



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

**MEME KANSERİ TANILI KADIN HASTALARDA
KOLOREKTAL POLİP VE KANSER SIKLIĞI**

Dr. Gözde PEMPE
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Enver ÜÇBİLEK

MERSİN- 2022



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

MEME KANSERİ TANILI KADIN HASTALARDA KOLOREKTAL POLİP VE KANSER SIKLIĞI

Dr. Gözde PEMPE
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Enver ÜÇBİLEK

MERSİN- 2022

TEŐEKKÖR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimin boyunca tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, yardım ve emeklerini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Enver ÜÇBİLEK'e; varlıklarıyla bana her zaman güç veren, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim çok değerli annem, babam ve ablama; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteğini esirgemeyen hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Gözde PEMPE



İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1 Meme Kanseri	12
2.1.1 Epidemiyoloji	12
2.1.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri	12
2.1.3 Patofizyoloji	15
2.1.4 Meme Kanseri Evrelemesi ve Prognozu:	16
2.1.5 Tedavi	17
2.1.6 Meme Kanseri Sekonder Kanseler	18
2.2 Kolorektal Polip ve Karsinom	18
2.2.1 Kolon Anatomi ve Histolojisi	18
2.2.2 Kolorektal Polip	20
2.2.2.1 Non-Neoplastik Polipler	21
2.2.2.1.1 Hiperplastik Polipler	21
2.2.2.1.2 Juvenil Polipler	21
2.2.2.1.3 Peutz-Jeghers Polipleri	21
2.2.2.1.4 İnflamatuvar Polipler	21
2.2.2.2 Neoplastik Polipler	22
2.2.2.2.1 Adenomatöz Polipler	22
2.2.2.2.2 Serrated Polipler	23
2.2.2.3 İntestinal Polipozis Sendromları	23
2.2.2.3.1 Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)	24
2.2.2.3.2 Juvenil Polipozis Sendromu	24
2.2.2.3.3 Peutz-Jeghers Sendromu	25
2.2.2.3.4 Serrated Polipozis Sendromu	25
2.2.2.3.5 PTEN Hamartomatöz Polipozis Sendromu	25
2.2.2.4 Epidemiyoloji Ve Risk Faktörleri	26
2.2.2.5 Adenom-Karsinom Hipotezi	27
2.2.2.6. Tedavi	28
2.2.2.6.1. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR)	28

2.2.2.6.2 Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD)	28
2.2.2.7. Polipektomi Sonrası İzlem	28
2.2.2.8. Kolorektal Polipte Türkiye Verileri	29
2.2.3 Kolon Kanseri	30
2.2.3.1 Epidemiyoloji	30
2.2.3.2 Karsinogenez	30
2.2.3.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	31
2.2.3.4. Seks Hormonları ve Kolorektal Karsinom İlişkisi	32
2.2.3.5 Kolon Kanseri Tarama	33
2.2.3.6 Tedavi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1 Araştırmanın Şekli	36
3.2 Araştırmanın Tipi ve Evreni	36
3.3 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	36
3.4 Verilerin Toplanması	37
3.5 İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	53
KAYNAKLAR	54
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	79
ŞEKİLLER DİZİNİ	81
TABLolar DİZİNİ	82

ÖZET

MEME KANSERİ TANILI KADIN HASTALARDA KOLOREKTAL POLİP VE KANSER SIKLIĞI

Giriş ve Amaç: Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitedir. Günümüz tarama yöntemleriyle meme kanserinde sağkalım artışı hedeflenmektedir. Kanser tanısı alanların sağkalımında en olası tehditlerden birisi, ikinci bir malignitenin ortaya çıkmasıdır. Kolorektal karsinom, gastrointestinal sistemin en sık görülen malign tümörüdür ve dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer alır. Ayrıca kadınlarda en sık teşhis edilen ikinci malignitedir.

Çalışmamızda; meme kanseri tanısı olan kadın hastalarda kolorektal polip ve kanser sıklığını araştırmayı ve normal popülasyonla kıyaslamayı amaçladık. Meme kanseri tanısı olanlarda, normal popülasyona göre kolorektal polip ve karsinomların lokalizasyonlarında ve histopatolojik alt tiplerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığını araştırmayı da hedefledik. Bu bağlamda meme kanserinin kolorektal polip- karsinom için bir risk faktörü olup olmadığını saptamak ve meme kanserli hastalarda kolon tarama gerekliliğini vurgulamak istiyoruz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda; 01.01.2010-01.09.2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'ne başvuran ve kolonoskopisi yapılan meme kanseri tanısı olan 303 kadın hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Aynı tarihler aralığında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'ne başvuran ve kolonoskopisi yapılan meme kanseri tanısı olmayan 303 kadın hasta da kontrol grubu olarak belirlenmiş ve dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. İncelenen dosyalarda; hastaların yaş, boy, kilo, ailesinde kolorektal karsinom öyküsü, sigara maruziyeti (paket/yıl), alkol tüketme öyküsü, kolonoskopi bulgusu, kolonoskopide saptanan bulgularda polip mevcut ise; polip lokalizasyonu- polip displazi derecesi- polip çapı- polip sayısı- polip histolojik tipi, kolonoskopide saptanan bulgularda karsinom mevcut ise; karsinom lokalizasyonu- karsinom histolojik tipi incelendi ve not edildi.

Bulgular: Çalışmamızda meme kanseri tanısı olan kadın hasta grubunun yaş ortalaması $58,6 \pm 10,9$, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ortalaması $28,35 \pm 5,08$ şeklindeydi. Meme kanseri tanısı olmayan kadın hasta grubunun yaş ortalaması $57,3 \pm 11,1$ VKİ ortalaması $27,62 \pm 4,97$ şeklindeydi. Yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmayan bu iki grup hastaları değerlendirildi ($p > 0.05$). Odds oranı (OR) ile

değerlendirildiğinde; meme kanseri tanısı olanlarda kolorektal polip riski, kontrol grubuna göre daha fazlaydı (OR:1,1). Ancak bu risk istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Meme kanseri tanısı olanlarda çıkan kolon yerleşimli polipler, meme kanseri tanısı olmayanlara göre daha fazla görüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı gözlemlendi ($p<0.05$). Kolorektal polip histopatolojik tiplerinden villöz adenom; meme kanseri tanısı olanlarda, meme kanseri tanısı olmayanlara göre istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p<0.05$).

Meme kanseri tanısı olan kadınlarda, olmayan kadınlara göre istatistiksel olarak daha fazla kolorektal karsinom saptandı ($p=0.04$). Odds oranı ile değerlendirildiğinde de; meme kanseri tanısı olanlarda kolorektal karsinom riski, meme kanseri tanısı olmayan gruba göre daha fazlaydı (OR:2,19). Bu risk istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ancak meme kanseri tanısı olan ve olmayan hasta grupları arasında kolorektal karsinom histopatolojik tipi açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Meme kanseri tanısı olan kadınlarda, olmayanlara göre; kolorektal karsinom lokalizasyonları klinik olarak rektum ve sigmoid kolonda artmış yüzdededeydi. Meme kanseri tanısı olan hastalarda kolorektal karsinomların distalde lokalize olması klinik olarak önemli olsa da istatistiksel olarak meme kanseri tanısı olan ve olmayan gruplar arasında kolorektal karsinom lokalizasyonu açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Meme kanseri tanısı olan kadınlarda, olmayan kadınlara göre istatistiksel olarak daha fazla kolorektal karsinom saptandı ($p=0.04$). Odds oranı ile değerlendirildiğinde de; meme kanseri tanısı olanlarda kolorektal karsinom riski, meme kanseri tanısı olmayan gruba göre daha fazlaydı (OR:2,19). Bu risk istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kolorektal polip riski meme kanseri tanısı olan ve olmayan gruplar arasında benzer saptandı ($p>0.05$). Ancak meme kanseri tanısı olan kadınlarda, meme kanseri tanısı olmayan kadınlara göre çıkan kolon yerleşimli polipler istatistiksel olarak daha fazla saptandı ($p<0.05$). Kolorektal polip histopatolojik tiplerinden malignite potansiyeli taşıyan villöz adenom; meme kanseri tanısı olanlarda, meme kanseri tanısı olmayanlara göre istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p<0.05$). Bu çalışmaya göre kolorektal karsinom için meme kanseri bir risk olarak kabul edilebilir. Yaşa göre değerlendirildiğinde meme kanserli kadınlarda daha erken yaşta tarama kolonoskopisi yapılmasının gerekliliğini savunan istatistiksel anlam çıkmamış olup bu hastaların 50 yaş itibari ile ihmal edilmeden tarama kolonoskopisine başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Kolorektal Polip, Kolorektal Karsinom.

ABSTRACT

FREQUENCY OF COLORECTAL POLYP AND CANCER IN FEMALE PATIENTS WITH BREAST CANCER

Introduction and Aim: Breast cancer is the most common malignancy in women. With today's screening methods, it is aimed to increase survival in breast cancer. One of the most likely threats to the survival of those diagnosed with cancer is the emergence of a second malignancy. Colorectal carcinoma is the most common malignant tumor of the gastrointestinal tract and ranks third in cancer-related deaths worldwide. It is also the second most common malignancy diagnosed in women.

In our study; We aimed to investigate the frequency of colorectal polyps and cancer in female patients diagnosed with breast cancer and compare it with the normal population. We also aimed to investigate whether there is a significant difference in the localization and histopathological subtypes of colorectal polyps and carcinomas in breast cancer patients compared to the normal population. In this context, we want to determine whether breast cancer is a risk factor for colorectal polyp-carcinoma and to emphasize the necessity of colon screening in patients with breast cancer.

Materials and Methods: In our study; The files of 303 female patients diagnosed with breast cancer who applied to the Endoscopy Unit of Mersin University Medical Faculty Hospital between 01.01.2010 and 01.09.2021 and underwent colonoscopy were analyzed retrospectively. During the same dates, 303 female patients who applied to Mersin University Medical Faculty Hospital Endoscopy Unit and were not diagnosed with breast cancer and underwent colonoscopy were determined as the control group and their files were analyzed retrospectively. In the examined files; age, height, weight, family history of colorectal carcinoma, cigarette exposure (pack/year), alcohol consumption history, colonoscopy finding, if polyps are present in colonoscopy findings; polyp localization- polyp dysplasia degree- polyp diameter- polyp number- polyp histological type, if there is carcinoma in the findings detected in colonoscopy; carcinoma localization- carcinoma histological type was examined and noted.

Results: In our study, the mean age of the female patient group diagnosed with breast cancer was 58.6 ± 10.9 years, and the mean Body Mass Index (BMI) was 28.35 ± 5.08 . The mean age of the female patient group without a diagnosis of breast

cancer was 57.3 ± 11.1 , and the mean BMI was 27.62 ± 4.97 . These two groups of patients who did not differ statistically in terms of age and BMI were evaluated ($p > 0.05$). When evaluated with odds ratio (OR); The risk of colorectal polyps was higher in those with breast cancer diagnosis than in the control group (OR:1,1). However, this risk was not statistically significant ($p > 0.05$). Polyps located in the ascending colon were more common in those with breast cancer diagnosis than in those without breast cancer diagnosis. This result was statistically significant ($p < 0.05$). Villous adenoma, one of the histopathological types of colorectal polyp; It was found statistically more in patients with breast cancer diagnosis than those without breast cancer diagnosis ($p < 0.05$).

Statistically more colorectal carcinoma was detected in women with breast cancer diagnosis than in women without breast cancer ($p = 0.04$). When evaluated with odds ratio; The risk of colorectal carcinoma was higher in those with breast cancer diagnosis than in the group without breast cancer diagnosis (OR:2,19). This risk was statistically significant ($p < 0.05$). However, there was no significant difference between the patient groups with and without a diagnosis of breast cancer in terms of colorectal carcinoma histopathological type ($p > 0.05$).

In women diagnosed with breast cancer, compared to those without; colorectal carcinoma localizations were clinically increased in the rectum and sigmoid colon. Although distal localization of colorectal carcinomas in patients diagnosed with breast cancer is clinically significant, there was no statistically significant difference in terms of colorectal carcinoma localization between groups with and without breast cancer diagnosis ($p > 0.05$).

Conclusion: Statistically more colorectal carcinoma was found in women with breast cancer diagnosis than in women without breast cancer ($p = 0.04$). When evaluated with odds ratio; The risk of colorectal carcinoma was higher in those with breast cancer diagnosis than in the group without breast cancer diagnosis (OR:2,19). This risk was statistically significant ($p < 0.05$). The risk of colorectal polyps was found to be similar between the groups with and without breast cancer diagnosis ($p > 0.05$). However, ascending colonic localized polyps were found statistically more in women with breast cancer diagnosis than in women without breast cancer diagnosis ($p < 0.05$). Villous adenoma with malignant potential is one of the histopathological types of colorectal polyps; It was found statistically more in patients with breast cancer diagnosis than those without breast cancer diagnosis ($p < 0.05$). According to this study,

breast cancer can be considered a risk for colorectal carcinoma. When evaluated according to age, there was no statistical significance advocating the necessity of performing screening colonoscopy at an earlier age in women with breast cancer, and screening colonoscopy should be started without neglecting these patients as of 50 years of age.

Key words: Breast Cancer, Colorectal Polyp, Colorectal Carcinoma



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitedir ¹. Günümüz tarama yöntemleriyle meme kanserinde sağkalım artışı hedeflenmektedir. Kanser tanısı alanların sağkalımında en olası tehditlerden birisi, ikinci bir malignitenin ortaya çıkmasıdır ². Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Wisconsin eyaletinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada 10.953 meme kanseri vakasının %10.8'i, ortalama 7 yıl içinde (488 meme, 132 kolorektal, 113 endometrial ve 36 over kanseri) ikinci bir kanser tanısı almıştır ³.

Kolorektal karsinom, gastrointestinal sistemin en sık görülen malign tümörüdür ve dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer alır. Ayrıca kadınlarda en sık teşhis edilen ikinci malignitedir ^{4,5}.

Meme kanserinden iyileşenlerde yaşam süresinin uzamasının, kolorektal kanser de dahil olmak üzere diğer kanserlerin görülme riskini artırdığı düşünülür. Böyle bir artışta; obezite, genetik, hormonal, çevresel etkenler ve meme kanseri tedavisinin etkileri rol oynar. Kolorektal kanserin öncüleri olabilen kolon adenomlarının da genel popülasyona kıyasla meme kanserinden iyileşenlerde arttığı bildirilmiştir ^{2,6,7}.

Hormonal faktörler, kolorektal karsinogenezin erken evrelerinde daha ön plandadır ⁸. Östrojenin, β -östrojen reseptörü yoluyla kolorektal karsinogenezde koruyucu bir etki göstererek kolorektal neoplazi gelişimini önlediğine inanılır ^{9,10}. Bu bağlamda; meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen veya aromataz inhibitörlerinin seks hormonu seviyelerini etkilediği ve kolorektal kanser gelişimini artırdığı düşünülür ¹¹. Ancak bazı çalışmalarda ise yükselmiş endojen östrojen seviyeleri artmış kolorektal karsinom riski ile ilişkilendirilmiş. Endojen östrojen seviyesi yüksek olan hastalarda, düşük olan hastalara göre %60 artmış kolorektal karsinom riski bildirilmiştir ^{12,13}. Genel popülasyona kıyasla meme kanserli kadınların kadın akrabalarında kolorektal kanser riskinin de yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ^{14,15}. Bazı çalışmalarda ise meme kanseri tanılı kadınlarda kolorektal karsinom ve polip gelişim riskinin normal popülasyonla benzer olduğu gösterilmiştir ¹⁶⁻¹⁸. Bunlara yönelik kolorektal neoplazinin meme kanseri ile ilişkisini araştıran birçok çalışma devam etmektedir ².

Bu çalışmada amacımız; yüksek oranda meme kanseri hastası takip edilen üçüncü basamak merkezimizde, meme kanseri tanısı olan hastalarda kolorektal polip ve kolorektal karsinom insidansını belirlemek ve normal popülasyonla kıyaslamaktır. Bu bağlamda meme kanserinin kolorektal polip- karsinom için bir risk faktörü olup olmadığını saptamak ve meme kanserli hastalarda kolon tarama gerekliliğini vurgulamak istiyoruz.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri

2.1.1 Epidemiyoloji

Meme kanseri , kadınlarda en sık görülen kanser olup artan insidansı sebebi ile önemli bir halk sağlığı sorunudur ¹⁹. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre dünya çapında tahminen 2,3 milyon yeni vaka sayısı ile şu anda en sık teşhis edilen kanserlerdendir ²⁰. Meme kanseri; çevresel, hormonal ve genetik faktörlerle ilişkilidir ²¹.

Meme kanserinin görülme insidansı; ırk , etnik köken ve coğrafi konuma göre büyük farklılıklar göstermektedir ²². Meme kanseri insidansı, gelişmiş ülkelerde daha yüksek olmasına rağmen; mortalite oranı daha az gelişmiş ülkelerde yüksektir. Gelişmiş ülkelerde artan nüfus yaş ortalaması ile birlikte ileri yaşta da insidans artmıştır. Tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %24'ü Asya-Pasifik bölgesinde olup, en yüksek oranlar Çin, Japonya ve Endonezyadadır ²³. Meme kanseri insidansı 27/100,000 (Orta-Doğu Asya ve Afrika) ile 85-94/100,000 (Avustralya-Kuzey Amerika-Batı Avrupa) arasında değişmektedir ²⁴. Ülkemizde ise 2018 yılı için Sağlık Bakanlığı verilerine göre kadınlarda meme kanseri sıklığı yüz binde 45,6'dır. Ülkemizde meme kanseri sıklığı Batı ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nde sırasıyla 50/100,000 ve 20/100,000 olarak görülmüştür. Meme kanseri özellikle 45-54 yaş aralığında görülür ²⁵ .

2.1.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri, etiyoloji ve patolojik özellikleri açısından birden fazla faktörle bağlantılıdır ¹⁹. Yaş, cinsiyet , aile öyküsü , hormonal ve çevresel faktörler en iyi bilinen risk faktörleridir ²⁶.

Meme kanseri ile ilgili risk faktörleri şu şekildedir ²⁷ :

- Demografik Özellikler (cinsiyet ,yaş, etnik köken/ırk)
- Reprodüktif Öykü (menarş yaşı, parite, ilk canlı doğum yaşı, menapoz yaşı)
- Ailesel/ genetik faktörler (aile öyküsü, meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bilinen BRCA 1, BRCA 2, p53, PTEN veya diğer gen mutasyonları)

- Çevresel Faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi almış olmak, hormon replasman tedavisi, alkol-sigara kullanımı)
- Diğer faktörler (meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobular karsinoma in situ , dens meme yapısı, VKİ)

Cinsiyet: Meme kanseri kadınlarda daha sık görülür. Meme dokusunun fazlalığı ve östrojen maruziyetinden dolayı kadınlarda daha fazla gözlemlendiği düşünülmektedir ²⁸. Bir kadının hayatı boyunca noninvaziv meme kanseri riski 1/6 , invaziv meme kanseri riski 1/ 8'dir ²⁹.

Yaş:Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta olup en sık menopoza dönemindeki kadınlarda gözlenmektedir. Daha ileri yaşlarda insidans azalmakta ve plato çizmektedir ³⁰. Tarama ve teşhisteki gelişmeler ile; yakın gelecekte nüfusun artan sayıda meme kanserine yakalanacağı ve tanı yaşının daha erken yaşta olacağı tahmin edilmektedir ³¹.

İrk ve Etnik Köken: İrk ve etnik köken meme kanseri insidansı ve mortalitesi üzerinde etkilidir. Son yapılan çalışmalarda, meme kanseri insidansının 45 yaşından önce siyah ırktaki kadınlarda, 60 ve 84 yaşları arasında ise beyaz ırktaki kadınlarda daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur ^{32,33}.

Aile Öyküsü: Aile öyküsü meme kanseri etiyolojisinde önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabasında meme kanseri olan kadınlarda, meme kanseri gelişme riski iki kat artmıştır. Özellikle meme kanseri tanısını 50 yaşından önce almış birinci derece akrabası olan kadınlarda, daha büyük bir risk artışı söz konusudur ³⁴.

Yaşam Tarzı – Beslenme: Obezite meme kanseri riskini artıran faktörlerdendir. Bu artmış risk, adipoz dokuda periferik aromatisasyon ile androjenik öncülerin östrojene dönüşüm oranlarının daha fazla olmasına bağlanmaktadır. Ayrıca obez kişilerdeki yüksek düzeyde insülin ve insülin benzeri faktörler kanser hücrelerinin büyümesini uyarabilir. Obezite, özellikle menopoza öncesi kadınlarda daha yüksek mortalite ve daha yüksek kanser nüksü olasılığının bir nedeni olabilir ^{35,36} .

Doymuş yağ tüketiminin artması meme kanseri insidansını artırır ^{37,38}. Ayrıca kimyasal madde içeren işlenmiş ürünler, meme bezi hücrelerinde neoplastik dönüşüm sürecini tetikleyen bir faktördür ³⁹. İşlenmiş gıdalar sodyum, yağ ve karbonhidrat bakımından zengindir ve bu da meme kanseri riskinin başka bir faktörü olan obeziteye yatkınlık oluşturur ⁴⁰.

Alkol tüketimi, meme kanserini artıran risk faktörlerindendir. Alkol alımıyla artan östrojen seviyeleri, özellikle kadınlardaki artmış karsinogenezele ilişkilendirilebilir.

Ayrıca alkol alımıyla ortaya çıkan artmış VKİ de bu riskin artmasında etkilidir ⁴¹. Bir meta-analizde, günde 35-44 gram alkol alımının meme kanseri riskini %32 artırabildiği ve günde ilave her 10 gram alkol için de bu riskin %7,1'lik arttığı gösterilmiştir ⁴².

Sigara kullanımı artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Bu ilişki özellikle sigara tüketiminin süresi ve zamanlaması ile bağlantılıdır ⁴³.

Fiziksel aktivitenin; adipozite, seks hormonları, insülin direnci, adipokinler ve kronik inflamasyonu içerebilen birbiriyle ilişkili çoklu biyolojik yollar yoluyla meme kanseri riskini azaltabildiği düşünülmektedir ⁴⁴.

Reprodüktif Öykü : Erken menarş, geç menopoz, ilk gebeliğin geç yaşta olması ve düşük parite gibi üreme faktörleri meme kanseri riskini artırabilir ⁴⁵. Erken menarş, östrojene maruziyet süresinin uzamasından dolayı daha yüksek meme kanseri oluşma riski ile ilişkilidir. Menarş yaşının 2 yıl gecikmesi meme kanseri riskini %10 azaltır ³⁹. 50 yaşın üzerindeki menopoz yaşı, meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu risk de özellikle östrojen maruziyetinin uzamasına bağlanmıştır ⁴⁶. Menopozda her 1 yıllık gecikme bu riski %3 artırır ⁴⁵.

Erken yaşta ve zamanında ilk gebelik ,multiparite ,emzirme meme kanseri üzerine koruyucu etkilidir ⁴⁶. Norveç kohort çalışmasında, meme kanseri riski açısından ilk doğumda geç (≥ 35 yaş) ve erken (< 20 yaş) yaş arasında risk oranlarının 1,54 olduğu gözlenmiştir ⁴⁷. 12 aylık her emzirme dönemi meme kanseri riskini %4'ten fazla azaltmaktadır. Yani emzirmenin koruyucu etkisi emzirme süresiyle birlikte artar ⁴⁶.

Hormonal Faktörler: Meme kanseri hormon ilişkili bir kanserdir. Serumda artmış östrojen miktarı meme kanseri riski ile ilişkilidir. Postmenopozal dönemdeki progesteron ve meme kanseri arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak premenopozal dönemdeki serum progesteron seviyesi ile meme kanseri riski ters etkilidir. FSH da meme kanseri hücrelerinin proliferasyonu ile ilişkili olup meme kanseri riskini artırmaktadır ⁴⁸.

Eksemestan, anastrozol ve letrozol, androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesinden sorumlu enzimi inhibe eden aromataz inhibitörleridir ³⁹. Bir faz III çalışmasında yüksek meme kanseri riski taşıyan postmenopozal kadınlarda aromatoz inhibitörlerinin etkinliği değerlendirilmiş ve anastrozol verilen grupta plaseboya kıyasla invaziv meme kanseri ve duktal karsinoma in situ (DCIS) insidansında %53'lük bir azalma gözlenmiştir ⁴⁹.

Kan Grubu: Bir grup çalışmalarda ,kan grubu A olanlarda meme kanseri geliştirme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kan gruplarına göre meme

kanseri insidansı A kan grubunda %45,88, “O” kan grubunda %31,69, “B” kan grubunda %16,16 ve “AB” kan grubunda %6,27 şeklindedir. “A” kan grubu en yüksek, “AB” kan grubu meme kanseri ile en az ilişkiye sahiptir⁵⁰. Rh pozitif kan grubu ile Rh negatif kan grubu kıyaslandığında ise sırasıyla meme kanseri insidansı %88,31 ve %11,68 olarak hesaplanmıştır⁵¹. Ancak bazı çalışmalarda ise kan grubu ve Rh ile meme kanseri arasında ilişki bulunmadığı ifade edilmiştir⁵².

2.1.3 Patofizyoloji

Meme kanseri, genetik ve çevresel faktörlerin etkileriyle oluşmaktadır⁵³. Hormon maruziyeti en önemli faktörlerdendir. Artan östrojen seviyelerine maruz kalma ile meme kanseri riski artar. Endojen veya eksojen östrojenler tarafından indüklenen hücre proliferasyonu, hücre bölünmelerinin sayısını ve dolayısıyla mutasyon olasılığını artırır. Bu süreç de malign dönüşümü hızlandırır⁵⁴.

Meme kanseri gelişimindeki başlatıcı mekanizma henüz tam olarak tanımlanamamakla beraber moleküler tiplerin belirlenmesi ve gelişiminde büyük ilerleme kaydedilmiştir⁵⁵. Meme kanserinin hücre düzeyinde başlatıcı mekanizması ile ilgili 2 teori öne çıkmaktadır. İlk teori ; mutasyonların birikerek hücrelerde epigenetik değişikliklerin meydana geldiği ve en uygun hücrelerin hayatta kalıp çoğaldığı ‘klonal evrim modeli’ teorisidir. Diğer teori ise, multifaktöriyel sebepler nedeniyle sadece kansere öncü hücrelerin hayatta kaldığını varsayan ‘kök hücre modeli’dir⁵⁶.

Meme kanseri gen ekspresyonu ile de ilişkilendirilen malignitedir. onkogenlerin ve anti-onkogenlerin mutasyonları ve anormal amplifikasyonu, tümörün başlaması ve ilerlemesinde etken rol oynar⁴⁵. Genetik mutasyonlar proliferasyon devamında, apoptoz inhibisyonunda, onkolojik yolların inhibisyonunda veya aktivasyonunda rol oynamaktadır⁵⁷.

BRCA1 ve BRCA2 meme kanseri riski için en çok bilinen iki antionkogendir. BRCA1 ve BRCA2'nin her ikisi de homolog, rekombinasyon aracılı DNA onarımında yer alır. Her ikisi de tümör baskılayıcı proteinleri kodlar. BRCA1, 17q21 kromozomunda; BRCA2, 13q12 kromozomunda bulunur⁴⁵. Kalıtsal meme kanserlerinin yaklaşık %20-25'i ve tüm meme kanserlerinin ise %5-10'u bu iki mutasyondan kaynaklanır^{58,59}. Genetik faktörlerden BRCA 1 mutasyonu, kadınlarda artmış meme ve over kanseri ile ilişkilidir. Bu mutasyona sahip meme kanseri tanılı kadınlarda kolorektal kanser insidansının arttığı bilinmektedir. 50 yaşından küçük

BRCA1 mutasyonu taşıyıcıları arasında kolorektal kanser riskinin beş kat arttığı bilinirken, BRCA2 mutasyonlu kadınlarda bu ilişkiden söz edilemez ⁶⁰.

BRCA1 ilişkili tümörler, genellikle östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) veya insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'yi (HER2) eksprese etmeyen, triple negatif meme kanseri (TNBC) olarak bilinen yüksek dereceli karsinomlardır. BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında ise genellikle ER ve daha az sıklıkla PR eksprese eden meme kanseri gelişir ⁶¹.

CerbB2 olarak da bilinen insan EGFR2, önemli bir onkogen olup insan kromozomu 17'nin (17q12) uzun kolunda bulunur. Meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sinde, ya HER2 aşırı ekspresyonu ya da gen amplifikasyonu mevcuttur ⁶².

2.1.4 Meme Kanseri Evrelemesi ve Prognozu:

Meme kanseri evrelemesinde, Amerika Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından tanımlanan tümör boyutu- lenf nodu- metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılır. Bu evrelemede tümörün boyutu ve invazyon derinliği (T), tutulmuş olan lenf nodu sayısı (N) ve kanserin metastaz durumu (M) incelenir . Ancak TNM evreleme sistemi; tümör derecesi, östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) durumu ve HER2 durumu dahil olmak üzere prediktif ve prognostik değeri olduğu bilinen biyolojik faktörleri hesaba katmamaktadır. Bu yüzden aynı TNM evrelemesinde bile bu biyolojik faktörlere bağlı olarak hasta prognozu değişir. Bu yüzden , TNM evresi, tümör derecesi ve ER, PR ve HER2 durumu dahil olmak üzere eksiksiz verilerin dahil edildiği yeni AJCC prognostik evreleme sistemini doğrulamak için bazı çalışmalar yapılmıştır ^{63,64} .

Tümör boyutu; erken dönemde meme kanseri prognozunu belirten önemli bir belirteçtir ⁶⁵. Nodal tutulum meme kanserinde güçlü ve bağımsız bir prognostik faktördür. Tümör boyutundan ve metastazdan bağımsız bölgesel ve lokal meme kanseri hastalarında nodal tutulum kötü prognoz göstergesidir ⁶⁶. Metastatik hastalığın varlığı kötü prognostik faktör olup hastaların takip ve tedavisi buna göre şekillenir ⁶⁷.

Meme kanserinin histolojik sınıflaması patolojik büyüme paternine göre yapılır. En yaygın gözlenen tip ,invaziv duktal karsinom olup tüm vakaların %70-80'ini oluşturmaktadır. Histolojik alt tiplerden metaplastik, mikropapiller karsinomlar ise kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir ^{68,69}.

Lenfovasküler invazyon tümör hücresi dışında vasküler yapılarda kanser hücrelerinin görülmesini ifade eder. Lenfovasküler invazyon, özellikle yüksek dereceli tümörlerde kötü prognostik faktördür ⁷⁰.

ER ve PR nükleer transkripsiyon faktörleri olup meme dokusunda hücrelerin büyümesinde, diferansiyasyonunda ve proliferasyonunda rol oynar. ER ve PR pozitif hastalar ,hormon tedavisinden en iyi yanıt alan hasta grubudur ^{71,72}. HER2 ekspresyonu meme kanseri için kötü prognostik faktördür ⁷³. Triple negatif grup; üç reseptöründe negatif olduğu durumudur ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ⁷⁴.

2.1.5 Tedavi

Meme kanseri tedavisi; tümörün boyutuna , lenfovasküler invazyona , metastaz durumuna , hormon reseptör durumuna ,genetik zemine dayanarak yapılmalıdır ⁷⁵.

Lokalize meme kanserinin en önemli tedavisi cerrahidir. Yüksek risk altındaki hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi önerilir. Triple negatif hastalarda, lenfovasküler invazyon olanlarda ve daha büyük tümör boyutu olanlarda kemoterapi rejimi uygulanır. Genellikle tercih edilen ajanlar taksanlar, antrasiklinler ve platin grubu ilaçlardır. Bu ilaçlar bevacizumab ile kombine edilerek de kullanılabilir ^{76,77}. Nodal tutulumu olan veya cerrahi sonrası seçilmiş uygun hastalarda radyoterapi tedavisi uygulanmaktadır ⁷⁷.

Rekombinant insanlaştırılmış bir monoklonal antikor olan trastuzumab, onaylanan ilk HER2 hedefli ilaçtır ^{78,79}. Başka bir monoklonal antikor olan pertuzumab, trastuzumab gibi HER2'nin hücre dışı kısmına bağlanır. Ancak, bağlanma alanı farklıdır. Trastuzumab ve docetaxel ile kombine edilen pertuzumab, HER2 pozitif meme kanserinin tedavisi için onaylanmıştır ^{45,80}.

ER pozitif meme kanserlerinde kullanılan en önemli ilaç grubu seçici östrojen reseptör modölatörleri (SERM) ve aromataz inhibitörleri (AI), iki ana anti-östrojen ilaç sınıfıdır. SERM'ler, östrojen reseptörlerinin agonistleri veya antagonistleri olarak hareket eden bileşiklerdir. En ünlü SERM'lerden biri, 30 yılı aşkın süredir meme kanserini tedavi etmek için kullanılan tamoksifendir ^{81 45}. Son zamanlarda, postmenopozal meme kanseri hastalarında ilk basamak tedavi olarak tamoksifen yerine AI'ler (eksemestan, anastrozol ve letrozol) kullanılmaktadır. AI'leri, androjenden östrojen biyosentezini katalize eden bir enzim olan aromatazı inhibe ederek östrojenlerin plazma seviyelerini azaltır ⁸².

2.1.6 Meme Kanserine Sekonder Kanserler

Meme kanseri hastalarında normal popülasyona göre ikincil malignite riski artmıştır ^{83,84}. Radyoterapi (RT) alanlarda belirli bölgelerde artan bir risk vardır. RT alan hastalarda kontralateral meme kanseri, özofagus, plevra, akciğer, kemik ve yumuşak dokular, melanomda artış mevcuttur. RT almayan meme kanserli hastalarda ise kontralateral meme kanseri, uterin, over ve endokrin (tiroid dahil) sekonder malignite riskinde artış vardır ⁸⁵. Anjiyosarkom, özellikle radyasyon alanı içinde veya yakınında ortaya çıkan, RT ile tedavi edilen vakalarda daha yaygındır ⁸⁶.

Adjuvan kemoterapiye sekonder akut miyeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendromun (MDS) gelişebilir. Sekonder lösemi radyasyona maruz kaldıktan iki ila beş yıl sonra ortaya çıkabilir ⁸⁷⁻⁸⁹. Tamoksifene sekonder olarak artmış endometrium kanseri riski vardır ^{90,91}.

ABD Wisconsin eyaletinde yapılan bir çalışmada 10.953 meme kanseri vakasının %10.8'i, ortalama 7 yıl içinde (488 meme, 132 kolorektal, 113 endometrial ve 36 over kanseri dahil) ikinci bir kanser tanısı aldı ³. Tamoksifen kullanımından sonra kolorektal ve endometrial kanser, radyasyon tedavisinden sonra akciğer kanseri ve kemoterapiden sonra lösemi gelişimi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır ⁹²⁻⁹⁴. Genetik zemin de sekonder malignite gelişiminde önemlidir. BRCA1 gen mutasyonunun varlığı ile over kanseri riski artmaktadır. BRCA2, meme, kolorektal, over ve diğer kanserler dahil olmak üzere çoklu primer tümörlerle ilişkilidir ^{95,96}. Literatürde bazı çalışmalar; 50 yaşın altındaki kadınları etkileyen meme kanserlerinin genetik bir yatkınlığa sahip olabileceğini ve bu nedenle bu kadınların kolorektal karsinom da dahil olmak üzere ikinci maligniteler için daha yüksek risk altında olduğunu ileri sürmüşlerdir ⁹⁶⁻⁹⁹.

2.2 Kolorektal Polip ve Karsinom

2.2.1 Kolon Anatomi ve Histolojisi

Kalın bağırsak gastrointestinal sisteminin son parçasıdır ¹⁰⁰. Anatomik ve fonksiyonel olarak kalın bağırsak, sırasıyla çekum ve apendiks, kolon, rektum ve anal kanal kısımlarından oluşur. Kolon; çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon olmak üzere dört bölümden oluşur. Kalın bağırsağın çapı en fazla çekumda (7,5 santimetre (cm)), en az sigmoid kolondadır (2.5 cm) ^{101,102}.

Çekum, çıkan kolonun proksimal kör uçlu kısmıdır. Sağ iliak fossada yer alır. Tamamen peritonla kaplıdır. Yaklaşık 6x9 cm boyutlarındadır ^{100,101,103,104}.

Çıkan kolon, çekumdan dardır. Çıkan kolon ileoçekal bileşkeden başlayıp karaciğerin sağ lobunun alt (viseral) yüzeyine dikey olarak uzanır. Yaklaşık 12-20 cm uzunluğundadır. Retroperitoneal bir organdır ^{101,105}.

Çıkan kolon, hepatik fleksurada mediale ve anteriora dönerek transvers olarak peritoneal kaviteye çıkar. İntraperitoneal olup, mezenteri vardır. Transvers kolon, kolonun en hareketli ve en uzun bölümüdür. Splenik ve hepatik fleksuralar arasındadır ^{101,102,106}.

Transvers kolon, splenik fleksuradan sonra inen kolon ile devam eder. İnen kolon yaklaşık 25- 45 cm uzunluğunda olup retroperitonealde posteriora, daha sonra inferiora doğru ilerler ^{102,104}. İnen kolon retroperitondan sigmoid kolon olarak periton boşluğuna çıkar. Sigmoid kolon değişen uzunluktadır, S şeklindedir. İnen kolonu rektuma bağlar. Kolondaki en dar kısım olduğundan bu bölge tümörleri obstrüktif semptomlarla kliniğe başvurur ^{100,102,107}.

Sigmoid kolon üçüncü sakral vertebra seviyesinde rektum ile devam eder. Rektum yaklaşık 10-12 cm uzunlukta olup inferior ve posteriora doğru ilerleyerek anal kanalda sonlanır. Rektum, ampulla adı verilen genişlemiş bir orta segmente sahiptir. Anorektal bileşke, koksiksin ucunun 2-3 cm önündedir ^{100,102,108}.

Anal kanal yetişkinde 4,5-5 cm uzunluğundadır. Anorektal bileşke, pelvik diyaframda yer alır ve levator ani, koksigeus ve puborektal kaslar ile çevrelenir. Dışkılamada bu kasların fonksiyonu vardır. İnternal anal sfinkter, düz kaslardan oluşur. External anal sfinkter ise çizgili kaslardan oluşur ^{102,109}.

Kolon duvarı dört tabakadan oluşur; mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza şeklindedir. Mukoza; glandüler epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Epitel yüzeyinde bulunan villüsler sayesinde yüzey alanı 400-500 kat artış gösterir. Bu villüsler salgılamada aktif rol oynayan Liebernkürn kriptaları adı verilen silindirik yapılarla çevrilidir. Muskularis propria ve submukozada bulunan myenterik pleksusta Cajal'ın İnterstisyel Hücreleri(ICC) bulunur. Bu hücreler; bağırsak peristaltizm düzenlenmesinde ve işlevinde önemlidir ¹¹⁰.

Submukoza tabakası fibröz bir bağ doku tabakasıdır. Lenfosit, fibroblast, mast hücresi, arterial ve lenfatik kısım, meissner pleksusu, ganglion hücreleri içerir. Bu tabaka mukozayı destekler ve absorbe edilen besinlerin işlenmesi, verimli sıvı ve elektrolit emilimi üzerine etkilidir. Muskularis propria asıl olarak kasılmadan

sorumludur. İki kat düz kastan oluşur ve bu kas tabakaları arasında Aurbech Pleksusu yer almaktadır. Seroza en dış kısımdır ve mezotelyal hücre tabakası içerir ¹⁰².

Kalın bağırsak ve ince bağırsak arasındaki farklar ¹⁰¹ ;

- Kalın bağırsak daha büyük kalibreli ve keseli görünümündedir.
- Çekum ve kolonun tüm bölümlerinin dış yüzeylerinde taeniae coli adı verilen uzunlamasına kas bandı bulunmaktadır. Bu bantlar 1.5 cm genişliğinde olup barsak duvarının muskularis propriasının dış tabakasındaki kas liflerinin yoğunlaşmasını ifade eder. Taeniae coli ince bağırsak , rektum ve apendikte yoktur.
- Kolonun diğer bir ayırt edici özelliği, serozal yüzeyinde yağ dokusunca zengin apendiks epiploicae adı verilen oluşumların yer almasıdır. En çok distal kolon inen kolon ve sigmoid kolonda bulunur. Çekum ,apendiks ,ince bağırsak ve rektumda yoktur.

2.2.2 Kolorektal Polip

Polip; anormal büyüme ile ortaya çıkan ,mukozadan lümene doğru çıkıntı yapan oluşumlardır. Polipler mukozanın anormal maturasyonu, inflamasyonu ya da yapısal bozukluğu sonucunda oluşabilirler. Gastrointestinal sistemde en çok kolonda gözlenir. Kolorektal polipler genellikle asemptomatik olup nadiren kanama , karın ağrısı , obstrüksiyon semptomları gösterir. Kolon kanserlerinin büyük çoğunluğu kolorektal polipten geliştiği için ; tarama, erken tanı ve tedavi önemlidir ^{111 112}.

Kolon polipleri histolojik olarak non-neoplastik , neoplastik ve submukozal lezyonlar olarak sınıflandırılabilir ¹¹³.

Tablo 1. Kolorektal Poliplerin Sınıflaması ¹¹³

NON-NEOPLASTİK POLİPLER	NEOPLASTİK POLİPLER	SUBMUKOZAL LEZYONLAR
• Hiperplastik Polip • Juvenil Polip • İnflamatuvar Polip • Peutz Jeggers Polip • Mukozal Polip	• Bening (Adenom) (Tübüler-Tübülovillöz-Villöz) • Malign (Karsinom) (Noninvaziv Karsinom-İnvaziv Karsinom) • Serrated Polipler	• Kolitis Sistika Profunda • Lipom • Lenfoid Polip • Pnömotozis Sistoides Koli

2.2.2.1 Non-Neoplastik Polipler

2.2.2.1.1 Hiperplastik Polipler

Kolonda en sık görülen nonneoplastik poliplerdir. Görüntüsü adenomatöz polipe benzer. Genellikle distal kolon ve rektumda gözlenip, boyutları 0,5 santimetreden küçüktür ^{114,115}. Prevalansı yaşla birlikte artar ¹¹⁶. Mikroskopik olarak, kolonik kriptler uzar ve epitelyal hücreler karakteristik bir papiller konfigürasyona sahiptir. Mitozlar ve DNA sentezi kriptlerin tabanıyla sınırlıdır ve düzenli hücre olgunlaşması korunur ¹¹⁷. Rektosigmoid bölgede saptanan küçük hiperplastik poliplerin proksimal kolorektal kanser riskini artırdığı düşünülmekte olup netlik kazanmamıştır. Bir derlemede; distalde hiperplastik polibi olanlarda proksimal neoplazi oranı %21-25 olarak bulunmuş olup distal hiperplastik polip saptananlarda tüm kolonu görecektir şekilde tam kolonoskopi gerekliliği savunulmaktadır ¹¹⁸.

2.2.2.1.2 Juvenil Polipler

En sık 1-7 yaşlarında görülse de her yaşta gözlenebilir ¹¹⁷. Lamina propriadan oluşan hamartomatöz lezyonlardır ^{113,119}. Genelde saplı ve tektir. 3 mm-2 cm arası değişken boyutlarda bulunabilir. En sık rektosigmoid kolonda gözlenir ¹²⁰. Mikroskopide; mukuslu kistik gland, inflamatuvar hücreler ve ödemli lamina propria gözlenir. Juvenil polipler tekli iken malignite potansiyeli yoktur; ancak çoklu juvenil polip sendromlarında bazı poliplerde adenamatoz epitel varlığından dolayı kanser gelişme riski vardır ^{117,121}.

2.2.2.1.3 Peutz-Jeghers Polipleri

Muskularis mukozaya bitişik olan, glandüler epitel tarafından desteklenen düz kas hücrelerini de içeren hamartomatöz lezyonlardır. Lamina propria normaldir ve bu özelliği ile juvenil poliplerden ayrılır. Genellikle benignedir ancak malign transformasyon riski de mevcuttur. Çoğu zaman çoklu bulunur (Peutz-Jeghers Sendromu) ^{117,122,123}.

2.2.2.1.4 İnflamatuvar Polipler

Stromal ve epitelyal komponentler ile birlikte inflamatuvar hücreleri de içeren non-neoplastik oluşumlardır. Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları (Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı), iskemik kolit veya amibik kolit olması halinde bu poliplere de

rastlanabilir. Neoplastik olmamasına rağmen özellikle inflamatuvar barsak hastalıklarında çevre mukozada displazi riski mevcuttur. Polibin total eksizyonuna genellikle gerek yoktur. Ancak neoplazi şüphesi varlığında veya kanama/obstüksiyon gibi klinik bulgulara sebep oluyorsa çıkarılmalıdır ¹²⁴⁻¹²⁶.

2.2.2.2 Neoplastik Polipler

2.2.2.2.1 Adenomatöz Polipler

Kolon poliplerinin yaklaşık 2/3'ü adenomlardır ve kolon epitelinden köken alır. Kolorektal kanserlerin %70'ten fazlası adenomatöz poliplerden gelişirler ¹²⁷. Tanım olarak, tüm kolorektal adenomlar displaziktir (hafif-orta-şiddetli). Displazi derecesi; çekirdek pleomorfizmi , nükleolus ,çekirdek /sitoplazma oranına göre belirlenir.

Tüm adenomatöz poliplerin %80-86'sını tübüler adenomlar, %8-16'sını tübülovillöz adenomlar, %3-16'sını villöz adenomlar oluşturur ¹¹⁷. Tüm adenomatöz poliplerde hafif displazi oranı %70-86, orta dereceli displazi oranı %18-20, şiddetli displazi oranı (karsinoma in situ) %5-10 ve invaziv karsinom oranı %5-7 dir ¹²⁸. Polip boyutunun 1 cm üzerinde olması , villöz histoloji varlığı ve yüksek displazi oranı adenomatöz poliplerin malignite potansiyelini artırır ¹¹⁷.

Tablo 2. Adenomatöz Polip Ve Displazi ^{117,129}

ADENOM HİSTOPATOLOJİK TİPİ	ADENOM BOYUTU (%)			DİSPLAZİ DERECESİ(%)		
	<1CM	1-2 CM	>2 CM	HAFİF	ORTA	CİDDİ
TÜBÜLER ADENOM	77	20	4	88	8	4
TÜBÜLOVİLLÖZ ADENOM	25	47	29	58	26	16
VİLLÖZ ADENOM	14	26	60	41	38	21

Adenomlar görünümlerine göre sesil, yassı (flat), saplı ve deprese (çökük) olarak sınıflandırılırlar. Sesil poliplerde polip tabanı ile üstü aynı genişliktedir. Özellikle granüler görünümlü olanlar benigndir ^{117,121}. Deprese poliplerde lezyondaki mukoza kalınlığı, komşu mukozaya göre azalmıştır. Küçük olsalar da genellikle ileri evre lezyonlardır ¹³⁰.

Büyükliklerine göre dimünitif (<5mm), küçük (6-9 mm), büyük (10-19 mm), çok büyük (>20 mm) olarak sınıflandırılır ^{131,132}. 2 cm'den büyük poliplerde ise malign dönüşüm riski yüksektir ¹¹⁷.

Pratikte kolorektal adenomlar displazi açısından iki şekilde değerlendirilir:

- Düşük dereceli displazi: Hafif ve orta displazi için
- Yüksek dereceli displazi: Şiddetli displazi ve karsinoma in situ için kullanılır

^{117,133,134}.

Kript içinde daha fazla hücre proliferasyonu varlığı, polarite kaybı olması ve düzensiz kribriform görünüm karsinoma in situ olarak tanımlanır. Bazal membran sağlamdır. Bazal membranda ve mukozanın lamina propriasında bulunan lezyona intramukozal karsinom adı verilir. Hem karsinoma in situ hem de intramukozal karsinom metastatik potansiyeli olmayan invaziv olmayan lezyonlardır ¹³⁵⁻¹³⁷.

2.2.2.2 Serrated Polipler

Serrated (testere dişli) polipler heterojen bir gruptur ve malign potansiyelleri değişkendir ¹³⁸⁻¹⁴⁰. Serrated polipler 3 ayrılır ¹⁴⁰:

Hiperplastik polipler : Tüm serrated poliplerin %70-95'ini bu grup polipler oluşturur ¹⁴¹.

Geleneksel serrated adenomlar : Tüm serrated poliplerin %1-2'sini bu grup polipler oluştururlar. Görüntüleri ile adenomatöz poliplere benzer. Çoğunlukla saplı olup tübülovillöz veya villöz komponentler içermektedir. Distal kolonda daha sıktır ¹⁴².

Sesil serrated polipler: Serrated poliplerin %10'unu bu grup polipler oluştururlar. Genellikle tübüler yapı içerir. Hiperplastik polipozisin tipik lezyonudur. Hiperplastik poliplere göre yüzeyleri daha düzensizdir. Bu poliplerde BRAF onkogeninde hipermetilasyon ve mutasyon gözlenmesi sıktır. Çekum ve proksimal kolonda görülürler ve displazi derecesi değişkendir ^{140,141,143}.

2.2.2.3 İntestinal Polipozis Sendromları

- Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)
- Juvenil Polipozis Sendromu
- Peutz-Jeghers Sendromu
- Serrated Polipozis Sendromu (SPS)
- Pten Hamartomatöz Polipozis Sendromu ^{144,145}

2.2.2.3.1 Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

FAP, adenomatöz polipozis sendromları içerisinde en sık gözlenendir. Sıklığı yaklaşık olarak 1/10.000'dir. Otozomal dominant kalıtımlıdır ^{127,146}. Bu polipozis sendromu, 5. kromozomun kısa kolunda (5q21-22) bulunan APC genindeki mutasyon sonucu gelişir ¹⁴⁷. Tüm kolon boyunca yerleşmiş yüzlerce polip mevcuttur. FAP sendromunda gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde de polipler görülebilmektedir ¹⁴⁸. Bu hastalarda erken yaşta kolorektal kanser gelişir. Birçok hastada otuzlu yaşlarda kanser gelişmektedir ¹⁴⁹. Duodenal adenomlar da oldukça sık gözlenmektedir (%60-90). Bu hastalarda yaşam boyu %4-12 oranında duodenal kanser olasılığı vardır. Bu nedenle FAP tanılı hastalarda ampulla vateri görülecek şekilde üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır ^{117,150}.

Gardner ve Turcot Sendromları FAP varyantları olup ekstrakolonik belirtiler ile de karşımıza gelmektedir. Gardner sendromunda desmoid tümörler, osteomlar ve dental anomaliler de görülürken Turcot sendromunda beyin tümörleri (özellikle medulloblastoma) görülür ¹⁵¹⁻¹⁵³.

25 yaş üzerindeki bireyde, çok sayıda ancak 100'den az polip varsa bu hastaların tanısı için Attenüe FAP (AFAP) tanımı kullanılır. AFAP hastalarında kolorektal kanser riski ortalama %80'dir ve klasik FAP'a göre yaklaşık 10 yıl sonra kanser gelişir ^{154,155}.

Klasik FAP riski mevcut olan hastalarda taramaya 10-12 yaşlarında sigmoideskopi ile başlanır. Adolesan dönemden sonra profilaktik kolektomi genellikle tercih edilir ^{127,156,157}.

2.2.2.3.2 Juvenil Polipozis Sendromu

Juvenil polipozis sendromu, otozomal dominant bir durum olup gastrointestinal kanalda multiple hamartomatöz poliplerle karakterizedir. Bu hastalarda mide ve kolon kanseri riski artmıştır ¹⁵⁸. Sıklığı 100,000'de 1-2'dir. Yaşam boyu kolorektal kanser riski %39'dur ¹⁵⁹. Hastalara 15 yaşından itibaren her yıl üst ve alt gastrointestinal kanal taraması yapılmalıdır ^{127,160}. Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesinde sınırlı polip yükü olan tüm Juvenil Polipozis Sendromlu hastaların ilk tedavisi endoskopik polipektomidir ¹⁶¹. Ancak polip yükü fazlaysa ve ailede kolorektal kanser öyküsü varsa profilaktik kolektomi düşünülmelidir ^{149,162,163}.

2.2.2.3.3 Peutz-Jeghers Sendromu

Mukokutanöz pigmentasyonlar ile beraber gastrointestinal kanalda multiple hamartomatöz poliplerle karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur ¹⁶⁴. Bu polipler özellikle jejunum, kolon ve midede yerleşirler ¹⁶⁵. Olguların %70'inde 19. kromozomun kısa kolundaki serin treonin kinaz geninde (STK11/LKB1) mutasyon mevcuttur ¹⁶⁶. Peutz-Jeghers Sendromlu hastalarda ,yaşam boyu %93'lük bir riskle, artan bir malignite riski vardır (over, meme, mide, ince bağırsak ve pankreas) ¹⁶⁷.

2.2.2.3.4 Serrated Polipozis Sendromu

Kolonda çok sayıda serrated poliplerin bulunması ile karakterize edilen bir sendromdur.Çok sayıda büyük, yassı polipler vardır ¹⁶⁸. Endoskopik görünümünde mukus da izlenebilir ¹⁶⁹. Bu sendromda kolorektal kanser riski artmıştır. Özellikle büyük çaplı, proksimalde lokalize olan ve displazi içeren poliplerde kolon kanseri riski yüksektir ¹⁷⁰⁻¹⁷².

2019'da yayınlanan WHO Sindirim Sistemi Tümörleri Sınıflandırmasının beşinci baskısında ve Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) yeni kılavuzunda tanı için kriterler şu şekilde güncellenmiştir:

1. Rektumun proksimalinde ≥ 5 mm boyutunda beş veya daha fazla serrated polip olması veya ≥ 10 mm boyutunda iki veya daha fazla serrated polip bulunması,
- 2.Rektum proksimalinde olmak üzere kalın bağırsakta dağılmış beş veya daha fazla sayıda her boyutta serrated polip bulunması ^{173,174}

2.2.2.3.5 PTEN Hamartomatöz Polipopozis Sendromu

Tümör supressör fonksiyonu olan bir tirozin fosfataz proteini olan PTEN'deki mutasyon sonucu oluşur ¹⁷⁵. Bu sendrom grubu; Cowden Sendromu, Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu, PTEN İle İlişkili Proteus Sendromu ve PTEN İle İlişkili Proteus Benzeri Sendromu, Makrosefali-Otizm/Gelişimsel Gecikme Sendromu gibi bazı klinik sendromları da içerir ^{176,177}.

Cowden ve Bannayan Sendromları otozomal dominant geçişlidir. Bu sendromlar varlığında tiroid, meme, endometrium ve kolorektal kanser riski artmıştır ^{178,179}.

2.2.2.4 Epidemiyoloji Ve Risk Faktörleri

Adenomatöz poliplerin prevalansı; popülasyondaki kolon kanser riskine, yaşa, cinsiyete, kolorektal kanser aile öyküsüne bağlıdır ¹⁸⁰⁻¹⁸⁴

Genetik faktörler , kolorektal karsinogenezdeki rolü sebebi ile önemli bir risk faktörüdür ¹⁸⁵. Birinci derece akrabasında kolorektal adenom veya karsinom öyküsü olanlar normal popülasyona göre kolorektal lezyonlar açısından artmış riske sahiptir ¹⁸⁶.

Kolorektal polip saptanma oranı yaş ile artmaktadır. Tarama kolonoskopisi yapılan 50 yaşın üzerindeki orta riskli asemptomatik kişilerde %27-32 oranında kolorektal polip saptanırken, bu oran 40-49 yaş arasında %8,7'dir. Erkeklerde kolorektal polip gözlenme oranı kadınlardan yaklaşık 1,5 kat daha fazladır ^{180,181}. Erkeklerde kolorektal poliplerin nüks oranı kadınlara göre daha fazladır. Nüksün mekanizması, kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksek östrojen/progesteron konsantrasyonu ile ilişkilidir ^{187,188}.

Beslenme ve yaşam tarzı da önemli risk faktörlerindendir. Birçok çalışmada meyve sebze ve tahıl alımını, lifli gıdalar ve süt alımını koruyucu olarak bulunmuştur. Beslenmede işlenmiş gıdalar ve kırmızı et tüketimi de kolerektal adenom riskini artırmaktadır ¹⁸⁹⁻¹⁹³. Sigara içmek kolorektal polip ve karsinom gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Sigaranın içerdiği karsinojenlerin kolorektal mukozada irreversible genetik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Özellikle serrated poliplerle ilişkisi daha fazladır ¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Alkol, kolorektal polipler için olası bir risk faktörüdür, ancak polip riskini etkileyebileceği mekanizma bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda günde 30 gr ve üzerinde alkol kullanan kadınlarda kolorektal polip riskinin arttığı gözlenmiş. Ayrıca günde 30 gr'dan fazla alkol tüketen kişilerde kolorektal kanser riskinin arttığı da gösterilmiş ^{111,197,198}. 2012'de yapılan bir metaanalizde, VKİ'deki 5 birimlik bir artışın, hem erkek hem de kadınlarda adenom riskini %19 oranında arttırdığı gösterilmiştir ¹⁹⁹. Obezite ile ilişkilendirilen insülin direnci ve hiperinsülinizm durumunun insulün benzeri büyüme faktörü aracılığı ile mitojenik ve antiapoptotik yolları uyardığına inanılmaktadır ¹⁹⁹⁻²⁰¹. Diyetle yağ tüketiminin de kolorektal polip ile ilişkisi olduğuna inanılmaktadır. 40.000'den fazla kişiyle yapılan bir sistematik incelemede, bir veya daha fazla kolorektal adenomu olan kişilerde daha yüksek oranda hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi saptanmıştır ²⁰².

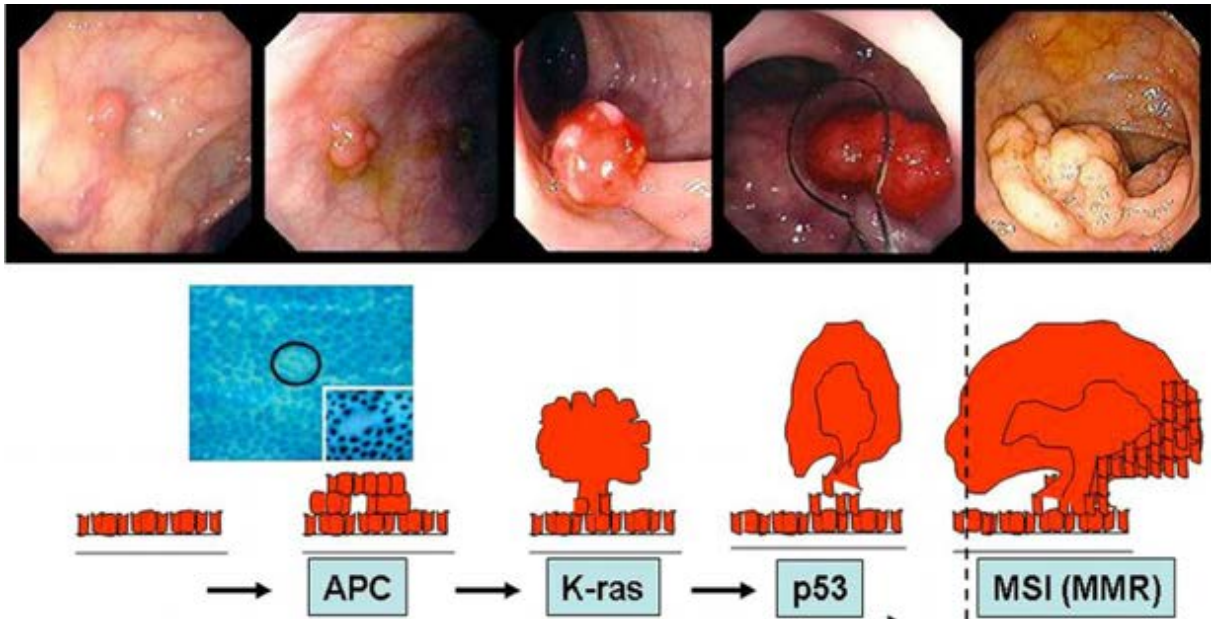
2.2.2.5 Adenom-Karsinom Hipotezi

Kolonda normal epitelden adenoma ve invaziv karsinoma dönüşüm 5-10 yıl süren kazanılmış moleküler olaylarla ilişkilidir ²⁰³. Moleküler genetik kanıtlara göre adenomdan karsinoma progresyon sürecinde asıl etken onkogen aktivasyonu, tümör supresor inaktivasyonudur ^{204,205}. Prekanseroz en tipik 2 kolorektal polip; adenomlar ve sesil serrated poliplerdir ²⁰⁶.

Adenomlarda tipik olarak ilk mutasyon APC geninde gelişir. Normal kolon epitelinde proliferasyon meydana gelir. Ardından ise KRAS onkogeninde mutasyon gelişir. Hücrelerde büyüme ve farklılaşma meydana gelir. Daha sonra transkripsiyon ve apoptozisin ana düzenleyicisi olan p53 fonksiyon kaybı ile birlikte karsinom gelişimi süreci tamamlanır ^{207,208}.

Sesil serrated poliplerde BRAF onkogeninde hipermetilasyon ve mutasyon sık görülür ²⁰⁹.

DNA onarım genlerinin bozulmasından kaynaklanan mikrosatellit instabilite (MSİ) de kolorektal adenom- karsinom sürecinde etkili mekanizmalardandır. MSİ, DNA onarım genlerindeki mutasyonlar ve MLH1 promotor bölgesindeki aberran metilasyona neden olan sporadik mutasyonlar ile ilişkilidir. Herediter nonpolipozis kolorektal kanserlerde bu yolak ön plandadır ²¹⁰⁻²¹³.



Normal mukoza>> Anormal kript proliferasyonu>> Küçük Adenom>> Genişlemiş Adenom>> Adenokarsinom

Şekil 1. Adenomdan Karsinoma İlerleme ²¹⁴

2.2.2.6. Tedavi

Tüm adenomatöz polipler ve serrated adenomlar boyuttan bağımsız olarak çıkarılmalıdır. Snare polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya endoskopik submukozal disseksiyon (ESD) teknikleri kullanılabilir. Özellikle büyük ve ilerlemiş poliplerde özellikle EMR veya ESD tercih edilmelidir. İnvaziv kanser veya lenfovasküler invazyon varlığında radikal cerrahi rezeksiyon gerekir ^{117,215-217}.

2.2.2.6.1. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR)

Büyük sesil (sapsız) polipler EMR ile çıkarılabilir. Neoplastik dokuyu bulunduğu muskularis propriadan ayırmak için submukozaya bir solüsyon (serum fizyolojik, sodyum hiyalüronat (SH), kolloidler, hidroksipropil metilselüloz) enjekte edildikten sonra elektrokoter ile polip çıkarılır ^{218,219}.

2.2.2.6.2 Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD)

Endoskopik mukozal rezeksiyon; büyük çaplı veya kanser içermesi riski yüksek olan lezyonların tamamen çıkarılmasını sağlayan bir endoskopik tekniktir. Kesici aygıtların kullanımı ile submukozaya sınırlı lezyonların tek parça halinde çıkartılmasını sağlayan bir uygulamadır ²²⁰.

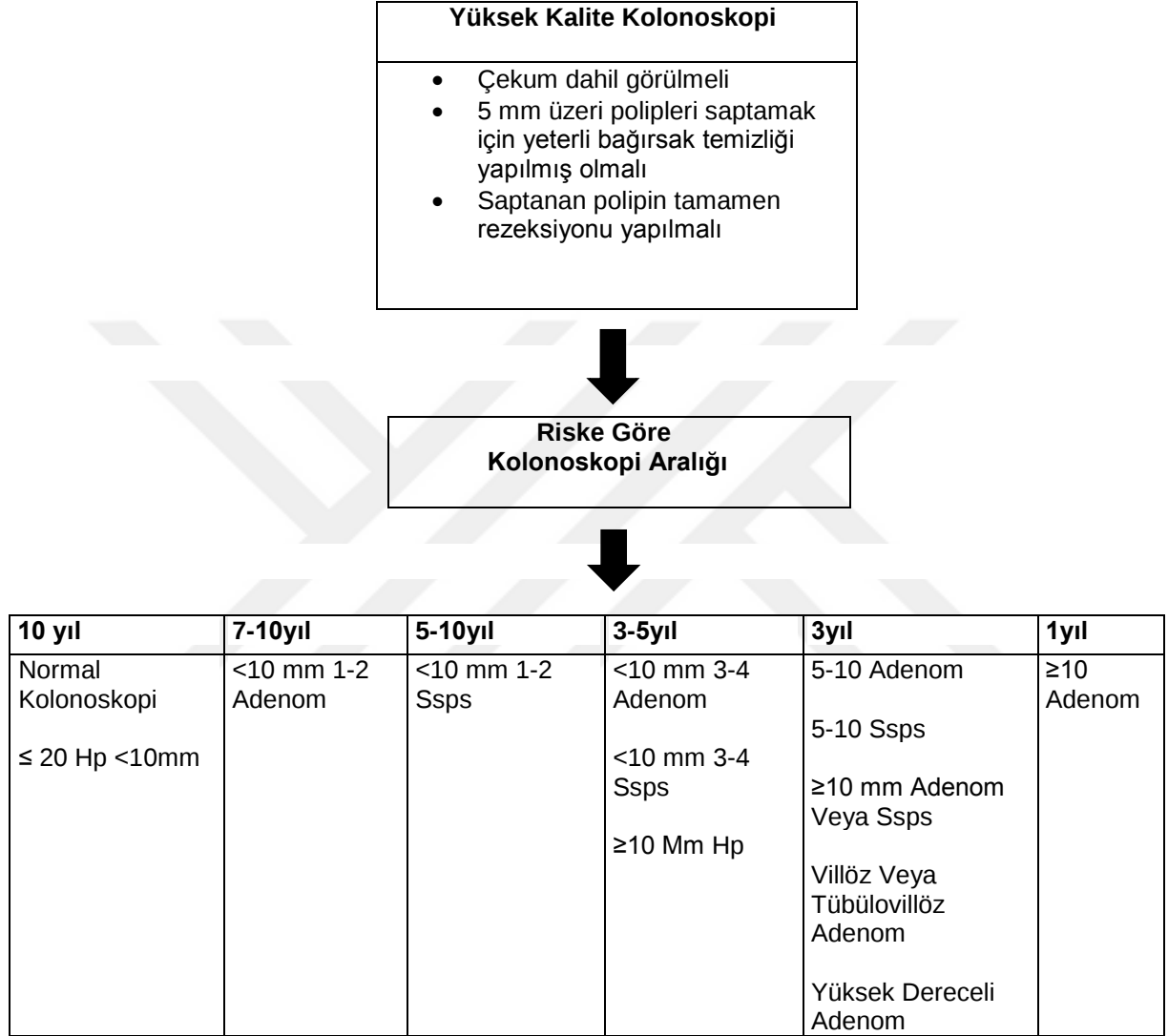
2.2.2.7. Polipektomi Sonrası İzlem

İzlem, kaliteli bir bazal kolonoskopi ile tüm polipler çıkarıldıktan sonra başlar. Hastalarda öncelikle risk analizi yapmak gerekir. Adenom histolojisi, sayısı ve boyutu, riski belirleyen en önemli faktörlerdir ^{221,222}.

Düşük Riskli Grupta İzlem: 10 mm veya daha küçük boyutlu olan, 1 veya 2 tane düşük dereceli displazi içeren tübüler adenomlar ve 10 mm veya daha küçük boyutlu serrated adenomlar düşük riskli gruptadır. Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE) bu grup için; indeks kolonoskopiden 10 yıl sonra mevcut ulusal tarama programlarına katılmayı önerir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA)-Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG)-Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ASGE)'nin ortak kılavuzunda (US Multi-Society Task Force) indeks kolonoskopiden sonra 5-10 yılda bir tarama kolonoskopisi önerilir ^{223,224}.

Yüksek Riskli Grupta İzlem: 5-10 adet tübüler adenomlar, boyutu 10 mm üzeri olan adenomlar, yüksek dereceli displazi veya villöz komponent içeren adenomlar yüksek

riskli gruptadır. Kılavuzlar ilk izlem kolonoskopisinin 3 yıl sonra olması konusunda hemfikirdirler. Eğer bu izlem kolonoskopisinde yine yüksek riskli adenom saptanırsa 3 yıl içinde, adenom yok veya düşük riskli adenom saptanırsa 5 yıl içinde takip kolonoskopisi planlanmalıdır ²²³⁻²²⁵.



Şekil 2. Kolorektal Polipler İçin Kolonoskopi ve Polipektomi Sonrası Takip ²²¹

2.2.2.8. Kolorektal Polipte Türkiye Verileri

Ülkemizde Türk Gastroenteroloji Derneği Kolon Kanseri ve Kolorektal Polip Çalışma Grubu tarafından 6 bin 508 olgunun katıldığı prospektif bir çalışma yapılmıştır. Kolon kanseri tarama amacıyla kolonoskopi yapılan vakaların; demografik özellikleri, aile hikayesi, sigara tüketimi, hafif-orta-ağır olmak üzere alkol alışkanlıkları, vücut kitle indeksi, polip saptanma oranları, yerleşim yeri, polip histolojik tipleri, kolon kanseri

sıklığı yerleşim yeri ve tipleri özel bir forma kaydedilmiştir. Sonuç olarak olgularda polip sıklığı %31, kolon kanseri sıklığı %2,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 50 yaş altında da özellikle 45 yaşında polip ve kanser tarama gereksinimi olduğu ROC analizi ile gösterilmiştir ^{226,227}.

2017 Aralık Ulusal Gastroenteroloji kongresinde bildirilen 45 yaş vurgusu 2018 Amerikan Onkoloji cemiyetinin kolorektal kanser tarama update yayınında da bildirilmiştir ²²⁸⁻²³⁰.

2.2.3 Kolon Kanseri

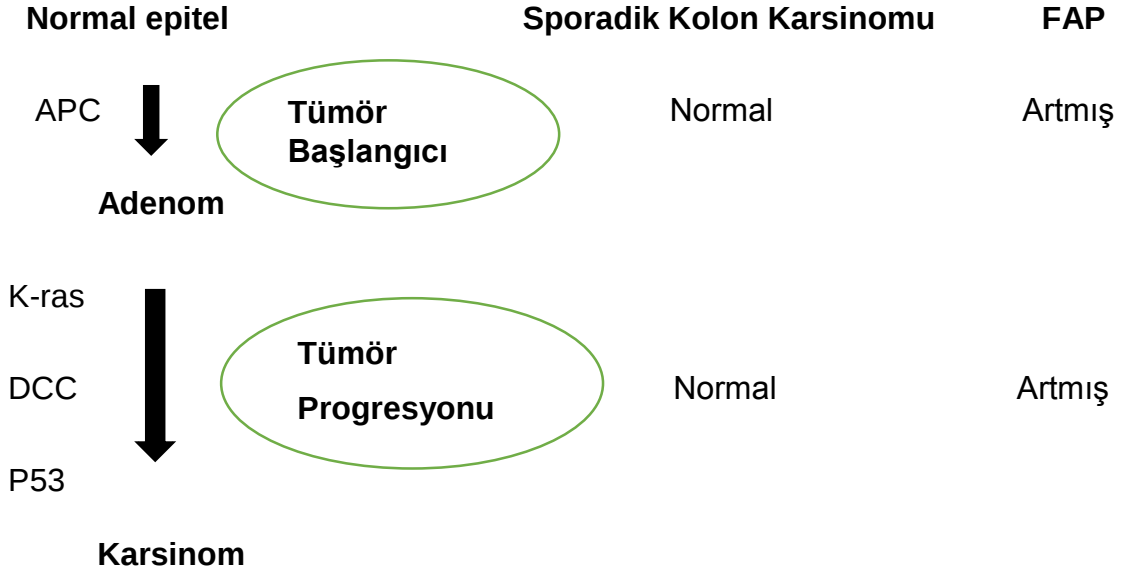
2.2.3.1 Epidemiyoloji

Kolorektal karsinom gastrointestinal sistemin en sık görülen malign tümörüdür. Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer alır. Erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü ve kadınlarda ikinci sırada yer alan malignitedir. Tüm dünyada GLOBOCAN 2020 verilerine göre yaklaşık 1.931.590 (%10) yeni tanı almış kolorektal kanser vakası ve 935.173 (%9,4) ölüm tespit edilmiştir ^{4,5,231-233}.

Kolorektal kanserle ilgili bölgesel insidans oranları 10 kat değişebilmektedir. En yüksek insidans oranları Avustralya ve Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da; en düşük oranlar ise Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunuyor ²³⁴.

2.2.3.2 Karsinogenez

Kolorektal karsinogenezde; belirli genlerdeki mutasyonlar en büyük rolü oynar. Bu mutasyonlar onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım genlerinde görülür. Kolorektal karsinomların %70'i, adenom ile başlayıp karsinom ile sonlanan belirli mutasyonları içeren bir morfolojik diziyi içerir. İlk mutasyon tümör baskılayıcı olan APC geninde meydana gelir ve normal kolon epitelinden polip oluşumu tetiklenir. Oluşan bu adenomların %15'i 7-10 yıl süre içinde karsinoma ilerleyebilir. Bu süreçte ise K-Ras, P53 mutasyonları oluşur ve son olarak 18q delesyonu (DCC=Deleted in Colorectal Cancer) meydana gelir ²³⁵.



Şekil 3. Kolorektal Karsinogenez ¹¹⁷

2.2.3.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Çevresel ve genetik faktörler kolorektal karsinom gelişimini büyük oranda etkilemektedir. Aile öyküsü en önemli faktördür. Kişisel geçmişinde kolorektal karsinom veya adenomatöz kolon polipleri olan hastalar, kolon kanseri gelişimi açısından risk altındadır. Ayrıca kolorektal karsinom öyküsü olan tek bir birinci derece akrabaya (ebeveyn, kardeş veya çocuk) sahip olmak, riski genel popülasyona göre yaklaşık iki kat artırır ^{236,237}.

Komorbidite varlığı da kolorektal karsinom için riski artırmaktadır. Kistik fibroz tanılı hastalarda, kontrolsüz akromegali hastalarında, uzun süreli immünsupresif tedavi alan renal transplantasyonlu hastalarda, kolonda uzun süren inflamatuvar sürecin eşlik ettiği inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olanlarda (ülseratif kolit ve chrohn) kolorektal karsinom riski artar ²³⁸⁻²⁴². Diabetes mellitus hastalarında hiperinsülinemi ve insülin direnci varlığı artmış kolon kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Çünkü insülin, kolonik mukozal hücreler için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolonik tümör hücrelerini uyarır ^{243,244}.

13 çalışmadan elde edilen verilerin meta-analizinde, erken yetişkinlik ile orta yaş arasındaki kilo alımı ve obezitenin kolorektal karsinom riskinde önemli bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir ²⁴⁵. Bu artan risk hem gıda alımı hem de artan visseral yağ seviyeleri ile bağlantılıdır. Hem oluşan insülin direnci hem de leptin ve adiponektin

değişiklikleri kolon ve rektumda inflamatuvar süreci tetikler ²⁴⁶. Uzun süreli kırmızı et veya işlenmiş et tüketimi bu riski artırır ^{247,248}.

Sigara kullanımı her iki cinsiyette de özellikle proksimal kolon kanseri riskini artırmaktadır. Bu etki kadınlarda daha baskındır ²⁴⁹. Alkolün de kolorektal karsinom riskini arttırdığına ve bu etkiyi kanserojen olarak kabul edilen asetaldehit aracılığı ile yaptığına inanılır ^{235,250}. Orta derecede fiziksel aktivite, metabolik hızı ve bağırsak hareketliliğini artırır. Bu bağlamda obezite ile de ilişkilendirilebilen sedanter yaşam kolorektal karsinom riskini artırır ²⁵¹.

Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) , anti-inflamatuvar etki ve COX-2 enziminin inhibisyonu yoluyla aracılık edilen apoptotik etkiler yoluyla kolorektal karsinom riskini azalttığı düşünülmektedir ^{252,253}. Günde 20 g'dan fazla lif alımı, CRC riskinde %25'lik bir azalma ile ilişkilidir. Diyetle kalsiyum alımı kolorektal karsinom riski azaltır ²⁵⁴. Kalsiyumun kolondaki yağ asitlerini ve safra asitlerini bağladığı ve böylece kolon epitel hücrelerinin yağ kaynaklı hiperproliferasyonunu engellediği düşünülmektedir ^{255,256}.

2.2.3.4.Seks Hormonları ve Kolorektal Karsinom İlişkisi

Hormonal faktörler, kolorektal karsinogenezin erken evrelerinde daha ön plandadır ⁸. Östrojenin, β -östrojen reseptörü yoluyla kolorektal karsinogenezde koruyucu bir etki göstererek kolorektal neoplazi gelişimini önlediğine inanılır ^{9,10}. Kolorektal polip ve karsinomların erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenmesi de östrojenin koruyucu etkisine bağlanmıştır ^{9,257}. Meme kanseri tanısı olup tamoksifen veya aromataz inhibitörleri ile antihormonal tedavi alan hastalarda kolorektal karsinom riskinin artabileceğini araştıran çalışmalar mevcuttur. Ancak sonuçlar tutarsızdır ^{11,92}.

Bazı çalışmalarda yükselmiş endojen östrojen seviyelerini artmış kolorektal karsinom riski ile ilişkilendirilmiştir. Endojen östrojen seviyesi yüksek olan hastaların, endojen östrojen seviyesi düşük olan hastalara göre %60 artmış kolorektal karsinom riski olduğu ifade edilmiştir ^{12,13}. Estron seviyesi ile kolorektal karsinom gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Aynı çalışmalar seks hormon bağlayan globülin (SHBG) ile kolorektal kanser riski arasında ters ilişki bulmuştur ¹³.

ER β , apoptozu indüklemeye ve hücre döngüsünde protein transkripsiyonunu inhibe etmeye güçlü bir şekilde rol oynar. Böylelikle kolorektal karsinogenezde koruyucu etki gösterir. Ancak kolorektal karsinom geliştikçe ER β azalır ve ER α

baskınlığı ortaya çıkar. Hiperproliferasyon gelişir ve mitojenik etki oluşur ²⁵⁸⁻²⁶⁰. Bu da kolorektal kanserin ilerlemesinde östrojenin olası bir rolü olduğunu düşündürür. Daha yüksek ERβ ekspresyonu, daha iyi sağkalım ile ilişkilidir ^{260,261}. Çalışmaların sonucunda endojen östrojenlerin sağlıklı kolonda koruma sağlayabileceği, ancak neoplastik değişiklikler meydana geldiğinde tümör oluşumunu tetikleyebileceği varsayılmıştır ^{262,263}.

Menopozdaki kadınların, düşük östrojen seviyeleri ve ayrıca ERβ'nın hücre döngüsü düzenleyici etkilerinin kaybı nedeniyle kolorektal karsinom riskinin arttığına inanılır ¹⁸⁷. Özellikle östrojen ve progestin (medroksiprogesteron asetat) şeklinde kombine hormon replasman tedavisi kullanan hastalarda kolorektal karsinom riskinin azaldığı gözlenmiştir ²⁶⁴. Bazı çalışmalarda hem tek başına eksojen östrojen tedavisinin hem de östrojen ve progestin şeklinde hormon replasman tedavisinin kolorektal karsinom riskini azalttığı gösterilmiştir ^{265,266}.

Erkek farelerde yapılan çalışmalar, testosteronun, tümör tetikleyici etkileri ile kolon adenomlarının indüklenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir ²⁶⁷. Başka bir çalışmada ise erkeklerde daha yüksek serbest testosteron düzeylerinin, kolorektal kanser için daha düşük ölüm riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur ²⁶³.

2.2.3.5 Kolon Kanseri Tarama

Tarama sayesinde erken tanı sağlanması ve mortalite oranlarının azaltılması hedeflenmektedir. Kolorektal tarama sayesinde kolorektal karsinom sebepli ölüm oranı 2004 ve 2013 yılları arasında ortalama olarak yaklaşık %2,7 azalmıştır ²⁶⁸.

Kolorektal karsinom için yüksek risk taşıyan bireyler, normal popülasyona göre planlanmış tarama programlarına dahil edilmez. Daha erken ve daha yakın takiptedirler ²⁶⁹.

Tablo 3. Tarama Yöntem ve Gereçleri ²⁷⁰

Dışkı Bazlı Testler	Görüntüleme Bazlı Testler	Kan Bazlı Testler
- Fekal İmmünokimyasal Test (FIT) - Guaiac Dışkıda Gizli Kan Testi (gFOBT) - Dışkı DNA Testi (MT-sDNA)	- Sigmoidoskopi - Kolonoskopi	Metillenmiş SEPT9

FIT, kolon lezyonları için gFOBT'den daha duyarlıdır. 50 ila 80 yaşları arasındaki kişilerde her 1-2 yılda bir gFOBT/FIT yapıldığında kolorektal karsinom sebebi ile ölüm oranında %15- %33'lük bir düşüş olduğu gösterilmiştir ^{271,272}. gFOBT tarama yönteminde numune toplanması öncesi diyetle kırmızı etten, peroksidaz ve vitamin C veya E gibi antioksidan içeren besinlerden diyet yapılması önerilir. Uygun toplanmayan numunelerde yanlış pozitiflik de mevcuttur. Hem FIT hem de gFOBT testlerinin dezavantajı bazı polip ve kanserleri tespit edememesi ve yanlış pozitiflik oranlarının yüksekliğidir ²⁷⁰.

Dışkı DNA testi, dokuz DNA biyobelirteci ile gizli kanı tespit eden çok hedefli pahalı bir testtir. İlerlemiş adenomlar ve 1 cm'den küçük olan serrated polipler gibi ilerlemiş kanser öncesi lezyonların saptanma duyarlılığı %42'dir ^{273,274}.

50 yaşından sonra tek başına sigmoidoskopi ile düzenli taramanın rektum veya distal kolon kanserine bağlı ölüm oranını %60-70 oranında önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir ^{275,276}. Sağ kolondaki polip ve karsinomların gözden kaçıyor olması dezavantajıdır ²⁷⁰.

Tarama kolonoskopisi proksimal ve distal kolorektal karsinom erken tanısında en önemli tarama yöntemlerindendir. 6 mm veya daha büyük adenomları saptamak için bağırsak hazırlığı sonrası kolonoskopinin duyarlılığı %75 ile %93 arasında ve özgüllük %89 ile %91 arasında değişmektedir ²⁷⁷⁻²⁷⁹. İşlemin en önemli dezavantajı kanama ve perforasyon riski barındırmasıdır ²⁸⁰.

Kapsül endoskopisi %88'lik bir duyarlılık ve %82'lik özgüllük gösterirken, BT kolonografi %67- %94 arası değişen bir duyarlılık, %96-98 gibi çok yüksek bir özgüllük gösterir ^{281,282}. Ancak polipektomi ve biyopsi barındırmaz ²⁷⁰.

Metillenmiş SEPT-9 DNA testi, %75'lik bir duyarlılığa ve %87'lik özgüllüğe sahiptir. %4,7 yanlış pozitif oranına sahiptir. Birincil tarama yöntemi olarak kullanımı tartışmalıdır ^{283,284}.

ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) ve birçok uzman konseyi ortalama riskli genel popülasyonda kolorektal tarama için 50 yaşını önermektedir ²⁸⁵. Ancak 2018 Amerikan Onkoloji Cemiyetinin kolorektal kanser tarama yayınında tarama yaşının 45 yaşına çekilmesi tavsiye edilmiştir ve AGA tarafından da desteklenmiştir ^{228,286,287}.

Sigmoidoskopi, her üç yılda bir gFOBT/FIT ile yapılan başlangıç taramasından itibaren beş yıllık aralıklarla yapılmalıdır ^{278,285}. Kolonoskopi yapılan hastalarda,

inceleme negatif ve yeterli kalitede ise, tarama kolonoskopileri arasında 10 yıllık bir ara olmalıdır ²⁸⁸ (Tablo 3).

2.2.3.6 Tedavi

Tedaviye metastaz sayısı ve lokalizasyonu, tümörün derecesi, biyokimyasal belirteçlerin varlığı, hastanın komorbiditesinin varlığına göre multidisipliner olarak karar verilir. İndüksiyon kemoterapisi, cerrahi rezeksiyon, Anti VEGF (bevacizumab, aflibercept), Anti EGFR (cetoximab, panitumumab) tedavi stratejileri, sitotoksik ajanlar kullanılır. En çok tercih edilen kemoterapatik ilaçlar; tek başına veya lökoverin ile kombine edilmiş floropirimidinler (5-Fu, Kapasitabin), oksaliplatin, irinotekandır. Tedavi rejimleri tek veya kombine olarak kullanılabilir ^{289,290}.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Şekli

Bu çalışma 01.01.2010-01.09.2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'ne başvuran ve kolonoskopisi yapılan meme kanseri tanısı olan ve olmayan kadın hastaların retrospektif olarak hasta dosyalarının incelenmesi ile yapılmıştır.

3.2 Araştırmanın Tipi ve Evreni

01.01.2010-01.09.2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'ne başvuran ve kolonoskopisi yapılan meme kanseri tanısı olan 303 kadın hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Aynı tarihler aralığında Mersin Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'ne başvuran ve kolonoskopisi yapılan meme kanseri tanısı olmayan kadın hastalar da kontrol grubu olarak belirlenmiş ve dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Erkekler ve bu tarih aralığı dışında başvuran kadın hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma için Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 22.09.2021 tarih ve 2021/623 sayılı kurul kararı ile etik kurulu onayı alınmıştır.

3.3 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Vaka grubuna dahil edilme kriterleri;

- Meme kanseri tanılı kadın hastalar
- 18 yaş ve üzerinde olanlar
- 01.01.2010-01.09.2021 tarihleri aralığında Mersin Üniversitesi Endoskopi Ünitesi'ne başvurmuş ve kolonoskopisi yapılmış olanlar
- Sigara içen ve içmeyenler
- Alkol tüketen ve tüketmeyenler
- Ailede kolorektal karsinom öyküsü olan ve olmayanlar

Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri;

- Meme kanseri tanısı olmayan kadın hastalar
- 18 yaş ve üzerinde olanlar
- 01.01.2010-01.09.2021 tarihleri aralığında Mersin Üniversitesi Endoskopi Ünitesi'ne başvurmuş ve kolonoskopisi yapılmış olanlar

- Sigara içen ve içmeyenler
- Alkol tüketen ve tüketmeyenler
- Ailede kolorektal karsinom öyküsü olan ve olmayanlar

3.4 Verilerin Toplanması

Totalda 606 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastane sistemindeki anamnezler, hasta dosyaları ve yapılan kolonoskopilerin raporları incelendi. 303 hasta meme kanseri tanısı olan, 303 hasta meme kanseri tanısı olmayan grupta yer aldı. İncelenen dosyalarda; hastaların yaş, boy, kilo, ailesinde kolorektal karsinom öyküsü, sigara maruziyeti (paket/yıl), alkol tüketme öyküsü, kolonoskopi bulgusu, kolonoskopide saptanan bulgulara polip mevcut ise polip lokalizasyonu– polip displazi derecesi- polip çapı- polip sayısı- polip histolojik tipi, kolonoskopide saptanan bulgulara karsinom mevcut ise karsinom lokalizasyonu- karsinom histolojik tipi incelendi ve not edildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Merkezi Limit Teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır ²⁹¹. Ancak polip sayısı değerinin ordinal veri tipinde olması ve polip büyüklüğü (cm) ölçümünün ortalamadan fazla sapmalar gösterdiği için non-parametrik testler kullanılmıştır.

Verilerin çözümlenmesinde ölçeklerde sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır.

Bağımsız iki grup ortalamalarında fark değerlendirmek için Student's t test ve Mann-Whitney U test istatistiği kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır. Gruplara göre olay görülme oranlarında fark karşılaştırmasında z test kullanılmıştır.

Meme kanseri varlığı ile ilişkili olduğu düşünülen durumlar odds ratio katsayısı ile değerlendirilmiştir.

Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde www.e-picos.com New York yazılımı ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya; 01.01.2010- 01.09.2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'ne başvuran ve kolonoskopisi yapılan 303 tane meme kanseri tanısı olan kadın hasta, 303 tane meme kanseri tanısı olmayan kadın hasta alınmıştır. Daha önce meme kanseri tanısı alan kadınların oluşturduğu grup vaka grubu, daha önce hiç meme kanseri tanısı almamış kadınların oluşturduğu grup kontrol grubu olarak belirlendi.

Çalışmamızda meme kanseri tanısı olan kadın hasta grubunun yaş ortalaması $58,6 \pm 10,9$, VKİ ortalaması $28,35 \pm 5,08$ şeklindeydi. Meme kanseri tanısı olmayan kadın hasta grubunun yaş ortalaması $57,3 \pm 11,1$ VKİ ortalaması $27,62 \pm 4,97$ şeklindeydi. Yaş ve VKİ açısından homojen olan, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmayan bu iki grup hastalarının özellikleri ve kolonoskopi sonuçları değerlendirildi. Veriler univaryant ve multivaryant olarak incelendi.

Tablo 4. Sosyo-Demografik Özelliklerin Meme Kanseri Durumu ile Fark/İlişki Değerlendirmesi

		Total (n=606)	Meme CA- (n=303)	Meme CA+ (n=303)	
Özellikler		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	p-value
Yaş		$57,9 \pm 11,1$	$57,3 \pm 11,1$	$58,6 \pm 10,9$	0,14
VKİ		$27,98 \pm 5,03$	$27,62 \pm 4,97$	$28,35 \pm 5,08$	0,08
		n(%)	n(%)	n(%)	
Sigara Kullanım Durumu	İçmedi (Maruziyet yok)	448(73,9)	225(74,3)	223(73,6)	<0,001
	İçiyor (Maruziyet var)	76(12,6)	54(17,8)	22(7,3)	
	Bırakmış (Maruziyet var)	82(13,5)	24(7,9)	58(19,1)	
Alkol Kullanım Durumu	İçmiyor	597(98,5)	302(99,7)	295(97,4)	0,02
	İçiyor	9(1,5)	1(0,3)	8(2,6)	
Ailede Kolon Karsinom Öyküsü	Yok	542(89,4)	276(91,1)	266(87,7)	0,18
	Var	64(10,6)	27(8,9)	37(12,3)	
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
Sigara Maruziyet Süresi (yıl)		$10,8 \pm 8,54$	$13,3 \pm 6,9$	$10,1 \pm 9,1$	0,28
Aktif Kullanımda Paket Sayısı (yıl)		$23,8 \pm 12,9$	$24,8 \pm 12,2$	$21,1 \pm 14,6$	0,26
Bırakmışsa Ne zamandır İçmiyor (yıl)		$10,8 \pm 8,5$	$12,3 \pm 6,9$	$10,1 \pm 9,1$	0,28

Student's t -Mann-Whitney U/ Ki-kare $p < 0,05$ anlamlılık

Tablo 5. Kolonoskopi Bulgularının Meme Kanseri Durumu İle Fark / İlişki Değerlendirmesi

		Total (n=606)	Meme CA- (n=303)	Meme CA+ (n=303)	
Özellikler		n(%)	n(%)	n(%)	p-value
Kolonoskopik Bulgu					
Normal		478(78,9)	246(81,2)	232(76,6)	0,16
Polip		100(16,5)	48(15,8)	52(17,2)	0,66
Karsinom		28(4,6)	9(3)	19(6,3)	0,04
Polip					
Rektum		28(28)	13(27,1)	15(28,8)	0,84
Sigmoid Kolon		37(37)	19(39,6)	18(34,6)	0,61
İnen Kolon		15(15)	6(12,5)	9(17,3)	0,5
Splenik Köşe		2(2)	2(4,2)	-	0,14
Transvers Kolon		16(16)	8(16,7)	8(15,4)	0,86
Hepatik Köşe		3(3)	3(6,3)	-	0,11
Çıkan Kolon		11(11)	2(4,2)	9(17,3)	0,03
Çekum		8(8)	2(4,2)	6(11,5)	0,27
Polip Sayısı		1,43±0,95	1,27±0,57	1,59±1,19	0,12
Polip Büyüklüğü		1,05±1,18	1,05±1,2	1,02±1,2	0,67
Polip Histopatolojik Tip	Tübüler Adenom	64(64)	31(64,6)	33(63,5)	0,03
	Tübülovillöz Adenom	19(19)	7(14,6)	12(23)	
	Villöz Adenom	4(4)	0(0)	4(7,7)	
	Hiperplastik Polip	10(10)	7(14,6)	3(5,8)	
	Serrated Adenom	3(3)	3(6,2)	0(0)	
Displazi	Low Grade	86(86)	41(85,4)	45(86,5)	0,87
	High Grade	14(14)	7(14,6)	7(13,5)	
Karsinom Lokalizasyonu	Rektum	11(39,3)	2(22,2)	9(47,4)	0,15
	Sigmoid Kolon	3(10,7)	-	3(15,8)	
	İnen Kolon	2(7,15)	-	2(10,5)	
	Splenik Köşe	1(3,6)	1(11,1)	-	
	Transvers Kolon	3(10,7)	2(22,2)	1(5,3)	
	Hepatik Köşe	2(7,15)	2(22,2)	-	
	Çıkan Kolon	3(10,7)	1(11,1)	2(10,5)	
	Çekum	3(10,7)	1(11,1)	2(10,5)	
Kolon Karsinom Histopatolojik Tip	Adenokarsinom	25(88,9)	9(100)	16(84,2)	0,53
	Diğer	3(11,1)	-	3(15,8)	

Student's t -Mann-Whitney U/ Ki-kare p<0,05 anlamlılık

Tablo 4 ve 5 'te meme kanseri tanısı olan ve olmayan grupların sosyo-demografik özellikleri ve kolonoskopi sonuçları değerlendirildiğinde;

- Toplamda 606 hastanın 100 tanesinde kolorektal polip gözlemlendi. Meme kanseri tanısı olan kadınların 52 (%17,2)'sinde, meme kanseri tanısı olmayan kadınların 48 (%15,8)'inde kolorektal polip saptandı. Meme kanseri tanısı olan

kadınlarda kolorektal polip saptanma oranı, meme kanseri tanısı olmayan grup ile benzerdi ($p=0.66$).

- Kolorektal polip gözlenen 100 hastanın 72'sinde 1 adet, 20'sinde 2 adet, 6'sında 3 adet, 1'inde 5 adet, 1'inde 8 adet kolorektal polip saptandı. Meme kanseri tanısı olan kadınlarda ortalama kolorektal polip sayısı ve büyüklüğü sırasıyla $1,59\pm1,19$ adet ve $1,02\pm1,2$ cm şeklindeydi. Meme kanseri tanısı olmayan kadınlarda ise ortalama kolorektal polip sayısı ve büyüklüğü sırasıyla $1,27\pm0,57$ adet ve $1,05\pm1,2$ cm şeklindeydi. Her iki grup arasında kolorektal polip sayısı ve büyüklüğü açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

- Meme kanseri tanısı olanlarda çıkan kolon yerleşimli polipler, meme kanseri tanısı olmayanlara göre daha fazla görüldü (%17,3'e %4,2 $p:0,03$). Poliplerin kolonun diğer bölgelerine yerleşimleri açısından iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$).

- Kolorektal polip histopatolojik tiplerinden villöz adenom; meme kanseri tanısı olanlarda, meme kanseri tanısı olmayanlara göre istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p=0,03$). Meme kanseri tanısı olan hasta grubunda kolorektal polip saptanan kadınların %63,5'unda tübüler adenom, %23'ünde tübülovillöz adenom, %7,7'sinde villöz adenom, %5,8'inde hiperplastik polip görülürken serrated adenom hiç görülmedi. Meme kanseri tanısı olmayan grupta ise kolorektal polip saptanan kadınların %64,6'sında tübüler adenom, %14,6'sında tübülovillöz adenom, %14,6'sında hiperplastik polip, %6,2'sinde serrated adenom gözlenirken villöz adenom hiç görülmedi. İki grup arasında kolorektal polip histopatolojik tiplerinden tübüler adenom, tübülovillöz adenom, hiperplastik polip, serrated adenom görülmesi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

- Meme kanseri tanısı olan ve olmayan iki grup arasında kolorektal polip displazi derecesi arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Meme kanseri tanısı olan hasta grubunda polip saptanan kadınların %13,5'unda yüksek dereceli displazi gözlenirken, meme kanseri tanısı olmayan grupta polip saptanan kadınların %14,6'sında yüksek dereceli displazi gözlemlendi ($p=0,87$).

- Çalışmaya dahil edilen 606 hastanın 28 tanesinde kolorektal karsinom saptandı. Bu hastaların 9 tanesinde meme kanseri tanısı yokken 19 tanesinde meme kanseri tanısı vardı. Meme kanseri tanısı olanların %6,3'ünde, meme kanseri tanısı olmayanların ise %3'ünde kolonoskopik bulgu karsinom olarak saptandı. Meme kanseri tanısı olan kadınlarda kolorektal karsinom saptanma oranı, meme kanseri

tanısı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,04$). Meme kanseri varlığı ve kolonoskopik bulguda kolorektal karsinom saptanması birbirini ilişkililiydi ($p<0,05$).

- Meme kanseri tanısı olup kolorektal karsinom saptanan hastaların %84,2'sinde kolorektal karsinom histolojik tipi adenokarsinom iken, meme kanseri tanısı olmayan hastalarda bu oran %100 idi. Meme kanseri tanısı olup kolorektal karsinom saptanan hastaların kolorektal karsinom histopatolojisinde bir hastada karsinoid tümör, bir hastada nöroendokrin tümör, bir hastada malign melanom saptandı. Meme kanseri tanısı olan ve olmayan her iki grup arasında kolorektal karsinom histopatolojik tip açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

- Meme kanseri tanısı olan hasta grubunda kolorektal karsinom saptanan kadınların; %47,4'ünde kolorektal karsinom lokalizasyonu rektum, %15,8'inde sigmoid kolon olarak gözlemlendi. Meme kanseri tanısı olmayan grupta kolorektal karsinom saptanan kadınların ise; %22,2'sinde kolorektal karsinom lokalizasyonu rektum olarak gözlemlendi. Sigmoid kolonda karsinom gözlemlenmedi. Meme kanseri tanısı olan kadınlarda, meme kanseri tanısı olmayan gruba göre; kolorektal karsinom lokalizasyonları klinik olarak rektum ve sigmoid kolonda artmış yüzdededeydi. Meme kanseri tanısı olan hastalarda kolorektal karsinomların distalde lokalize olması klinik olarak önemli olsa da istatistiksel olarak meme kanseri tanısı olan ve olmayan gruplar arasında kolorektal karsinom lokalizasyonu açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

- Meme kanseri tanısı olan kadınların %12,3'ünün birince derece akrabalarında kolorektal karsinom öyküsü vardı. Meme kanseri tanısı olmayan kadınların ise %8,9'unun birinci derece akrabalarında kolorektal karsinom öyküsü vardı. Her iki grup arasında ailede kolorektal karsinom öyküsü açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$)

Tablo 6. Kolonoskopik Bulgu ile Meme Kanseri Varlığı ilişkisi Değerlendirmesi

Değişken	Odds Ratio	Lower (%95 CI)	Upper (%95 CI)	p değeri
Kolonoskopik Bulgu				
Polip	1.1	0.72	1.69	>0.05
Karsinom	2.19	1.02	4.91	<0.05

p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. (Odds ratio)

Tablo 6’da meme kanseri varlığı ve kolonoskopik bulgu sonuçları Odds oranı ile değerlendirildiğinde;

- Meme kanseri tanısı olanlarda kolorektal karsinom riski, meme kanseri tanısı olmayan hastalara göre daha fazlaydı (Odds Ratio:2,19). Bu risk istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Bu da meme kanseri tanısının kolorektal karsinom için bir risk faktörü olarak kabul edilebileceği anlamına gelir.

- Meme kanseri tanısı olanlarda kolorektal polip riski, meme kanseri tanısı olmayan hastalara göre daha fazlaydı (Odds Ratio:1,1). Ancak bu risk istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 7. Meme Kanseri Olan ve Olmayan Hastalarda Yaş Durumuna Göre Kolonoskopik Bulgu Dağılımı

	N	(%)
Yaş (40-50)		
Meme CA- Polip+ (n:58)	5	8,6
Meme CA+ Polip+ (n:52)	6	11,5
Meme CA- Karsinom+ (n:58)	-	-
Meme Ca- Karsinom+ (n:52)	3	5,8
Yaş (50+)		
Meme CA- Polip+ (n:230)	43	18,7
Meme CA+ Polip+ (n:238)	46	19,3
Meme CA- Karsinom+ (n:230)	9	3,9
Meme CA+ Karsinom+ (n:238)	16	6,7

Tablo 8. 40-50 yaş arası ve 50 yaş üzeri Olanlarda Meme Kanseri Varlığına Göre Kolonoskopik Bulgu Sonuçlarının Kıyaslanması

Yaş 40-50	Meme CA- (n=58)	Meme CA+ (n=52)	P değeri
	n(%)	n(%)	
Polip+	5(8,6)	6(11,5)	0.61
Karsinom+	0(0)	3(5,8)	0,06
Yaş 50+	Meme CA- (n=230)	Meme CA+ (n=238)	
	n(%)	n(%)	
Polip+	43(18,7)	46(19,3)	0,86
Karsinom+	9(3,9)	16(6,7)	0,18

p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. (z test)

Tablo incelendiğinde 7 ve 8 incelendiğinde;

- 40-50 yaş kadın hastalardan, meme kanseri tanısı olmayanlarda hiç kolorektal karsinom gözlenmezken meme kanseri tanısı olanların %5,8'inde kolorektal karsinom gözlemlendi. 40-50 yaş aralığındaki meme kanseri tanısı olan kadınlarda kolorektal karsinom saptanma yüzdesi, 40-50 yaş aralığındaki meme kanseri tanısı olmayan kadınlara göre artmıştı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

- 40-50 yaş aralığındaki meme kanseri tanısı olan ve olmayan kadınlar arasında kolorektal polip saptanma açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

- 50 yaş üzeri meme kanseri tanısı olan ve olmayan kadınlar arasında kolorektal polip veya karsinom saptanma açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9. Meme Kanseri Olan ve Olmayan Hastalarda Alkol Kullanım Durumuna Göre Kolorektal Bulgu Dağılımı

Meme CA-	Alkol Kullanım- (n=302)	Alkol Kullanım+ (n=1)	P değeri
	n(%)	n(%)	
Polip+	48(15,9)	0(0)	-
Karsinom+	9(3)	0(0)	-
Meme CA+	Alkol Kullanım- (n=295)	Alkol Kullanım+ (n=8)	
	n(%)	n(%)	
Polip+	52(17,6)	0(0)	0,36
Karsinom+	19(6,4)	0(0)	0,67

p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. (z test)

Tablo 9 incelendiğinde;

- Meme kanseri tanısı olan ve olmayan hastalarda alkol kullanım durumuna göre kolorektal polip ve karsinom gelişimi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 10. Sigara Maruziyeti Olan ve Olmayanlarda Meme Kanseri Varlığına Göre Kolonoskopik Bulgu Sonuçlarının Kıyaslanması

Sigara Maruziyet-	Meme CA- (n=225)	Meme CA+ (N=223)	P değeri
	n(%)	n(%)	
Polip+	32(14,2)	34(15,2)	0,76
Karsinom+	9(4)	14(6,2)	0,27
Sigara Maruziyet+	Meme CA- (n=78)	Meme CA+ (N=80)	
	n(%)	n(%)	
Polip+	16(%20,5)	18(22,5)	0,79
Karsinom+	0	5(6,3)	0,03

p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. (z test)

Tablo 10 incelendiğinde;

- Meme kanseri tanısı olup sigara maruziyeti olanların %22,5'unda kolorektal polip gözlenirken, %6,3'ünde kolorektal karsinom gözlemlendi. Sigara maruziyeti olan meme kanseri tanılı kadınlarda, sigara maruziyeti olan meme kanseri tanısı olmayan kadınlara göre kolorektal karsinom daha fazla saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).
- Meme kanseri tanısı olmayıp sigara maruziyeti olan hastaların %20,5'unda kolorektal polip gözlemlendi. Hiç kolorektal karsinom gözlemlenmedi.
- Gruplar sigara maruziyeti açısından incelendiğinde sigara maruziyeti olmayan meme kanseri tanısı olan ve olmayan hastalarda kolorektal polip ve karsinom saptanma açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$).
- Sigara maruziyeti olan meme kanseri tanısı olan ve olmayan hastalarda kolorektal polip saptanma açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup , meme kanserine bağlı mortalite oranları 1980 sonrasında azalmaya başlamıştır ²⁹². Ancak meme kanserli kadın hastalarda sekonder malignite açısından artmış bir risk söz konusudur ^{99,293-295}.

Kolorektal kanser, erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra en sık görülen üçüncü kanserdir. Kadınlarda ise meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir. Her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedeni olup kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'unu temsil eder ²⁹⁶.

Meme kanseri tanılı hastalarda kolorektal karsinom riskinin artabileceği düşünülür. Bu artan risk obezite gibi ortak risk faktörlerine, meme kanseri sonrası kolorektal risk faktörlerinin modifikasyonuna (meme kanseri tanısı sonrası hormon replasman tedavisinin kesilmesi), meme kanseri tedavisinde tamoksifen gibi ajanların kullanılmasına bağlanmıştır ²⁹⁷⁻²⁹⁹. Ancak literatürlerde bu konuda görüş birliği yoktur. Bazı çalışmalarda ise meme kanseri tanılı kadınlarda kolorektal karsinom ve polip gelişim riskinin normal popülasyonla benzer olduğu gösterilmiştir ¹⁶⁻¹⁸. Ülkemizde daha önce meme kanseri tanılı kadın hastalarda kolorektal polip ve karsinom sıklığını değerlendirilen bir çalışma yapılmamıştır.

Turati F. ve arkadaşları 1991-2009 yılları arasında 13 farklı kanseri ve 12,000'den fazla vakayı içeren İtalya ve İsviçre vaka kontrol çalışmalarını derlemişler. Her bir hastanın birinci derece akrabalarındaki kanser öyküsünü araştırmışlar. Araştırma sonuçlarında meme kanseri ile ailede kolorektal karsinom öyküsü arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlar (odds oranı =1,5) ¹⁵. Bizim çalışmamızda meme kanseri tanısı olan 303 hastanın 37'sinde (%12,3) ailede kolon karsinom öyküsü vardı. Meme kanseri tanısı olmayan 303 hastanın ise 27'sinde (%8,9) ailede kolorektal karsinom öyküsü vardı. Meme kanseri tanısı olanların ailelerinde kolorektal karsinom öykü varlığı artmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p =0,18).

Araştırmamızın sonucunda toplam 606 hastanın 100 tanesinde kolorektal polip gözlemlendi. Meme kanseri tanısı olan kadınların 52(%17,2)'sinde, meme kanseri tanısı olmayan kadınların 48(%15,8)'inde kolorektal polip saptandı. Meme kanseri tanısı olan kadınlarda kolorektal polip saptanma oranı, meme kanseri tanısı olmayan grup ile benzerdi (p=0,66). Meme kanseri varlığı ile kolonoskopik bulguda kolorektal polip saptanması ilişkili değildi (p>0,05). Ashish Shukla ve arkadaşları tarafından 1988-2006

yılları arasında meme kanseri tanısı alan 302 kişi ve sağlıklı popülasyondan 302 kişi de kolorektal polip ve karsinom gelişimi açısından kıyaslanmıştır. Her iki grupta kolorektal adenom prevalansı istatistiksel açıdan benzer saptanmıştır. Çok değişkenli regresyon analizinde meme kanseri ve kolorektal adenom veya kolorektal karsinom arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ³⁰⁰.

Çalışmamız sonuçlarında; meme kanseri tanısı olanlarda kolorektal polip riski, meme kanseri tanısı olmayan hastalara göre minimal artmıştı. Ancak bu risk artışı istatistiksel olarak anlamlı değildi (OR:1.1 $p>0,05$). Thomas Ochsenkühn ve arkadaşları tarafından yaş ortalaması 57 olan primer meme kanserli 188 kadın hasta ve yaş ile eşleştirilmiş kontrol grubu kadın hastaları kolorektal adenom gelişimi açısından kıyaslanmıştır. Meme kanserli kadınlarda kolorektal adenom görülme riski, kontrol grubuna göre 1,7 kat daha fazla saptanmıştır (OR=1.7). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,047$)³⁰¹. Hamzah Abu Sbeih ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 2000 ve 2017 yılları arasında kolonoskopi yapılan meme kanserli hastaların retrospektif bir araştırması yapılmış. 3304 meme kanser tanısı olan hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların %55'inde kolorektal adenom saptanmıştır. Kolorektal adenom için risk faktörleri çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; meme kanseri varlığı kolorektal adenom oluşma riski ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0,001$) (OR =2.97)²

Çalışmamız sonucunda toplam 606 hastanın 28 tanesinde kolorektal karsinom gözlemlendi. Meme kanseri tanısı olanların 19 (%6,3)'unda, meme kanseri tanısı olmayanların ise 9 (%3)'unda kolorektal karsinom saptandı. Meme kanseri tanısı olan kadınlarda kolorektal karsinom saptanma oranı, meme kanseri tanısı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p=0.04$). Yunxia Lu ve arkadaşları tarafından İsveç'te 1961-2010 yılları arasında meme kanseri tanısı alan kadınlarla, popülasyona dayalı prospektif kohort çalışması yapılmıştır. 179,733 hasta ile yapılan bu çalışmada ortalama 9,68 yıllık takip süresince 2571 hastada kolorektal karsinom gelişmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde genel popülasyona kıyasla meme kanseri kohortunda kolorektal karsinom riskinde artış saptanmıştır (SIR=1.59)³⁰². Lupa Sanchez Mete ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise 175 meme kanseri tanısı olan kadın ve 201 sağlıklı kadın kolorektal adenom/ karsinom gelişimi açısından kıyaslanmıştır. Meme kanserli kadınların %18,3'ünde kolorektal lezyon, sağlıklı kadınların ise %8,4'ünde kolorektal lezyon saptanmış. Bu çalışmada meme kanseri tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre kolorektal lezyonlar

(adenom veya karsinom) istatistiksel olarak fazla saptanmış ($p=0.029$). Bu çalışma meme kanserinin adenomlar veya kolorektal karsinom için bir risk koşulu olduğu hipotezini desteklemektedir ³⁰³. Bizim çalışmamız da meme kanserinin kolorektal karsinom için bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Radhika Srinivasan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 17.415 meme kanseri tanılı kadın hasta ve eşleştirilmiş 69.660 kontrol grup hastası kapsamlı veri tabanı kullanılarak kıyaslanmıştır. Meme kanserli kadınlarda kolorektal karsinom gelişimi için rölatif risk 0,80 olarak bulunmuştur. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ¹⁷. Schoen ve arkadaşları ise yaptıkları meta-analizde meme kanserli kadınların kolorektal karsinom gelişimi açısından normal popülasyona göre daha fazla risk altında olduğu sonucunu çıkarmıştır. Meme kanserinden sonra kolorektal karsinom gelişimi için yaşa göre düzeltilmiş rölatif riski 1,1 olarak bulmuş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ³⁰⁴. Bizim çalışmamızda meme kanseri tanısı olanlarda kolorektal karsinom riski, meme kanseri tanısı olmayan hastalara göre daha fazlaydı (OR:2.19). İstatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bir risk mevcuttu ($p<0,05$). Bu sonuç meme kanserinin kolorektal karsinom için bir risk faktörü olduğu hipotezini destekler nitelikteydi. Said Halil ve Francesca Ceccarelli tarafından İtalya Andosilla Onkoloji Hastası'nda 114 meme kanserli hasta, kontrol grubu ile sekonder maligniteler açısından kıyaslanmıştır. Meme kanserli hastaların %18,5'unda sekonder malignite gelişmiş ve bunların %25'i kolorektal karsinom olarak saptanmıştır. Literatürde bildirilenden daha çok bir insidans saptanmıştır ³⁰⁵. Fakat Kuan Der Lee ve arkadaşları tarafından Tayvanda popülasyon bazlı yapılan bir çalışmada ise meme kanserli hastalarda kolorektal karsinom gelişimi normal popülasyon ile benzer bulunmuştur. Kuan Der Lee ve arkadaşları çalışmaya 1979 -2003 yılları arasında meme kanseri tanısı alan toplamda 53,783 kadın hasta almıştır. Meme kanseri tanılı bu kadınlarda sekonder malignite gelişimi açısından değerlendirme yapılmıştır. Meme kanserli kadınlarda kolorektal karsinom için standartlandırılmış insidans oranı 0,92 saptanmıştır

³⁰⁶.

Tıp literatüründe meme kanseri ve kolorektal polip-karsinom ilişkisi ile ilgili sonuçlar netlik kazanmamıştır. Farklı sonuçlanan birçok çalışma mevcuttur. Eisen GM ve Sandler RS tarafından meme kanseri ile kolorektal karsinom ve adenom ilişkisi bir meta analiz ile incelenmiştir. Yapılan beş kesitsel vaka kontrol çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde meme kanseri ve kolorektal adenom arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Meme kanserli kadınlarda kolorektal adenom gelişimi için rölatif risk 1,74

olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Yedi kohort çalışmasından elde edilmiş birleşik sonuçlar değerlendirildiğinde ise meme kanserli kadınlarda kolorektal karsinom gelişimi için rölatif risk 1,15 olarak saptanmış ve bu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ¹⁶.

Birçok çalışmada normal popülasyonda kadınlarda kolorektal karsinom ve poliplerin erkeklere kıyasla daha çok sağ kolonda saptandığı görülmüş ve bu endojen-eksojen seks hormonlarının her iki cinsiyette farklılığına bağlanmıştır ³⁰⁷⁻³⁰⁹. Seks hormonlarından özellikle östrojen maruziyeti artmış meme kanseri riskiyle ilişkilendirildiğinden meme kanseri kadınlarda saptanan polip ve kolorektal karsinomların sağ kolonda daha ağırlıklı bulunduğu inanılmaktadır ³¹⁰. Östrojenin kolesterol metabolizmasında ve safra asidi üretiminde rol oynadığı ve bunun da kolonik proliferasyona bağlı bir protein olan protein kinaz C'yi uyarabildiği gösterilmiştir. O yüzden artmış östrojen maruziyeti meme kanseri ile ilişkilendirilebildiğinden bu hastalarda artmış artmış sağ kolon karsinom riski olduğuna inanılmaktadır ^{311,312}. Tang L.Y.L. ve arkadaşları meme kanseri ve sağ kolondaki kolorektal patogenezinin östrojen tarafından aracılık edilebileceğini öne sürmüştür. Bunun için 1956-2006 yılları arasında meme kanseri öyküsü olan 23,377 kadın hasta ile çalışma yapılmış. Meme kanseri tanısı alan bu hastaların takiplerinde 145'inde sağ kolon karsinom olmak üzere toplam 412'sinde kolorektal karsinom tanısı almıştır. Standardized incidence ratios (SIR) kullanılarak yapılan çalışmada meme kanseri tanılı kadınlarda kolorektal karsinom ve sağ kolon karsinom gelişimi için SIR değerleri sırasıyla 0.96 ve 1.02 imiş. SIR kullanılarak yapılan çalışmada meme kanseri tanılı hastalarda tüm kolorektal karsinomlarda ve sağ kolon karsinomlarında anlamlı artış saptanmamıştır ²⁹⁹. Bizim çalışmamızda meme kanseri olan kadınlarda kontrol grubuna göre, kolorektal karsinom lokalizasyonları klinik olarak rektum ve sigmoid kolonda artmış yüzdededeydi. Meme kanseri tanılı hastalarda kolorektal karsinomların distalde lokalize olması klinik açıdan önemli olsa da; meme kanseri tanısı olan ve olmayan gruplar arasında kolorektal karsinom lokalizasyonu açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Yunxia Lu ve arkadaşları tarafından İsveç'te 1961-2010 yılları arasında meme kanseri tanısı alan kadınlarda, popülasyona dayalı prospektif kohort çalışması yapılmıştır. 179733 hasta ile yapılan bu çalışmada meme kanserli kadınlarda proksimal kolondaki kolorektal karsinom (SIR 1.72), distal kolonla (SIR :1.46) kıyaslandığında anlamlı olmayan yüksek bir SIR gözlenmiştir ³⁰². Bizim çalışmamızda meme kanseri tanısı olanlarda çıkan kolon yerleşimli polipler, meme kanseri tanısı

olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p:0,03$). Thomas Ochsenkühn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise meme kanseri tanılı olan kadınlar ve sağlıklı kadınlar arasında kolorektal poliplerin sağ ve sol kolonda görülme durumu açısından anlamlı farklılık saptanmamış. Meme kanseri olan kadınlarda kolorektal karsinomlar rektum ve sigmoid kolonda, kontrol grubunda ise sağ kolon ve rektumda gözlenmiştir ³⁰¹.

Çalışmamız sonucunda meme kanseri tanısı olan ve olmayan hasta grupları arasında kolorektal polip sayısı, büyüklüğü ve displazi derecesi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Lupe Sanchez-Mete ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise meme kanseri tanısı olan kadınların %9,7'sinde yüksek riskli adenom, %5,7'sinde düşük riskli kolorektal adenom saptanmıştır. Meme kanseri tanısı olmayan kadınların ise %6,9'unda yüksek riskli adenom, %1,5'unda düşük riskli adenom saptanmıştır. Saptanan poliplerin riski açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık oluşmamıştır. Her iki grupta da kolorektal lezyonlar daha çok sol kolonda gözlenmiştir. Her iki grup arasında bu açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,43$) ³⁰³. Jennifer H. La ve arkadaşları tarafından farklı 6 çalışmanın sonuçları bir meta analiz şeklinde değerlendirilmiş. 1087 meme kanseri tanılı kadın, 1356 meme kanseri tanısı olmayan kadın hasta ilerlemiş kolorektal adenom açısından incelenmiş. Vaka grubundan 62 kadında, kontrol grubundan 47 kadında ilerlemiş kolorektal adenom saptanmış. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (OR: 1.5 $p=0,07$) ³¹³.

Bizim çalışmamızda meme kanseri tanısı olup kolorektal polip saptanan kadınların %7,7'sinde polip histopatolojik tipi villöz adenomdu. Kolorektal polip histopatolojik tiplerinden malignite potansiyeli taşıyan villöz adenom; meme kanseri tanısı olanlarda, meme kanseri tanısı olmayanlara göre istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p<0,05$). Thomas Ochsenkühn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise meme kanserli kadınlarda bulunan adenomların %68'i tübüler ve %32'si tübülo-villöz iken, kontrol grubunda bulunan adenomların %66'sı tübüler ve %34'ü tübülo-villöz olarak saptanmış. Vaka ve kontrol grubu arasında polip histopatolojisi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ³⁰¹. Ashish Shukla ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise meme kanseri olan ve olmayan gruplar arasında tübüler, villöz ve ilerlemiş adenomların prevalansı arasında da istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ³⁰⁰.

Erdem ve arkadaşları tarafından Eylül 2016-2017 tarihleri arasında yirmi farklı gastroenteroloji merkezinde yapılan prospektif çalışma sonuçlarında sigara kullanımı

adenomatöz polip için risk faktörü olarak bulunmuştur ³¹⁴. Botteri ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kolorektal karsinom riskinin sigara içme yoğunluğu ve süresi ile bağlantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Kolorektal karsinom için; günde 20 ve 40 adet sigara içenler için risk ratio (RR) sırasıyla 1.14 ve 1.31 şeklinde saptanmış. Kolorektal karsinom için; paket yılı 20 yıl/paket ve 40yıl/paket için RR sırasıyla 1.09 ve 1.20 şeklinde saptanmış ³¹⁵. Bizim çalışmamızda sigara maruziyeti olan meme kanseri tanılı kadınlarda, sigara maruziyeti olan meme kanseri tanısı olmayan kadınlara göre kolorektal karsinom saptanma yüzdesi artmıştı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Sigara maruziyeti olan meme kanseri tanısı olan ve olmayan kadınlar arasında kolorektal polip saptanması açısından istatistiksel farklılık yoktu.

Literatürde bazı çalışmalarda 50 yaşın altındaki kadınları etkileyen meme kanserlerinin genetik bir yatkınlığa sahip olabileceği ve bu nedenle bu kadınları kolorektal karsinom dahil olmak üzere ikinci maligniteler için daha yüksek risk altında olduğu öne sürülmüştür ^{96 98,99}. Jennifer H. La ve arkadaşları tarafından 4 retrospektif kohort çalışmasının sonuçları bir meta analiz şeklinde değerlendirilmiş. Meme kanseri tanılı kadın hastalarda yaşa göre kolorektal karsinom gelişimi incelenmiştir. Bu çalışmalardaki meme kanserli kadınların 64,706'sı 50 yaş altında, 145.067'si ise 50 yaş ve üzerindeymiş. 50 yaş altındaki 137 hastada, 50 yaş ve üzerindeki 942 hastada kolorektal karsinom saptanmıştır. 50 yaş altındaki meme kanserli kadınlarda kolorektal karsinom gelişim riskinde odds oranı 2.5 saptanmış ($p < 0.001$). Sonuç olarak 50 yaş altındaki meme kanserli kadınların, 45 yaşında kolorektal karsinom açısından taramasının başlanması gerekliliğini savunmuştur ³¹³. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) ve birçok uzman konseyi ortalama riskli genel popülasyon için tarama için 50 yaşını önermektedir ²⁸⁵. Ancak 2018 Amerikan Onkoloji Cemiyeti'nin kolorektal kanser tarama update yayınında tarama yaşının 45 yaşına çekilmesi tavsiye edilmiş ve AGA tarafından da desteklenmiştir ^{228,286,287}. Hamzah Abu Sbeih ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma sonucunda 40 yaş ve öncesinde meme kanseri tanı alanlar için 5 yıl içerisinde kolonoskopi yapılması gerekliliği, 40 yaş üzeri meme kanseri tanılılarda ise 1 yıl içerisinde kolonoskopi gerekliliği savunulmuştur ². Radhika Srinivasan ve arkadaşları tarafından 17.415 meme kanseri tanılı kadın hasta ve eşleştirilmiş 69.660 kontrol grup hastası ile çalışma yapılmış. Hastalar 45 yaş altı, 45-54 yaş arası ve 54 yaş üzeri şeklinde gruplandırılarak da kolorektal karsinom gelişimi değerlendirilmiş. Bu yaş gruplarında kolorektal karsinom gelişimi açısından rölatif risk sırasıyla 1.22 – 0.5- 0.83 şeklinde saptanmış. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak

kolorektal karsinom gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ¹⁷. Aynı şekilde Kuan Der Lee ve arkadaşları tarafından meme kanseri tanılı toplam 53.783 kadın hasta çalışmaya alınmış. Meme kanserli olup kolorektal karsinom gelişenler 50 yaş altı ve 50 yaş üzeri olarak iki ayrı grupta değerlendirildiğinde ise bu gruplardaki standartlaştırılmış insidans oranları sırası ile 1.02 ve 0.87 imiş. Meme kanseri tanılı olan hastalarda kolorektal karsinom gelişiminin yaşla ilişkisi de anlamlı bulunmamış ³⁰⁶.

Bizim çalışmamızda 40-50 yaş kadın hastalardan, meme kanseri tanısı olmayanlarda hiç kolorektal karsinom gözlenmezken meme kanseri tanısı olanların %5,8'inde kolorektal karsinom görüldü. 40-50 yaş aralığındaki meme kanseri tanısı olan kadınlarda kolorektal karsinom saptanma yüzdesi, 40-50 yaş aralığındaki meme kanseri tanısı olmayan kadınlara göre artmıştı. Ancak istatistiksel olarak 40-50 yaş arası meme kanseri tanısı olan ve olmayan gruplar arasında kolorektal polip ve karsinom görülme oranları bakımından anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Bunun daha kapsamlı değerlendirilmesi için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ülkemizde meme kanseri tanılı kadınlarda kolorektal polip ve kanser sıklığını araştıran bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Dünyada da bu konuda sonuçları tutarsız çalışmalar mevcuttur. O yüzden çalışmamız önem arz etmektedir.

Yaptığımız retrospektif çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir:

- Meme kanseri tanısı olan kadınlar normal popülasyona göre kolorektal karsinom açısından istatistiksel olarak artmış bir riske sahiptir (OR:2,19 P:0,04)
- Meme kanseri tanısı olan kadınlarda normal popülasyona göre kolorektal poliplerin sağ kolonda (çıkan kolon) lokalize olması anlamlı idi. Bu, artmış östrojen maruziyeti ile ilişkilendirilebilir.
- Meme kanseri tanısı olanlarda normal popülasyona göre villöz adenom saptanma oranı anlamlı olarak artmıştı. Villöz adenom; yüksek displazi riski barındıran prekanseröz özelliği olan kolorektal histopatolojik polip tipi olduğundan bu bulgu önem arz etmektedir.
- Kolorektal karsinom için meme kanseri varlığı bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.
- Sigara maruziyeti; meme kanseri tanılı hastalarda kolorektal karsinom gelişimi için daha önemli bir risk faktörüdür.
- Yaşa göre değerlendirildiğinde meme kanserli kadınlarda daha erken yaşta tarama kolonoskopisi yapılmasının gerekliliğini savunan istatistiksel anlam çıkmamış olup bu hastaların 50 yaş itibari ile ihmal edilmeden tarama kolonoskopisine başlanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, Arleo EK, Drukteinis JS. Screening for Breast Cancer. 2017/10/11 ed2017.
2. Abu-Sbeih H, Ali FS, Phillip SG, et al. Patients with breast cancer may be at higher risk of colorectal neoplasia. *Annals of Gastroenterology* 2019;32:400.
3. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Nichols HB, Hampton JM. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2007;105:195-207.
4. Ou C, Sun Z, Li S, Li G, Li X, Ma J. Dual roles of yes-associated protein (YAP) in colorectal cancer. *Oncotarget* 2017;8:75727.
5. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Jama* 2021;325:669-85.
6. Schaapveld M, Visser O, Louwman MJ, et al. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. *J Clin Oncol* 2008;26:1239-46.
7. Evans HS, Lewis CM, Robinson D, Bell CM, Møller H, Hodgson SV. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br J Cancer* 2001;84:435-40.
8. Hang D, He X, Kværner AS, et al. Plasma sex hormones and risk of conventional and serrated precursors of colorectal cancer in postmenopausal women. *BMC medicine* 2021;19:1-11.
9. Williams C, DiLeo A, Niv Y, Gustafsson J-Å. Estrogen receptor beta as target for colorectal cancer prevention. *Cancer letters* 2016;372:48-56.
10. Khosrow-Khavar F, Yin H, Barkun A, Bouganim N, Azoulay L. Aromatase inhibitors and the risk of colorectal cancer in postmenopausal women with breast cancer. *Annals of Oncology* 2018;29:744-8.
11. Lu Y, Segelman J, Nordgren A, Lindström L, Frisell J, Martling A. Increased risk of colorectal cancer in patients diagnosed with breast cancer in women. *Cancer Epidemiol* 2016;41:57-62.
12. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer research* 2008;68:329-37.

13. Clendenen TV, Koenig KL, Shore RE, Levitz M, Arslan AA, Zeleniuch-Jacquotte A. Postmenopausal levels of endogenous sex hormones and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2009;18:275-81.
14. Gelincik I. Ki-67 and Bcl-2 in colorectal polyps with breast cancer. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:307-11.
15. Turati F, Edefonti V, Bosetti C, et al. Family history of cancer and the risk of cancer: a network of case-control studies. *Annals of oncology* 2013;24:2651-6.
16. Eisen GM, Sandler RS. Are women with breast cancer more likely to develop colorectal cancer? Critical review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:57-63.
17. Srinivasan R, Yang YX, Rubin SC, Morgan MA, Lewis JD. Women with a prior diagnosis of breast cancer are not at an increased risk for subsequent colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2759-64.
18. Newschaffer CJ, Topham A, Herzberg T, Weiner S, Weinberg DS. Risk of colorectal cancer after breast cancer. *Lancet* 2001;357:837-40.
19. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast cancer: epidemiology and etiology. *Cell biochemistry and biophysics* 2015;72:333-8.
20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021;71:209-49.
21. Francies FZ, Hull R, Khanyile R, Dlamini Z. Breast cancer in low-middle income countries: Abnormality in splicing and lack of targeted treatment options. *American Journal of Cancer Research* 2020;10:1568.
22. Ma J, Jemal A. Breast cancer statistics. *Breast cancer metastasis and drug resistance* 2013:1-18.
23. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2019;11:151-64.
24. Sancho-Garnier H, Colonna M. Breast cancer epidemiology. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)* 2019;48:1076-84.
25. Bakanlığı TS, Mdrlđ SHG, Başkanlığı STDD. TC Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1170 ISBN: 978-975-590-771-0.

26. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast cancer research and treatment* 2014;144:1-10.
27. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer 2009.
28. Tazhibi M, Feizi A. Awareness levels about breast cancer risk factors, early warning signs, and screening and therapeutic approaches among Iranian adult women: a large population based study using latent class analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:306352.
29. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak SD, Tükün A, Yalçın B. Risk factors in breast, cancer, risk assessment and prevention: 2010 Istanbul consensus meeeting report. *J Breast Health* 2011;7:47-67.
30. Kim Y, Yoo KY, Goodman MT. Differences in incidence, mortality and survival of breast cancer by regions and countries in Asia and contributing factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:2857-70.
31. McGuire A, Brown JA, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers* 2015;7:908-29.
32. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, et al. Health and racial disparity in breast cancer. *Breast cancer metastasis and drug resistance* 2019:31-49.
33. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA: a cancer journal for clinicians* 2016;66:31-42.
34. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast cancer research and treatment* 2017;165:193-200.
35. Chen MJ, Wu WY, Yen AM, et al. Body mass index and breast cancer: analysis of a nation-wide population-based prospective cohort study on 1 393 985 Taiwanese women. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:524-30.
36. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine* 2018;97.
37. Brennan SF, Woodside JV, Lunny PM, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary fat and breast cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:1999-2008.
38. Makarem N, Chandran U, Bandera EV, Parekh N. Dietary fat in breast cancer survival. *Annu Rev Nutr* 2013;33:319-48.

39. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Przegląd menopauzalny= Menopause review* 2015;14:196.
40. Fiolet T, Srour B, Sellem L, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *bmj* 2018;360.
41. Erol A, Ho AMC, Winham SJ, Karpyak VM. Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence. *Addiction biology* 2019;24:157-69.
42. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234-45.
43. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2015;136:2204-9.
44. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2011;186:13-42.
45. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences* 2017;13:1387-97.
46. Laamiri FZ, Bouayad A, Hasswane N, Ahid S, Mrabet M, Amina B. Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups: Moroccan Data? *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015;5:79.
47. Horn J, Åsvold BO, Opdahl S, Tretli S, Vatten LJ. Reproductive factors and the risk of breast cancer in old age: a Norwegian cohort study. *Breast cancer research and treatment* 2013;139:237-43.
48. Jouda J, Qasim LA, Ibrahim RK, Herez MS. Evaluation of sexual hormones in premenopausal women with breast cancer in different stage, and its correlation with age and dosage of radiation therapy. *EurAsian Journal of BioSciences* 2020;14.
49. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:1041-8.
50. Meo AS. Blood groups and breast cancer. *Pakistan journal of medical sciences* 2018;34:1589.
51. Meo SA, Suraya F, Jamil B, et al. Association of ABO and Rh blood groups with breast cancer. *Saudi J Biol Sci* 2017;24:1609-13.

52. Flavarjani AH, Hedayatpour B, Bashardoost N, Nourian SM. Study of the association between blood types and breast cancer among Isfahanian women with breast cancer. *Adv Biomed Res* 2014;3:43.
53. Kabel AM, Baali FH. Breast cancer: insights into risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of Cancer Research and Treatment* 2015;3:28-33.
54. Mitrunen K, Hirvonen A. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer: the role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 2003;544:9-41.
55. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nature reviews Disease primers* 2019;5:1-31.
56. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *The Journal of pathology* 2011;223:308-18.
57. Yuan Y, Yost SE, Yuan Y-C, et al. Genomic mutation-driven metastatic breast cancer therapy: a single center experience. *Oncotarget* 2017;8:26414.
58. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi31-4.
59. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27:v103-v10.
60. Sopik V, Phelan C, Cybulski C, Narod SA. BRCA1 and BRCA2 mutations and the risk for colorectal cancer. *Clin Genet* 2015;87:411-8.
61. Song Y, Barry WT, Seah DS, Tung NM, Garber JE, Lin NU. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer* 2020;126:271-80.
62. Elizalde PV, Cordo Russo RI, Chervo MF, Schillaci R. ErbB-2 nuclear function in breast cancer growth, metastasis and resistance to therapy. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:T243-t57.
63. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, et al. Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:203-9.
64. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. of the AJCC cancer staging manual: breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2018;25:1783-5.

65. Sopik V, Narod SA. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2018;170:647-56.
66. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30. External Resources Pubmed/Medline (NLM) Crossref (DOI).
67. Jin X, Mu P. Targeting breast cancer metastasis. *Breast cancer: basic and clinical research* 2015;9:BCBCR. S25460.
68. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt S, Tan PH, van de Vijver M. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 2012.
69. Li CI. Risk of mortality by histologic type of breast cancer in the United States. *Hormones and Cancer* 2010;1:156-65.
70. Ejlerlsen B, Jensen M-B, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:729-35.
71. Abubakar M, Figueroa J, Ali HR, et al. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and Ki67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Modern Pathology* 2019;32:1244-56.
72. Parise CA, Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast cancer research and treatment* 2017;165:743-50.
73. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-9.
74. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One* 2016;11:e0157368.
75. Tong CW, Wu M, Cho WC, To KK. Recent advances in the treatment of breast cancer. *Frontiers in oncology* 2018;8:227.
76. Berrada N, Delaloge S, Andre F. Treatment of triple-negative metastatic breast cancer: toward individualized targeted treatments or chemosensitization? *Annals of oncology* 2010;21:vii30-vii5.

77. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2016;57:9S-16S.
78. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 2003;421:756-60.
79. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009;35:121-36.
80. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004;5:317-28.
81. Nagini S. Breast Cancer: Current Molecular Therapeutic Targets and New Players. *Anticancer Agents Med Chem* 2017;17:152-63.
82. Hiscox S, Davies EL, Barrett-Lee P. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Maturitas* 2009;63:275-9.
83. Mellekjaer L, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. *Int J Cancer* 2006;118:2285-92.
84. Strom BL, Schinnar R, Weber AL, et al. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2006;164:775-86.
85. Burt LM, Ying J, Poppe MM, Suneja G, Gaffney DK. Risk of secondary malignancies after radiation therapy for breast cancer: comprehensive results. *The Breast* 2017;35:122-9.
86. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2002;52:1231-7.
87. Zhang W, Becciolini A, Biggeri A, Pacini P, Muirhead CR. Second malignancies in breast cancer patients following radiotherapy: a study in Florence, Italy. *Breast Cancer Research* 2011;13:1-9.
88. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME, Fraumeni Jr JF. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96:70-4.
89. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Comprehensive*

Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000;356:881-7.

90. Dong C, Chen L. Second malignancies after breast cancer: The impact of adjuvant therapy. *Molecular and clinical oncology* 2014;2:331-6.

91. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:375-84.

92. Newcomb PA, Solomon C, White E. Tamoxifen and risk of large bowel cancer in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:271-7.

93. Slomovitz BM, Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC, Diaz P, Lu KH. Does tamoxifen use affect prognosis in breast cancer patients who develop endometrial cancer? *Obstet Gynecol* 2004;104:255-60.

94. Matesich SM, Shapiro CL. Second cancers after breast cancer treatment. *Semin Oncol* 2003;30:740-8.

95. Turner BC, Harrold E, Matloff E, et al. BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations. *Journal of clinical oncology* 1999;17:3017-24.

96. Raymond J, Hogue C. Multiple primary tumours in women following breast cancer, 1973–2000. *British journal of cancer* 2006;94:1745-50.

97. Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, Shamsaldin A, Lê MG. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. *Breast cancer research and treatment* 2000;61:183-95.

98. Prochazka M, Hall P, Granath F, Czene K. Family history of breast cancer and young age at diagnosis of breast cancer increase risk of second primary malignancies in women: a population-based cohort study. *British journal of cancer* 2006;95:1291-5.

99. Soerjomataram I, Louwman W, de Vries E, Lemmens V, Klokman W, Coebergh J. Primary malignancy after primary female breast cancer in the South of the Netherlands, 1972–2001. *Breast cancer research and treatment* 2005;93:91-5.

100. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. Anatomy, abdomen and pelvis, large intestine. 2017.

101. Mahadevan V. Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surgery (Oxford)* 2020;38:1-6.

102. Bass L, Wershil BK. Anatomy, histology, embryology and developmental anomalies of the small and large intestine. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease 10th ed Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc 2016:1649.
103. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy of the caecum, appendix and colon. Surgery (Oxford) 2014;32:155-8.
104. Washington MK, Berlin JD, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Archives of pathology & laboratory medicine 2009;133 10:1539-51.
105. Harkins JM, Sajjad H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Sigmoid Colon. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.
106. Mantas D, Kostakis ID, Garoufalia Z. Types of Colon Surgery and Anatomy. Laparoscopic Colon Surgery: Springer; 2021:15-39.
107. Askari A. Anatomy and physiology of the large bowel (colon) and pelvic floor. Bowel Dysfunction: Springer; 2016:7-20.
108. Cirocchi R, Randolph J, Cheruiyot I, et al. Surgical anatomy of sigmoid arteries: a systematic review and meta-analysis. The Surgeon 2021;19:e485-e96.
109. Pucciani F. Anorectal functional anatomy. High Resolution and High Definition Anorectal Manometry: Springer; 2020:1-10.
110. Streutker C, Huizinga J, Driman D, Riddell R. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: normal ICC structure and function with associated motility disorders. Histopathology 2007;50:176-89.
111. Øines M, Helsing LM, Bretthauer M, Emilsson L. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. Best practice & research Clinical gastroenterology 2017;31:419-24.
112. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Ağız boşluğu ve gastrointestinal sistem. Robbins temel patoloji 2003:543-91.
113. Ahnen D, Macrae F. Approach to the patient with colonic polyps. UpToDate. 2017.
114. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. Gastroenterology report 2014;2:1-15.
115. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. Gastroenterology 2007;133:1077-85.
116. Ozturk NGÜA. Colorectal Polyps. Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer 2015.

117. Itzkowitz S, Potack J, Feldman M, Friedman L, Brandt L. Colonic polyps and polyposis syndromes. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia Saunders Elsevier; 2015.
118. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? Journal of general internal medicine 2003;18:128-37.
119. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4:492-502.
120. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV, Phillips RK. Solitary juvenile polyps: not a marker for subsequent malignancy. Gastroenterology 1993;105:698-700.
121. Üçbilek E. Kolorektal Poliplerin Kanser Gelişiminde Rolü ve Klinik Yaklaşım. Kolorektal Polip, Kanser Tarama, Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar 1 Baskı Türkiye Klinikleri 2020:1-8.
122. Iwamuro M, Aoyama Y, Suzuki S, et al. Long-term outcome in patients with a solitary Peutz-Jeghers polyp. Gastroenterology Research and Practice 2019;2019.
123. Linhart H, Bormann F, Hutter B, Brors B, Lyko F. Genetic and epigenetic profiling of a solitary Peutz–Jeghers colon polyp. Molecular Case Studies 2017;3:a001610.
124. Teague RH, Read AE. Polyposis in ulcerative colitis. Gut 1975;16:792-5.
125. Berkowitz D, Bernstein LH. Colonic pseudopolyps in association with amebic colitis. Gastroenterology 1975;68:786-9.
126. Anthony PP, Morris DS, Vowles KD. Multiple and recurrent inflammatory fibroid polyps in three generations of a Devon family: a new syndrome. Gut 1984;25:854-62.
127. Naini BV, Odze RD. Advanced precancerous lesions (APL) in the colonic mucosa. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2013;27:235-56.
128. Engin O. Colon Polyps and Colorectal Cancer: Springer; 2021.
129. Konishi F, Morson B. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. Journal of Clinical Pathology 1982;35:830-41.
130. Rembacken B, Fujii T, Cairns A, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. The Lancet 2000;355:1211-4.
131. Lieberman D, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2012;143:844-57.

132. Bulur A, Çakır AS. An Evaluation of Colorectal Polyps by Size and Advanced Histological Features: In a Secondary Referral Centre. *Turkish Journal of Colorectal Disease* 2021;31.
133. Mollasharifi T, Ahadi M, Jamali E, et al. Interobserver agreement in assessing dysplasia in colorectal adenomatous polyps: A multicentric iranian study. *Iranian Journal of Pathology* 2020;15:167.
134. Emmanuel A, Haji A, Gulati S, et al. Histopathological features for coexistent invasive cancer in large colorectal adenomatous polyps. *BJS open* 2021;5:zraa053.
135. de Piérola LBF, Fernández JC, Aguinaga FM, Muruamendiaraz LH, Malaver CJC. Malignant colorectal polyps: Diagnosis, treatment and prognosis. *Colonoscopy and Colorectal Cancer Screening-Future Directions* 2013.
136. Fenoglio CM, Kaye GI, Lane N. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue: Its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas, with two case reports. *Gastroenterology* 1973;64:51-66.
137. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World journal of gastroenterology: WJG* 2010;16:3103.
138. Groff RJ, Nash R, Ahnen DJ. Significance of serrated polyps of the colon. *Current gastroenterology reports* 2008;10:490-8.
139. Aust DE, Baretton GB. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps)—proposal for diagnostic criteria. *Virchows Archiv* 2010;457:291-7.
140. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *The American journal of gastroenterology* 2012;107:1315.
141. Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, Hawkins NJ, Ward RL. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *Journal of clinical pathology* 2009;62:516-8.
142. Kim K-M, Lee EJ, Kim Y-H, Chang DK, Odze RD. KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *The American journal of surgical pathology* 2010;34:667-75.
143. Higuchi T, Sugihara K, Jass J. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005;47:32-40.

144. Lucci-Cordisco E, Risio M, Venesio T, Genuardi M. The growing complexity of the intestinal polyposis syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2013;161:2777-87.
145. Tomlinson I, Jaeger E, Leedham S, Thomas H. Reply to" The classification of intestinal polyposis". *Nature genetics* 2013;45:2-3.
146. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet journal of rare diseases* 2009;4:1-23.
147. Nieuwenhuis M, Vasen H. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology* 2007;61:153-61.
148. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, et al. Familial adenomatous polyposis syndrome: an update and review of extraintestinal manifestations. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2019;143:1382-98.
149. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-62; quiz 63.
150. Johnson MD, Mackey R, Brown N, Church J, Burke C, Walsh RM. Outcome based on management for duodenal adenomas: sporadic versus familial disease. *J Gastrointest Surg* 2010;14:229-35.
151. Agrawal D, Newaskar V, Shrivastava S, Nayak PA. External manifestations of Gardner's syndrome as the presenting clinical entity. *Case Reports* 2014;2014:bcr2013200293.
152. Kuz'minov A, Vyshegorodtsev D, Toboeva MK, et al. Turcot syndrome and Gardner's syndrome in a female patient with familial colon adenomatosis. A case report and literature review. *Burdenko's J Neurosurg* 2019;83:75-80.
153. Charifa A, Jamil RT, Zhang X. Gardner syndrome. *StatPearls [Internet]* 2022.
154. Plawski A, Banasiewicz T, Borun P, et al. Familial adenomatous polyposis of the colon. *Hereditary cancer in clinical practice* 2013;11:1-9.
155. Knudsen A, Bülow S, Tomlinson I, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. *Colorectal Disease* 2010;12:e243-e9.
156. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, Dekker E. Management of FAP and MAP; new insights. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2022:101793.

157. Ardoino I, Signoroni S, Malvicini E, et al. Long-term survival between total colectomy versus proctocolectomy in patients with FAP: a registry-based, observational cohort study. *Tumori Journal* 2020;106:139-48.
158. Haidle JL, Howe JR. Juvenile polyposis syndrome. *GeneReviews*®[Internet] 2017.
159. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, Giardiello FM, Offerhaus GJA. Juvenile polyposis syndrome. *World journal of gastroenterology: WJG* 2011;17:4839.
160. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51 Suppl 5:V21-7.
161. Dal Buono A, Gaiani F, Poliani L, Laghi L. Juvenile polyposis syndrome: An overview. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2022;101799.
162. Cohen S, Hyer W, Mas E, et al. Management of juvenile polyposis syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2019;68:453-62.
163. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2019;51:877-95.
164. Tse JY, Wu S, Shinagare SA, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a critical look at colonic Peutz-Jeghers polyps. *Modern Pathology* 2013;26:1235-40.
165. Latchford A, Clark S. Gastrointestinal aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2022;101789.
166. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1–AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nature Reviews Cancer* 2009;9:563-75.
167. Beggs A, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz–Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-86.
168. Ashburn JH, Plesec TP, Kalady MF. Serrated polyps and serrated polyposis syndrome. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2016;29:336-44.
169. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:25-46, v.
170. Mankaney G, Rouphael C, Burke CA. Serrated polyposis syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:777-9.

171. JE IJ, Rana SA, Atkinson NS, et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. *Gut* 2017;66:278-84.
172. Muller C, Yamada A, Ikegami S, et al. Risk of Colorectal cancer in serrated polyposis syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2021.
173. Dekker E, Bleijenberg A, Balaguer F, et al. Update on the world Health organization criteria for diagnosis of serrated polyposis syndrome. *Gastroenterology* 2020;158:1520-3.
174. Rosty C, Brosens L, Dekker E, Nagtegaal I. Serrated polyposis. WHO Classification of Tumours Editorial Board Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours series 5th edn Lyon, France: IARC 2019.
175. Pilarski R. PTEN hamartoma tumor syndrome: a clinical overview. *Cancers* 2019;11:844.
176. Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome. 2016.
177. Macken WL, Tischkowitz M, Lachlan KL. PTEN Hamartoma tumor syndrome in childhood: A review of the clinical literature. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2019: Wiley Online Library. p. 591-610.
178. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: Recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *Journal of surgical oncology* 2015;111:125-30.
179. Yehia L, Ni Y, Feng F, et al. Distinct alterations in tricarboxylic acid cycle metabolites associate with cancer and autism phenotypes in Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *The American Journal of Human Genetics* 2019;105:813-21.
180. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *New England Journal of Medicine* 2002;346:1781-5.
181. Villavicencio R, Rex D. Colonic adenomas: prevalence and incidence rates, growth rates, and miss rates at colonoscopy. *Seminars in gastrointestinal disease*; 2000. p. 185-93.
182. Waldmann E, Heinze G, Ferlitsch A, et al. Risk factors cannot explain the higher prevalence rates of precancerous colorectal lesions in men. *British journal of cancer* 2016;115:1421-9.

183. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006;130:1872-85.
184. Chung KH, Park MJ, Jin EH, et al. Risk Factors for High-Risk Adenoma on the First Lifetime Colonoscopy Using Decision Tree Method: A Cross-Sectional Study in 6,047 Asymptomatic Koreans. *Frontiers in Medicine* 2021;8.
185. Valle L. Recent discoveries in the genetics of familial colorectal cancer and polyposis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017;15:809-19.
186. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;119:837-53.
187. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
188. Hao Y, Wang Y, Qi M, He X, Zhu Y, Hong J. Risk factors for recurrent colorectal polyps. *Gut and Liver* 2020;14:399.
189. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary fibre and the risk of colorectal cancer. *European journal of Cancer* 2001;37:2091-6.
190. Austin GL, Adair LS, Galanko JA, Martin CF, Satia JA, Sandler RS. A diet high in fruits and low in meats reduces the risk of colorectal adenomas. *The Journal of nutrition* 2007;137:999-1004.
191. Michels KB, Giovannucci E, Chan AT, Singhanian R, Fuchs CS, Willett WC. Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study. *Cancer Research* 2006;66:3942-53.
192. Martínez ME, Jacobs ET, Ashbeck EL, et al. Meat intake, preparation methods, mutagens and colorectal adenoma recurrence. *Carcinogenesis* 2007;28:2019-27.
193. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The world cancer research fund/American institute for cancer research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions. *The Journal of nutrition* 2020;150:663-71.
194. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:388-95. e3.
195. Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle risk factors for serrated colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;152:92-104.

196. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2001;10:725-31.
197. Mostofsky E, Mukamal KJ, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Rimm EB. Key findings on alcohol consumption and a variety of health outcomes from the Nurses' Health Study. *American journal of public health* 2016;106:1586-91.
198. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Annals of internal medicine* 2004;140:603-13.
199. Ben Q, An W, Jiang Y, et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;142:762-72.
200. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nature Reviews Endocrinology* 2011;7:11-24.
201. Omata F, Deshpande GA, Ohde S, Mine T, Fukui T. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2013;48:136-46.
202. Passarelli MN, Newcomb PA. Blood lipid concentrations and colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of colonoscopy studies in Asia, 2000–2014. *American journal of epidemiology* 2016;183:691-700.
203. Alaiyan B, Ilyayev N, Stojadinovic A, et al. Differential expression of colon cancer associated transcript1 (CCAT1) along the colonic adenoma-carcinoma sequence. *BMC cancer* 2013;13:1-11.
204. Koveitypour Z, Panahi F, Vakilian M, et al. Signaling pathways involved in colorectal cancer progression. *Cell Biosci* 2019;9:97.
205. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2012;27:1423-31.
206. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clinical interventions in aging* 2016;11:967.
207. Leslie A, Carey F, Pratt N, Steele R. The colorectal adenoma–carcinoma sequence. *British Journal of Surgery* 2002;89:845-60.
208. Hermsen M, Postma C, Baak J, et al. Colorectal adenoma to carcinoma progression follows multiple pathways of chromosomal instability. *Gastroenterology* 2002;123:1109-19.

209. Cauley CE, Hassab TH, Feinberg A, Church J. Sessile serrated polyposis: not an inherited syndrome? *Diseases of the Colon & Rectum* 2020;63:183-9.
210. Benatti P, Gafà R, Barana D, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clinical Cancer Research* 2005;11:8332-40.
211. Yamane L, Scapulatempo-Neto C, Reis RM, Guimarães DP. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014;20:2634.
212. Kang GH. Four molecular subtypes of colorectal cancer and their precursor lesions. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2011;135:698-703.
213. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2073-87. e3.
214. Sobhani I, Amiot A, Le Baleur Y, et al. Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? *Therapeutic advances in gastroenterology* 2013;6:215-29.
215. Von Renteln D, Bouin M, Barkun AN. Current standards and new developments of colorectal polyp management and resection techniques. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2017;11:835-42.
216. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. *The American journal of gastroenterology* 2000;95:3053.
217. Doniec JM, Löhnert MS, Schniewind B, Bokelmann F, Kremer B, Grimm H. Endoscopic removal of large colorectal polyps. *Diseases of the colon & rectum* 2003;46:340-8.
218. Li D, Wang W, Xie J, et al. Efficacy and safety of three different endoscopic methods in treatment of 6–20 mm colorectal polyps. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2020;55:362-70.
219. Yang D-H, Luvsandagva B, Tran QT, et al. Colonoscopic Polypectomy Preferences of Asian Endoscopists: Results of a Survey-Based Study. *Gut and liver* 2021;15:391.
220. Draganov PV, Wang AY, Othman MO, Fukami N. AGA institute clinical practice update: endoscopic submucosal dissection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:16-25. e1.
221. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointestinal endoscopy* 2020;91:463-85. e5.

222. Miller HL, Mukherjee R, Tian J, Nagar AB. Colonoscopy surveillance after polypectomy may be extended beyond five years. *Journal of clinical gastroenterology* 2010;44:e162-e6.
223. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017;153:307-23.
224. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau J-M, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline—update 2020. *Endoscopy* 2020;52:687-700.
225. Zhang C, Cifu AS, Patel A. Recommendations for follow-up colonoscopy after polypectomy. *JAMA* 2020;324:2208-9.
226. Erdem L. Kolorektal Polip, Kanser Tarama, Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar 2020.
227. Erdem L. Kolorektal kanser ve polip taramasında Türkiye verileri. 34 Ulusal Gastroenteroloji haftası 2017 2017.
228. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;68:250-81.
229. American Cancer Society updates its colorectal cancer screening guideline: New recommendation is to start screening at age 45 years. *Cancer* 2018;124:3631-2.
230. Liang PS, Shaukat A. Assessing the impact of lowering the colorectal cancer screening age to 45 years. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:523-4.
231. Macrae FA. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. *Uptodate com* [ažurirano 9 lipnja 2017 2016].
232. Xie Y-H, Chen Y-X, Fang J-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal transduction and targeted therapy* 2020;5:1-30.
233. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer* 2021;149:778-89.
234. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Annals of translational medicine* 2019;7.
235. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences* 2017;18:197.

236. Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer* 2014;120:35-42.
237. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326:658-62.
238. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet* 2020;395:123-31.
239. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357-9.
240. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018;19:758-67.
241. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3223-6.
242. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010;10:2043-50.
243. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995;6:164-79.
244. Ma Y, Yang W, Song M, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer* 2018;119:1436-42.
245. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2015;181:832-45.
246. Martinez-Useros J, Garcia-Foncillas J. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *Journal of translational medicine* 2016;14:1-12.
247. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *Jama* 2005;293:172-82.
248. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:906-16.
249. Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, et al. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2013;22:862-71.

250. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol* 2004;39:155-65.
251. Robertson DJ. ABC of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012;143:868-9.
252. Wang Y, Zhang FC, Wang YJ. The efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in preventing the recurrence of colorectal adenoma: a meta-analysis and systematic review of randomized trials. *Colorectal Disease* 2015;17:188-96.
253. Wakeman C, Keenan J, Eteuati J, Hollington P, Eglinton T, Frizelle F. Chemoprevention of colorectal neoplasia. *ANZ Journal of Surgery* 2017;87:E228-E32.
254. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutrition and cancer* 2008;61:47-69.
255. Weingarten MAM, Trestioreanu AZ, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane database of systematic reviews* 2008.
256. Newmark HL, Lipkin M. Calcium, vitamin D, and colon cancer. *Cancer Research* 1992;52:2067s-70s.
257. McCashland TM, Brand R, Lyden E, De Garmo P, Project CR. Gender differences in colorectal polyps and tumors. *The American journal of gastroenterology* 2001;96:882-6.
258. Leo A, Messa C, Cavallini A, Linsalata M. Estrogens and colorectal cancer. *Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* 2001;1:1-12.
259. Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, Jazaeri O, Rice LW. Selective loss of estrogen receptor β in malignant human colon. *Cancer Research* 2000;60:245-8.
260. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:5842-8.
261. Hartman J, Edvardsson K, Lindberg K, et al. Tumor repressive functions of estrogen receptor beta in SW480 colon cancer cells. *Cancer Res* 2009;69:6100-6.
262. Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, Winter DC, Sheahan K. Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis. *Front Oncol* 2015;5:19.
263. Yang W, Giovannucci EL, Hankinson SE, et al. Endogenous sex hormones and colorectal cancer survival among men and women. *International journal of cancer* 2020;147:920-30.

264. Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, et al. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2008;17:2609-18.
265. Campbell PT, Newcomb P, Gallinger S, Cotterchio M, McLaughlin JR. Exogenous hormones and colorectal cancer risk in Canada: associations stratified by clinically defined familial risk of cancer. *Cancer Causes & Control* 2007;18:723-33.
266. Crandall CJ. Estrogen replacement therapy and colon cancer: a clinical review. *Journal of women's health & gender-based medicine* 1999;8:1155-66.
267. Amos-Landgraf JM, Heijmans J, Wielenga MC, et al. Sex disparity in colonic adenomagenesis involves promotion by male hormones, not protection by female hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:16514-9.
268. Issa IA, Nouredine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol* 2017;23:5086-96.
269. Alberti LR, Garcia DPC, Coelho DL, De Lima DCA, Petroianu A. How to improve colon cancer screening rates. *World journal of gastrointestinal oncology* 2015;7:484.
270. Kumar R, Lewis CR. Colon Cancer Screening. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2021.
271. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017;152:1217-37.e3.
272. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med* 2005;142:81-5.
273. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704-14.
274. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1086-95.
275. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001352.

276. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366:2345-57.
277. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama* 2016;315:2576-94.
278. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Bmj* 2014;348:g2467.
279. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.
280. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology* 2008;135:1899-906, 906.e1.
281. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology* 2015;148:948-57.e2.
282. Zalis ME, Blake MA, Cai W, et al. Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. *Ann Intern Med* 2012;156:692-702.
283. Johnson DA, Barclay RL, Mergener K, et al. Plasma Septin9 versus fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening: a prospective multicenter study. *PLoS One* 2014;9:e98238.
284. Jin P, Kang Q, Wang X, et al. Performance of a second-generation methylated SEPT9 test in detecting colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:830-3.
285. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2016;315:2564-75.
286. Ahmed M. Colon cancer: a clinician's perspective in 2019. *Gastroenterology research* 2020;13:1.
287. Printz C. American Cancer Society Updates Its Colorectal Cancer Screening Guideline. Wiley 111 River ST, Hoboken 07030-5774, NJ USA; 2018.

288. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *Jama* 2006;295:2366-73.
289. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
290. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005;10:250-61.
291. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the “laws” of statistics. *Advances in health sciences education* 2010;15:625-32.
292. Marrett LD, De P, Airia P, Dryer D. Cancer in Canada in 2008. *Cmaj* 2008;179:1163-70.
293. Møller M, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. *International journal of cancer* 2006;118:2285-92.
294. Yu G-P, Schantz SP, Neugut AI, Zhang Z-F. Incidences and trends of second cancers in female breast cancer patients: a fixed inception cohort-based analysis (United States). *Cancer Causes & Control* 2006;17:411-20.
295. Brown LM, Chen BE, Pfeiffer RM, et al. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast cancer research and treatment* 2007;106:439-51.
296. Tárraga López PJ, Albero JS, Rodríguez-Montes JA. Primary and secondary prevention of colorectal cancer. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2014;7:33-46.
297. Carmichael A. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006;113:1160-6.
298. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition* 2007;86:556-65.
299. Tang L, Nugent Z, Demers A, Singh H. Incidence of right-sided colorectal cancer after breast cancer: a population-based study. *Official journal of the American College of Gastroenterology* ACG 2009;104:1213-20.
300. Shukla A, Shukla S, Osowo A, Mashtare T, Bhutani MS, Guha S. Risk of colorectal adenomas in women with prior breast cancer. *Digestive diseases and sciences* 2012;57:3240-5.

301. Ochsenkühn T, Bayerdörffer E, Meining A, et al. Increased prevalence of colorectal adenomas in women with breast cancer. *Digestion* 2005;72:150-5.
302. Lu Y, Segelman J, Nordgren A, Lindström L, Frisell J, Martling A. Increased risk of colorectal cancer in patients diagnosed with breast cancer in women. *Cancer epidemiology* 2016;41:57-62.
303. Sanchez-Mete L, Venturo I, Papaldo P, Sperduti I, Stigliano V. Colorectal cancer after breast cancer: a case-control study. *Cancer epidemiology* 2011;35:44-7.
304. Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH. Are women with breast, endometrial, or ovarian cancer at increased risk for colorectal cancer? *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)* 1994;89.
305. Khalil S, Ceccarelli F. Colorectal cancer after breast cancer: magnitude of risk in clinical practice and in the literature. *Tumori* 2009;95:28-31.
306. Lee K-D, Chen S-C, Chan CH, et al. Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: a population-based study in Taiwan. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2008;17:2647-55.
307. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *New England Journal of Medicine* 2005;352:2061-8.
308. Woods SE, Basho S, Engel A. The influence of gender on colorectal cancer stage: the state of Ohio, 1996–2001. *Journal of Women's Health* 2006;15:877-81.
309. Gibbons L, Waters C, Mao Y, Ellison L. Trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Health Rep* 2001;12:41-55.
310. Gonzalez EC, Roetzheim RG, Ferrante JM, Campbell R. Predictors of proximalvs. distal colorectal cancers. *Diseases of the colon & rectum* 2001;44:251-8.
311. Nomoto K, Morotomi M, Miyake M, Xu DB, Logerfo PP, Bernard Weinstein I. The effects of bile acids on phospholipase C activity in extracts of normal human colon mucosa and primary colon tumors. *Molecular carcinogenesis* 1994;9:87-94.
312. Tang LY, Nugent Z, Demers AA, Singh H. Incidence of right-sided colorectal cancer after breast cancer: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1213-20.
313. Lai JH, Park G, Gerson LB. Association between breast cancer and the risk of colorectal cancer. *Gastrointestinal endoscopy* 2017;86:429-41. e1.

314. Erdem L, Akbal E, Koçak E, et al. A New Risk-Scoring System for Colorectal Cancer and Polyp Screening by Turkish Colorectal Cancer and Polyp Study Group. The Turkish Journal of Gastroenterology 2022;33:286.
315. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, et al. Smoking and colorectal cancer risk, overall and by molecular subtypes: a meta-analysis. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG 2020;115:1940-9.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

OR: Odds Ratio

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

DCIS: Duktal Karsinoma İn Situ

AJCC Amerika Birleşik Kanser Komitesi

TNM:Tümör Boyutu- Lenf Nodu- Metastaz

ER: Östrojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2

SERM: Seçici Östrojen Reseptör Modülatörleri

AI: Aromataz İnhibitörleri

RT: Radyoterapi

CM:Santimetre

ICC: Cajal'ın İnterstisyel Hücreleri

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis

AFAP: Attenüe Fap

STK11/LKB1: Serin Treonin Kinaz Geni

MSİ: Mikrosatellit İnstabilite

EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

ESD: Endoskopik Submukozal Diseksiyon

ESGE: Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği

AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneği

ACG: Amerikan Gastroenteroloji Koleji

ASGE: Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği

FIT: Fekal İmmünokimyasal Test

GFOBT: Guaiac Dışkıda Gizli Kan Testi

MT-SDNA: Dışkı Dna Testi

HP: Hiperplastik Polip

SSPS: Sesil Serrated Polip

SIR: Standardized Incidence Ratios

RR: Risk Ratio

DCC: Deleted in Colorectal Cancer

USPSTF: ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Adenomdan Karsinoma İlerleme	27
Şekil 2. Kolorektal Polipler İçin Kolonoskopi ve Polipektomi Sonrası Takip	29
Şekil 3. Kolorektal Karsinogenez	31

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kolorektal Poliplerin Sınıflaması	20
Tablo 2. Adenamatöz Polip Ve Displazi	22
Tablo 3. Tarama Yöntem ve Gereçleri	33
Tablo 4. Sosyo-Demografik Özelliklerin Meme Kanseri Durumu ile Fark/İlişki Değerlendirmesi	39
Tablo 5. Kolonoskopi Bulgularının Meme Kanseri Durumu İle Fark / İlişki Değerlendirmesi	40
Tablo 6. Kolonoskopik Bulgu ile Meme Kanseri Varlığı ilişkisi Değerlendirmesi	42
Tablo 7. Meme Kanseri Olan ve Olmayan Hastalarda Yaş Durumuna Göre Kolonoskopik Bulgu Dağılımı	43
Tablo 8. 40-50 yaş arası ve 50 yaş üzeri Olanlarda Meme Kanseri Varlığına Göre Kolonoskopik Bulgu Sonuçlarının Kıyaslanması	43
Tablo 9. Meme Kanseri Olan ve Olmayan Hastalarda Alkol Kullanım Durumuna Göre Kolorektal Bulgu Dağılımı	44
Tablo 10. Sigara Maruziyeti Olan ve Olmayanlarda Meme Kanseri Varlığına Göre Kolonoskopik Bulgu Sonuçlarının Kıyaslanması	45