



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Evre I-II KOLON KANSERİ OLAN HASTALARDA KLİNİK SEYİR VE
NÜKS İLE İLİŞKİLİ PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KÜBRA KÜLEKÇİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

DOÇ. DR. ORHAN ÖNDER EREN

HAZİRAN-2023

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

**Evre I-II KOLON KANSERİ OLAN HASTALARDA KLİNİK SEYİR VE
NÜKS İLE İLİŞKİLİ PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KÜBRA KÜLEKÇİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
DOÇ. DR. ORHAN ÖNDER EREN

HAZİRAN-2023

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinde mesleki bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen sevgili tez danışman hocam Doç. Dr. Orhan Önder EREN 'e ve uzmanlık eğitimime katkısı olan tüm değerli hocalarıma,

Tezimi hazırlarken desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Murat ZEREY ve Uzm. Dr. Melek ÇAĞLAYAN'a ve beraber çalışma fırsatı bulduğum bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan tüm iç hastalıkları uzmanlarına,

Asistanlık hayatına birlikte başladığım ve uzmanlık serüvenini beraber noktalayacağımız, maddi manevi her zaman desteklerini hissettiğim çalışma arkadaşlarıma ve tıp fakültesi sıralarından bugüne her daim yanımda olduğunu hissettiğim canım arkadaşım Dr. Seda Kanar' a,

Her daim destekçim, varlıklarıyla bana güç veren canım annem, babam ve kardeşlerime,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Kübra KÜLEKÇİ

Konya, 2023

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Epidemiyoloji.....	2
2.2. Kolon anatomisi	3
2.3 Kolon histolojisi.....	4
2.3.1. Tunika Mukoza	4
2.3.2. Tunika Submukoza.....	4
2.3.3. Tunika Muskularis.....	4
2.3.4. Tunika Seroza.....	4
2.4 Etyoloji.....	5
2.4.1. Yaş.....	5
2.4.2. Cinsiyet.....	5
2.4.3. Irk	6
2.4.4. Sigara ve alkol	6
2.4.5.Diyabetes Mellitus ve Obezite	6
2.4.6. Diyet	7
2.4.7.İnflamatuar Barsak Hastalığı (İBH)	8
2.4.8.Genetik sendromlar	9
2.4.9.Öncül Lezyonlar	11
2.4.10. Diğer Nedenler	13
2.5. Kolon Kanseri Karsinogenezi	14
2.5.1. CIN Yolağı	15
2.5.2. MSI Yolağı.....	16
2.5.3. CpG Ada Metilatör Fenotipi (CIMP) / Serrated Neoplazi Yolağı	17
2.6. Tarama	18

2.6.1. Tarama Yaşı	19
2.7. Klinik	20
2.8. Tanıda Kullanılan Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri.....	21
2.8.1.Laboratuvar İnceleme.....	21
2.8.2 Radyolojik Tetkikler	22
2.9.Histopatoloji.....	23
2.10 Tümör Yayılımı ve Metastazı	24
2.11. Evreleme	25
2.12 Prognoz	29
2.12.1. Yaş.....	29
2.12.2. Cinsiyet.....	29
2.12.3.Evre	30
2.12.4. Tümör Lokalizasyonu	30
2.12.5. Serum CEA Düzeyi.....	30
2.12.6 Serum CA19-9 Düzeyi	30
2.12.7. Lokal Yayılım	31
2.12.8.Perforasyon.....	31
2.12.9.Obstruksiyon	31
2.12.10. Lenf Nodu Tutulumu.....	31
2.12.11.Lenfovasküler İnvazyon.....	31
2.12.12.Perinöral İnvazyon	32
2.12.13. Tümör Patolojisi.....	32
2.13.Tedavi.....	32
2.13.1. Cerrahi Tedavi.....	33
2.13.2.Kemoterapi	33
2.13.3.Radyoterapi	37
2.14.Tedavi sonrası takip	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı	38

3.2.Etik Kurul	38
3.3. Hasta Seçimi	38
3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	38
3.3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	38
3.4. Çalışma Protokolü.....	39
3.5. İstatiksel Analizler	39
4.BULGULAR	40
4.1 Demografik ve Klinik Bulgular	40
4.2.Genel Sağkalım Verileri	43
4.3.Nükse İlişkin Veriler.....	46
TARTIŞMA.....	50
KAYNAKÇA.....	57
ÖZET	66
ABSTRACT	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU	: 5-Fluorourasil
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APC	: Adenomatozis polipozis koli
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA19–9	: (Carbohydrate Antigen 19–9) Karbohidrat Antijen 19–9
CEA	: Karsinoembriyonik Antigen
CIMP	: CpG Ada Metilatör Fenotip
CIN	: Kromozomal İnstabilite
COX	: Siklooksijenaz
DFS	: Hastalıksız Sağkalım
dMMR	: Yetersiz yanlış eşleşme onarım
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FAP	: Familiyal Adenomatöz Polipozis
FOLFIRI	: Florourasil, lökovorin ve irinotekan
FOLFOX	: Florourasil, lökovorin ve oksalipatin
F-RSS	: Flexible rektosigmoidoskopi
gFOBT	: Guinac Bazlı Gaitada Gizli Kan Test
GA	: Güven aralığı
GGK	: Gaitada gizli kan

GH	: Growth hormon
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory
GSK	: Genel Sağkalım
GPS	: Glasgow Prognostik Skoru
HR	: Hazard ratio
H-E	: Hematoksilen Eozin
HNPCK	: Herediter non-polipozis kolorektal kanser
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-6	: İnterlökin -6
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
KRK	: Kolorektal kanser
LVİ	: Lenfovasküler invazyon
LV	: Lökoverin
MAP	: MUTYH ilişkili polipozis
MMR	: Yanlış eşleşme onarım
MSI	: Mikrosatellit instabil
MSI-H	: Yüksek mikrosatellit instabil
MSI-L	: Düşük mikrosatellit instabil
MSS	: Mikrosatellit stabil
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatur ilaç
OS	: Genel Sağkalım
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PI3K	: Fosfoinositid 3 kinaz
pMMR	: Yeterli yanlış eşleşme onarım
PNİ	: Perinöral invazyon
SPSS	: Statistical Packages for Social Sciences
SSA	: Sesil serrated adenom
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TSA	: Geleneksel serrated adenom
UICC	: Uluslararası Kanser Birliği
ÜK	: Ülseratif Kolit
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
XELOX	: Kapesitabin, oksaliplatin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Kolorektal Kanser Gelişiminde Moleküler Basamaklar	14
Şekil 2.2. TNM Evreleme Sisteminin Şematik Gösterimi	28
Şekil 4.1 Lenf Nodu Sayısının Prognostik Faktör Olup Olmamasına Göre Kaplan- Meier Genel-Sağkalım Eğrileri	45
Şekil 4.2 Adjuvan Kemoterapi Alma Öyküsünün Prognostik Faktör Olup Olmamasına Göre Kaplan-Meier Genel-Sağkalım Eğrileri	46
Şekil 4.3 Tümör Boyutu Ve Sistemik Nüks İlişkisi Varlığı Açısından Kaplan- Meier Hastalıksız Sağ-Kalım Eğrileri	49
Şekil 4.4 Pre-Op CEA Düzeyleri İle Sistemik Nüks İlişkisi Varlığı Açısından Hastalıksız Sağ-Kalım Eğrileri	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Dukes Klasifikasyonu (Astler-Coller Modifikasyonu).....	26
Tablo 2.2. Kolon Kanseriinde TNM Sınıflaması ve Evreleme	26
Tablo 4.1. Hastalara İlişkin Demografik ve Klinik Bulgular.....	41
Tablo 4.2. Hastaların Tümör Patolojilerine Ait Özellikler	42
Tablo 4.3. Lokal ve Sistemik Nüks ile İlgili Veriler	46
Tablo 4.4. Klinik Evrelerine Göre Nüks Eden Hastalarla İlgili Veriler	47
Tablo 4.5. Kemoterapi Alan ve Almayan Hastalarda Nüks Verileri	48

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en sık görülen kanserlerden biri olup önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tarama ve tedavi stratejileri gün geçtikçe gelişmesine rağmen insidans ve prevalans oranları artmaktadır. 2020 GLOBOCAN verilerine göre erkeklerde görülen kanser türleri arasında üçüncü sırayı alırken, kadınlarda en çok görülen ikinci kanserdir[1]. Ülkemizde her iki cinsiyet için görülme sıklığında kolorektal kanser, üçüncü sırada yer almaktadır[2].

Son yıllarda, tarama programlarının kullanılmaya başlanması kolon kanserinin erken teşhis edilebilme olanağını artırırken; cerrahi yöntemlerin geliştirilmesi, kemoterapi, radyoterapi ve yeni tedavilerle (örneğin immünoterapi) mortalite oranı azalmıştır [3].

Erken evrede tespit edilen kolon kanseri, cerrahi tedavi ile yüksek oranda küratif tedaviye ulaşılır. Cerrahi sonrası tedavi ise hastalığın evresine göre belirlenir. Uluslararası kılavuzlar yüksek riskli evre 2 kolon kanseri ile evre 3-4 kolon kanseri için adjuvan kemoterapiyi önermektedir. Kolon kanserlerinde prognozun ve tedavinin en sağlam belirleyicileri: TNM evresi, pozitif cerrahi sınır, lenfovasküler-perinöral invazyon (LVI-PNI), yüksek preoperatif CEA düzeyi, yüksek tümör derecesi olarak saptanmıştır[4].

Bizde bu çalışmamızda Üniversitemiz Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen Evre I-II kolon kanserleri hastaların klinik seyirlerini etkileyen ve nüks eden hastalarla ilişkili faktörleri saptamayı amaçladık.

Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek, tanı anındaki yaş, komorbidite, patolojik tanı, klinik ve histopatolojik evre, lenf nodu durumu, tümör lokalizasyonu, acil cerrahi gerektirme durumu, adjuvan kemoterapi alma öyküsü ve adjuvan tedavi verilen hastalarda nüks durumu değerlendirilerek hastalıksız ve genel sağkalım süreleri kaydedildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

Kolorektal kanser, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 GLOBOCAN verilerine göre 1,9 milyon yeni vaka ile tüm kanserlerin yüzde onunu oluştururken, erkeklerde en sık görülen üçüncü ve kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir. Tüm dünyada yaklaşık 935.000 mortalite ile kansere bağlı ölümlerin yüzde 9.4 oluşturur[1].

Türkiye 2020 GLOBOCAN verilerine göre de en sık görülen 3.kanser türü olup, kansere bağlı ölümler açısından erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise beşinci sırada yer almaktadır[5].

Kolon kanseri görülme oranı yaşla birlikte hızla artar, 50 yaşına kadar her 5 yıllık artışta yaklaşık iki katına çıkar ve 55 yaş ve üstünde yaklaşık %30 artar[6]. Gelişmiş ülkelerde son birkaç dekada kolorektal kanser insidansı yaşlı popülasyonda sabit ya da azalma eğilimindedir, büyük ölçüde yaşlı erişkinlerde kolorektal kanser taraması ve kolonoskopik polipektominin artan kullanımı ve değişen risk faktörleri bunda etkili olmaktadır. Buna karşılık, genç bireylerde teşhis edilen kolorektal kanser veya erken başlangıçlı kolorektal kanser insidansı dünya çapında artmaktadır[7].

En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa'dadır, gelişmekte olan ülkelerde ise daha düşük insidans oranları vardır. Kolorektal kanser insidansının bölgelere göre değişiklik göstermesi, bu farklılığın beslenme ve çevresel faktörlerin etkisinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda az gelişmiş ülkelerde kolon kanser insidansındaki artış batılı yaşam tarzı benimsenmesi ile ilişkilendirilebilir[8].

Daha erken teşhis ve önleyici tıbbi uygulamalar riski azaltmasına rağmen, 2035 yılına kadar küresel kolon kanser insidansının yıllık 2,2 milyon vakaya ulaşması ve tahmini ölüm sayısının 1,1 milyon olması beklenmektedir. Bu veriler önümüzdeki dekadlarda da kolon kanserinin önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam edeceğini göstermektedir.

2.2. Kolon anatomisi

Kolon, terminal ileumdan sonra ileoçekal valv ile başlayıp rektumda sona eren yaklaşık 150 cm lik bölümden oluşan sindirim kanalı organıdır. Kolon batin içindeki bir çok organla komşuluk eder [9].

Başlangıcı ileoçekal valvin çekuma açılması ile oluşur. Kolon beş bölümden oluşmaktadır; sırasıyla çekum ,çıkan kolon,transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon [9] .

Kolonun bölümleri embriyogeneizde farklı bölgelerden gelişir. Orta bağırsak (midgut) çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun orta yarısını oluştururken ,alt bağırsak (hindgut) transvers kolonun sol yarısı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anüsü oluşturur.Genellikle ilk bölüm sağ, ikinci bölüm sol kolon olarak adlandırılır[9].

Çekum, kolonun ilk kısmıdır. Uzunluğu ortalama 6 cm, genişliği 7,5–8,5 cm olup kalın bağırsağın en geniş kısmıdır. Geniş lümen ve ince duvarının olması nedeniyle kolon obstrüksiyonlarda en sık perforasyona uğrayan kısmıdır. Kolonun diğer bölümlerinde lümen çapı daralır.

Çıkan kolon, çekumdan sonra yukarı doğru ilerleyen karaciğer sağ alt lobuna komşu olan kısmıdır. Yaklaşık 20 cm boyundadır. Sağ kolon köşesi hepatik fleksura adını alır [9].

Transvers kolon, hepatik fleksura ile başlar, karnın sağından soluna doğru yol alır, dalak önünde sol köşesini oluşturarak aşağıya döner. Bu sol köşe splenik fleksura alır. [9].

Splenik fleksuradan sonra pelvise doğru uzanım gösteren bölüm inen kolondur. Ortalama 25 cm uzunluğundadır. En kalın kas tabakası kolonda buradadır. Yüzeyleri peritonla kaplıdır[9].

Sigmoid kolon, rektumdan önce kısmıdır ve rektosigmoid bileşkede sonlanır[9] .

Rektum, rektosigmoid bölgeden başlar.Yaklaşık 3-4 cm uzunluğundaki anal kanal sonrası anüsle sonlanır[9].

2.3 Kolon histolojisi

Kolonun histolojik yapısı 4 tabakadan oluşur. Bunlar mukoza, submukoza, muskularis propriya ve serozadır.

2.3.1. Tunika Mukoza

Tunika Mukoza tabakası epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakadan oluşur.

Epitel dokusu tek katlı prizmatik hücrelerden oluşur ve salgı ve Emilimi gerçekleştiren hücreleri içerir. Kolonun salgı yapan hücreleri kolonun distal ve proksimal kısmında bulunur.

Düzensiz bağ dokusu yapısında olan lamina propriyada kan damarları, lenfatikler, kollajen lifler, düz kas demetleri, sinirler yer alır. Bağışıklık hücreleri de bu tabakada yerleşim gösterir.

Muskularis mukoza myelinsiz sinir lifleri ve kapilleri içerir[10].

2.3.2. Tunika Submukoza

Gevşek bağ dokusundan oluşan ve Nöral pleksusu (Meissner pleksusu) bulunan lamina proprianın hücresel içeriği bu tabakaya yerleşmiştir[10].

2.3.3. Tunika Muskularis

Genellikle içte sirküler dışta longitudinal seyirli kas tabakalarından oluşur. Auerbach pleksusu bu kas tabakaları arasındadır [10].

2.3.4. Tunika Seroza

Tunika Seroza kolon duvarının en dış katmanıdır. Tek katlı yassı ya da prizmatik mezotelyal hücrelerle döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşur. Kan damarları ve

lenfatikler içerir. Tunika seroza çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu etrafıca sarar. İnen ve çıkan kolon peritonun arkasında kalır[10, 11].

2.4 Etyoloji

Kolorektal karsinomlar sporadik, genetik geçişli ve ailesel olarak sınıflandırılabilir. Yaşam sırasında ortaya çıkan mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkanlar sporadik kanserler olarak adlandırılır ve tüm kolorektal kanserlerin %70'ini oluşturur[12].

Ailesel kolorektal kanser, kolorektal tanısı alanların yaklaşık dörtte birini oluşturur ve genetik mutasyonlardan da kaynaklanabilirler [12].

Kalıtsal kanserler, tüm KKK vakalarının %5'ini meydana getirir. Bu grup polipli ve polipsiz kolon hastalıklarından oluşur[12] .

Kolon kanseri gelişiminde birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Bu faktörlere yaş, beslenme şekli, çevresel faktörler, adenom ve kanser öyküsü, özellikle inflamatuvar barsak hastalığı olmak üzere diğer predispozan hastalıklar ve aile öyküsü sayılabilir[13].

2.4.1. Yaş

Kolon kanser görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Özellikle 50 yaşın üzerinde katlanarak artar [6].Fakat son yıllarda tarama programlarının yaygınlaştırılarak hastalığın saptanması 50 yaş üzerinde saptanan insidans oranını düşürürken; değiştirilebilir çevresel risk faktörlerinin (sağlıksız beslenme, obezite, hareketsiz yaşam tarzı, fazla miktarda alkol tüketimi vb.)kolon karsinomu lehine artması görülme yaş aralığını daha aşağılara çekmiştir[14].

2.4.2. Cinsiyet

Kolon kanseri insidansı erkeklerde daha fazladır. Amerikan Kanser Derneği'ne göre erkeklerin kolorektal kansere yakalanma riski kadınlara göre yaklaşık %30 daha fazladır. Ek olarak, kolorektal kanser teşhisi konan erkekler, kadınlara göre daha kötü prognoza ve yaklaşık %40 daha yüksek mortaliteye sahiptir [15]. Kadınlarda sağ kolon yerleşimli tümörlere daha sık rastlanırken, erkeklerde sol kolon yerleşimli tümörler daha siktir [16].

2.4.3. Irk

Kanser gelişimi Kızılderili ve Afro-Amerikan'larda beyazlardan daha yaygındır ve mortalite oranları da daha yüksektir[16].

2.4.4. Sigara ve Alkol

Sigara içicilerinde kolon kanser görülme sıklığında artış saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada sigarayı halihazırda içenler ve eski içicilerde kolon kanser gelişme riskinin, içmeyenlere kıyasla artmış olduğu gösterilmiştir[17]. Sigara kullananlarda sol kolon kanseri gelişme riski daha çok artmıştır[18].

Yoğun alkol kullanımı prospektif meta-analiz çalışmalarında kolorektal kanser ve ilişkili ölüm oranı orta düzeyde pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Alkol; DNA sentezi, onarımı, glutatyon yapısı ve fonksiyonunun değiştirilmesiyle kolonik mukozada proliferasyon artışı yapar. Bu nedenle, kolorektal kanserin önlenmesine yönelik halk sağlığı önerileri, alkollü içeceklerin alımını sınırlamayı dikkate almalıdır [13, 19]

2.4.5. Diyabetes Mellitus ve Obezite

Obezite, birçok kanserin etyolojisinde yer alır. KRK için de önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir. Obezitenin normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında %7 ila %60 daha fazla KRK riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir[20].

Obezite ile kolon kanseri görülme sıklığı arasındaki neden sonuç ilişkisi kesin olarak anlaşılamamıştır; ancak insülin, IGF-1, seks steroidleri ve muhtemelen adiposit dahil olmak üzere endojen hormonların metabolizmasındaki değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabet gelişiminde beslenme alışkanlıkları, insülin direnci, obezite, özellikle abdominal obezite, risk teşkil etmektedir [21].

Diyabet ve kolon kanseri arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Yapılan çalışmalar diyabet tanılı hastalarda kolorektal kanserlerin insidans ve mortalitesinin erkeklerde daha fazla olmak üzere yüksek olduğunu göstermiştir. [19, 22]. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF'ler) mitojenik ve antiapoptotik etkilerle hücre içi sinyal kaskadlarını

tetikleyerek neden olduğu düşünölmektedir. Ek olarak, insölin direnci, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), interlökin-6 (IL-6) ve leptin dahil olmak üzere çoklu proinflatuar sitokinlerin artan salınımına yol açar. Bu proinflatuar sitokinler, kolonda enflamasyonun ve ardından kanserin gelişimini destekler. Ayrıca, diyabetik hastalarda daha yavaş bağırsak geçişı ve kabızlık yaygındır, bu da toksik maddelere ve kanserojen maddelere maruz kalmanın artmasına ve fekal safra asitlerinin yüksek konsantrasyonlarına katkıda bulunabilir. Fekal safra asitlerinin artan konsantrasyonları, DNA hasarına ve hücrelerde diğör hasarlara yol açabilir. Hayvan modelleri, fekal safra asitlerinin kolorektum karsinogenezinin sebep olabileceğini göstermiştir [23].

2.4.6. Diyet

Beslenme üzerine yapılan kapsamlı çalışmalar kolon kanseri gelişiminde hem nedensel hem de koruyucu bir rol oynayabileceğini öne sürdü[13].

Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek lif içeren ve meyve, sebze açısından zengin diyetlerin ve fiziksel aktivitenin kolon kanseri oranlarında azalma ile ilişkili olduğunu, kırmızı ve işlenmiş et, ısıtılmış işlem görmüş ürün, yüksek oranda rafine edilmiş tahıllar, basit şekerler ve alkollü içeceklerin tüketimi ve obeziteye yansıyan aşırı tüketimin ise artan oranlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur[24, 25].

Diyetteki lif miktarı, dışkı kıvamını ve buna sekonder geçiş hızını arttırarak karsinogenlerin lümen mukozası ile temasını azaltır. Ayrıca lif açısından zengin besinler, karsinogen safra asitlerinin bağırsakta ki konsantrasyonunu azaltırlar.

Ayrıca diyet, genetik arka plandan çok çevresel faktörlerle daha alakalı olan bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve işlevi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir [26]. Diyet lifi, yağ ve protein, mikrobiyom bileşimi ve çeşitliliği üzerinde nispeten farklı ancak büyük etkilere sahiptir. Ayrıca, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında kolon kanseri hastalarında bağırsak mikrobiyal topluluk yapısının bozulduğu saptanmıştır[27]. Sonuç olarak uzun süreli diyetin, bağırsak mikrobiyotası yoluyla kolon kanseri başlangıcını ve gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir[24].

Yine yapılan bazı çalışmalar KKK tanısı alan hastalar arasında, teşhis sonrası bakılan yüksek 25(OH)D seviyelerini, kansere özgü ve genel mortalitede önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir[28]. D Vitamini, hücre proliferasyonunu inhibe etme ve in vitro apoptozu artırma yeteneğine sahiptir.

Düzenli yaşam tarzı ve kırmızı etten fakir, bol meyve sebze, yüksek lifli gıdaların tüketildiği, düzenli D vitamini, kalsiyum ve minerallerin alındığı beslenme tarzı ile kolorektal kanser insidansında azalma olduğu gösterilmiştir.[29].

2.4.7. İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH)

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan (Crohn ve Ülseratif Kolit) bireylerde kolon kanseri görülme oranı genel popülasyona göre arttığı bilinmektedir[30]. Genellikle inflamasyonun neden olduğu karsinogenezin prototipi olarak kabul edilir. Kronik inflamasyon, tümörü teşvik eden genleri aktive eden ve tümör baskılayıcı genleri etkisiz hale getiren DNA'da oksidatif stres kaynaklı hasar oluşturur. Bağırsak mikrobiyomu ve ürünlerinin katkılarıyla konakçı bağışıklık tepkisi tarafından üretilen faktörler, enflamatuvar ve kanserojen sürece katkıda bulunur[31].

Ülseratif kolit zemininde KKK, displastik olmayan mukozadan belirsiz displaziye, düşük dereceli displaziye, yüksek dereceli displaziye ve son olarak invaziv adenokarsinoma dönüşür. Ülseratif kolitte KKK ve mortalite riskini azaltmak için kolonoskopi ile düzenli takip önerilir[32].

Bu hastalarda kolorektal kanser riski pankolit ya da sol taraflı kolit olmasına göre değişir. Pankolit olanlarda kolon kanseri riski 8-10 yıl sonra 10-20 kat artmışken sol taraflı kolitlerde 15-20 yıl sonra bu artış gözlenir. Ailede kolon kanseri öyküsü varlığı, uzun süreli kolit, primer sklerozan kolanjit varlığının da kanser gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [32]. Toplam riskin, hastalık süresi uzadıkça arttığı gösterilmiştir. Kolit tanısı alması üzerinden 8 yıl geçen hastalarda total proktokolektomi düşünülmelidir.

Ülseratif kolit hastalarında ailede KKK öyküsü olması, KKK için pozitif aile öyküsü olmayan ÜK'li hastalarla karşılaştırıldığında, İBH' nin türü ve kapsamına bakılmaksızın KKK riskini artırır[32].

Crohn hastalığında kolon kanseri gelişme riski ülseratif kolit tanılı hastalara göre daha az iken normal popülasyondan 2-3 kat daha yüksektir[33]. Genç yaşta başlayan Crohn hastalığında kolon kanseri gelişme riski daha fazladır[34] İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili kolon kanseri gelişmesinden sonra hasta sağkalımının, özellikle daha ileri evrelerde ortaya çıkan kanserler için kötü olduğu bildirilmiştir[35].

2.4.8.Genetik sendromlar

KRK sendromları klinik, patolojik ve genetik bulgular temelinde tanımlanmaktadır. Tüm kolon kanserlerinin %2-%5'i Lynch sendromu, familyal adenomatöz polipoz (FAP), MUTYH ile ilişkili polipoz (MAP), hiperplastik polipoz (HPP) ve belirli hamartomatöz polipoz durumları dahil, genetik geçişli sendromların zemininde oluşur. Her biri yüksek kolon kanseri riski ile ilişkilidir. [36].

Kanser riskinin yüksek olması sebebiyle genetik geçişli sendrom tanısı olan bireyler tarama programları ile yakından izlenmelidir. Bu hastalar 50 yaşından önce tanı alanların % 10 kadarını oluşturmaktadır. Kalıtsal kanser sendromları olan bireylerin saptanması risk değerlendirilmesi ve tedavi seçeneklerinin planlanması ve aile taraması yapılması açısından çok önemlidir[36]. ABD ve diğer yerlerdeki mevcut tarama kılavuzları, birinci derece akrabalarında kolon kanser tanısı almış kişiler için, yakınının kolon kanserinin 60 yaşından önce mi yoksa sonra mı teşhis edildiğine bağlı olarak, 40 yaşından itibaren her 5-10 yılda bir kolonoskopi ile tarama yapılmasını önermektedir[37].

Günümüzde genetik testlere daha kolay ulaşılması ve bu testlerin uygulanabilirliğinin artması ile birlikte kalıtsal kanser sendromu risk altında olan bireylerin taraması kolaylaşmıştır. Bu hastalıklara ait mutasyonu taşıyanlar ve risk altındaki bireyler tarama programlarına dahil edilmeli, aile danışmanlığı ve koruyucu cerrahi seçeneği açısından bilgilendirilmeli ve değerlendirilmelidirler[38].

a) Herediter Nonpolipöz Kolorektal Kanserler (Lynch Sendromu)

Lynch sendromu, en yaygın kalıtsal kanser yatkınlık sendromlarından biridir ve artan kolorektal ve endometriyal kanser risklerinin yanı sıra diğer birçok kanser türüyle ilişkilidir [39].

Bu hastalık otozomal dominant geçişlidir ve DNA onarım defekti (mismatch onarım defekti) eşlik eder. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM genlerinde mutasyonlar görülür. Bu mutasyonlar sonucu mikrosatellit instabilite artar. Mikrosatellit instabilite (MSI), DNA uyumsuzluğu onarım aktivitesinin kaybından kaynaklanan hiper-değişken bir fenotiptir. MSI, tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde saptanır. Bunların %3'ü Lynch sendromu ile ilişkilidir[40].

Lynch sendromu diğer solid organ kanserlerinin kolon kanserine eşlik edip etmemesine göre o iki alt gruba ayrılır. İlk grupta (Lynch I) kolon haricinde tutulum yoktur, genellikle erken (ortalama 45) yaşlarda başlar ve sağ kolonda daha sık rastlanır. Lynch II de ise başta endometriyum, over, üreter/renal pelvis, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem olmak üzere kolon dışı tümörlerin eşlik ettiği gruptur. Her iki grupta da sağ kolon yerleşimli tümörlere daha sık rastlanır [41].

Tanı, genetik testler yardımıyla veya klinik ve patolojik özelliklere göre konulur. HNPKK tanısı için 1990 yılında alınan ve “Amsterdam Kriterleri” olarak geçen “International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma” (ICG-HNPCC) kriterleri revize edilerek şu şekilde belirlenmiştir:

1. Ailede biri 1. derecede olmak üzere iki ya da üç bireyde histopatolojik olarak tanı almış kolorektal karsinom bulunması.
2. En az iki jenerasyonda Kolorektal karsinomun tanısı alan bireylerin olması
3. En az bir vakanın 50 yaş altında tanı alması.

4. Kolorektal karsinoma neden olabilecek FAP sendromlarının olmaması [42]

b) Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP)

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), 5q21'de adenomatöz poliposis koli (APC) genindeki kalıtsal bir mutasyonun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. FAP hastalarında genellikle 100'den fazla gastrointestinal polip vardır, sayı binleri bulabilir. Adenomlar genellikle ergenliğe kadar bulunmamakla birlikte, bazen ergenlik öncesi dönemde ortaya çıkar. Adenomların sayısı ve boyutu, gastrointestinal sistem bu displastik poliplerle tamamen dolana kadar büyük ölçüde artar. 30 yaşına gelindiğinde, etkilenen hastaların neredeyse dörtte üçünde kolorektal karsinom gelişir ve ortalama ölüm yaşı 42'dir[43].

APC mutasyonu olan veya FAP tanısı almış bir veya daha fazla birinci derece akrabası veya tanımlanmış bir APC mutasyonu (veya her ikisi) olan hastalarda kolorektal kanser riski yüksektir ve 10-12 yaşları arasında sigmoidoskopi ile taranmalıdır. Hastalık ilerledikçe, genellikle 19'lu yaşların sonlarında, yeterli ve güvenli kolonoskopik polipektomi için çok fazla kolonik polip mevcut olabilir; bu meydana geldiğinde profilaktik subtotal kolektomi ve ardından kalan rektumun yıllık endoskopisi önerilir[44].

Turcot ve Gardner Sendromu FAP ile beraber görülebilen sendromlardır. Turcot Sendromu'nda santral sinir sistemi tümörleri görülür. Gardner Sendromu'nda desmoid, fibrom, osteom, lipom görülür.

Diğer polipozis sendromları; atenu FAP, MUTHY eşlik eden polipozi, Peutz Jeghers Sendromu, juvenil polipozis sendromdur[45].

2.4.9.Öncül Lezyonlar

Polipler, bağırsak lümenine çıkıntı yapan mukoza veya submukoza epitelinden kaynaklanan yapılardır. Kolon karsinomlarının neredeyse tamamına yakınının adenom zemininden geliştiği kabul edilmektedir.

Kolorektal poliplerin sıklıkları yaşla birlikte artar. Otopsi çalışmalarında 50 yaşın altındaki kişilerde %17, 50-59 yaşları arasında %35, 60-69 yaşları arasında %56 ve 70 yaş ve üzeri kişilerde %63 adenom görüldüğü bildirilmiştir[46].

Morfolojik olarak, polipler genel olarak saplı veya sapsız olarak sınıflandırılabilir. Saplı polipler kolon mukozasına değişken uzunlukta bir sapla tutunurken sapsız polipler, adenomatöz epitelyumun bağırsak duvarının alttaki katmanlarından daha az ayrılmasıyla mukoza üzerinde daha düzleşmiş bir modelde büyürler. Bu poliplerin submukoza invazyonu kötü prognostik sonuçlar getirebilir[47].

Kolorektal polipler histolojik olarak malignite potansiyeli olan (adenomatöz polipler) veya malignite potansiyeli olmayan olarak sınıflandırılabilir. Hiperplastik, mukozal, inflamatuvar ve hamartomatöz polipler malign potansiyele sahip değildir[47].

Malign potansiyel taşıyan neoplastik polipler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre tübüler, tübülovillöz ve villöz adenomlar olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmaya ilaveten, lezyonun lümenine çıkıntı yapmadığı ancak epitelde ciddi displazi içeren yassı (flat) adenomlar da mevcuttur. Bir başka adenom türü ise testere dişi şeklinde “serrated” adenomlardır. Serrated adenomlar, mikroskopik olarak hiperplastik polip mimarisine sahip olmakla birlikte hücre düzeyinde atipi içerirler.

Adenomlar hücresel atipi (displazi) içerdikleri için karsinoma dönüşme riski taşırlar. Adenom varlığında tüm kolorektal mukozanın risk altında olduğu ve makroskopik olarak normal görünen mukoza kesimlerinde dahi neoplazik değişimlerin başlamış olduğu bilinmektedir. Spesifik özelliklere (10 mm ve üzeri boyut, villöz görünüm, kırılgenlik, ülserasyon, adezyon veya sertleşme) sahip adenomatöz poliplerin, invaziv bir maligniteyi dönüşme riski daha yüksektir[48].

Karşılaşılan poliplerin histopatolojik sınıflandırması ve kanser için öncü lezyonlara ilerlemesini önlemek için polipektomi yapılması önerilmektedir.

Yapılan bir çalışmada polipektomi prosedürü uygulanmasının KRK insidansını %76-90 oranında azalttığını göstermiştir[49].

2.4.10. Diğer Nedenler

Akromegali tanısı olan kişilerde, tübülovillöz adenom ve kolorektal kanser riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Patogenezinde GH ve IGF-1 aksının rol aldığı düşünülmektedir. Yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin hücresel büyüme ve proliferasyonu teşvik ettiği ve muhtemelen proto-onkogen ekspresyonunu indüklediği tahmin edilmektedir. Kolon kanseri görülme ihtimalinin sağlıklı bireylere göre 13 kat fazla olduğu ve bunun da özellikle 50 yaş üstünde daha sık olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür[50, 51]. Bu nedenle, genellikle akromegali hastalarının genel popülasyona göre daha sık kolonoskopi ile tarama yaptırmaları önerilir [52].

Pelvik bölgeye radyoterapi uygulanma öyküsü olan bireylerde daha sonraki zamanlarda KKK riskinin yüksek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir[53].

Aspirin ve selekoksib gibi NSAID'lerin kolorektal kanserlere özgü mortalitede %29 'luk bir azalma sağladığı gösterilmiştir[54]. Bununla birlikte, tüm hastaların aspirin kullanımından fayda sağlayıp sağlamadığı açık değildir. Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) kanser gelişimini önleyici etkisi, prostaglandinlerin sentezinden sorumlu enzimler olan siklooksijenazı (COX) inhibe etmelerine bağlanmıştır. Özellikle izoform COX-2'nin birçok kanser hücre hattında anormal şekilde eksprese edildiği rapor edilmiştir ve karsinogenez, tümör büyümesi, apoptoz ve anjiyogenez sürecinde rol oynadığı bildirilmiştir[55]. Randomize bir klinik çalışma, 25 ay boyunca günde 600 mg Aspirin almanın Lynch Sendromu taşıyıcılarında kanser insidansını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir[56].

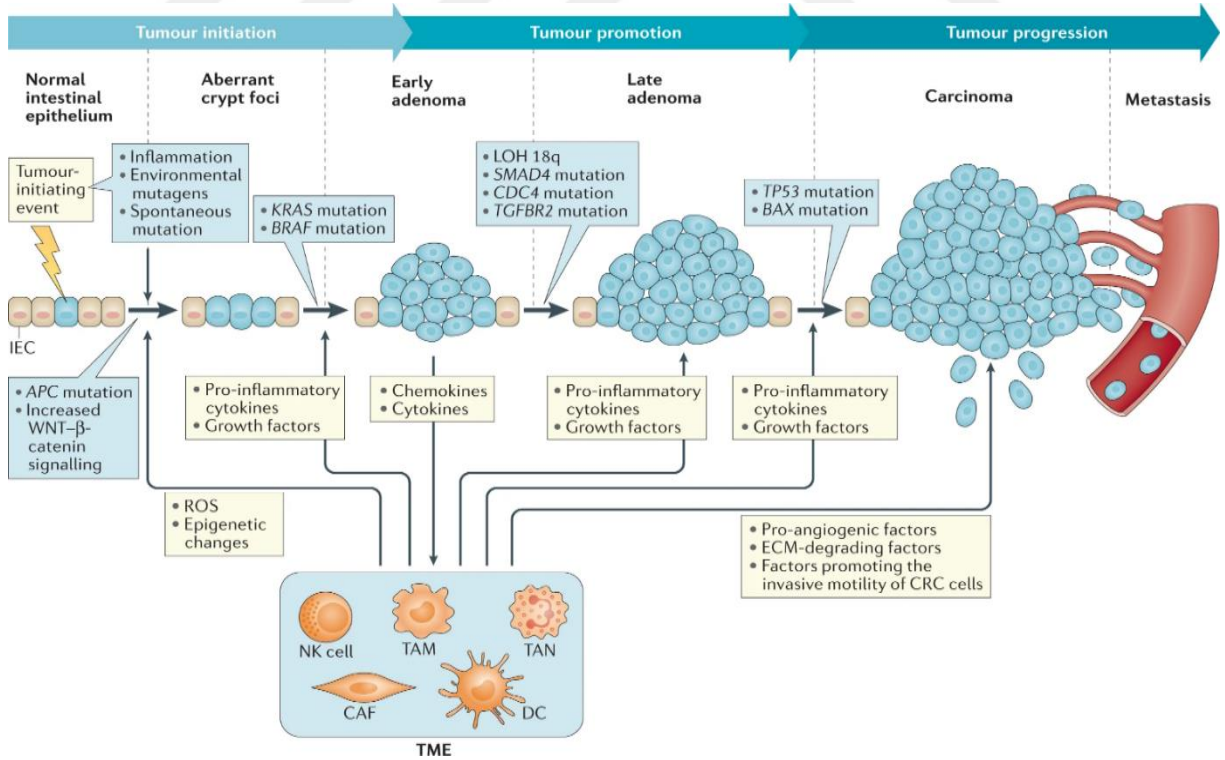
Serbest yağ asitleri ve safra asitlerinin kolon mukozasında hasara neden olduğu ve epitelyum hücrelerinin proliferatif aktivitesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Kolesistektominin enterohepatik dolaşımdaki sekonder safra asitlerinin miktarını arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle kolesistektomi sonrası kolorektal hastalık riskinin arttığı düşünülmektedir[57].

2.5. Kolon Kanseri Karsinogenezi

Kolon tümörleri, sporadik ya da ailesel bir dizi genetik farklılaşmadan kaynaklanır. Üç tane ana yolak üzerinde durulmaktadır. Bunlar kromozomal instabilite (CIN), CpG ada metilator fenotipi (CIMP) ve mikrosatellit instabilitesi (MSI)dir. Bazı vakalarda aynı anda birkaç tane yolak ortaya çıkabilir [58].

Proto-onkogenler hücrelerin normal büyüme ve çoğalması için gerekli olan genlerdir. Noktasal mutasyonlarla, kromozomal translokasyonlarla ve gen amplifikasyonlarıyla aktive olan proto-onkogen hücre büyümesine ve aşırı çoğalmasına yol açar. Kolorektal kanser ile ilişkili proto-onkogen örnekleri K-ras, c-myc ve c-src dir[59].

Tümör baskılayıcı genler hücre proliferasyonunu sınırlar. Bu fonksiyon kayb olduğunda anormal hücre artışı gerçekleşir. Tümör baskılayıcı genlere örnek 17p'deki p53 ,5q'daki APC(Adenomatöz polipozis koli) ve deleted in colon cancer (DCC) verilebilir[59].



Şekil 2.1. Kolorektal kanser gelişiminde moleküler basamaklar [60]

2.5.1. CIN Yolağı

Vakaların %70' inde meydana gelen en yaygın yol, anöploidi veya yapısal kromozomal anormallikler, tümör baskılayıcı gen lokuslarında sık sık heterozigotluk kaybı ve kromozomal yeniden düzenlemeler ile karakterize edilen kromozomal instabilite yoludur. Tipik olarak, kromozomal instabiliteye sahip tümörler, spesifik onkogenlerde ve/veya APC, KRAS, PIK3CA , BRAF , SMAD4 veya TP53 gibi tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlara sahiptir[58].

Bu yolakta genellikle Familaz Adenomatosis Poli'de görülen APC genindeki mutasyonlar ilk meydana gelen olaydır. Genellikle APC mutasyonları, kesilmiş bir APC proteinine yol açan veya alel kaybı şeklindedir. Bu mutasyonlar kolorektal kanser oluşumunda çok adımlı sürecin öncül olayıdır. Her iki APC geni de inaktive olur ve epigenetik olaylar; adenom gelişimine neden olur[61, 62].

Ardından adenomatöz evrede onkojenik K-RAS mutasyonları meydana gelir. K-RAS genine kolorektal kanserlerde en sık rastlanan aktif onkogendir. K-ras geni, üç insan ras geninden (K-ras, H-ras ve N-ras) oluşan aileden biridir. Bu genler, hücre zarının iç yaprağında lokalize olan küçük GTP bağlayıcı proteinleri kodlar ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gibi reseptör tirozin kinazlardan gelen sinyallerin dönüştürülmesinde rol oynar. Hücre büyümesini, farklılaşmasını ve apoptozu etkileyen dokuya özgü bir şekilde çoklu yolları kontrol ederler. Ras onkogenleri, GTPaz'ın aktivasyonunu önleyen nokta mutasyonları tarafından aktive edilir. Mutasyonlar sonucunda, hücre dışı uyaranların yokluğunda bile proliferatif ve/veya farklılaştırıcı sinyallerin iletimini tetikleyen yapısal olarak aktif proteinlerin oluşumuna yol açar. K-ras mutasyonu, villöz adenomlarda ve sporadik kolorektal kanserlerde yüksek oranda tespit edilmiştir. [61, 63].

Süreç son olarak geçiş sırasında meydana gelen 18q kromozomunun silinmesi ve TP53'ün inaktivasyonunu içerir. TP53 geni, "genomun koruyucusu" olarak bilinir ve hücre döngüsünü, DNA onarımını, yaşlanmayı ve apoptozu düzenleyen proteinleri kodlar. KKK vakalarının %50-75'inde TP53 mutasyonları veya işlev kaybı bildirilmiştir; apoptozun

p53 aracılı yollarının kaybı, adenomdan malign tümöre ilerlemenin önemli bir belirleyicisidir[58].

Ek olarak, son zamanlarda, TGF- β R ve PI3KCA'daki genetik anormalliklerin adenokarsinom sekans modelinde yer aldığı bulunmuştur [64, 65].

2.5.2. MSI Yolağı

DNA mikrosatellitleri mononükleotid, dinükleotid veya daha yüksek dereceli nükleotid tekrarlarından oluşan ve ardışık olarak 3-100 kez tekrarlanan dizilerdir. Tekrar sayısı arttıkça DNA replikasyonu sırasında insersiyon veya delesyon şeklinde hatalar çıkma olasılığı artar. DNA replikasyonu sırasında sıklıkla bu alanlarda hatalar birikir. Normal bir hücrede bu hatalar yanlış eşleşme onarım genleri (Mismatch repair genes - MMR) aracılığıyla tanınır ve onarılır. Bu tamir genlerindeki sorunlar hataların kalıcı olmasına ve mikrosatellit dizi uzunluğunun değişmesine sebep olarak “ mikrosatellit instabiliteye ” (MSI) neden olur. Bazı kritik genler (ILGF-II reseptörü, BAX, TGF- β reseptörü) promoter bölgelerinde mikrosatellit barındırırlar. Bu bölgelerde meydana gelen sorunlar, hücreyi hücre büyümesini kontrol eden önemli gen mutasyonların oluşmasına yatkın hale getirir. Onarım sisteminde görev alan genler ise MSH2, MSH6, MLH1, MSH3 ve PMS2'dir.

Uyumsuzluk onarımındaki anormallikler, sporadik kolorektal adenokarsinomların yaklaşık %15'inde görülebilir, ancak bu tümörlerin geliştiği altta yatan mekanizma, kalıtsal uyumsuzluk onarımı-eksikliği olan tümörlerden farklı görünmektedir. Çalışmalar, sporadik adenomların nadiren yüksek MSI (MSI-H) seviyeleri gösterdiğini ve MSI pozitif olanların neredeyse her zaman HNPCC ile ilişkili olduğunu göstermektedir[66].

MSI kolon kanseri patogenezi dışında aynı zamanda prognostik ve prediktif bir değer taşımaktadır. MSI'ye sahip tümörler çoğunlukla daha kötü bir diferansiyasyona sahip olmasına rağmen daha iyi bir prognoz gösterirler[67]. Yapılan bazı çalışmalar bu hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalıma etkisi olmadığını göstermiştir[68].

2.5.3. CpG Ada Metilatör Fenotipi (CIMP) / Serrated Neoplazi Yolağı

Hiperplastik polipler, uzun süre neoplastik olmayan kategoride değerlendirilmiştir. Ancak çalışmalar bu poliplerin serrated (testere dişli, tırtıklı) polipler olarak bilinen daha büyük polip grubunun bir parçası olduğuna ve hiperplastik poliplerin kansere dönüşebileceğini dair kanıtlar ortaya koymuştur. Özellikle proksimal kolonda yerleşik büyük hiperplastik poliplerin kolon kanseri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir[69].

Serrated polipler; Hiperplastik Polipler, Geleneksel Serrated Adenomlar(TSA) ve Sesil Serrated polipler (Sesil Serrated Adenomlar) olarak sınıflandırılmaktadır. Hiperplastik polipler serrated poliplerin en sık görülen alt tipi olup tüm serrated lezyonların yaklaşık üçte ikisini oluştururlar ve nadiren malign transformasyona uğrarlar. İkinci en yaygın formu, tüm serrated lezyonların üçte birini oluşturan sesil serrated adenomlardır. Geleneksel Serrated Adenomlar bu grubun daha küçük bir kısmını oluşturmaktadır ve malign lezyonlara dönüşme riskleri yüksektir[70].

DNA metilasyonu, gen ekspresyonunu düzenleyen temel bir epigenetik mekanizmadır. DNA metilasyonu genellikle CpG adaları olarak bilinen tekrarlayan sitozin-guanin dizilerinin bölgelerinde meydana gelir. CpG dinükleotitleri, birçok genin promotör bölgelerinde yoğun kümeler halinde meydana gelir. Bu kümelerdeki sitozin kalıntılarının metilasyonu, promotörün etkisizleşmesine ve sonuçta gen susturulmasına neden olur. Tümör baskılayıcı genlerin promotörlerinin anormal metilasyonu, tümör baskılayıcı fonksiyonlarının mutasyonuna veya kromozomal kaybına alternatif bir mekanizmayı temsil eder[66].

Serrated neoplazi yolağında CpG ada metilasyonu anormal kript odakları, küçük hiperplastik polipler ve hiperplastik polipozlu hastalarda ve kolorektal kanser odaklarında meydana gelen erken bir fenomendir. Bu bulgu, anormal metilasyonun, serrated neoplazi yoluyla ortaya çıkan birçok kanserde altta yatan anormalliği temsil edebileceğini düşündürmektedir[66].

2.6. Tarama

KRK'lar zamanla öncül lezyonların histolojik, morfolojik ve genetik değişikliğini içeren çok adımlı bir süreçle gelişir. Bu, ortalama kolorektal kanser riski taşıyan bireylerde erken evre prekanseröz poliplerin kansere dönüşmeden önce taranmasına ve saptanmasına olanak sağlamıştır[71].

Kolorektal kanser tarama yöntemleri, invazif kanser morbiditesi ve mortalitesini azalttığı düşünülen yöntemlerdir. Bu tarama yöntemleri ile hastalar daha erken evrelerde saptanabilir, lokal cerrahi ile küratif tedavi edilebilir, adjuvan ve neoadjuvan tedavilere daha az ihtiyaç duyulabilirler.

Birçok kanser tarama kılavuzu kolorektal kanserlerde tarama başlangıç yaşını 50 olarak kabul edilse de son yıllarda ortalama riskli yetişkinlerin 45 yaşında taramaya başlamaları yönünde kuvvetli öneriler bulunmaktadır[72].

KRK taramasında; invaziv olmayan testler fekal (Guiac testi - GGK, Immunohistokimyasal Boyama ile Gaitada Gizli Kan Testi (I-GGK), fekal DNA testi), kan (Septin9 Assay) testleri ve radyolojik tarama testleri, invaziv tarama testleri ise fleksible rektosigmoidoskopi (f-RSS) ve kolonoskopidir. Fekal testlerin esası, dışkıda kan saptanması ve KRK veya prekanseröz lezyonlardan dökülen hücre artıklarında DNA saptanmasına dayanırken, f-RSS ve kolonoskopik incelemeler direk tanıya dayanmaktadır[73].

Dışkıda gizli kan testi (GGK), ucuz olması, yaygın olarak bulunabilmesi, invaziv olmaması ve klinik ortamların dışında da yapılabilmesi nedeniyle kullanışlı bir tarama yöntemidir. Fakat adenomatöz polipleri saptama olasılığı diğer tarama yöntemlerine göre daha düşüktür. Herhangi bir pozitif dışkı testi kolonoskopi ile takip edilmelidir.

Uzmanlar, yıllık dışkıda gizli kan testinin her beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi ile birlikte yapılmasını önermektedir. Fleksibl sigmoidoskopi kalın bağırsağın son 50-70 cm'lik bölümünün incelenmesi işlemidir. Fleksibl sigmoidoskopi sonucu adenomatöz polip bulunması tüm bağırsağın kolonoskopi ile kontrolünü gerektirir[74].

Kolonoskopi, tek seferde tüm kalın bağırsağın incelenmesine ve poliplerin çıkarılmasına olanak tanıyan en eksiksiz tarama prosedürüdür. Kolonoskopi ayrıca diğer tarama yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek için mevcut altın standart olarak kabul edilir. Hiçbir randomize kontrollü çalışma, kolonoskopinin mortaliteyi doğrudan azalttığını göstermese de, vaka kontrol ve kohort çalışmalarından elde edilen bulgular, kolonoskopi ve polipektominin, insidansta tahmini %50'den fazla azalma ile kolon kanseri üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir[74].

BT Kolonografi, sanal kolonoskopi olarak da bilinir. KRK taraması için umut verici bir teknik olarak gelişmektedir. BT Kolonografi, noninvaziv olma ve sedasyon gerektirmeme avantajlarına sahiptir. Teste bağlı komplikasyon riski de çok düşüktür. Ancak pozitif bir bulgu kolonoskopi gerektirir [74].

2.6.1. Tarama Yaşı

Ortalama risk altındaki kişiler için 50 yaşında başlayan tarama önerilir. Ortalama risk, aile öyküsü olmayan öncül lezyonları ve inflamatuvar barsak hastalığı olmayan kişiler için kullanılır.

Özgeçmişinde adenomatöz polip/sapsız tırtıklı polip (SSP), KRK veya inflamatuvar barsak hastalığı olan ve aile üyelerinde KRK varlığı veya ilerlemiş adenomatöz polip öyküsü olan kişilerde yüksek risk altında kabul edilir.

- Birinci derece akrabasında 50 yaşından önce teşhis konulan hastalar veya herhangi bir yaşta birinci derece akrabalarından iki kişi KRK tanısı alan kişiler için, ailede en erken teşhisten 10 yıl önce veya 40 yaşında başlamak üzere her 3 ila 5 yılda bir kolonoskopi önerilir.

- Adenomatöz polip tanısı olan bireylerde KRK geliştirme riskini en aza indirmek için, tarama kolonoskopisi ve tam polipektomi sonrası bir izleme programı önerilir. Bu program poliplerin özelliklerine, risk durumlarına, tekrar etme durumuna göre düzenlenir.

- İnflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan bireylerde pankolit semptomlarının başlamasından 8 ila 10 yıl geçmiş veya sol taraflı kolit tanısı alanlarda, tanıdan sonra 12 yıl geçmiş ise her 1-2 yılda bir kolonoskopi ile tarama başlatılmalıdır.

- Lynch sendromlu hastalarda 20-25 yaşları arasında veya ailedeki en genç tanı yaşından 2-5 yaş küçükken kolonoskopiye başlanması önerilir.
- FAP öyküsü olan kişiler ergenlik çağında sigmoidoskopi veya kolonoskopi yapılması gerekmektedir[74].

2.7. Klinik

Kolon kanserinde uzun süre semptom görülmeyebilir ya da spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Birçok hastada ileri evreye kadar herhangi bir belirti olmayabilir. Erken dönemde semptom vermeyen bu hastalar için tarama programları önem arz etmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda 50 yaş altında tanı alan hastaların daha fazla semptomatik olduğu ve bu hastaların tanıda daha ileri evreye sahip olduğu, daha kötü prognozla seyrettiği gösterilmiştir [75].

Barsak alışkanlığında değişiklik olması, rektal kanama, rektal dolgunluk, dışkı kalibrasyonunda değişiklik (incelme-kalem gibi dışkılama), karın ağrısı, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık sık görülen semptomlardır. Genellikle klinik bulgular primer tümörün yerine göre değişiklikler göstermektedir.

Sağ kolon tümörlerinde genellikle barsak alışkanlığında değişiklik beklenmez. Sağ kolon tümörleri genellikle fark edilmeyen kronik kan kaybı ve buna bağlı yorgunluk, halsizlik ve çarpıntı ile sonuçlanan demir eksikliği anemisi ile kendini gösterir. Bu nedenle postmenapozal kadınlarda ve ileri yaş erkeklerde demir eksikliği saptanması halinde KKR'dan şüphelenilmeli ve tanısal testler yapılmalıdır[76].

İleoçekal valvdeki tümörler apandiks lümenini tıkayarak apandisite sebep olabilirler.

Karın ağrısı, sol kolon yerleşimli kanserlerde ve özellikle alt kadranda ortaya çıkar. Büyük, lümene doğru genişleyen kitlelere sahip hastalarda obstrüksiyona bağlı genellikle kabızlık görülebilir. Parsiyel obstrüksiyonlarda aralıklı olarak kabızlık ve ishal atakları görülebilir. Obstrüksiyon olan bazı olgularda perforasyon görülebilir. Sol kolonun çapı daha az olduğu için obstrüksiyon bulguları daha fazla görülür. Yine hematokezya, daha çok rektosigmoid bölgedeki tümörlerden kaynaklanır.

Hastalar ileri evrede metastaza bağlı semptomlarla da başvurabilirler. En yaygın metastatik bölgeler; bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur.

Bununla beraber hastalarının yaklaşık dörtte biri acil başvuru ile ilk tanısını alır. Tüm kolon kanserlerinin %8-24 ü tıkalıcı lezyonlar ile, %3-9 perforasyon ile başvurmaktadır. Tanı anında hastaların %8-20'sinde karaciğer metastazı, %3-17 sinde komşu organ, periton invazyonu, %1,5- 9 unda senkron tümör mevcuttur[77, 78].

2.8. Tanıda Kullanılan Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri

2.8.1.Laboratuvar İnceleme

Kolon kanseri tanısı alan hastalarda rutin testlerinin tanıda yeri yoktur. Bununla beraber laboratuvar testlerinde en sık görülen demir eksikliği anemisidir. İleri evre kolon kanserlerinde albümin düşüklüğü görülebilir ve bu durum klinik olarak periferik ödem ve asit gelişimine yol açabilir. Serum alkalen fosfataz ve serum laktat dehidrogenaz seviyeleri; karaciğer metastazı olan hastalarda artmış görülebilir.

Serum CEA seviyesi kolorektal karsinom tanısı almış bütün hastalarda ölçülmelidir fakat tarama amacıyla kullanılması önerilmez. Tek başına tanı için yeterli olmamakla birlikte cerrahi öncesinde ve takiplerde erken metastaz tespiti açısından değerlendirilmelidir. CEA seviyelerinin postoperatif dönemde 5 ng/ml üzerinde olması kötü prognozu gösterir [79].

CA 19-9 pankreas, safra sistemindeki duktal hücreler ve mide, kolon, uterus ve tükürük bezlerindeki epitel hücreleri tarafından üretilir. CA 19-9 ayrıca geniş bir selim ve habis, gastrointestinal ve ekstra gastrointestinal hastalık yelpazesinde aşırı eksprese edilir. Daha çok pankreas tümörlerinde kullanımı yaygın olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalar yüksek CA19.9 düzeylerin daha kötü gidişli KRK vakalarını işaret ettiğini göstermiştir[80].

2.8.2 Radyolojik Tetkikler

Görüntüleme yöntemleri primer tümörün tanısı ve evrelemesi ile metastatik hastalığın belirlenmesine yöneliktir.

Akciğer Grafisi: Kolon kanseri tanısı alan vakalarda 2.sık görülen solid organ metastazı akciğerdir. Bu nedenle metastaz varlığı açısından tanı alan hastalarda istenmelidir. Akciğer metastazlarını saptamada bilgisayarlı tomografiye göre duyarlılığı düşüktür.

Baryumlu Kolon Grafisi: Kolonoskopinin yapılamadığı veya tanıda yetersiz kaldığı durumlarda önerilen bir tetkiktir. Sulandırılmış baryum anal yolla verilerek tüm kolon segmentleri doldurulur. Bunu takiben kolon içerisine hava verilerek kolonun mukozal yapılarını ve patolojilerini ortaya koymak için yapılan bir tarama ve tanı testidir. Tetkik öncesi bağırsak temizliği yapılması gereklidir fakat sedasyon gerekmemektedir. Çift kontrastlı baryum lavman yöntemiyle 2 mm ye varan polipler dahi saptanabilir fakat duyarlılığının düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır [81].

Ultrasonografi (USG): Tanıda ya da takip sırasındaki karaciğer metastazlarını tespit etmek için kullanılır. Bir cm'den büyük karaciğer metastazlarını göstermedeki duyarlılığı %50-80 düzeyinde olduğu kabul edilir. Düşük maliyeti nedeni ile yaygın kullanılırlar.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) Radyolojik evreleme yapabilmek için bilgisayarlı tomografi hastalığın bölgesel ve uzak organlardaki dağılımını araştırmada çok değerli bir tanı aracıdır. Kanser bulunduğu lokalizasyonda duvar içindeki yayılımı, çevre organlarla olan ilişkisini, lenf nodu metastazını, uzak organ metastazlarını ve peritoneal karsinomatozisi değerlendirmesi açısından vazgeçilmezdir[82]. Bu radyolojik evrelemeye göre hastanın ileri tedavi planlanması yapılabilmektedir. Aynı zamanda tedaviye yanıtı değerlendirmede de başvuru bir yöntemdir[83].

Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Kolon Grafisi (Sanal kolonografi) Kolonoskopiye alternatif diğer bir yöntemdir. Kolonoskopiyle karşılaştırılabilir gelişmiş adenom saptama oranlarıyla daha az invaziv bir alternatiftir, daha az laksatif gerektirir ve ekstra kolonik yapıların değerlendirilmesine olanak sağlar. Uygun bağırsak temizliği ve distansiyonunu takiben ince

kesitlerle alınan bilgisayarlı tomografi görüntülerinin kolonoskopiye benzer üç boyutlu endoluminal görüntüsünün (sanal kolonoskopi) oluşturulması esasına dayanır. Tüm kolon mukozası bu yöntemle taranabilir. Sanal kolonoskopi ile kolonda yerleşen polip ve kanserlerin tanısı konulabilir. Tıkaçıcı kitlelerin proksimalinin de görülmesine olanak sağlar. Fakat biyopsi alınamadığı ve polipektomi yapılamadığı için eğer şüpheli bir lezyon varsa tekrar kolonoskopi gerekir [84].

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) Özellikle rektum, rektosigmoid tümörlerde ve karaciğer metastazlarını değerlendirmede kullanılabilir. Buna ek olarak lenf nodu metastazlarının ayırt etmede de BT ye göre üstünlüğü vardır. Karaciğer metastazları tespit etmede karaciğer MR tercih edebilir [82]. MRG ayrıca santral sinir sistemi semptomu olan hastada metastaz varlığını araştırmada da endikedir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), özel nitelikli radyonüklidler ve bunlarla işaretli radyokimyasal bileşikler (radyofarmasötik) kullanılarak yapılan sintigrafik bir görüntüleme yöntemidir. PET-BT cerrahi öncesi tam bir evreleme yapmak ve metastatik hastalığı saptamada yararlı bir tetkiktir. Kolon kanserinin lokal ve uzak organ metastazını değerlendirme bilgisayarlı tomografiye göre üstün değildir[85]. PET BT ile değerlendirme radyolojik evreleme yapılan, nüks şüphesi bulunan ya da nüksü düşünülüp standart görüntülemelerle saptanamayan vakalarda faydalı olabilir[82].

2.9.Histopatoloji

2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı güncelleme ile birlikte kolon kanserleri adenokarsinom, nöroendokrin karsinom ve mikst nöroendokrin tümörler şeklinde sınıflandırılmıştır[86]. Büyük çoğunluğunu (%95'i) adenokarsinomlar oluşturur. Nadiren, metastatik tümörler, lenfoma ve sarkomlar da görülebilmektedir.

Adenokarsinom müsinöz, taşlı yüzük hücreli, medüller adenokarsinom gibi çeşitli alt gruplara ayrılır. Tümörün spesifik özelliklerini belirlemek hastanın klinik seyri ile ilişkili olduğu için önemlidir. Örneğin yapılan geniş çaplı bir çalışmada müsinöz ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinomların; klasik adenokarsinoma göre ileri evrelerde (Evre 3-4) daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür[87].

Müsinöz adenokarsinomda tipik olarak hücre dışı müsin havuzları ile büyük glandüler yapılar gösterir. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, tüm kolorektal karsinomların %1' ini oluşturur. Genellikle daha genç yaşta ve ileri evrede ortaya çıkar[88]. Müsinöz adenokarsinomaya benzer şekilde, çekirdeği çevreye iten belirgin bir intrasitoplazmik müsin vakuolü ile karakterize tümör hücrelerinin %50'den fazla olmasıyla tanımlanır.

Medüller karsinoma çok daha az rastlanır. Karakteristik olarak belirgin tümör infiltrat lenfositlerle ilişkilidir. Kötü diferansiyasyon gösteren histolojisine rağmen genellikle olumlu bir prognoza sahiptir[89].

Müsinöz, medüller ve taşlı yüzük hücreli alt grupların mikrosatellit instabilite-yüksek (MSI-H) genotiple ilişkili olma ihtimali daha yüksektir.

Gradeleme tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücre dizilimi göre diferansiyasyon derecesi ile belirlenir. Diferansiyasyon derecesi; tümör hücrelerinin “normal” hücreye olan benzerlik derecesi olarak ölçülür. Çoğu sistem tümörleri 3 gruba ayırır: grade 1 (iyi diferansiye), grade 2 (orta diferansiye) ve grade 3(kötü diferansiye).

Grade I, iyi oluşturulmuş tübüller ve en az nükleer polimorfizm ve mitoz ile en farklılaşmış olandır. Polarite kaybı yoktur veya minimaldir. Grade III ise yalnızca ara ara glandüler yapılar, pleomorfik hücreler ve yüksek mitoz insidansı ile en az diferansiye olandır[90].

2.10 Tümör Yayılımı ve Metastazi

Kolorektal tümörler doğrudan komşu organlara, lenfatik veya kan damarları aracılığıyla diğer organlara metastaz yapabilir. Metastatik yayılım en sık lenfatik sisteme ve portal ven dolaşımı aracılığıyla karaciğere olur. Genel olarak kolorektal kanser öncesinde karaciğere yayılmadan, nadiren akciğerlere, supraklaviküler lenf düğümlerine, kemiğe ya da beyine yayılır[91].

2.11. Evreleme

Kolorektal tümörlerde prognoz ve tedavinin en önemli belirleyicisi hastalığın evresidir. En fazla kullanılan sınıflamalar Dukes sınıflaması (Aster-Coller modifikasyonu) ve AJCC(Amerika Birleşik Kanser Komitesi) -UICC' nin (Uluslararası Kanser Savaş Örgütü) TNM klasifikasyonudur.

Dukes sınıflaması 1932 yılında Cuthbert Esquire Dukes tarafından yapıldı. Bu sınıflamada tümör invazyon derecesi, lenfatik yayılım ve uzak metastaz yer almaktadır[92]. 1954 yılında AsterColler tarafından tümör derinliğinin önemine dayanarak Dukes klasifikasyonu modifiye edilerek tümör invazyon derecesi eklenmiştir.

Günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC-Amerika Birleşik Kanser Komitesi) ve Union Internationale Contre Le Cancer (UICC- Uluslararası Kanser Savaş Örgütü) tarafından yapılan TNM evrelemesi sıklıkla kullanılmaktadır. TNM klinik ve patolojik sınıflandırmayı içeren ikili bir sistemdir. P evrelemenin patolojik, c ise klinik olarak belirlendiği anlamına gelmektedir. Burada T tümör invazyon derinliğini, N lenf nodu tutulumunu ve M uzak metastazların varlığı ya da yokluğunu belirtmektedir[90]

Tablo 2.1. Dukes Klasifikasyonu (Astler-Coller Modifikasyonu)

Dukes Klasifikasyonu (Astler-Coller Modifikasyonu)	
Evre A	Tümör muskularis mukozayı delerek submukozaya ulaşmış ama muskularis propriaya ulaşmamış
Evre B1	Tümör muskularis propriayı invaze etmiş
Evre B2	Tümör muskularis propriayı tamamen delmiş serozaya ulaşmış
Evre C	Tümörün her çeşit invazyonunu + regional lenf notlarını tutmuş
Evre C1	Tümör muskularis propriayı invaze etmiş + 1-3 lenf nodu tutulumu
Evre C2	Tümör muskularis propriayı tamamen delmiş serozaya ulaşmış ≥ 4 lenf nodu tutulumu
Evre D	Uzak metastaz yapmış lezyonlar

Tablo 2.2. TNM Sınıflaması Ve Klinik Evreleme

T: Primer Tümör Boyutu

Tx	Primer tümörün olup olmadığı araştırılmamış
T0	Primer tümör tesbit edilememiş
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör subseroza veya nonperitonealize perikolik dokuya invaze
T4	Tümör visseral peritona perfore olmuş veya diğer organ ve dokulara direkt invazyon göstermiş
T4a	Tümör visseral periton yoluyla invaze

T4b	Tümör komşu organları ve yapılara doğrudan invazyon yapar
-----	---

Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiştir
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	
N1a	1 lenf nodu pozitif
N1b	2-3 lenf nodu pozitif
N1c	Subserozada, mezenterde ya da perikolik dokularda lenf nodu metastazı olmayan tümör depoziti varlığı
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif
N2a	4-6 bölgesel lenf bölgesel nodu pozitif
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif

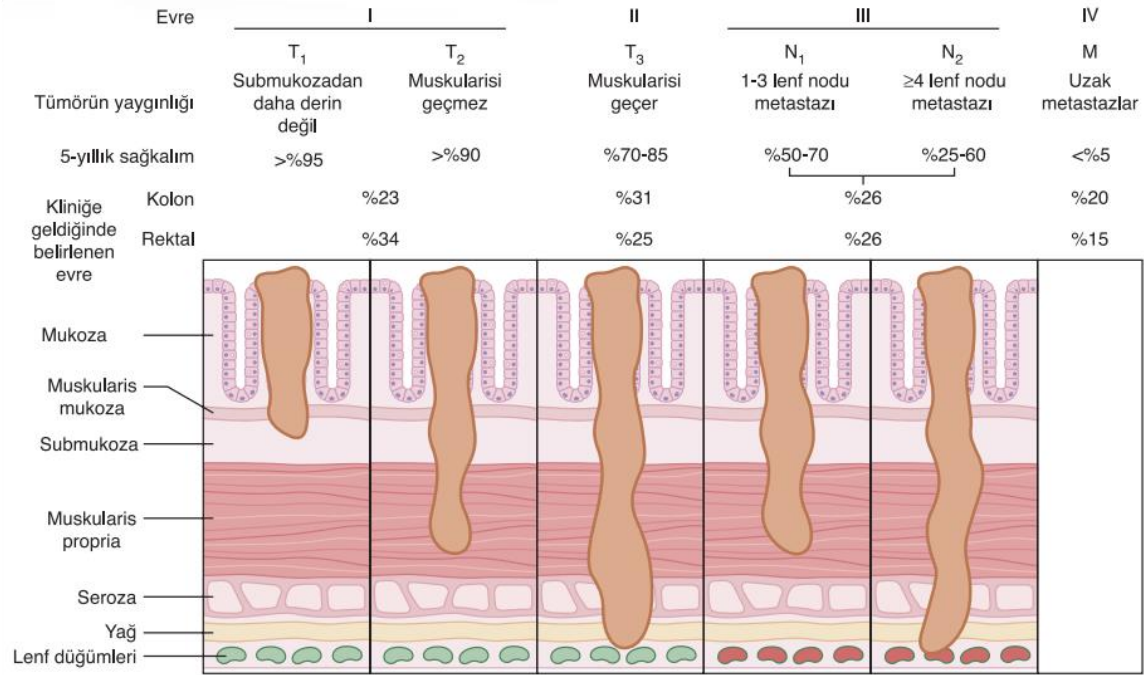
Uzak Metastaz (M)

Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilememiştir.
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut
M1a	Bir bölgeye veya organa metastaz, peritoneal metastaz olmaksızın
M1b	İki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz, peritoneal metastaz olmaksızın
M1c	Peritoneal metastaz tek başına veya diğer bölgelerle

Klinik Evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1 T2	N0	M0
Evre 2a	T3	N0	M0
Evre 2b	T4a	N0	M0
Evre 2c	T4b	N0	M0

Evre 3a	T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0 M0
Evre 3b	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1/N1c N2a N2b	M0 M0 M0
Evre 3c	T4a T3-T4a T4b	N2a N2b N1-N2	M0 M0 M0
Evre 4 4a 4b 4c	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1 M1a M1b M1c



Şekil 2.2. TNM evreleme sisteminin şematik gösterimi[91]

2.12 Prognoz

Kolon kanser lokal evrede saptandığında cerrahi ile küratif tedaviye ulaşma şansı oldukça yüksektir. Erken evre kolon kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım % 90'ın üzerindeyken ileri evrelerde % 5'lere kadar düşmektedir. Bu değerler erken evrede hastalığın saptanmasının ve tedavi edilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Prognostik faktör tanımları hasta sağkalımı veya tümör rekürrensi ile korelasyonu olan faktörlerin belirlenmesi için kullanılır. Kolon kanserinde hastaya ve tümöre ait bir çok prognostik faktör mevcut olup bunların saptanması klinik seyir için yön gösterici olacaktır[93].

2.12.1. Yaş

Yapılan çalışmalar kolorektal kanserlerde erken başlangıçlı olanların daha kötü sağkalıma sahip olabileceğini göstermiştir[94]. Özellikle 30 yaşından küçük hastalar ile 50 yaş üstü hastaları karşılaştıran çalışmalarda daha kötü bir sağkalım gözlenmişken ,50 yaşın altı ve üstünü karşılaştıran çalışmalarda genç hastalarda prognozun daha iyi olduğunu göstermiştir[95].

2.12.2. Cinsiyet

Kolorektal kanser insidans ve mortalitesi erkeklerde daha fazladır. Kadınlarda erkeklere göre daha iyi bir sağkalım özellikle daha genç yaş gruplarında belirgindir. Bu durumun östrojenin kolon kanseri gelişimi üzerinde koruyucu bir etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Östrojenin bu koruyucu etkisi tam anlaşılamamış olsa da CpG adalarında hipermetilasyonu engellediği ya da mikrostabil instabiliteyi engellediği öne sürülen düşüncelerdir[96].

Yine bazı çalışmalar erkeklerin daha fazla komorbiditeye sahip olması ve bu komorbiditelerden ve ya komorbiditelerden dolayı oluşan cerrahi komplikasyonların sağkalım üzerine etkisi olduğunu düşündürmüştür[97].

Polip ve kolorektal adenomlar kadın cinsiyette daha proksimal dağılıma sahiptir[98]. Kadınlarda acil cerrahi vakalarına daha fazla rastlanmasının nedeni proksimal kolon tümörlerinin

daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Cinsiyet de dahil olmak üzere risk faktörlerine dayalı olarak bireyselleştirilmiş tarama yapılmalıdır[99].

2.12.3.Evre

Kolorektal kanserde en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Tedavi planında da evreleme önem arz etmektedir[100].T evresinde ilerleme hem nüks riskini hem mortaliteyi artırır. Bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastatik yayılımdan sonra prognozun en güçlü ikinci göstergesi olarak kabul edilir. Nodal tutulum, uzak metastaz riskini azaltmak için adjuvan tedavi endikasyonudur. Uzak metastaz varlığı prognozun en güçlü belirleyicilerinden biri olarak kabul edilir[101].

5 yıllık sağ kalım oranları değerlendirildiğinde evre I'de %90, evre II'de %85 , evre III'te %67 ve evre IV'te %14'tür[93].

2.12.4. Tümör Lokalizasyonu

Primer tümör lokalizasyonuna yönelik yapılan çalışmaları değerlendirilen bir meta-analizin sonuçları sol kolon tümörlerinin sağ kolonda yer alan tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermiştir[102]. Metastatik hastalıkta bile prognoz distal lezyonlar için proksimal lezyonlardan daha iyidir. Ayrıca sol taraflı lezyonlar, anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü eklenmiş FOLFOX bazlı kemoterapi rejimlerine iyi yanıt verir[103].

2.12.5. Serum CEA Düzeyi

Tümör cerrahisi öncesi ve sonrası yüksek serum CEA düzeyleri kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Nüks ve tedaviye yanıtın saptanmasında kullanılır [79, 104]. Mevcut Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzları tanıdan sonra en az 2 yıl boyunca her 2-3 ayda bir izlemeyi önerir.

2.12.6 Serum CA19-9 Düzeyi

Cerrahi sonrası dönemde takip ve nüks durumlarında yararlıdır[105].

2.12.7. Lokal Yayılım

Kolon kanseri evrelemesinde T kategorisi karsinomun yayılımını ifade eder. T1 submukozaya invazyon olduğunu gösterirken T4 lokal yayılımın en ileri evresine işaret eder. Tümör mukoza ve submukozaya sınırlı olduğunu T1-T2 olarak kabul edilen hastalarda prognoz oldukça iyi seyirlidir. T4 ise serozal tutulumu ifade eder ve genellikle kötü prognoz gösterir [93].

2.12.8.Perforasyon

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık üçte birinde acil semptomlar görülür ve acil cerrahi, yüksek postoperatif mortalite oranı ve kötü sağkalım ile ilişkilidir. Perforasyon tümör bölgesinde veya proksimalinde meydana gelebilir. Perforasyon sonrası meydana gelen enfeksiyonlar mortalite oranını artırmaktadır[106].

2.12.9.Obstruksiyon

Kolon kanseri hastalarda obstruksiyon gelişmesi acil cerrahi gerektirebilir. Yapılan çalışmalar obstruksiyon gelişen hastalarda daha kötü sağkalım, daha yüksek postoperatif komplikasyon oranları, daha uzun yoğun bakım kalış süreleri, daha kötü diferansiye tümörler ve daha yüksek tümör nüks oranı olduğunu göstermiştir[106].

2.12.10. Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu tutulumu kolon kanseri için bir risk prognostik faktörüdür. Yeterli lenf nodu değerlendirmesi yapılması için en az 12 lenf nodu çıkarılması önerilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar tümör lokal yayılımı artması ile lenf nodu tutulumu arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur[107, 108].

2.12.11.Lenfovasküler İnvazyon

Lenfatik invazyon, tümör hücrelerinin belirgin bir endotel tabakası olan ancak kas tabakası olmayan lenf damarlarında bulunduğu zaman tanımlanır. Kan damarı invazyonu, damarların tutulumu anlamına gelir. Çoğu çalışmada beraber değerlendirilerek lenfovasküler

invazyon olarak adlandırılır[100]. Lenfatiklerin ve kan damarlarının tümör invazyonu ,lenf nodu ve uzak metastaz riskini artıran bağımsız prognostik faktör olarak uzun süredir kabul edilmektedir[108].

2.12.12.Perinöral İnvazyon

Perinöral invazyon, sinirlerin neoplastik invazyonu ve/veya sinir kılıfları boyunca yayılması ile gösterildiği gibi, sinir yapılarının tümör hücresi invazyonu ile tanımlanır. Yapılan çalışmalarda PNI pozitif hastalarda daha yüksek oranda metastatik hastalık, nüks saptanmış ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir [100, 108, 109]

2.12.13. Tümör Patolojisi

Müsinöz karsinom daha ileri yaşta saptanmaktadır ve yapılan çalışmalarda metastatik hastalık varlığında diğer alt tiplere kıyasla daha kötü progresyona sahip olduğu gösterilmiştir[100].Yine müsinöz karsinomların nüks oranı daha yüksek ve kemoterapiye yanıtı daha azdır[110]. Taşlı yüzük karsinomu da tanı anında ileri evre, daha yüksek lenfovasküler invazyon insidansı, lenf nodu ve karaciğer metastazı ve ayrıca daha yüksek nüks oranı ile ilişkilendirilmiştir[108].

Cerrahi sınırlarda tümör hücresi varlığı, kolorektal kanserde en önemli prognostik faktörlerden biridir. Sadece lokal nüks riskini öngörmekle kalmaz, aynı zamanda postoperatif tedaviyi de yönlendirir[108, 111].

2.13.Tedavi

Kolon kanserinin tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi şeklini belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Prognostik ve prediktif değeri olan diğer faktörler de dikkate alınarak risk sınıflaması yapılmalıdır. Tedavi planında yaş, hastanın genel performans durumu (ECOG/PS), komorbidite varlığı tedavi kararı verilerken göz önüne alınmalıdır.

2.13.1. Cerrahi Tedavi

Metastatik olmayan kolorektal kanserlerin tek küratif tedavisi cerrahidir. Cerrahi sırasında tümör sınırlarına dikkat edilmeli ve en fazla düzeyde lenf nodu çıkarılmasına çalışılmalıdır[112]. Kolorektal kanser cerrahisinden önce, hastaların yaklaşık %4'ünde meydana gelen senkron kanserleri ekarte etmek için tüm kolon hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir. Bu yüzden cerrahi öncesi hastalara tam kolonoskopi yapılması önerilir[113].

Cerrahi prosedür açık cerrahi ya da laparoskopik şekilde yapılabilir. Kolorektal kanserin laparoskopik rezeksiyonu açık cerrahi kadar güvenli olduğu gösterilmiştir[114]. Komplike ya da acil cerrahi gerektiren kolon tümörleri için (örn. obstrüksiyon, perforasyon) genellikle açık yaklaşım tercih edilmelidir.

Cerrahi rezeksiyon sırasında lenf nodu değerlendirilmesi en az 12 lenf nodunun çıkarılması önerilmektedir . Çıkarılan lenf nodu sayısının 12'den az olması Evre II hastalarda yüksek risk olarak kabul edilir ve bu hastalara adjuvan kemoterapi önerilmektedir[115].

Soliter karaciğer metastazı saptandığında cerrahi mevcut tedavi seçeneğidir ve potansiyel olarak küratif tek tedavi olduğu kanıtlanmıştır. Bunun haricinde peritoneal yayılım, batında asit varlığı, çok sayıda hepatik metastaz ve çok sayıda pulmoner metastaz varlığında palyatif cerrahi uygun hastalarda düşünülebilir[116].

2.13.2. Kemoterapi

a) Evre 0 Kolon Kanseri (*Tis ,N0 ,M0*)

Evre 0 mukoza ile sınırlı lamina propria invazyonu olmayan tümörler için kullanılır. Bu evrede lenf nodu invazyonu ihtimali yoktur. Genelde polipektomi yapılan vakalarda sonradan pTis gelen polipler eğer sağlam sınırlar ile çıkarılmışlarsa ek tedavi önerilmez. Kolonoskopi ike düzenli aralıklarla takip önerilir. Patoloji raporunda cerrahi sınırlarda tümör mevcutsa tekrar endoskopik polipektomi yapılabilir. Eğer yapılamıyorsa veya polip endoskopik polipektomi için uygun değilse, çapı büyükse segmental rezeksiyon yapılmalıdır. Adjuvan kemoterapi önerilmez.

b) Evre I Kolon Kanseri (*pT1-T2, N0, M0*)

Evre I kolon kanseri genellikle lokalize kalma eğilimindedir. Lenf nodu tutulumu azdır. Bu vakalarda radikal cerrahi yapılması önerilir. Cerrahi rezeksiyon bu hastalarda küratif sağlasa da yinede bu vakalardaki kararı verirken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları ve yapılacak cerrahinin morbidite, mortalite riskleri göz önüne alınarak karar verilmelidir. Adjuvan kemoterapi genellikle önerilmez. Kolonoskopi ile düzenli aralıklarla takip önerilir[90]. Evre I hastalarda 5 yıllık sağ-kalım oranı yaklaşık %87 dir[117].

c) Evre II Kolon Kanseri (*pT3-4, N0, M0*)

Evre II kolon kanserinde cerrahi tedavi önerilmektedir. Kemoterapinin tedavide ki yeri ise tartışmalıdır. Rutin olarak her hastaya önerilmez. Metastatik olmayan hastada küratif cerrahi sonrasında verilen adjuvant kemoterapinin amacı mikrometastazları yok etmek ve rekürrensi önleyerek hastalıksız sağkalımı uzatmaktır.

NCCN (The National Comprehensive Cancer Network-Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ) güncel kılavuzlarında da yüksek risk olduğunu gösteren özelliklere sahip evre II kolon kanseri hastaları için adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Tanımlanan bu risk faktörleri yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış olması, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, perforasyon, pozitif cerrahi sınır obstrüksiyon, kötü diferansiye paterne sahip olmasıdır.

Evre 2 kolon kanseri hastalarda MSI durumu da tedavi seçiminde önem arz etmektedir. Mikrosatellit instabilite (MSI) pozitif kolon tümörlerinde, 5-Fluorourasil tedavisine karşı direnç mevcuttur. Bu hastalarda tedavisiz izlem önerilmektedir.

Yapılan birçok çalışmada riskli hastalarda kemoterapinin hastalıksız sağkalıma olumlu etkiler olduğu gösterilmiştir.

QUASAR çalışması tedavi verilmeden takip edilen hastalara göre, fluorourasil ve folinik asit ile adjuvan kemoterapinin başarılı bir şekilde kanser rezeksiyonu yapılmış ve kemoterapi endikasyonu belirsiz olan kolorektal kanserli hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riskini yaklaşık beşte biri kadar azalttığını göstermektedir[118].

MOSAIC (Kolon Kanserinin Adjuvan Tedavisinde Çok Merkezli Uluslararası Oxaliplatin/5-Fluorourasil/Leucovorin Çalışması) çalışmasının sonuçları hem evre II hem evre III kolorektal kanser tanılı hastalar için oksaliplatin artı FU/LV'nin (FOLFOX) sağkalım üzerinde olumlu etkiler olduğunu göstermektedir. Fakat adjuvan kemoterapinin rolü, evre III hastalara göre, kısmen randomize çalışmalara kaydedilen daha az sayıda evre II hasta olması nedeniyle daha az nettir[119].

NSABP çalışması (Ulusal Cerrahi Adjuvan Göğüs ve Bağırsak Projesi) evre II ve III kolon kanseri için cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak lökovorin ile kombine haftalık bolus fluorourasil (FU)'ye oksaliplatin eklenmesinin hastalıksız sağkalım (DFS) üzerinde olumlu etkiler olduğunu göstermiştir[120].

European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzunda da yüksek riskli Evre II kolon kanserinde kemoterapi verilmesini önermektedir[121].

Sonuç olarak evre II kolon kanserinde adjuvan kemoterapi ile ilgili kanıtlar evre III hastalıktaki kadar net değildir. Bu nedenle evre II hastalıkta tedavi hastaya göre planlanmalıdır. Hastanın yaşı, performansı, komorbid hastalıkları, tedaviden beklenen yarar, tahmini yaşam süresi, yüksek risk faktörlerinin bulunup bulunmaması ve hasta tercihine göre tedavi kararı verilmelidir.

d) Evre III Kolon Kanseri (Herhangi bir pT, N1-2, M0)

Evre 3 kolon kanseri tanılı hastalara adjuvan kemoterapi standart olarak kabul edilmektedir. Bu hastalar lokal ve sistemik nüks riski yüksek olan hastalardır. FOLFOX (florurasil, folinik asit ve oksaliplatin kombinasyonu) veya oral bir kemoterapi ajanı olan kapesitabin ile oksaliplatin kombinasyonu evre III hastalarda kılavuzlarda ilk sıralarda önerilmektedir. Fluoroprimidin ve oksaliplatin kombinasyonunun hastalıksız sağkalımda üzerine yararlı etkileri MOSAIC, NSABP C-07 ve XELOXA çalışmalarında gösterilmiştir[119, 120, 122].

Floropirimidin (5-FU, Kapesitabin), adjuvan FOLFOX/XELOX'un etkisine yaklaşık üçte iki oranında katkıda bulunduğundan, klinik olarak anlamlı nörotoksisite durumunda okzaliplatin durdurulmalı ve FU devam edilmelidir[121].

Adjuvant kemoterapinin başlama zamanı ile ilgili genel kabul gören görüş, cerrahi sonrasında 6-8 haftada başlanmasıdır.

Tedavi süresi 6 ay kadar olup daha uzun tedavinin faydası gösterilememiştir [121]. 3 ile 6 aylık adjuvant tedaviyi karşılaştıran büyük bir randomize kontrollü çalışma 3 aylık tedavinin T1,T2 ya da T3 ve N1 hastalıkta eşit hastalıksız sağkalım sağladığını ama ileri T4 ya da N2 hastalıkta sağlayamadığını buldu[123].

e) Evre IV Kolon Kanseri (Her T, her N, M1)

Evre IV kolon kanseri uzak metastaz varlığında tanı alır. Hastaların yaklaşık %20 kadarında ilk tanı sırasında metastatik hastalık vardır ve ilave olarak bir %30'luk kısmında sonrasında metastaz gelişir[117].Uzak organ metastazı olan hastalarda primer tümörün durumuna ve metastazın yerleşim yerine ve sayısına göre tedavi planı multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalıdır. Tedavinin neoadjuvan mı adjuvan mı olacağı mevcut klinik tabloya göre değerlendirilir. Karaciğer ve akciğer en sık metastaza uğrayan organlardır. İzole karaciğer veya akciğer metastazı olanlarda cerrahi tedavi önerilmektedir[121].Tek başına karaciğer metastazlarının rezeksiyonu %35-55 vakada 5 yılın üzerinde sağkalımla sonuçlanabilir.

Evre 4 kolon kanseri için tedavide Oksaliplatin, 5-FU, İrinotekan, Kapesitabin Oksaliplatin ile bu ilaçların kombine rejim tedavileri tercih edilmektedir. Hedefe yönelik ajanlardan Bevasizumab, Setuksimab, Panitumumab onaylanmış ve aktif olarak kullanılan ilaçlardır[124].

Tanı konmasını takiben RAS ve BRAF mutasyonu, MIS bakılması gereklidir.

FOLFOX (florurasil, folinik asit, oksaliplatin) ya da FOLFİRİ (irinotekan, 5-FU/LV) kombinasyon tedavileri ilk planda tercih edilirken, metastaz gelişmiş kolon kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanan vasküler endothelial growth factor (VEGF) ve epidermal growth factor

(EGFR) reseptörlerine karşı geliştirilmiş olan monoklonal antikorlar da bu tedavilere eklenebilir. Biyolojik ajanların tedaviye eklenmesi yanıt oranlarını ve genel sağkalımı artırır. EGFR üzerinden etki gösteren Panitumomab ve Setuksimab'ın (monoklonal antikor) RAS mutasyonu olanlar hastalarda etkili olmadığı gözlenmiştir. Bevacizumab, Aflibercept, Regorafenib VEGF üzerinden etki gösterir[125].

İmmunoterapi, PDL-1 inhibisyonu üzerinden etkili Nivolumab ve Pemrolizumab, 2. basamak veya daha sonraki sırada, mikrosatellit instabilite saptanan hastalarda tercih edilebilir. Ancak maliyeti oldukça yüksek olan ajanlardır.

Kemoterapi süresi net değildir. Hastanın tanı anındaki performansı, yaşı, komorbiditeleri tedavi kararını ve süresini etkileyen önemli faktörlerdir.

2.13.3.Radyoterapi

Radyoterapinin kolon kanserinin tedavisindeki yeri sınırlıdır. Daha çok rektum kanserlerinde radyoterapi tercih edilir. Yüksek nüks riski taşıyan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, hastalarda gözlenen yan etki profilinden dolayı kolon kanseri tedavisinde rutin kullanımı önerilmez. Fakat seçilmiş hasta grupları kemoterapiye ek olarak radyoterapiden fayda görebileceğine yönelik çalışmalar vardır[126, 127].

2.14.Tedavi sonrası takip

Hastalar rekürrens açısından yakından takip edilmelidir.2 yıl süreyle her 3-6 ay arayla, daha sonra 5 yıl süreyle her 6 ayda bir öykü, fizik muayene ve eğer başlangıç seviyeleri yüksekse serum CEA seviyeleri dahil laboratuvar takibiyle değerlendirilmelidir. NCCN ve ASCO kılavuzları yüksek risk evre II, tüm evre III hastalarda rezeksiyon sonrası 5 yıl boyunca her 6 ayda bir takip için kontrastlı toraks, abdomen ve pelvis görüntülemesi önermektedir[117].

Preoperatif total kolonoskopi yapılmış hastalara rezeksiyondan 1 yıl sonra tekrar kolonoskopi yapılmalıdır.Eğer kolonoskopide yeni lezyon saptanmazsa 3-5 yılda bir tekrarlanmalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu çalışma, Evre I-II kolon kanseri tanımlı hastaların klinik ve nüks ile ilişkili faktörlerin saptanması ve kemoterapinin bu sürece katkısını değerlendirmek amacıyla yapılan retrospektif bir araştırmadır.

3.2.Etik Kurul

Bu çalışmada Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine Eylül 2012-Eylül 2022 yılları arasında başvuran kolon kanseri hastaları alınmıştır. Çalışmamız için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 06.12.22 tarihli ve karar no: 2022/485 sayılı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.3. Hasta Seçimi

Dosya bilgilerine ulaşılabilen opere Evre I-II kolon kanseri tanısı alan ve metastatik lenf nodu sayısı 1 olan Evre III 103 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Arşiv dosya ya da HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) üzerinden bilgilerine ulaşılabilen 18 yaş üstü opere kolon kanseri tanısı bulunan hastalar arasından Evre I-II hastalar dahil edilmiştir.

3.3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Dosya bilgilerine ulaşılabilen kolon kanseri hastaları, tanıda Evre III-IV kolon kanseri tanısı olan hastaları dahil edilmemiştir.

3.4. Çalışma Protokolü

Çalışma kriterlerine uyan hastaların yaşı, komorbiditeleri, kolonoskopi tarihleri, operasyon tarihleri, patolojik özellikleri, operasyon öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri, adjuvan kemoterapi alma öyküleri, lokal ve sistemik nüks varlığı , takiplerinde exitus olan hastaların exitus oldukları tarih diğer hastaların da en son poliklinik kontrol tarihi kaydedilmiştir.

Prognostik risk faktörleri (tümör histolojik alt tipi, lenfovasküler-perinöral invazyon, mikrosatellit instabilite, CEA düzeyleri vs.) ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Hastalıksız sağkalım (HS), hastanın tanı ya da ameliyat tarihinden ilk nüks olduğu tarihe kadar geçen süre (ay) olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GS) ise tanı anından hastanın herhangi bir nedene bağlı gelişen ölümüne kadar geçen süre (ay) olarak belirlendi.

3.5. İstatiksel Analizler

Tüm istatistiksel analizler R istatistiksel programlama dili yardımıyla gerçekleştirildi (www.r-project.org). Analizler öncesinde verilerin normalliği Shapiro-Wilk ve Q-Q grafikleri yardımıyla kontrol edildi. Sayısal değişkenlere ait bulgular ortalama $\pm$ standart sapma (minimum – maksimum) veya medyan (çeyreklikler) olarak, kategorik değişkenlere ait bulgular ise sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu. Değişkenlerin genel, lokal-nüks ve sistemik-nüks sağkalım süreleri Kaplan-Meier eğrileri yardımıyla hesaplandı ve Log-rank testi ile karşılaştırıldı. Anlam düzeyi %5 alındı.

4.BULGULAR

4.1 Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya 104 hasta dahil edildi. Hastaların 59'u (%56.7) kadın, 45'i (%43.3) erkekti. Hastaların ortalama tanı yaşı 59.25 ± 11.83 olarak hesaplandı. Tanı sırasında 53 hastanın (%58.2) ek bir hastalığa sahip olduğu bunlarında 25'inin (%27.5) Diyabetes Mellitus tanısı aldığı görüldü.

Çalışmaya dahil olan hastaların 29'unda (%37.2) 1.derece, 3'ünde (%3.8) de 2.derece aile yakınlarında kanser öyküsü olduğu tespit edildi.

Tanı öncesi acil cerrahi gerektiren durumu olan 29 hasta olduğu; bunların 23'ünün (%37.2) obstrüksiyon, 3 ünün (%3.8) perforasyon ,1 (%1) hastanın da kanama nedeniyle cerrahi işleme alındığı saptandı. Tanı sırasında yapılan görüntülemelerde (kolonoskopi, ultrason, bilgisayarlı tomografi) 56 hastada (%55.4) duvar kalınlık artışının mevcut olduğu görüldü.

Tümör yeri değerlendirildiğinde hasta grubunun 60'ının(%59) kitlesinin sol yerleşimli, 41 inin(%40.6) de sağ yerleşimli olduğu görüldü. Kitle lokalizasyonu en çok sırasıyla sigmoid kolon (%36.1), çekum (%22.7), transvers kolon (%19.6), inen kolon (%14.4) ve çıkan kolon (%7.2) şeklindeydi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama tümör boyutu 5.03 ± 1.78 (1 – 11) id

Tablo 4.1. Hastalara ilişkin demografik ve klinik bulgular

	Sayı(Yüzde %)
Yaş(yıl), ortalama $\pm$ SS (min – max)	59.25 $\pm$ 11.83 (32 – 85)
Cinsiyet , <i>n</i> (%)	
Erkek	45 (43.3)
Kadın	59 (56.7)
Komorbidite, <i>n</i> (%)	53 (58.2)
DM, <i>n</i> (%)	25 (27.5)
Aile Öyküsü, <i>n</i> (%)	
1.Derece	29 (37.2)
2.Derece	3 (3.8)
Kitle Yeri, <i>n</i> (%)	
Sağ kolon	41 (40.6)
Sol kolon	60 (59.4)
Sütun Yeri, <i>n</i> (%)	
Çekum	22(22.7)
Çıkan kolon	7(7.2)
Transvers kolon	19(19.6)
İnen kolon	14(14.4)
Sigmoid kolon	35(36.1)

Tümör histolojik alt tipleri incelendiğinde 4 (%3.84) hastanın müsinöz komponent taşıdığı ve diğer hastaların tamamının adenokarsinom tanısı aldığı görüldü.

Tümör diferansiyasyonuna göre derecelendirmesi incelendiğinde 52 (%54.3) hastanın iyi , 40 (%42.6) hastanın orta, 3 (%3.2) hastanın da kötü diferansiyasyona sahip olduğu görüldü.

Hastaların 2 'sinde (%1.9) hastada cerrahi sınır pozitif. Lenfovasküler ve perinöral invazyon bakılan hastaların 12'sinde (%15.2) lenfovasküler invazyon, 7 (%9.9) hastada da perinöral invazyon mevcuttu.

Tek metastatik lenf nodu saptanan 16 (%15.4) hasta mevcuttu.8 (%28.6) hastada mikrosatellit instabilite, 10 hastada (%9.61) CDX2 pozitifliği vardı.

Cerrahi öncesi medyan CEA düzeyi 2 (0.5 – 35) saptandı.

Tümör invazyonuna göre değerlendirmede 3 (%2.9) hasta T1, 25 (%24) hasta T2, 70 hasta (%67.3) T3, 6 (%5.8) hasta T4 olarak değerlendirildi. N evrelemesine göre 88 (%84) hasta N0, 16 (%15.4) hasta N1 evredeydi.

Hastaların klinik evresine bakıldığında Evre 1 olan 23 (%22.1) hasta , Evre 2 olan 65(%62.5) hasta ve Evre 3 olan 16 (%15.4) hasta saptandı.

Tablo 4.2. Hastaların Tümör Patolojilerine Ait Özellikler

Tümör boyutu, ortalama $\pm$ SS (min – max)	5.03 $\pm$ 1.78 (1 – 11)
Grade, <i>n</i> (%)	
İyi	51 (54.3)
Orta	40 (42.6)
Kötü	3 (3.2)
LVI, <i>n</i> (%)	12 (15.2)
PVI, <i>n</i> (%)	7 (9.9)
MET LN, <i>n</i> (%)	16 (15.4)
MIS, <i>n</i> (%)	8 (28.6)
CDX2 pozitifliği, <i>n</i> (%)	10 (9.61)
TNM Sınıflandırması, <i>n</i> (%)	
T1	3 (2.9)
T2	25 (24)
T3	70 (67.3)
T4	6 (5.8)
Klinik Evre), <i>n</i> (%)	
Evre 1	23 (22.1)
Evre 2	65 (62.5)
Evre 3	16 (15.4)

Adjuvan kemoterapi alan 49(%47.6) hasta mevcuttu.

Hasta takiplerinde 14 (%13.5) hastada lokal nüks ,12(%11.5) hastada sistemik nüks saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan takip süreci boyunca 9 (%8.7)' unda mortalite gözlenirken genel sağkalım süresi (OS) 35.5 (1 – 145) ay olarak saptandı.

4.2.Genel Sağkalım Verileri

Hastaların medyan genel sağ kalım süresi 35.5 (1 – 145) ay olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen 45 erkek hastadan 6'sında, 59 kadın hastadan ise 3'ünde mortalite görüldü. Erkeklerin 2-yıllık genel sağ-kalım oranı %94.9 (88.2 – 100) iken kadınların %100 (100 – 100) idi. Erkek hastaların genel sağ-kalım süreleri ile kadın hastaların genel sağ-kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Log-rank $\chi^2=2.726$, $p=.098$).

Hastaların 29'unda 1.derece akrabalarında kanser öyküsü saptandı. Aile öyküsü olmayan hastalarda 2-yıllık sağ-kalım oranı 97 (91.3 – 100) iken aile öyküsü pozitif olanlarda 96.4 (89.8 – 100) idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(Log-rank $\chi^2=0.294$, $p=.863$)

Kitle yeri sağ kolon olan 41 hastanın 6'sında mortalite görülürken sol kolon yerleşimli 60 hastanın 3'nde mortalite görüldü. Sağ kolon yerleşimli olanlarda 2-yıllık genel sağ-kalım oranı 97 (91.3 – 100) iken sol kolon yerleşimli olanlarda 98.2 (94.8 – 100) idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log-rank $\chi^2=1.478$, $p=.224$).

Grade-1 olarak değerlendirilen 51 hastanın 4'ü ve Grade-2 40 hastanın 4'ünde mortalite gözlenirken Grade 3 kabul edilen 3 hastada mortalite gözlemlenmedi. Grupların 2-yıllık genel sağ-kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.769$).

Lenfovasküler invazyonu olan 67 hastanın 4'ünde mortalite gözlemlenirken, invazyon olmayan 12 hastanın 1'inde mortalite gözlemlendi. 2-yıllık genel sağ-kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.816$).

Perinöral invazyonu olan 64 hastanın 4'ünde mortalite gözlemlendi. Perinöral invazyon olmayan 7 hastanın ise 2'sinde mortalite gözlemlendi. 2-yıllık genel sağ-kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.070$).

Metastatik lenf nodu olmayan 88 hastanın 7'sinde mortalite gözlemlenirken 1 tane metastatik lenf nodu olan 16 hastanın 2'sinde mortalite gözlemlendi. 2-yıllık genel sağ-kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.728$).

Cerrahi sırasında çıkarılan lenf nodu sayısına göre hastalar değerlendirildiğinde lenf nodu sayısı 12'den az olan 29 hastada 7 mortalite gözlemlenirken lenf nodu sayısı 12 ve daha çok olan 75 hastada 2 mortalite gözlemlendi. Lenf nodu disseksiyonu yetersiz olan grubun 2-yıllık genel sağ-kalım oranı %96 (88.6 – 100) iken yeterli olan grubun %98.6 (95.9 – 100) idi. Lenf nodu sayısı 12'den az olan hastaların genel sağ-kalım süresi 12 ve üzeri olanlara kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü (Log-rank $\chi^2=10.171$, $p=.001$). Yetersiz lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda lenf nodu sayısı 12'den büyük olanlara göre mortalite 10.1 kat artmış olarak bulundu (HR %95 GA 2.45-43.35).

Tanı anında acil cerrahi gereksinimi olmayan 70 hastanın 7'sinde mortalite gözlemlenirken, acil cerrahi ihtiyacı gösteren 29 hastanın 2'sinde mortalite görüldü. 2-yıllık genel sağ-kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.920$).

Hastaların patolojik tümör boyutları ortalama tümör boyutuna (5.03 ± 1.78 (1 – 11)) göre değerlendirildiğinde tümör boyutu 5 cm ve altında olan 62 hastanın 6'sında mortalite gözlemlenirken tümör boyutu 5 cm üzerinde olan 40 hastanın 3'ünde mortalite gözlemlendi. 2-yıllık genel sağ-kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.922$).

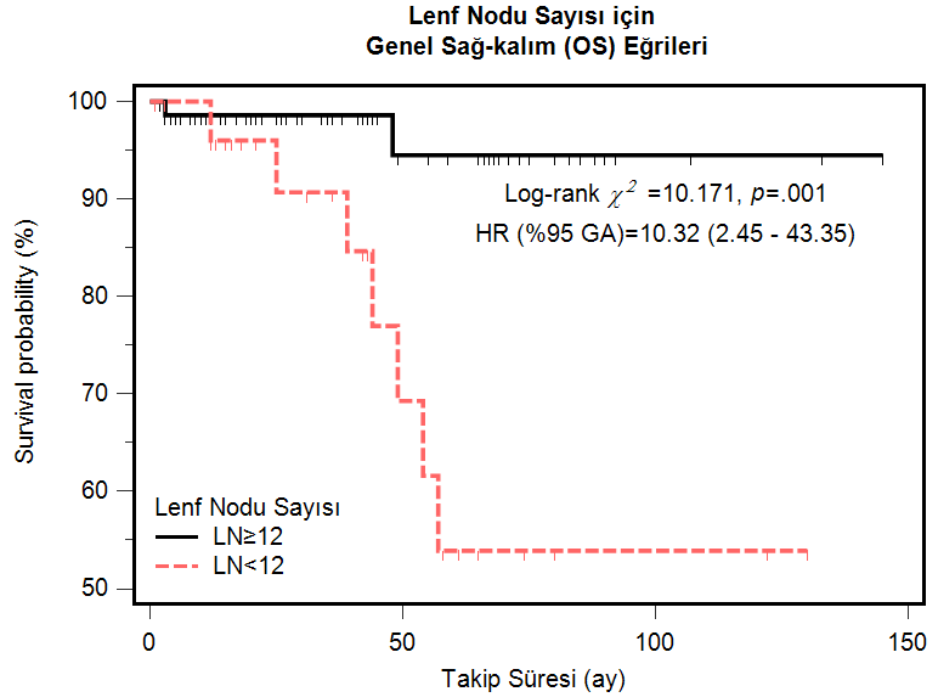
Tümör invazyon derecesine göre değerlendirmesi T1-T2 olan 28 hastanın 1 tanesinde mortalite gözlemlenirken T3-T4 olan 76 hastanın 8'inde mortalite gözlemlendi. 2-yıllık genel sağ-kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.159$).

Klinik evrelemesi 1 olan 23 hastada 1, Evre 2 olan 65 hastada 6 kişide mortalite görülürken Evre 3 olan 16 hastada 2 kişide mortalite gözlemlendi. Grupların 2-yıllık genel sağ-kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.506$).

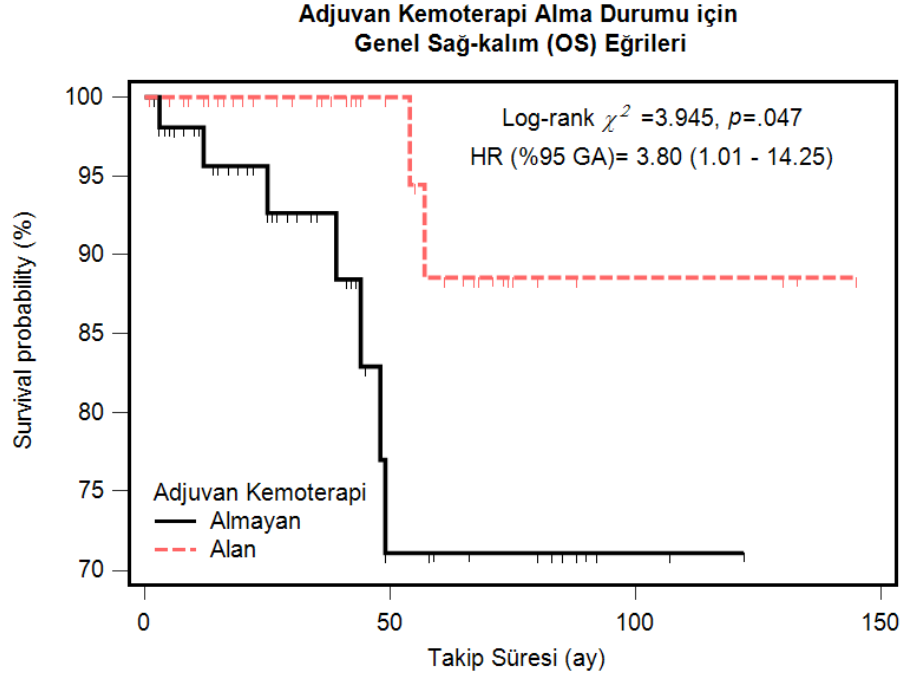
Hastaların cerrahi sonrasında kemoterapi alma öykülerine göre değerlendirildiğinde adjuvan kemoterapi almayan 54 hastanın 7'sinde, adjuvan kemoterapi alan 49 hastanın 2'sinde mortalite gözlemlenmiştir. Adjuvan kemoterapi almayan hastaların 2-yıllık genel sağ-kalım oranı %95.6 (89.8– 100) iken, adjuvan kemoterapi alan hastaların %100 (100 – 100) idi. Adjuvan kemoterapi almayan hastaların genel sağ-kalım süresi adjuvan kemoterapi alanlara kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü (Log-rank $\chi^2=3.945$, $p=.047$). Adjuvan kemoterapi almayan hastalarda mortalite 3.8 kat artmış olarak bulundu (HR %95 GA 1.01-14.25).

Hastaların cerrahi öncesinde bakılan CEA düzeyleri 5 ve küçük olan hastalarla, 5'ten büyük olan hastaların genel sağ-kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.556$).

CA-19.9 değeri cerrahi öncesinde 4 ve altında olan 13 hastada mortalite gözlemlenmezken Ca-19.9 değeri 4'ten büyük olan 35 hastada 3 kişide mortalite gözlemlendi. Hastaların 2-yıllık genel sağ-kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.178$).



Şekil 4.1. Lenf nodu sayısının prognostik faktör olup olmamasına göre Kaplan-meier genel-sağkalım eğrileri



Şekil 4.2 Adjuvan kemoterapi alma öyküsünün prognostik faktör olup olmamasına göre Kaplan-meier genel-sağkalım eğrileri

4.3.Nükse İlişkin Veriler

Çalışmaya dahil edilene hastaların 14'ünde lokal nüks gözlenirken, 12'sinde uzak metastaz gözlemlendi. 45 erkek hastanın 7'sinde lokal, 3'ünde sistemik nüks görüldü. 59 kadın hastanın 7'inde lokal ve 9'unda sistemik nüks görüldü. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde lokal nüks ve sistemik nüks ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı (sırasıyla $p = .603$, $p = .162$).

Tablo 4.3. Nüks ile İlgili Veriler

Nüks Varlığı	Sıklık
Nüks yok	80/104
Lokal nüks	14/104
Sistemik nüks	12/104

Aile öyküsü olmayan ve 1.derece yakınında aile öyküsü olan hastaların lokal ve sistemik nüks ile ilişkisine bakıldığında anlamlı sonuç elde edilemedi (sırasıyla $p = .181$, $p = .574$).

Hastanın kitle lokalizasyonunun nüks üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla sağ ve sol kolon tümörleri karşılaştırıldı. Hem lokal hem sistemik nüks ile arasında anlamlı sonuç elde edilemedi (sırasıyla $p=.843$, $p=.633$).

Nüks ile ilişkili kabul edilen tümörün patolojik özelliklerinden Grade derecesi (sırasıyla $p=.695$, $p=.530$), lenfovasküler invazyon (sırasıyla $p=.910$, $p=.827$), perinöral invazyon (sırasıyla $p=.411$, $p=.688$), mikrosatellit instabilite (sırasıyla $p=.302$, $p=.278$) yetersiz lenf nodu disseksiyonu (sırasıyla $p=.492$, $p=.244$) varlığının lokal ve sistemik nüks ile arasında anlamlı sonuç elde edilemedi.

Tanı sırasında acil cerrahi ihtiyacı olan hastalardan 3'ünde lokal nüks görülürken , ayrı 3 hastada da sistemik nüks görülmüştür. Acil cerrahi ihtiyacı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında acil cerrahi ihtiyacının lokal ve sistemik nüks ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (sırasıyla $p=.610$, $p=.874$).

Ortalama tümör boyutuna (medyan 5) göre hastaların tümör boyutunun 5 cm üzerinde olmasının lokal nüks ($p=.826$) ile anlamlı ilişkisi bulunamazken sistemik nüks olan hastalarla anlamlı ilişki elde edildi ($p=.023$). Hastalıksız sağ-kalım süresi tümör boyutu 5 cm ve altında olanlarda 129.8 ay iken tümör boyu 5 cm üzerinde olanlarda 62.3 ay olarak hesaplandı. tümör boyutu 5 cm üzerinde olanlarda sistemik nüks riski 3.9 kat artmış olarak hesaplandı(HR %95 GA 1.21-13.03).

Tümör invazyon (sırasıyla $p=.097$, $p=.164$) ve klinik evrelerine (sırasıyla $p=.411$, $p=.543$) göre değerlendirilen hastaların lokal ve sistemik nüks varlığı arasında ilişki değerlendirildiğinde anlamlı sonuç elde edilemedi.

Tablo 4.4 Klinik Evrelerine Göre Nüks Eden Hastalarla İlgili Veriler

Lokal Nüks	Sıklık	Sistemik Nüks	Sıklık
Evre 1	1/23	Evre 1	2/23
Evre 2	6/65	Evre 2	9/65
Evre 3	2/16	Evre 3	1/16

Adjuvan kemoterapi alan 49 hastanın 6'sında lokal, 4'ünde sistemik nüks gözlemlendi. Adjuvan kemoterapi almayan 54 hastanın ise 8 inde lokal, diğer 8 inde ise sistemik nüks gözlemlendi. Adjuvan kemoterapi alma durumunun lokal ve sistemik nüks ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p=.555$, $p=.203$).

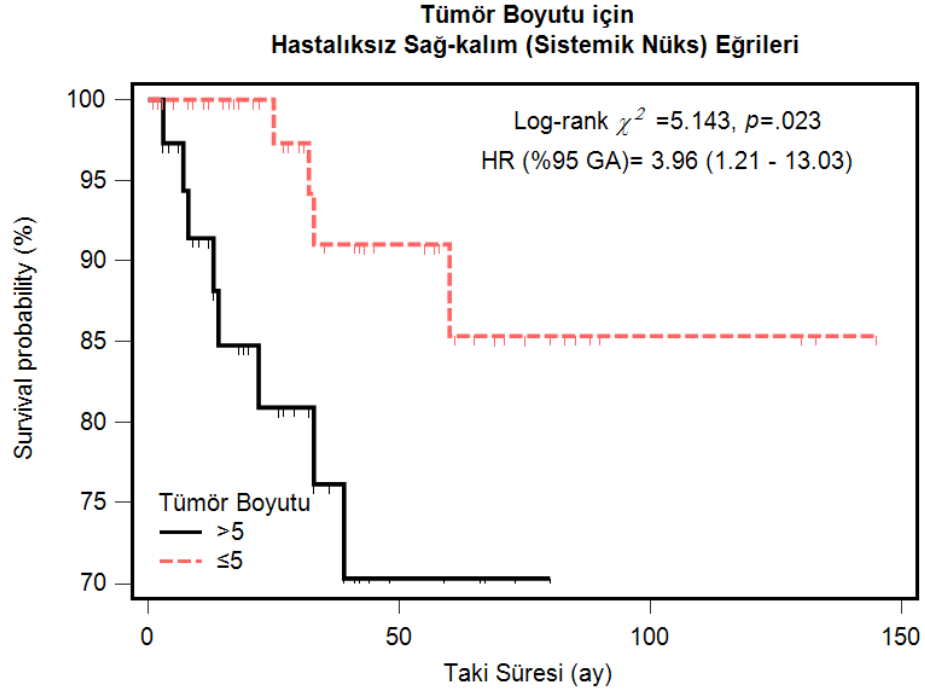
Tablo 4.5. Kemoterapi Alan ve Almayan Hastalarda Nüks Verileri

Adjuvan KT	Lokal Nüks	Uzak Metastaz
Almayan(n=54)	8	8
Alan (n=49)	6	4

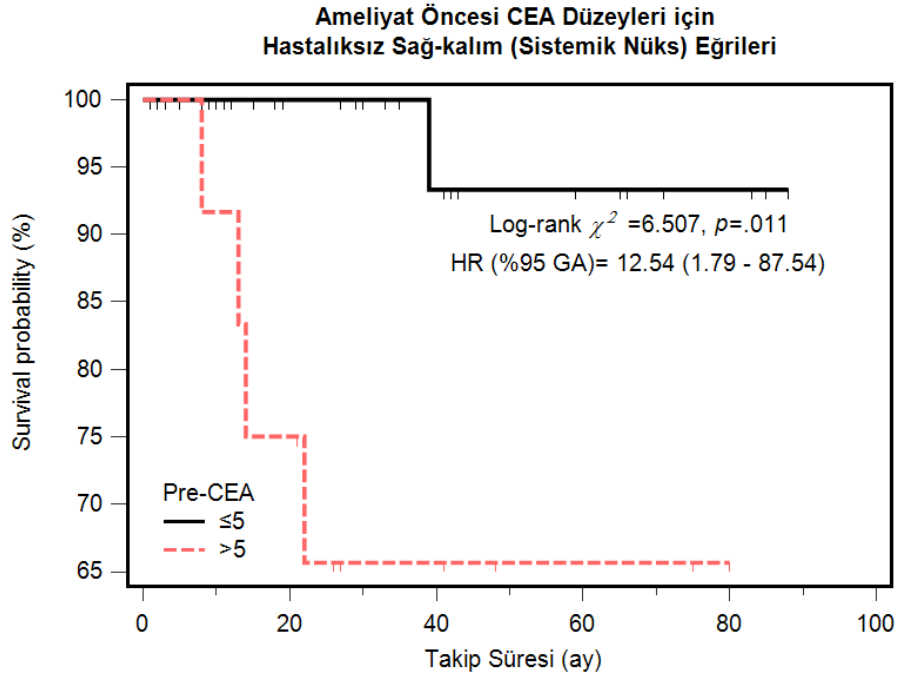
Ameliyat öncesi CEA düzeyleri 5 ve 5'ten küçük olan hastalarla CEA düzeyi 5'ten büyük olan hastalar karşılaştırıldığında lokal nüks ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p=.272$).

Ameliyat öncesi CEA düzeyleri 5'ten büyük olan 12 hastanın 4'ünde sistemik nüks görülürken CEA düzeyi 5 ve 5'ten küçük olan 35 hastanın 1 kişisinde sistemik nüks görüldü. CEA düzeyinin yüksekliği ile sistemik nüks arasındaki ilişki anlamlı düzeyde saptandı ($p=.011$).

Hastalıksız sağ-kalım süreleri CEA düzeyi 5 ve 5'ten küçük olanlarda 84.7 ay iken, değeri 5'ten büyük olanlarda 57.4 ay olarak hesaplandı. Ameliyat öncesi CEA düzeyinin 5'ten büyük olmasının sistemik nüks riskini 12.54 kat artırdığı görüldü (HR %95 GA 1.79-87.54).



Şekil 4.3 Tümör Boyutu Ve Sistemik Nüks İlişkisi Varlığı Açısından Kaplan-Meier Hastaliksız Sağ-Kalım Eğrileri



Şekil 4.4 Pre-Op CEA Düzeyleri İle Sistemik Nüks İlişkisi Varlığı Açısından Hastaliksız Sağ-Kalım Eğrileri

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılındaki verilerine göre kolon kanseri 1 milyondan fazla yeni vaka sayısı ile dünyada görülen kanserler arasında 3.sırada yer almaktadır. Türkiye verilerine göre de kolorektal kanserler görülme sıklığında 3.sırada yer alır. Kolon kanseri Avrupa ve Asya ülkelerinde daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelere de insidans artışı dikkat çekmektedir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün verilerine göre kolorektal karsinomda 5 yıllık sağkalım % 65'tir[128]. Yine Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılındaki verilerine göre kolorektal kanser, 935 bin ölüm ile tüm kanserlere bağlı mortalitenin %9'unu oluşturur[5]. Yaşlanma, nüfus artışı ve tıbbi gelişmeler neticesinde kolorektal kanser vakası sayısının 2040'ta 3,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu veriler kolorektal kanserlerin önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam edeceğini göstermektedir.

Biz de çalışmamızda kolorektal kanser tanılı hastalarda prognostik faktörlerin, hastaların GS ve HSK değerlerini, nükse etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu faktörlerin saptanmasının hastalık seyrinin tahmin edilmesinde ve tedavi planının düzenlenmesinde önem arz edeceğini düşünmekteyiz.

Kolon kanseri riski 50 yaşın üzerinde giderek artar. Çalışmamızda ortalama yaş 59.25 ± 11.83 idi. Kolon kanserleri erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir. Bu fark menapoz öncesi kadınlar ile aynı yaştaki erkekler arasında daha belirgindir. Kadınlarda kolon kanserinin daha az görülmesinde erkeklere göre diyetle daha fazla lif tüketmeleri, fiziksel aktivite, düşük vücut kitle indeksi ve daha az alkol tüketmeleri ile östrojenin koruyucu olduğu düşünülmektedir. Han-Shiang ve arkadaşları tarafından 2082 kolon kanserli hasta ile yapılan 5 yıllık sağkalımı inceleyen çalışmada, erkek cinsiyetin daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir[129]. Schmuck ve arkadaşlarının yaptığı 185976 kolon kanseri hastası ile yapılan çalışmada ise kadınlarda erkeklere göre hastalığın daha ileri yaşlarda arttığı, daha iyi diferansiye tümörlere sahip olduğu ve daha iyi hastalıklı ve genel sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir[130]. Akkoca ve arkadaşlarının 2014 yılında Türkiye'de 85 hasta ile yaptığı çalışmada ise cinsiyet ile hastalığın TNM sınıflaması arasında ilişki bulunmadığı belirtilmiştir[131]. Bizim çalışmamızda da hastaların 59'u kadın, 45'i erkekti. Genel sağkalım süreleri arasında belirgin farklılık yoktu.

Cinsiyet ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında ilişki incelendiğinde anlamlı farklılık görülmedi ($p=.098$, $p=.162$).

Kolorektal kanserli hastalarda ailede kolorektal kanser varlığı öyküsünün sağkalım ve nüks ile ilişkisi inceleyen Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Evre III olan 979 hasta değerlendirilmiştir[132]. Bu hastalardan aile öyküsü olan 40 hastanın 7'sinde nüks görülürken, aile öyküsü olmayan 910 hastanın 348'inde nüks görülmüştür. Aile öyküsü olan kolorektal kanserli hastalarda nüks ve mortalitede belirgin azalma saptanmıştır (HR 0.57 95% CI, 0.36-0.89 , HR 0.52 95% CI, 0.29-0.92). Li ve arkadaşlarının yaptığı 2022 yılında yayınlanan 80.083 kolorektal kanserli hastanın dahil edildiği bir meta-analizde de aile öyküsü varlığının daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu ve Evre III hastalarda hastalıksız sağkalımın olumlu göstergesi olduğu kabul edilmiştir[133]. Çalışmamıza katılan 29 hastada 1.derece, 3 hastada da 2.derece aile üyelerinde kanser öyküsü mevcuttu. Hastalarda aile öyküsü varlığının hastalıksız ve genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı ($p=.863$, $p=.574$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilememesinin sebebi hasta sayısının az olması ve aile öyküsü pozitif hasta sayısının azlığı nedeniyle olabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar tümörlerin yerleşim yerlerine göre aralarında embriyolojik, histolojik, genetik ve immünolojik açıdan değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Bu farklılıkları baz alarak tümör lokalizasyonunun sağkalıma olan etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Sağ kolon kanserli hastaların daha yaşlı, daha sıklıkla kadın, daha ileri tümör evrelerine, artmış tümör boyutlarına, daha sıklıkla az diferansiye tümörlere ve farklı moleküler biyolojik tümör paternlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Warschkow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veritabanına kayıtlı Evre I-III olan 91.416 hastanın 51.937 [%56.8]'si sağ kolon kanseri, 39.479 [%43.2]'u sol kolon kanseri idi. Sağ kolon kanserli hastalarda gözlenen 5 yıllık genel sağkalım oranı %65,1 (%95 GA: %64,6 ila %65,6) iken, sol kolon kanserli hastalarda ise %72,1 (%95 GA: %71,5 ila %72,6) idi. Sağ kolon kanserinde mortalite önemli ölçüde artmıştı ([HR] = 1,32, %95 CI: 1,29 ila 1,36, $p < 0,001$).[134]. Başka bir çalışmada da sağ kolon tümörlerinde daha fazla pozitif lenf nodu görüldüğünü ve bunun sağkalıma etkileyebileceğini değerlendirmiştir [135]. Bizim çalışmamızda tümör yerleşimi en sık sigmoid kolonda görüldü. Hastaların tümör

lokalizasyonuna sağ ve sol kolon olmak üzere gruplandırması yapılarak nüks ve sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi ve anlamlı fark görülmedi ($p = .224$, $p = .633$).

Histolojik diferansiasyon (grade), tümör farklılaşma derecesini yansıtır. Tümör farklılaşması ve sağkalım arasında ters ilişki vardır. Çalışmamıza katılan hastaların 51'i (%54.3) iyi, 40'ı (%42.6) orta ve 3(%3.2)'ünde kötü diferansiye tümör mevcuttu. İyi diferansiye olanlarda genel sağkalım 128.4 ay iken, kötü diferansiye olanlarda 73 ay idi. İyi diferansiye kabul edilen 51 hastanın 16'sında nüks görülürken, kötü diferansiye kabul edilen 3 hastada nükse rastlanmadı. Orta diferansiye olan 40 hastadan 8'inde nüks görüldü. Çalışmamızda bu sonucun çıkması kötü diferansiye tümöre sahip hasta grubunun azlığı ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Kolorektal kanserli hastalarda prognostik faktör olarak tanımlanan lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı daha yüksek oranda metastatik hastalık ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.

Yuan ve arkadaşlarının yaptığı, Evre I-II kolorektal kanserli 9881 hastanın dahil edildiği bir çalışmada lenfovasküler invazyonun hastalıksız sağkalıma ve genel sağkalıma olan etkisi değerlendirildi. Lenfovasküler invazyonun genel sağkalım (OS) ($HR = 2.15$, %95 CI=1.72–2.68, $P < 0.01$) ve hastalıksız sağkalım (DFS) ($HR = 1.73$, %95 CI) açısından kötü prognoz ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterildi[136]. Evre II hastaları içeren başka bir çalışmada da lenfovasküler invazyonun adjuvan kemoterapi için ön gördürücü bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir[137]. Liebig ve arkadaşlarının yaptığı perinöral invazyon sağkalım ilişkisini inceleyen çalışmada da perinöral invazyonun bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve daha ileri evre tümör ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[138]. Türkiye'de KILIÇ ve arkadaşlarının yaptığı Evre II olan 277 kolorektal kanserli hastanın dahil edildiği çalışmada perinöral invazyon olan hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalımları incelendiğinde de PNİ olanlarda %47.2 olduğu ve olmayanlara (%82.6) göre belirgin olarak daha az olduğu görüldü ($p < 0.001$)[139]

Bizim çalışmamızda da hastaların lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı ayrı olarak değerlendirildi. Gruplar nüks ve sağkalım açısından karşılaştırıldı. Lenfovasküler invazyonu olan hastaların ortalama genel sağ kalım süresi 74.2 ay iken, lenfovasküler invazyonu olmayan

hastaların ortalama genel sağkalım süresi 131.3 ay idi. Lenfovasküler invazyon varlığı ile lokal ve sistemik nüks arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p= .910$, $p=.827$). Perinöral invazyonu olan 7 hastanın genel sağkalım süresi 77 ay iken, perinöral invazyonu olmayan 64 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 128.7 ay idi. Perinöral invazyon varlığının lokal ve sistemik nüks ile anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p= .411$, $p=.688$).

Kolorektal kanserlerde evreleme ve adjuvan kemoterapi kararında önemli faktörlerden biri de lenf nodu tutulumudur. Metastatik lenf nodlarının sayısı; diseksiyon genişliğinden, cerrahi teknikten, patoloğun değerlendirmesinden ve lenf nodu izolasyonunda kullanılan teknikten etkilenmektedir. Yetersiz lenf nodu diseksiyonunda hastalığın evrelemesi yetersiz kalmakta ve tedavi protokolünü değiştirmektedir. Doğru evreleme için çıkarılması gereken yeterli lenf nodu sayısı konusunda birçok kılavuz (AJCC kılavuzları, “National Cancer Institute” (NCI) ve “American Society of Clinical Oncology”) en az 12 lenf nodunun çıkarılması gerektiğini belirtmişlerdir[112]. Hollanda’da yapılan 41.074 Evre I-III kolorektal kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışma 12 ve üzeri lenf düğümünün çıkarılması, tüm hastalarda genel sağkalımda bir iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir[140]. Yine Chang ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir meta-analizde Evre II hastalarda yapılan 17 çalışmanın 16’sında ve Evre III hastaları içeren 6 çalışmanın 4’ünde yeterli lenf nodu çıkarılmasının sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir[141]. Bizim çalışmamızda da lenf nodu sayısı 12’den fazla olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalımın %98.6 olduğu, çıkarılan lenf nodu 12’den az olan olduğu hastalara göre (%96) daha fazla olduğu görüldü ($p=.001$). Yetersiz lenf nodu çıkarılmasının lokal ve sistemik nüks ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuca rastlanmadı ($p=.492$, $p=.244$).

Çalışmamıza tek metastatik lenf nodu varlığının genel sağkalımla ilişkisi değerlendirilmek üzere tek metastatik lenf nodu olan Evre III 16 hasta dahil edildi. Metastatik lenf nodu olan hastaların genel sağkalım süresi 107.1 ay iken, metastatik lenf nodu olmayanların genel sağkalım süresi 127.3 ay olarak görüldü. Bu hastaların metastatik lenf nodu olmayan hastalarla karşılaştırılmasında 2 yıllık genel sağkalımda anlamlı farklılık görülmedi. Bu hastalardan 3’ünde lokal nüks görülürken, 5’inde sistemik nüks görüldü.

Kolon kanserli hastaların % 3-9'unda tümörün sebep olduğu perforasyon mevcuttur. Perforasyon sonrası erken müdahale edilmezse batın içine geçen kolon içeriği peritonit, sepsis ve ileri aşamalarda çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Hastaların % 8-24'ü de tıkanmaya ilişkin yakınmalarla başvurur. Obstruksiyon genellikle sol kolonda görülür. Bunda kolon çapının sigmoid kolona doğru giderek daralmasının rolü büyüktür. Bu hastalarda da perforasyonda olduğu gibi acil cerrahi işlem yapılması gereklidir. Bu hastalarda cerrahi sonrası komplikasyon gelişme riski ve mortalite oranları daha yüksektir. Kolorektal kanserlerde acil cerrahi varlığı, prognostik faktör kabul edilmektedir ve daha yüksek nüks oranları ile azalmış sağkalımla ilişkilidir.

Çalışmamızda acil cerrahi gereksinimi olan 29 hastanın 2 yıllık sağkalımı incelendiğinde acil cerrahi gereksinimi olmayan hastalarla anlamlı farklılık saptanmadı ($p=.920$). Acil cerrahi gereksinimi olan 6 hastada nüks görüldü (lokal nüks için $p=.610$, sistemik nüks $p=.874$).

Tümör boyutunun 2 yıllık genel sağkalım ve lokal nüks üzerine etkisini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlenmedi (Medyan 5 cm). Fakat tümör boyutu 5 cm üzerinde olanlarda sistemik nüks riski 3.9 kat artmış olarak görüldü (HR %95 GA 1.21-13.03).

Saha ve arkadaşlarını yaptığı çok merkezli bir çalışmada da tümör boyutunun prognostik faktörlerle ilişkili olduğu ve sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir[142]. Medyan tümör boyutunun 4,5 cm alındığı başka bir çalışmada büyük tümör boyutuna sahip hastalarda daha yüksek TNM evresi mevcuttu[143].

Kolorektal tümörlerde prognoz ve tedavinin en önemli belirleyicisi hastalığın evresidir. Günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC-Amerika Birleşik Kanser Komitesi) ve Union Internationale Contre Le Cancer (UICC- Uluslararası Kanser Savaş Örgütü) tarafından yapılan TNM evrelemesi sıklıkla kullanılmaktadır.

T evrelemesi kolorektal kanser için prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada Evre II hastalarında, T evresinin arttıkça nüksün arttığı ve T4 hastaların Evre III hastalara benzer klinik sergilediği gösterilmiştir [144].ESMO kılavuzunda perfore pT4 Evre II olan hastalar yüksek risk kabul edilmiş ve adjuvan kemoterapi önerilmiştir[145]. Bizde

çalışmamızda da hastaları T1-T2 ve T3-T4 şeklinde gruplandırarak sağkalım ve nüks oranlarını karşılaştırdık. Gruplar arasında 2 yıllık sağkalım, lokal ve sistemik nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı ($p=.922$, $p=0.826$, $p=0.244$).

Hastalığın klinik evresi kuşkusuz en önemli prognostik faktördür. Tedavi şekli ve kullanılan rejimler evrelere göre farklılık gösterir. 5 yıllık sağ kalım oranları değerlendirildiğinde evre I'de %90, evre II'de %85 , evre III'te %67 ve evre IV'te %14'tür [93]. Çalışmamıza katılan Evre I-II-III hastaların 2 yıllık genel sağkalım ,lokal nüks ve sistemik nüks oranları karşılaştırdık. Evre I den Evre III'e doğru hem genel sağkalım süresinde hem hastalısız sağkalım süresinde azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı. Bu sonucun çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Evre I kolon kanserli hastalarda cerrahi tedavi küratiftir, kemoterapi önerilmez. NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) güncel kılavuzlarında evre II kolon kanserli hastaların yüksek risk özelliklerini taşıyanlar ile Evre III hastalar için adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Evre II kolon kanserli hastalar için tanımlanan bu risk faktörleri 12'den az lenf nodu çıkarılmış olması, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, perforasyon, pozitif cerrahi sınır, obstrüksiyon, kötü diferansiye paterne sahip olmasıdır.

QUASAR çalışması tedavi verilmeden takip edilen hastalara göre, fluorourasil ve folinik asit ile adjuvan kemoterapinin başarılı bir şekilde kanser rezeksiyonu yapılmış ve kemoterapi endikasyonu belirsiz olan kolorektal kanserli hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riskini yaklaşık beşte biri kadar azalttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda adjuvan kemoterapi almayan hastaların 2 yıllık genel sağkalımı %95.6 iken, alan hastalarda %100 idi. Adjuvan kemoterapi almayan grupta sağkalım belirgin olarak azalmıştı ($p=0.47$). Adjuvan kemoterapi alan hastaların (49) 6'sında lokal, 4'ünde sistemik nükse rastlandı. Adjuvan kemoterapi almayan (54) 8 hastada lokal, 8 hastada da sistemik nüks görüldü. Kemoterapi alma öyküsünün nüks üzerinde etkisine rastlanmadı ($p=.555$, $p=.203$). Çalışmamıza dahil edilen Evre II 64 hastanın, 29 (%45)'u adjuvan kemoterapi almıştır. Bu hastaların 5'inde nüks görülürken, adjuvan kemoterapi almayan hastaların 16'sında nüks görülmüştür.

Evre II hastaların tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemli olan ve kolorektal kanserli hastalar için prognostik faktör kabul edilen MIS, 76 hastanın patolojik incelemelerinde olmadığı için değerlendirilemedi.

CEA düzeyleri tek başına anlam ifade etmemekle birlikte, cerrahi öncesi ve sonrası takiplerinde nüks açısından önemlidir. Cerrahi öncesi ve sonrası yüksek CEA düzeyleri azalmış mortalite ve nüks ile ilişkilendirilmiştir. Başbuğ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yüksek CEA ve CA-19.9 değerlerinin azalmış sağkalımla ilişkisi olduğu gösterilmiştir[146]. İki merkezli yapılan başka bir çalışmada da ameliyat öncesi yüksek CEA düzeylerinin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve nükse etke eden bir faktör olduğu gösterilmiştir [147]. Bizim çalışmamızda da cerrahi öncesi CEA düzeyinin 5'ten büyük olması sistemik nüks ile ilişkili bulundu ($p=.011$, HR (%95 GA)=12.54 (1.79-87.54)). Fakat 2 yıllık genel sağkalım ve lokal nüks ile anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı ($p=.556$, $p=.272$).

Sonuç olarak kliniğimizde takip ettiğimiz Evre I-II kolon kanserli hastaların klinik seyrini ve nüks edenlerin özelliklerini saptamak amacıyla prognostik faktörlerin varlığını karşılaştırdık. Genel sağkalım ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde yetersiz lenf nodu çıkarılmasının ve adjuvan kemoterapi almamanın daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu gördük. Lokal nüks için anlamlı sonuç elde edilen özellik olmazken, tümör boyutunun artması ve cerrahi öncesi CEA düzeylerinin yüksekliğinin uzak metastaz riskini artırdığını saptadık. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak saptandı. Genel sağkalım ve nüks ile ilişkili faktörlerin saptanmasının, hastanın tedavi kararında ve klinik seyrinde öngördürücü olacağını düşünmekteyiz. Fakat hasta sayısının azlığı ve mortalite oranının düşük olması çalışmamızı kısıtlayan etmenlerdir. Daha fazla hasta sayısını içeren ve erken evre kolorektal kanserlerde ileri evrelere göre hastalıksız sağkalımın daha iyi ve mortalitenin daha düşük olduğu göz önüne alınarak daha uzun takip sürelerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. ORGANİZATİON, W.H. *Colorectal cancer Source: Globocan 2020*. International agency for research on cancer 2020; Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf.
2. 2. Okyay P. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. Şanlı UA, e.K. and K.B.A.T.K. p.1-6.
3. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2007*. CA Cancer J Clin, 2007. **57**(1): p. 43-66.
4. Compton, C.C., et al., *Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(7): p. 979-94.
5. ORGANIZATION, W.H. *Colorectal cancer Source: Globocan 2020* 2020; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>.
6. Siegel, R.L., et al., *Colorectal cancer statistics, 2020*. CA Cancer J Clin, 2020. **70**(3): p. 145-164.
7. Patel, S.G., et al., *The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2022. **7**(3): p. 262-274.
8. Ö., G., in *Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9: 57-65.
9. D., B., *Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004, 2004
- 10 Kodner IJ, F.R., Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE, *Principles of Surgery (Cerrahinin İlkeleri)*, ed. T.ç.e.G.Ğ.E.t. ed. and Antip. 2004. 1283-1394.
11. Kumar V, R.S., Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş), *Temel Patoloji*, ed. İ.N.T. Kitabevleri. 2000. 505-514.
12. Mármol, I., et al., *Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(1).
13. Thanikachalam, K. and G. Khan, *Colorectal Cancer and Nutrition*. Nutrients, 2019. **11**(1).
14. Siegel, R.L., et al., *Colorectal cancer statistics, 2023*. **n/a**(n/a).
15. *Colorectal cancer facts*. J Ky Med Assoc, 2005. **103**(3): p. 118.
16. White, A., et al., *A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 906.
17. Liang, P.S., T.Y. Chen, and E. Giovannucci, *Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer, 2009. **124**(10): p. 2406-15.

18. Wallace, K., et al., *The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(8): p. 2310-7.
19. Fedirko, V., et al., *Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies*. Annals of Oncology, 2011. **22**(9): p. 1958-1972.
20. Bianchini, F., R. Kaaks, and H. Vainio, *Overweight, obesity, and cancer risk*. The Lancet Oncology, 2002. **3**(9): p. 565-574.
21. Larsson, S.C. and A. Wolk, *Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2007. **86**(3): p. 556-565.
22. Gallagher, E.J. and D. LeRoith, *Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality*. 2015. **95**(3): p. 727-748.
23. Jiang, Y., et al., *Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. European Journal of Epidemiology, 2011. **26**(11): p. 863-876.
24. Yang, J. and J. Yu, *The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get*. Protein Cell, 2018. **9**(5): p. 474-487.
25. Chan, D.S.M., et al., *Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies*. PLOS ONE, 2011. **6**(6): p. e20456.
26. Rothschild, D., et al., *Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota*. Nature, 2018. **555**(7695): p. 210-215.
27. Liang, Q., et al., *Fecal Bacteria Act as Novel Biomarkers for Noninvasive Diagnosis of Colorectal Cancer*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(8): p. 2061-2070.
28. Ng, K., et al., *Prospective study of predictors of vitamin D status and survival in patients with colorectal cancer*. Br J Cancer, 2009. **101**(6): p. 916-23.
29. Rada-Fernandez de Jauregui, D., et al., *Common dietary patterns and risk of cancers of the colon and rectum: Analysis from the United Kingdom Women's Cohort Study (UKWCS)*. Int J Cancer, 2018. **143**(4): p. 773-781.
30. Mattar, M.C., et al., *Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer*. Gastrointest Cancer Res, 2011. **4**(2): p. 53-61.
31. Shah, S.C. and S.H. Itzkowitz, *Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management*. Gastroenterology, 2022. **162**(3): p. 715-730.e3.
32. Yashiro, M., *Ulcerative colitis-associated colorectal cancer*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(44): p. 16389-97.
33. Gillen, C.D., et al., *Crohn's disease and colorectal cancer*. Gut, 1994. **35**(5): p. 651-5.
34. von Roon, A.C., et al., *The Risk of Cancer in Patients with Crohn's Disease*. Diseases of the Colon & Rectum, 2007. **50**(6): p. 839-855.
35. Noguchi, T., et al., *Clinical features and oncological outcomes of intestinal cancers associated with ulcerative colitis and Crohn's disease*. Journal of Gastroenterology, 2023. **58**(1): p. 14-24.

36. Jasperson, K.W., et al., *Hereditary and familial colon cancer*. Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2044-58.
37. Quintero, E., et al., *Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multicenter Cross-Sectional Study*. PLoS Med, 2016. **13**(5): p. e1002008.
38. Syngal, S., et al., *ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(2): p. 223-62; quiz 263.
39. Biller, L.H., S. Syngal, and M.B. Yurgelun, *Recent advances in Lynch syndrome*. Fam Cancer, 2019. **18**(2): p. 211-219.
40. Boland, C.R. and A. Goel, *Microsatellite instability in colorectal cancer*. Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2073-2087.e3.
41. Rodriguez-Bigas, M., et al., *A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting Highlights and Bethesda Guidelines*. Journal of the National Cancer Institute, 1998. **89**: p. 1758-62.
42. Steinke, V., et al., *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(3): p. 32-8.
43. Waller, A., S. Findeis, and M.J. Lee, *Familial Adenomatous Polyposis*. J Pediatr Genet, 2016. **5**(2): p. 78-83.
44. Lynch, H.T. and A. de la Chapelle, *Hereditary colorectal cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(10): p. 919-32.
45. Phen, C. and I. Rojas, *Paediatric polyposis syndromes: burden of disease and current concepts*. Curr Opin Pediatr, 2021. **33**(5): p. 509-514.
46. Rickert, R.R., et al., *Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey*. Cancer, 1979. **43**(5): p. 1847-57.
47. Markowitz, A.J. and S.J. Winawer, *Management of colorectal polyps*. 1997. **47**(2): p. 93-112.
48. Huang, E. and A. Sarin, *Colonic Polyps: Treatment*. Clin Colon Rectal Surg, 2016. **29**(4): p. 306-314.
49. Winawer, S.J., 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**(6): p. 1872-1885.
50. Dworakowska, D. and A.B. Grossman, *Colonic Cancer and Acromegaly*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 390.
51. Dutta, P., et al., *Colonic neoplasia in acromegaly: increased proliferation or decreased apoptosis?* Pituitary, 2012. **15**(2): p. 166-173.
52. Lois, K., et al., *The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines*. Pituitary, 2015. **18**(4): p. 568-74.
53. Sandler, R.S. and D.P. Sandler, *Radiation-induced cancers of the colon and rectum: assessing the risk*. Gastroenterology, 1983. **84**(1): p. 51-7.

54. Sandler, R.S., et al., *A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(10): p. 883-90.
55. Cuzick, J., et al., *Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement*. The Lancet Oncology, 2009. **10**(5): p. 501-507.
56. Burn, J., et al., *Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial*. Lancet, 2011. **378**(9809): p. 2081-7.
57. Zeng, H., et al., *Secondary Bile Acids and Short Chain Fatty Acids in the Colon: A Focus on Colonic Microbiome, Cell Proliferation, Inflammation, and Cancer*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(5).
58. Malki, A., et al., *Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements*. Int J Mol Sci, 2020. **22**(1).
59. Sökmen, S., *Kolorektal Kanserde Moleküler Biyoloji Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2004.
60. Schmitt, M. and F.R. Greten, *The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer*. Nature Reviews Immunology, 2021. **21**(10): p. 653-667.
61. Houlston, R.S., *What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer*. Mol Pathol, 2001. **54**(4): p. 206-14.
62. Brenner, H., M. Kloor, and C.P. Pox, *Colorectal cancer*. The Lancet, 2014. **383**(9927): p. 1490-1502.
63. Sameer, A., *Colorectal Cancer: Molecular Mutations and Polymorphisms*. 2013. **3**.
64. Samuels, Y., et al., *High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers*. Science, 2004. **304**(5670): p. 554.
65. Markowitz, S., et al., *Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability*. Science, 1995. **268**(5215): p. 1336-8.
66. Noffsinger, A.E., *Serrated Polyps and Colorectal Cancer: New Pathway to Malignancy*. 2009. **4**(1): p. 343-364.
67. Popat, S., R. Hubner, and R.S. Houlston, *Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis*. 2005. **23**(3): p. 609-618.
68. Des Guetz, G., et al., *Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis*. Eur J Cancer, 2009. **45**(10): p. 1890-6.
69. Toyoshima, N., et al., *Prevalence of serrated polyposis syndrome and its association with synchronous advanced adenoma and lifestyle*. Mol Clin Oncol, 2015. **3**(1): p. 69-72.
70. Mezzapesa, M., et al., *Serrated Colorectal Lesions: An Up-to-Date Review from Histological Pattern to Molecular Pathogenesis*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(8).
71. Simon, K., *Colorectal cancer development and advances in screening*. Clin Interv Aging, 2016. **11**: p. 967-76.
72. Smith, R.A., et al., *Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening*. 2019. **69**(3): p. 184-210.

73. Nalan Gülşen ÜNAL, F.T., *Risk Temelli Tarama Önerileri ve Cerrahi Yaklaşımlar*, in *Türkiye Klinikleri* 2018. p. 44-51.
74. Burt, R.W., et al., *Colorectal Cancer Screening %J Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2013. **11**(12): p. 1538-1575.
75. Dozois, E.J., et al., *Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome?* *Medicine (Baltimore)*, 2008. **87**(5): p. 259-263.
76. BÜLENT MENTEŞ , S.L., *Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri TÜRKİYE KLİNİKLERİ CERRAHİ DERGİSİ*, 2004.
77. Tzivanakis, A. and B.J. Moran, *Perforated Colorectal Cancer*. *Clin Colon Rectal Surg*, 2020. **33**(5): p. 247-252.
78. Pisano, M., et al., *2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation*. *World J Emerg Surg*, 2018. **13**: p. 36.
79. Konishi, T., et al., *Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome*. *JAMA Oncol*, 2018. **4**(3): p. 309-315.
80. Lee, T., T.Z.J. Teng, and V.G. Shelat, *Carbohydrate antigen 19-9 - tumor marker: Past, present, and future*. *World J Gastrointest Surg*, 2020. **12**(12): p. 468-490.
81. Read, T.E. and I.J. Kodner, *Colorectal cancer: risk factors and recommendations for early detection*. *Am Fam Physician*, 1999. **59**(11): p. 3083-92.
82. Kijima, S., et al., *Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(45): p. 16964-75.
83. McKeown, E., et al., *Current approaches and challenges for monitoring treatment response in colon and rectal cancer*. *J Cancer*, 2014. **5**(1): p. 31-43.
84. Obaro, A.E., D.N. Burling, and A.A. Plumb, *Colon cancer screening with CT colonography: logistics, cost-effectiveness, efficiency and progress*. *Br J Radiol*, 2018. **91**(1090): p. 20180307.
85. Furukawa, H., et al., *Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer*. *Gut*, 2006. **55**(7): p. 1007-11.
86. Assarzadegan, N. and E. Montgomery, *What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing*. *Arch Pathol Lab Med*, 2021. **145**(6): p. 664-677.
87. Wu, X., H. Lin, and S. Li, *Prognoses of different pathological subtypes of colorectal cancer at different stages: A population-based retrospective cohort study*. *BMC Gastroenterology*, 2019. **19**(1): p. 164.
88. Hyngstrom, J.R., et al., *Clinicopathology and Outcomes for Mucinous and Signet Ring Colorectal Adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base*. *Annals of Surgical Oncology*, 2012. **19**(9): p. 2814-2821.
89. Fleming, M., et al., *Colorectal carcinoma: Pathologic aspects*. *J Gastrointest Oncol*, 2012. **3**(3): p. 153-73.

90. Labianca, R., et al., *Colon cancer*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2010. **74**(2): p. 106-133.
91. Anthony S. Fauci, D.L.K., Dan L. Longo, *HARRISON'S Principles of INTERNAL MEDICINE*. 2013. p. 577.
92. Haq, A.I., et al., *The Dukes staging system: a cornerstone in the clinical management of colorectal cancer*. The Lancet Oncology, 2009. **10**(11): p. 1128.
93. Sökmen, S., *Kolorektal Kanserde Prognoz in Türkiye Klinikleri Dergisi* 2004.
94. Mauri, G., et al., *Early-onset colorectal cancer in young individuals*. Mol Oncol, 2019. **13**(2): p. 109-131.
95. Li, Q., et al., *Better long-term survival in young patients with non-metastatic colorectal cancer after surgery, an analysis of 69,835 patients in SEER database*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e93756.
96. Koo, J.H. and R.W. Leong, *Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer*. 2010. **25**(1): p. 33-42.
97. Lipska, M.A., et al., *ANASTOMOTIC LEAKAGE AFTER LOWER GASTROINTESTINAL ANASTOMOSIS: MEN ARE AT A HIGHER RISK*. 2006. **76**(7): p. 579-585.
98. Koo, J.H., et al., *Improved Survival in Young Women With Colorectal Cancer*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2008. **103**(6).
99. Ali, H., *Future incidence and mortality of colorectal carcinoma in the United States: an updated overview of risk factors and preventative measures*. Exploration of Medicine, 2021. **2**(6): p. 455-467.
100. Schneider, N.I. and C. Langner, *Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives*. Cancer Manag Res, 2014. **6**: p. 291-300.
101. Chen, K., et al., *Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer*. Curr Oncol, 2021. **28**(6): p. 5356-5383.
102. Petrelli, F., et al., *Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncology, 2017. **3**(2): p. 211-219.
103. Broman, K.K., C.E. Bailey, and A.A. Parikh, *Sidedness of Colorectal Cancer Impacts Risk of Second Primary Gastrointestinal Malignancy*. Annals of Surgical Oncology, 2019. **26**(7): p. 2037-2043.
104. Primrose, J.N., et al., *Effect of 3 to 5 Years of Scheduled CEA and CT Follow-up to Detect Recurrence of Colorectal Cancer: The FACS Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2014. **311**(3): p. 263-270.
105. N., G., *Tümör Belirleyicileri*. Temel Cerrahi, ed. İ. Sayek. 2004. 581-90.
106. Chen, T.M., Y.T. Huang, and G.C. Wang, *Outcome of colon cancer initially presenting as colon perforation and obstruction*. World J Surg Oncol, 2017. **15**(1): p. 164.
107. Berger, A.C., et al., *Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes*. J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8706-12.
108. Marzouk, O. and J. Schofield, *Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer*. Cancers (Basel), 2011. **3**(2): p. 2767-810.

109. Liebig, C., et al., *Perineural invasion in cancer*. 2009. **115**(15): p. 3379-3391.
110. Yamaguchi, T., et al., *Clinicopathological characteristics and prognostic factors of advanced colorectal mucinous adenocarcinoma*. *Histopathology*, 2012. **61**(2): p. 162-9.
111. Zlobec, I. and A. Lugli, *Prognostic and predictive factors in colorectal cancer*. *J Clin Pathol*, 2008. **61**(5): p. 561-9.
112. Nelson, H., et al., *Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery*. *J Natl Cancer Inst*, 2001. **93**(8): p. 583-96.
113. Başkanlığı, S.T.D.D. *Kolorektal Kanser Klinik Protokolü*. 2019.
114. Buunen, M., et al., *Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(1): p. 44-52.
115. Wells, K.O., et al., *Omission of Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Increased Mortality in Patients With T3N0 Colon Cancer With Inadequate Lymph Node Harvest*. 2017. **60**(1): p. 15-21.
116. Akgül, Ö., et al., *Role of surgery in colorectal cancer liver metastases*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(20): p. 6113-22.
117. Maxiene A.Papadakis, M., J.Stephen McPHEE,MD, *CURRENT Tibbi Tanı ve Tedavi* 2020. 1668-1669.
118. Group, Q.C., *Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study*. *The Lancet*, 2007. **370**(9604): p. 2020-2029.
119. André, T., et al., *Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer*. 2004. **350**(23): p. 2343-2351.
120. Kuebler, J.P., et al., *Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(16): p. 2198-204.
121. Schmoll, H.J., et al., *ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making*. *Annals of Oncology*, 2012. **23**(10): p. 2479-2516.
122. Haller, D.G., et al., *Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer*. 2011. **29**(11): p. 1465-1471.
123. Grothey, A., et al., *Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer*. 2018. **378**(13): p. 1177-1188.
124. Holch, J., S. Stintzing, and V. Heinemann, *Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Standard of Care and Future Perspectives*. *Visc Med*, 2016. **32**(3): p. 178-83.
125. Van Cutsem, E., et al., *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. *Annals of Oncology*, 2014. **25**: p. iii1-iii9.
126. Willett, C.G., et al., *Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma*. 1993. **11**(6): p. 1112-1117.

127. Jr, J.A.M., et al., *Phase III Study of Adjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy Compared With Chemotherapy Alone in the Surgical Adjuvant Treatment of Colon Cancer: Results of Intergroup Protocol 0130*. 2004. **22**(16): p. 3277-3283.
128. INSTITUTE, N.C. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program*. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>.
129. Han-Shiang, C., *Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up*. World J Surg, 1999. **23**(12): p. 1301-6.
130. Schmuck, R., et al., *Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185,967 colon cancer patients*. Langenbecks Arch Surg, 2020. **405**(1): p. 71-80.
131. Akkoca, A.N., et al., *TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma*. Int J Clin Exp Med, 2014. **7**(9): p. 2828-35.
132. Park, Y., et al., *Association of Family History With Cancer Recurrence, Survival, and the Incidence of Colorectal Adenoma in Patients With Colorectal Cancer*. J Cancer Prev, 2019. **24**(1): p. 1-10.
133. Li, P., et al., *Association between family history and prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Transl Cancer Res, 2022. **11**(1): p. 124-133.
134. Warschkow, R., et al., *Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients*. BMC Cancer, 2016. **16**: p. 554.
135. Lim, D.R., et al., *Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection: Which side is better outcome?* Medicine (Baltimore), 2017. **96**(42): p. e8241.
136. Yuan, H., et al., *Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2017. **8**(28): p. 46565-46579.
137. Kataoka, M., et al., *Impact of Lymphovascular Invasion in Patients With Stage II Colorectal Cancer: A Propensity Score-matched Study*. In Vivo, 2021. **35**(1): p. 525-531.
138. Poeschl, E.M., et al., *Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(21): p. e358-60; author reply e361-2.
139. KILIÇ, S. and D.J.E.G. AYDIN, *Evre 2 kolon tümörlerinde klinikopatolojik faktörlerin sağkalımla ilişkisi*. **28**(2): p. 47-51.
140. Aan de Stegge, W.B., et al., *The Evaluation of More Lymph Nodes in Colon Cancer Is Associated with Improved Survival in Patients of All Ages*. PLoS One, 2016. **11**(5): p. e0155608.
141. Chang, G.J., et al., *Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(6): p. 433-41.
142. Saha, S., et al., *Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base*. Am J Surg, 2015. **209**(3): p. 570-4.
143. Kornprat, P., et al., *Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal*. Am J Clin Oncol, 2011. **34**(1): p. 43-9.

144. Quah, H.-M., et al., *Identification of Patients with High-Risk Stage II Colon Cancer for Adjuvant Therapy*. Diseases of the Colon & Rectum, 2008. **51**(5): p. 503-507.
145. Argilés, G., et al., *Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2020. **31**(10): p. 1291-1305.
146. Basbug, M., et al., *Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in patients with colorectal cancer*. 2011. **58**(106): p. 400.
147. Baqar, A.R., et al., *The role of preoperative CEA in the management of colorectal cancer: A cohort study from two cancer centres*. International Journal of Surgery, 2019. **64**: p. 10-15.



ÖZET

KÜLEKÇİ K. Evre I-II Kolon Kanseri Olan Hastalarda Klinik Seyir ve Nüks İle İlişkili Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Konya, 2023

Kolon kanserleri dünya genelinde her iki cinsiyette de en sık görülen kanserlerdendir. Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada kolon kanseri olan hastaların klinik seyrini ve nüks oranını etkileyen prognostik ve prediktif faktörler saptanmıştır. Biz de bu çalışmamızda bu faktörlerin kendi kliniğimizde takip edilen Evre I-II kolon kanseri tanımlı hastaların prognoz ve nükse olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bu araştırmaya, cerrahi tedavi uygulandıktan sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümüne Eylül 2012-Eylül 2022 tarihleri arasında başvuran, klinik evresi I-II olan 104 hasta dahil edildi. Çalışmaya metastatik lenf nodu varlığının prognostik faktörlerle karşılaştırılması yapılması amacıyla tek lenf nodu metastatik olan Evre III hastalar da dahil edildi. Evrelemede TNM sınıflaması kullanıldı. Prognostik risk faktörü olarak yaş, cinsiyet, aile öyküsü, acil cerrahi varlığı, kitle lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, metastatik lenf nodu varlığı, mikrosatellit instabilite, CDX2 pozitifliği, klinik evre, adjuvan kemoterapi alma öyküsü, cerrahi öncesi CEA düzeyi değerlendirildi. Lokal ve sistemik nüks varlığı ile sağkalım açısından takip süreleri kaydedildi.

Genel sağ-kalım süresi (OS) 35.5 ay olarak görüldü. Genel sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde cerrahi sırasında çıkarılan lenf nodu sayısına göre yapılan gruplamada, lenf nodu sayısı 12'den az olanlarda genel sağ-kalım süresinin, lenf nodu sayısı 12'den büyük oranlara göre daha az olduğu saptandı ($p=.001$). Adjuvan kemoterapi alma durumuna göre hastalar genel karşılaştırıldığında adjuvan kemoterapi alan grupta genel sağ-kalım süresinin daha uzun olduğu görüldü ($p=.047$).

Tümör boyutu 5 cm'den büyük olan hastalarda sistemik nüks riski 3.9 (HR %95 GA 1.21-13.03) kat artmış bulunurken, cerrahi öncesi CEA düzeyi 5'ten büyük olanlarda bu risk 12.5 (HR %95 GA 1.79-87.54) kat olarak bulundu. Bakılan özellikler ile lokal nüks arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda prognostik faktörleri doğrulayan bazı sonuçlara ulaşılmış olsa da daha net bilgiler elde edilmesi için daha çok hastanın dahil edildiği, genel ve hastalıksız sağ-kalımın değerlendirilebilmesi için, erken evre kolon kanseri hastalarının, daha uzun yaşam sürelerine sahip olduğu göz alınarak, takip sürelerinin daha uzun olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, lokal nüks, sistemik nüks

ABSTRACT

KÜLEKÇİ K. Evaluation of Prognostic Factors Associated with Clinical Course and Relapse in Patients with Stage I-II Colon Cancer.

**Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, A
Specialization Thesis in Medicine.**

Konya, 2023

Colon cancer is a prevalent form of cancer that affects both men and women worldwide. Numerous studies have identified prognostic and predictive factors that impact the relapse rate and clinical progression of patients with colon cancer. The objective of this study is to assess the prognosis of patients with stage I-II colon cancer in our clinic, while considering various factors and their influence on relapse. The study included a total of 104 patients who sought treatment at Selçuk University Medical School Medicine Oncology Department between September 2012 and September 2022, following surgical intervention.

The study included stage III patients with a single metastatic lymph node to compare the impact of metastatic lymph node presence with prognostic factors. TNM classification is used in staging. The recorded variables for survival analysis, in relation to the occurrence of local and systemic recurrence, encompassed age, gender, family history, previous emergency surgeries, tumor location, tumor size, degree of tumor differentiation, lymphovascular and perineural invasion, presence of metastatic lymph node, microsatellite instability, CDX2 positivity, clinical stage, history of receiving adjuvant chemotherapy, and pre-surgical CEA level.

Overall survival was calculated as 35.5 months. When grouping patients according to the number of lymph nodes removed during surgery, it was found that overall survival time for those with a lymph node count less than 12 was shorter than those with more than 12 nodes when factors affecting overall survival were evaluated ($p = 0.001$). When comparing the patients who received adjuvant chemotherapy to the general population, the overall survival time was longer in the group receiving adjuvant chemotherapy ($p = 0.047$).

In patients with a tumor size greater than 5 cm, the risk of systemic recurrence was found to be increased 3.9 times (HR 95% CI 1.21-13.03). Additionally, for patients with a pre-surgical CEA level greater than 5, this risk was found to be 12.5 times higher. No significant relationship was found between the observed features and local recurrence.

Even though our study has yielded some results confirming prognostic factors, it is necessary to conduct studies involving a larger number of patients and longer follow-up times. This is important to obtain clearer information, considering the greater uniformity of mortality and better disease-free survival time observed in early stage colorectal cancers compared to advanced stages.

Keywords: Colon Cancer, Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, Systemic Recurrence