



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

# **EVRE 3 KOLOREKTAL KARSİNOM TANILI HASTALARDA TÜMÖR YERLEŞİM YERİNİN NÜKS, PROGNOZ VE SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yusuf İLHAN**

**Antalya, 2017**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# EVRE 3 KOLOREKTAL KARSİNOM TANILI HASTALARDA TÜMÖR YERLEŞİM YERİNİN NÜKS, PROGNOZ VE SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf İLHAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

Antalya, 2017

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarımda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya,

Tezin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalından Sayın Uzm. Dr. Deniz ÖZEL ERKAN'a

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem, babam ve ablama,

Yaşamamın anlamı olan ve varlığıyla bana her zaman güç veren sevgili eşim Dr. Rukiye GÜLER İLHAN'a

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                        | <u>Sayfa :</u> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>                                                  | <b>v</b>       |
| <b>Şekiller Dizini</b>                                                                 | <b>vi</b>      |
| <b>Tablolar Dizini</b>                                                                 | <b>vii</b>     |
| <br>                                                                                   |                |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                                                | <b>1</b>       |
| <br>                                                                                   |                |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                                               | <b>4</b>       |
| 2.1. Kolon Anatomisi                                                                   | 4              |
| 2.2. Histoloji – Fizyoloji – Embriyoloji                                               | 5              |
| 2.3. Kolon Kanseri Epidemiyolojisi                                                     | 6              |
| 2.4. Kolon Kanseri Etiyolojisi                                                         | 7              |
| 2.4.1. Yaş                                                                             | 7              |
| 2.4.2. Diyet                                                                           | 7              |
| 2.4.3. Genetik faktörler ve aile öyküsü                                                | 7              |
| 2.4.4. İnflamatuvar barsak hastalığı                                                   | 9              |
| 2.4.5. Diğer risk faktörleri                                                           | 9              |
| 2.5. Kolon Kanserinde Patogenez                                                        | 9              |
| 2.6. Kolon Kanserinde Klinik Bulgular                                                  | 11             |
| 2.7. Kolon Kanseri Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri Ve Görüntüleme Yöntemleri | 12             |
| 2.7.1. Laboratuvar bulguları ve tümör markerları                                       | 12             |
| 2.7.2. Kolonoskopi                                                                     | 13             |
| 2.7.3. Baryumlu kolon grafisi                                                          | 13             |
| 2.7.4. Bilgisayarlı tomografik kolonografi                                             | 13             |
| 2.7.5. Diğer görüntüleme yöntemleri                                                    | 14             |
| 2.8. Kolon Kanseri Patolojisi                                                          | 14             |
| 2.9. Kolon Kanserinde Evrelendirme                                                     | 15             |
| 2.10. Kolon Kanserinde Tedavi                                                          | 18             |
| 2.10.1. Cerrahi tedavi                                                                 | 18             |
| 2.10.2. Kolon kanserinde sistemik kemoterapi                                           | 19             |
| 2.10.3. Rektum kanserinde neoadjuvan ve adjuvan tedavi                                 | 22             |

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.11. Kolon Kanserinde Prognoz                                      | 22        |
| 2.11.1. Evre                                                        | 23        |
| 2.11.2. Yaş                                                         | 23        |
| 2.11.3. Cinsiyet                                                    | 23        |
| 2.11.4. Serum CEA düzeyi                                            | 24        |
| 2.11.5. Tümör lokalizasyonu                                         | 24        |
| 2.11.6. Tümörün histolojik tipi ve diferansiasyon derecesi          | 24        |
| 2.11.7. Perforasyon ve obstrüksiyon                                 | 24        |
| 2.11.8. Lokal yayılım                                               | 25        |
| 2.11.9. Lenf nodu tutulumu                                          | 25        |
| 2.11.10. Lenfovasküler invazyon                                     | 25        |
| 2.11.11. Perinöral invazyon                                         | 25        |
| 2.11.12. Tümör çapı                                                 | 26        |
| 2.11.13. Nöroendokrin hücre varlığı                                 | 26        |
| 2.11.14. Anjiogenez                                                 | 26        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                           | <b>27</b> |
| <b>4. BULGULAR</b>                                                  | <b>29</b> |
| 4.1. Hastaların Temel Demografik Özellikleri                        | 29        |
| 4.1.1. Hasta sayısı                                                 | 29        |
| 4.1.2. Hasta yaşı                                                   | 29        |
| 4.1.3. Hasta cinsiyeti                                              | 29        |
| 4.1.4. Tümör yerleşim yeri                                          | 29        |
| 4.1.5. Tümör invazyonu                                              | 30        |
| 4.1.6. Lenf nodu tutulumu                                           | 30        |
| 4.1.7. Lenfovasküler invazyon                                       | 30        |
| 4.1.8. Eşlik eden kronik hastalık varlığı                           | 31        |
| 4.1.9. Adjuvan kemoterapi                                           | 31        |
| 4.1.10. Adjuvan radyoterapi                                         | 31        |
| 4.2. Sağ ve Sol Kolon Tümör Grupları Arasındaki Karşılaştırmalar    | 32        |
| 4.2.1. Yaş                                                          | 32        |
| 4.2.2. Cinsiyet                                                     | 32        |
| 4.2.3. Nüks                                                         | 32        |
| 4.2.4. Hastaların son durumlarının karşılaştırılması                | 33        |
| 4.2.5. Hastaların tümör T evresine göre karşılaştırılması           | 33        |
| 4.2.6. Hastaların lenf nodu tutulum sayısına göre karşılaştırılması | 34        |

|                                                                                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.7. Tümör yerleşim yerine göre lenfovasküler invazyon oranlarının karşılaştırılması         | 34        |
| 4.2.8. Eşlik eden kronik hastalık varlığına göre grupların karşılaştırılması                   | 35        |
| 4.3. Sağ Kalım Analizleri                                                                      | 35        |
| 4.3.1. Genel sağ kalım                                                                         | 35        |
| 4.3.2. Hastaliksız sağ kalım                                                                   | 35        |
| 4.3.3. Tümör yerleşim yerine göre genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması                | 36        |
| 4.3.4. Tümör yerleşim yerine göre hastaliksız sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması          | 36        |
| 4.3.5. Tümör invazyon derinliğine (T evresi) göre sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması      | 37        |
| 4.3.6. Lenf nodu tutulumuna göre genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması                 | 38        |
| 4.3.7. Lenfovasküler invazyon durumuna göre genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması      | 40        |
| 4.3.8. Verilen adjuvan kemoterapi rejimine göre genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması  | 40        |
| 4.3.9. Hastaların radyoterapi alma durumuna göre genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması | 42        |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                                                             | <b>43</b> |
| <b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>                                                                 | <b>52</b> |
| <b>7. ÖZET</b>                                                                                 | <b>53</b> |
| <b>8. ABSTRACT</b>                                                                             | <b>54</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                                                            | <b>55</b> |
| <b>10. EKLER</b>                                                                               | <b>67</b> |
| <b>Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı</b>                                              | <b>67</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                |                                             |
|----------------|---------------------------------------------|
| <b>ABD</b>     | Amerika Birleşik Devletleri                 |
| <b>AJCC</b>    | Amerikan Birleşik Kanser Komitesi           |
| <b>APC</b>     | Adenomatöz Polipozis Coli                   |
| <b>CA 19-9</b> | Karbonhidrat Antijen 19-9                   |
| <b>CAPEOX</b>  | Kapesitabin, Oksaliplatin                   |
| <b>CEA</b>     | Karsinoembriyonik Antijen                   |
| <b>CI</b>      | Confidence Interval, Güven Aralığı          |
| <b>DM</b>      | Diyabetes Mellitus                          |
| <b>DNA</b>     | Deoksiribo Nükleik asit                     |
| <b>EGFR</b>    | Epidermal Growht Faktör Reseptör            |
| <b>FAP</b>     | Famlyal Adenomatöz Polipozis                |
| <b>FOLFİRİ</b> | Folinik Asit, Fluorourasil, İrinotekan      |
| <b>FOLFOX</b>  | Folinik Asit, Fluorourasil, Oksaliplatin    |
| <b>FU</b>      | Florourasil                                 |
| <b>GSK</b>     | Genel Sağkalım                              |
| <b>HNPCC</b>   | Hereditör Non-polipozis Kolon Kanseri       |
| <b>HSK</b>     | Hastalıksız Sağkalım                        |
| <b>HT</b>      | Hipertansiyon                               |
| <b>KAH</b>     | Koroner Arter Hastalığı                     |
| <b>KT</b>      | Kemoterapi                                  |
| <b>LVI</b>     | Lenfovasküler İnvazyon                      |
| <b>MR</b>      | Manyetik Rezonans Görüntüleme               |
| <b>MSI</b>     | Mikrosatellit İnstabilite                   |
| <b>NCCN</b>    | National Comprehensive Cancer Network       |
| <b>PET</b>     | Pozitron Emisyon Tomografisi                |
| <b>RT</b>      | Radyoterapi                                 |
| <b>SPSS</b>    | Statistical Package for the Social Sciences |
| <b>UICC</b>    | Uluslararası Kanser Birliği                 |
| <b>VEGF</b>    | Vasküler Endotelial Growht Faktör           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil</u></b>                                                                                               | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>2.1.</b> Kolonda adenokarsinom gelişimi                                                                        | <b>10</b>           |
| <b>4.1.</b> Hastaların son durumlarının tümör lokalizasyonuna göre dağılımı                                       | <b>33</b>           |
| <b>4.2.</b> Tümör yerleşim yerine göre genel sağ kalım grafiği                                                    | <b>36</b>           |
| <b>4.3.</b> Tümör yerleşim yerine göre hastalıksız sağ kalım grafiği                                              | <b>37</b>           |
| <b>4.4.</b> Tümör invazyon derinliğine (T evresi) göre genel sağ kalım süresi analizi                             | <b>38</b>           |
| <b>4.5.</b> Lenf nodu tutulumuna (N evresi) göre genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım analizi                 | <b>39</b>           |
| <b>4.6.</b> Sol ve sağ kolonda lenf nodu tutulum sayısı ile ortalama genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırması  | <b>40</b>           |
| <b>4.7.</b> Adjuvan kemoterapi türü ile genel sağ kalım analizi karşılaştırılması                                 | <b>41</b>           |
| <b>4.8.</b> Sol ve sağ kolonda adjuvan kemoterapi rejimi ile ortalama genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırması | <b>42</b>           |



## TABLOLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo</u></b>                                                                         | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. TNM Evrelemesi                                                                         | 17                  |
| 2.2. Evrelere göre 5 yıllık ortalama sağ kalım oranları                                     | 23                  |
| 4.1. Cinsiyete göre hastaların dağılımı                                                     | 29                  |
| 4.2. Tümör yerleşim yerinin hastalara göre dağılımı                                         | 29                  |
| 4.3. Hastaların tümör invazyon derecesine göre dağılımı                                     | 30                  |
| 4.4. Hastaların lenf nodu tutulum sayılarına ve N evresine göre dağılımı                    | 30                  |
| 4.5. Hastaların lenfovasküler invazyon varlığına göre dağılımı                              | 30                  |
| 4.6. Hastaların eşlik eden kronik hastalıklara göre dağılımı                                | 31                  |
| 4.7. Hastaların aldığı adjuvan kemoterapi protokollerine göre dağılımı                      | 31                  |
| 4.8. Hastaların adjuvan radyoterapi alma durumuna göre dağılımı                             | 31                  |
| 4.9. Hastaların cinsiyetleri ile tümör yerleşim yerleri ilişkisi                            | 32                  |
| 4.10. Tümör yerleşim yerlerine göre nüks oranları                                           | 32                  |
| 4.11. Hastaların T evrelerine göre tümör lokalizasyonunun karşılaştırması                   | 34                  |
| 4.12. Hastaların tutulan lenf nodu sayılarına göre tümör yerleşimlerinin karşılaştırılması  | 34                  |
| 4.13. Sol ve sağ kolonda lenf nodu tutulum sayısına göre ortalama genel sağ kalım süreleri  | 39                  |
| 4.14. Sol ve sağ kolonda adjuvan kemoterapi rejimine göre ortalama genel sağ kalım süreleri | 42                  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon adenokarsinomu, gastrointestinal sistemin en sık rastlanan kanseridir. Tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, tüm kanserler arasında 3. en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde yine 3. sıradadır (1,2).

Kolorektal kanserlerde prognoz, tümörün bağırsak duvarını ne kadar invaze ettiği ile, bölgesel lenf nodu tutulumu ya da uzak metastaz varlığı ile ilişkilidir. Bu değişkenlere göre hastalar TNM sınıflandırmasına göre evrelendirilirler. T; tümör invazyon derinliği, N; lenf nodu tutulumu, M; uzak metastaz varlığını gösterir. Bölgesel lenf nodu tutulumu olmayan, submukoza ya da muskularis mukozaya invaze olan yüzeysel lezyonlar Evre 1, muskularis mukozayı aşan ancak lenf nodu tutulumu olmayan tümörler Evre 2 hastalık olarak adlandırılırlar. Bölgesel lenf nodu tutulumu Evre 3 hastalığı tanımlar. Karaciğer, akciğer ya da kemik gibi bölgelere uzak metastazın varlığı da Evre 4 hastalık olarak tanımlanır (3,4).

Evre 3 kolorektal karsinom tanılı hastaların tek küratif tedavi şekli cerrahidir. Küratif amaçla yapılan cerrahi rezeksiyon sonrasında, Evre 3 olan tüm hastalara postoperatif dönemde adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Evre 3 kolon kanserinde operasyon sonrasında adjuvan tedavi verilmesinin nüks ihtimalini rölatif olarak yaklaşık %30 azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca adjuvan kemoterapi verilmesinin mortaliteyi de rölatif olarak %22-32 azalttığı gösterilmiştir (5,6,7).

Literatürde daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi, proksimal ve distal kolon kanserleri arasında, epidemiyolojik, patolojik, sitogenetik ve klinik olarak farklılıklar bulunmaktadır. Tümörün kolonda yerleşim yeri, sağ ve sol kolon tümörleriyle ilgili son yıllarda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır (8,9).

Literatürde birçok epidemiyolojik çalışmada farklılıklar olmakla beraber, sağ kolon kanserlerinin ileri yaşta ve kadınlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir (8).

Proksimal ve distal kolon arasında embriyolojik ve biyolojik açıdan çeşitli farklılıklar mevcuttur. Kalın bağırsağın proksimali; çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 proksimali, embriyolojik olarak midguttan köken alır ve superior mezenterik arter ile beslenir. Kalın bağırsağın distal segmenti; splenik

fleksuradan anal kanala kadar embriyolojik olarak hindguttan köken alır ve inferior mezenterik arter ile beslenmektedir. Transvers kolonun sağ ve sol kolon arasında sınır olduğu düşünülürse; çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transver kolon sağ kolon olarak, splenik fleksura, inen kolon ve sigmoid kolon sol kolon olarak tanımlanmaktadır (8,9,10,11).

Sağ ve sol kolon tümörleri gelişiminde farklı genetik olaylar rol oynamaktadır. Kolon kanseri patogenezinde genetik olarak birbirinden farklı iki ayrı yol olduğu bilinmektedir. Her iki yolda da birbirinden farklı birden sayıda mutasyonun aşamalı olarak birikimi söz konusudur. Olguların büyük çoğunda görülen birinci yolda K-RAS, p53 mutasyonları gibi bir seri onkogen ve tümör baskılayıcı gende mutasyonların aşamalı olarak gerçekleşmesi söz konusudur. Bu genetik değişikliklerden sonra küçük adenomlar oluşur ve bunlar progresif olarak genişler ve displastik hale gelerek invaziv kansere dönüşürler. Adenom-karsinom sekansı olarak da adlandırılan bu yola sol kolon tümörlerinde daha sık izlenmektedir. İkinci yolda DNA tamir genlerinin inaktivasyonu görülmekte ve DNA tamirinde meydana gelen aksaklıklar sonucunda mikrosatellit adı verilen tekrarlayan kısa DNA dizileri oluşmaktadır. Sağ kolon tümörleri patogenezinde MSI (mikrosatellit instabilite) daha ön plandadır. Bu moleküler farklılıklar, farklı klinik seyirlere sebep olabilir. Mikrosatellit instabilitenin daha ön planda olduğu sağ kolon tümörleri genellikle daha kötü diferansiye ve daha agresif seyretme eğilimindedirler. BRAF mutasyonu da sağ kolon kanserinde daha sık izlenmektedir (9,11,12,13).

Sağ ve sol kolon kanserleri arasında histopatolojik ve klinik olarak da farklılıklar izlenmektedir. Sağ kolon kanserleri daha çok kolon lümenine doğru büyüyen polipoid lezyonlardan köken alırlar. Hastalarda klinik olarak kronik kan kaybı ve bunun sonucunda demir eksikliği anemisi görülebilmektedir. Genellikle dışkı görünüşünde bir değişiklik yapmazlar, obstrüksiyona sebep olmazlar ve geç tanı alırlar. Sol kolon tümörleri ise sıklıkla infiltrasyonla giden, lümeni çepeçevre sararak kuşatma eğiliminde olan tümörlerdir ve sıklıkla obstrüksiyon bulguları, dışkılama alışkanlığında değişiklik ya da hemotekezya gibi klinik durumlarla ortaya çıkarlar (11,14).

Karaciğer metastazı olan evre IV hastalarda yapılmış bir çalışmada, sağ kolon kanserlerinin metastazları sıklıkla karaciğerin sağ lobuna olurken; sol kolon kanserinin metastazları homojen olarak dağılmaktadır. Bu farklılığın nedeni de tam olarak anlaşılamamakla beraber sağ ve sol kolonun farklı embriyolojik kökenlerden gelmesi ve tümör patogenezinin farklı olması nedeni ile kaynaklanabileceği düşünülmektedir (15).

Son zamanlarda bahsedilen bu embriyolojik, anatomik, histopatolojik ve genetik farklılıklar nedeni ile sağ ve sol kolon kanserleri arasında klinik, sağ kalım ve prognoz açısından farklılıklar olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Literatürde genellikle sağ kolon kanserlerinin genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranlarının düşük olduğuna yönelik birçok veri bulunmaktadır (9,11).

Bazı çalışmalarda metastatik kolorektal kanserde standart kullanılan tedavi rejimi olan FOLFİRİ (5-FU ve folinik asite irinotekan eklenmesi)'ye cetuksimab eklenmesinin; sol kolon kanserlerinde belirgin etkili olduğu genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımı belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir. Aynı tedavinin sağ kolon kanserlerinde kısıtlı faydası olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tümör lokalizasyonunun prognozu etkilediği gibi, özellikle metastatik hastalıkta tedavi kararını da etkileyebileceği düşünülmektedir. Sağ kolon ve sol kolon arasındaki prognoz ve tedavi yanıtı ile ilgili bu farklılık metastatik kolorektal kanser olgularında daha iyi bilinmekte iken, adjuvan tedavi alan hastalarda tümör yerleşiminin nüks ve prognoz üzerine etkisi ile ilgili yeterince çalışma yoktur (9,16).

Çalışmamızın amacı, Evre 3 Kolon kanseri tanılı adjuvan kemoterapi alan hastalarda tümör lokalizasyonunun, nüks oranı ve genel sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmektir. Bizim bu çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen Evre 3, opere, adjuvan kemoterapi alan hastaların; retrospektif olarak incelenerek nüks, prognoz ve sağ kalım oranlarının belirlenmesi ve tümör lokalizasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kolon Anatomisi

Ortalama 1,5 metre uzunluğunda olan kalın bağırsaklar, ileumun sonundan başlar ve anüse kadar uzanır. En geniş yeri başlangıcındaki çekum bölümü olup, anüse doğru giderek çapı azalır (10).

Çekum, kalın bağırsağın ilk parçasıdır ve sağ fossa iliakada bulunur. Uzunluğu 6 cm, genişliği ise 7,5 cm kadar olup kolonun en geniş kısmıdır. Geniş bir lümeneye sahip olması ve duvarının ince olması nedeni ile intestinal obstrüksiyonlarda kolonun en sık perforasyon olan kısmıdır (10).

Çıkan kolon, çekumun üst kenarından başlar yukarıda karaciğerin sağ lobunun alt yüzeyinde sola ve öne doğru kıvrılarak transvers kolon olarak devam eder. Bu bölge hepatik fleksura olarak adlandırılır. Çıkan kolon arka yüzü hariç, her tarafı peritonla örtülü olup, uzunluğu yaklaşık 15 cm'dir (10).

Transvers kolon, hepatik fleksuradan splenik fleksuraya kadar uzanan kolonun en uzun ve en hareketli bölümüdür. Uzunluğu yaklaşık 50 cm olup, kişiler arasında varyasyon gösterebilmektedir (10).

İnen kolon, yaklaşık 25 cm uzunluğundadır. Splenik fleksuradan başlayıp sigmoid kolona kadar uzanır. Çıkan kolona göre daha dardır ve daha derinde lokalizedir (10).

Sigmoid kolon, inen kolonun bittiği yerden başlar ve pelvis minör de yaklaşık 40 cm uzunluğunda bir kavis çizer. 3. sakral vertebra seviyesinde rektum ile devam eder (17). Tamamı peritonla örtülüdür (10).

Yaklaşık 12 cm uzunluğunda olan rektum, 3. sakral vertebra hizasından başlar. Aşağı ve arkaya doğru uzanan rektum, diafragma pelvisten geçerek 3 - 4 cm uzunluğundaki anal kanalı oluşturarak anüste sonlanır (10,17).

Kalın barsaklar superior ve inferior mezenterik arterlerden beslenirler. Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 sağ tarafı superior mezenterik arterin dalları ile, transvers kolonun 1/3 sol tarafı, inen kolon ve sigmoid kolon inferior mezenterik arterin dalları ile beslenir. Rektum ve anal kanal esas olarak inferior mesenterik arterin devamı olan superior rektal arter ile beslenir.

Kolonun venöz dönüşü bu arterler ile eş giden ve aynı isimlere sahip venlerle olur. Superior ve inferior mesenterik venler, vena linealis ile birleşerek portal sistemi oluştururlar (10,17).

Kalın barsakların lenfatik drenajı, nodi mesenterica superior ve nodi mezenterica inferiorda toplandıktan sonra cisterna chyli aracılığı ile venöz sisteme dökülür (18).

## **2.2. Histoloji – Fizyoloji - Embriyoloji**

Kalın barsak duvarı temel olarak dört farklı tabakadan oluşmaktadır. Bunlar içten dışa doğru; mukoza, submukoza, muskularis propria ve serozadır. Mukoza da epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olarak 3 tabakada incelenir (19).

Mukozal yüzey tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitle döşeli olup goblet hücreleri, emici hücre ve az sayıda enteroendokrin hücre içerir. Bu tabaka kalın barsağın başlıca fonksiyonu olan su Emilimi, dışkı oluşturulması ve mukus üretimi için çok uygun bir yapıya sahiptir (19).

Lamina propria da bol miktarda bulunan lenfoid hücreler ve nodüller çoğunlukla submukozanın içine kadar uzanır. Muskularis mukoza, kapiller ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir liflerini içerir (19).

Kolonun submukoza tabakası, lamina propria ile benzer hücresel içeriğe sahip olup nöral plexus (Meissner) ve gevşek bağ dokudan oluşmuş bir tabakadır (19).

Tunika muskularis, içte sirküler dışta longitudinal kas tabakalarından oluşmuştur ve bunlar arasında myenterik plexus (Aurbach) mevcuttur (19).

Tunika seroza kolonun en dış tabakası olup, tek sıralı yassı epitel (mezotelyum) ile örtülüdür. Kan damarları ve lenfatikleri içerir. Karın boşluğunda seroza, mezenterler (her iki yanı mezotelyum ile döşeli ince zarlar) ve periton ile devamlılık gösterir (19).

Pleksuslar epitel tabakası yakınında ve düz kas tabakası içinde bulunan sinir sonlanmalarından barsak içeriğinin bileşimine (kemoreseptör) ve barsak duvarının genişleme derecesine (mekanoreseptör) ilişkin bilgileri alan bazı duyuşal nöronlar içerir. Bu plexuslar kolon ve ince barsak salgılarında, düz kasların kasılmasında önemlidir (19).

Gelişimin 4. haftasında embriyonun büyümesi ile beraber sefalokaudal ve lateral yönlerde kıvrılması sonucunda endodermle döşeli vitellüs kesesinin bir bölümü embriyo bedeni içinde kalarak primitif bağırsak oluşturur. Primitif bağırsak sırası ile faringeal bağırsak, ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve son bağırsak (hindgut) olmak üzere dört bölümden oluşur. Kalın bağırsaklar embriyolojik olarak orta bağırsak ve son bağırsaktan gelişirler. Çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 proksimal bölümü orta bağırsaktan gelişir. Primitif bağırsağın son bölümü olan son bağırsaktan ise transvers kolonun geri kalan distal bölümü, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum gelişir (20,21).

### **2.3. Kolon Kanseri Epidemiyolojisi**

Kolorektal kanser, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre, tüm kanserler arasında 3. en sık görülen kanserdir. Kanserden ölüm nedenleri arasında yine 3. sıradadır. 2013 verilerine göre ABD’de 142.820 yeni vaka bildirilmiş ve 1 yılda 50.830 kişi kolorektal kansere bağlı kaybedilmiştir (1).

Kolorektal kanserler en yüksek oranda Avusturalya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika’da görülürken; Afrika ve Ortadoğu ülkelerinde en düşük oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (22).

Ülkemizde 2014 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre, kolorektal kanser sıklığı erkeklerde ve kadınlarda 3. sıradadır. Tüm yaş gruplarında insidans erkeklerde yüz binde 22,8; kadınlarda yüz binde 13,8 olarak bildirilmiştir. Erkekler de kadınlara göre yaklaşık 1,5 kat daha sık görülmektedir (2).

Yaş, kolon kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Yaşın ilerlemesi ile kolon kanseri sıklığı arasından doğru orantılı bir ilişki vardır. 40 yaş altında oldukça nadir olup, 40 yaşından sonra kolon kanseri gelişme riski artmaya başlar ve her dekatta katlanarak artar (23).

## **2.4. Kolon Kanseri Etyolojisi**

Kolon kanseri risk faktörleri arasında diyet, çevresel faktörler, hastada adenom ya da karsinom öyküsü, aile öyküsü, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi predispozan hastalıkların varlığı sayılabilir (24).

### **2.4.1. Yaş**

Kolon kanseri insidansı 45 yaşından sonra artar ve %90'ı 50 yaş üzerinde kişilerde görülür (14).

### **2.4.2. Diyet**

Epidemiyolojik çalışmalar yağdan zengin diyet ve kırmızı etin kolorektal adenom ve kanser riskini arttırdığı, meyve, sebze ve lifli gıdaların ise riski azalttığını göstermiştir. Ancak prospektif çalışmalarda adenomatöz poliplerin tekrarlaması ile diyet arasında bir ilişki gösterilememiştir (14).

Sınırlı sayıda çalışmada antioksidan vitamin olan A, C, E ve beta karotenin kolon kanseri riskini azalttığı gösterilse de; prospektif kontrollü çalışmalarda herhangi bir yararı gösterilememiştir (14,25).

Birçok çalışma etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte; asetilsalisilik asit ve non-steroidal anti inflamatuvar ilaçların prostaglandin sentezini azaltarak kolon kanseri insidansını %22-33 oranında azalttığı bilinmektedir (14,25).

### **2.4.3. Genetik faktörler ve aile öyküsü**

#### **2.4.3.1. Familial adenomatöz polipozis coli**

Kolon boyunca binlerce adenomatöz polip görüntüsü ile karakterize, otozomal dominant kalıtım gösteren ve bir tümör supresör gen olan adenomatöz polipozis coli (APC) geninde mutasyonla karakterize nadir görülen bir klinik durumdur. Eğer polipozis coli 40 yaşından önce cerrahi ile tedavi edilmezse hastaların hemen hemen hepsinde kolorektal kanser gelişmektedir (24,26).

Yumuşak doku ya da kemik tümörlerinin varlığı, retinal pigment epitelinde hipertrofi, mezenterik desmoid tümörler; kolon polipleri ile birlikte Gardner Sendromu olarak bilinen bir polipozis alt grubu ile karakterizedir. Merkezi sinir



sisteminde polipozis koli ye eşlik eden malign tümörlerin görülmesi Turcot Sendromu olarak bilinmektedir (24).

Anne ve babada polipozis koli varlığı bilinen kişilerde bu premalign hastalığın görülme riski %50 olup; bu kişiler en az 35 yaşına kadar yıllık rektosigmoidoskopi ile yakından izlenmelidir. Polipozis koli tanısı alan hastalarda birincil tedavi ve koruma yöntemi kolektomidir (24).

#### **2.4.3.2. Herediter non-polipozis kolon kanseri**

Lynch Sendromu olarak da bilinen kalıtsal non-polipozis kolon kanseri (HNPCC) otozomal dominant olarak kalıtılır ve tüm kolon kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur (14,24).

Lynch Sendromu sıklıkla en az iki jenerasyonda kolon ya da endometrium kanseri gelişen ve onlardan en az birinin 50 yaşından önce tanı aldığı en az üç bireyin var olduğu aile hikayesi ile tanımlanır (24).

Normalde yeni replike olmuş DNA dizilerini düzeltmekle sorumlu olan DNA tamir genlerindeki mutasyonlar sonucu (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) Lynch Sendromu ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonlar nedeni ile DNA replikasyonunda hatalar ortaya çıkmakta ve mikrosatellit adı verilen kısa tekrarlayan anormal DNA dizileri ortaya çıkmaktadır. Bu durum mikrosatellit instabilite olarak tanımlanmaktadır. Sonuç olarak anormal hücre büyümesi ve tümör gelişimi görülmektedir (13,24).

Patogeneizde mikrosatellit instabilitenin olduğu Lynch Sendromunda sağ kolon tutulumu insidansı daha fazladır (27,28).

#### **2.4.3.3. Sporadik kolorektal kanser**

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %20'sinde ailede kolorektal kanser öyküsü vardır. Ailede kolorektal kanser öyküsü ve adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde kolorektal kanser riski normal popülasyona göre 2-4 kat artmıştır (14,24).

#### **2.4.4. İnflamatuvar barsak hastalığı**

Ülseratif kolitte daha fazla olmakla birlikte, inflamatuvar barsak hastalıklarında kolon kanseri görülme riski artmıştır. Kolon adenokarsinom riski ülseratif kolit ve Crohn hastalığının başlangıcından 7-10 yıl sonra ortaya çıkmaya başlar. Kümülatif risk 20 yıldan sonra %5-10; 30 yıldan sonra %20'dir (14,24,25).

Uzun süreli kolit, yaygın tutulum, ailede kolorektal kanser öyküsü olması gibi durumlarda risk daha fazladır. Hastalık süresi 10 yılı geçenlerde 2 yılda bir düzenli kolonoskopik takip önerilmektedir (25).

#### **2.4.5. Diğer risk faktörleri**

Sigara içimi ile kolorektal adenom ve karsinom gelişimi riskinin arttığı bilinmektedir (14,24).

Obezitenin kolon kanseri riskini arttırdığı, fiziksel aktivitenin de kolon kanseri riskini azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (25,29)

DM (Diyabetes Mellitus) ve insülin direnci olanlarda kolorektal adenom ve buna bağlı karsinom gelişme riskinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14,24,30).

Kolesistektomi yapılan hastalarda, özellikle sağ kolon gelişme riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (31).

Akromegali tanılı hastalarda kolon adenomu ve kolon kanseri riskinin arttığı bilinmektedir. Kolon poliplerinden sıklıkla hiperplastik polip izlenir ve en çok inen kolon tutulumu izlenmektedir (32,33).

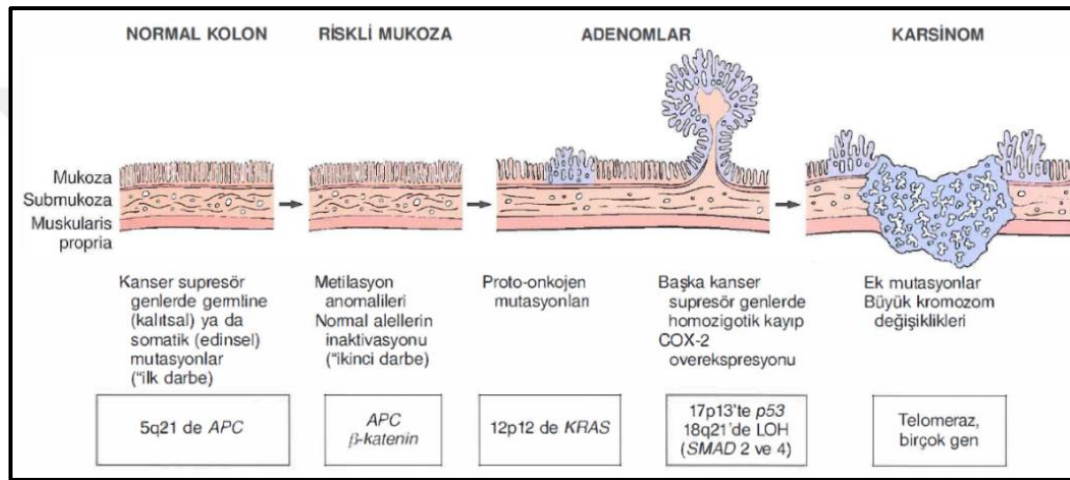
### **2.5. Kolon Kanserinde Patogenez**

Kalın barsak kanserlerinin büyük bir çoğunluğunu (%98) adenokarsinomlar oluştururlar. Kolorektal karsinomlar hemen hemen her zaman adenomatöz bir polip zemininden gelişirler (13).

Kolonda adenokarsinom gelişiminde birden fazla sayıda mutasyonun aşamalı olarak görüldüğü temel olarak iki yol vardır (13).

Adenom-karsinom sekansı olarak da adlandırılan ve sporadik kolon kanserlerinin yaklaşık %80'inde görülen APC/B-cathenin yolu; bir seri onkogen ve tümör baskılayıcı gende mutasyonların aşamalı olarak gerçekleşmesi ve

birikimine neden olan bir kromozomal dengesizlik ile karakterizedir (Şekil 2.1) (13,34). Bu yolak öncelikle Adenomatöz Polipozis Coli (APC) geninde mutasyon ile başlayan, KRAS onkogen aktivasyonu ile devam eden ve bir tümör supresör gen olan p53'de mutasyon ile sonuçlanır. Kromozomal instabilite olarak adlandırılan bu yolakta ayrıca birçok genetik ek mutasyonların da rol oynadığı gösterilmiştir. Sporadik vakaların çoğunda izlenen APC geninde mutasyonla başlayan bu yolak ayrıca Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) sendromunu ile de yakından ilişkilidir (13,35).



**Şekil 2.1.** Kolonda adenokarsinom gelişimi [Robbins Basic Pathology, 9. Baskı'dan alınmıştır (34)].

DNA tamir genlerinde inaktivasyon ile ilişkili olan ikinci yol ise sporadik vakaların yaklaşık %10-15'inde saptanmıştır (13). Bu yolla gelişen kolorektal kanserlerde en olası ve en önemli başlangıç noktası DNA tamir genlerinde inaktivasyon sonucu DNA tamirinde meydana gelen aksaklıklardır. Adenom karsinom sekansından farklı olarak tanımlanmış morfolojik değişiklikler yoktur (13). Beş DNA tamir geninden (MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2) birinde meydana gelen kalıtsal mutasyonlar Herediter Non-polipozis Kolon Karsinomu (Lynch Sendromu) ile sonuçlanır (13,35). DNA tamir genlerinin kaybı sonucu, mikrosatellit adı verilen tekrarlayan kısa DNA dizileri meydana gelir. Sonuçta ortaya çıkan mikrosatellit dengesizliği hatalı DNA tamirinin moleküler işaretidir. Bu nedenle kolorektal karsinoma giden bu yol mikrosatellit instabilite (MSI) yolu olarak adlandırılır (13).

MSI ile gelişen tümörler sıklıkla proksimal kolonda lokalize oldukları ve az diferansiye tümörler oldukları gösterilmiştir. İki yolaktaki patogenezin beraberde görülerek kolon adenokarsinomu gelişiminde rolü olabileceği gösterilmiştir (28).

Sol kolon tümörleri patogenezinde (Transvers kolon 1/3 sol tarafı, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon, rektum) sıklıkla adenom-karsinom sekansı izlenirken; sağ kolon tümörleri (çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura, transvers kolon 2/3'ü) patogenezinde mikrosatellit instabilite daha ön plandadır. Bu moleküler farklılıklar sağ ve sol kolon tümörlerinin farklı klinik davranışları olabileceğini düşündürmüştür ve genel olarak sağ kolon tümörlerinin daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (36).

## **2.6. Kolon Kanseriinde Klinik Bulgular**

Kolorektal kanserler yıllarca asemptomatik kalabilirler. Halsizlik, karın ağrısı, değişen barsak alışkanlıkları gibi semptomlar kolorektal kanserin ilk bulguları olabilir. Sinsi bir şekilde gelişen semptomlar tanının konmasından önce aylarca hatta bazen yıllarca mevcuttur (13,14).

Semptomlar genellikle kanserin lokalizasyonuna bağlıdır. Sağ taraf kolon kanserleri genellikle kronik kan kaybına neden olurlar; bunun sonucunda halsizlik, yorgunluk ve demir eksikliği anemisi ile kendini gösterirler. Sağ kolon çapının geniş olması ve fekal içeriğin sıvı olması nedeni ile sağ kolon tümörlerinde obstrüksiyon sık olarak beklenen bir bulgu değildir (14). Kadınlarda demir eksikliği anemisi sıklıkla jinekolojik nedenlere bağlı ortaya çıksa da; demir eksikliği anemisi olan erkek hastalarda ve postmenopozal kadın hastalarda kolorektal kanserler ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (13).

Sol kolon kanserlerinde ise; sol kolon çapının daha dar olması ve fekal içeriğin daha katı olması nedeni ile hastalar sıklıkla karın sol alt kadranda kolik tarzda karın ağrısı veya obstrüksiyon bulguları ile başvurabilirler. Konstipasyon, artmış dışkılama sıklığı, parça parça dışkılama gibi semptomlar görülebilir. Dışkıda çizgi şeklinde kanama görülebilir (14).

Rektal kanserlerde hastalarda tenezm, acil dışkılama isteği ve tekrarlayan hemotekezya atakları sık görülen bulgulardandır (14).

Kolon kanserleri nadiren kitleye bağı kolonik obstrüksiyon bulguları ile hekime başvurabilirler. Hastaların bir kısmında bulantı, kusma, abdominal distansiyon, kramp tarzında karın ağrıları, gaz gaita çıkaramama gibi semptomlar görülebilmekte ve ileus nedeni ile acil operasyon gerekebilmektedir (37,38,39).

İlerlemiş hastalar dışında erken evre kolorektal kanserli olgularda fizik muayene genellikle normaldir (14).

2011-2014 yılları arasından yapılan 388 hastalık bir çalışmada kolon kanseri tanısı alan hastaların; %37'si rektal kanama, %34'ü karın ağrısı, %23'ü anemi %1,9'u başka nedenle çekilen PET'de kolonda hipermetabolik tutulum olması ve %1,3'ü bağırsak alışkanlığında değişiklik ile başvuran hastalardan oluşmuştur. Kolorektal kanserler nadir olarak da diğer organ metastazlarına bağı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, santral sinir sistemi bulguları, hematüri gibi semptomlarda tanı alabilmektedir (39).

Bütün kolorektal tümörler çevre dokulara direkt olarak invazyon ile ya da lenfatikler ve kan damarları yolu ile metastaz ile yayılırlar. En sık metastaz yaptığı bölgeler sıklık sırasına göre bölgesel lenf ganglionları, karaciğer, akciğerler ve kemiklerdir. Bunları periton boşluğunun serozal membranları gibi diğer bölgeler izler (13).

## **2.7. Tanıda Kullanılan Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.7.1. Laboratuvar bulguları ve tümör markerları**

Tam kan sayımı yapılması ve demir eksikliği anemisi saptanması kolorektal kanser için uyarıcı olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ileri evre kolorektal kanser ve karaciğer metastazı için şüphe uyandırır (14).

Tümör markerları olan Karsinoembriyonik Antijen (CEA) ve Karbonhidrat Antijen 19-9 (Ca 19-9) kolorektal karsinom takibinde kullanılabilmektedir.

CEA sensitivitesi yapılan bir meta-analizde %46 bulunmuştur. Ayrıca CA 19-9'un sensitivitesi daha düşük olarak bulunmuştur (40). CEA kolorektal kanser dışında gastrit, peptik ülser, karaciğer hastalıkları, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, alkol kullanımı, diğer birçok durumda da yükselebilmektedir (41,42). Sensitivitesinin düşük olması ve diğer birçok durumda yükselebilmeleri nedeni ile tanıda tümör markerlarının kullanımı önerilmemektedir. Ancak, kolorektal kanser

tanısı almış hastalarda cerrahi öncesi prognozun öngörülmesinde ve postoperatif dönemde hasta takibinde sıklıkla CEA, CA 19-9 seviyeleri kullanılmaktadır (43). Preoperatif dönemde CEA düzeyi 5 ng/ml'den yüksek olması prognozun kötü olduğunu gösterir. Tümörün tam rezeksiyonu sonrasında CEA seviyesi normal düzeye dönmesi beklenir, devam eden yükseklikler tümör rezidüsünü veya tespit edilmemiş bir metastaz varlığını düşündürür (14).

### **2.7.2. Kolonoskopi**

Kolonoskopi, kolorektal kanser tarama ve tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. 50 yaş üstü tüm erkek ve kadınlara kolorektal kanser taraması için kolonoskopi önerilmektedir (44). Kolonoskopi poliplerin tanı ve tedavisi, izlenen lezyonların lokalizasyonu, görülen lezyondan patolojik tanı için biyopsi imkanı sağlaması gibi avantajları vardır (14).

### **2.7.3. Baryumlu kolon grafisi**

Kolonoskopiye göre daha uygulanabilir ve daha kolay yapılabilir olması nedeni ile kullanılabilmektedir. Ancak tanı değeri kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografi kolonografiye göre daha düşüktür. Baryumlu kolon grafisi ile tespit edilen polipler ve olası lezyonların kesin tanı ve tedavisi için kolonoskopi önerilmektedir (47).

### **2.7.4. Bilgisayarlı tomografik kolonografi**

Sanal kolonoskopi olarak da tanımlanan bilgisayarlı tomografik kolonografi, kalın barsağın kesitler halinde görüntülenmesi için kullanılan yeni bir yöntemdir. Baryumlu kolon grafisinden daha sensitif olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kolonda tam obstrüksiyon, hastanın tolere edememesi gibi teknik nedenlerle kolonoskopinin yapılamadığı durumlarda önerilmektedir. Ancak kolonda kitlenin mevcut olduğu durumlarda patolojik tanı için yine de kolonoskopi gerekmektedir (14,47).

### **2.7.5. Diğer görüntüleme yöntemleri**

Kolorektal kanser tanısı almış hastalarda özellikle evreleme için bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır. Uzak organda metastatik tutulumların belirlenmesi, lenf nodu tutulumlarının belirlenmesi, tümörün komşu organları ile ilişkisinin belirlenmesi hakkında bilgi verir (14).

Özellikle rektal kanserler için, pelvik MR veya endorektal ultrasonografi yapılması rektal duvar penetrasyonu ve pararektal lenf nodlarının değerlendirilmesini sağlar. Tedavi öncesi operasyon yöntemi seçiminde ve neoadjuvan tedavi kararında yararlıdır (14).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kolorektal kanser nükslerinin saptanmasında ve tedavi takibinde oldukça yararlıdır. Günümüzde primer tümörün evrelemesinde kolorektal kanserler için rutin önerilmemektedir (14).

### **2.8. Kolon Kanseri Patolojisi**

Kalın barsak kanserlerinin büyük bir çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturmaktadır (%98). Ayrıca skuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümörler, adenoskuamöz karsinomun yanı sıra nadiren sarkom ve lenfomalar gibi nonepitelyal tümörlerde görülebilmektedir (13).

Kolorektal karsinolar hemen her zaman adenomatöz bir polip zemininden ortaya çıkarlar (13,24). Polip, mukoza yüzeyinde gözlenen belirgin çıkıntıdır ve patolojik olarak neoplastik olmayan hamartomatöz polip, hiperplastik polip ya da neoplastik olabilen adenomatöz polip olarak sınıflandırılabilir. Poliplerin büyük bir kısmı semptom vermez ve klinik olarak belirlenemezler (24).

Klinik olarak adenomatöz poliplerin kansere dönüşme olasılığı lezyonun genel görünüşüne, histolojik özelliğine ve boyutuna bağlıdır. Adenomatöz polipler saplı (pedünkül) ve sapsız (sesil) olabilirler. Kanserler daha çok sesil poliplerden gelişmektedir. Histolojik olarak adenomatöz polipler; tubüler, villöz ya da tubülovillöz olabilmektedirler. Villöz adenomlar genelde sesil yapıda olup, çapları 10 cm'e kadar ulaşabilmektedir. Malign olma olasılığı yaklaşık 3 kat daha fazladır. Ayrıca kalın barsaktaki bir polipoid lezyonun boyutu arttıkça invaziv kanserle ilişkili olma riski artmaktadır. Adenomatöz poliplerin belirlenmesini

takiben eşlik eden senkron polipler olabileceği için kolonun tamamının kolonoskopik olarak görüntülenmesi önerilmektedir (13,24).

Kolorektal karsinomların yaklaşık %50'si inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda; yaklaşık %25'i çekum ve çıkan kolonda yer almaktadır. Geriye kalanlar çeşitli lokalizasyonlarda dağılmaktadır. Bütün kolorektal karsinomlar in situ lezyonlardan gelişmelerine rağmen, değişik morfolojik yapılara sahiptirler. Proksimal kolon tümörleri polipoid ve mantarimsı kitleler olarak büyüme eğilimindedirler. Klinik olarak nadiren obstrüksiyona sebep olurlar. Distal kolon tümörleri ise duvarı çevreleyen, anüler lezyonlardır ve barsağı halka şeklinde çevreleyerek lümeninde daralmaya neden olurlar (13).

Makroskopik görünümünden bağımsız olarak tüm kolon kanserleri mikroskobik olarak benzer yapıdadır. Birçok tümör müsin üretir ve üretilen müsin glandların lümenlerine ya da barsak duvarlarını boydan boya geçebildiği için kanserin ilerlemesini hızlandırarak prognozu kötüleştirir (13,46). İyi diferansiyeden undiferansiye olana kadar tüm kolon karsinomları gerçekte anaplastik kitlelerdir (13).

## **2.9. Kolon Kanserinde Evrelendirme**

Kolon kanserinin en önemli prognostik göstergesi tanının konduğu andaki tümörün yayılım aşamasıdır. Tedavi seçimi ve prognoz açısından tanı anında evreleme oldukça önemlidir (13).

Kolon kanseri evrelemesinde günümüze kadar temel olarak 3 farklı evrelendirme şeması kullanılmıştır. Bunlar; Dukes sınıflaması, Astler-Coller sınıflaması ve TNM sınıflamasıdır (3,47,48). Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği'nin (UICC) tümör derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazlarının değerlendirilmesi ile hazırladığı TNM sınıflandırması daha ayrıntılı bir sınıflandırma olup, günümüzde artık Dukes ve Astler-Coller sınıflandırmaları terkedilmiş, TNM evrelendirmesi kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan TNM evrelemesi aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 2.1.) (3,4).



### **Primer Tümör (T)**

**TX:** Primer tümör değerlendirilemez

**T0:** Primer tümör kanıtı yok

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

**T1:** Tümör submukozaya invaze

**T2:** Tümör muskularis propriaya invaze

**T3:** Tümör subserozaya veya nonperitonealize perikolik veya perirektal dokulara invaze

**T4:** Tümör direkt olarak diğer organ veya yapılara invaze ve/veya visseral periton perforasyonu

**T4a:** Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiştir.

**T4b:** Tümör diğer organ ya da yapıları doğrudan invaze etmiştir ya da yapışıktır

### **Bölgesel Lenf Nodları (N) :**

**NX:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

**N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1:** 1-3 bölgesel lenf nodu metastazı

**N1a:** 1 bölgesel lenf nodu metastazı

**N1b:** 2-3 bölgesel lenf nodu metastazı

**N1c:** Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada, mezenterde veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda tümör depozitleri olması

**N2:** 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

**N2a:** 4-6 bölgesel lenf nodu metastazı

**N2b:** 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

### **Uzak Metastaz (M):**

**MX:** Uzak metastaz değerlendirilemez

**M0:** Uzak metastaz yok

**M1:** Uzak metastaz var

**M1a:** 1 organ metastazı (Örn: Karaciğer, akciğer, over)

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

**Tablo 2.1.** TNM Evrelemesi.

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

**Histolojik Evre (Grade):**

**GX:** Evre değeriendirilemez

**G1:** İyi diferansiye

**G2:** Orta derecede diferansiye

**G3:** Kötü diferansiye

**G4:** Diferansiye olmamış

## **2.10. Kolon Kanserinde Tedavi**

### **2.10.1. Cerrahi tedavi**

Kolon ve rektum kanserinde rezektabl lezyonları olan ve genel anesteziyi tolere edebilen tüm hastalarda tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Cerrahiye uygun olmayan bazı hastalar dışında tedavide ana amaç; primer tümörün bölgesel lenf bezleriyle birlikte genişletilmiş olarak çıkarılmasıdır. Tümörün ince barsak, mide, mesane, uterus, vagina gibi organlara invazyonu rezeksiyon kararının değiştirmez. Evreleme için en az 12 bölgesel lenf nodu rezeksiyonu gerekli olup adjuvan tedavi kararında yol göstericidir (14,49).

Peritoneal yayılım, batında asit varlığı, çok sayıda hepatik metastaz varlığı ve çok sayıda pulmoner metastaz varlığında palyatif cerrahi yapılabilir. Ancak soliter karaciğer ve akciğer lezyonlarının varlığı durumunda uygun hastalarda küratif amaçlı primer tümör cerrahisine ek olarak metastazektomi yapılabilmektedir (14,50,51).

Çekum ve çıkan kolon kanserlerinde sağ hemikolektomi, transvers kolon kanserlerinde genişletilmiş sağ hemikolektomi veya transvers kolektomi, splenik fleksura ve inen kolon kanserlerinde sol hemikolektomi, sigmoid kolon kanserlerinde sigmoid kolektomi veya sol hemikolektomi sıklıkla yapılan standart cerrahi tekniklerdir (49).

Rektal kanserlerde onkolojik kür sağlamak ve genel sağ kalım süresini uzatmak önemli olsa da, anal sfinkter fonksiyonunu korumakta oldukça önemlidir. Rektum kanserinde cerrahi yaklaşım, tümörün anal sınır üzerindeki seviyesine, çapına, penetrasyon derinliğine ve hastanın genel durumuna göre değişmektedir (52).

Klinik yaklaşımı belirlemede endorektal ultrasonografi veya MR oldukça önemlidir. Nod pozitif ve T3 ve üstü rektum kanserlerinde lokal nüks riskinden dolayı neoadjuvan kemoradyoterapi önerilmektedir. Küçük mobil anal sınıra 8 cm'den yakın olup, iyi diferansiye T1 veya T2 tümörü olan dikkatli seçilmiş olgularda transanal eksizyon yapılabilir. Diğer tüm rektal kanserli olgular, tümörün anal sınıra uzaklığı ve tümörün lokal yayılım genişliğine göre kolorektal anastomozlu low anterior rezeksiyon veya kolostomili abdominoperineal rezeksiyon gerektirir. Low rezeksiyonlar kolostomiden kurtulmasına rağmen,

bunlarda cerrahi sonrası erken komplikasyonlar (sızıntı, darlık); defekasyon şikayetlerinde artış görülebilmektedir. Unrezektabl rektal kanserlerde stent yerleştirilmesi gibi çeşitli palyatif yöntemler ile hasta rahatlatılabilir (14).

## **2.10.2. Kolon kanserinde sistemik kemoterapi**

### **2.10.2.1. Evre I kolon kanseri**

Lokalize kalma eğilimi nedeniyle cerrahi tedavi ile yüksek kür elde etme şansı vardır. Beş yıllık sağkalım oranlarının çok iyi olması nedeni ile (%90-100) adjuvan tedavi önerilmez (14,53).

### **2.10.2.2. Evre II kolon kanseri**

Evre 2 kolon kanserinde beklenen 5 yıllık sağkalım oranı %66-80'dir (14,54). Evre 2 kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin yararı yapılan kontrollü çalışmaların çoğunda gösterilememiştir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği evre 2 kolon kanserin hastalarında adjuvan kemoterapinin rutin kullanımını desteklememektedir. Ancak Evre 2 olup nüks riski yüksek olan (Perforasyon öyküsü, T4 hastalık varlığı, az diferansiye histoloji, 12'den az lenf nodu örnekleme) hastaların adjuvan tedaviden yarar gördüğü ve mortalitenin ve 5 yıllık hastalıksız sağ kalımın anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (6,14,55).

### **2.10.2.3. Evre III kolon kanseri**

Adjuvan kemoterapinin faydaları Evre 3 kolon kanserinde net olarak ortaya konulmuş olup, bu evredeki hastalarda standart olarak kullanılmaktadır. Sadece cerrahi rezeksiyon ile beklenen 5 yıllık sağkalım %30-50'dir. Postoperatif adjuvan kemoterapi genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı %30 kadar anlamlı derecede arttırmaktadır ve tüm hastalara önerilmektedir (14).

1980'li yıllarda adjuvan kemoterapinin faydalarının anlaşılmasıyla flurourasil bazlı kombinasyon tedavilerin adjuvan kemoterapide kullanılmalarının faydaları gösterilmiştir. Evre 3 kolon kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı 1-3 lenf nodu tutulumu olanlarda %73,4; 3'den fazla lenf nodu tutulumu olanlarda %67,4'dür (56). Oksaliplatin adjuvan tedavi kombinasyonunda kullanılan önemli

bir ajandır. Birçok çalışmada oksaliplatin-fluorourasil-leucovorin (FOLFOX) kombinasyonunun; tek başına fluorourasil-leucovorin kullanımına oranla etkinliğinin belirgin oranda yüksek olduğu gösterilmiştir. Oksaliplatin eklenmesi çoğu reversibl olmak üzere diyare ve duyuşal nöropati insidansını arttırır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla FOLFOX Evre 3 hastalarda en sık tercih edilen tedavilerden biri haline gelmiştir (14,57,58).

Kapesitabin intravenöz infüzyon gerektirmeyen oral yolla kullanılan bir 5-FU analogudur. Yapılan güncel çalışmalarda oral kapesitabin ile oksaliplatin (CAPEOX) kombinasyonunda oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Evde 3 hastalarda adjuvan tedavide oral kapesitabin-oksaliplatin kombinasyonu ile fluorourasil-leucovorinin doğrudan karşılaştırmasında 74 aylık takiplerde genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım CAPEOX alan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. CAPEOX alan hastalarda el ayak sendromu, nörotoksisite, trombositopeni sıklığı fluorourasil grubuna göre daha yüksek bulunmuş ayrıca 65 yaş üzerinde daha yüksek oranda diyare ve dehidrasyon izlenmiştir. Etkinliği kanıtlanması nedeni ile CAPEOX kemoterapi protokolü Evre 3 kolon kanserli hastaların adjuvan tedavisinde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (14,59,60,61).

Evre 3 kolon kanserinde operasyon sonrası adjuvan kemoterapi verilme zamanı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Operasyondan 6-8 hafta sonra genellikle tedavi başlanmaktadır. Cerrahi sonrasında yara iyileşmesinin beklenmesi bunun en önemli nedenidir. Laparoskopik cerrahi sonrası yara iyileşmesi daha erken dönemde olduğundan postoperatif dönemde daha kısa sürede adjuvan kemoterapi başlanabilmektedir (62,63). Adjuvan tedavi başlanmasında gecikmenin; mortalite ve hastalık nüksünü arttırdığı büyük bir meta-analizde gösterilmiştir (64).

#### **2.10.2.4. Evre IV kolon kanseri**

Hastaların yaklaşık %20'si tanı anında metastatik olup, hastaların bir kısmında (özellikle soliter karaciğer ve akciğer metastazı olanlarda) kürable cerrahi rezeksiyon yapılabilmektedir. Metastatik kolorektal karsinomlu hastaların önemli bir kısmında kür sağlanamaz ve palyatif sistemik kemoterapi

uygulanmaktadır. Tedavi edilmeyen olgularda ortalama sağ kalım 12 aydan kısa iken, günümüzde sistemik kemoterapiler ile 24 ayı aşmaktadır (14,65).

Metastatik kolorektal karsinomlu hastalarda günümüzde 5-FU, kapesitabin, irinotekan, oksaliplatin, bevasizumab, setuksimab, panitumumab sıklıkla kullanılan ajanlardır.

Son zamanlarda metastatik hastalıkta FOLFOX veya FOLFIRI rejimleri birçok hastada ilk sırada tercih edilen tedavi rejimleridir. Oral kapesitabin ve oksaliplatin ile kombine edildiği rejimler de kullanım kolaylığı nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır; ancak diyare başta olmak üzere toksisite artışı nedeni ile kapesitabin ile irinotekan beraber kullanılmamaktadır (14,65).

Setuksimab ve panitumumab Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGFR)'e karşı, bevasizumab ise Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF)'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardır. Metastatik kolon kanserinde bu ajanların kemoterapi ile beraber kullanımı tedavi etkinliğini arttırmaktadır. Anti-EGFR ajanlar K-RAS ve N-RAS mutasyonu olmayan hastalarda kullanılmaktadır. Bu yüzden anti-EGFR tedavi düşünülen hastalarda K-RAS ve N-RAS mutasyon analizi yapılmalıdır (14,65,66).

Yeni anti-anjiogenik ajan olan aflibercept in FOLFIRI ile kombinasyonunun sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (67).

Oral kullanılan çoklu tirozin kinaz inhibitörü olan regorafenib de metastatik kolorektal karsinomlu hastalarda mevcut tedaviler ile progresyon sonrasında plaseboya göre sağkalımı arttırdığı gösterildiği için günümüzde tedavi alternatifi olarak kullanılabilmektedir (68).

#### **2.10.2.4.1. Evre 4 kolon kanseri tedavisinde sağ ve sol kolon farklılıkları**

Metastatik kolorektal kanserlerde RAS wild tip popülasyonda; sol kolon kanserlerinin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım oranların, sağ kolon kanserlerine göre anlamlı olarak daha iyi olduğu son zamanlarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. RAS wild tip hastalarda standart tedavi FOLFIRI'ye setuksimab eklenmesinin sol kolon kanserlerinde genel sağ kalımı ve hastalıksız sağ kalımı belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir. Sağ kolon kanserlerinde bu etkinliğin kısıtlı olduğu gösterilmiştir (9,16,69).

RAS wild tip 2159 kolorektal kanser hastasının incelendiği bir meta-analiz de metastatik kolorektal kanserlerde, sağ kolon kanserlerinin genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımlarının, sol kolon kanserlerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca standart kemoterapi rejimine ek olarak anti-EGFR tedavilerinin kullanılmasının sol kolon kanserlerinde genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalıma katkısının, sağ kolon kanserlerine göre belirgin olarak daha üstün olduğu gösterilmiştir (69).

### **2.10.3. Rektum kanserinde neoadjuvan ve adjuvan tedavi**

Kolon kanserine göre; rektum kanserlerinin yeterli cerrahi rezeksiyon sınırının sağlanmasında zorluk nedeni ile tümörlerin lokal rekürrens oranları belirgin olarak daha yüksek ve genel sağ kalım oranları daha düşüktür. Başlangıç taramaları evre I olan rektum kanseri hastalarında ilk olarak cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Hastalıksız sağ kalım oranının arttırdığı ve pelvik nüks oranını azalttığı için tüm evre II ve evre III rektum kanserli olgulara kemoradyoterapi önerilmektedir. Kemoradyoterapinin pre-operatif (neoadjuvan) veya post-operatif (adjuvan) uygulanması ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Preoperatif tedavinin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği, lokal nüks ve toksisitenin daha düşük olduğu ve sfinkter koruyucu cerrahi sayısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle eğer hasta için uygunsa evre II ve evre III rektum karsinomlarında öncelikle neoadjuvan kemoradyoterapi ardından cerrahi tedavi önerilmektedir (14,70,71,72).

### **2.11. Prognoz**

Kolorektal karsinomlu hastalarda hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımı etkileyen en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Tam cerrahi rezeksiyonun ardından sağ kalımı etkileyen diğer prognostik faktörler arasında, tümörün barsak duvarından perikolik yağ dokuya invaze etmesi, tümörün histolojik farklılaşması, perforasyon veya komşu organlara tümör invazyonu, tümörün vasküler dokulara invazyonu gibi durumlar sayılabilir. Ayrıca klinikopatolojik aşamadan bağımsız olarak ameliyat öncesi plazma CEA değerinin yüksek olması; anöploidi ve tümör hücrelerinde kromozom 18 q da

allelık kaybı gibi spesifik kromozom delesyonları olan hastalarda da özellikle evre II hastalıkta yüksek nüks ihtimali ile ilişkilidir. Diğer birçok tümörden farklı olarak kolorektal tümörde prognoz nodal tutulum ve histolojik farklılaşma için ayarlama yapıldığından tümörün boyutundan etkilenmez (13,24,54,73,74).

Sağ kalım oranları farklı çalışmalarda farklı oranlarda bulunsa da; 2017’de yapılmış güncel bir çalışmada tüm evrelerde 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla ortalama %58,2 ve %51,8 olarak bulunmuştur (74).

Kolorektal kanserde klinikopatolojik prognostik faktörlerden aşağıda ayrıntılı olarak bahsedilmiştir:

#### **2.11.1. Evre**

İleri evrelerde hastalarda genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranları belirgin olarak düşüktür. Farklı çalışmalarda oranlar değişmekle birlikte, 3005 hasta ile yapılan güncel büyük bir çalışmadaki evrelere göre 5 yıllık ortalama sağ kalım oranları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2.2) (74).

**Tablo 2.2.** Evrelere göre 5 yıllık ortalama sağ kalım oranları.

| Evre | 5 Yıllık Sağ Kalım |
|------|--------------------|
| 1-2  | %72,1              |
| 3    | %53,8              |
| 4    | %22,6              |

#### **2.11.2. Yaş**

Kolon kanseri insidansı ileri yaşlarda artmaktadır. Birçok çalışmada ileri yaşta kolorektal kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu ve genel sağ kalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir (74,75).

#### **2.11.3. Cinsiyet**

Birçok çalışmada kolon kanserinin erkeklerde daha sık olduğu ve prognozun erkeklerde daha kötü olduğu gösterilmiştir (74).



#### **2.11.4. Serum CEA düzeyi**

Sigara içmeyen sağlıklı bireylerde CEA seviyesi 5 ng/ml altındadır. 5 ng/ml'den yüksek olan serum CEA seviyelerinin, kolorektal tümörler için, tümörün evresinden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. TNM evrelemesinde standart olarak kullanılmamasına rağmen, preoperatif CEA değerinin prognoz tahmininde veya postoperatif dönemde nüks takibinde kullanılması önerilmektedir (54,76,77).

#### **2.11.5. Tümör lokalizasyonu**

Özellikle sol kolon tümörlerinin daha iyi prognoza sahip olduğuna yönelik son zamanlarda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Ancak bazı çalışmalarda anlamlı bir fark bulunmamış; bazı çalışmalarda da sağ kolon kanserlerinin daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla tümör lokalizasyonun özellikle sol kolon tümörlerin daha iyi prognoza sahip olduğu düşünülse de, bu durum henüz netlik kazanmamıştır (78,79,80,81).

#### **2.11.6. Tümörün histolojik tipi ve diferansiasyon derecesi**

Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Yapılan birçok çalışmada iyi diferansiye tümörlerin, kötü diferansiye tümörlere göre daha iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (82,83,84).

Taşlı yüzük hücreli karsinom, müsinöz karsinom gibi histolojik alt tipler klasik adenokarsinoma göre daha agresif seyretmekte ve daha kötü prognozlu oldukları bilinmektedir (46,85).

#### **2.11.7. Perforasyon ve obstrüksiyon**

Birçok çalışmada obstrüksiyon ve/veya perforasyonla prezente olan vakaların daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmekle beraber; bunun aksini gösteren sınırlı sayıda çalışmada bulunmaktadır. Obstrüksiyon ve/veya perforasyon nedeni ile acil cerrahi yapılan vakalarda tümörün daha agresif seyrettiğini ve 5 yıllık sağ kalımın daha düşük olduğunu gösteren birçok çalışma

bulunmaktadır. Dolayısıyla perforasyon veya obstrüksiyonun kolorektal kanser için bağımsız bir prognostik faktör olduğu söylenmektedir (24,86,87,88).

#### **2.11.8. Lokal yayılım**

Tümörün kolonda mukoza ve submukozada sınırlı olması genellikle iyi prognozu gösterir. Tümör serozaya yayıldığında ve peritona ulaşırsa prognoz daha kötüdür. Tümör derinliği arttıkça prognoz kötüleşir (89,90).

#### **2.11.9. Lenf nodu tutulumu**

Lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı kolorektal karsinomlar için en önemli prognostik faktörlerden biridir. Tümör lenf nodlarına yayıldığında 5 yıllık sağ kalım oranları belirgin düşüş gösterir. TNM evrelemesinde de yukarda bahsedildiği gibi tutulan lenf nodu sayısı değerlendirilmektedir. Prognoz ve tedavi kararında oldukça önemlidir (54,91,92).

#### **2.11.10. Lenfovasküler invazyon**

Tümörün ven, küçük venül veya postkapiller lenfatiklere invazyonu operasyon sonrası patolojik incelemede mutlaka değerlendirilmelidir. Lenfatik ve/veya vasküler invazyon olan tümörlerde prognozu daha kötü olduğu gösterilmiştir. Evre II kolon kanserinde lenfovasküler invazyon varlığında yüksek riskli hastalık kabul edilir ve evre II hastalıkta adjuvan tedavi kararının etkilemektedir (93,94,95).

#### **2.11.11. Perinöral invazyon**

Perinöral invazyon genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Birçok çalışmada azalmış sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lenfovasküler invazyonda olduğu gibi evre II kolon kanserinde, tümörün perinöral invazyonu olması yüksek riskli hastalık kabul edilir ve adjuvan tedavi kararını etkilemektedir (93,95).

#### **2.11.12. Tümör çapı**

Çalışmalar kolorektal kanserde primer tümör boyutunun prognostik bir önem taşımadığını göstermektedir. Primer tümör boyutu ile 5 yıllık sağ kalım arasında herhangi bir net ilişki gösterilememiştir (73).

#### **2.11.13. Nöroendokrin hücre varlığı**

Kolorektal adenokarsinomlarda, tümör etrafında fokal ya da dağınık olarak nöroendokrin diferansiasyon olmasının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (96,97).

#### **2.11.14. Anjiogenez**

Neovaskülarizasyon tümör gelişiminde kritik öneme sahiptir. Mikrodamarlarda yoğunluk artışı, VEGF ekspresyonunda artış yeni damar oluşumuna yol açmaktadır. Birçok çalışmada anjiogenezin kötü prognozla ilgisi gösterilse de bazı çalışmalar ve meta analizlerde çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (98).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi kararlarına göre ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışmaya başlamadan önce 11/01/2017 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1).

Çalışmaya Evre III kolorektal karsinom tanılı, operasyon sonrasında adjuvan oksaliplatin – fluorourasil - leucovorin (FOLFOX), oksaliplatin - oral kapesitabin (CAPEOX) veya tek ajan oral kapesitabin almış, 1 Ocak 2017 tarihine kadar adjuvan tedavileri tamamlanmış olan, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde takip edilen, 18 yaşını doldurmuş verilerine ulaşılabilen tüm hastalar dahil edilmiştir.

İlgili hastaların verileri; tanı tarihinden itibaren ölüm tarihlerine kadar veya halen yaşayan hastalar için 1 Ocak 2017 tarihine kadar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tanı tarihi, tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, tümörün TNM evrelerine tümör invazyon derinliği (T), tutulan lenf nodu sayısı (N), lenfovasküler invazyon durumu, eşlik eden DM (Diyabetes Mellitus), HT (Hipertansiyon), KAH (Koroner Arter Hastalığı) varlığı, tümör lokalizasyonu (yukarıda bahsedildiği gibi sağ veya sol kolon), aldığı adjuvan kemoterapi, nüks durumu, eğer nüks varsa nüks tarihi, nüks sonrasında eğer aldıysa 2. sıra kemoterapi, RT (radyoterapi) alıp almadığı ve hastaların son klinik durumları retrospektif olarak incelendi ve kaydedildi. Hastaların son durumları remisyonda yaşayan hastalar, nüks hastalık olup yaşayan hastalar ve ex olan hastalar olarak kategorilendirildi ve kaydedildi. Hastaların takip süreleri tanı tarihinden ölüm tarihine kadar ya da yaşayan hastalar için tanı tarihi ile 1 Ocak 2017 tarihi arası olarak belirlendi.

Literatürdeki daha önceki benzer çalışmalarda da olduğu gibi hastalar gruplandırılırken; çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolon tümörleri sağ kolon; splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum tümörleri de sol kolon tümörleri olarak tanımlanmıştır (8,9).

Hastalarla ilgili bilgilere, hastane dosya arşivi ve hastane veritabanı kullanılarak ulaşıldı. Son kontrol tarihleri 6 aydan daha önce olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların tanı tarihleri, patoloji rapor tarihleri olarak

alındı. Hastaların tanı tarihindeki yaşları kaydedildi. Ölen hastaların ölüm tarihlerine ve ölüm bilgilerine Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi veritabanı kullanılarak ulaşıldı.

Genel sağkalım süresi (GSK), hastanın tanı anından ölüm tarihine kadar ya da son durumu yaşıyor ise tanı anından 01.01.2017'ye kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalısız sağkalım süresi (HSK) tanı anından, ilk nüks tarihine kadar geçen süre, eğer nüks yok ise tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre, hastada nüks yok ve son durum yaşıyor ise tanı tarihinden 01.01.2017'ye kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Veriler toplandıktan sonra Akdeniz Üniversitesi İstatistik Danışma Biriminden yardım alınarak verilerin analizi yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. Grupların sayısal değerleri arasındaki farkların analizinde normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilerek Bağımsız Örneklem t testi ile yapılmıştır. Genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım analizleri ise Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Güven aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler 'SPSS 23.0' paket programı kullanılarak yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Temel Demografik Özellikleri

#### 4.1.1. Hasta sayısı

Değerlendirilmeye alınan hastaların tamamı evre III kolorektal kanseri tanılı hastalar olup, opere olmuş ve adjuvan tedavileri tamamlanmış hastalardır. Hasta sayısı 231'dir.

#### 4.1.2. Hasta yaşı

Çalışmaya alınan 231 hastanın medyan yaşı 58 idi. En genç hasta 25, en yaşlı hasta 87 yaşındaydı.

#### 4.1.3. Hasta cinsiyeti

Hastaların 144'ü (%62,3) erkek; 87'si (%37,7) kadın idi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Cinsiyete göre hastaların dağılımı.

| Cinsiyet | Hasta Sayısı | %    |
|----------|--------------|------|
| Erkek    | 144          | 62,3 |
| Kadın    | 87           | 37,7 |

#### 4.1.4. Tümör yerleşim yeri

Hastaların 171'inde (%74) sol kolon tümörü, 60'ında (%26) sağ kolon tümörü tespit edildi. Tümör yerleşim yerine göre hastaların dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Tümör yerleşim yerinin hastalara göre dağılımı.

| Tümör Yerleşim Yeri | Hasta Sayısı | %  |
|---------------------|--------------|----|
| Sol kolon           | 171          | 74 |
| Sağ kolon           | 60           | 26 |

#### 4.1.5. Tümör invazyonu

Hastaların 192 tanesinin tümör invazyonu (T evresi) bilgisine ulaşılabilmiş olup, T evrelerine göre hastaların dağılımı Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Hastaların tümör invazyon derecesine göre dağılımı.

| T Evresi | Hasta Sayısı | %    |
|----------|--------------|------|
| T1       | 2            | 1    |
| T2       | 12           | 6.3  |
| T3       | 134          | 69.8 |
| T4       | 44           | 22.9 |

#### 4.1.6. Lenf nodu tutulumu

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı lenf nodu pozitif; evre III kolorektal kanser tanılı olgulardı. Hastaların 192 tanesinin patolojik lenf nodu tutulumu sayılarına net olarak ulaşılabildi. Hastaların lenf nodu tutulum sayılarına ve N evresine göre dağılımları Tablo 4.4’de verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hastaların lenf nodu tutulum sayılarına ve N evresine göre dağılımı.

| Pozitif Lenf Nodu Sayısı<br>(N Evresi) | Hasta Sayısı | %    |
|----------------------------------------|--------------|------|
| 1-3 (N1)                               | 90           | 46,9 |
| 4-6 (N2a)                              | 62           | 32,3 |
| ≥ 7 (N2b)                              | 40           | 20,8 |

#### 4.1.7. Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon 231 hastanın 96’sında patoloji raporunda belirtilmiş olup, lenfovasküler invazyon varlığı sayıları Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Hastaların lenfovasküler invazyon varlığına göre dağılımı.

| Lenfovasküler İnvazyon | Hasta Sayısı | %    |
|------------------------|--------------|------|
| Yok                    | 37           | 38,5 |
| Var                    | 59           | 61,5 |

#### 4.1.8. Eşlik eden kronik hastalık varlığı

Verilerine ulaşılabilen 229 hastanın 44 tanesinde (%19,2) DM vardı. 74 kişide (%32,3) HT tanısı mevcuttu. Ayrıca verileri bilinen 227 hastanın 23 tanesinde (%10,1) KAH öyküsü vardı. Hastaların kronik hastalık varlığına göre sayıları Tablo 4.6’da ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Hastaların eşlik eden kronik hastalıklara göre dağılımı.

|                     | DM   |      | HT   |      | KAH  |      |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|
|                     | Var  | Yok  | Var  | Yok  | Var  | Yok  |
| <b>Hasta sayısı</b> | 44   | 185  | 74   | 155  | 23   | 204  |
| <b>%</b>            | 19,2 | 80,8 | 32,3 | 67,7 | 10,1 | 89,9 |

#### 4.1.9. Adjuvan kemoterapi

Operasyon sonrasında verilen adjuvan kemoterapi rejimlerine göre hastalar incelendiğinde daha sık FOLFOX kemoterapi rejiminin verildiği saptandı. Hastaların adjuvan tedavide aldıkları kemoterapi rejimlerine göre dağılımları Tablo 4.7’de verilmiştir.

**Tablo 4.7.** Hastaların aldığı adjuvan kemoterapi protokollerine göre dağılımı.

| <b>Adjuvan Tedavi</b> | <b>Hasta Sayısı</b> | <b>%</b> |
|-----------------------|---------------------|----------|
| <b>FOLFOX</b>         | 155                 | 67,1     |
| <b>CAPEOX</b>         | 69                  | 29,9     |
| <b>Kapesitabin</b>    | 7                   | 3,0      |

#### 4.1.10. Adjuvan radyoterapi

Genel olarak bakıldığında çalışmada incelenen 231 hastanın 107 tanesine (%46,3) adjuvan radyoterapi verilmiştir. Hastaların radyoterapi alma durumuna göre dağılımları Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Hastaların adjuvan radyoterapi alma durumuna göre dağılımı.

| <b>Adjuvan Radyoterapi</b> | <b>Hasta Sayısı</b> | <b>%</b> |
|----------------------------|---------------------|----------|
| <b>Var</b>                 | 107                 | 46,3     |
| <b>Yok</b>                 | 124                 | 53,7     |



## 4.2. Sağ ve Sol Kolon Tümör Grupları Arasındaki Karşılaştırmalar

### 4.2.1. Yaş

Sol kolon tümörü tanılı 171 hastanın yaş ortalaması 58,0; sağ kolon tümörü tanılı 60 hastada yaş ortalaması 58,2 olarak bulundu ve grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,925).

### 4.2.2. Cinsiyet

Hastaların tümör yerleşim yerleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p: 0,094). Cinsiyete göre tümör yerleşim yerleri Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** Hastaların cinsiyetleri ile tümör yerleşim yerleri ilişkisi.

| Tümör Yerleşim Yeri | Cinsiyet     |             |
|---------------------|--------------|-------------|
|                     | Erkek        | Kadın       |
| Sol Kolon           | 112<br>%65,5 | 59<br>%34,5 |
| Sağ kolon           | 32<br>%53,3  | 28<br>%46,7 |

### 4.2.3. Nüks

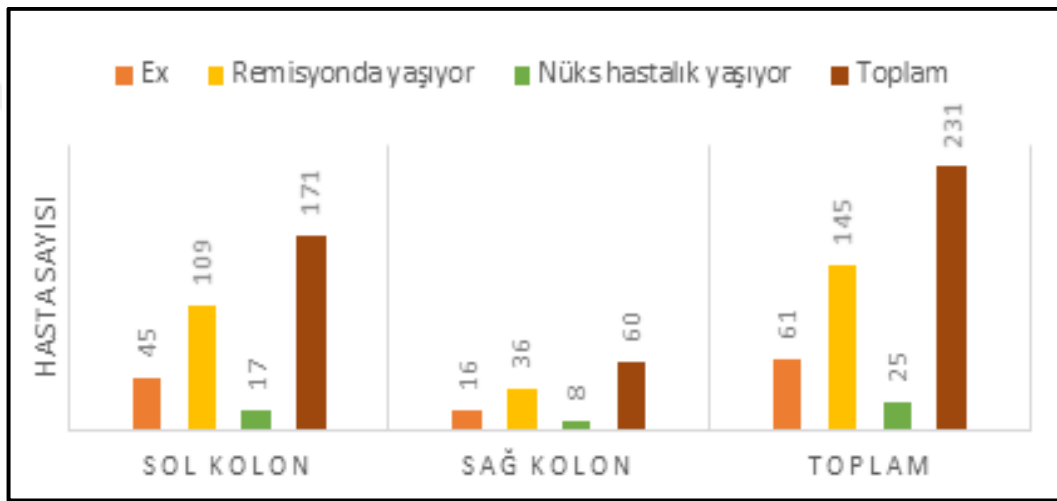
Hastaların tümör yerleşim yerlerine göre nüks oranları incelendiğinde sol kolon tümörlerinde 60 hastada (%35,1); sağ kolon tümörlerinde 22 hastada (%36,7) nüks izlenmiştir. Sağ ve sol kolon tümör grupları karşılaştırıldığında nüks oranları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (p: 0,82). Hastaların tümör yerleşim yerine göre nüks oranları Tablo 4.10’da verilmiştir.

**Tablo 4.10.** Tümör yerleşim yerlerine göre nüks oranları.

| Tümör Yerleşim Yeri | Nüks         |             |
|---------------------|--------------|-------------|
|                     | Yok          | Var         |
| Sol Kolon           | 111<br>%64,9 | 60<br>%35,1 |
| Sağ kolon           | 38<br>%63,3  | 22<br>%36,7 |

#### 4.2.4. Hastaların son durumlarının karşılaştırılması

Hastaların son durumları ex, yaşayan remisyonda hastalar ve nüks olup yaşayan hastalar olarak gruplandırıldı. Sol kolon tümörlerinde 171 hastanın 45'i ex idi (%26,3). Sağ kolon tümörlerinde 60 hastanın 16'sı ex idi (%26,7). Remisyonda yaşayan hastalarda sırasıyla %63,7 ve %60,0 olup. benzer oranlarda bulundu. Hastaların son durumları tümör yerleşim yerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,75). Hastaların son durumlarının tümör lokalizasyonuna göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların son durumlarının tümör lokalizasyonuna göre dağılımı.

#### 4.2.5. Hastaların tümör T evresine göre karşılaştırılması

T1 ve T2 evresindeki hasta sayısı azlığı nedeni ile gruplar arası karşılaştırma yapılırken T1 ve T2 hastaları birleştirilip kategorilendirildi. Hem sol kolon kanseri grubunda (%69,3); hem sağ kolon kanseri grubunda (%71,2) hastaların ağırlıklı olarak T3 evresinde olduğu görüldü. Hastaların T evrelerine göre tümör yerleşim yerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,18) Hastaların T evrelerine göre dağılımları Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** Hastaların T evrelerine göre tümör lokalizasyonunun karşılaştırması.

| Tümör Yerleşim Yeri | T Evresi   |              |             |
|---------------------|------------|--------------|-------------|
|                     | T1-T2      | T3           | T4          |
| <b>Sol Kolon</b>    | 13<br>%9,3 | 97<br>%69,3  | 30<br>%21,4 |
| <b>Sağ kolon</b>    | 1<br>%1,9  | 37<br>%71,2  | 14<br>%26,9 |
| <b>Toplam</b>       | 14<br>%7,3 | 134<br>%69,8 | 44<br>%22,9 |

#### 4.2.6. Hastaların lenf nodu tutulum sayısına göre karşılaştırılması

Hastaların tümör yerleşim yerlerine göre tutulan lenf nodu sayıları karşılaştırıldığında iki grupta benzer oranlar görülmüş olup, gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (p: 0,94). Ayrıntılı sayılar Tablo 4.12’de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** Hastaların tutulan lenf nodu sayılarına göre tümör yerleşimlerinin karşılaştırılması.

| Tümör Yerleşim Yeri | N Evresi           |                     |                     |
|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
|                     | 1-3 Lenf Nodu (N1) | 4-6 Lenf Nodu (N2a) | ≥ 7 Lenf Nodu (N2b) |
| <b>Sol Kolon</b>    | 65<br>%46,4        | 45<br>%32,1         | 30<br>%21,4         |
| <b>Sağ kolon</b>    | 25<br>%48,1        | 17<br>%32,7         | 10<br>%19,2         |
| <b>Toplam</b>       | 90<br>%46,9        | 62<br>%32,3         | 40<br>%20,8         |

#### 4.2.7. Tümör yerleşim yerine göre lenfovasküler invazyon oranlarının karşılaştırılması

Patoloji raporlarına göre ulaşılabildiği kadarıyla sol kolon tümörü tanı 67 hastanın 39’unda (%58,2) lenfovasküler invazyon izlendi. Verilerine ulaşılabilen sağ kolon tümürlü 29 hastanın 20’sinde (%69,0) lenfovasküler invazyon izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p: 0,32).

#### **4.2.8. Eşlik eden kronik hastalık varlığına göre grupların karşılaştırılması**

Gruplar arasında sık görülen kronik hastalıklar kaydedilerek ayrı ayrı karşılaştırıldı. Sol kolon kanserinde DM görülme sıklığı %19,4; sağ kolon kanserinde %18,6 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p: 0,89).

HT görülme sıklığına bakıldığında sol kolon için HT varlığı %32,9 iken; sağ kolon tümörleri için %30,5 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,73).

Sol kolon kanserlerine eşlik eden KAH sıklığı %8,9; sağ kolon için bu oran %13,6 olarak bulundu. Sağ kolon kanserlerine eşlik eden KAH orantısal olarak daha sık gibi görünmekle birlikte, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0.31).

### **4.3. Sağ Kalım Analizleri**

#### **4.3.1. Genel sağ kalım**

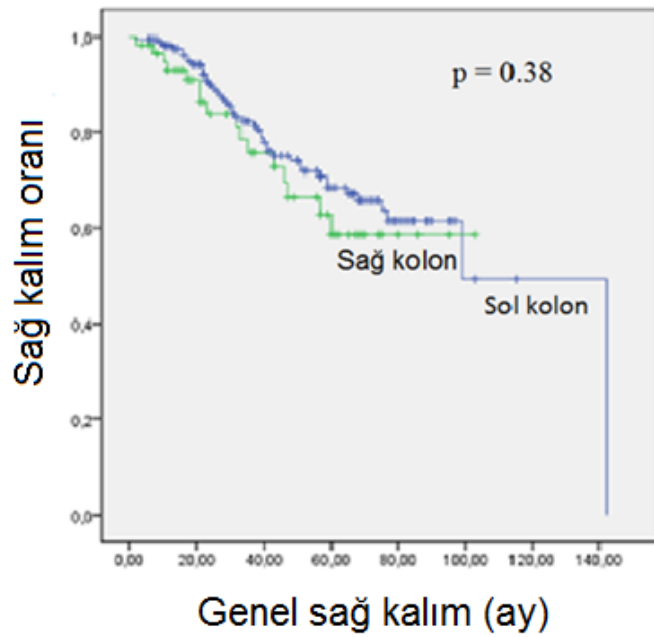
Hastaların ortalama takip süreleri  $44.07 \pm 1.80$  ay (%95 CI, 40.5-47.6) olarak hesaplandı (minimum:2, maximum:142 ay). Değerlendirmeye alınan 231 hastanın 61 tanesi takip edilen sürede ex oldu. Tüm hastalar için ortalama genel sağ kalım (GSK) süresi  $96,7 \pm 5,71$  ay olarak bulundu (%95 CI, 85,5-107,9). Evre 3 kolorektal kanser tanılı tüm hastalar için 3 yıllık genel sağ kalım oranı %73; 5 yıllık genel sağ kalım oranı %64 olarak hesaplandı.

#### **4.3.2. Hastalıksız sağ kalım**

231 hastanın 82 tanesinde takipleri sırasında nüks izlendi (%35,4). Tüm hastalar için ortalama hastalıksız sağ kalım (HSK) süreleri  $89.7 \pm 4,49$  ay olarak hesaplandı (%95 CI, 80,9-98,5). 3 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %58; 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %57 olarak hesaplandı.

#### 4.3.3. Tümör yerleşim yerine göre genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında genel sağ kalım oranları ayrı ayrı incelenerek karşılaştırıldı. Sol kolon kanserleri tanı 171 hastanın 45'i ex oldu (%26,3). Sağ kolon kanserinde 60 hastadan 16'sı ex oldu (%26,7). Sol kolon kanserleri için ortalama GSK  $97,5 \pm 6,6$  (%95 CI, 84,6-110,5) ay olarak bulundu. Sağ kolon kanserleri için ortalama GSK  $74,3 \pm 5,7$  (%95 CI, 63,0-85,5) olarak saptandı. Sol kolon kanserleri için 3 ve 5 yıllık GSK oranları sırasıyla %75 ve %66 olarak hesaplandı. Sağ kolon kanserleri için bu oranlar sırasıyla %68 ve %58 olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ( $p:0,38$ ). İki grup arasındaki GSK analizi grafiği Şekil 4.2'de verilmiştir.

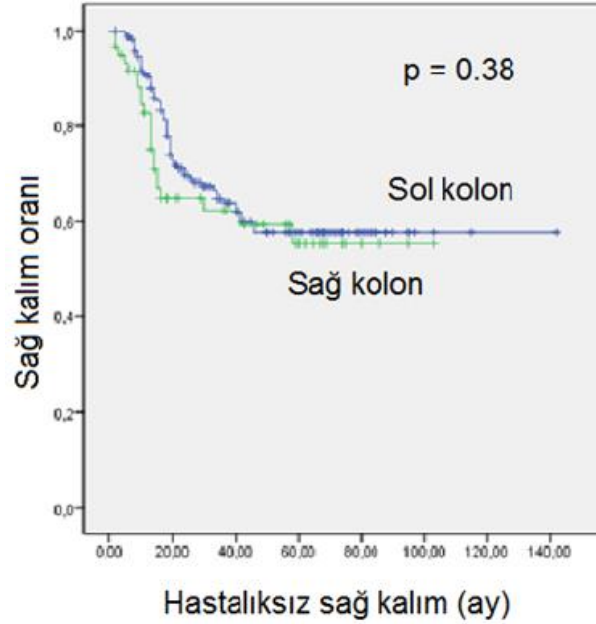


Şekil 4.2. Tümör yerleşim yerine göre genel sağ kalım grafiği.

#### 4.3.4. Tümör yerleşim yerine göre hastalıksız sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması

Sol kolon tümörleri için ortalama HSK süresi  $90,8 \pm 5,1$  ay (%95 CI, 80,7-100,9); sağ kolon tümörleri için ortalama HSK süresi  $65,0 \pm 6,2$  ay (%95 CI, 52,8-77,2) olarak bulundu. Sol kolon kanserleri için 3 yıllık ve 5 yıllık HSK oranları %57 olarak hesaplandı. Sağ kolon kanserleri için 3 yıllık ve 5 yıllık HSK oranları

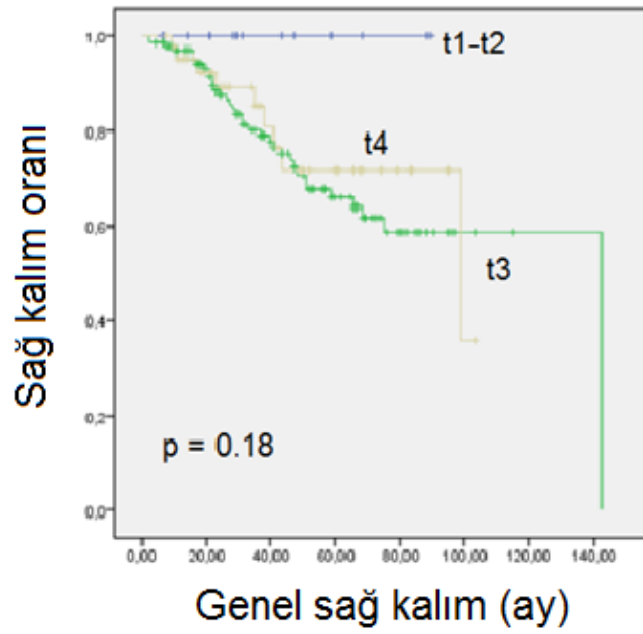
sırasıyla %58 ve %55 olarak hesaplandı. Gruplar arasında karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,38). İki grup arasında hastalıksız sağ kalım süreleri ile ilgili grafik Şekil 4.3’de verilmiştir.



**Şekil 4.3.** Tümör yerleşim yerine göre hastalıksız sağ kalım grafiği.

#### **4.3.5. Tümör invazyon derinliğine (T evresi) göre sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması**

Çalışmamıza alınan 231 hastanın 14’ü (%7,3) T1 ve T2, 134’ü (T3), 44’ü (%22,9) T4 evresindeydi. İnvazyon derinliği erken evrede olan (T1 ve T2) hiçbir hastada takip süresinde ölüm izlenmedi. Tümör T evresine göre HSK süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p: 0,36). Gruplar arasında GSK sürelerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiş olup, grafiği Şekil 4.4’de gösterilmiştir (p: 0,18).

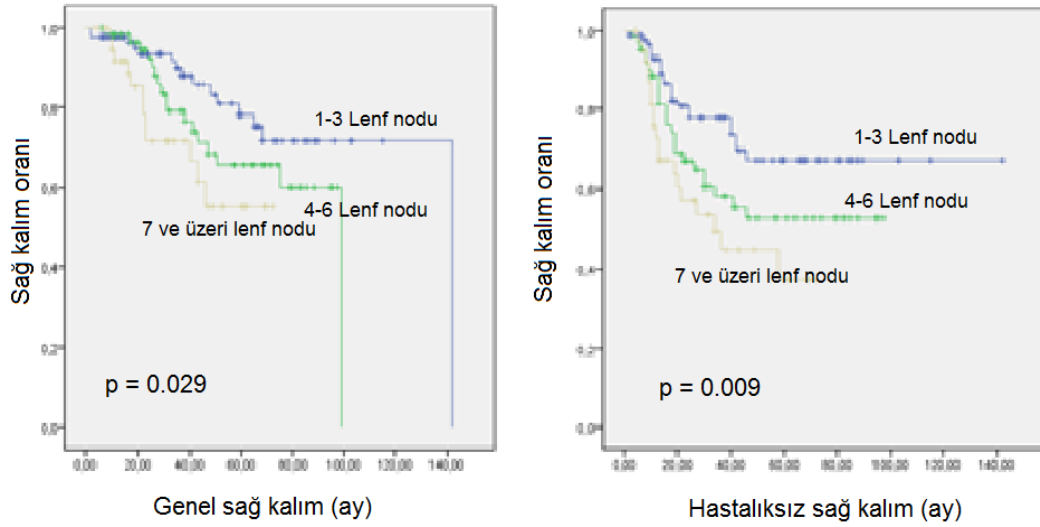


**Şekil 4.4.** Tümör invazyon derinliğine (T evresi) göre genel sağ kalım süresi analizi.

Sağ ve sol kolon tutulumu olarak gruplandırılan hastaların, T evrelerine göre alt grup analizleri yapıldı. Sol kolon ve sağ kolon tümörlerinde tümör invazyon derinliğine göre genel sağ kalım arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (sol kolon p: 0,26, sağ kolon p: 0,73).

#### **4.3.6. Lenf nodu tutulumuna göre genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması**

Hastalar lenf nodu tutulumu sayısına (N evresi) göre gruplandırılarak GSK analizi yapıldı. 1-3 adet metastatik lenf nodu tutulumu olan grupta GSK  $113,9 \pm 6,8$  ay (%95 CI, 100,4-127,3); 4-6 adet metastatik lenf nodu tutulumu olan grupta GSK  $74,7 \pm 5,0$  ay (%95 CI, 64,8-84,6) olarak saptandı. 7 ve üzerinde metastatik lenf nodu tutulumu olan grupta GSK  $51,8 \pm 4,5$  ay (%95 CI, 42,9-60,7) olarak bulundu. Gruplar arasında genel sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı (p: 0,029). Lenf nodu tutulum sayısına göre gruplar arasında HSK süreleri karşılaştırılmasında da benzer bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı derece de fark saptandı (p: 0,009). N evresine göre genel sağ kalım grafiği ve hastalıksız sağ kalım grafiği Şekil 4.5’de gösterilmiştir.



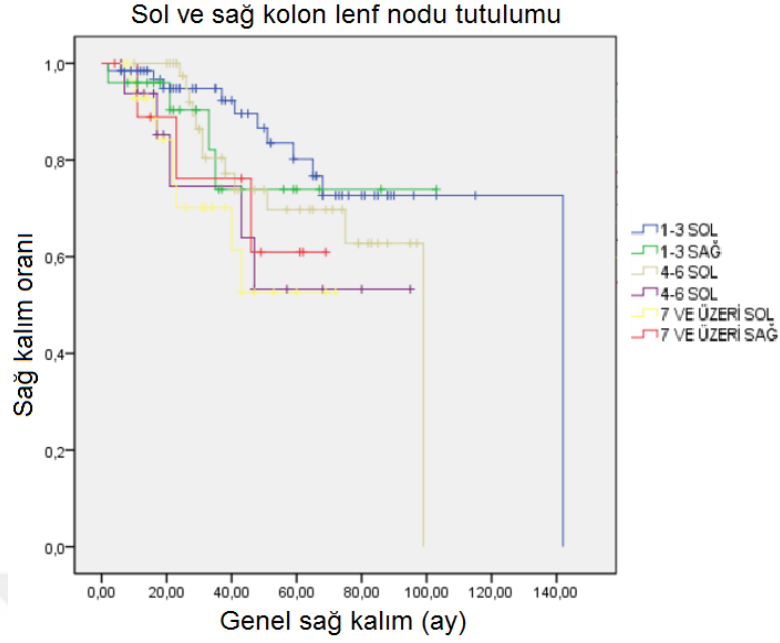
**Şekil 4.5.** Lenf nodu tutulumuna (N evresi) göre genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım analizi.

Sağ ve sol kolon tutulumu olarak gruplandırılan hastaların, lenf nodu tutulum sayısına göre alt grup analizleri yapıldı. Sol kolon kanserlerinde metastatik lenf nodu tutulumu ile GSK arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmiştir (p: 0,015). Sağ kolon kanserlerinde bu fark gösterilememiştir (p: 0,63). Hastaların sağ ve sol kolon için ortalama GSK süreleri Tablo 4.13’de verilmiştir. N evrelerine göre genel sağ kalım grafiği sol ve sağ kolon kanserleri için Şekil 4.6’da verilmiştir.

**Tablo 4.13.** Sol ve sağ kolonda lenf nodu tutulum sayısına göre ortalama genel sağ kalım süreleri.

| Tümör Yerleşim Yeri | Pozitif Lenf Nodu Sayısı | Ortalama Genel Sağ Kalım Süresi (ay) |
|---------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <b>Sol Kolon</b>    | 1-3 Lenf Nodu            | 115,8±7,5                            |
|                     | 4-6 Lenf Nodu            | 77,5±5,5                             |
|                     | 7 ve Üzeri Lenf Nodu     | 50,4±5,5                             |
|                     | <b>Toplam</b>            | <b>98,8±7,9</b>                      |
| <b>Sağ Kolon</b>    | 1-3 Lenf Nodu            | 82,9±8,8                             |
|                     | 4-6 Lenf Nodu            | 64,3±10,5                            |
|                     | 7 ve Üzeri Lenf Nodu     | 53,2±7,6                             |
|                     | <b>Toplam</b>            | <b>76,1±6,4</b>                      |





**Şekil 4.6.** Sol ve sağ kolonda lenf nodu tutulum sayısı ile ortalama genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırması.

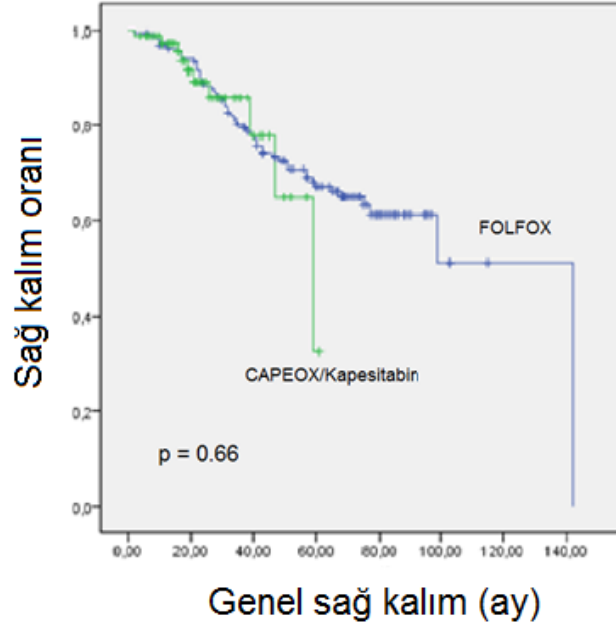
#### **4.3.7. Lenfovasküler invazyon durumuna göre genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması**

LVI (lenfovasküler invazyon) olup olmadığı bilgisine toplam 96 hastada ulaşılabildi. 96 hastanın 59’unda LVI vardı. 37 hastada LVI izlenmedi. Hasta sayısı kısıtlı olmakla birlikte, yapılan genel sağkalım analizinde LVI pozitif olan grupta GSK  $72,7 \pm 5,2$  ay (%95 CI, 62,3-83,0); LVI negatif olan grupta GSK  $67,2 \pm 5,7$  ay (%95 CI, 56,0-78,4) olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,79).

#### **4.3.8. Verilen adjuvan kemoterapi rejimine göre genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması**

Çalışmaya dahil edilen 231 hastadan 155 tanesine adjuvan FOLFOX verilmiş, 76 tanesine adjuvan CAPEOX ya da tek ajan kapesitabin verilmişti. Fluorourasil ve kapesitabin bazlı kemoterapi alan gruplar kendi arasında karşılaştırıldı. FOLFOX alan grupta ortalama GSK  $97,5 \pm 5,96$  (%95 CI, 85,8-109,2) ay, CAPEOX ya da kapesitabin alan grupta ortalama GSK  $50,6 \pm 2,89$  (%95 CI, 44,9-56,2) ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,66). Genel sağ kalım analizi aşağıda Şekil 4.7’de verilmiştir.

Ayrıca gruplar arasında hastalıksız sağ kalım süreleri karşılaştırmasında da istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (p: 0,86).

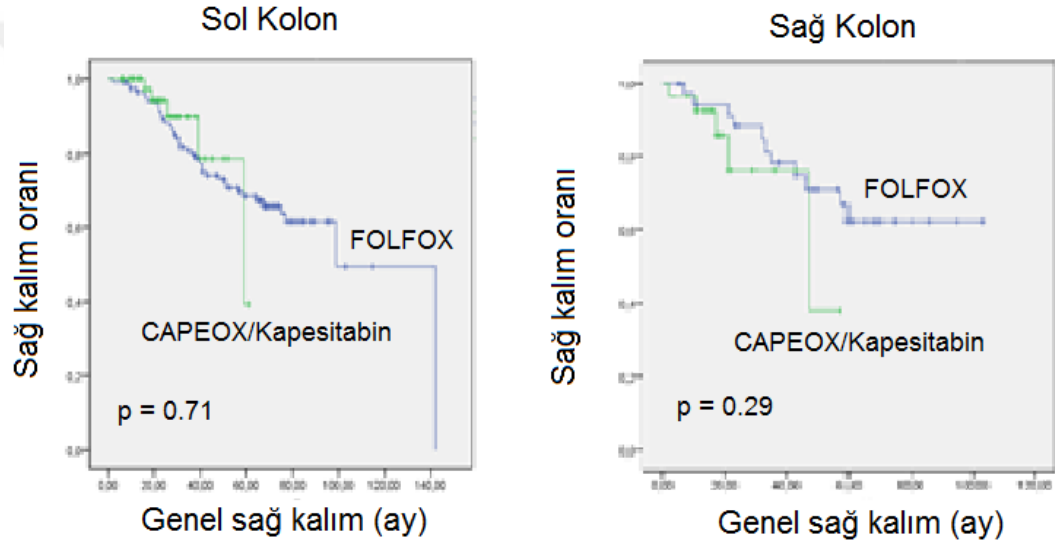


**Şekil 4.7.** Adjuvan kemoterapi türü ile genel sağ kalım analizi karşılaştırılması.

Çalışmaya dahil edilen 171 sol kolon hastasının 121 tanesine adjuvan FOLFOX, 50 kişiye adjuvan CAPEOX ya da tek ajan kapesitabin verilmişti. Sağ kolon tutulumu olan 60 hastanın 34 tanesine FOLFOX, 26 tanesine CAPEOX ya da tek ajan kapesitabin verilmişti. Sağ ve sol kolon kanserlerinde adjuvan kemoterapi rejimi ile genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırmasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (sol kolon, p:0,71; sağ kolon, p: 0,29). Gruplarda adjuvan tedavi rejimi ile genel sağ kalım süreleri ilişkisi Tablo 4.14’de; genel sağ kalım grafikleri Şekil 4.8’de verilmiştir.

**Tablo 4.14.** Sol ve sağ kolonda adjuvan kemoterapi rejimine göre ortalama genel sağ kalım süreleri.

| Tümör Yerleşim Yeri | Adjuvan Kemoterapi Rejimi | Ortalama Genel Sağ Kalım Süresi (ay) |
|---------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Sol Kolon           | FOLFOX                    | 97,0±6,8                             |
|                     | CAPEOX/kapesitabin        | 53,7±3,0                             |
|                     | <b>Toplam</b>             | <b>97,5±6,6</b>                      |
| Sağ kolon           | FOLFOX                    | 77,5±6,2                             |
|                     | CAPEOX/kapesitabin        | 43,1±4,8                             |
|                     | <b>Toplam</b>             | <b>74,3±5,7</b>                      |



**Şekil 4.8.** Sol ve sağ kolonda adjuvan kemoterapi rejimi ile ortalama genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırması.

#### 4.3.9. Hastaların radyoterapi alma durumuna göre genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırması

Operasyon sonrasında adjuvan RT alan grupta ortalama GSK  $96,3 \pm 6,52$  (%95 CI, 83,5-109,1) ay; RT almayan grupta ortalama GSK  $79,2 \pm 3,58$  (%95 CI, 72,2-86,2) ay olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,40).

## 5. TARTIŞMA

Kolon adenokarsinomu, gastrointestinal sistemin en sık rastlanan kanseridir. Tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup; kansere bağlı ölümlerde 3. sıradadır (1,2). Kolorektal kanserde prognoz evre, tümörün histolojik farklılaşması, perforasyon ve komşu organlara invazyon, lenfovasküler invazyon varlığı gibi durumlara bağlıdır (13,24).

Daha önce de ayrıntılı olarak bahsedildiği gibi proksimal ve distal kolon tümörleri arasında epidemiyolojik, patolojik, sitogenetik ve klinik olarak farklılıklar bulunmaktadır. Kalın bağırsağın proksimali embriyolojik olarak midguttan köken alır ve superior mezenterik arterden beslenir. Kalın bağırsağın distal segmenti embriyolojik olarak hindguttan köken alır ve inferior mezenterik arterle beslenir. Sol kolon tümörleri gelişim patogeneğinde daha çok kromozomal dengesizlikler (adenom-karsinom sekansı; K-RAS ve p53 mutasyonları) rol alırken, sağ kolon tümörleri patogeneğinde mikrosatellit instabilite daha ön plandadır. Bu farklılıkların farklı klinik seyirlere sebep olabileceği düşünülmektedir (8,9,10,11,12).

Son zamanlarda tümörün lokalizasyonunun da prognoz üzerine etkisi olduğu ve tedavi planının tümör lokalizasyonuna göre planlanabileceğine yönelik yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle sol kolon tümörlerinin daha iyi prognoza sahip olduğuna yönelik son zamanlarda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Ancak bazı çalışmalarda anlamlı bir fark bulunmamış; bazı çalışmalarda da sağ kolon kanserlerinin daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla tümör lokalizasyonun özellikle sol kolon tümörlerin daha iyi prognoza sahip olduğu düşünülse de, bu durum henüz netlik kazanmamıştır (9,78,79,80,81).

Yakın zamanda KRAS wild tip metastatik kolorektal karsinomlu hastalarda yapılmış büyük bir retrospektif çalışmada, sol kolon tümörlerinin sağ kolon tümörlerine göre daha iyi prognoza sahip oldukları, aynı zamanda standart tedavi rejimi olan FOLFIRI tedavisine, EGFR'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor olan setuksimab eklenmesinin, tek başına FOLFIRI verilmesine kıyasla sol kolon tümörlerinde belirgin yararı olduğu gösterilmiştir. Aynı etki sağ kolon

tümörlerinde gösterilememiştir. Bu nedenle özellikle metastatik hastalıklarda sağ ve sol kolon kanserlerinin standart tedavilerinde farklılıklar olabileceği düşünülmektedir (9).

Brule ve ark. tarafından metastatik kolorektal kanserlerde yapılmış bir başka çalışmada, sağ kolon kanserlerinin daha kötü diferansiye oldukları, genel olarak KRAS gen analizinin mutant, BRAF gen analizinin wild tipte oldukları gösterilmiştir. Sol kolon kanserlerinde genel olarak daha sıklıkla KRAS gen analizlerinin wild tipte oldukları görülmüştür. Bu çalışmada RAS wild tip tümörlerde mevcut tedavilere setuksimab eklenmesinin genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkisi de değerlendirilmiştir. Metastatik evre 4 RAS wild tip sol kolon tümörlerinde, GSK süreleri standart tedavi ile ortalama 4.8 ay iken; tedaviye setuksimab eklenmesi ile ortalama GSK 10.1 ay olarak bulunmuş ve setuksimab'ın yararı istatistiksel olarak gösterilmiştir. Sağ kolon kanserinde ise standart tedavi ile ortalama GSK 3.5 ay iken, standart tedaviye setuksimab eklenmesi sonucunda ortalama GSK 6.2 ay olarak bulunmuştur. Sağ kolon tümörlerinde setuksimabın genel sağ kalıma katkısı bu çalışmada istatistiksel olarak gösterilememiştir. HSK sürelerinde de benzer şekilde sol kolon tümörlerinde setuksimab kullanımının yararı istatistiksel olarak gösterilmiş, ancak sağ kolon kanserinde bu fark gösterilememiştir. Evre 4 RAS wild tip hastalıkta setuksimab tedavisinin yararı için tümör lokalizasyonun prediktif bir faktör olabileceği belirtilmiştir (99).

Sol kolon tümörlerinin, sağ kolon tümörlerine göre GSK ve HSK sürelerinin daha fazla olduğu Venook ve ark. tarafından yapılan güncel bir faz 3 çalışmada da gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada primer tümör yerleşim yerinin; EGFR inhibitörlerine cevap oranı için güçlü bir prediktif faktör olduğu da gösterilmiştir. RAS wild tip kolon tümörlerinde setuksimab kullanımı ile bevasizumab kullanımı karşılaştırılmıştır. Sol kolon tümörlerinde setuksimab verilen grupta ortalama GSK 37.5 ay; bevasizumab kullanan grupta 32.1 ay olarak bulunmuştur. Sağ kolon tümörlerinde setuksimab kullanan grupta ortalama GSK 16.4 ay; bevasizumab kullanan grupta ortalama GSK 24.5 ay olarak bulunmuştur. RAS wild tip tümörlerde sol kolon tümörlerinde setuksimabın etkinliği gösterilmiş;

ancak sağ kolon tümörlerinde bevasizumab kullanımının setuksimab kullanımına göre genel sağ kalıma katkısının daha fazla olduğu gösterilmiştir (100,101).

Bu alışmalar ışığında 2017 NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) kılavuzunda KRAS/NRAS wild tip kolon adenokarsinomlarında ve yalnızca sol kolon tümörlerinde standart başlangıç kemoterapisine ek olarak; EGFR'ye karşı geliştirilen monoklonal antikorlar olan setuksimab veya panitumumab kullanımını önerilmektedir (101).

Özellikle metastatik hastalıkta tümör lokalizasyonu ile sağ kalım, prognoz ve tedavi yaklaşımları farkı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak literatürde evre 3 hastalıkla ilgili veriler kısıtlıdır. Bizim bu alışmamızda, Evre 3 kolorektal tanılı hastaların retrospektif olarak incelenerek tümör lokalizasyonu ile nüks, prognoz ve sağ kalım ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kolorektal karsinomlar özellikle 50 yaş üzerinde görülmektedir. Genel olarak erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Son yıllarda erkek kadın oranının birbirine benzer olduğu ve daha genç yaşlarda da kolorektal kanser görülebileceğine yönelik veriler vardır. Sağ ve sol kolon kanserlerinin benzer yaş gruplarında g r ld ğu bilinse de, bazı epidemiyolojik çalışmalarda sağ kolon kanserlerinin, sol kolon kanserlerine göre daha ileri yaşta g r ld ğu gösterilmiştir (1,8,11,79,80). Bizim alışmamızda hastaların %62,3'  erkek idi ve medyan yaşı 58 idi. Sağ kolon tanılı hastaların yaş ortalaması ile sol kolon tanılı hastaların yaş ortalamaları, çalışmamızda benzer olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Sharkas ve ark.'nın yaptığı büyük bir çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da hastaların cinsiyetleri ile tümör yerleşim yerleri arasında da anlamlı bir fark saptanmadı (74).

Çalışmamızda incelenen 231 hastanın 171 tanesinde tümör sol kolon lokalizasyonunda, 60 tanesinde tümör sağ kolon lokalizasyonda tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak sol kolon kanserleri, sağ kolon kanserlerine göre yaklaşık 2-3 kat daha sık izlendi (8,11,79).

Sol kolon tümörlerinin %35,1'inde (60/171), sağ kolon tümörlerinde hastaların %36,7'sinde (22/60) adjuvan tedavileri tamamlandıktan ve hastalar remisyonda kabul edildikten sonra tekrar nüks tespit edilmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında nüks oranlarının benzer olduğu görülmüş ve istatistiksel anlamlı

bir fark tespit edilmemiştir. Liu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tüm evrelerde sağ kolon tümörlerinde nüks ve metastazın, sol kolon tümörlerine göre daha sık izlendiği belirtilmiştir (79). Bizim çalışmamız nüks oranları açısından bu bulguyu desteklememektedir.

Hastalarda tümör invazyon derinliği (T evreleri) ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Sol ve sağ kolon tümörlerindeki tüm hastalarda hastaların büyük kısmının tanı anında T3 evresinde olduğu izlendi. Sol kolon tümörlerinde hastaların %21,4'ü T4 evresinde, sağ kolon tümörlerinde hastaların %26,9'u T4 evresindeydi. Sol kolon tümörlerinde hastaların %9,3'ü T1 ya da T2 evresinde, sağ kolon tümörlerinde ise yalnızca 1 hasta T1 ya da T2 evresindeydi. Genel olarak sağ kolon tümörlerinde tanı anında T evrelerinin daha ileri aşamada olduğu görülse de, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. T3-T4 evresinin sağ kolon kanserlerinde, sol kolon kanserlerine göre daha sık görüldüğüne yönelik çalışmalar olmakla birlikte; bazı çalışmalarda bir fark olmadığı gösterilmiştir (8,11).

Tümör yerleşim yeri ile metastatik lenf nodu sayıları (N evresi) arasında yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Moritani ve ark. tarafından yapılmış ve Mik ve ark. tarafından yapılmış 2 farklı güncel çalışmada sağ kolon tümörlerinde patolojik olarak tutulan pozitif lenf nodu sayısının (patolojik N evresinin) sol kolon tümörlerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (8,80). Ancak literatürde yapılmış diğer birçok çalışmada ise bu ilişki net olarak gösterilememiş ve tümör yerleşimi ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (11,79). Bizim çalışmamızda hastaların tamamı evre 3 hastalar olup lenf nodu pozitif olan hastalardı. Hastaların tümör yerleşim yerlerine göre tutulan metastatik lenf nodu sayıları karşılaştırıldığında iki grupta benzer oranlar görülmüş olup, gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Bu veriler ışığında tümör N evresi ile tümör lokalizasyonu arasında ilişki kurmak oldukça zordur.

Kolorektal karsinomlar için lenfovasküler invazyon varlığı önemli bir kötü prognostik faktördür (24,94). Huang ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada tümör lokalizasyonu ile lenfovasküler invazyon varlığı durumu karşılaştırılmış ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (11). Biz de çalışmamızda patolojik verilerine

net olarak ulaşılabilen 67 sol kolon tümörü hastası ile; 29 sağ kolon tümörü hastasını lenfovasküler invazyon durumuna göre değerlendirdik. Sol kolon tümörlerinde LVI oranı %58,2; sağ kolon tümörlerinde %69,0 olarak bulundu. Sağ kolon tümörlerinde LVI oranı daha yüksek görülmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta sayısı kısıtlı olmakla birlikte, yapılan genel sağkalım analizinde LVI pozitif olan grupta GSK  $72,7\pm5,2$  ay, LVI negatif olan grupta GSK  $67,2\pm5,7$  ay olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. LVI verilerine ulaşılabilen hasta sayısı azlığı nedeni ile LVI ile tümör lokalizasyonu ilişkisi ile ilgili net olarak yorum yapmanın uygun olmadığını düşündük.

Çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi  $44,07\pm1,80$  (%95 CI, 40.5-47.6) ay olarak bulundu. Değerlendirmeye alınan 231 hastanın 61 tanesi takip edilen sürede ex oldu. 231 hastanın 82 tanesinde takipleri sırasında nüks izlendi (%35,4). Hastanemiz de evre 3 kolon kanseri hastaları için 5 yıllık GSK ve HSK oranları sırasıyla %64 ve %57 olarak bulundu. Sharkas ve ark. tarafından yakın tarihli 3005 hasta ile yapılmış bir çalışmada evre 3 kolon kanseri için 5 yıllık sağ kalım oranı %53,8 olarak bulunmuştur (74). Al-Ahwal ve ark. tarafından 2013 yılında yapılmış başka bir analizde Evre 3 hastalar için 5 yıllık GSK oranı %50,2 olarak bildirilmiştir (102). 2004 yılında ABD’de yapılmış bir başka epidemiyolojik çalışmada 5 yıllık GSK oranı %59,5 olarak bulunmuştur (103). Bizim  alışmamızda bu oranların literatüre kıyasla daha yüksek olduğu söylenebilir.

Literatürde son zamanlarda tümör lokalizasyonu ile prognoz ve sağkalım ilişkisi için yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların büyük kısmında sağ kolon tümörlerinin sola kıyasla daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilse de; bunu desteklemeyen kısıtlı sayıda çalışmada bulunmaktadır (9,11,79,81,82,104,105). Mart 2017’de yayınlanmış,  in’de Liu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sağ kolon tümörlerinin tüm evrelerde ve evre 3’de genel sağ kalım süresinin sol kolon kanserlerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sağ kolon kanserlerinin mortalite ve nüks ihtimalinin de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79). Tejpar ve ark. tarafından metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda yapılmış başka bir çalışmada sağ kolon tümörlerinin



hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinin sol kolon kanserlerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (9). Huang ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada hem tüm evrelerde, hem de evre 3 hastalıkta sağ kolon kanserlerinin genel sağ kalımlarının sol kolon kanserlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü olduğu gösterilmiştir (11). Bu çalışmaların aksine Warschkow ve ark. tarafından Almanya’da yapılmış 91.416 hastalık bir çalışmada sağ kolon kanserlerin sol kolon kanserlerine göre Evre 1 ve 2’de daha iyi prognoza sahip olduğu; evre 3 hastalıkta benzer prognoz olduğu sonucuna varılmıştır (81). Ayrıca Burton ve ark. tarafından yapılmış başka bir çalışmada 4 yıllık sağ kalım oranları rektal kanserler için %57,5, sağ kolon kanserleri için %57 ve sol kolon kanserleri için %52,5 olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark gösterilememiştir (82). Sol kolon kanserleri için ortalama GSK  $97,5 \pm 6,6$  ay olarak bulundu. Sağ kolon kanserleri için ortalama GSK  $74,3 \pm 5,7$  olarak saptandı. Sol kolon kanserleri için 3 ve 5 yıllık GSK oranları sırasıyla %75 ve %66 olarak hesaplandı. Sağ kolon kanserleri için bu oranlar sırasıyla %68 ve %58 olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Sol kolon tümörleri için ortalama HSK süresi  $90,8 \pm 5,1$  ay; sağ kolon tümörleri için ortalama HSK süresi  $65,0 \pm 6,2$  ay olarak bulundu. HSK süreleri karşılaştırmasında da gruplar arasında karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sadece evre 3 kolorektal kanserleri hastalar üzerinde yaptığımız çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememekle birlikte; sağ kolon kanserlerinin ortalama genel sağ kalım sürelerinin ve hastaliksız sağ kalım sürelerinin, sol kolon kanserlerine göre daha kısa olduğu, 5 yıllık sağ kalım oranlarının da literatürle uyumlu olarak daha düşük olduğu sonucuna vardık.

Evre 3 olup, tümör invazyon derinliğine göre T1 ya da T2 evresinde olan hiçbir hasta çalışmamızda takip süresi boyunca ölmediği izlendi. T3 ve T4 evrelerinde GSK süresinin daha kısa olduğu görülse de, gruplar arasında istatistiksel bir fark gösterilemedi. Ayrıca tümör invazyon derinliği ile genel sağ kalım arasındaki ilişki sağ ve sol kolon kanserleri için ayrı ayrı değerlendirildi. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Ayrıca çalışmamızda hastalar N evresine (tutulan metastatik lenf nodu sayısı) göre de gruplandırılarak sağ kalım analizleri yapıldı. 1-3 adet metastatik

lenf nodu tutulumu olan grupta GSK  $113,9 \pm 6,8$  ay; 4-6 adet metastatik lenf nodu tutulumu olan grupta GSK  $74,7 \pm 5,0$  ay olarak saptandı. 7 ve üzerinde metastatik lenf nodu tutulumu olan grupta GSK  $51,8 \pm 4,5$  ay olarak bulundu. Gruplar arasında genel sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı (p: 0,029). Lenf nodu tutulum sayısına göre gruplar arasında HSK süreleri karşılaştırılmasında da benzer bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı (p: 0,009). Daha önceki birçok çalışmada lenf nodu tutulumunun kolorektal kanserlerde kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca uluslararası kullanılan TNM evreleme skalası tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığına göre yapılmaktadır (3,91,92,106). Chen ve ark. tarafından yapılan büyük popülasyonlu bir çalışmada çıkartılan lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu sayılarına göre sağ kalım analizi yapılmıştır. Pozitif lenf nodu sayısı arttıkça genel sağ kalım süresinin azaldığı gösterilmiştir (107). Wang ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada da pozitif lenf nodu sayısının kolorektal kanserler için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (106). Çalışmamızda metastatik lenf nodu tutulumu için alt grup analizi yapıldığında sol kolon kanserlerinde metastatik lenf nodu tutulumu ile GSK arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmiştir. Sağ kolon kanserlerinde bu fark gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak özellikle sol kolon kanserlerinde tutulan metastatik lenf nodu sayısının evre 3 kolorektal kanserde kötü prognostik faktör olduğu net bir şekilde gösterilmiştir.

Hastaların eşlik eden kronik hastalıkları da değerlendirilmiştir. DM olan hasta grubu ile KAH olan hasta grubunda, kronik hastalığı olmayanlara göre genel sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğu bulundu. HT eşlik eden hasta grubunda HT olmayan hastalara göre genel sağ kalım sürelerinin daha yüksek olduğu görüldü. Ancak kronik hastalıklar ile genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Evre 3 kolorektal kanserlere eşlik eden KAH ve DM varlığının ortalama genel sağ kalım süresini kısalttığı görülmekle birlikte, istatistiksel bir anlamlılık gösterilememiştir. Kolorektal kanserlerde mortaliteyi etkileyen birçok faktör olabileceği için ve kronik hastalıklarla yapılan analizde bu durumlar standardize edilmediği için bu konuda net yorum yapmak uygun olmayacaktır.

Operasyon sonrası mikrometastazlar olabileceği için evre 3 olan tüm hastalara adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Hasta tolere edebildiği sürece oksaliptatin bazlı kemoterapi rejimleri önerilmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan rejimler FOLFOX ve CAPEOX rejimleridir. FOLFOX rejiminde fluorourasil infüzyonla verildiği için, oral olarak kullanılabilen kapesitabin-oksaliptatin (CAPEOX); FOLFOX'un alternatifi olarak kullanılabilir. Ancak genellikle kapesitabin bazlı tedavilerin daha toksik olduğu bilinmektedir (14,108). Bizim çalışmamızda da operasyon sonrasında verilen adjuvan tedavilere göre hastalar gruplandırıldı. Çalışmaya dahil edilen 231 hastadan 155 tanesine adjuvan FOLFOX verilmiş, 76 tanesine adjuvan CAPEOX ya da tek ajan kapesitabin verilmişti. Fluorourasil ve kapesitabin bazlı kemoterapi alan gruplar kendi arasında karşılaştırıldı. FOLFOX alan grupta ortalama GSK  $97,5 \pm 5,96$  ay, CAPEOX ya da kapesitabin alan grupta ortalama GSK  $50,6 \pm 2,89$  ay olarak saptandı. FOLFOX alan grupta ortalama GSK süresi daha uzun görülmekle birlikte, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Sağ ve sol kolon kanserleri için aldıkları adjuvan kemoterapi rejimlerine göre genel sağ kalım süreleri arasında ayrı ayrı değerlendirme yapıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Takiplerinde nüks gelişen hastalar, nüks sonrası kemoterapi alıp almadıklarına göre gruplandırıldı. Verilerine ulaşılabilen hastalardan nüks sonrası 2. sıra KT alan 73 hasta, tekrar kemoterapi verilmeyen 8 hasta tespit edildi. 2. sıra KT alan grupta ortalama GSK  $51,8 \pm 3,92$  ay; tekrar KT verilmeyen grupta ortalama GSK  $20,3 \pm 3,05$  ay olarak bulundu. 2. sıra kemoterapi alan ve almayan gruplar genel sağ kalım sürelerine göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin fark izlendi ( $p: 0,000$ ). Çalışmamızda evre 3 kolorektal kanser tanılı hastalara eğer hasta performansı müsaade ediyorsa hastalara nüks sonrasında 2. sıra kemoterapi verilmesinin, genel sağ kalım süresini uzattığı gösterilmiştir.

Son yıllarda özellikle kolorektal kanserlerde tümör yerleşiminin, hasta takip ve tedavi kararını etkileyebilecek önemli bir prognostik gösterge olabileceği düşünülmektedir. Bizde çalışmamızda evre 3 kolorektal kanserlerde retrospektif olarak tümör yerleşiminin nüks, prognoz ve sağkalım üzerine etkinliğini

değerlendirdik. Sağ kolon kanserlerinin ortalama genel sağ kalımları daha düşük bulunsa da, istatistiksel bir anlamlı bir fark saptanmadı. Evre 3 hastalıkta tutulan lenf nodu sayısının kolorektal kanserlerde kötü bir prognostik faktör olduğu bizim çalışmamızda da gösterildi. Çalışmamızın sadece Türk popülasyonunda yapılması, hasta sayısının görece olarak az oluşu ve retrospektif planlanmış olması kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Konuyla ilgili yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmaların; kolorektal kanserlerde tümör lokalizasyonunun, prognoz ve sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesinin klinik uygulamalarda daha fazla yararı olabileceği düşüncesindeyiz.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Son yıllarda özellikle kolorektal kanserlerde tümör yerleşim yerinin hasta takip ve tedavi kararını etkileyebilecek önemli bir prognostik ve prediktif faktör olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda evre 3 kolorektal kanserlerde retrospektif olarak tümör yerleşim yerinin nüks, prognoz ve sağkalım üzerine olan etkinliğini değerlendirdik. Evre 3 kolorektal kanser tanılı hastalarda sol kolon yerleşimi olan hasta grubunda ortalama GSK  $97.5 \pm 6.6$  ay olarak bulundu. Sağ kolon yerleşimi olan hasta grubunda ortalama GSK  $74.3 \pm 5.7$  ay olarak saptandı. Sağ kolon kanserlerinin ortalama genel sağ kalımları daha düşük bulunsa da, istatistiksel bir anlamlı bir fark saptanmadı. Evre 3 hastalıkta tutulan lenf nodu sayısının kolorektal kanserlerde önemli bir kötü prognostik faktör olduğu bizim çalışmamızda da gösterildi. Bu konuda ileride yapılacak daha büyük popülasyonlu ve prospektif çalışmaların klinik uygulamada önemli yararları olabileceği görüşündeyiz.

## 7. ÖZET

### **Evre 3 Kolorektal Karsinom Tanılı Hastalarda Tümör Yerleşim Yerinin Nüks, Prognoz Ve Sağ Kalım Üzerine Etkisi**

Kolon kanseri tüm kanserler arasında 3. sıklıkta görülen kanser olup; önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kolorektal kanserlerde prognozu etkileyen birçok faktör vardır. Son yıllarda tümör yerleşim yerinin de prognoz üzerine etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sağ ve sol kolon kanserleri arasında anatomik, embriyolojik, histopatolojik ve genetik açıdan farklılıklar mevcuttur. Evre 4 hastalıkta tümör lokalizasyonu ile prognoz ve tedavi yanıtı arasındaki ilişki daha iyi bilinirken; evre 3 hastalıkta yapılmış yeterince çalışma yoktur. Çalışmamızın amacı; Evre 3 kolon kanser tanılı hastalarda genel sağ kalım ve nüks oranının, tümör lokalizasyonu ile ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmaya evre 3 kolorektal kanser tanılı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilen hastalar dahil edildi. 231 hastanın bilgilerine retrospektif olarak hastane veritabanı kullanılarak ulaşıldı. Hastalar tümör lokalizasyonuna göre, literatürdeki çalışmalara benzer olarak sağ ve sol kolon kanseri olarak gruplandırıldı ve verileri analiz edildi.

Hastaların 171'inde (%74) sol kolon tümörü; 60'ında (%26) sağ kolon tümörü tespit edildi. Hastaların tümör yerleşim yeri ile nüks oranları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,82). Sol kolon kanserleri için ortalama GSK  $97,5 \pm 6,6$  (%95 CI, 84,6-110,5) ay, sağ kolon kanserleri için  $74,3 \pm 5,7$  (%95 CI, 63,0-85,5) ay olarak saptandı. Sol kolon kanserlerinde ortalama GSK süresi daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,38). Tutulan metastatik lenf nodu sayısı ile ortalama GSK arasında özellikle sol kolon kanserlerinde anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi (p: 0,015).

Sonuç olarak; kolon kanserinde tümör lokalizasyonu ile prognoz arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda evre 3 hastalıkta tümör lokalizasyonu ile hastalık nüksü ve sağ kalım arasında ilişki net olarak gösterilemedi. Bu konuda ileride yapılacak çalışmaların klinik uygulamada yararlı olabileceği görüşündeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Evre 3 Kolon kanseri, Prognoz, Tümör lokalizasyonu

## 8. ABSTRACT

### **The Relationship Between Tumor Location With Relapse, Prognosis and Survival in Patients With Stage 3 Colorectal Cancers**

Colon cancer is the third most common cancer among all cancers and it is a major cause of morbidity and mortality. There are many factors that affect prognosis in colorectal cancers. Recent studies showed the effect of tumor location on prognosis. There are differences in anatomic, embryological, histopathological and genetic differences between right and left colon cancers. The relationship between tumor localization in stage 4 disease and prognosis and treatment response is better known; there are not enough studies on stage 3 disease. The purpose of the current study is to evaluate the relationship between overall survival (OS) and recurrence rate with tumor localization in patients with stage 3 colon cancer.

Patients diagnosed with stage 3 colorectal cancer and followed up at the Akdeniz University Medical Faculty were included. 231 patients' information was accessed retrospectively using the hospital database. Patients were grouped into right and left colon cancers similar to those in the literature according to tumor localization, and data were analyzed.

171 (74%) patients had left colon tumors; whereas right colon tumor was in 60 (26%). There was no significant differences between the tumor location and recurrence rates of the patients ( $p: 0,82$ ). The mean OS for left colon cancers was  $97.5 \pm 6.6$  (95% CI, 84.6-110.5) months, for right colon cancers it was  $74.3 \pm 5.7$  (95% CI, 63.0-85, 5) months. Although the mean duration of OS was higher in left colon cancers, there was no statistically significant difference between the groups ( $p: 0,38$ ). A significant correlation was found between the number of metastatic lymph nodes and mean OS, especially in left colon cancers ( $p: 0.015$ ).

As a result; we believe that there may be a relationship between tumor localization and prognosis in colon cancer. In our study, the relationship between tumor localization and survival in stage 3 disease could not be shown clearly. Future work in this regard may be useful in clinical practice.

**Key Words:** Stage 3 colon cancer, Prognosis, Tumor localization

## 9. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Hacıkamioğlu E, Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. Şencan İ, Keskinç B. (ed.). Ankara 2017. [http://kanser.gov.tr/Dosya/2017Haberler/2014-RAPOR.\\_uzun.pdf](http://kanser.gov.tr/Dosya/2017Haberler/2014-RAPOR._uzun.pdf)
3. American Joint Committee on Cancer (AJCC), AJCC Cancer Staging Manuel, 7th Edition. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010; 133-43. <http://www.tcdcerrahi.org/bolum/674#file124>
4. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(6): 295-308. PMID: 15537574
5. Meyers BM, Cosby R, Queresby F, Jonker D. Adjuvant systemic chemotherapy for stages II and III colon cancer after complete resection: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2016; 23(6): 418–24. doi: 10.3747/co.23.3330
6. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hils RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370(9604): 2020-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2
7. Sanoff HK. Adjuvant chemotherapy for resected stage II colon cancer. Goldberg RM, Savarese DMF (Ed.). Nisan 2017. <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-chemotherapy-for-resected-stage-ii-colon-cancer>
8. Mik M, Berut M, Dziki L, Trzcinski R, Dziki A. Right- and left sided colon cancer - clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Arch Med Sci* 2017 Feb 1; 13(1): 157-62. doi: 10.5114/aoms.2016.58596
9. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F,. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer:



Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. JAMA Oncol 2016 Oct 10. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3797

10. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Cilt I. 4. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2006; 251-61.
11. Huang CW, Tsai HL, Huang MY, Huang CM, Yen YS, Ma CJ, et al. Different clinicopathologic features and favorable outcomes of patients with stage III left-sided colon cancer. World J Surg Oncol 2015; 13: 257. doi: 10.1186/s12957-015-0640-4
12. Yamauchi M, Lochhead P, Morikawa T, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, et al. Colorectal cancer: a tale of two sides or a continuum? Gut 2012; 61: 794-7.
13. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji. Çevikbaş U (Ed.) 7. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2003; 580-5.
14. Papadakis MA, Mcphee SJ. Current Medical Diagnosis and Treatment. Rabow MW (ed.). 55. Baskı. New York, McGraw-Hill Education 2016; 1615-22.
15. Konopke R, Distler M, Ludwig S, Kersting S. Location of liver metastases reflects the site of the primary colorectal carcinoma. Scand J Gastroenterol 2008; 43: 192-5.
16. Lu HJ, Lin JK, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Lan YT, et al. Primary tumor location is an important predictive factor for wild-type KRAS metastatic colon cancer treated with cetuximab as front-line bio-therapy. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2016; 12(3): 207-15. doi: 10.1111/ajco.12469
17. Sancak B, Cumhuri M. Fonksiyonel Anatomi. 3. Baskı. Ankara, ODTÜ Yayıncılık 2004; 105-14.
18. Buğra D. Kolon Anatomisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği 2003; 21-30.
19. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. Aytekin Y, Solakoğlu S. (Ed.) 10 Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2006; 291-323.

20. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. (Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H, Çev.). 1. Baskı, İstanbul, Nobel Matbaacılık 2002.
21. Eşrefoğlu M, Çetin A. İnce ve Kalın Bağırsakların Gelişimi. Bezmialem Science 2017; 4: 36-40.  
<http://www.bezmialemscience.org/sayilar/17/buyuk/36-401.pdf>
22. Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69.
23. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2004-2013. National cancer institute.  
<https://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output>
24. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL. Harrison's Internal Medicine. Biberoglu K (ed.). 17. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2003; 494: 573-8.
25. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler. Güncel Gastroenteroloji 2007; 11: 19-26.
26. Zhang L, Shay JW. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst 2017; 109(8). doi: 10.1093/jnci/djw332.
27. Chou CL, Lin JK, Wang HS. Microsatellite instability screening should be done for right-sided colon cancer patients less than 60 years of age. Int J Colorectal Dis 2010; 25: 47-52.
28. Sameer AS, Nissar S, Fatima K. Mismatch repair pathway: molecules, functions, and role in colorectal carcinogenesis. Eur J Cancer Prev 2014; 23: 246-57.
29. Otake S, Takeda H, Fujishima S. Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2010 March 14; 16(10): 1252-7.
30. Yoon YS, Keum N, Zhang X. Hyperinsulinemia, insülin resistance and colorectal adenomas: A meta-analysis. Metabolism. 2015; 64(10): 1324-33.

31. Turunen MJ, Kivilaakso EO. Increased risk of colorectal cancer after cholecystectomy. *Ann Surg* 1991; 194(5): 639-41.
32. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Rossi G, et al. Identification of acromegalic patient at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4): 1351-6.
33. Gonzalez B, Vargas G, Mendoza V. The prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly: A case control, nested in a cohort colonoscopic study. *Endocr Pract* 2017 Feb 22.
34. Kumar V, Abbas Ak, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9. Baskı, Kanada: Elsevier Saunders 2013; 597.
35. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016 Mar; 13(1): 120–35.
36. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol* 2017; 3(2): 194-201.
37. Özbal AN, Karahasanoğlu T. Kolon Kanserinde Klinik. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği 2003; 421-5.
38. Smothers L, Hynan L, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 24-30.
39. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: 67.
40. Liu Z, Zhang Y, Niu Y. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e103910.
41. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, Shamim R.. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah

- smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc* 2007; 57:595. PMID: 18173042.
42. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA* 1976; 235: 1975-9. PMID: 56468.
  43. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 531327. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.2644.
  44. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003; 289(10): 1288-96.
  45. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, Yao G, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 1185. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62124-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62124-2).
  46. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, Hicks TC, Gathright JB Jr, Ray JE. Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 49-54. PMID: 8380140.
  47. Dukes CE, Bussey HJR, Lamb GW. The examination and classification of operation specimens of intestinal cancer. *Bull INT Assoc Med Mus* 1947; 27: 55–65.
  48. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139(6): 846–51.
  49. Karahasanoğlu T. Kolorektal Kanserler: Tanı ve Cerrahi Tedavi. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu*, 11-12 Ocak 2001 İstanbul; 271-9.
  50. Dudek W, Schreiner W, Stapel P, Vassos N, Grützmann R, Sirbu H. Surgery of colorectal lung metastases: Results of a survey in Germany. *Chirurg* 2016; 88(6): 512-7. DOI: 10.1007/s00104-016-0334-7.
  51. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnama-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C, et al. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver

- Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2017; 21(6): 1076-85. doi: 10.1007/s11605-017-3397-y
52. McCourt M, Armitage J, Monson JR. Rectal cancer. *Surgeon* 2009; 7: 162-9. PMID: 19580180
  53. Aydın A, Topuz E, Özmen V, Şakar B, Dinçer M. Gastrointestinal Sistem Tümörleri. Aydın A, Topuz E (Editörler). *Onkoloji El Kitabı*. İstanbul, Turgut Yayıncılık 2006; 199-267.
  54. Colon and Rectum. In: *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Staging Manual*, 7th, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC (Eds), Springer, New York 2010; 133-43.
  55. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 872-7. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5362
  56. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, Redmont C, Wicherham DL, Fisher ER, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 30-6. PMID: 3276901
  57. Sanoff HK, Carpenter WR, Martin CF, Sargent DJ, Meyerhardt JA, Stürmer T, et al. Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(3): 211.-27. doi: 10.1093/jnci/djr524
  58. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 3109–16. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771
  59. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102-9. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1075
  60. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic

Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3733-40. doi: 10.1200/JCO.2015.60.9107

61. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1465-71. doi: 10.1200/JCO.2010.33.6297
62. Malietzis G, Mughal A, Currie AC, et al. Factors Implicated for Delay of Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3793.
63. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, Creemers GJ, Punt CJ, van Oijen MG, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(17): 2553-61. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.016
64. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, Kingg WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(22): 2335-42. doi: 10.1001/jama.2011.749
65. Clark JV, Grothey A. Goldberg RM (ed.) Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Completed clinical trial. Jan 03, 2017 <http://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-metastatic-colorectal-cancer-completed-clinical-trials>
66. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1426-34. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30269-8
67. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based

- regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): 3499-506. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201
68. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(6) :619-29. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7
  69. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1713-29. doi: 10.1093/annonc/mdx175
  70. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30(16): 1926–33. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836
  71. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM, et al. Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECAC2). *Radiother Oncol* 2009; 92(2): 148–63. doi: 10.1016/j.radonc.2009.06.027
  72. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(6): 81-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt240>
  73. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7): 979-94. DOI: 10.1043/0003-9985(2000)124<0979:PFICC>2.0.CO;2
  74. Sharkas GF, Arqoub KH, Khader YS, Tarawneh MR, Nimri OF, Al-zaghal MJ, et al. Colorectal Cancer in Jordan: Survival Rate and Its Related Factors. *J Oncol* 2017; 2017: 3180762. doi: 10.1155/2017/3180762

75. Li Z, Yang L, Du C, Fang X, Wang N, Gu J. Characteristics and comparison of colorectal cancer incidence in Beijing with other regions in the world. *Oncotarget*. 2017; 8(15): 24593-603. doi: 10.18632/oncotarget.15598
76. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB. (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.
77. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, Mahan M, Pragatheeshwar KD, Pingpank JF, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(8): 689-97. doi: 10.1093/jnci/djr078
78. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017; 70: 87-98. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.007
79. Liu F, Li C, Jia H, Yang L, Wu Y, Zhao J, Cai S, Zhu J, Xu Y. Is there a prognostic value of tumor location among Chinese patients with colorectal cancer?. *Oncotarget* 2017; 8(24): 38682-92. doi: 10.18632/oncotarget.16305
80. Moritani K, Hasegawa H, Okabayashi K, Ishii Y, Endo T, Kitagawa Y. Difference in the recurrence rate between right- and left-sided colon cancer: a 17-year experience at a single institution. *Surg Today* 2014; 44(9): 1685-91. doi: 10.1007/s00595-013-0748-5
81. Warschkow R, Sulz MC, Marti L, Tarantino I, Schmied BM, Cerny T, Güller U. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. *BMC Cancer* 2016; 16: 554. doi: 10.1186/s12885-016-2412-0
82. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006; 15(2): 71-8. DOI: 10.1016/j.suronc.2006.08.003



83. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Beart RW Jr, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60(9) :2318-24. PMID: 3440238
84. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon & Rectum* 1988; 31(1): 33-41.
85. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year followup. *World J Surg* 1999; 23(12): 1301-6. PMID: 10552125
86. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindforss U, Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 133. doi: 10.1186/1477-7819-11-133
87. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000; 127(4): 370-6. PMID: 10776426
88. Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, Ismail I, Abu Hassan MR. Intestinal obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma? *Epidemiol Health* 2015; 37: e2015017. DOI: <https://doi.org/10.4178/epih/e2015017>
89. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, Colquhoun K. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 698-702.
90. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112(4): 1096-102. PMID: 9097991
91. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8706-12. DOI:10.1200/JCO.2005.02.8852

92. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(11): 2847-55. doi: 10.1245/s10434-010-1158-1
93. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3408-19. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.063
94. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Komprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012; 118(3): 628-38. doi: 10.1002/cncr.26310
95. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(5): 503-7. doi: 10.1007/s10350-008-9246-z
96. Liu Y, Xu J, Jiao Y, Hu Y, Yi C, Li Q, et al. Neuroendocrine differentiation is a prognostic factor for stage II poorly differentiated colorectal cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014:789575. doi: 10.1155/2014/789575
97. Grabowski P, Schindler I, Anagnostopoulos I, Foss HD, Riecken EO, Mansmann U, et al. Neuroendocrine differentiation is a relevant prognostic factor in stage III-IV colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 405-11. PMID: 11338071
98. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2006; 94(12):1823-32. doi: 10.1038/sj.bjc.6603176
99. Brule SY, Jonker DJ, Karapetis CS, O'Callahan CJ, Moore MJ, Wong R, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015; 51(11): 1405-14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.015

100. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH, et al. Impact of primary (1<sup>0</sup>) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Allianca) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2016; 34: 3504
101. Benson AB, Venook AP, et al. NCCN guidelines version 2.2017 colon cancer. Mart 2017. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#colon](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#colon)
102. Al-Ahwal MS, Shafik YH, Al-Ahwal HM. First national survival data for colorectal cancer among Saudis between 1994 and 2004: what's next?. BMC Public Health 2013; 13: 73. doi: 10.1186/1471-2458-13-73
103. O'Connell J, Maggard M, Clifford K. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst 2004; 96(19): 1420–5. DOI: 10.1093/jnci/djh275
104. Derwinger K, Gustavsson B. Variations in demography and prognosis by colon cancer location. Anticancer Res 2011; 31: 2347–50.
105. Jess P, Hansen IO, Gamborg M, Jess T, on behalf of the Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer. BMJ Open 2013; 3: e002608. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002608>
106. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. Hepatogastroenterology 2000; 47(36): 1590-4. PMID: 11149009
107. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. Ann Surg 2006; 244(4):602-10. doi: 10.1097/01.sla.0000237655.11717.50
108. Clark JW, Sanoff HK. Goldberg RM (ed.). Adjuvant therapy for resected stage III (node-positive) colon cancer. Nisan 2017. <https://www.uptodate.com>

## 10. EKLER

### EK-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı.

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU

2017

KARAR

|                                                 |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ                            | ETİK KURULUN ADI                                                                                                                   | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                                                                                              |
|                                                 | AÇIK ADRESİ:                                                                                                                       | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok<br>1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA                                                                        |
|                                                 | TELEFON                                                                                                                            | 0 (242) 249 69 54                                                                                                                                                               |
|                                                 | FAKS                                                                                                                               | 0 (242) 249 69 03                                                                                                                                                               |
|                                                 | E-POSTA                                                                                                                            | etik@akdeniz.edu.tr                                                                                                                                                             |
|                                                 | ETİK KURUL KODU                                                                                                                    | 2012-KAEK-20                                                                                                                                                                    |
| SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI           |                                                                                                                                    | Doç.Dr.Sema SEZGİN GÖKSU                                                                                                                                                        |
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                           |                                                                                                                                    | Evre 3 Kolorektal Karsinom Tanılı, Adjuvan Oksaliptatin-Fluorourasil/Kapesitabin Bazlı Kemoterapi Alan Hastalarda; Tümör Yerleşiminin Nüks, Prognoz ve Sağ Kalım üzerine Etkisi |
| KARAR BİLGİLERİ                                 | Karar No: 14                                                                                                                       | Tarih: 11.01.2017                                                                                                                                                               |
|                                                 | Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. |                                                                                                                                                                                 |
| Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz. |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                 |

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL  
Başkan

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL  
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT  
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN  
Üye

Prof.Dr.Necmiye HADİMOĞLU  
Üye

Prof.Dr.Selahattin KUMRU  
Üye

Doç.Dr.Gülüm Özge BAYSAL  
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN  
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Özge BURSUN  
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY  
Üye (İzinli)

Yrd.Doç.Dr.Banu NUR  
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR  
Üye

Turgut ALTUN  
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL  
Üye (İzinli)