemoglobin düzeyleri ile değerlendirildi. Anova testi ile yapılan değerlendirmede $p=0.202$ saptandı, istatistiksel olarak preoperatif hemoglobin düzeyleri ile evre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 24, Tablo 25)

Tablo 24. Preoperatif Hb düzeyi-Evre ilişkisi

Evre	Minimum Hb değeri	Maximum Hb değeri
1,00	7,1000	15,0000
2,00	7,7000	15,8000
3,00	7,8000	16,9000
4,00	9,3000	16,3000
Total	7,1000	16,9000

Tablo 25. Preoperatif Hb düzeyi-Evre ilişkisi-2

Evre	Hasta Sayısı	Ortalama Hb değeri	Std. Sapma
1,00	22	12,890909	1,9578679
2,00	40	11,792500	2,0555600
3,00	38	12,597368	2,3790172
4,00	17	12,541176	2,0844840
Total	117	12,369231	2,1695169

Cinsiyet- Tümör lokalizasyonu Arasındaki İlişki:

Hastaların tümör lokalizasyonu kolon kanseri ve rektum kanseri olmak üzere 2 ana başlık altında incelendi. 98 erkek, 74 kadın hastanın tümör lokalizasyonunun dağılımı karşılaştırıldı. (Tablo 26.) Buna göre erkek hastalarda ağırlıklı olarak kolon kanserleri görülürken(%61.6), kadınlarda kolon ve rektum kanseri oranlarının çok yakın olduğu (kolon %38, rektum %36) saptandı.

Tablo 26. Cinsiyet- Tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki

		LOKALİZASYON		Total
		Rektum:1		
		Kolon:2		
		1,00	2,00	
CİNSİYET	Hasta sayısı	37	61	98
	Yüzde	50,7%	61,6%	57,0%
	Hasta sayısı	36	38	74
	Yüzde	49,3%	38,4%	43,0%
TOPLAM	Hasta sayısı	73	99	172
	Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%

Yaş-Hastalık Evresi Arasındaki İlişki:

Hastalık evresi ile tanı anındaki yaş arasındaki ilişki değerlendirildi. Anova testi ile yapılan değerlendirmede $p=0.442$ saptandı, yaş ile evre arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. ($p>0.05$) (Tablo 27, Tablo 28.)

Tablo 27. Yaş ile Hastalık evresi arasındaki ilişki

	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Sapma
1,00	30	61,77	12,119
2,00	49	63,82	9,848
3,00	49	60,47	13,317
4,00	23	64,22	10,900
Total	151	62,38	11,665

Tablo 28. Evrelere göre yaş dağılımı

Evre	Minimum	Maximum
1,00	30	83
2,00	47	87
3,00	27	89
4,00	35	78
Total	27	89

5.TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon kolorektal kanser (KRK) tanısı konulurken, 500.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir . Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2007-2008 yıllarında 12 ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7,8 ile kadınlarda üçüncü ve % 7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır.[85]

En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa’da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika’da düşük oranlar vardır. Bu coğrafi farklılık diyete, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı gibi gözükmektedir. Sporadik KRK için yaş büyük bir risk faktörüdür. 40 yaşın altında KRK nadirken, 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlamaktadır.[82]

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 62.5 ± 11.8 olarak tespit edilerek literatür bilgileri ile uyumlu veriler elde edildi. Çalışmadaki en küçük yaş 27, en ileri yaş ise 89 olarak saptandı.

Hastaların tanı anındaki yaşları ile hastalık evreleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede $p=0.442$ saptandı, yaş ile evre arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. ($p>0.05$) Evre I’deki hastaların minimum yaşı 30, maksimum yaşı 83, evre II’deki minimum yaş 47, maksimum 87, evre III’te 27 ve 89, evre IV’te ise 35 ve 78 olarak saptandı. Literatürde kolorektal kanser gelişimi için belirtilen risk faktörlerinden yaş, çalışmamızda yapılan değerlendirmede evre ile ilişkisiz saptandı.

Literatürlerde KRK insidansının erkeklerde kadınlardan daha sık olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda da takip edilen hastaların %56.6’sı erkek ve %42.8’i kadın saptanarak literatür ile uyumlu bilgiler elde edildi.

Birçok çalışmada kadınlarda görülen kolorektal kanserlerin daha proksimal yerleşimli olduğu belirtilmiştir. [18] Çalışmamızda KRK tanısıyla takip edilen erkek hastaların %37’sinde daha çok rektum kanserleri, 61’inde daha proksimal yerleşimli kolon kanserleri görülürken, kadınlarda %36 oranında rektum kanserleri ve buna yakın olarak %38 oranında daha proksimal yerleşimli kolon kanserleri görüldüğü saptanmıştır.

Sigara içimi KRK gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu kişilerde KRK insidans ve mortalitesinin daha yüksek olduğu

belirlenmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların %40.1'inin sigara kullanım öyküsü var iken %59.8'inde sigara kullanımının olmadığı saptandı. Hastalığın evresi ile sigara kullanımı arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0.125$ tespit edildi, $p>0.05$) Çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğunun sigara kullanım öyküsü olması, sigara kullanımının KKK gelişimi için bir risk faktörü olduğunu belirten literatür verileri ile uyumsuz saptandı.

Aile öyküsü genetik yatkınlık yapan sendromlar haricinde de önemli bir risk faktörüdür. Bir tane birinci derece yakınında KKK öyküsü bulunması halinde, kişide genel popülasyona göre KKK gelişme yüzdesi 1,7 kat artış göstermektedir. Bu oran iki tane birinci derece yakınında öykü bulunması veya tanı yaşının 55 yaşın altında olması durumunda daha fazla artmaktadır.[82] Çalışmamızda aile öyküsüne göre değerlendirildiğinde 43 hastanın (%25) hastanın ailesinde kolorektal kanser öyküsü saptanırken 129 hastada (%75) aile öyküsünün olmadığı saptandı. Çalışma sonucu elde edilen veriler literatür verileri ile uyumsuz saptandı.

Çoğu kanıt DM'nin KKK'de artmış riskle ilişkili olduğunu göstermektedir. Toplam 2.593.935 vaka içeren 15 çalışmadan (6 vaka-kontrol, 9 kohort) oluşan bir meta-analizde KKK riskinin diyabetiklerde, diyabeti olmayanlara göre % 30 civarında fazla olduğu görülmüştür.[86] Çalışmamızdaki hastalarda kolorektal kansere en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%28.4) olarak saptandı. DM öyküsü % 22.2 ve koroner arter hastalığı öyküsü %12,8 olarak sıklıkla eşlik eden diğer hastalıklar olarak saptandı.

Tümörün lenfatiklere, venöz veya küçük damarlara invazyonu önemli bir prognostik faktördür. Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (ASCO) [64] ve Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti (ESMO) [65] lenfovasküler invazyonu kolon kanserlerinde yüksek risk kriterlerine dahil etmiştir. Biz de çalışmamıza katılan hastalarda lenfovasküler invazyon olup olmadığını değerlendirdik. Hastaların %24'ünde invazyon saptanırken, %75'inde invazyon saptanmadı.

Lenfovasküler invazyona benzer şekilde perinöral invazyonun da tek başına prognostik önemi olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir.[66] Prognostik önemi nedeniyle ASCO ve ESMO perinöral invazyonu kolon kanserlerinde yüksek risk

kriterlerine dahil etmiştir. Çalışmamızdaki hastaların %14'ünde perinöral invazyon saptanırken, %85'inde invazyon saptanmadı.

Lokal yayılım diğer etkenlerden bağımsız olarak sağ kalımı etkiler. T evrelemesi (TNM sistemi) değişken olmasına rağmen özellikle serozal tutulumun olup olmaması önem arz eder. T1 ve T2 evre lezyonlarda sağ kalım %90 iken, T3 lezyonlarda %80'dir.[43] Çalışmamıza katılan hastaların 26'sında (%17.8) tümör muskularis propriayı (T2) tutmuştu. Hastaların 78'inde (%53.4) seroza invazyonu (T3) bulundu, 34'ünde (%23,2) tümör serozayı geçip serbest peritoneal boşlukta veya komşu organda tutulum (T4) gösteriyordu.

Bölgesel lenf nodu tutulumu cerrahi rezeksiyon sonrası sağ kalımı belirleyen en önemli faktörlerdendir. Nodal tutulum hem kolon hem de rektal kanserler de adjuvan tedavi için endikasyon oluşturur. Tutulan lenf nodu sayısı sağ kalım için en önemli belirleyicilerdendir.[62] Bu yüzden 2010 TNM klasifikasyonu tutulan lenf nodu sayısına göre belirlenmiştir. Çalışmamızdaki hastalarımızın 87'sinde (%61.2) lenf nodu tutulumu saptanmadı (N0). 44 hastada (%30.9) <4 sayıda metastatik lenf nodu (N1), 11 (%7.7) hastada ≥ 4 sayıda metastatik lenf nodu (N2) saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki hemoglobin düzeyleri ile hastalık evresi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını değerlendirdik. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hemoglobin düzeyleri ile evre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.($p>0.05$)

Literatürde yüksek CEA düzeyinin azalmış sağ kalımla sonuçlandığını gösteren çalışmalar olduğu gibi[87], bu sonucu desteklemeyen çalışmalar da vardır.[88] Ancak yine de 5 ng/ml üstündeki CEA değerlerinin önemine işaret eden bir yığın kanıt olmakla beraber AJCC ve Amerikan Patoloji Koleji TNM evrelemesine ek olarak bu bulgunun bilinmesini önerir. Hastalarımızda evre ve hastaların preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Buna göre en yüksek CEA ve CA 19-9 düzeylerinin evre IV, en düşük düzeylerin de evre I hastalıkta gözlemlendiği saptandı.

Evreler arası CEA düzeylerinin karşılaştırıldığı nonparametrik testlerde evre I ve IV arasında $p=0,00$, evre II ve IV arasında $p=0,00$, evre III ve IV arasında $p=0,001$ saptanarak

istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$). Evreler arası CA 19-9 düzeylerinin karşılaştırılmasında ise evre I ve IV arasında $p=0,001$, evre II ve IV arasında $p=0,006$ olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,005$).

Hastaların preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri ile tümörün lokalizasyonu arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Tümör lokalizasyonu rektum ve kolon olarak 2 ana başlık altında toplandı. Kolon kanserli hastalarda preoperatif CA 19-9 düzeyi rektum kanserli olgulardan daha yüksek saptandı, p değeri 0.03, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p<0.05$) CEA düzeyleri ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde p değeri $=0.28$ saptandı, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda literatür ile uyumsuz tespitler elde edilmiş olması çalışmanın tek merkezde yapılması, hasta seçilirken cinsiyet, evre, eşlik eden hastalık olup olmaması gibi etkenlerin rastgele seçilmiş olması etkili olabilir. Bu nedenle çok merkezli, hasta sayısının fazla olduğu,prospektif çalışmalarla güncel klinik uygulamaları etkileyecek kesin sonuçlar elde edilebilir.

6.ÖZET

Karakaş Ö. Kolorektal Kanserli Hastaların Demografik Özellikleri S.B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde kolon ve rektum kanseri nedeniyle takip edilen olguların klinikopatolojik özelliklerini ortaya koymak ve güncel literatür ile verilerimizi karşılaştırmaktır.

Temmuz 2011-Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde takipli Evre I-IV kolorektal kanser tanısı olan 172 hastanın klinikopatolojik verileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan 172 hastanın 98'i(%56.6) erkek, 74'ü(%42.8) kadındı. Erkek/kadın oranı 1.3/1 idi. Yaş aralığı 27-89 yaşları arası saptandı. Yaş ile hastalığın evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların %17.3'ü Evre I, %28.3'ü Evre II, %28.3'ü Evre III ve %13.3'ü Evre IV olarak saptandı. Erkek hastalarda kolon kanseri sıklığı daha fazla saptanırken kadınlarda kolon ve rektum kanseri dağılım oranları benzerdi. Tümör lokalizasyonuna göre kolorektal bölge anatomik olarak rektum, sigmoid, rektosigmoid bileşke, inen kolon, sol proksimal kolon, splenik fleksura, transvers kolon ve çekum olarak bölgelere ayrıldı. Hastaların dağılımı incelendiğinde en sık tutulum rektumda saptandı(%23.4). Sigmoid kolon tutulumu %1,5, inen kolon tutulumu %12.3, rektosigmoid bileşke %7.7, transvers kolon %4.2, çekum %3.4, splenik fleksura %2.6 ve sol proksimal kolon %2.1 olarak kolon kanserinin sık görüldüğü diğer bölgeler olarak belirlendi. Hastaların %57.3'ü sigara kullanmıyor, %42.7'si ise sigara kullanıyordu. Sigara kullanımı ile hastalığın evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p= 0.125) Kolorektal kanserlere en sık eşlik eden komorbiditeler %12.1 ile Esansiyel Hipertansiyon ve %8.1 ile Diyabetes Mellitus idi. Literatüre bakıldığında bir çalışmada kolorektal kanser hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HT insidansı çalışmamızda saptadığımızla uyumlu şekilde anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ancak DM için iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hastaların tanı

anında bakılan hemoglobin değerleri incelendi, anemi derinliği ile evre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamıza katılan hastaların aile öyküsü değerlendirildiğinde 43 hastanın (%25) ailesinde kolorektal kanser öyküsü saptanırken 129 hastada (%75) aile öyküsünün olmadığı saptandı. Çalışma sonucu elde edilen veriler literatür verileri ile uyumsuz saptandı. Aile öyküsünde yakınlık derecesi incelenen hasta dosyalarında belirtilmemiştir, bunun çalışma sonucunda elde ettiğimiz sonuçların literatür ile uyumlu olmamasında bir etken olabileceği düşünüldü. Hastaların operasyon öncesi (preop) CEA ve CA 19-9 değerleri ve evre ilişkisi incelendi. Preop CEA- evre ilişkisinde p değeri= 0.000 ($p<0.01$), preop CA 19-9- evre ilişkisinde p değeri= 0.001 ($p<0.05$) olarak anlamlı saptandı. Preop CEA ve CA 19-9 değerleri arttıkça evrenin ilerlediği saptandı. Preop CEA ve CA 19-9 değerlerinin lokalizasyon ile ilişkisi karşılaştırıldı. Preop CEA değerleri kolon ve rektum kanserlerinde benzer saptandı ($p= 0.280$), ancak preop CA 19-9 değerlerinin kolon kanserlerinde rektum kanserlerinden daha yüksek değerlerde olduğu saptandı. $p =0.037$ ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda kolorektal kanserli hastaların cinsiyet dağılımı benzer oranlarda saptandı. Hastaların sigara kullanım durumları ve hastalığın evresi arasında, anemi derinliği ile evre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca literatür verileri ile uyumsuz olarak aile öyküsü ile KKK varlığı arasında bir ilişki saptanmadı. Preop CEA ve preop CA 19-9 değerleri ve hastalığın evresi arasında anlamlı bir ilişkinin var olduğu tespit edildi.

7.SUMMARY

Karakas O. The Demographic Characteristics of Patients with Colorectal Cancer. Health Ministry, Ankara Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, MD thesis, Ankara, 2016

The aim of this study is to reveal the clinical and pathological characteristics of cases whom are operated for the cause of colon and rectum cancer and to compare our data with current literature.

Clinical and pathological datas of 172 patients whom diagnosed with colorectal cancer in Medical Oncology Department of Diskapi Yildirim Beyazit Training and Education Hospital between July 2011 and June 2015 are analyzed retrospectively.

98 patients (%56.6) were men, 74 (%42,8) were women of 172 patients whom enrolled to the study. Male/female ratio was 1.3/1. Their ages were determined between 27 and 89. There was no significal difference between age and stage of the disease. %17.3 of patients were stage I, %28.3 were stage II, %28.3 were stage III and %13.3 were determined as stage IV. While colon cancer prevalance was found more frequent in male, colon and rectum range ratio was similar in female group. Colorectal area is divided as rectum, sigmoid, rectosigmoid junction, descendan colon, left proximal colon, splenic flexura, transerve colon and caecum by anatomically according to tumor localication. The most frequent area was rectum (%23.4). Sigmoid colon invasion was %12.3, rectosigmoid junction was %7.7, transverse colon was %4.2, caeceum was %3.4, splenic flexura was %2.6 and left proximal colon was found %2.1 as other frequent localications of colon cancer. %42.7 of patients were smokers and %57.3 of patients were no-smokers. There wasn't a significant assosication between smoking and tumor stage statically. Mainly comorbidities which accompany to colorectal cancer were essential hypertension (%12.1) and diabetes mellitus (%8.1). Patients hemoglobin status at the diagnosis was observed but didn't found a significant correlation between anemia severity and stage. Although 43 of patients (%25) were have a positive family history for colorectal cancer, 129 of them (%75) were not. Our results were discordant to the literature. We concluded that the cause of this concordans with literature is missing

datas of patients for family history in patient's registers. We estimated the association between preoperative CEA and CA 19-9 levels of patients and tumor stage. Preoperative CEA and CA 19-9 levels and tumor stage were have a positive correlation ($p<0.05$). CEA and CA 19-9 levels were higher in advanced stages. Preoperative CEA and CA 19-9 levels in different localications of tumor were found similar ($p=0.280$) but preoperative CA 19-9 levels were higher in colon cancer over to rectum cancer, the difference was significant ($p<0.05$).

According to our study gender range was found similar in patients with colorectal cancer. There was no significant difference between smoking and tumor stage, hemoglobin levels and stage as well. There wasn't determined a correlation between family history and colorectal cancer entity. We revealed a positive correlation between preoperative CEA and CA 19-9 levels with stage.

8.KAYNAKLAR

1. Saiken, A. and F. Gu, *Lifestyle and life style-related comorbidities independently associated with colorectal adenoma recurrence in elderly Chinese people*. Clinical Interventions in Aging, 2016. **11**: p. 801.
2. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. CA: a cancer journal for clinicians, 2015. **65**(2): p. 87-108.
3. Kosmider, S. and L. Lipton, *Adjuvant therapies for colorectal cancer*. World journal of gastroenterology: WJG, 2007. **13**(28): p. 3799-3805.
4. Pickhardt, P.J., et al., *Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis*. Radiology, 2011. **259**(2): p. 393-405.
5. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA: a cancer journal for clinicians, 2015. **65**(1): p. 5-29.
6. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA: a cancer journal for clinicians, 2011. **61**(2): p. 69-90.
7. Doubeni, C.A., et al., *Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer*. Cancer, 2012. **118**(14): p. 3636-3644.
8. Eddy, D.M., *Screening for colorectal cancer*. Annals of Internal Medicine, 1990. **113**(5): p. 373-384.
9. Edwards, B.K., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates*. Cancer, 2010. **116**(3): p. 544-573.
10. Ries, L., et al., *SEER cancer statistics review, 1973-1993: tables and graphs*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1996.
11. Tuncer İ, T.N., Uğraş S, *Van Gölü Havzasında Gastrointestinal Kanserlerin Dağılımı; 1002 Olgunun Analizi*. T klinik J Gastroenterohepatology, 2003.
12. Burt, M., Randall W, M. DiSario, James A, and P.D. Cannon-Albright, Lisa, *GENETICS OF COLON CANCER: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk 1*. Annual Review of Medicine, 1995. **46**(1): p. 371-379.
13. Atkin, W.S., B.C. Morson, and J. Cuzick, *Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas*. New England Journal of Medicine, 1992. **326**(10): p. 658-662.
14. Ekbom, A., et al., *Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study*. New England Journal of Medicine, 1990. **323**(18): p. 1228-1233.
15. Fauci, A., BE, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. In: Anthony S. Fauci DLK, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Steohen I. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, ed. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 17th Edition ed. New York: McGraw-Hill, 2008: p. 1444-1445.
16. Henderson, T.O., et al., *Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study*. Annals of internal medicine, 2012. **156**(11): p. 757-766.

17. Baxter, N.N., et al., *Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study*. Gastroenterology, 2005. **128**(4): p. 819-824.
18. Schoenfeld, P., et al., *Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(20): p. 2061-2068.
19. Lansdorp-Vogelaar, I., et al., *Individualizing colonoscopy screening by sex and race*. Gastrointestinal endoscopy, 2009. **70**(1): p. 96-108. e24.
20. Thomas RM, S.L., *Gastrointestinal cancer*. Cancer, 1995. **75**: p. 154-170.
21. Melmed, S., et al. *Guidelines for acromegaly management: an update*. 2013. Endocrine Society.
22. Park, J., et al., *Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study*. American Journal of Transplantation, 2010. **10**(9): p. 2043-2050.
23. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. The Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-578.
24. Otake, S., et al., *Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance*. Clinical Cancer Research, 2005. **11**(10): p. 3642-3646.
25. Yuhara, H., et al., *Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?*. The American journal of gastroenterology, 2011. **106**(11): p. 1911-1921.
26. Giovannucci, E., *Insulin and colon cancer*. Cancer Causes & Control, 1995. **6**(2): p. 164-179.
27. Ma, J., et al., *Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3*. Journal of the National Cancer Institute, 1999. **91**(7): p. 620-625.
28. Dehal, A.N., et al., *Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(1): p. 53-59.
29. Bouvard, V., et al., *Carcinogenicity of consumption of red and processed meat*. The Lancet. Oncology, 2015. **16**(16): p. 1599.
30. Botteri, E., et al., *Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis*. JaMa, 2008. **300**(23): p. 2765-2778.
31. Lagergren, J., W. Ye, and A. Ekblom, *Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis?* Gastroenterology, 2001. **121**(3): p. 542-547.
32. Tocchi, A., et al., *Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer?* Surgery today, 1996. **26**(2): p. 101-104.
33. Chan, A.O.O., et al., *Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease*. Jama, 2007. **298**(12): p. 1412-1419.
34. Niell, B.L., et al., *BRCA1 and BRCA2 founder mutations and the risk of colorectal cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 2004. **96**(1): p. 15-21.
35. Beck, D.E., et al., *The ASCRS manual of colon and rectal surgery*. Vol. 439. 2009: Springer.

36. Boyle, T., et al., *Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the National Cancer Institute, 2012: p. djs354.
37. Kim, Y.-I. and J.B. Mason, *Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review*. Nutrition reviews, 1996. **54**(9): p. 259-279.
38. Lee, E., et al., *Gastritis and gastropathies*. Feldman M, et al. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 9th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier, 2010: p. 229935664-2192.
39. Glade, M.J., *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective 2007* American Institute for Cancer Research Washington, D. C ISBN: 978-0-9722522-2-5. Nutrition, 2008. **24**(4): p. 393-398.
40. Wactawski-Wende, J., et al., *Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(7): p. 684-696.
41. Rothwell, P.M., et al., *Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials*. The Lancet, 2011. **377**(9759): p. 31-41.
42. Anderson, G., et al., *Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. Jama, 2004. **291**(14): p. 1701-1712.
43. Barry W. Feig, D.H.B., George M. Fuhrman M.D., *Anderson Cerrahi Onkoloji El Kitabı*. 2010.
44. KUZU, I.K.D.M.A., *KOLOREKTAL KANSER PATOLOJİSİ HİSTOPATOLOJİK RAPOR, EVRELEME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER*. Pathology, R.B., Kumar, Abbas, Fausto & Mitchell. Saunders, 2007.
45. Hamilton, S. and L. Aaltonen, *WHO classification of tumors. Pathology and genetics. Tumours of the digestive system*. Geneva, Switzerland. WHO 2000, 2000.
46. Saidi, H., D. Karuri, and E. Nyaim, *Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer*. East African medical journal, 2008. **85**(6): p. 259-262.
47. Macrae, F.A. and D.J.B. St John, *Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas*. Gastroenterology, 1982. **82**(5 Pt 1): p. 891-898.
48. Tsai, H.-L., et al., *Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess*. International journal of colorectal disease, 2007. **22**(1): p. 15-19.
49. Panwalker, A.P., *Unusual infections associated with colorectal cancer*. Review of Infectious Diseases, 1988. **10**(2): p. 347-364.
50. Amri, R., et al., *Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery*. JAMA surgery, 2013. **148**(8): p. 747-754.
51. Stapley, S., et al., *The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a*

- cohort study using medical records. British journal of cancer, 2006. **95**(10): p. 1321-1325.
53. Soetikno, R.M., et al., *Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults*. Jama, 2008. **299**(9): p. 1027-1035.
 54. Bressler, B., et al., *Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis*. Gastroenterology, 2007. **132**(1): p. 96-102.
 55. Pickhardt, P.J., et al., *Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis*. Radiology, 2011. **259**(2): p. 393-405.
 56. Locker, G.Y., et al., *ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(33): p. 5313-5327.
 57. Horton, K.M., R.A. Abrams, and E.K. Fishman, *Spiral CT of Colon Cancer: Imaging Features and Role in Management 1*. Radiographics, 2000. **20**(2): p. 419-430.
 58. Sahani, D.V., et al., *Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma*. Annals of surgery, 2014. **259**(5): p. 861-872.
 59. Shepherd, N.A., K.J. Baxter, and S.B. Love, *The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation*. Gastroenterology, 1997. **112**(4): p. 1096-1102.
 60. Chapuis, P., et al., *A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer*. British journal of surgery, 1985. **72**(9): p. 698-702.
 61. Kornprat, P., et al., *Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal*. American journal of clinical oncology, 2011. **34**(1): p. 43-49.
 62. Edge, S.B., et al., *AJCC cancer staging manual*. Vol. 649. 2010: Springer New York.
 63. Chang, G.J., et al., *Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(6): p. 433-441.
 64. Benson, A.B., et al., *American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer*. Journal of clinical oncology, 2004. **22**(16): p. 3408-3419.
 65. Schmoll, H., et al., *ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making*. Annals of Oncology, 2012. **23**(10): p. 2479-2516.
 66. Quah, H.-M., et al., *Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy*. Diseases of the Colon & Rectum, 2008. **51**(5): p. 503-507.
 67. Willett, C.G., et al., *Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer?* The Cancer Journal, 1999. **5**(4): p. 242.
 68. Michelassi, F., et al., *Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma*. Annals of surgery, 1991. **214**(1): p. 11.

69. Harrison, J.C., et al., *From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer*. Human pathology, 1994. **25**(5): p. 498-505.
70. Foley, E.F., M.J. Gaffey, and H.F. Frierson Jr, *The frequency and clinical significance of neuroendocrine cells within stage III adenocarcinomas of the colon*. Archives of pathology & laboratory medicine, 1998. **122**(10): p. 912.
71. Kim, H., et al., *Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences*. The American journal of pathology, 1994. **145**(1): p. 148.
72. Ho, Y.-H., et al., *The effect of obstruction and perforation on colorectal cancer disease-free survival*. World journal of surgery, 2010. **34**(5): p. 1091-1101.
73. Shibata, D., et al., *event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation*. Nature genetics, 1994. **6**.
74. Lanza, G., et al., *Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(15): p. 2359-2367.
75. Network, N.C.C., *NCCN clinical practice guidelines in oncology, colon cancer*. 2013. 2013.
76. Kuzu, M. and D.A.K.K.K. Cerrahi, *Tedavisi*. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, 2003: p. 427-50.
77. Wilkes, G. and K. Hartshorn. *Colon, rectal, and anal cancers*. in *Seminars in oncology nursing*. 2009. Elsevier.
78. David Cunningham, W.A., Heinz-Josef Lenz, Henry T Lynch, Bruce Minsky, Bernard Nordlinger, *Naureen Starling Colorectal cancer*. Lancet, 2010: p. 375:1030–1047.
79. *Tests for screening for colorectal cancer: Stool tests, radiologic imaging and endoscopy*.
80. Ahlquist, D.A., et al., *Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia*. Annals of internal medicine, 2008. **149**(7): p. 441-450.
81. Winawer, S.J., et al., *A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy*. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(24): p. 1766-1772.
82. Raporları, T.H.S.K.K.D.B.D., *Kolorektal Kanser Taramaları*.
83. Rex, D.K., et al., *American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008*. The American journal of gastroenterology, 2009. **104**(3): p. 739-750.
84. Van Gossum, A., et al., *Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(3): p. 264-270.
85. Başkanlığı, S.B.K.S.D., *Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye kanser insidansı*. TC Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü.
86. Larsson, S.C., N. Orsini, and A. Wolk, *Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(22): p. 1679-1687.

87. Compton, C., et al., *American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference*. cancer, 2000. **88**(7): p. 1739-1757.
88. Öhman, U., *Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma*. The American Journal of Surgery, 1982. **143**(6): p. 742-747.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özlem KARAKAŞ
Doğum Tarihi ve Yeri : 13.12.1986 SİVRİCE
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Kavacık Subayevleri Mah. Üçpınar Sok. 31/4
Keçiören/ANKARA
Telefon: : 05067883498
E-Posta : ozlem01us@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH
Yabancı Diller : İngilizce