



**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GAZIANTEP’TE YAŞAYAN SURİYELİ GÖÇMEN
KOLOREKTAL KANSER HASTALARININ KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Akın KAYA
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aydın AYTEKİN**

Mart - 2022

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**GAZIANTEP’TE YAŞAYAN SURİYELİ GÖÇMEN
KOLOREKTAL KANSER HASTALARININ KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Akın KAYA
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

ONAY SAYFASI**T.C.****GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ****İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI****TEZİN ADI : GAZİANTEP’TE YAŞAYAN SURİYELİ GÖÇMEN KOLOREKTAL****KANSER HASTALARININ KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN****ARAŞTIRILMASI****DR.AKIN KAYA**

29.03.2022

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr.Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)

Prof.Dr.Özlem USALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç.Dr.Aydın AYTEKİN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr.Özlem USALAN
2. Doç.Dr.Aydın AYTEKİN
3. Doç.Dr.Havva YEŞİLÇINKİR
4. Doç.Dr.Tülay KUŞ
5. Dr.Öğr.Üyesi Özlem Nuray SEVER

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerimi, fikirlerini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özlem TİRYAKİ USALAN'a, tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında her zaman bana zaman ayıran tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Aydın AYTEKİN'e, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, tezimin gerçekleşmesinde büyük yardım ve katkıları olan Uzm. Dr. İlker Nihat ÖKTEN'e, sonsuz desteğini benden esirgemeyen, her türlü fedakarlığı ve özveriyi gösteren, sevgili eşim Dr. Merve BÜLEK KAYA'ya, varlıklarıyla bana her zaman güç veren aileme, ve tüm dostlarıma ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli hocalarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak bir ortamı paylaştığım, birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Akın KAYA

Gaziantep-2022

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	II
II. İÇİNDEKİLER	III
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VII
V. KISALTMALAR LİSTESİ	VII
VI. TABLOLAR LİSTESİ	VIII
VII. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IXX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Risk faktörleri.....	3
2.2.1. Tarama önerilerini etkileyen faktörler	4
2.2.1.1. Herediter KRK sendromları	4
2.2.1.2. Adenomatöz polipozis sendromları	4
2.2.2. Tarama önerilerini etkilemeyen faktörler	5
2.2.2.1. Sigara.....	5
2.2.2.2. Alkol	5
2.2.2.3. Obezite	5
2.3. Patofizyoloji	5
2.4. Patoloji.....	6
2.4.1. Gross patoloji	6
2.4.2. Histopatoloji.....	7
2.5. Doğal seyir ve evreleme	7
2.6. Prognoz.....	10
2.7. Klinik bulgular	11
2.8. Tanı	13
2.9. Tarama.....	13
2.10. Tedavi	14
2.10.1. Endoskopik rezeksiyon	14
2.10.2. Cerrahi.....	15
2.10.3. Kemoterapi.....	17

2.10.3.1. Adjuvan kemoterapi	17
2.10.3.2. İlerlemiş hastalıkta kemoterapi	20
2.10.3.3. İmmünoterapi	21
2.10.3.4. Radyoterapi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri	23
3.2. İstatistiksel analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Genel özellikler	26
4.2. Sağkalım analizleri	30
4.2.1 Genel Sağkalım Analizleri	30
4.2.3 Progresyonsuz ve Hastalısız Sağkalım Analizleri	34
4.3. Tanı evrelerine göre yaş ve cinsiyet analizleri	35
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44

III. ÖZET

Dr. Akın KAYA

Tıpta Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

Mart 2022, 52 sayfa

Giriş ve amaç: Çalışmamızın amacı Gaziantep’te yaşayan Suriyeli göçmen kolorektal kanser hastalarında hastalığın klinik ve demografik özelliklerinin araştırılması, aynı zamanda bu hastalarda tedaviye yanıt ve sağkalımın incelenmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, 2013-2021 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Onkoloji Hastanesi ve Dr.Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kolorektal kanser tanısı ve tedavisi alan Suriyeli göçmen 193 hasta dahil edilmiştir. Hasta dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Yaşam analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. Buna ek olarak yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında ise Log-rank testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0.05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 50 idi. E/K oranı 1.7 idi. Hastaların %56.9’unda ek hastalık mevcuttu. Hastaların başvuru anında en sık prezentasyon şekli anemi ve rektal kanama birlikteliği (%54.4) idi. En sık lokalizasyon rektum ve sigmoid kolon idi (sırasıyla, %43.5 ve %35.7). Tüm hastalarda patolojik alt tip adenokarsinomdu. Tanı anında hastaların %55.4’ü operabl idi. Hastaların ortanca genel sağkalım süresi 41 ay idi. Hastaların 2 yıllık genel sağkalım olasılığı %61.8 olarak saptandı. Hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 26 ay idi.

Sonuç: Çalışmamızda kolorektal kanserli Suriyeli göçmenlerde tanı anındaki yaş ortalaması literatüre göre daha düşük saptandı. Bu, belki kötü beslenme, stres ve olumsuz çevre koşulları ile açıklanabilir. Hastaların çoğunun geç dönemde, genellikle ileri evrede hastaneye başvurduğu ve bu nedenle metastatik vakaların fazla olduğu ve tedavi yanıtının kötü olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: kolorektal kanser, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım

IV. ABSTRACT

Akın KAYA, MD

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Aydın AYTEKİN

March 2022, 52 pages

Introduction and aim: The aim of our study is to investigate the clinical and demographic features of the disease in Syrian migrant colorectal cancer patients living in Gaziantep, as well as to examine the response to treatment and survival in these patients.

Materials and method: The study included 193 Syrian immigrant patients who were diagnosed and treated for colorectal cancer at Gaziantep University Şahinbey Oncology Hospital and Dr.Ersin Arslan Training and Research Hospital between 2013-2021. Patients' files were scanned retrospectively. Descriptive statistics of the data obtained from the study are given by means of mean, standard deviation for numerical variables and frequency and percentage analysis for categorical variables. Kaplan-Meier method was used for survival analysis. In addition, the Log-rank test was used to compare the survival times. Analyses were performed with the assistance of the SPSS 22.0 programme. Significance level $p < 0.05$ has been selected.

Results: The median age of the patients was 50 years. The M/F ratio was 1.7. Additional disease was present in 56.9% of the patients. The most common presentation type at the time of admission was the association of anemia and rectal bleeding (54.4%). The most common localizations were rectum and sigmoid colon (43.5% and 35.7%, respectively). The pathological subtype was adenocarcinoma in all patients. At the time of diagnosis, 55.4% of the patients were operable. The median overall survival of the patients was 41 months. The 2-year overall survival probability of the patients was 61.8%. The mean progression-free survival time of the patients was 26 months.

Conclusion: In our study, the mean age at the time of diagnosis in Syrian immigrants with colorectal cancer was found to be lower than in the literature. This may be explained by poor nutrition, stress and adverse environmental conditions. It was observed that most of the patients were admitted to the hospital in the late period, usually in the advanced stage, and therefore, the number of metastatic cases was high and the treatment response was poor.

Keywords: colorectal cancer, overall survival, progression-free survival

V. KISALTMALAR LİSTESİ

AFAP: Atenüe ailesel adenomatöz polipozis

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

APC: Adenomatöz polipozis koli

BT: Bilgisayarlı tomografi

CapeOx: Kapesitabin/oksaliptatin

CEA: Karsinoembriyonik antijen

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon

ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon

EUS: Endoskopik ultrasonografi

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis

FİT: Fekal immünokimyasal testleri

FOLFOX: 5-FU/leucovorin (LV)/oksaliptatin

HNPCC: Kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser

KRK: Kolorektal kanser

MAP: MUTYH ile ilişkili polipozis

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MSI: Mikrosatellit instabilite

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağının

TNM: Tümör-Nod-Metastaz

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Amerikan Ortak Kanser Komitesi Kolorektal kanser TNM Evrelemesi.....	9
Tablo 2. KRK hastalarında patolojik, moleküler ve klinik özelliklerin prognoza etkisi	10
Tablo 3. Kolorektal kanserin ayırıcı tanısı.....	12
Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri.....	26
Tablo 5. Hastaların klinik özellikleri.....	26
Tablo 6. Hastaların patolojik özellikleri	27
Tablo 7. Hastaların cerrahi özellikleri.....	28
Tablo 8. Metastatik hastaların tedavi özellikleri	29

VII. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Globocan 2020 kanser verileri	3
Şekil 2. Lenfovasküler invazyona göre genel sağkalım süresi	31
Şekil 3. Perinöral invazyona göre genel sağkalım süresi	31
Şekil 4. Mutasyon durumuna göre genel sağkalım süresi	32
Şekil 5. Metastaz durumuna göre genel sağkalım süresi	33
Şekil 6. Metastaz yerine göre genel sağkalım süresi	33
Şekil 7. Hastalık evresine göre genel sağkalım süresi	34
Şekil 8. Hastalık evresine göre sağkalım süreleri	35
Şekil 9. Evre 4 hastaların progresyonsuz sağ kalım süresi	35
Şekil 10. Tanı evrelerine göre cinsiyet dağılımı	35
Şekil 11. Evrelere göre yaş dağılımı	36

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), ileri yaş, beslenme alışkanlıkları, obezite, fiziksel aktivite eksikliği, sigara kullanımı, genetik ve çevresel birçok faktörün etyolojisinde yer aldığı dünyada en sık görülen üçüncü malignite olup, kansere bağlı ölümlerde de ikinci sırada yer almaktadır (1). KRK insidansı dünya çapında, özellikle “batılı” yaşam biçimini benimseyen gelişmekte olan ülkelerde istikrarlı bir şekilde artıyor. Obezite, hareketsiz yaşam tarzı, kırmızı et tüketimi, alkol ve tütün, kolorektal kanser gelişiminin arkasındaki itici faktörler olarak kabul edilir. Bununla birlikte, erken teşhis, tarama ve tedavi seçeneklerindeki son gelişmeler, artan insidans karşısında bile gelişmiş ülkelerde kolorektal kanser mortalitesini azaltmıştır (2). Genetik testler ve aile öyküsü, kolorektal kansere kalıtsal yatkınlığı olanlarda önleyici tedbirler almasını sağlayabilir.

Suriyede 2011 yılında iç savaş başladığından beri milyonlarca mülteci komşu ülkelere göç etmiştir. Bunun sonucunda yaşanan nüfus hareketliliğinden en çok etkilenen ülkelere birisi Türkiye olmuştur (3). Ülkemizde 2021 yılı itibariyle geçici koruma kapsamına alınan 3.7 milyon mülteci yaşamaktadır. En fazla Suriyeli göçmen barındıran şehir İstanbul, bunu ise yaklaşık 460.000 göçmen sayısı ile Gaziantep takip etmektedir (4). Mülteci krizinin başından bu yana Türkiye Cumhuriyeti mültecilere sağlık hizmetlerine erişim konusunda ciddi olanaklar sağlamıştır, ancak mülteci nüfusunun yaklaşık %10'u mülteci kamplarında yaşamaktadır. Olumsuz yaşam koşulları, birçok bireyin sağlığının bozulmasına ve çok sayıda ciddi tıbbi sorunlara neden olmaktadır (5). Aynı zamanda topluma ve sosyal hayata integrasyonun zayıf olması göçmenlerin kanser tarama programlarına katılım oranının az olmasına ve bazı önlenemez kanser türlerinin daha geç dönemde saptanmasına neden olmaktadır. Şimdiye kadar Suriyeli göçmen hastalarda kolon kanseri ile ilgili yapılan bir çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı Gaziantep'te yaşayan Suriyeli göçmen kolorektal kanser hastalarında hastalığın klinik ve demografik özelliklerinin araştırılması, aynı zamanda bu hastalarda tedaviye yanıt ve sağkalımın incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

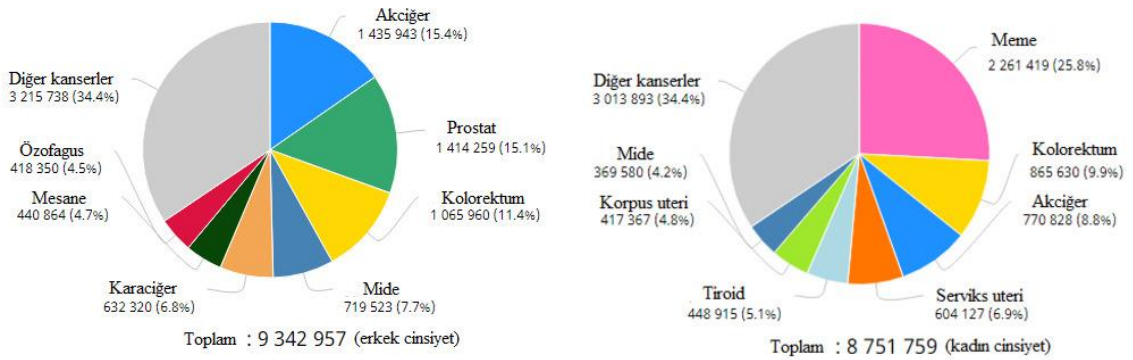
Kolorektal kanser, her iki cinsiyet için birlikte en sık görülen üçüncü ve en ölümcül ikinci malignitedir. KRK, hem çevresel etkenlere, hem de genetik risk faktörlerine sahiptir. Yeni vakaların insidansının ve mortalitenin azalması muhtemelen kanser taramasındaki artış ve daha iyi tedavi modalitelerine bağlı olarak, genç yetişkinler (50 yaşından küçük) hariç, son yıllarda istikrarlı bir şekilde azalmaktadır. Tüm KRK'lerin yaklaşık %5'i iki kalıtsal sendromlara, Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Lynch sendromuna atfedilir. Normal kolon epitelinin premalign bir lezyona ve nihayetinde invaziv bir karsinomaya dönüşmesi, yaklaşık 10-15 yıllık bir süre içinde edinilmiş ve/veya kalıtsal genetik mutasyonların birikimini gerektirir (6,7). Kromozomal instabilite, DNA yanlış eşleşme onarımı ve CpG hipermetilasyonu KRK'e giden ana yollardır. En önemli prognostik faktör, başvuru anındaki patolojik evredir. Hemen hemen tüm hastalarda, kolon kanserinin doğrulanması için kolonoskopisi ile doku biyopsisi gereklidir. Kontrast abdominal tomografi ve karsinoembriyonik antijen (CEA) cerrahi rezeksiyondan önce tercih edilen uygun maliyetli, kolon kanseri evreleme çalışmalarıdır. Lokalize erken evre kolon kanseri için cerrahi rezeksiyon ana tedavi yöntemidir. Adjuvan tedavi, kolon kanserli yüksek riskli hastalarda tedavi şansını artırabilir. Oligo-metastatik (karaciğer ve akciğer) kolon kanserli ve lokal ileri evre rektum kanseri hastaları, multimodalite tedavileri ile potansiyel tedavi edilebilir adaylardır. Palyatif sistemik tedavi, yaşam kalitesini iyileştirmeyi ve yaşam süresini uzatmayı amaçlayan cerrahi olmayan kolon kanseri adayları için ayrılmıştır (8,9).

2.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veri tabanına göre, küresel olarak, KRK erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanserdir (10) (şekil 1). Her yıl, 104.270'i kolon kanseri ve geri kalanı rektum kanseri olmak üzere yaklaşık 149.500 yeni kalın bağırsak kanseri vakası teşhis edilmektedir (11). Kolorektal kanserin insidans ve mortalitesi coğrafi bölgelere değişiklikler göstermektedir. Ürdün ve Amerika başta olmak üzere değişik ülkelerde son yıllarda KRK yaşının 50 hatta 45 yaşın altına düştüğünü gösteren

yayınlar dikkati çekmektedir. Genç olgularının mortalitesinin 55 yaş ve üstü olgulara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (12).

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2018 yılında yayınlanan 2015 yılı istatistik verilerine göre KRK görülme sıklığı tüm yaş gruplarında erkeklerde % 9.3, kadınlarda % 8.3 oranı ile 3. sıradadır. Bu oran 70 yaş ve üzerinde kadınlarda %12.6 ile 2.sıraya yükselmektedir (13). 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 bağlıdır. Sporadik KRK için en büyük risk faktörü yaştır. Bireylerde 40 yaşın altında KRK nadirken, 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlamaktadır. KRK’nın yaşam boyu görülme sıklığı % 2,4-5 civarındadır. Kişide var olan belli risk faktörleriyle bu oran artmaktadır. KRK tanısı 80 yaş üzerinde erkekler için %10’a, kadınlar için %15’e kadar yükselmektedir (14).



Şekil 1. Globocan 2020 kanser verileri

2.2. Risk faktörleri

Çevresel ve genetik faktörler, KRK gelişme olasılığını artırır. Kalıtsal yatkınlık, riskte en çarpıcı artışlarla sonuçlansa da, KRK'ların çoğu sporadiktir. Bu risk faktörleri, KRK taraması için tarama önerilerini etkileyen faktörler ve tarama önerilerini değiştirmeyen faktörler olarak ayrılabilir.

2.2.1. Tarama önerilerini etkileyen faktörler

2.2.1.1. Herediter KRK sendromları

Çoğu otozomal dominant bir şekilde kalıtılan birkaç spesifik genetik bozukluk, çok yüksek kolon kanseri geliştirme riski ile ilişkilidir. FAP ve Lynch sendromu (kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser [HNPCC]), ailesel kolon kanseri sendromlarının en yaygın olanlarıdır, ancak bu iki durum birlikte, KRK vakalarının sadece yaklaşık %5'ini oluşturur (15,16).

KRKLı hastaların yüzde 10 kadarı kansere yatkınlık oluşturan bir veya daha fazla patojenik genetik mutasyon taşır ve bunların çoğu Lynch sendromu veya FAP değildir (17). Üçüncü basamak Amerikan Kanser Merkezinde takipli KRK'lı 1058 hastanın analizinde, 105 hastada bir veya daha fazla patojenik mutasyon vardı. Bunlardan yetmiş dördünde yüksek penetrasyonlu genlerdeki (APC, bialelik MUTYH, BRCA1 ve BRCA2, PALB2, CDKN2A ve TP53) mutasyonlar taşıyordu. Erken başlangıçlı KRK'lerin (yani 50 yaşından önce teşhis edilen) daha yüksek oranı (%16) kalıtsal bir sendromla ilişkili olabilir (18).

2.2.1.2. Adenomatöz polipozis sendromları

Familyal adenomatöz polipozis ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve atenüe ailesel adenomatöz polipozis [AFAP]), KRK'lerin %1'inden azını oluşturur. Tipik FAP'de, çocukluk döneminde çok sayıda kolonik adenom ortaya çıkar. Semptomlar ortalama 16 yaşında ortaya çıkar ve 45 yaşına kadar tedavi edilmeyen bireylerin %90'ında kolon kanseri görülür. AFAP, yüksek kolon kanseri riski taşır (büyüklüğü tam olarak tanımlanmamış olsa da), ancak daha az adenom sayısı ile karakterizedir. FAP, kromozom 5 üzerinde adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki germ hattı mutasyonlarından kaynaklanır. Aynı gen, AFAP formunda da yer alır, ancak APC gen mutasyonlarının bölgeleri farklıdır.

MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP) — MAP, baz eksizyon onarım geni mutY homologundaki (MUTYH) bialelik germ hattı mutasyonlarına bağlı otozomal resesif bir sendromdur. MAP'nin fenotipi değişkendir, ancak tipik olarak 500'den az adenom ile

polipozis fenotipi ile ortaya çıkabilir. Yakın zamanda POLE ve POLD1, MSH3 ve NTHL ile ilişkili polipozis gibi yeni polipozis genleri tanımlanmıştır.

2.2.2. Tarama önerilerini etkilemeyen faktörler

2.2.2.1. Sigara

Sigara en iyi bilinen risk faktörlerindedir. Sigaranın içerdiği karsinojenlerin kolorektal mukozada geri dönmeyen genetik değişikliklere ve kolorektal polip oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir. Birçok çalışmada sigara içenlerde kolon polibi sıklığının 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (19). Sigaranın özellikle serrated poliplerle ilişkisinin daha fazla olduğu düşünülmektedir (20).

2.2.2.2. Alkol

Alkol kullanımı kolorektal polipler için bir risk faktörüdür. Mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda günde 30 gr ve üzerinde alkol kullananlarda kolorektal polip riskinin arttığı gösterilmiştir (20).

2.2.2.3. Obezite

Obezite, birçok kanserde olduğu gibi kolorektal poliplerde de risk faktörü olarak tanımlanmıştır. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin insülin benzeri büyüme faktörü aracılığı ile mitojenik ve antiapoptotik yolları uyardığı düşünülmektedir. Özellikle diyetle fazla yağ alımı ve kırmızı et tüketimi kolorektal polip riskini artırmaktadır. Ayrıca fiziksel aktivitenin artmasının kolorektal kanser ve polip riskini azalttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (20).

2.3. Patofizyoloji

Normal kolon epitelinin premalign bir lezyona (adenom) ve nihayetinde invaziv karsinoma dönüşümü, somatik ve/veya germ hattı genetik mutasyonların birikmesini gerektirir. Kolonik karsinogenez teorisi, hücreye hayatta kalma-ölümsüzlük avantajı sağlayan ve çoğalma, metastaz ve diğerleri gibi diğer kanser özelliklerini sağlayan daha fazla mutasyon geliştirmeye izin veren bir klonal mutasyon evrimine sahiptir (21). Klinik

kanıtlar, KRK'lerin sıklıkla invaziv karsinom gelişmeden önce 10-15 yıllık bir süre içinde tipik olarak displastik değişiklikler elde eden adenomatöz poliplerden kaynaklandığını ve poliplerin erken saptanıp çıkarılmasının KRK insidansını azaltacağını göstermiştir. Yeni kanıtlar hamartomatöz ve serrated poliplerin KRK'e yol açabileceğini ortaya çıkarmıştır. KRK'de, kromozomal instabilite, uyumsuzluk onarımı ve hipermetilasyon ile bağlantılı üç ana moleküler yol vardır. Kromozomal instabilite yolu, FAP'nin bir özelliği olan APC mutasyonlarında görüldüğü gibi, onkogen ve tümör baskılayıcı gen dengesini bozan mutasyonların bir kazanımıdır. Genellikle MLH1 veya MSH2 olan DNA uyumsuzluk onarımı (dMMR) eksikliği olan hücreler, genom içinde hatalar biriktirir ve bu hatalar daha fazla tekrarlanarak Lynch sendromunun bir özelliği olan yüksek seviyelerde mikrosatellit instabilitesine (MSI-H) neden olur. DNA'nın CpG hipermetilasyonu, sırasıyla BRAF ve MLH1 olmak üzere belirli genlerin ekspresyonunu aktive edebilir veya baskılayabilir. Sporadik onkogen somatik mutasyonları (RAS, SRC, MYC), KRK ile ilişkilendirilmiştir. RAS mutasyon varyantları (HRAS, KRAS, NRAS), KRK sporadik vakalarının %50'sinde bulunur, şu anda dışkı-DNA testi ile KRK taramasında ve epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin (EGFR) tedavi yanıtının belirlenmesinde kullanılır (22).

2.4. Patoloji

2.4.1. Gross patoloji

Proksimal kolon karsinomları, özellikle çekum ve çıkan kolon karsinomları, büyük ve hacimli (bulky) olma eğilimindedir, sıklıkla kanlanmaları bozulur ve nekroza uğrar. Ancak bu polipoid yapı kolon ve rektumda başka yerlerde de bulunabilir. Daha distal kolon ve rektumda ise, tümörler bağırsak lümenini çepeçevre tutabilir ve halka şeklinde bir daralma oluşturur. Bu tümörlerin fibröz stroması kolon lümeninin daralmasından sorumludur, oysa kolon lenfatiklerinin dairesel dizilimi onların halka şeklindeki büyümesinden sorumludur. Bu distal tümörler de ülserleşebilir ve bazen ağırlıklı olarak intramural yayılım ile daha düz bir görünüme sahiptirler; ikincisi en sık inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) zemininde geliştiğinde görülür. KRK'lerin morfolojik özelliklerinin klinik, tanısal ve prognostik etkileri vardır (23).

2.4.2. Histopatoloji

Kolon karsinomları karakteristik olarak orta ve iyi diferansiye glandlardan oluşan ve değişken miktarlarda müsin salgılayan adenokarsinomlardır. Yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoprotein olan müsin, kolonun hem normal hem de neoplastik bezleri tarafından salgılanan ana üründür ve en iyi Periyodik Asit-Schiff (PAS) gibi histokimyasal boyalarda görülebilir. Kötü farklılaşmış tümörlerde, bez oluşumu ve müsin üretimi mevcuttur ancak daha az belirgindir. Büyük bir müsin vakuolünün çekirdeği hücrenin bir tarafına kaydırması sonucu taşlı yüzük hücreleri görülür ve bu bazı tümörlerin bir özelliğidir. Tümörlerin yaklaşık %15'inde, büyük müsin gölleri dağınık tümör hücresi koleksiyonları içerir. Bu tür müsinöz veya kolloid karsinomlar en çok erken yaşıta karsinomu olan Lynch sendromu ve ya ülseratif kolitli hastalarda görülür. Bazen tümörler, değişen derecelerde farklılaşma bezleri ile karışık bir histolojik tablo gösterir. Adenokarsinom dışındaki kanserler, kolonun malign tümörlerinin %5'inden azını oluşturur. Anorektal bileşkede ortaya çıkan tümörler, skuamöz hücreli karsinomları, kloakojenik veya transizyonel hücreli karsinomları ve melanomları içerir. Kolonun primer lenfomaları ve karsinoid tümörleri, tüm kolon neoplazmalarının %0.1'inden azını oluşturur (23).

2.5. Doğal seyir ve evreleme

KRK'ler, genellikle adenomatöz polipler veya glandlarda ortaya çıkan intramukozal epitelyal lezyonlar olarak başlar. Kanserler büyüdükçe invaziv hale gelirler, bağırsağın muskularis mukozasına nüfuz ederler ve bölgesel lenf düğümelerini, komşu yapıları ve uzak bölgeleri kapsayacak şekilde lenfatik ve vasküler kanalları istila ederler. KRK'ler değişen oranlarda büyümesine rağmen, çoğu zaman semptom göstermeden önce uzun süre sessiz büyüme gösterirler. Çalışmalar klinik gözlemlerle birleştirilmiş modern moleküler teknikleri kullanarak, büyük bir benign tümörün ileri kansere dönüşmesinin yaklaşık 17 yıl sürebileceğini, ancak bu kanser içindeki hücrelerin metastaz yapma yeteneğini kazanmasının 2 yıldan az sürebileceğini göstermiştir (24). Yayılma paternleri bağırsak segmentinin anatomisine ve ayrıca lenf ve kan kaynaklarına bağlıdır (23).

Rektum kanserleri, bağırsak duvarının progressif penetrasyonu ile lokal olarak ilerler. Ulusal Kanser Enstitüsü konsensüs paneli, rijit proktoskopi kullanarak rektumun anal sınırdan 12 cm veya daha az olarak tanımlanmasını önermiştir (25). Primer tümörün intramural olarak ve bağırsağın uzun eksenine paralel olarak yayılması çoğu zaman sınırlıdır ve muskularis mukozanın penetrasyonundan önce lenfatik ve hematojen yayılım olağandışıdır. İstisnalar, bağırsağa tamamen girmeden önce lenfatik veya hematojen yolla metastaz yapabilen kötü farklılaşmış tümörler olabilir. Rektum nispeten hareketsiz olduğundan ve bir serozal örtüden yoksun olduğundan, rektum kanserleri, giderek lokal yapıları içerecek şekilde bitişik olarak yayılma eğilimindedir. Transrektal endoskopik ultrasonografi (EUS) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG), rektum kanserlerinin derinliğini evrelemek için yararlıdır. Rektumun alt üçte birlik bölümünün ikili kanlanması nedeniyle, bu bölgeden kaynaklanan tümörler hematojen olarak superior hemoroidal ven ve portal sistem yoluyla karaciğere veya orta hemoroidal ven ve vena kava inferior yoluyla akciğerlere metastaz yapabilirler. Rektumun üst ve orta üçte birinin damarları portal sisteme drene olur ve bu segmentlerdeki tümörler önce hematojen olarak karaciğere yayılır. Nadiren lomber ve torasik vertebral metastazlar portal-vertebral iletişim (yani Batson vertebral venöz pleksusları) yoluyla hematojen yayılımdan kaynaklanır. Kolon kanserleri transmural olarak invazyon yapabilir ve bölgesel lenfatikleri ve ardından uzak lenf düğümlerini tutabilir. Lenfatik drenaj genellikle belirli bir bağırsak segmentine arteriyel beslenmeyle paraleldir. Karaciğer kolon tümörlerinden hematojen yayılımın en yaygın yeridir (portal venöz sistem yoluyla) ve kolon kanserinden pulmoner metastazlar genellikle hepatik metastazlardan kaynaklanır (23).

Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) KRK için TNM sınıflandırması, birincil tümörün boyutunu (T), bölgesel lenf düğümlerinin durumunu (N) ve uzak metastazların varlığını veya yokluğunu (M) sınıflandırır. Vakalar, hastalığın tam kapsamını tanımlayan en yüksek TNM değeri ile 5 evrede (0-4) gruplandırılır. TNM evrelemesi, çoğu durumda, Dukes sınıflandırmasının yerini almıştır ve KRK'lı hastaları sınıflandırmada, hastaları terapötik denemeler için tek tip randomize etmede ve prognozu tanımlamada önemli hale gelmiştir. AJCC Kanser Evreleme El Kitabının yedinci baskısında, kolon kanseri evreleme

sisteminde, tümör invazyonunun kapsamı ile etkilenen lenf nodu sayısı arasındaki ilişkiyi daha doğru bir şekilde yansıtmak üzere tasarlanmış bir dizi değişiklik ve sekizinci baskıya eklenen küçük değişiklikler yer almıştır. Evre 2 tümörler, prognozu etkilediği için invazyon paternlerine göre (perikolorektal dokulara veya viseral peritona veya diğer organlara veya yapılara yapışık) göre alt bölümlere ayrılır. Evre 3 nodal hastalık ayrıca, tutulan lenf nodlarının sayısına göre alt bölümlere ayrılır ve N1a (1 pozitif bölgesel nod), N1b (2-3 pozitif nod), N2a (4-6 pozitif nod) ve N2b'yi (7 veya daha fazla) içerir (23).

Bölgesel lenf nodu metastazı olmayan satellit nodüller N1c olarak sınıflandırılır. Metastatik hastalık, bir metastatik bölge (M1a) veya birden fazla metastatik bölge (M1b) olarak değerlendirilir. Peritoneal yüzeye metastaz şimdi sekizinci baskıda M1c olarak tanımlanmakta ve bu da bunu kötü bir prognostik faktör olarak kabul etmektedir (23).

Tablo 1. Amerikan Ortak Kanser Komitesi Kolorektal kanser TNM Evrelemesi

Evre	Kriter
0	Karsinoma in-situ: intraepitelyal tümör veya lamina propria invazyonu (TisN0M0)
I	Tümörün submukoza invazyonu (T1N0M0) Tümörün muskularis propria invazyonu (T2N0M0)
II	Tümörün muskularis propria yoluyla perikolorektal dokulara invazyonu (T3N0M0) Tümörün visseral periton yüzeyine penetrasyonu (T4aN0M0) Tümörün diğer komşu organlara ve yapılara invazyonu (T4bN0M0)
III	Bölgesel lenf nodu metastazı ile herhangi bir derecede bağırsak duvarı penetrasyonu N1: 1-3 bölgesel lenf nodu metastazları N1a: 1 bölgesel lenf nodu metastazı N1b: 2-3 bölgesel lenf nodu metastazları N1c: bölgesel lenf nodu tutulumu olmaksızın subserozada, mezenterde ve perirektal dokularda tümör depozitleri N2: 4 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazları N2a: 4-6 bölgesel lenf nodu metastazları N2b: 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazları Herhangi T N1 M0 Herhangi T N2 M0
IV	Lenf nodu metastazı olan veya olmayan, ancak uzak metastaz kanıtı olan herhangi bir T Herhangi bir T Herhangi bir N M1a: 1 organ veya bölgeye sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer, yumurtalık, bölgesel olmayan nod) Herhangi bir T Herhangi bir N M1b: 1'den fazla organ/bölgede veya peritonda metastaz

2.6. Prognoz

KRK'lı hastaların prognozunu etkileyebilecek klinik ve patolojik değişkenler Tablo 2'de özetlenmiştir ve sadece klinik sonucu tahmin etmede değil, aynı zamanda tedavi ve takip için optimal stratejileri tasarlamada da önemlidir. Tanımlamaları, KRK için evreleme sınıflandırmalarının aşamalı olarak değiştirilmesine yol açmıştır. Histolojik farklılaşmanın rolleri; tümör boyutu, yeri, konfigürasyonu ve invazyon derecesi; ve lenf nodu durumu, KRK için küratif rezeksiyon uygulanan hastaların prospektif analizleri temelinde değerlendirilmelidir (23).

Tablo 2. KRK hastalarında patolojik, moleküler ve klinik özelliklerin prognoza etkisi

Özellik	Prognoza etkisi
Patolojik	
<i>Cerrahi-patolojik evre</i>	
Kolon duvarı penetrasyonunun derinliği	Penetrasyon arttıkça olumsuz etkiler
Tutulan bölgesel lenf nodu sayısı	Arttıkça olumsuz etkiler
Pozitif sirküferansiyel cerrahi sınır	Olumsuz etkiler
Rezeksiyondan sonra rezidü tümör	Olumsuz etkiler
Bölgesel lenf nodlarında izole mikroskopik tümör hücreleri	Olumsuz etkileyebilir
<i>Tümör morfolojisi ve histolojisi</i>	
Diferensasyon derecesi	İyi diferansiye tümörler, kötü diferansiye lezyonlardan daha iyi prognoza sahiptir.
Müsinöz yada yüzük hücreli histoloji	Olumsuz etkiler
Skirroz histoloji	Olumsuz etkiler
Invazyon	Olumsuz etkiler
Venöz	Olumsuz etkiler
Lenfatik	Olumsuz etkiler
Perinöral	Olumsuz etkiler
<i>Diğer bulgular</i>	
Lokal inflamasyon veya immünolojik reaksiyon	Olumlu etkiler
Tümör morfolojisi	Polipoid veya ekzofitik tümörler, ülsere veya infiltrate lezyonlardan daha iyi prognoza sahiptir.
Tümör DNA içeriği	DNA içeriğinin artması prognozu olumsuz etkiler
Tümör boyutu	Etkisi yok
Moleküler	
18q kromozomunda (DCC, DPC4) heterozigotluk kaybı	Olumsuz etkiler
17p kromozomunda (TP53) heterozigotluk kaybı	Olumsuz etkiler
8p kromozomunda heterozigotluk kaybı	Olumsuz etkiler
p21WAF/CIP1 proteini için artan labeling indeks	Olumlu etkiler
Mikrosatellit instabilite	Olumlu etkiler
BAX geni mutasyonu	Olumsuz etkiler
K-ras kodon 12 ve 13 ve NRAS mutasyon	Anti-EGFR tedaviye yanıt kaybı
BRAF mutasyonu	Olumsuz etkiler

PI3K mutasyonu	Aspirin kemoprofilaksisine yanıtı artırır
Klinik	
Aseptomatik hastalarda tanı	Olumlu etkileyebilir
Semptom süresi	Etkisi gösterilmiş
Rektal kanama ile prezente olması	Olumlu etkiler
Kolon obstrüksiyonu	Olumsuz etkiler
Kolon perforasyonu	Olumsuz etkiler
Tümör lokasyonu	Kolonik tümörlerde rektal tümörlere göre daha iyi Sol kolonik tümörlerde sağa göre daha iyi
Yaş<30	Olumsuz etkiler
Yüksek preoperatif CEA düzeyi	Olumsuz etkiler
Uzak metastazlar	Belirgin şekilde olumsuz etkiler
Tümör regresyon derecesi	Preoperatif tedaviden sonra tümörün tamamen eradike edilmesi prognozu iyileştirebilir

2.7. Klinik bulgular

KRK'ler yavaş büyür ve semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce mevcut olabilir. Aseptomatik kanserli kişilerde sıklıkla tümörlerinden gizli kan kaybı olur ve kanama oranları tümör boyutu ve ülserasyon derecesi ile artar. Semptomlar bir dereceye kadar primer tümörün bulunduğu yere bağlıdır. Proksimal kolon kanserleri, semptom üretmeden önce genellikle sol kolon ve rektum kanserlerinden daha fazla büyür. Mikrositik hipokromik anemiden kaynaklanan yapısal semptomlar (örneğin yorgunluk, nefes darlığı, anjina) sağ kolon tümörlerinin başlıca prezentasyon şekli olabilir. Daha seyrek olarak, sağ kolon kanserlerinden gelen kan dışkı ile karışır ve koyu kırmızı renkli dışkı olarak görünür. Bazen tümör büyüdükçe, belirsiz karın rahatsızlığına neden olabilir veya elle hissedilen bir kitle olarak kendini gösterebilir. Çekum kanserleri ileoçekal valvi tutarak ince bağırsak obstrüksiyonuna neden olabilese de, çekumun ve çıkan kolonun geniş çapı nedeniyle sağ taraflı tümörlerde obstrüksiyon nadirdir (23).

Sol kolon, proksimal kolondan daha dar bir lümenle sahiptir ve inen ve sigmoid kolon kanserleri sıklıkla bağırsağı çevresel olarak tutar ve obstrüktif semptomlara neden olur. Hastalar özellikle yemeklerden sonra kolik tarzında karın ağrısı ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ile başvurabilirler. Kabızlık, artan dışkılama sıklığı ile değişebilir, çünkü küçük miktarlarda dışkı tıkayıcı lezyonun ötesine geçebilir. Hematokezya proksimal lezyonlardan çok distal lezyonlarda görülür. Rektum kanserleri

ayrıca kabızlık, ishal ve tenesmus dahil olmak üzere bağırsak alışkanlıklarında değişikliklere neden olur. Rektum kanserleri mesaneyi, vajina duvarını veya çevreleyen sinirleri istila ederek perineal veya sakral ağrıya neden olabilir, ancak bu geç bir komplikasyondur.

Semptomatik hastalarda KRK atlanabilir. Semptomlar, divertiküler hastalık (karın ağrısı, kanama, dışkı kalibresinde değişiklik), irritabl bağırsak sendromu (IBS) (karın ağrısı, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik) veya hemoroid (rektal kanama) gibi benign durumlara atfedilir (Tablo 3). Özellikle 40 yaşından büyük bir hasta hipokromik mikrositik anemi veya rektal kanama ile başvurduğunda KRK düşünülmelidir. Karın ağrısı ve herhangi bir türde kanama da bu yaş grubunda kanser için değerlendirmeyi hak ediyor. KRK, özellikle İBH'ı olan veya KRK ve diğer kanserler için güçlü bir aile öyküsü olan genç hastaları etkileyebilir (23).

Tablo 3. Kolorektal kanserin ayırıcı tanısı

Kitle lezyonu	Benign tümör (mukozal veya submukozal) Endometriyozis İnflamatuvar kitle <ul style="list-style-type: none"> - Divertikülit - Enfeksiyonlar (tbc, amöbiyazis, mantar) - İBH - İskemik kolit - Soliter rektal ülser
Striktür	Crohn koliti İskemi Radyasyon sekeli
Rektal kanama	Anjiyodisplazi Divertikülozis Hemoroid İBH Enfeksiyöz kolit İskemik kolit Soliter rektal ülser
Karın ağrısı	Divertikülit İBH İBS İskemik kolit
Bağırsak alışkanlığında değişiklikler	Enfeksiyöz diyare İBH İBS İlaçlar

2.8. Tanı

Klinik belirtiler, semptomlar veya pozitif tarama testleri nedeniyle KRK'den şüphelenildiğinde, derhal endoskopik veya radyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Tanı ilk tercih kolonoskopidir ancak kolonoskopi yaptıramayan hastalar için bilgisayarlı tomografi (BT) kolonografi düşünülebilir.

Radyolojik veya sigmoidoskopi ile bir karsinom tespit edilirse, senkron lezyonların yüksek insidansı ve kolonoskopik bulguların cerrahi tedavi planı için olası etkileri nedeniyle tam bir kolonoskopik inceleme yapılmalıdır. Kanıtlanmış KRK'si olan hastaların yarısında ek lezyonlar bulunur ve yaklaşık %10'unda ameliyat öncesi kolonoskopinin bir sonucu olarak ameliyat planının değiştirilmesi gerekir (23).

2.9. Tarama

Kanserden koruma birincil veya ikincil olarak kategorize edilebilir. Birincil koruma, etiyolojik veya patojenik olan genetik, biyolojik ve çevresel faktörlerin belirlenmesi ve ardından bunların tümör gelişimi üzerindeki etkilerinin değiştirilmesi anlamına gelir. Kolon kanserinin birincil önlenmesine yol açabilecek birkaç çalışma alanı belirlenmiş olmasına rağmen, mevcut veriler henüz birincil önleyici tedbirlerin pratik uygulaması için sağlam bir temel sağlamamaktadır. İkincil önlemenin amacı, mevcut preneoplastik ve erken neoplastik lezyonları belirlemek ve bunları kapsamlı ve hızlı bir şekilde tedavi etmektir. Varsayım, erken teşhisin prognozu iyileştirdiğidir. Tarama, ikincil önlemeye bir örnektir.

Semptomatik hastalarda tanı gecikmesini en aza indirmek önemlidir. Klinik durum KRK'i (örneğin, yaşlı bir yetişkin hastada demir eksikliği anemisi) destekliyorsa, derhal tanısal değerlendirme yapılmalıdır; Vaka saptama olarak bilinen bu yaklaşım, günlük uygulamada görülen bireysel hastalar ve küçük hasta gruplarıyla ilgilidir. Tarama, büyük popülasyonlarla ilgilidir. Herhangi bir hastalık için asemptomatik bir popülasyonun taranması, hastalık büyük bir sağlık sorununu temsil ediyorsa, etkili tedavi mevcutsa, hastalar ve doktorlar tarafından kolaylıkla kabul edilebilir hassas ve spesifik bir tarama testi mevcutsa ve tarama testi uygun maliyetliyse faydalıdır. KRK tüm bu koşulları karşılar. Ayrıca, KRK'in uzun doğal geçmişi, erken neoplastik lezyonları ileri, tedavi edilemez bir

aşamaya gelmeden önce tespit etmek ve ortadan kaldırmak için zaman tanır. Geriye kalan zorluk, hastalık için etkili, kolay uygulanan ve uygun maliyetli tarama testleri geliştirmektir. Mevcut kanıtlar, KRK taramasının ilgili mortaliteyi azalttığını güçlü bir şekilde göstermektedir (26). Hemen hemen tüm sağlıkla ilgili kuruluşlar, KRK için taramayı onaylamıştır, ancak kilit sorular kim, nasıl ve ne sıklıkla bir tartışma kaynağı olarak kalır.

Riskli gruplar hariç taramaya 50 yaşından itibaren başlanması önerilir. Birinci basamak testler, her 10 yılda bir kolonoskopi ve yıllık fekal immünokimyasal testleridir (FİT). İkinci basamak testler, her 5 yılda bir BT kolonografi, her 3 yılda bir FIT-fekal DNA testidir. Her 5 yılda bir kapsül kolonoskopisi üçüncü basamak bir testtir (23).

2.10. Tedavi

2.10.1. Endoskopik rezeksiyon

Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), kolon ve rektumda erken submukozal invazyonu olan büyük yüzeysel neoplastik lezyonların ve kanserlerin organ koruyucu, en blok, küratif rezeksiyonunu sağlar. ESD ilk olarak üst gastrointestinal sistemdeki lezyonları tedavi etmek için geliştirilmiştir (27). Bununla birlikte, kolon ve rektumda manipülasyonundaki zorluklar ve ince kolon duvarından dolayı daha yüksek perforasyon ve fekal peritonit riski nedeniyle ESD yerine endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) uygulanmaktaydı. ESD ilk olarak 1990'ların sonlarında kolorektumda tanımlanmıştır ve o zamandan beri kullanımında bir çoğalma olmuştur (28). EMR kullanılarak en blok rezeksiyon sadece <2 cm lezyonlar için tutarlı bir şekilde elde edilirken, ESD daha çok büyük lezyonlar için en blok rezeksiyona ulaşabilir ve 10 cm'nin üzerindeki masif lezyonların başarılı en blok rezeksiyonu bildirilmiştir. Bu yüksek en blok rezeksiyon oranlarının bir sonucu olarak, genellikle büyük lezyon boyutuna rağmen, ESD'den sonra az sayıda lokal nüks görülür. Çok merkezli bir çalışma, kullanılan tekniğe bakılmaksızın, parça parça rezeksiyonun nüks için en önemli risk faktörü olduğunu bulmuştur; ayrıca, lokal nüks için risk faktörlerinin bir meta-analizi, parça parça rezeksiyonun nüks için tek bağımsız risk faktörü olduğunu bulmuştur (29).

Birkaç uluslararası otorite kolorektumda endoskopik rezeksiyon konusunda kılavuz yayınlamış olsa da, Japon Gastroenteroloji Derneği ve Japonya'daki birkaç uzman merkez, kolorektal ESD için net tavsiyeler tanımlayan tek otoritedir. Bu kriterler, gerekli becerilerin ve kurumsal deneyimin mevcut olduğu Japonya'da uygulanabilir, ancak bunların batı pratiğindeki önemi daha az açıktır. Yine de, ESD için uygun hasta ve lezyon seçimi düşünüldüğünde faydalı bir başlangıç noktası sağlar. Çoğu kılavuzda, lezyonun boyutuna (ve dolayısıyla parça parça rezeksiyon risklerine) ve adenokarsinom riskine göre ESD önerilir (30).

2.10.2. Cerrahi

Cerrahi rezeksiyon, invaziv non-metastatik KRK'li hastalarda tercih edilen tedavi şeklidir (31). Senkron lezyonları ekarte etmek için mümkünse preoperatif kolonoskopi yapılmalı ve evreleme ve postoperatif takip için serum CEA ölçülmelidir. Göğüs ve karın bölgesinin preoperatif BT veya MRG'si, özellikle parsiyel hepatektomi, pulmoner rezeksiyon veya kemoterapi düşünülüyorsa, fokal hepatik ve pulmoner metastazları değerlendirmek için değerlidir. Temel değerlendirme veya takip için PET/BT rutin olarak önerilmez. Primer tümörü çıkarmadan önce karaciğer metastazı olan hastalarda sistemik kemoterapi verilmesi standart bir uygulama haline gelmiştir, çünkü yanıt yoksa kolon rezeksiyonu küratif olmayacaktır. Transrektal EUS veya MRG, rektum kanserli hastaların ameliyat öncesi değerlendirmesinde değerlidir. Yüksek çözünürlüklü pelvik MRG, mezorektumdaki yumuşak doku yapılarının doğru görüntülenmesini sağlama yeteneğine sahiptir ve düşük ve yüksek riskli hastalığı olan hastaları ayırt ederek radikal cerrahi öncesi faydalı bilgiler sağlar. EUS ve MRG, lenf nodlarının değerlendirilmesi için benzer duyarlılık ve özgüllüklere sahiptir. Her ikisinin de, muskularis propriaya tümör penetrasyonunun derinliğini değerlendirmek için yüksek hassasiyetleri vardır ($\approx 94\%$). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağının (NCCN) klinik uygulama kılavuzları, tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak kontrastlı pelvik MRG'yi ve yalnızca MRG'nin kontrendike olması durumunda EUS'yi önerir (31).

Rezektabl non-metastatik KRK için tercih edilen cerrahi tedavi, bölgesel lenf nodlarının çıkarılması ile birlikte kolektomidir. Rezeksiyon kapsamı, bölgesel lenf

düğümünün kanlanması ve dağılımı ile belirlenir. Rezeksiyonda, arteriyel kan beslemesinin zorunlu ligasyonu nedeniyle genellikle daha geniş sınırlar dahil edilmesine rağmen, tümörün her iki tarafında en az 5 cm'lik bir kolon segmentini içermelidir. On yedi çalışmanın analizi sonucunda, cerrahi rezeksiyondan sonra değerlendirilen lenf nodu sayısının, evre 2 ve evre 3 kolon kanserli hastaların sağkalımı ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). AJCC ve NCCN, evre 2 hastalığı doğru bir şekilde tanımlamak için en az 12 lenf nodunun incelenmesini önermektedir. Ameliyat sırasında boya enjeksiyonu ile sentinel lenf düğümü haritalamasının kolon kanseri için evreleme doğruluğunu iyileştirdiği gösterilmemiştir. Minimal invaziv laparoskopik cerrahi, seçilmiş hastalarda kolon kanseri için açık cerrahiye kabul edilebilir bir alternatif olabilir (23).

Rektum kanserlerine yaklaşım lezyonun konumuna bağlıdır (31). Anal sınırın 8 cm yakınında, küçük (<3 cm), lümenin çevresel olarak %30'dan azını tutan seçilmiş T1, N0 erken evre kanserler için transanal eksizyon yapılabilir. Diğerleri transabdominal total mezorektal eksizyon ile tedavi edilmelidir. Rektosigmoid ve üst rektum lezyonları için, abdominal insizyon yoluyla tümörün distal kenarının 4-5 cm altına kadar uzanan low anterior rezeksiyon yapılabilir ve primer anastomoz gerçekleştirilebilir. Rektum kanserinin cerrahi tedavisinde total mezorektal eksizyon kullanılmalıdır. Bu teknik, rektum, mezorektum (lenfatikleri ve vasküler yapıları içeren rektumu çevreleyen doku) ve pelvik yan duvar arasında avasküler bir düzlem oluşturmak için keskin bir diseksiyon içerir. Keskin diseksiyon kullanılarak rektum ve mezorektum tek bir ünite olarak çıkarılabilir. Mezorektal eksizyon, rektumun çevre yapılardan uzağa künt diseksiyonu ile karşılaştırıldığında daha düşük bir lokal nüks oranı ile ilişkilidir.

Distal rektal lezyonlar için bile, lezyonun altından en az 2 cm normal bağırsak distal marjı rezeke edilebiliyorsa, sfinkter koruyucu bir rezeksiyon güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilir; bu hedef artık uçtan uca zımbalama cihazlarıyla kolaylaştırılmıştır. Tümör nüksü ve rektum kanseri için sağkalım, sfinkter koruyucu rezeksiyonlardan ve ilkinde 2 cm'lik bir distal sınır korunabiliyorsa abdominoperineal rezeksiyondan sonra benzerdir. Yeterli bir distal sınır elde edilememesi, pelvisin derinliklerinde büyük, hacimli bir tümörün varlığı, rektal kanserin yaygın lokal yayılımı veya anal sfinkter veya levator

kaslarının tutulumu abdominoperineal rezeksiyon ihtiyacını belirler. Sigmoid, rektum ve anüs kombine abdominal ve perineal yaklaşımla çıkarılır ve kalıcı bir sigmoid kolostomi konulur (23).

Yanıtı belirlemek ve potansiyel olarak gereksiz cerrahi ortadan kaldırmak için metastatik hastalığı olan bireylerde rezeksiyondan önce bir kemoterapi denemesi önerilir. İlerlemiş hastalığı ve çoklu tıbbi sorunları olan hastalarda, rektal tümörlerin tekrarlayan palyatif tedavileri cerrahiye tercih edilebilir ve lazer fotoablasyon, APC veya genişletilebilir stentlerin endoskopik yerleştirilmesi gibi alternatif palyasyon yöntemleri denenebilir.

Serozal penetrasyon veya tümör tarafından lenf nodu tutulumu olan kişilerde cerrahi rezeksiyon sonrası tekrarlayan kolon kanseri insidansı yüksektir; metakron KRK insidansı %1,1 ila %4,7'dir. Kolonoskopi, yüksek risk gruplarında senkron ve metakron adenomatöz poliplerin saptanması ve çıkarılmasında faydalıdır. Cerrahiden 3-6 ay sonra kontrol kolonoskopi, ardından bir yıl sonra tekrar kolonoskopi yapılması önerilir. Eğer sonuçlar normalse 3 yıl sonra tekrar kolonoskopi önerilir. CEA başlangıçta 2 yıl boyunca her 3 ila 6 ayda bir, ardından toplam 5 yıl boyunca 6 ayda bir önerilir. Göğüs, karın ve pelvik BT taramaları 5 yıla kadar her 6 ila 12 ayda bir önerilir (33).

2.10.3. Kemoterapi

2.10.3.1. Adjuvan kemoterapi

Adjuvan tedavi, cerrahiye ek olarak kemoterapi veya radyasyon kullanımına atıfta bulunurken, neoadjuvan tedavi terimi, ilerlemiş ancak lokal olarak sınırlı malignitesi olan hastalarda ameliyattan önce kemoterapötik ajanların veya radyasyon tedavisinin kullanımını ifade eder. Potansiyel olarak küratif cerrahi geçiren KRK'li hastaların prognozu, cerrahideki primer tümörün evresi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Tüm makroskopik tümörün rezeksiyonuna rağmen, primer tümörü serozaya nüfuz etmiş veya cerrahi sırasında bölgesel lenf nodu metastazları ile ilişkili olan hastalarda yüksek nüks oranları vardır. Cerrahi sonrası nüks riski, evre 2 hastalık için %20 ila %30, evre 3 hastalık için %50 ila %80 arasında değişmektedir. İzole hepatik veya pulmoner metastazların

agresif cerrahi rezeksiyonu uygulanan hastalarda ayrıca karaciğer, akciğer ve başka yerlerde yüksek tümör nüksü oranları vardır. Dünya çapında 200.000 olan bu tür yüksek riskli hastalar için mikroskobik tümör odaklarını ortadan kaldırmak için etkili bir adjuvan programa ihtiyaç vardır. Bu tür adjuvan tedavinin arkasındaki ilke, tedavinin en etkili olduğu zaman, tümör yükünün minimum olduğu ve hücre kinetiğinin optimal olduğudur. Çok sayıda çalışmadan elde edilen veriler, cerrahiden sonraki 8 hafta içinde adjuvan tedavi alan belirli KRK hasta grupları için tümör nüksündeki gecikmeleri ve sağkalımda artış olduğunu göstermiştir (34,35). Evre 3 KRK'li bireylerin cerrahi tedavisinden sonra adjuvan tedavi için güncel öneriler tercih edilen seçenekler olarak kapesitabin/oksaliplatin (CapeOx) veya 5-FU/leucovorin (LV)/oksaliplatin (FOLFOX) içerir; oksaliplatin tedavisinin uygun olmadığı düşünülen hastalarda tek ajan kapesitabin veya 5-FU/LV kullanılır. Sistematik bir derleme ve meta-analiz, adjuvan kemoterapinin başlatılmasındaki her 4 haftalık gecikmenin, genel sağkalımda %14'lük bir azalma ile sonuçlandığını göstermiştir; bu, adjuvan tedavinin, hasta tıbbi olarak mümkün olduğu kadar ameliyattan hemen sonra başlatılması gerektiğini düşündürmektedir (23).

Evre 2 nod negatif kolon kanserli hastaların adjuvan kemoterapi alması gerekip gerekmediği açık değildir, çünkü bu vakadaki risk-fayda oranı belirlenmemiştir. Çoğu analiz, adjuvan tedaviden en fazla yararın evre 3 hastalığı olan hastalarda görüldüğünü göstermektedir. Şu anda, standart bakım, evre 3 hastalığı olan tüm hastaları ve evre 2 hastalığı olan yüksek riskli hastaları (kötü farklılaşmış histoloji, lenfatik veya lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, obstrüksiyon, lokalize perforasyon, pozitif sınırlar, birkaç lenf nodu) tedavi etmektir. Yüksek riskli özelliklere sahip T3, N0, M0 hastalığı veya T4, N0, M0 hastalığı olan Evre 2 hastalar adjuvan kemoterapi veya gözlem ile tedavi edilebilir. Diğer anatomik veya biyolojik özellikler, gelecekte, adjuvan tedaviden fayda görecektir veya nüks açısından düşük risk altında olan evre 2 kolon kanserli hastaların alt gruplarını tanımlayabilir. Bir analiz, mikro satellit-stabil kanserlerde 18q allellerinin tutulmasının ve yüksek MSI seviyelerine sahip kanserlerde TGF- β 1 geninin mutasyonunun, evre III kolon kanserli hastalarda 5-FU bazlı rejimlerle adjuvan tedaviden sonra olumlu bir sonuca işaret ettiğini göstermiştir. Tümör MSI durumunun ayrıca kolon kanseri için 5-FU bazlı adjuvan

tedavinin faydasını öngördüğü de gösterilmiştir. Evre II MSI-H veya uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR) hastaları iyi bir prognoza sahiptir ve 5-FU adjuvan tedavisinden fayda sağlamıyor gibi görünmektedir. İzole karaciğer veya akciğer metastazlarının rezeksiyonu uygulanan hastalara ayrıca neoadjuvan (2 ila 3 ay süreyle FOLFOX veya CAPEOX) ve adjuvan kemoterapi (6 aylık toplam perioperatif tedavi) önerilmelidir (23, 33).

Rektal kanser, anal sınırın 12 cm içinde yer alan kanser olarak tanımlanır (başlangıçta rijit proktoskopi ile tanımlanır). Evre II (tümörün kas duvarından penetre olduğu T3-4 nodül negatif hastalık) veya evre III (uzak metastazı olmayan nod pozitif hastalık) rektum kanseri olan bireyler için adjuvan tedavi, kolon kanserinden ayrı düşünülmelidir, çünkü tedaviye cevap farklıdır ve yüksek bir lokorejyonel nüks riski vardır (26). Primer rezeksiyondan sonra evre II rektum kanseri için lokal nüks %25 ila %30'a yaklaşır, evre III tümörleri olanlarda %50 veya daha fazla lokal nüks oranı mevcuttur. Lokal nüks önemli morbidite ile ilişkilidir ve lokal invaziv rektum kanseri olan hastalar sistemik nüks için yüksek risk altındadır. Rektum kanserleri için cerrahi genellikle total mezenterik eksizyonla birlikte tam pelvik ekstirpasyonu içerir. 1980'lerden bu yana yapılan çalışmalar, ameliyat öncesi ve/veya ameliyat sonrası orta ila yüksek dozlarda radyasyon (pelvise 25 ila 28 fraksiyonda 40 ila 50 Gy) alan hastalarda rektum kanserinin lokal nüksünde önemli bir azalma olduğunu, ancak sistemik nüks ve hayatta kalma üzerinde daha az etkisi olduğunu göstermiştir. Lokal ve sistemik nüks için bu potansiyeli ele almak için kombine adjuvan radyoterapi ve kemoterapi kullanılmıştır ve bir dizi randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ), postoperatif 5-FU bazlı tedavinin (perioperatif 6 ay) eklenmesiyle genel sağkalımın ve hastalıksız sağkalımın arttığını göstermiştir. Bu nedenle, neoadjuvan preoperatif kemoradyasyon, cerrahi ve postoperatif adjuvan kemoterapiden oluşan kombine modalite tedavisi, şu anda evre II veya evre III rektum kanseri olan bireylerin çoğu için önerilmektedir. Güncel kılavuzlar, ameliyat öncesi pelvise iyonize radyasyon (infüzyonel 5-FU/RT veya kapesitabin/RT tercih edilir) ve ameliyat sonrası kemoterapi ile eşzamanlı floropirimidin bazlı kemoterapiyi önermektedir. Toplam 6 aylık perioperatif (toplam pre ve postoperatif) kemoterapi tercih edilir. Oral kapesitabin, rektum kanserli bireylerin perioperatif kemoterapisinde infüzyon 5-FU'ya eşdeğer görünmektedir. Mevcut kılavuzlar,

rektum kanserinde postoperatif adjuvan kemoterapi olarak FOLFOX veya CAPEOX'un kullanılmasını önermektedir ve çoğunlukla kolon kanseri için mevcut verilere dayanmaktadır (23, 35).

2.10.3.2. İlerlemiş hastalıkta kemoterapi

Ameliyat edilebilir KRK'lerle başvuran hastalar, cerrahi tekniklerdeki gelişmelerden ve adjuvan kemoterapideki ilerlemelerden yararlanmışlardır. Bununla birlikte, KRK'li hastaların yaklaşık %30-40'ı, başvuru sırasında bölgesel olarak ilerlemiş veya metastatik hastalığa sahiptir (%20 ila %34'ü eşzamanlı karaciğer metastazları ile birlikte bulunur). Genel olarak, KRK teşhisi konan kişilerin yaklaşık %50 ila %60'ı sonunda metastaz geliştirecektir ve bu kişilerin %80 ila %90'ında rezeke edilemeyen karaciğer metastazları vardır. Ayrıca, evre 2 ve 3 KRK'li hastalar için 5 yıllık sağkalım oranları (sırasıyla %82 ve %57), bu hastaların önemli bir kısmında cerrahi sonrası nüks ve buna bağlı mortalite olacağını göstermektedir. Bu nedenle sistemik kemoterapi, ilerlemiş KRK'li çok sayıda hasta için gereklidir (23).

Metastatik KRK tedavisi için bir dizi yeni ilacın onaylanmasına rağmen, 5-FU çoğu rejimin bir bileşeni olmaya devam etmektedir. Çeşitli rejimler 5-FU'yu yüksek doz LV (tetrahidrofolat, folinik asit) ile birleştirir, çünkü LV 5-FU'nun timidilat sentetaza bağlanmasını güçlendirir ve kombinasyon tek başına 5-FU'dan daha etkilidir. Çok sayıda denemeden elde edilen veriler, tek başına 5-FU ile karşılaştırıldığında 5-FU artı LV ile tümör yanıt oranlarında 2 kat artış (%23'e karşı %12) ve hayatta kalmada küçük bir artış olduğunu göstermektedir. 5-FU ve LV'nin optimal dozları ve optimal uygulama modu (bolus karşı infüzyon) belirsizdir, ancak sürekli infüzyon 5-FU, yanıt oranları, toksisite ve sağkalım açısından bolus rejimlerinden üstün görünmektedir (35).

Kapesitabin, tümör dokularında 5-FU'ya dönüştürülen oral bir floropirimidindir. Kapesitabini bolus 5-FU ile karşılaştıran iki büyük faz 3 denemesi, oral ajanla benzer etkinlik ancak daha az yan etki önermektedir. 5-FU'ya ek olarak, kombinasyon halinde veya tek ajanlar olarak kullanılan çeşitli ajanların ortaya çıkması, KRK'nin sistemik tedavisinde hızlı bir evrime yol açmıştır. Aktif ajanlar arasında irinotekan, oksaliplatin ve kapesitabin; setuksimab, panitumumab, regorafenib ve vemurafenib gibi moleküler hedefli

ajanlar/küçük molekül inhibitörleri; trifluridin-tipirasil (sitotoksik bir timidin analogu artı bir timidin fosforilaz inhibitörü); bevacizumab ziv-aflibercept ve ramucirumab gibi anti-anjiyogenez ajanları bulunur (23).

İkinci basamak ve üçüncü basamak kemoterapi, birinci basamak tedavilerin başarısız olduğu uygun hastalar için de standart hale gelmiştir. Terapi seçimi performans durumuna, önceki tedavinin tipine ve zamanlamasına, çeşitli rejimlerde kullanılacak ilaçların farklı toksisite profillerine ve bazı durumlarda tümörün moleküler özelliklerine göre kişiselleştirilir. Örneğin, setuksimab veya panitumumab yalnızca tümörleri vahşi tipte K-ras olan hastalarda kullanılmalıdır. Tümörlerin yaklaşık %8'inde BRAF geninde (V600E) kötü bir prognoz sağlayan ve birinci basamak olmayan ortamda anti-EGFR tedavisine direnç için bir belirteç olabilen bir mutasyon vardır (36).

Vemurafenib, V600E mutasyona uğramış formu seçici olarak inhibe eder BRAF kinaz, böylece MAPK sinyalini azaltır ve setuksimab ve irinotekan ile kombinasyon halinde incelenmektedir (37).

Oksaliplatin, diğer platin bileşiklerinin aksine nefrotoksisiteye neden olmayan ve KRK'ye karşı aktiviteye sahip bir diaminosikloheksan platindir. Toplu olarak FOLFOX olarak adlandırılan iki haftada bir bolus ve infüzyonel 5-FU, LV ve oksaliplatinin birkaç farklı kombinasyonunun ileri KRK tedavisi için etkili olduğu gösterilmiştir.

2.10.3.3. İmmünoterapi

Bevacizumab (anti-VEGF) ve setuksimab (anti-EGFR) gibi, tümör büyümesi ve davranışı için anahtar olan biyolojik süreçleri modüle etmek için tasarlanmış monoklonal antikörlerin kullanımı zaten tartışılmıştır. Her iki ajan da ileri KRK tedavisi için onaylanmıştır. Pembrolizumab ve nivolumab, KRK tedavisi için FDA tarafından onaylanmış PD-1 inhibitörleridir. MSI ve ikinci veya üçüncü basamak tedavide metastatik MMR eksikliği olan KRK'li hastalarda tedavi seçenekleri olarak kullanılır. Metastatik hastalığı olan hastaların bağışıklık sistemini modüle etmek için tasarlanmış başka yaklaşımlar da bildirilmiştir (23).

2.10.3.4. Radyoterapi

5-FU bazlı kemoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanan neoadjuvan veya adjuvan radyasyon tedavisi, KRK'nin sabit bir yapıya nüfuz ettiği veya tekrarlayan hastalığı olan hastalar için çok seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Bu hastalarda ek bir destek olarak intraoperatif radyasyon tedavisi düşünülmelidir. Lokal olarak rezeke edilemeyen hastalığı olan veya tıbbi olarak ameliyat edilemeyen hastalara da kemoradyoterapi verilebilir (23).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri

Çalışmaya, 2013-2021 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Onkoloji Hastanesi ve Dr.Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kolorektal kanser tanısı ve tedavisi alan Suriyeli göçmen 193 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif olarak dosya taraması yapılmıştır. Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 03.11.2021 tarihli ve 2021/328 karar no'lu etik kurul onayı başlatıldı. Hastaların bilgilerine dosya kayıtlarından veya hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Patolojik olarak konfirme edilmiş KRK tanısı alan Suriyeli göçmen hasta olması
- Tedavi almış olması
- 18 yaş üzeri olması
- Klinik ve tedavi verilerinin ulaşılabilir olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Kemoterapi almamış hastalar
- Dosya verileri yetersiz olan hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- Patolojik tanısı olmayanlar
- Suriyede tanı almış olan hastalar

Değerlendirilen parametreler:

- Demografik parametreler
- Biyokimyasal parametreler
- Histolojik parametreler
- Patolojik alt tipi

- Kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıkları, diyabet, kronik böbrek ve kronik karaciğer hastalıkları gibi ek komorbid durumlar
- Ailede kanser öyküsü
- Ailede kolorektal kanser öyküsü
- ECOG performansı
- Klinik özellikler
- İlk kolonoskopi ve tanı tarihi
- Primer tümör lokalizasyonu
- Tanı anı evresi ve metastaz durumu
- Cerrahi özellikleri
- Tümör özellikleri: histopatoloji, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu
- Adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi alma durumu
- Mutasyon durumu
- Tedavi başlama tarihi ve siklus sayısı
- Tedaviye cevap durumu ve progresyon durumu
- Hastanın sağkalım veya exitus durumu

Hastaların evrelendirmesinde Uluslararası Evreleme Komitesi tarafından yayınlanan son Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evrelemesi kullanılmıştır. Tedavi yanıtı değerlendirilmesinde RECIST kriterleri kullanılmıştır (38). RECIST kriterlerine göre, tam yanıt tüm hedef lezyonların kaybolması; parsiyel yanıt tedavi almadan önceki hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az %30 azalma olması; stabil hastalık hedef lezyon parsiyel yanıt kadar küçülmemiş, progresif hastalık kadar büyümemiş; progressif hastalık tedavi almadan önceki hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az %20 artış olması ve/veya bir ya da daha fazla yeni lezyonun oluşmasıdır. Tedaviye yanıt olarak tam ve parsiyel yanıt kabul edildi (38).

Ölüm tarihleri hastane otomasyon sistemi ile onkoloji kliniğine ait hasta dosyalarından ve telefonla ulaşılan hasta yakınlarından elde edilmiştir. Yaşayan hastalar için son kontrol tarihleri esas alınmıştır.

3.2. İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Yaşam analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. Buna ek olarak yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında ise Log-rank testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0.05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Genel özellikler

Çalışmaya kolorektal kanser tanısı ile tedavisi ve takibi yapılan 193 hasta dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 50 idi. Hastaların 122'si (%63.2) erkek (E) ve 71'i (%36.8) kadın (K) cinsiyette olup E/K oranı:1.7 idi. Hastaların 110'nunda (%56.9) ek hastalık mevcuttu. Hastaların 23'ünde (%11.9) ailede kanser öyküsü, 18'inde (%9.3) ailede kolorektal kanser öyküsü mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri

Özellik	Sonuçlar, n (%)	
Hasta sayısı	Toplam	193
Tanıda yaş, yıl	Ortanca	50 (37-60)
	Ortalama ± SD	49.2±13.9
Cinsiyet	Erkek	122 (63.2)
	Kadın	71 (36.8)
Ek hastalık durumu	Var	110 (56.9)
	Yok	83 (43.1)
Ailede kanser öyküsü	Var	23 (11.9)
	Yok	170 (88.1)
Ailede KKK öyküsü	Var	18 (9.3)
	Yok	175 (90.7)

Hastaların klinik özellikleri tablo 5'te gösterildi. Hastaların başvuru anında en sık prezentasyon şekli anemi ve rektal kanama birlikteliği (%54.4) idi. Bunu anemi ve kilo kaybı birlikteliği (%19.7) takip etmekteydi. Hastalarda semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre 5 aydı. Hastaların ortalama ECOG performansı 2 idi.

Tablo 5. Hastaların klinik özellikleri

Özellikler	Sayı (%)
Başvuru semptomu	
Anemi+rektal kanama	105 (54.4)
Anemi+kilo kaybı	38 (19.7)
Anemi+rektal kanama+kilo kaybı	34 (17.6)
Rektal kanama	7 (3.6)
Rektal kanama+kilo kaybı	7 (3.6)
Anemi	1 (0.5)
Kilo kaybı	1 (0.5)
	Medyan (min-max)
ECOG performans skoru	2 (1-2)
Semptomdan tanıya kadar geçen süre (ay)	5 (4-7)

Tümör yerleşim yerlerine göre, tümör hastaların 84'ü (%43.5) rektumda, 69'u (%35.7) sigmoid kolonda, 28'i (%14.5) transvers kolonda, 8'i (%4.2) çekumda ve 4'ü (%2.1) inen kolonda idi. Tüm hastalarda patolojik alt tip adenokarsinomdu. Tanı anında hastaların 107'si (%55.4) operabl idi. Hastalık evrelerine baktığımızda hastaların 86'sı (%44.6) evre 4, 63'ü (%32.6) evre3, 33'ü (%17.1) evre 2 ve 11'i (%5.7) evre 1 idi. Hastaların 123'ünde (%63.7) lenfovasküler invazyon, 103'ünde (%53.3) perinöral invazyon vardı.

Hastaların 134'ünde (%69.4) tanı anında lenf nodu ve kolon dışı tutulumu mevcuttu, bu hastaların 85'inde (%63,43) tanı anında bu tutulumlar mevcut iken 49 'u (%36.57) sonradan ortaya çıkmıştı. Metastazı olan hastalarda en sık metastaz yeri lenf noduydu, 41 (%44.1) hastada lenf nodu metastazı, 48 (%19.4) hastada karaciğer metastazı, 34 (%36.5) hastada ise çoklu metastazlar vardı. Vakaların K-RAS N-RAS ve BRAF mutasyon durumlarını incelediğimizde mutasyon bakılan 59 hasta vardı. 25 hastada wild tip, 34 hastada mutant tip hastalık vardı. Mikrosatellit instabilite bakılan 41 hastanın 9'unda (%4.7) MSI yüksekliği (MSI-H).

Tablo 6. Hastaların patolojik özellikleri

Özellikler	Sayı (%)
------------	----------

Primer tutulum yeri	Çekum	8 (4.2)
	Çıkan kolon	0 (0)
	Transvers kolon	28 (14.5)
	İnen kolon	4 (2.1)
	Sigmoid kolon	69 (35.7)
	Rektum	84 (43.5)
Patolojik alttipler	Adenokarsinom	193 (100)
	Müsinöz adenokarsinom	0
	Taşlı yüzük hücreli kanser	0
Tanı anında operabilite	Operabl	107 (55.4)
	İnoperabl	86 (44.6)
Tanı anında hastalık evresi	Evre 1	11 (5.7)
	Evre 2	33 (17.1)
	Evre 3	63 (32.6)
	Evre 4	86 (44.6)
Lenfovasküler invazyon	Var	123 (63.7)
	Yok	70 (36.3)
Perinöral invazyon	Var	103 (53.3)
	Yok	90 (46.7)
Tanı anında lenf nodu ve kolon dışı tutulum	Var	134 (69.4)
	Yok	59 (30.6)
Metastaz yeri	Lenf nodu	41 (44.1)
	Karaciğer	18 (19.4)
	Multiple	34 (36.5)
Mutasyon durumu	Wild tip	25 (12.9)
	Mutant tip	34 (17.6)
	Bilinmiyor	134 (69.5)
Mikrosatellit instabilite	MSI-H	9 (4.7)
	MSI-L	32 (16.9)
	Bakılmamış	148 (78.4)

Hastaların cerrahi özellikleri tablo 7’de gösterilmiştir. Hastaların 107’sine (Evre 1 ,2 ve 3 olan hastaların hepsine (%55.4) küratif,Evre 4 olan hastaların 20’sine (%10.4) palyatif cerrahi, cerrahi yapılan hastalardan 3’üne (%1.5) metastazektomi yapılmıştır.

Tablo 7. Hastaların cerrahi özellikleri

Özellikler		Sayı (%)
Cerrahi durumu	Küratif	107 (55.4)
	Palyatif	20 (10.4)
	Yapılmamış	66 (34.2)
Metastazektomi durumu	Yapılmış	3 (1.5)
	Yapılmamış	190 (98.5)

Hastaların 105'ine (%54.4) adjuvan tedavi uygulandı. Yirmi dokuz (%27.4) hastaya adjuvan KT olarak 6 aylık FOLFOX protokolü uygulandı. Elli bir (%26.4) hastaya RT verildi. Bunlardan 40 hastaya (%78.4) neoadjuvan RT verilmişti.

Metastazı olan 108 hastaya 1. seri KT uygulandı. 33 hasta evre 1,2,3 iken sonradan evre 4 olup 1. seri KT almıştı. Yirmi dokuz (%26.8) hastaya FOLFOX, 26 (%24.1) hastaya FOLFOX+BEVACIZUMAB tedavileri verildi. Hiçbir hastada tam yanıt yoktu, 13 (%20) hastada parsiyel yanıt olduğu saptandı. Kemoterapi alan 19 hastada progresyon gözlemlendi, 23 hastanın tedavisi erken sonlandırıldı.

Hastaların 50'sine 2. seri tedavi uygulandı. Hastaların hiçbirinde tam yanıt yoktu, 1 hastada parsiyel yanıt olduğu görüldü. Kemoterapi alan 14 hastada stabil hastalık mevcuttu, 8 hastada progresyon gözlemlendi, 7 hastanın tedavisi erken sonlandırıldı.

Hastaların 15'ine 3. seri tedavi uygulandı. Hastaların hiçbirinde tam veya parsiyel yanıt yoktu. Kemoterapi alan 6 hastada progresyon gözlemlendi, 6 hastanın tedavisi erken sonlandırıldı.

Tablo 8. Metastatik hastaların tedavi özellikleri

	1. seri tedavi	2. seri tedavi	3. seri tedavi
	Sayı (%)		
Hasta sayısı	108	50	15

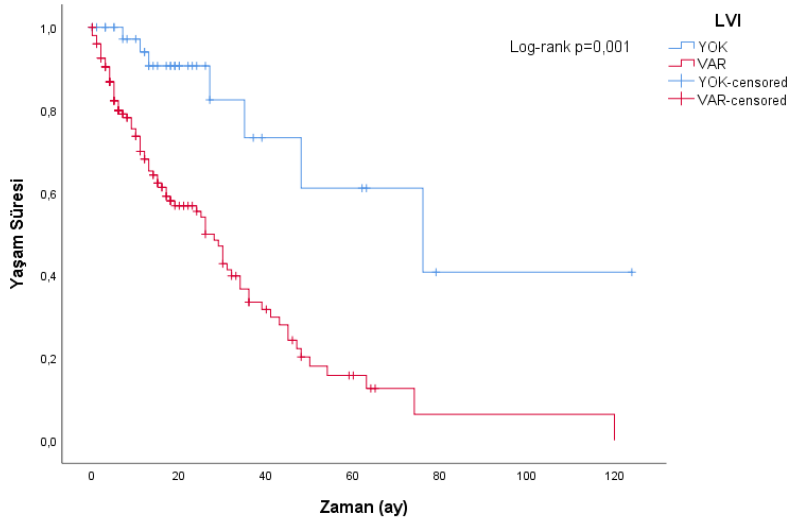
KT protokolü	FOLFOX+Bevacizumab	26 (24.1)	15 (30)	2 (13.3)
	FOLFOX+Panitumumb	7 (6.5)	5 (10)	3 (20)
	FOLFOX+Setuksimab	1 (0.9)	3(6)	2 (13.3)
	FOLFIRI+Bevacizumab	18 (16.7)	11 (22)	-
	FOLFIRI+Setuksimab	1 (0.9)	3 (6)	2 (13.3)
	FOLFOX	29 (26.8)	5 (10)	1 (6.7)
	FOLFIRI	18 (16.7)	4 (8)	1 (6.7)
	KAPEDA	7 (6.5)	4 (8)	2 (13.3)
	5-FU	1 (0.9)	-	-
	Regorafenib	-	-	2(13.3)
Tedavi yanıtı	Tam yanıt	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Parsiyel yanıt	13 (20)	1 (4.4)	0 (0)
	Stabil hastalık	33 (50.7)	14 (60.8)	2 (28.6)
	Progrese hastalık	19 (29.3)	8 (34.8)	5 (71.4)
KT erken solandırma	Var	23 (25.3)	7 (25)	6 (50)
	Yok	68 (74.7)	21 (75)	6 (50)
KT alan hastalarda progresyon	Var	19 (29.7)	8 (34.8)	5 (71.4)
	Yok	45 (70.3)	15 (65.2)	2 (28.6)

4.2. Sağkalım analizleri

4.2.1 Genel Sağkalım Analizleri

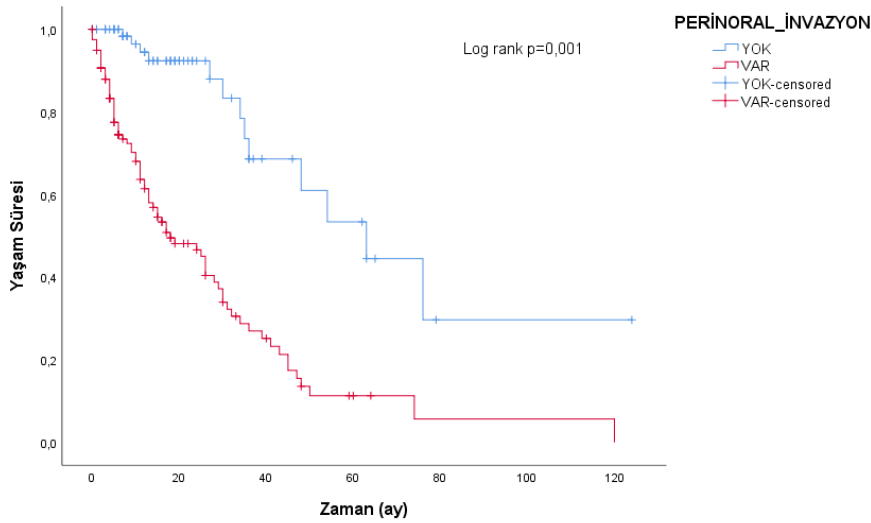
Analiz sırasında 87 (%48.8) hastada ölüm olayı mevcut iken 106 (%55.2) hasta yaşamaktaydı. Hastaların ortalama genel sağkalım (GS) süresi 41 (%95 GA;25.5-46.4) ay idi. Hastaların 2 yıllık GS olasılığı %61.8 olarak saptandı.

Lenfovasküler invazyona (LVİ) göre sağkalım analizi yapıldı. LVİ olan hastalarda LVİ olmayanlara göre GS süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla, 26 ay vs 76 ay, p=0.001) (Şekil 2). 2 yıllık GS olasılığı LVİ olan hastalarda %55.4, LVİ olmayan hastalarda %82.4 olarak saptandı.



Şekil 2. Lenfovasküler invazyona göre genel sağkalım süresi

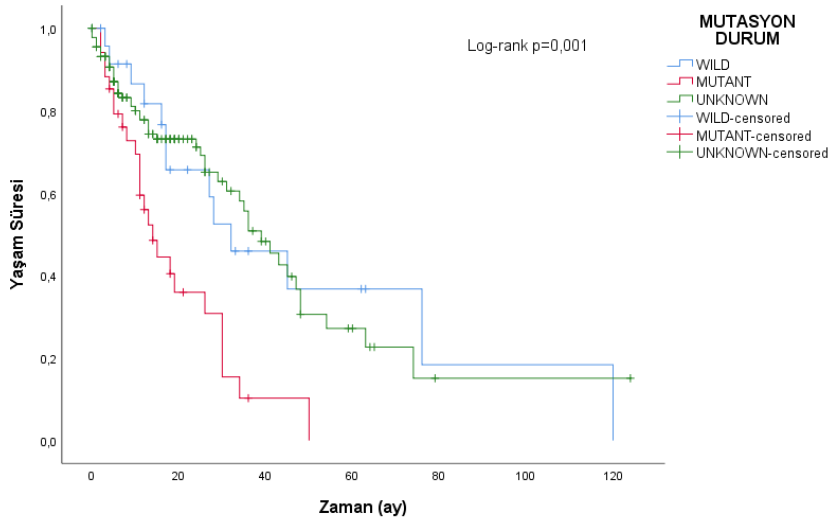
Perinöral invazyona (PNİ) göre sağkalım analizi yapıldı. PNİ olan hastalarda PNİ olmayanlara göre GS süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla, 18 ay vs 63 ay, $p=0.001$) (Şekil 3). 2 yıllık GS olasılığı PNİ olan hastalarda %46.6, PNİ olmayan hastalarda %88 olarak saptandı.



Şekil 3. Perinöral invazyona göre genel sağkalım süresi

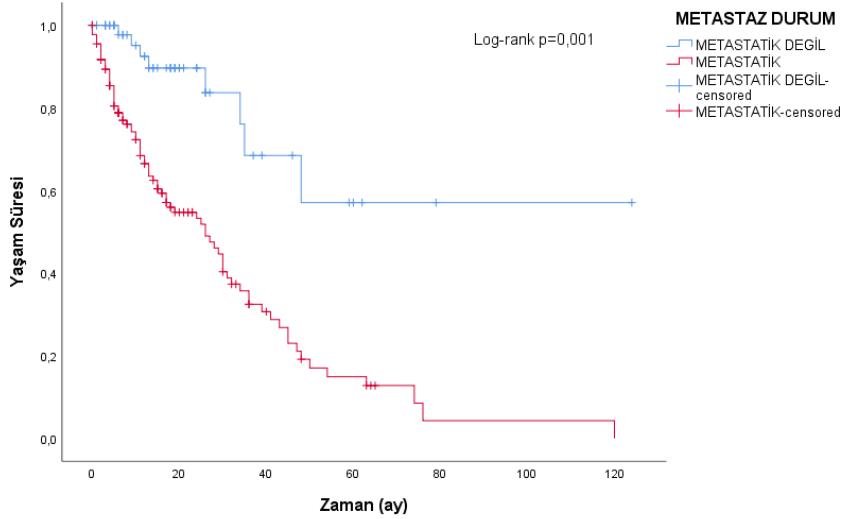
Mutasyon durumuna göre yapılan analizde mutant tip hastalığı olan grupta wild tip ve mutasyon durumu bilinmeyen hastalık gruplarına göre GS süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla, 14 ay vs 32 ve 39 ay, $p=0.001$) (Şekil 4). 2 yıllık GS olasılığı

mutant tip hastalıkta %30.8, wild tip hastalıkta %59.1, mutasyon durumu bilinmeyen hastalarda %71.2 olarak saptandı. Mikrosatellit instabilitesi yüksek olan ve olmayan gruplar arasında GS süresi ve 2 yıllık GS olasılığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.



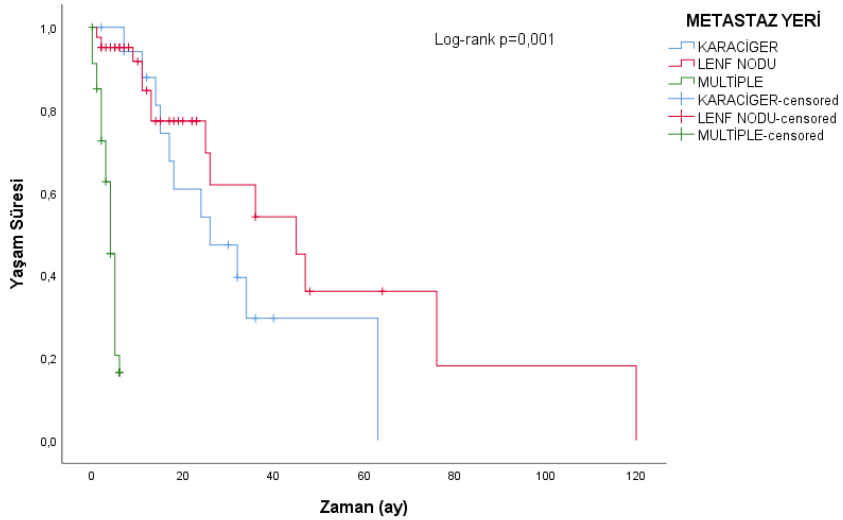
Şekil 4. Mutasyon durumuna göre genel sağkalım süresi

Metastaz durumuna göre yapılan analizde, metastazı olan hastalarda metastazı olmayanlara göre GS süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla, 31 ay vs 84 ay, $p=0.001$) (Şekil 5). 2 yıllık GS olasılığı metastazı olan hastalarda %53.3, metastazı olmayan hastalarda %83.7 olarak saptandı.



Şekil 5. Metastaz durumuna göre genel sağkalım süresi

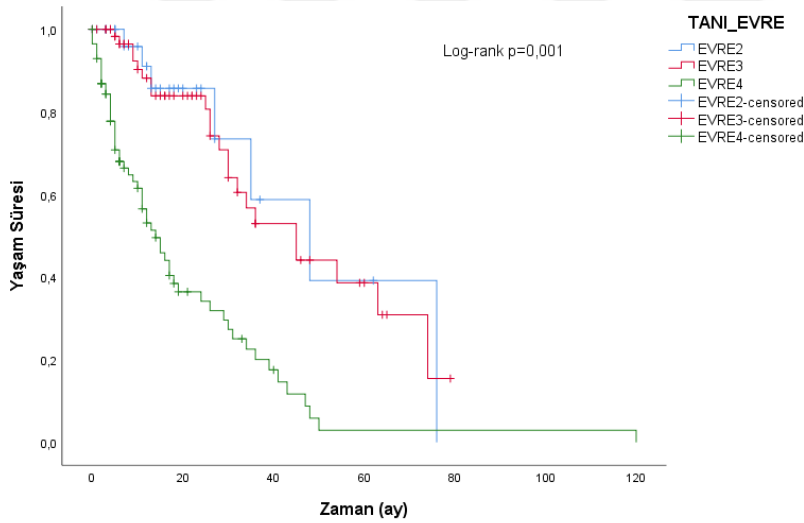
Metastaz yerine göre yapılan analizde, multiple metastazı olan hastalarda sadece karaciğer ve lenf nodu metastazı olan hastalara göre GS süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla, 4 ay vs 26 ve 45 ay, $p=0.001$) (Şekil 6). 2 yıllık GS olasılığı multiple metastazı olan hastalarda hesaplanamadı, karaciğer metastazı olan hastalarda %54.1, lenf nodu metastazı olan hastalarda %69.6 olarak saptandı.



Şekil 6. Metastaz yerine göre genel sağkalım süresi

Tümör lokalizasyonuna göre hastalar sağ kolon tümörü ve sol kolon tümörü olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Bu gruplar arasında GS süresi ve 2 yıllık GS olasılığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Kolon kanseri ve rektum kanseri şeklinde yapılan karşılaştırmada GS süresi ve 2 yıllık GS olasılığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalık evresine göre yapılan analizde, evre 4 hastalıkta, evre 2 ve evre 3 hastalığa göre GS süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla, 14 ay vs 48 ay ve 45 ay, $p=0.001$) (Şekil 7). Evre 2 ve evre 3 hastalık grupları arasında GS süresi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. 2 yıllık GS olasılığı evre 2 hastalıkta %73.4, evre 3 hastalıkta %80.6, evre 4 hastalıkta %34.2 idi.

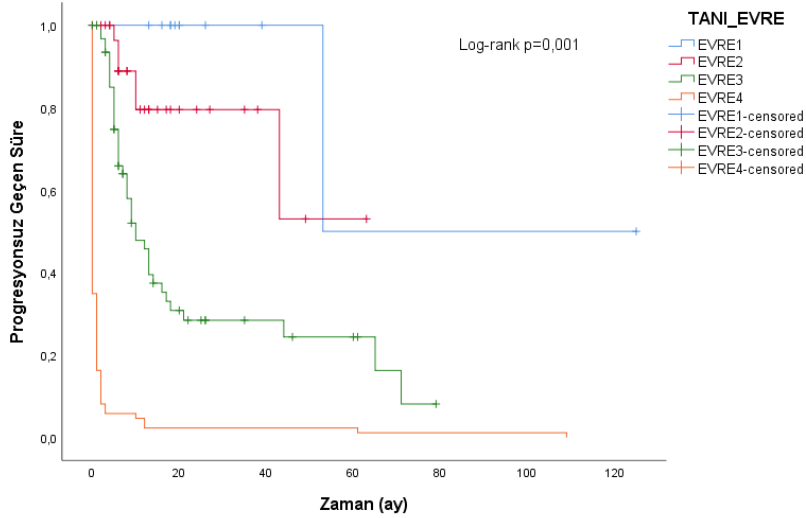


Şekil 7. Hastalık evresine göre genel sağkalım süresi

4.2.3 Progresyonsuz ve Hastalısız Sağkalım Analizleri

Hastalarda ortalama hastalısız veya progresyonsuz sağkalım (PS) süresi 26 (18-33) ay idi. Hastalık evrelerine göre değerlendirildiğinde evre 1 hastalıkta hastalısız sağ kalım süresi daha yüksekti (Şekil 8). 2 yıllık hastalısız sağ kalım olasılığı evre 2 hastalıkta %79.5, evre 3 hastalıkta %28.4, evre 4 hastalıkta PS olasılığı %2.3 idi. Hastalısız veya progresyonsuz sağ kalım ortalama 26 ay olup hastalısız sağ kalım evre 1 hastalıkta 89 ay evre 2 hastalıkta 46 ay evre 3 hastalıkta 25 aydı. Evre 4 hastalarda 19 hasta progrese

olmuştur. Ortalama progresyonsuz sağ kalım 6,33 ay olup medyan sağ kalım da 4 ay idi. 1. seri kemoterapi alan evre 4, 108 hastanın 19'u progresse olmuş olup 60 ay median takipte median progresyonsuz sağ kalım 11 ay bulunmuştur (Şekil 9).



Şekil 8. Hastalık evresine göre hastaliksız sağkalım süreleri

TANI_EVRE	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
EVRE1	89,000	25,456	39,107	138,893	53,000	.	.	.
EVRE2	46,368	5,901	34,803	57,934
EVRE3	25,351	4,032	17,448	33,254	10,000	1,851	6,373	13,627
Overall	26,085	3,958	18,327	33,844	5,000	1,012	3,016	6,984

Şekil 9.Evre 4 hastaların progresyonsuz sağ kalım süresi

Means and Medians for Survival Time							
Mean ^a				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
21.962	2.713	16.644	27.280	11.000	1.951	7.176	14.824

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

4.3.Tanı evrelerine göre yaş ve cinsiyet analizleri

Tanı evrelerine göre Evre 1 11 hastanın 8'i erkek 3'ü kadın idi. (%73 vs %27).Evre 2 33 hastanın 24'ü erkek 9'u kadın idi. (%73 vs %27).Evre 3 63 hastanın 40'ı erkek 23'ü kadın idi.(%63 vs %37).Evre 4 86 hastanın 50'si erkek 36'sı kadın idi.(%58 vs %42) (Şekil 10)

Şekil 10.Tanı evrelerine göre cinsiyet dağılımı

TANI_EVRE	EVRE1		CİNSİYET		Total
			KADIN	ERKEK	
	EVRE1	Count	3	8	11
		% within TANI_EVRE	27.3%	72.7%	100.0%
		% within CİNSİYET	4.2%	6.6%	5.7%
	EVRE2	Count	9	24	33
		% within TANI_EVRE	27.3%	72.7%	100.0%
		% within CİNSİYET	12.7%	19.7%	17.1%
	EVRE3	Count	23	40	63
		% within TANI_EVRE	36.5%	63.5%	100.0%
		% within CİNSİYET	32.4%	32.8%	32.6%
EVRE4	Count	36	50	86	
	% within TANI_EVRE	41.9%	58.1%	100.0%	
	% within CİNSİYET	50.7%	41.0%	44.6%	
Total	Count	71	122	193	
	% within TANI_EVRE	36.8%	63.2%	100.0%	
	% within CİNSİYET	100.0%	100.0%	100.0%	

Evrelere göre yaş dağılımına baktığımızda evre 1 median yaş 55 ,evre 2 de 46,evre 3 'de 47 ve evre 4 'de 53 idi(Şekil 11).

Şekil 11.Evrelere göre yaş dağılımı

TANI_EVRE	Mean	N	Std. Deviation	Median
EVRE1	49.64	11	16.657	55.00
EVRE2	48.64	33	15.052	46.00
EVRE3	46.84	63	12.901	47.00
EVRE4	51.23	86	13.740	53.50
Total	49.26	193	13.902	50.00

5. TARTIŞMA

Suriye’de 2011 yılında iç savaş başladığından beri milyonlarca mülteci komşu ülkelere göç etmiştir. Bunun sonucunda yaşanan nüfus hareketliliğinden en çok etkilenen ülkelerden birisi Türkiye olmuştur (39). Yaklaşık 272 milyon uluslararası göçmenin 4 milyonu Türkiye’de yaşamaktadır (40). Mülteci krizinin başından bu yana Türkiye Cumhuriyeti mültecilere sağlık hizmetlerine erişim konusunda ciddi olanaklar sağlamıştır. Ancak, göç öncesi dönemde maruz kalınan toksik ajan maruziyeti, fiziksel ve psikolojik travmalar, göç sonrası dönemde kötü beslenme, stres faktörleri, uyum ve dil sorunları ve bunların neden olduğu sağlık sisteminden yeterli yararlanımın, tarama programlarına katılımın düşük olması göçmenlerde kronik hastalıkların ve kanserin normal topluma göre daha sık görülmesine neden olmaktadır.(41).

Kanser, dünyanın hemen her ülkesinde mortalite ve morbidite oranları açısından en önde gelen sağlık sorunudur. Bugün dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir. Mülteciler ve dünyanın diğer bölgelerindeki kanser, Orta Doğu ülkelerinde son zamanlarda artan eğilim göz önüne alındığında ciddi sonuçları olan önemli bir sağlık yüküdür. Sağlık politikası geliştirmek için mülteciler arasındaki kanser oranını bilmek önemlidir (42). Özellikle, dünyada ikinci en sık görülen ve ikinci en sık ölüme neden olan kolorektal kanserde tanı aşaması, sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve evre 4’te sağkalım sadece %11 olarak tahmin edilmektedir. Buna karşılık, evre 1’de tanı konulduğunda sağkalım %90’ın üzerindedir (43). Göktaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türkiye’de yaşayan Suriyeli göçmenlerde KRK’in üçüncü en sık görülen kanser türü olduğu görülmüştür (42). Bu hastalıkta tarama, erken teşhis ve tedavi yoluyla önlenabilir ölümleri azaltmak için kanıta dayalı ve hedefe yönelik yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

Bizim bu çalışmada amacımız Suriyeli göçmen kolorektal kanser hastalarında hastalığın klinik, demografik özelliklerinin araştırılması ve bu hastalarda tedaviye yanıtın ve sağkalımın incelenmesidir.

Kolorektal kanser riski yaşla birlikte artar; kolon kanseri tanısında ortalama yaş erkeklerde 68, kadınlarda 72'dir. Rektum kanseri için ise hem erkeklerde hem de kadınlarda ortalama yaş 63'tür (44). Son yıllarda beslenme alışkanlıklarının değişmesi, çevresel faktörlerin etkisi ve tarama programlarının geliştirilmesi sonucunda KKK insidansı genç nüfusta artarken, ileri yaşta oransal olarak azalmıştır. Bizim çalışmamızda göçmen KKK hastalarında ortalama yaş 50 olarak saptandı. Bu, belki olumsuz yaşam koşulları psikolojik ve fiziksel stres faktörleri ile açıklanabilir.

KKK insidans oranları erkeklerde kadınlara göre yaklaşık %30, ölüm oranları ise yaklaşık %40 daha yüksektir. Cinsiyet eşitsizliğinin nedenleri tam olarak anlaşılmamıştır, ancak kısmen risk faktörlerine (örneğin sigara içimi) ve seks hormonlarına maruziyetteki farklılıklara bağlı olabilir (45). Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı daha yüksek olup, 1.7 olarak saptandı.

KKK hastalarının %30'a kadarında aile öyküsü vardır ve bunların yaklaşık %5'i kalıtsal bir genetik anormalliğe bağlıdır (46). Birinci derece akrabası (ebeveyn, kardeş veya çocuk) KKK tanısı almış olan kişilerin tanı yaşı ve etkilenen akraba sayısına bağlı olarak, bu aile öyküsü olmayan kişilere göre 2-4 kat daha fazla hastalığa yakalanma riski vardır (47). Bizim çalışmamızda, KKK hastalarında aile öyküsü literatüre benzer şekilde olup %9.3 olarak saptanmıştır.

KKK'ler yavaş büyür ve semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce mevcut olabilir. Asemptomatik kanserli kişilerde sıklıkla tümörden gizli kan kaybı olur ve kanama oranları tümör boyutu ve ülserasyon derecesi ile artar (23). Yapılan çalışmalarda çekum kanseri ve rektum kanserinde kanamanın, sol kolon tümörlerinde ise obstrüksiyonun daha fazla saptandığı görülmüştür (48). Bizim çalışmamızda lokalizasyondan bağımsız olarak en sık prezentasyon şekli anemi ve rektal kanama birlikteliği idi. Bunu anemi ve kilo kaybı birlikteliği takip ediyordu. Tekbaşına anemi ile başvuran hastaların sayısı ise çok azdı. Bu da bize göçmenlerin tarama sonucu değil daha çok rektal kanama gibi ciddi semptomlarla başvurduğunu gösteriyor.

Esteva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolorektal kanser hastalarında semptomdan tanıya kadar geçen medyan sürenin yaklaşık 4.2 ay olduğunu saptamışlardır (49). Bu çalışmada sosyoekonomik düzey ile hastaneye başvuru süresi arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda bu süre daha fazla olup ortalama 5 ay olarak saptandı. Bu süre hastaların göçmen kimlik kartı, sigorta süreleri ve ülkeye adaptasyon sürelerine bağlı olarak da uzamış olabilir.

Şu anda ABD'de, KRK vakalarında tümör en sık rektum (%27) lokalizasyonludur, bunu çekum ve çıkan kolon (%25), sigmoid kolon (%22), transvers kolon (%12), rektosigmoid bileşke (%9) ve son olarak inen kolon (%5) izler (50). Bizim çalışmamızda Suriye göçmen KRK hastalarında da benzer şekilde tümör en sık rektuma (%43.5) lokalizeydi, bunu sigmoid kolon (%35.7), transvers kolon (%14.5), çekum ve çıkan kolon (%4.2) ve inen kolon (%2.1) takip ediyor. Literatürden farklı olarak çekum ve çıkan kolon lokalizasyon oranı daha düşük, rektum ve sigmoid kolon lokalizasyon oranı daha yüksek idi.

İleri evre kolorektal kanser, erken evre kolorektal kansere göre daha kötü sağkalım ile ilişkilidir. Carsin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 15249 kolon kanserli hasta değerlendirilmiş ve %12 hasta evre 1, %25 hasta evre 2, %23 hasta evre 3, %22 hasta evre 4, %17 hasta ise bilinmeyen evrede saptamış ve hastalar tanı anında en sık evre 2'de bulunmuştur (51). Yapılan bazı çalışmalarda yaşı 50'den az olan kolon kanserli hastalarda hastalığın daha ileri evrede tanı aldığı gösterilmiştir (52, 53). Kanada'dan yapılan bir çalışmada ise göçmenlerin normal popülasyona göre daha ileri evrede tanı alma oranının hafifçe daha fazla olduğu görülmüştür (43). Suriye'den yapılan bir çalışmada, başvuru anında KRK tanılı hastaların %28'i evre IV, %48'i evre III, %16'sı evre II ve %8'i evre I hastalık idi (54). Hastalığın ileri evrede tanı almasının nedeni olarak kolonoskopik tarama oranlarının düşük olması gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %77.2'si tanı anında ileri evredeydi (evre 3 ve 4). Tanı anında hastaların sadece %55.4'ü operablidi. Bu sonuçlar göçmen hastaların daha ileri evrede tanı alması nedeniyle hastalığa bağlı sağkalımların daha kısa olacağına işaret etmektedir.

NCCN kılavuzları, metastaz riski yüksek olan evre 2 kolorektal kanser hastalarında prognozu belirlemek için lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon gibi birkaç ek faktör tanımlamıştır (33). LVI, küçük lenfatik veya kan damarlarının tümöral tutulumu iken, PNI tümörün sınırlar ve sinir kılıfları içinde, çevresinde ve boyunca büyümesidir (55). Literatürde LVI (%33) ve PNI (%15-22) için bildirilen oranlar değişkenlik göstermektedir (56). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, tüm evrelerde LVI için %48.9 ve PNI %41.9'lük oranlar bildirilmiştir (57). Bizim çalışmamızda bu oranlar literatüre göre daha yüksek saptandı, hastalarımızın %63.7'sinde lenfovasküler invazyon, %53.3'ünde perinöral invazyon mevcuttu.

Metastazlar, KRK ile ilişkili mortalitenin ana nedenidir. KRK'lerin yaklaşık %22'si ilk tanı anında metastatiktir ve hastaların yaklaşık %70'de sonunda metastatik nüks gelişmektedir (58). Bizim çalışmamızda hastaların %69.4'ünde tanı anında lenf nodu veya kolon dışı metastazlar mevcuttu. Metastazı olan hastalarda en sık metastaz yeri lenf nodu (%44.1) ve karaciğerdi (%19.4), %36.5 hastada ise multiple metastazlar vardı. Kolon kanserinde %20-30 oranında mutant tip hastalık, yaklaşık %15 oranında ise mikrosatellit instabilite görülür (59). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda mutasyon ve MSI bakılmadığından karşılaştırma yapamadık.

Günümüzde kolon kanseri için radikal cerrahi bilinen tek küratif tedavi seçeneği ve altın standart yaklaşımdır. Ameliyat teknikleri veya yöntemleri yıllar içerisinde değişiklik gösterse de kolon kanseri cerrahisinin ana prensipleri hastalıklı kalın bağırsak segmenti ve etrafındaki lenf nodlarını ihtiva eden mezokolonun birlikte bir bütün olarak çıkarılmasıdır (60). Bizim çalışmamızda hastaların %55.4'üne küratif, %10.4'üne palyatif cerrahi yapılmıştı.

KRK hastalarında makroskopik tümörün rezeksiyonuna rağmen, primer tümörü serozaya nüfuz etmiş veya cerrahi sırasında bölgesel lenf nodu metastazları ile ilişkili olan hastalarda yüksek nüks oranları vardır. Cerrahi sonrası nüks riski, evre 2 hastalık için %20-30, evre 3 hastalık için %50-80 arasında değişmektedir. Bu yüzden bu hastalara cerrahi sonrası adjuvan KT veya RT verilir. Evre 3 KRK'lı hastalara cerrahi sonrası en sık önerilen

adjuvan tedavi seçenekleri CapeOx ve FOLFOX'tur (23). Bizim çalışmamızda %54.4 oranında hastalara adjuvan tedavi uygulandı. Bu hastaların %27.4'üne 6 aylık FOLFOX protokolü uygulanmıştı.

Yapılan çalışmalarda tanı anında metastatik evrede olan kolorektal kanser hastalarında birinci seri FOLFOX ve FOLFİRİ tedavileri ile yanıt oranının sırasıyla %56 ve %54 olarak saptanmıştır. Aynı KT protokolleri ile ikinci seri tedavi sonrası bu oranlar sırasıyla %15 ve %4 idi (61). Bizim çalışmamızda da metastatik hastalara daha çok FOLFOX ve FOLFİRİ bazlı tedaviler verilmişti, 1.seri tedavi sonrası hastaların %20'de parsiyel yanıt, 2.seri tedavi sonrası hastaların %4.4'ünde parsiyel yanıt mevcuttu. 1.seri tedavi sonrası %29.4 oranında, 2.seri tedavi sonrası %34.8 oranında progresyon gözlemlendi. Hastalarda 3. seri tedavi sonrası yanıt yoktu, 5 hastada progresyon gözlemlendi.

Kolon kanserinde 5 yıllık genel sağkalım olasılığının lokalize hastalıkta %91, metastatik hastalıkta %14, tüm hasta grupları incelendiğinde ise %63 olduğu bilinmektedir. Storli ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık genel sağkalım oranı %58 olarak bulunmuştur. Evrelere göre genel sağkalım ise evre 1 %76,5, evre 2 %63,8, evre 3 %58,1, evre 4 %7,7'dir (62). Yapılan retrospektif bir çalışmada çoğunluğu (yaklaşık %62) ileri evrede olan KRK hastaları değerlendirilmiş ve bu hastalarda genel sağkalım süresinin 2 yıl olduğu saptanmıştır (63). Bizim çalışmamızda da hastaların %77.2'si ileri evredeydi ve ortanca genel sağkalım süresi 41 ay idi. Hastalarımızda 2 yıllık GS olasılığı %61.8 olarak saptandı. Hastalık evresine göre yapılan analizde de evre 4 hastalıkta, evre 2 ve evre 3 hastalığa göre GS süresi anlamlı olarak daha düşüktü.

Çalışmamızda lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon, mutant tip hastalığı ve metastatik hastalığı olan vakalarda GS süresi literatürle uyumlu olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (23). Tümör lokalizasyonuna GS süresi ve 2 yıllık GS olasılığı açısından anlamlı farklılık yoktu.

Progresyonsuz sağkalım, tedavinin başlaması ile tümörün ilerlemesi veya herhangi bir nedenden ölüm arasında geçen süre olarak tanımlanır (64). Solid tümör onkolojisindeki birçok yeni randomize çalışma, birincil son nokta olarak PS'yi kullanmaktadır. Ülkemizden

Diyarbakırlıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama progresyonsuz sağkalım 27 ay, 2-yıllık progresyonsuz sağkalım olasılığı %66.7 olarak bulunmuştur (65). Bizim alışmamızda da PS sũresi benzer şekilde 26 ay olarak saptandı, 2 yıllık hastalısız sağ kalım olasılığı evre 2 hastalıkta %79.5, evre 3 hastalıkta %28.4, evre 4 hastalıkta PS olasılığı %2.3 olarak bulundu.

Çalışmamız, Suriyeli gũçmen hastalarda kolorektal kanserin demografik, klinik ve tedavi özelliklerini araştıran bir çalışmadır. Literatũre bakıldığında sadece Suriyeli gũçmenler değil, farklı gũçmen topluluklarında da kolorektal kanserin özellikleri ile ilgili çok az sayıda çalışma olduğu gũrũlmektedir. Çalışmamızın kısıtlılıkları ise retrospektif olması ve vakaların bũyũk kısmında mutasyonlara ve mikrosatellit instabiliteye bakılamamış olmasıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda kolorektal kanserli Suriyeli göçmenlerde tanı anındaki yaş ortalaması literatüre göre daha düşük saptandı. Bu, belki kötü beslenme, stres ve olumsuz çevre koşulları ile açıklanabilir. Hastaların çoğunun geç dönemde, genellikle ileri evrede hastaneye başvurduğu ve bu nedenle metastatik vakaların fazla olduğu ve tedavi yanıtının kötü olduğu görüldü. Güncel kılavuzlar riskli bireylerde kolonoskopi taramasına daha erken dönemde, 40-45 yaşlarında başlanmasını önermektedir. Bu yüzden Suriyeli göçmen topluluğunda kolorektal kanseri erken evrede saptamada erken taramanın yararını gösteren çalışmalar yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71:209-249.
2. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89-103.
3. Yavuz Ö. Türkiye'deki Suriyeli Mültecilere yapılan sağlık yardımlarının yasal ve etik temelleri. *Mustafa Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2015;12:256-80.
4. Turkey Migration Report 2021. Republic of Turkey Ministry of Interior Directorate General of Migration Management. [Online] Available from: <https://www.goc.gov.tr/gecici-koruma5638>.
5. AFAD (2017). Türkiye'deki Suriyelilerin Demografik Görünümü, Yaşam Koşulları ve Gelecek Beklentilerine Yönelik Saha Araştırması. <https://www.afad.gov.tr/kurumlar/afad.gov.tr/25337/xfiles/17a>
6. Xiao JB, Leng AM, Zhang YQ, Wen Z, He J, Ye GN. CUEDC2: multifunctional roles in carcinogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2019 Mar 01;24:935-946.
7. Sokic-Milutinovic A. Appropriate Management of Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: Report of a Case and Review of the Literature. *Dig Dis.* 2019;37(5):400-405.
8. Ven Fong Z, Chang DC, Lillemoe KD, Nipp RD, Tanabe KK, Qadan M. Contemporary Opportunity for Prehabilitation as Part of an Enhanced Recovery after Surgery Pathway in Colorectal Surgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019 ; 32 :95-101.

9. PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US); Bethesda (MD): Aug 13, 2021. Colon Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version.
10. Islami F, Ward EM, Sung H, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. J Natl Cancer Inst 2021.
11. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71:7.
12. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. "Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society," CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(4):250-81.
13. Türkiye Kanser istatistikleri. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2018.
14. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. World J Gastroenterol. 2017;23(20):3632-42.
15. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology 1993; 104:1535.
16. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. Cancer 1993; 71:3493.
17. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2017; 35:1086.
18. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. JAMA Oncol 2017; 3:464.

19. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(7):725-31.

20. Üçbilek E. Kolorektal poliplerin kanser gelişiminde rolü ve klinik yaklaşım. Erdem L, editör. *Kolorektal Polip, Kanser Tarama, Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-8.

21. Malekpour H, Heidari MH, Vafae R, Moravvej Farshi H, Khodadoostan M. Gene expression analysis of colon high-grade dysplasia revealed new molecular mechanism of disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2018 Winter;11(Suppl 1):S111-S117.

22. Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. [Updated 2021 Jan 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>

23. Feldman M, Friedman L, Brandt L. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11th Edition. Elsevier:2020. pp 2128-2152.

24. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166– 75.

25. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:583–596.

26. Rex DK, Johnson DA, Anderson HC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739–50.

27. Hirao M, Masuda K, Asanuma T, et al. Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. *Gastrointest Endosc.* 1988;34(3):264–269.

28. Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(4):560–563.
29. Kim HH, Kim JH, Park SJ, Park MI, Moon W. Risk factors for incomplete resection and complications in endoscopic mucosal resection for lateral spreading tumors. *Dig Endosc*. 2012;24(4):259–266.
30. Emmanuel A, Gulati S, Burt M, Hayee B, Haji A. Colorectal endoscopic submucosal dissection: patient selection and special considerations. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:121-131. Published 2017 Jul 13.
31. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, et al. World endoscopy organization consensus statement on post-colonoscopy and post-imaging colorectal cancer. *Gastroenterology* 2018;155:909–25.
32. Kaminski MF, Wieszczy P, Rupinski P, et al. Increased adenoma detection associates with reduced risk of colorectal cancer death. *Gastroenterology* 2017;153:98–105.
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer. Version 2.2018. Available at www.nccn.org/patients
34. Allegra C, Sargent DJ. Adjuvant therapy for colon cancer—the pace quickens. *N Engl J Med* 2005;352:2746–8.
35. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon cancer, version 2.2018. featured updates to NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw* 2018;16:359–68.
36. Backes Y, de Vos tot Nederveen Cappel WH, van Bergeijk J, et al. Risk for incomplete resection after macroscopic radical endoscopic resection of T1 colorectal cancer: A multicenter cohort study. *Am J Gastroenterol* 2017;112:785–96.
37. Kopez S, McDonough SL, Lenz HJ et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant colorectal cancer (SWOG S1406) [abstract]. *J Clin Oncol* 2107;35 (Suppl):Abstract 3505.

38. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;62:132-7.
39. Yavuz Ö. Türkiye'deki Suriyeli Mültecilere yapılan sağlık yardımlarının yasal ve etik temelleri. *Mustafa Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2015;12:256-80.
40. Kaya G, Çolakoğlu K. Geçici koruma kapsamındaki Suriyeli sığınmacıların Türkiye'deki onuncu yılına ilişkin sosyolojik bir analiz. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2020; 13-73.
41. Burgess A. (2014). Health Challenges for Refugees and Immigrants. <http://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/ACB7A9B4B95ED39A8525723D006D6047-irsa-refugee-health-apr04.pdf>;25 (2): 1–20.
42. Gökteş B, Yılmaz S, Gönenç İM, Akbulut Y, Sözüer A. "Cancer Incidence Among Syrian Refugees in Turkey, 2012–2015," *Journal of International Migration and Integration*, Springer, vol. 19(2), pages 253-258, May.
43. Lofters, A.K., Gatov, E., Lu, H. et al. Stage of colorectal cancer diagnosis for immigrants: a population-based retrospective cohort study in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 32, 1433–1446 (2021).
44. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016.
45. Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn KA, Cook MB. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *Int J Cancer*. 2011;128: 1668-1675.
46. Patel SG, Ahnen DJ. Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14: 428-438.
47. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96: 2992-3003

48. Ben-Ishay O, Peled Z, Othman A, Brauner E, Kluger Y. Clinical presentation predicts the outcome of patients with colon cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2013; 5:104-109.
49. Esteva M, Leiva A, Ramos M, et al. Factors related with symptom duration until diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:87. Published 2013
50. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J, editors. *Cancer incidence in five continents, vol. XI (electronic version).* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. Available from <http://ci5.iarc.fr>.
51. Carsin AE, Sharp L, Cronin-Fenton DP, C uilleachair AO, Comber H. Inequity in colorectal cancer treatment and outcomes: a population-based study. *British Journal of Cancer* 2008; 99: 266-77.
52. Abdelsattar ZM, Wong SL, Regenbogen SE, Jomaa DM, Hardiman KM, Hendren S. Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening. *Cancer.* 2016;122(6):929–34.
53. Andrew AS, Parker S, Anderson JC, et al. Risk Factors for Diagnosis of Colorectal Cancer at a Late Stage: a Population-Based Study. *J Gen Intern Med.* 2018; 33 :2100-2105.
54. Simaan S, Jerf FA (2018) Cancer in Syria (magnitude of the problem). *Int J Cancer Tremnt.* Vol: 1, Issu: 1 (10-15).
55. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2000; 124 :979-94
56. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28(21): e358-e60.

57. Yüksel C, Çulcu S, Gojayev A, Demirci S, Ünal AE. Prognostic Value of Lymphovascular and Perineural Invasion in Colon Cancer. *Acta Oncologica Turcica* 2021; 54: 166-174.

58. Wang J, Li S, Liu Y, Zhang C, Li H, Lai B. Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis. *Cancer Med.* 2020;9(1):361-373.

59. Vilar, E., Gruber, S. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 7, 153–162 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.237>

60. Kulle CB, Balık E. Kolon kanserinin cerrahi tedavisinde güncel yaklaşımlar. Erdem L, editör. *Kolorektal Polip, Kanser Tarama, Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.58-67.

61. Neugut AI, Lin A, Raab GT, et al. FOLFOX and FOLFIRI Use in Stage IV Colon Cancer: Analysis of SEER-Medicare Data. *Clin Colorectal Cancer.* 2019;18(2):133-140. doi:10.1016/j.clcc.2019.01.005

62. Storli KE, Søndena K, Bukholm IR, Nesvik I, Bru T, Furnes B. Overall Survival after resection for colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1299-307

63. Joachim C, Macni J, Drame M, et al. Overall survival of colorectal cancer by stage at diagnosis: Data from the Martinique Cancer Registry. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(35):e16941.

64. Elia EG, Städler N, Ciani O, Taylor RS, Bujkiewicz S. Combining tumour response and progression free survival as surrogate endpoints for overall survival in advanced colorectal cancer. *Cancer Epidemiol.* 2020 Feb;64:101665.

65. Diyarbakırlıoğlu C, Gürsu RU, Müderrisoğlu C, Polat H, Ulaş N et al. The Demographic Characteristics of Patients with Colon Cancer and Response to Treatment. İstanbul Med J 2014; 15: 199-202

