



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERDE NORMAL VE YÜKSEK
PREOPERATİF CEA/CA 19-9 DÜZEYLERİ İLE
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE NÜKS
ARASINDAKİ İLİşKİNİN ARAşTIRILMASI**

Dr. Burak UÇANER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERDE NORMAL VE YÜKSEK
PREOPERATİF CEA/CA 19-9 DÜZEYLERİ İLE
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE NÜKS
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Burak UÇANER

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Rahman ŞENOCAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgisi, çalışma azmi ve deneyimleri ile her daim desteklerini esirgemeyen sayın dekanımız Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesini bizlerden esirgemeyen eğitim ve idari sorumlumuz Prof. Dr. Kerim Bora YILMAZ'a,

Tezimin konusunun belirlenmesinden başlayarak bütün aşamalarda desteğini benden esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Rahman ŞENOCAK'a,

İhtisasa başladığım ilk günden bu yana desteğini, cerrahi tecrübesini ve hoşgörüsünü benden hiçbir şekilde esirgemeyen, bana bu mesleği sevdiren ve yetişmemde katkısı olan çok değerli abim Doç. Dr. Oğuz HANÇERLİOĞULLARI'na,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm hocalarıma, uzman abilerime, ablalarım ve asistan kardeşlerime,

Servis, poliklinik, endoskopi ünitesi ve ameliyathanede beraber çalıştığımız tüm yardımcı sağlık personeline ve tüm çalışanlara,

Beni bu günlere getiren, yetiştiren ve her zaman yanımda olan sevgili anne ve babama,

Bana hep destek olan sevgili eşim Dr. Fatma Nur ARACIER UÇANER'e,

En derin duygularla teşekkür ederim...

Mesleki deneyimlerini, hoşgörüsünü ve abiliğini benden hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli abim Doç. Dr. Yaşar Subutay PEKER'e şükranlarımı sunuyorum.

Nur içinde yat abim!

Dr. Burak UÇANER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOLON ANATOMİSİ.....	3
2.2. REKTUM ANATOMİSİ.....	6
2.3. KOLON VE REKTUM HİSTOLOJİSİ	7
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	8
2.5. ETİYOLOJİ	9
2.6. KOLOREKTAL KANSERİN BELİRTİ VE BULGULARI	10
2.7. KOLOREKTAL KANSERLERDE TANI VE TARAMA TESTLERİ.....	10
2.7.1. Kolorektal Kanser Tanı ve Takibinde CEA ve CA 19-9'un Yeri ve Önemi	11
2.8. KOLOREKTAL KANSERDE EVRELEME.....	12
2.9. KOLOREKTAL KANSER TEDAVİSİ.....	15
2.10. KOLOREKTAL KANSER PROGNOZU	17
3. MATERYAL VE METOT.....	19
3.1. ÇALIŞMANIN DİZAYNI VE AKIŞI	19

3.2. ETİK KURUL.....	20
3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR.....	47



KISALTMALAR

AJCC	: Amerika Kanser Komitesi
ASA	: Amerika Anestezistler Derneği
BSO	: Bilateral salpingooferektomi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Kanser antijen 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CRP	: C- reaktif protein
KC	: Karaciğer
KRK	: Kolorektal kanser
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSI	: Mikrosatellit instabilite
MSS	: Mikrosatellit stabilite
OS	: Overall survival (Hayatta kalma)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PLT	: Platelet
RF	: Radyofrekans ablasyon
TAH	: Total abdominal histerektomi
BSO	: Bilateral salpingooferektomi
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
WBC	: Beyaz küre

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1:	Primer tümör evrelemesi (TNM)	13
Tablo 2.2:	Rejyonel lenf nodları (N).....	13
Tablo 2.3:	Uzak metastaz durumu (M)	14
Tablo 2.4:	TNM Evreleme Sistemi.....	14
Tablo 4.1:	Gruplarının Demografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.2:	Tümör Belirteç Gruplarının Operasyon Tipi, Açık/Laparoskopik ve İleostomi/Kolostomi Açılma Açısından Karşılaştırılması	23
Tablo 4.3:	Tümör Belirteç Grupları İlave Ameliyat ya da İşlem, Neoadjuvan KRT, Acil - Elektif - Stent Sonrası ve Bt/Mr/Pet'de Karaciğer - Periton Metastazı Açısından Karşılaştırılması	25
Tablo 4.4:	Tümör Belirteç GruplarınınPreoperatif Kan Değerleri ve Postoperatif CRP Açısından Karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.5:	Tümör Belirteç Gruplarının Hastanede Yatış Süresi, Komplikasyon Durumu, Clavien Dindo tipi, Mortalite ve Obstruksiyon Açısından Karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.6:	Tümör Belirteç Gruplarının Tabloda Yer Alan Değişkenler Açısından Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.7:	Tümör Belirteç Gruplarının Tümör yeri, Tümörün Çevresel Sınıra Uzaklığı, Tümör Makroskopik Tipi ve Tümör Tipi / Eşlik Eden Komponent Açısından Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.8:	Tümör Belirteç Gruplarının Diferansiyasyon, Budding, Lenfovasküler invazyon, Perinöral invazyon, Perinodal infiltrasyon, Tümör depositi ve Mikrosatellite Açısından Karşılaştırılması	34
Tablo 4.9:	Tümör Belirteç Gruplarının Tümör Evre, T, N Açısından Karşılaştırılması	36
Tablo 4.10:	Tümör Belirteç Gruplarının Nüks Durumu ve İzlem Süresi Açısından Karşılaştırılması.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Kolon Anatomisi.....	4
Şekil 2.2: Kolonun arteriyel beslenmesi.....	5
Şekil 2.3: Kolonun venöz drenajı.....	5
Şekil 2.4: Rektum anatomisi	6
Şekil 2.5: Rektumun arteriyel beslenmesi	7
Şekil 2.6: Sağ hemikolektomi	15
Şekil 2.7: Genişletilmiş sağ hemikolektomi	15
Şekil 2.8: Transvers kolektomi	16
Şekil 2.9: Sol hemikolektomi.....	16
Şekil 2.10: Genişletilmiş sol hemikolektomi	16
Şekil 2.11: Sigmoid kolektomi	16
Şekil 2.12: Total kolektomi.....	16

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1: Tümör belirteç grupları ve reaktif lenf nodu sayısı kutu grafiği	29
Grafik 4.2: Tümör belirteç grupları ve metastatik lenf nodu sayısı kutu grafiği.....	30
Grafik 4.3: Tümör belirteç grupları ve toplam lenf nodu sayısı kutu grafiği.....	30
Grafik 4.4: Tümör belirteç grupları ve nüks oranı grafiği	37



ÖZET

Amaç: Kolorektal kanserde CEA ve CA 19-9 düzeylerinin tanısal ve prognostik olarak klinik yararları tartışmalıdır, ancak preoperatif tümör belirteç düzeyinin bir takım klinikopatolojik parametrelerle yakından ilişkili olabileceği, ilişkiyi konu alan çalışmalarda farklı sonuçların olduğu, CEA ve CA 19-9 düzeylerinin monitörize edilmesinin hastaların menajmanına faydasının olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri ile klinikopatolojik özellikler, nüks ve survi arasında bir ilişki olup olmadığının ortaya konması ve hangi tümör belirtecinin daha belirleyici olabileceği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Kasım 2016- Haziran 2021 yılları arasında çalışma kriterlerine uygun, kolorektal kanser tanısı ile yatırılan ve ameliyat edilen 142 hasta Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve dosya kayıtları üzerinden incelendi. Hastaların demografik, biyokimyasal ve patolojik özellikleri retrospektif olarak araştırıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package Social Sciences) 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı 142 idi. Bu hastaların 83 (%58,5)'ü erkek, 59 (%41,5)'u ise kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $62,95 \pm 7,47$ dir. Yüksek CEA düzeyi olan grupta 23 hasta, yüksek CA 19-9 düzeyi olan grupta 20 hasta, yüksek CEA+CA 19-9 olan grupta 22 hasta ve normal CEA+CA 19-9 olan grupta ise 77 hasta mevcut idi. Preoperatif dönemde yüksek serum CEA + CA 19-9 düzeyleri metastatik lenf nodu sayısı ($p=0,006$), lenfovasküler invazyon durumu ($p=0,001$), tümör alt tipi ($p=0,019$), tümörle invaze bağırsak segmentinin uzunluğu ($p=0,013$), tümör çapı ($p=0,009$), tümör buddingi ($p=0,016$) ve preoperatif CRP düzeyleri ($p=0,014$) ile ilişkili bulundu. Buna karşın tümörün differansiyasyon durumu, tümör evresi, nüks ve mortalite ile serum tümör belirteç düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamasına karşın; preoperatif serum tümör belirteç yüksekliği differansiyasyonun kötü, evrenin ileri ve nüksün daha fazla olduğunu gösterdi.

Tartışma ve Sonuç: CEA düzeyi yüksekliği ile CA 19-9 düzeyi yüksekliğinin hastalığın klinikopatolojik paternini tahmin etmede birbirine karşı bir üstünlüğü yoktur. Ancak; CEA+CA 19-9 düzeyinin yüksek olması klinikopatolojik patern açısından daha ileri bir patolojiye; normal olması ise hastalığın daha ılımlı olacağına işaret eder. Hastalığın prognozunda önemli bir belirteç olan hastalık nüksü ve OS hususunda prediktiktif değildir. Preoperatif serum tümör belirteç düzeyi yüksekliği, neoadjuvan/adjuvan KRT'ye karar verme açısından ve ileri evre kanserde daha agresif tedavi uygulanması açısından göz önüne alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, karsinoembriyonik antijen (CEA), kanser antijen 19-9 (CA 19-9)

ABSTRACT

Investigation of The Relationship Between Normal and High Preoperative Cea/Ca 19-9 Levels and Clinicopathological Features and Recurrence in Colorectal Cancer

Introduction: Colorectal cancer is an important health problem that threatens the society due to its high prevalence and high mortality. Early diagnosis and treatment with a multidisciplinary approach in colorectal cancers are important in the prognosis of the disease. In our study, we investigated the effect of serum CEA and CA 19-9 levels measured in the preoperative period on the clinicopathological features of colorectal cancer.

Material And Methods: In this study, 142 patients who were hospitalized and operated on with the diagnosis of colorectal cancer between November 2016 and June 2021 in the General Surgery Clinic of the Health Sciences University Gülhane Training and Research Hospital were examined through the Hospital Information Management System (HIMS) and file records. Demographic, biochemical and pathological characteristics of the patients were investigated retrospectively. SPSS (Statistical Package Social Sciences) 22.0 statistical package program was used for the statistical evaluation of the data.

Results: The number of patients included in our study was 142. Of these patients, 83 (58.5%) were male and 59 (41.5%) were female. The mean age of the patients included in the study was 62.95 ± 7.47 . There were 23 patients in the group with high CEA level, 20 patients in the group with high CA 19-9 level, 22 patients in the group with high both tumor markers, and 77 patients in the group with both tumor markers as normal. According to the results of our study, it was found that serum CEA and CA 19-9 levels higher than normal in the preoperative period had significant effects on the length of the intestinal segment, tumor diameter, tumor budding, the number of metastatic lymph nodes, lymphovascular invasion status, and CRP level measured in the preoperative period. On the other hand, in our study, no significant difference was found between the differentiation status of the tumor, tumor stage,

disease recurrence and mortality, and serum tumor marker levels, which are important markers in evaluating the prognosis of colorectal cancer.

Discussion and Conclusion: According to the data of our study, serum tumor markers CEA and CA 19-9 levels give us important information about the prognosis of colorectal cancer in the preoperative period. When the group with high CEA level is compared with the group with high CA 19-9 level, there is no significant superiority of the groups over each other in estimating the prognosis of the disease. However; The prognosis of the group with high levels of both markers is worse when compared to the other groups. In addition, when the clinicopathological data of patients with normal tumor marker levels are considered, it is observed that the groups with high tumor marker levels have a better prognosis. Despite all this, there is no significant difference according to the data of our study in terms of disease recurrence and mortality, which are important markers in the prognosis of the disease. In addition, according to the data of our study, no significant result could be reached between the preoperative serum tumor marker level and the patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy.

Key Words: Colorectal cancer, carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 19-9 (CA 19-9)

1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler dünyada en çok gözlenen kanserler arasında üçüncü sırada, kansere bağlı ölümlerde ise dördüncü sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri incelendiğinde dünya genelinde yılda yaklaşık 1 milyon yeni kolorektal kanser tanısı konmaktadır. Kolorektal kanserlerin 2/3 ü daha çok gelişmiş ülkelerde gözlenmektedir. Kolorektal kanserlerin en sık yerleşim yeri rektum; ikinci en sık yerleşim yeri ise sigmoid kolondur (1).

Kolorektal kanserlerin tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapi, alternatif olarak da adjuvan tedavi uygulanabilmektedir. Kanser tanısında ve ameliyat sonrası hasta takibinde yol gösterici olması açısından çeşitli tümör belirteçleri kullanılabilmektedir (2). Karsino embriyonik antijen (CEA) bir onkofetal tümör belirteçidir ve vakaların %70 ' inde tanı koyma sürecinde tümör belirteci olarak önem arz etmektedir. Aynı şekilde kanser antijen 19-9 (CA 19-9) düzeyi de kolorektal kanserlerde en yaygın olarak kullanılan tümör belirteçlerinden biridir (3). Ayrıca, CEA ve CA 19-9 düzeyleri gastrointestinal sistemin diğer tümörlerinde ve metastazlarında da yükselebilmektedir.

Kolorektal kanserde prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın patolojik evresidir. Tümörün invazyon derinliği, lenf nodu tutulum durumu ve uzak metastaz varlığı ile hastalığın prognozu arasında önemli ilişki vardır. Tümörün histopatolojik evresine ek olarak; tümörün histolojik diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler, küçük damar, perinöral ve perinodal invazyon durumu, preoperatif tümör durumu da hastalığın prognozunu etkileyen faktörler arasında sayılabilir (4).

Kolorektal kanserde CEA ve CA 19-9 düzeylerinin tanısallık ve prognostik olarak klinik yararları tartışmalıdır, ancak bazı çalışmalarda preoperatif tümör belirteç düzeyinin bir takım klinikopatolojik parametrelerle yakından ilgili olduğu gösterilmiştir (4). Kolorektal kanserde, tümör lokalizasyonuna göre de tümör belirteç yükseklik oranı değişiklik gösterebilmektedir. Çıkan kolon tümörlerinde; diğer lokalizasyonlarda bulunan kolorektal kanserlere göre daha yüksek oranda serum tümör belirteci ölçüldüğü gösterilmiştir. (5). M1 hastalarda %40 oranında tümör belirteç yüksekliği görülmeye karşın; M0 hastalarda yaklaşık %15 oranında tümör belirteç

yüksekliği gözlenmiştir. Yaş, cinsiyet ve tümör cinsinin de tümör belirteç oranlarını etkileyebileceği gösterilmiştir (6). Tümör alt tipleri açısından iyi diferansiye kanserlerde %10 oranında tümör belirteç yüksekliği gözlenirken; kötü diferansiye kanserlerde %30 oranında tümör belirteç yüksekliği saptanmıştır (7).

Kolorektal kanserde CEA sensivitesinin tümör evresinin ilerlemesiyle arttığı, tümörün lenf nodlarına yayılması ile serum CEA konsantrasyonunun hastaların %50'sinde yükseldiği ve uzak metastaz durumunda ise hastaların %75'inde arttığı gösterilmiştir (8). Yüksek preoperatif serum CA 19-9 düzeyleri ile kötü prognoz arasında hastalık evresine bağlı olarak bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin CEA'dan daha etkili olabileceği gösterilmiş olsa da aksini gösteren çalışmalarda CA 19-9 'un bu etkisinin sınırlı olduğu belirtilmiştir. Ek olarak, CEA ve CA 19-9 düzeyleri yüksek hastalarda 5 yıllık survinin daha düşük olabileceği raporlanmıştır (8).

Ancak tümör belirteçleri ve klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişkiyi konu alan çalışmalarda farklı sonuçların olduğu, CEA ve CA 19-9 düzeylerinin tanıda ve CA 19-9'un ise ameliyat sonrası hasta takibindeki yararının tartışmalı olduğu gözlenmektedir. Dolayısıyla, tümör belirteçlerinin monitorize edilip edilmemesinin kolorektal kanserli hastaların menanjmanında herhangi bir klinik faydasının olduğu konusu belirsizdir. Preoperatif tümör belirteç düzeyi tarama testi olarak ya da tanı koydurucu amaçla kullanılması önerilmemekle beraber hastalığın yayılımı hakkında ipuçları elde edilmesinde kullanılabilir. Bu çalışmada preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri ile klinikopatolojik özellikler, nüks ve survi arasında bir ilişki olup olmadığının ortaya konması, ek olarak hangi tümör belirtecinin daha etkin olabileceği araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLON ANATOMİSİ

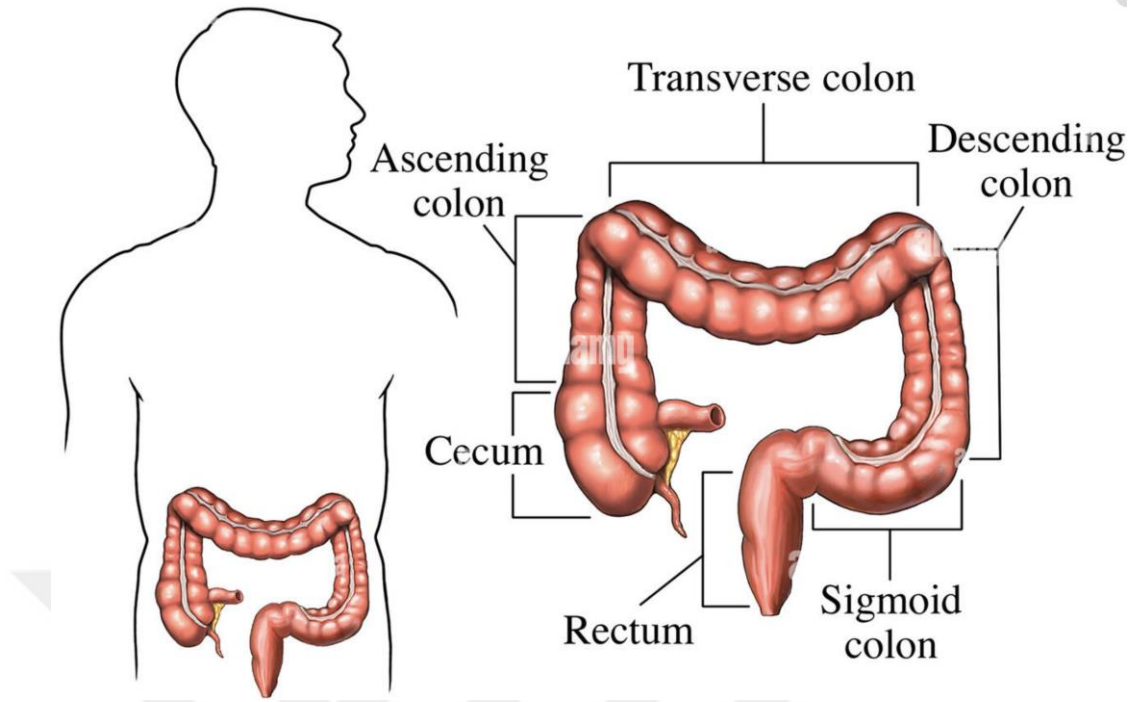
Kalın bağırsak sindirim sisteminin son kısmını oluşturan, yaklaşık 150 cm uzunluğunda, tubuler bir yapıdır. Anatomik olarak başlıca çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum bölümlerinden oluşmaktadır (Şekil 1).

Rektum ise sigmoid kolondan sonra devam eden kalın bağırsak bölümünü oluşturur ve sakral promontoryum seviyesinde başlangıç gösterir. Rektum anüste sonlanır ve uzunluğu yaklaşık 15 cm'dir.

Çıkan kolonun transvers kolonla birleştiği nokta hepatic fleksura olarak adlandırılır ve karaciğer ile komşuluğu vardır. İnen kolon ve transvers kolonun birleştiği nokta ise splenic fleksura olarak adlandırılır ve dalak ile komşuluğu vardır. Yaklaşık olarak; çıkan kolon 15 cm, transvers kolon 45 cm, inen kolon 25 cm ve sigmoid kolon 40 cm uzunluktadır. Kolonun en geniş yeri ortalama 7,5 cm çapı olan çekum iken; en dar yeri ise çapı ortalama 2,5 cm olan sigmoid kolon bölümüdür (9).

Çıkan kolon ve inen kolon retroperitoneal yerleşimli iken; çekum, transvers kolon ve sigmoid kolon kısımları intraperitoneal yerleşimli organlardır (10).

Kolon ve rektumun duvarını ise; en içte mukoza tabakası olmak üzere, içten dışa doğru olarak submukoza, sirküler ve longitudinal kas tabakası ve en dışta ise serozal katman vardır. Kas liflerinin yoğunlaşması neticesinde apendiks vermiformis seviyesinden başlayıp; rektuma kadar devam eden tenia coli denilen yapılar mevcuttur (11).



Şekil 2.1: Kolon Anatomisi

Kolonun beslenmesi superior mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arter (İMA)'ın dalları aracılığı ile olmaktadır. Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3'lük kısmı SMA aracılığı ile kanlanırken; transvers kolon 1/3'lük distalde kalan kısım, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumun üst 1/3'lük kısmı ise İMA aracılığı ile kanlanmaktadır (Şekil 2).

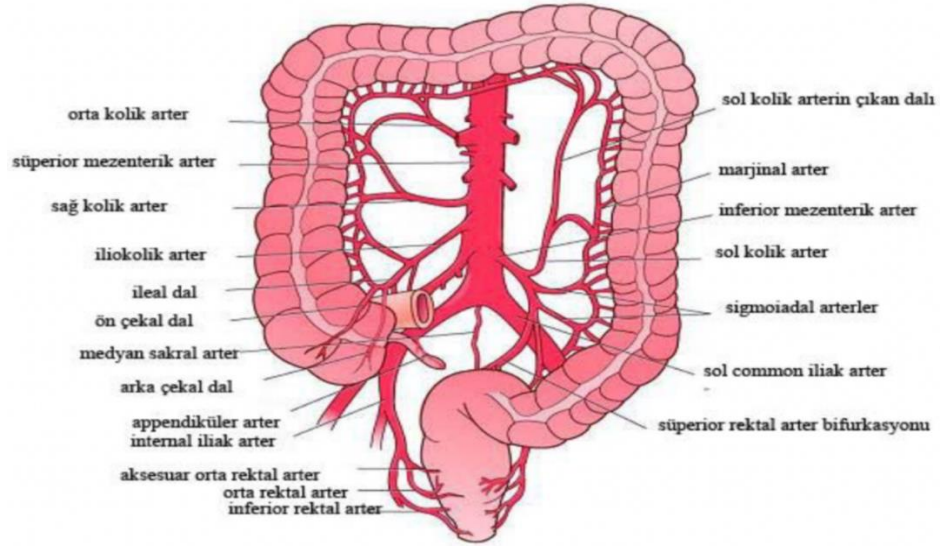
Kolonu besleyen damarların kolon boyunca seyrederken oluşturduğu anastomoza Drummond'un marginal arteri denmektedir. Riolan arkı ise SMA ile İMA arasında oluşan anastomozu tanımlamaktadır. Bu arklar sayesinde kolonun beslenmesi güçlendirilmiştir. Ancak bunlara rağmen splenik fleksurada (Griffith noktası) ve rektosigmoid bileşkede (Sudeck noktası) kolonda kanlanmanın en zayıf olduğu iki bölgedir.

Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun venöz drenajı superior mezenterik ven aracılığı ile yapılmaktadır. Sigmoid kolon, inen kolon ve proksimal rektum kısmının venöz drenajı ise inferior mezenterik ven aracılığı ile yapılmaktadır (12) (Şekil 3).

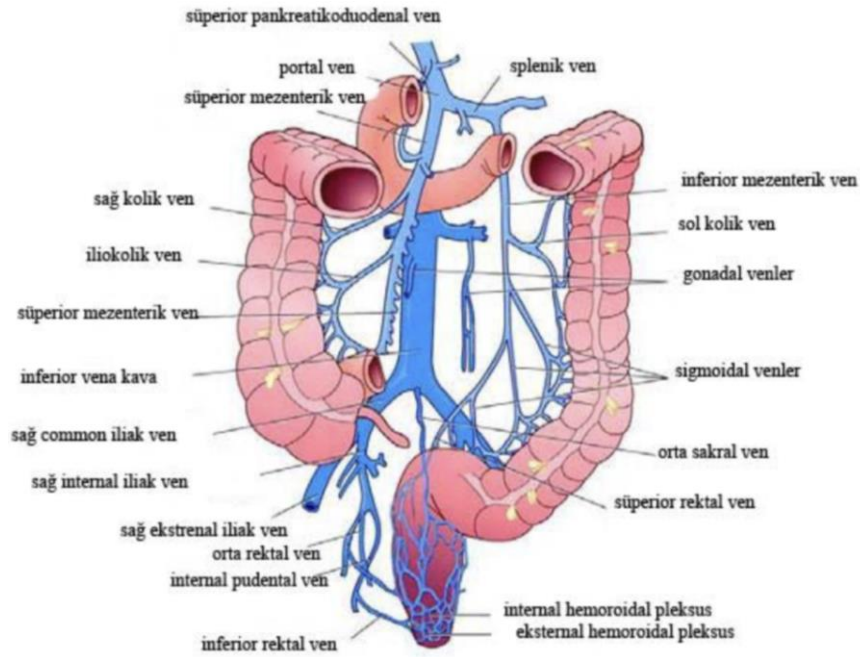
Kolonun inervasyonu otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Sempatik inervasyon T7-12 den çıkmaktadır. Parasempatik inervasyon ise çıkan

kolon için vagustan, inen kolon için ise L1-3 seviesindeki sinir lifleri aracılığı ile olmaktadır (13).

Kolonun lenfatik drenajı submukoza ve muskularis mukozada bulunan lenfatik kanallar aracılığı ile yapılmaktadır. Lenfatik drenaj genel olarak epikolik, parakolik ve prinsipal ganglionlarda toplandıktan sonra venöz sisteme drene olmaktadır.



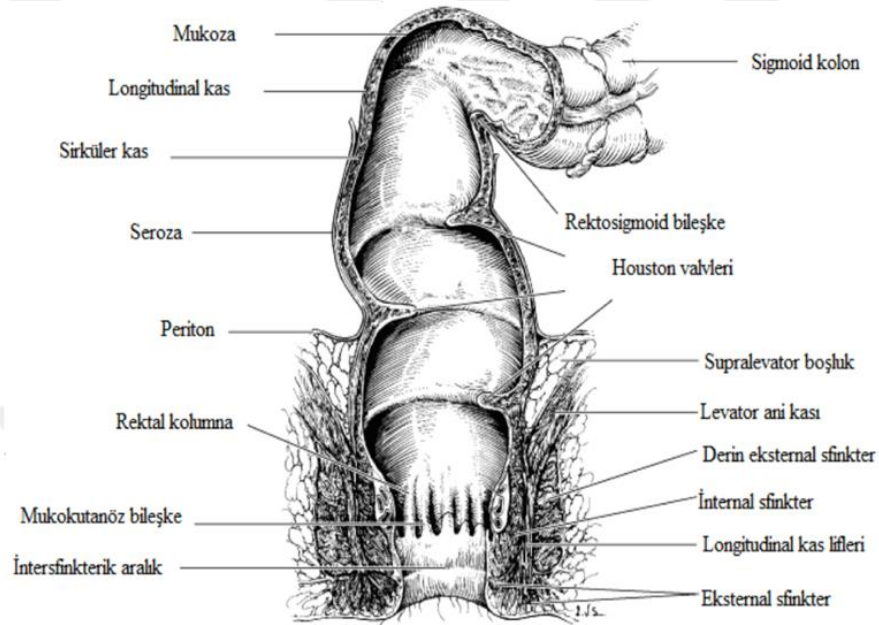
Şekil 2.2: Kolonun arteriyel beslenmesi



Şekil 2.3: Kolonun venöz drenajı

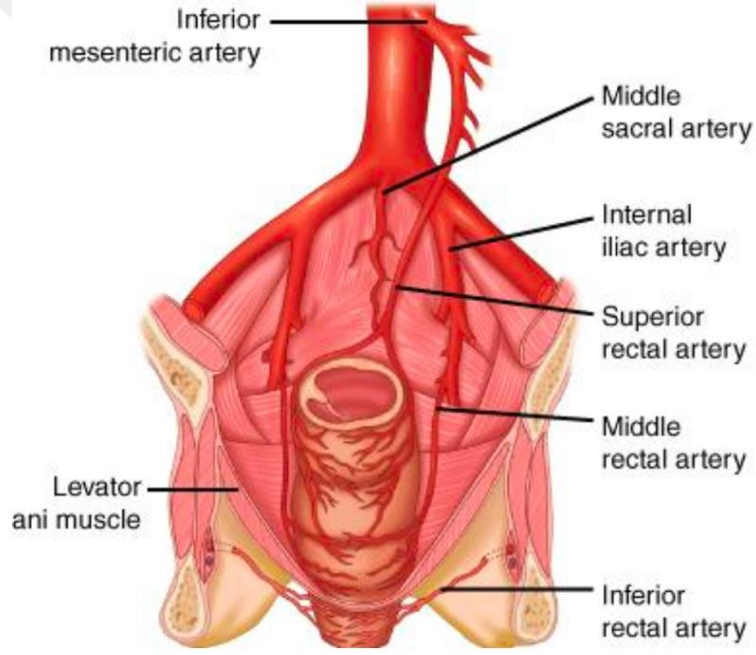
2.2. REKTUM ANATOMİSİ

Yaklaşık 15 cm uzunluğunda olan rektum sakral promontorium hizasından başlayıp; anal kanala kadar devam etmektedir (Şekil 4). Üst rektum hem anterior yüzden hem de lateral yüzden peritonla kaplı olmasına karşın; orta rektum kısmı sadece anterior yüzünden peritonla kaplıdır. Alt rektumda ise periton bulunmamaktadır. Rektumun Denonvillier ve Waldeyer olmak üzere iki fasyası bulunmaktadır. Waldeyer fasyası sakrumdaki damar ve sinirleri içerirken; Denonvillier fasyası ise ekstrapéritoneal fasyanın ön kısmında yer almaktadır (10).



Şekil 2.4: Rektum anatomisi

Rektumun kanlanmasına bakıldığında üst rektum inferior mezenterik arterin dalı olan superior rektal arter tarafından, orta rektum internal iliak arterin bir dalı olan orta rektal arter tarafından; alt rektumun kanlanması ise internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arterin dalı olan alt rektal arterden sağlanır (Şekil 5).



Şekil 2.5: Rektumun arteriyel beslenmesi

Rektumun venöz drenajı superior rektal venin inferior mezenterik vene drenajı ile sağlanır. Orta ve inferior rektal ven internal iliak vene dolaylı olarak da vena cava inferiora drene olmaktadır. Üst rektumun venöz drenajı portal sisteme olmaktadır.

Rektumu otonom sinir sistemi inerve etmektedir. Parasempatik komponenti sakral parasempatik sinirler kanalıyla olmaktadır. S2-4 sinirler parasempatik komponenti oluşturmaktadır. Bu sinir pleksusu rektum, internal anal sfinkter, mesane gibi yapıları inerve etmektedir.

2.3. KOLON VE REKTUM HİSTOLOJİSİ

Kolon ve rektumun histolojisi incelendiğinde en iç tabaka olarak mukoza yer almaktadır. İçten dışa doğru submukoza, muskularis propria ve en dış tabaka olarak da seroza tabakası yer almaktadır. Mukoza tabakası lenf ve kan damarlarından zengindir. Submukoza tabakası da lenf ve kan damarlarından zengin olmasından başka Meissner pleksusu da denilen submukozal sinir pleksusu yapısını içermektedir. Muskularis propria tabakası ise sirküler ve longitudinal kas yapısı içeren ve Auerbach pleksusu da denilen myenterik sinir pleksusunu içermektedir. En dış tabaka olan seroza tabakası

ise kolonun intraperitoneal olduğu alanlarda gözlenmektedir. Üst rektumda da seroza tabakası mevcut olup; orta ve alt rektumda serozal tabaka bulunmayıp skuamöz epitel mevcuttur (14).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Kolon ve rektum kanserleri Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserler arasında üçüncü sırada yerini almaktadır (15). Kolon ve rektum kanserlerinin insidansı ve mortalite oranları dünya genelinde farklılık oluşturmaktadır. Bunun yanında kolorektal kanserlerin insidans ve mortalite oranları incelediğinde erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek olduğu gözlenmektedir (15).

Son yıllarda kolorektal kanserlerin anatomik olarak dağılımında değişiklikler olmuştur. Sağ kolon ve daha çok çekum kanserleri oransal olarak artış göstermiştir. Şöyle ki; bunda şüphesiz teknolojik gelişmelerdeki pozitif yöndeki ivmelenmenin ve tarama tetkiklerinin artmasının katkısı büyük olmuştur. Sol kolon yerleşimli kanserleri tespit etmede kolonoskopi daha etkili olduğu için kolorektal kanserlerin dağılımına etki etmiş olabilir. Bu duruma yetersiz yapılan bağırsak temizliği ve kolonoskopide çekumu görmenin daha zor olması da etkili olmuş olabilir (16).

Sporadik kolorektal kanserlerde yaş önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Kolorektal kanser insidansı 40-50 yaşlar arasında önemli ölçüde artmaya başlar ve sonraki yaşlarda da risk artarak devam eder. Bu artış oranı incelendiğinde 50 yaşın altındaki insanlarda 50 yaşın üzerine göre daha yüksek bir artış olduğu Amerika Birleşik Devletleri verilerinden anlaşılmaktadır (17,18). Özellikle de rektum ve sol kolon kanserinde 50 yaş altındaki popülasyonda artış gözlenmektedir. Bu durumda yaşam tarzı, beslenme, çevresel faktörler ve genetik faktörlerin etkili olabileceği belirtilmiştir (19).

Kolorektal kanserler sık görülen kanserler arasında yer alması ve kansere bağlı ölümler arasındaki konumu dolayısı ile önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak; kansere yönelik tarama tetkiklerinin yaygınlaşması, teknolojideki ve cerrahideki gelişmelere bağlı olarak hastalığın mortalitesi azalmıştır (20).

2.5. ETİYOLOJİ

Kolorektal kanser gelişiminde birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Bunların arasında en önemli faktörleri genetik ve çevresel faktörler oluşturmaktadır. Literatür bilgileri ışığında yapılan çalışmalarda ileri yaş ve erkek cinsiyette olmak kolorektal kanser gelişimini önemli ölçüde artırmaktadır (21).

Kolorektal kanser etyolojisi araştırılırken kanser ile ilişkili sendromik hastalıkların ortaya konulması hem diğer organ tutulumlarının öngörülmesi hem de akrabalar arasındaki riskin önceden kestirilip kanser taramasına yönelik gerekli tedbirlerin alınması açısından önem arz etmektedir (22).

Çoğunluğu otozomal dominant olarak kalıtılan sendromik hastalıklar kolorektal kanser gelişimiyle alakalı olabilmektedir. Familial polipozis koli ve Lynch sendromu kolorektal kanser gelişimiyle alakalı olan en yaygın ailesel geçişli hastalıklar arasında sayılabilir. Ancak bu iki hastalığa bağlı olarak gelişen kolorektal kanser oranı tüm kolorektal kanserler arasında yaklaşık %5'lik bir orana sahiptir (23). Erken dönemde gözlenen kolorektal kanserlerde her zaman kalıtsal sendromlar göz önünde bulundurulmalıdır.

İnflamatuvar barsak hastalıkları olan Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığında mukozal tutulum olması nedeniyle kolorektal kanser riski artmaktadır. İnflamatuvar kolit için yapılan tedavilerin kolorektal kanser riskini azaltacağı ve remisyonadaki hastalığın kronik aktif hastalığa göre daha az risk taşıdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (24,25).

Çevresel faktörler ve yaşam tarzına ilişkin değişken faktörlerin de kolorektal kanser gelişmesi riskini etkilediği gösterilmiştir. Şöyle ki; aşırı alkol tüketimi, sigara bağımlılığı, obezite, sebze ve meyvenin az tüketiminin kolorektal kanser gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (26).

Bunların dışında özellikle erken yaşlarda olan abdominopelvik radyasyon maruziyeti, kronik kolonik divertikülozis gibi durumlar da kolorektal kanser gelişim riskini artıran faktörler arasında sayılabilmektedir (14).

2.6. KOLOREKTAL KANSERİN BELİRTİ VE BULGULARI

Kolorektal kanser hastaları genellikle üç farklı tablo şeklinde karşımıza çıkmaktadırlar. Şüpheli semptom ve/veya hastalığa ait belirtiler, herhangi bir semptomu bulunmayan bireylerin rutin yapılan tarama testleri neticesinde saptanması ve perforasyon, tıkanıklık veya kanama gibi acil vaka olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hastaların başvurusundaki semptomları değerlendirildiğinde karşımıza hematokezya, melena, karın ağrısı, herhangi bir sebebe bağlanamayan demir eksikliği anemisi ve bağırsak alışkanlıklarında meydana gelen değişiklikler sayılabilir. Bu bahsi geçen semptomlar arasında en sık semptomlar bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ve rektal kanamadır. Rektal ve abdominal kitle ve karın ağrısı gibi semptomlar daha az görülmektedir (27).

Genel olarak hastalığa ilişkin semptomlar tümörün yerine göre değişkenlik göstermektedir. Sol kolonun çapının sağ kolona göre daha küçük olması hasebiyle sol kolon yerleşimli kanserlerde bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ve tıkanıklık semptomları daha sık gözlenmektedir. Sağ kolona yerleşmiş kanserlerde ise demir eksikliğine bağlı gelişen anemi daha sık olarak gözlenmektedir. Bunlara ek olarak rektosigmoid bölge yerleşimli kanserlerde rektal kanama daha sık olarak gözlenmektedir. Ayrıca rektosigmoid bölge yerleşimli kanserlerde rektal ağrı, rahatlayamama ve dışkılama alışkanlıklarında değişiklikler gözlenebilmektedir.

Özetle kolorektal kanserler; karın ağrısı, rektal kanama, kilo kaybı, diyare, konstipasyon, rektal muayenede ele gelen kitle, anemi ve gaitada gizli kan testinin pozitifliği ile prezente olabilir. Kilo kaybı ve ateş gibi B semptomlarının varlığı ileri evre tümör lehinedir ve kötü prognoz belirtisidir (28).

2.7. KOLOREKTAL KANSERLERDE TANI VE TARAMA TESTLERİ

Kolorektal kanserlerde tanı genellikle semptomlara bağlı olarak ya da tarama amaçlı olarak yapılan alt gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında biyopsi alınması ve histopatolojik inceleme neticesinde konmaktadır. Kolorektal kanser histopatolojisi genellikle adenokarsinom olarak sonuçlanmaktadır.

Şüpheli semptomu olan hastada tanıya yönelik olarak yapılacak ilk inceleme kolonoskopidir. Kolonoskopi kolorektal kanser tanısında en doğru sonuç veren tetkik olmasının yanı sıra çok yönlü de bir tanı yöntemidir. Nitekim kolonoskopi sırasında eş zamanlı olarak histopatolojik inceleme yapılmak üzere biyopsi alınabilmesinin yanı sıra senkron tümör varlığının tespiti açısından da kolonoskopi kıymetli bir tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (27).

Kolorektal kanser tanısında bilgisayarlı tomografi de tanıyı destekleyen bir tetkiktir. Özellikle eksik kolonoskopisi olan hastalarda tanı koyma sürecinde yardımcı olmaktadır. Ayrıca bilgisayarlı tomografi evreleme amacıyla en sık kullanılan tetkik olarak karşımıza çıkmaktadır. Abdominal ultrasonografinin kolorektal kanser tanısında herhangi bir yeri bulunmamaktadır.

Rutin biyokimyasal testlerin tanıda yeri olmamakla beraber sebebi açığlanamayan demir eksikliği anemisi kolorektal kanseri akla getirmelidir.

2.7.1. Kolorektal Kanser Tanı ve Takibinde CEA ve CA 19-9'un Yeri ve Önemi

Karsino embriyonik antijen (CEA) bir onkofetal tümör belirtecidir ve vakaların %70 ' inde tanı koyma sürecinde tümör belirteci olarak önem arz etmektedir. Aynı şekilde kanser antijen 19-9 (CA 19-9) düzeyi de kolorektal kanserlerde en yaygın olarak kullanılan tümör belirteçlerinden biridir (3). Tümör belirteçleri olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijen 19-9 (CA 19-9) kolorektal kanser tanısında hastalığa spesifik olmasa da yüksek çıkması kolorektal kanser şüphesini akla getirmektedir. Bunun yanında CEA ve CA 19-9 bazı benign ve malign patolojilerde de yüksek saptanabilmektedir. Tümör belirteçlerinin hastalığın seyrinde prognostik önemleri de mevcuttur (4).

Karsinoembriyonik antijen (CEA), 1965 yılında ortaya çıkmış olup kolorektal kanser hastalarının tanısında ve tedavi takibinde kullanılan en önemli tümör belirteçlerinden biridir. CEA, ilk tanımlandığı dönemde sadece kolorektal kansere spesifik olarak düşünülmüş olup, ilerleyen zamanla başka kanserlerde de yükseldiği saptanmıştır. CEA'nın yarılanma ömrü yaklaşık 6 gündür. Geride rezidü doku bırakmadan yapılan bir rezeksiyon sonrası CEA düzeyinin 4-6 haftada normale

düşmesi beklenir (5) CA 19-9 glikoprotein yapıda bir tümör belirteci olup, özellikle gastrointestinal sistem kanserlerinde yükselmektedir. Kolorektal kanserdeki tanı ve tedavi takibindeki etkinliği CEA kadar net değildir. Yapılan birçok çalışmanın sonucunda CEA'ya göre etkinliği daha düşük olup, yine de yüksekliği kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (5). Tümör belirteçleri tedavi sonrası hastalığın takibinde ve metastatik hastalığın öngörülmesinde de faydalı olabilmektedir. Şöyle ki The American Society for Clinical Oncology (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği) metastatik hastalığın sistemik tedaviye yanıtını izlemek için CEA'nın en önemli tümör belirteci olduğunu önermektedir (6).

Ancak; CEA ve CA 19-9 düzeylerinin tanısal ve prognostik olarak klinik yararları tartışmalıdır. Tümör belirteçlerinin postoperatif hasta takibinde klinik yararı olduğu gösterilmesine karşın bazı çalışmalarda ise tümör boyutu ve lokalizasyonu ile tümör belirteç düzeyinin daha anlamlı olduğu raporlanmıştır (5). Kolorektal kanserde, tümör yerleşimine göre de tümör belirteç yükseklik oranı değişiklik gösterebilmektedir. Çıkan kolon tümörlerinde; diğer lokalizasyonlara yerleşen kolorektal kanserlere göre daha yüksek oranda serum tümör belirteci ölçülmektedir (4). M1 hastalarda %40 oranında tümör belirteç yüksekliği görülmesine karşın; M0 hastalarda yaklaşık %15 oranında tümör belirteç yüksekliği gözlenmiştir. Yaş, cinsiyet ve tümör cinsinin de tümör belirteç oranlarını etkileyebileceği gösterilmiştir (6). Tümör alt tipleri açısından iyi diferansiye kanserlerde %10 oranında tümör belirteç yüksekliği gözlenirken; kötü diferansiye kanserlerde %30 oranında tümör belirteç yüksekliği saptanmıştır (7). Ek olarak, CEA ve CA 19-9 düzeyleri yüksek hastalarda 5 yıllık survinin daha düşük olabileceği raporlanmıştır (8).

2.8. KOLOREKTAL KANSERDE EVRELEME

Kolorektal kanser tanısı konulduktan sonra evreleme hastalığın tedavisinin planlanması ve prognoz açısından önem arz etmektedir. Kolorektal kanser evrelemesinde; American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in en güncel versiyonu olan 8.edisyon kullanılmaktadır (29). TNM evrelemesinde tümör, lenf nodu ve hastalığın metastaz durumlarına bakılmaktadır (Tablo 1,2,3,4).

Tablo 2.1: Primer tümör evrelemesi (TNM)

PRİMER TÜMÖR (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ- İntramukozal karsinomu tanımlamaktadır.
T1	Tümör submukoza tabakasına invazedir
T2	Tümör muskularis propriya tabakasına invazedir
T3	Tümör subserozal bağ dokusuna invazedir
T4	Tümör visseral peritona ya da komşu organlara invazedir
T4a	Tümör visseral peritone invazedir
T4b	Tümör komşu organlara ya da çevre dokuya invazedir

Tablo 2.2: Rejyonel lenf nodları (N)

REJYONEL LENF NODLARI (N)	
NX	Lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Lenf nodlarında tutulum yok
N1	1 ila 3 lenf nodu tutulumu mevcut veya metastatik lenf nodlarındaki tutulum 0,2 mm veya daha büyük
N1a	2 lenf nodu tutulumu mevcut
N1b	2-3 lenf nodu tutulumu mevcut
N1c	Lokal olarak lenf nodunda tutulum olmadan subseroza, mezenter, peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda tümör depozitlerinin varlığı
N2	4 veya daha fazla lenf nodunun tutulumu mevcut
N2a	4-6 lenf nodu tutulumu mevcut
N2b	7 veya daha fazla lenf nodu tutulumu mevcut

Tablo 2.3: Uzak metastaz durumu (M)

UZAK METASTAZ (M)	
M0	Uzak metastaza dair bulgu yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bir organa veya bölgeye metastaz var ancak peritoneal metastaz yoktur
M1b	İki organa veya bölgeye metastaz var ancak peritoneal metastaz yoktur
M1c	Bir organa veya bölgeye metastaz olup olmamasına bakılmaksızın peritoneal metastaz olması

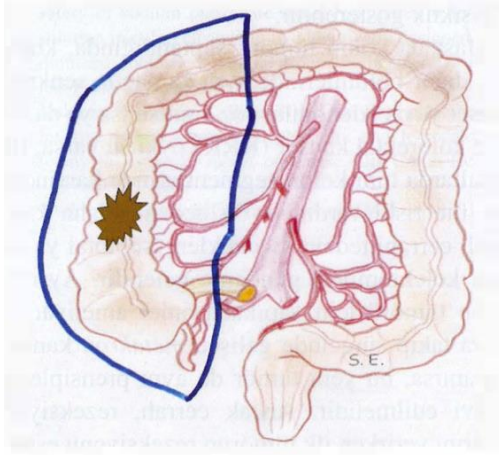
Tablo 2.4: TNM Evreleme Sistemi

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	1
T3	N0	M0	2A
T4a	N0	M0	2B
T1, T2	N1/N1c	M0	3A
T1	N2a	M0	3A
T3, T4a	N1/N1c	M0	3B
T2, T3	N2a	M0	3B
T1, T2	N2b	M0	3B
T4a	N2a	M0	3C
T3,T4a	N2b	M0	3C
T4b	N1, N2	M0	3C
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	4A
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	4B
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	4C

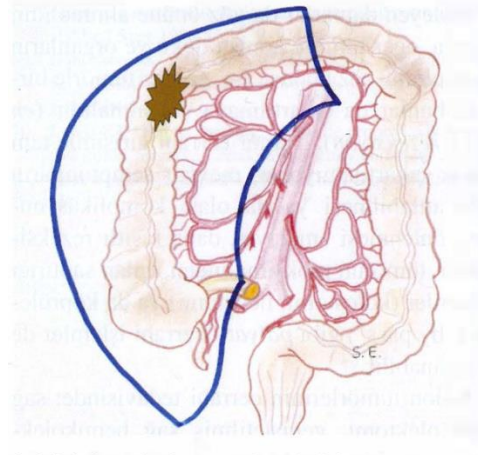
2.9. KOLOREKTAL KANSER TEDAVİSİ

Kolorektal kanserde cerrahi tedavinin asıl amacı tümörün tamamen çıkarılması ve uygun cerrahi sınırın sağlanması yanında lenfatik diseksiyonun da tam olarak yapılmasıdır. Rezeksiyon sonrası geriye kalan bağırsak ansları arasında anastomozlar yapılarak gastrointestinal sistemin bütünlüğü sağlanmaktadır. Rezeksiyon sınırını ve uygulanacak cerrahi tekniği tümörün yeri ve vasküleritesi belirlemektedir. Kolorektal kanser cerrahisinde temel prensip geriye mikroskobik olarak dahi olsa tümör odağı bırakmadan cerrahi sınır da gözeterek R0 rezeksiyon yapılmasıdır. Bu nedenle komşu organ ve/veya bölgesel metastaz olan hastalarda tümör enblok olarak çıkarılmalıdır. Kolorektal kanser cerrahisinde debulking cerrahisi tercih edilmez. Şöyle ki; mikroskobik düzeyde tümör odağının geride kalması bile nüks için yeterli olabilmektedir. Ancak tümör çeşitli sebepler nedeniyle tam olarak çıkarılamıyorsa tedavide palyasyon amaçlı cerrahiler tercih edilebilir. Kolorektal kanserin karaciğere yaptığı metastazlar primer tümörün rezeksiyonuna engel teşkil etmemektedir (30).

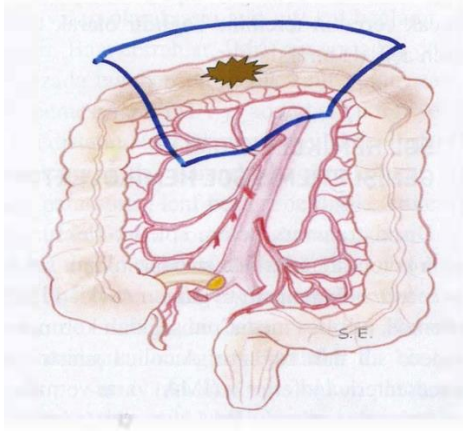
Kolon kanserinde kullanılan cerrahi teknikler şekil üzerinde gösterilmiştir (Şekil 6-12).



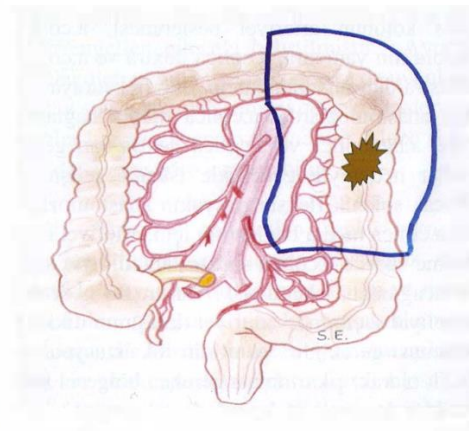
Şekil 2.6: Sağ hemikolektomi



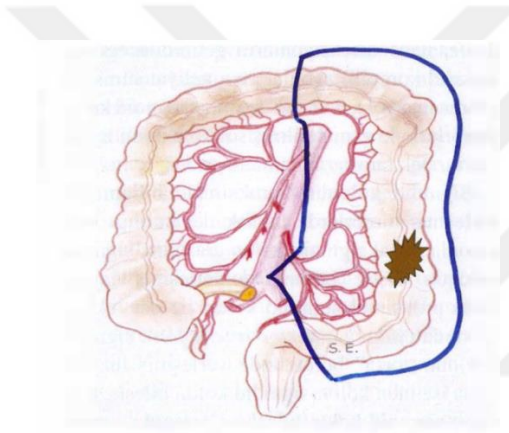
Şekil 2.7: Genişletilmiş sağ hemikolektomi



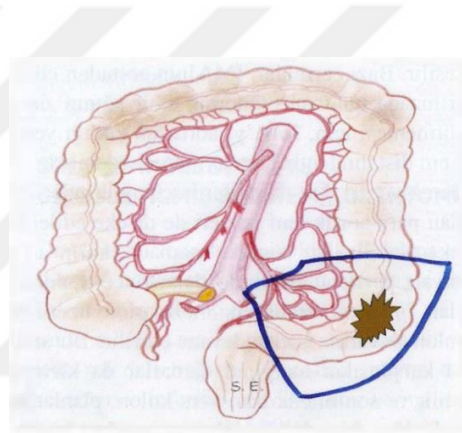
Şekil 2.8: Transvers kolektomi



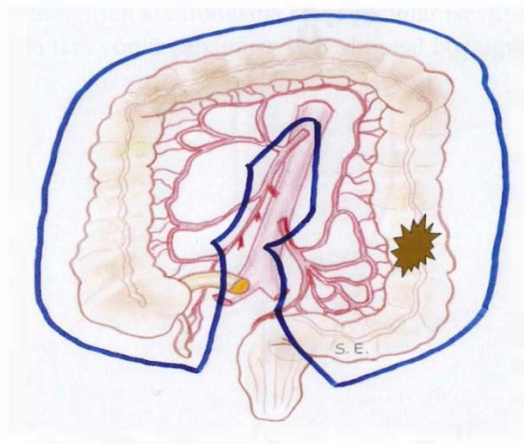
Şekil 2.9: Sol hemikolektomi



Şekil 2.10: Genişletilmiş sol
hemikolektomi



Şekil 2.11: Sigmoid kolektomi



Şekil 2.12: Total kolektomi

Rektum kanserinin cerrahi tedavisine baktığımızda ise üst, orta ve alt rektum kanserlerinde low anterior rezeksiyon, anal kanal tümörlerinde ise abdominoperineal rezeksiyon (Miles prosedürü) yapılmaktadır. Total proktokolektomi ise genellikle senkron tümörü olan rektum kanseri mevcut olan hastalara uygulanan cerrahi prosedürdür. Miles prosedürüne ek olarak geride kalan kolon segmenti de rezeke edilmektedir (31).

Kolorektal kanser tedavisinde kemoterapi cerrahi öncesinde (neoadjuvan), cerrahi sonrasında (adjuvan) ve palyatif amaçlı uygulanabilmektedir. Kolorektal kanserde cerrahi sonrası kemoterapinin amacı nüksü azaltmak ve hastalıksız sağkalımı artırmaktır (32).

Neoadjuvan tedavinin rektum kanserinde faydaları; tümör boyutunun cerrahi öncesinde daha küçük boyuta getirilmesi, tümörün rezektabilitesinin artırılması ve sfinkteri koruyucu cerrahi girişim olasılığının artırılması ve kanser evresinin küçültülmesi olarak sayılabilir (33).

2.10. KOLOREKTAL KANSER PROGNOZU

Kolorektal kanserde prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın patolojik evresidir. Tümörün invazyon derinliği, lenf nodu tutulum durumu ve uzak metastaz varlığı ile hastalığın prognozu arasında önemli ilişki vardır (34).

Tümörün histopatolojik evresine ek olarak; tümörün histolojik diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler, küçük damar, perinöral ve perinodal invazyon durumu, preoperatif tümör belirteç durumu da hastalığın prognozunu etkileyen faktörler arasında sayılabilir (35).

Lenf nodu metastazı sayısı da prognozda önem arz etmektedir. Rezeksiyon sonrası hastadan çıkarılan lenf nodu sayısı aslında cerrahinin dolaylı olarak başarısını göstermektedir. Lokal lenf nodu metastazı uzak metastazlardan sonra prognozu belirleyen en önemli faktör olarak kabul edilebilir (36). Preoperatif dönemdeki serum tümör belirteç düzeyi de prognoz hakkında fikir sağlamamıza yardımcı olmaktadır.

Nitekim tümör belirteç düzeyi yüksek hastaların prognozu düşük olanlara göre daha kötü seyretmektedir (37).

Kolorektal kanserler en sık karaciğer, akciğer, lenfatik sistem ve peritona metastaz yapmaktadır. Metastazı tanı anında mevcut olan hastaların prognozu daha kötü seyretmektedir. Bunun yanında karaciğer metastazlarında parsiyel hepatektomi sağ kalımı artırmaktadır (38,39,40).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. ÇALIŞMANIN DİZAYNI VE AKIŞI

Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Kasım 2016- Haziran 2021 yılları arasında kolorektal ca tanısı ile yatırılan ve ameliyat edilen hastalar Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve dosya kayıtları üzerinden araştırıldı.

Çalışmaya preoperatif dönemde tümör belirteç değeri bilinmeyen hastalar, Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar, kolonun divertiküler hastalıkları gibi benign patolojiler nedeniyle ameliyat edilen hastalar ve 18 yaşın altındaki hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya belirlenen kriterleri sağlayan toplamda 142 hasta dahil edildi.

Hastalara ait; preoperatif CEA / CA 19-9, biyokimyasal parametreler, bilgisayarlı tomografi raporları ve patoloji sonuçları (tümör çapı, tümörün histopatolojik özellikleri, çıkarılan bağırsak ansının uzunluğu, tümörün tuttuğu bağırsak ansının uzunluğu, tümörün proksimal ve distal cerrahi sınıra olan uzaklığı, metastatik ve reaktif lenf nodu sayısı, tümör budding düzeyi, tümörün histopatolojik paterni, tümör çapı ve tümörün evresi), nüks durumu, obstrüksiyon durumu ve hastaların takip süreleri retrospektif olarak toplandı. Toplanan bu parametreler ile preoperatif tümör belirteç düzeyi ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırıldı. Takip süresince hastalarla telefon görüşmesi yapılarak nüks ve overall survival (OS) tespit edildi. Çalışmamızda patoloji raporlarının değerlendirilmesinde; Amerika Kanseri Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanseri Mücadele Birliği (IUCC)'nin kabul ettiği TNM evrelemesinin güncel versiyonu olan 8. edisyon kullanıldı.

Hastalara uygulanan cerrahi prosedürler sağ hemikolektomi, sol hemikolektomi, transvers kolektomi, sigmoid kolektomi, anterior rezeksiyon, low anterior rezeksiyon, abdominoperineal rezeksiyon (Miles prosedürü) ve Hartmann prosedürü olarak sınıflandırıldı.

Hastalar tümör belirteç düzeylerine göre dört gruba ayrıldı. Serum CEA düzeyi yüksek olanlar (CA 19-9 normal) bir grup, serum CA 19-9 düzeyi yüksek olanlar (CEA

normal) bir grup, her iki tümör belirteç düzeyi de normalden yüksek olan hastalar bir grup ve her iki tümör belirteç düzeyi de normal sınırlarda olan hastalar da bir grup olarak değerlendirilerek toplamda dört grup üzerinden çalışma planlandı. Bu dört gruptaki hastaların demografik verileri, biyokimyasal verileri, klinik verileri ve bütün patolojik verileri birbirleri ile kıyaslanarak incelendi ve tümör belirteç düzeyinin hastaların klinikopatolojik özellikleri üzerine olan etkisi araştırıldı.

3.2. ETİK KURUL

Çalışmamız; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK)'nun 12.08.2021 tarihli ve E-50687469-799 sayılı yazısı ile onaylanmıştır.

Çalışmamız; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 23.09.2021 tarihli ve 46418926 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package Social Sciences) 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek amacıyla kolmogrov smirrov testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel veriler aritmetik ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS) ile normal dağılım göstermeyen nicel veriler aritmetik ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), medyan (ortanca) ile minimum ve maksimum değerleri ile değerlendirilmiştir. Nitel verileri sayı ve yüzdeler ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grup karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren verilerde student t test, normal dağılım göstermeyen verilerde mann whitney u testi kullanılmıştır. Nitel verilerin karşılaştırılmasında pearson ki kare testi veya fisher exact test kullanılmıştır. Nicel veriler arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 142 hasta dahil edildi. Çalışmamızdaki hastaları cinsiyetlerine göre analiz ettiğimizde; hastaların %58,5'i erkek ve %41,5'i ise kadındı. CEA düzeyi yüksek grupta 23 hasta (%16), CA 19-9 düzeyi yüksek grupta 20 hasta (%14), CEA+CA 19-9 düzeyinin yüksek olduğu grupta 22 hasta (%15) ve CEA+CA 19-9 düzeyinin normal olduğu grupta ise 77 hasta (%55) mevcut idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör belirteç gruplarına göre demografik özellikler açısından karşılaştırma sonuçları tablo 4.1.'de verilmiştir. Gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, tümör belirteç grupları arasında en yüksek kadın oranına sahip grup CEA+CA 19-9 yüksek olanlar (%50) iken; en yüksek erkek oranına sahip grup ise CEA düzeyi yüksek (%65,2) olanlardır. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,777$). Gruplar arasında en yüksek yaş ortalaması CEA+CA 19-9 yüksek olanlar grubu iken; en düşük yaş ortalaması ise CA-19-9 düzeyi yüksek olanlardır. Tümör belirteç grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,622$). Tümör belirteç grupları arasında en yüksek ASA III oranına sahip grup CEA düzeyi yüksek olanlar (%39,1) iken en düşük ASA III oranına sahip grup ise CA-19-9 düzeyi yüksek (%20,0) olanlardır. Gruplar arasında ASA skor açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,527$).

Tablo 4.1: Gruplarının Demografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

	Tümör Belirteç Grupları								p
	CA 19-9 Normal,		CA 19-9 Yüksek,		CEA+CA 19-9		CEA+CA 19-9		
	CEA		CEA Normal		Yüksek (n:22)		Normal (n:77)		
	Yüksek(n:23)		(n:20)						
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet									
Erkek	15	(65,2%)	12	(60,0%)	11	(50,0%)	45	(58,4%)	0,777
Kadın	8	(34,8%)	8	(40,2%)	11	(50,0%)	32	(41,6%)	
Yaş, yıl	62,13±14,21		61,50±8,70		65,45±7,47		62,75±10,48		0,622
ASA Skor									
ASA I	1	(4,3%)	-		2	(9,1%)	3	(3,9%)	0,527
ASA II	13	(56,5%)	16	(80,0%)	15	(68,2%)	48	(62,3%)	
ASA III	9	(39,1%)	4	(20,0%)	5	(22,7%)	26	(33,8%)	
Sürekli veri $\bar{X}$: Aritmetik Ortalama±SS: Standart Sapma ile değerlendirilirken kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Sürekli veri student t test testi ile karşılaştırılırken kategorik veriler ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.									

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör belirteç gruplarına göre operasyon tipi, açık/ laparoskopik ve ileostomi/kolostomi açılma açısından karşılaştırma sonuçlarına tablo 4.2.'de yer verilmiştir. Tümör belirteç grupları arasında CEA düzeyi yüksek olanlar, CA 19-9 düzeyi yüksek olanlar ve CEA+CA 19-9 normal olanlarda en çok low anterior rezeksiyon operasyon tipi görülmüştür. CEA+CA 19-9 yüksek olanlarda ise en çok low anterior rezeksiyon ve sağ hemikolektomi operasyon tipi görülmüştür. Gruplar arasında operasyon tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,343).

Tümör belirteç grupları arasında, CA-19-9 düzeyi yüksek olanlar, CEA+CA 19-9 yüksek olanlar ve CEA+CA 19-9 normal olanlarda açık operasyon oranı daha yüksek iken CEA düzeyi yüksek olanlarda laparoskopik operasyon oranı daha yüksektir. Gruplar arasında açık- laparoskopik operasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,343).

Bütün tümör belirteç gruplarında ileostomi/kolostomi açılmayanların oranı açılanlara oranla daha yüksektir. Gruplar arasında ileostomi/kolostomi açılma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,806).

Tablo 4.2: Tümör Belirteç Gruplarının Operasyon Tipi, Açık/Laparoskopik ve İleostomi/Kolostomi Açılma Açısından Karşılaştırılması

	Tümör Belirteç Grupları								p
	CA 19-9 Normal, CEA Yüksek(n:23)		CA 19-9 Yüksek, CEA Normal (n:20)		CEA+CA 19-9 Yüksek (n:22)		CEA+CA 19-9 Normal (n:77)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Operasyon tipi									
Sağ hemikolektomi	5	(21,7%)	6	(30,0%)	8	(36,4%)	19	(24,7%)	0,343
Sol hemikolektomi	2	(8,7%)	3	(15,0%)	1	(4,5%)	6	(7,8%)	
Transvers kolektomi	-		-		-		-		
Subtotal kolektomi	1	(4,3%)	-		-		1	(1,3%)	
Anterior rezeksiyon	-		-		3	(13,6%)	14	(18,2%)	
Low anterior rezeksiyon	11	(47,8%)	10	(50,0%)	8	(36,4%)	30	(39,0%)	
APR	4	(17,4%)	1	(5,0%)	1	(4,5%)	6	(7,8%)	
Hatmann Prosedürü	-		-		1	(4,5%)	1	(1,3%)	
Açık/Laparoskopik									
Açık	9	(39,1%)	11	(55,0%)	13	(59,1%)	45	(58,4%)	0,204
Laparoskopik	14	(60,9%)	9	(45,0)	7	(31,8%)	31	(40,3%)	
Laparoskopiden açığa dönüş	-		-		2	(9,1%)	1	(1,3%)	
İleostomi/kolostomi açılma									
Loop İleostomi	4	(17,4%)	7	(35,0%)	6	(27,3%)	20	(26,0%)	0,806
Uç Kolostomi	4	(17,4%)	1	(5,0%)	2	(9,1%)	7	(9,1%)	
Loop Kolostomi	-		-		-		-		
Yok	15	(65,2%)	12	(60,0%)	14	(63,6%)	50	(64,9%)	
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.									

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör belirteç gruplarına göre ilave ameliyat ya da işlem, neoadjuvan KRT, yapılan ameliyatın acil/elektif/stent sonrası olması ve BT, MR ve PET’de karaciğer veya periton metastazı açısından karşılaştırma sonuçlarına tablo 4.3.’de yer verilmiştir.

Sırasıyla CEA+CA19-9 yüksekliği olan grupta %31,8, CA 19-9 yüksek grupta %25, CEA+CA19-9 normal olan grupta %15,6, CEA yüksek grupta %12,9 oranında operasyon sırasında ilave cerrahi işlem (peritonektomi, metastazektomi, RF vb) gereksinimi olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında ilave ameliyat ya da işlem açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,400$).

Tümör belirteç grupları arasında en yüksek neoadjuvan KRT alma oranına sahip grup CEA düzeyi yüksek olanlar (%60,9) iken en düşük neoadjuvan KRT alma oranına sahip grup ise CEA+CA 19-9 normal (%39,0) olanlardır. Gruplar arasında neoadjuvan KRT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,527$).

Bütün tümör belirteç gruplarında elektif operasyon oranı daha yüksektir. Gruplar arasında acil/elektif/stent sonrası yapılan operasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,999$).

Tümör belirteç grupları arasında en yüksek Bt/Mr/Pet’de karaciğer veya periton metastaz oranına sahip grup CA 19-9 düzeyi yüksek olanlar (%15,0) iken en düşük Bt/Mr/Pet’de karaciğer veya periton metastaz oranına sahip grup ise CEA+CA 19-9 normal (%2,6) olanlardır. Gruplar arasında Bt/Mr/Pet’de karaciğer veya periton metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,323$).

Tablo 4.3: Tümör Belirteç Grupları İlave Ameliyat ya da İşlem, Neoadjuvan KRT, Acil - Elektif - Stent Sonrası ve Bt/Mr/Pet'de Karaciğer - Periton Metastazı Açısından Karşılaştırılması

	Tümör Belirteç Grupları								p
	CA 19-9 Normal, CEA Yüksek(n:23)		CA 19-9 Yüksek, CEA Normal (n:20)		CEA+CA 19-9 Yüksek (n:22)		CEA+CA 19-9 Normal (n:77)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
İlave ameliyat ya da işlem									
İncebağırsak Rezeksiyonu	-		1	(5,0%)	2	(9,1%)	4	(5,2%)	0,400
Karaciğer Rezeksiyonu /Metastazektomi	1	(4,3%)	3	(15,0%)	3	(13,6%)	3	(3,9%)	
RF	1	(4,3%)	-		-		-		
TAH ve BSO	1	(4,3%)	1	(5,0%)	1	(4,5%)	2	(2,6%)	
Kısmi peritonektomi	-		-		1	(4,5%)	-		
Ürolojik operasyon	-		-		-		2	(2,6%)	
Yok	20	(87,0%)	15	(75,0%)	15	(68,2%)	65	(84,4%)	
Neoadjuvan KRT									
Aldı	14	(60,9%)	9	(45,0%)	9	(40,9%)	30	(39,0%)	0,315
Almadı	9	(39,1%)	11	(55,0%)	13	(59,1%)	47	(61,0%)	
Acil / Elektif / Stent sonrası									
Acil	-		1	(5,0%)	-		-		0,999
Elektif	23	(100,0%)	19	(95,0%)	22	(100,0%)	77	(100,0%)	
Stent sonrası	-		-		-		-		
Bt/Mr/Pet'de karaciğer veya periton metastazı									
Var	2	(8,7%)	3	(15,0%)	2	(9,1%)	2	(2,6%)	0,323
Yok	21	(91,3%)	17	(85,0%)	20	(90,9%)	75	(97,4%)	
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.									

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör belirteç gruplarına göre preoperatif kan değerleri ve postoperatif CRP açısından karşılaştırma sonuçları tablo 4.4.'de verilmiştir.

Gruplar arasında preoperatif WBC, preoperatif nötrofil sayısı, preoperatif trombosit ve postoperatif 1. Gün CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p \geq 0,05$). Ancak; tümör belirteç grupları preoperatif CRP açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,014$). Bu farklılığın hangi iki grup arasındaki farklılıktan kaynaklandığını belirlemek için uygulanan post hoc test sonuçlarına göre, CA-19-9 düzeyi yüksek ($12,13 \pm 9,35$) olan grup ve CEA+CA 19-9 düzeyi yüksek ($22,20 \pm 33,21$) olan grubun CRP değerinin CEA+CA 19-9 düzeyi normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 4.4: Tümör Belirteç Gruplarının Preoperatif Kan Değerleri ve Postoperatif CRP Açısından Karşılaştırılması

	Tümör Belirteç Grupları				p
	CA 19-9 Normal, CEA Yüksek ¹ (n:23)	CA 19-9 Yüksek, CEA Normal ² (n:20)	CEA+CA 19-9 Yüksek ³ (n:22)	CEA+CA 19-9 Normal ⁴ (n:77)	
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
	<i>Med (Min – Maks)</i>	<i>Med (Min – Maks)</i>	<i>Med (Min – Maks)</i>	<i>Med (Min – Maks)</i>	
Preoperatif WBC	6,95 $\pm$ 2,25 7,30(2,60-11,30)	7,07 $\pm$ 2,44 7,45(2,80-12,20)	7,64 $\pm$ 2,17 8,05(3,60-12,50)	6,61 $\pm$ 2,82 5,80(2,60-19,10)	0,127
Preoperatif Nötrofil sayısı	4,82 $\pm$ 1,85 4,90(1,70-7,90)	4,38 $\pm$ 1,58 4,40 (1,50-6,80)	5,25 $\pm$ 1,90 5,55(2,20-10,00)	4,47 $\pm$ 2,46 4,10(1,20-16,80)	0,162
Preoperatif lenfosit sayısı	1,30 $\pm$ 0,71 1,30(0,50-2,90)	1,76 $\pm$ 0,92 1,65(0,60-4,00)	1,53 $\pm$ 0,57 1,60(0,40-2,80)	1,39 $\pm$ 0,71 1,30(0,30-4,00)	0,142
Preoperatif Trombosit sayısı	261,78 $\pm$ 74,76 283,00(120,00-367,00)	317,30 $\pm$ 134,07 288,00(128,00-752,00)	299,18 $\pm$ 124,36 288,00(81,00-571,00)	296,36 $\pm$ 11,51 264,00(70,00-752,00)	0,629
Preoperatif CRP	7,65 $\pm$ 6,07 5,98(0,70-20,04)	12,13 $\pm$ 9,35 9,81(1,25-32,40)	22,20 $\pm$ 33,21 7,93(1,25-156,00)	9,04 $\pm$ 12,15 5,20(0,61-68,40)	0,014^{e,f}
Postoperatif 1.gün CRP	67,80 $\pm$ 41,38 65,60(9,16-172,00)	65,26 $\pm$ 38,75 61,50(10,0-172,50)	87,75 $\pm$ 62,89 71,05(11,20-254,00)	68,02 $\pm$ 50,25 58,70(7,00-286,20)	0,624
Sürekli veri $\bar{X}$: Aritmetik Ortalama $\pm$ SS: Standart Sapma, Medyan (Minimum-maksimum değer) ile değerlendirilmiştir. Veriler mann whitney u testi ile karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırma sonucu anlamlı bulunanlar tabloda ilgili notasyonlarla belirtilmiştir. Notasyonlar; a:1-2, b:1-3, c:1-4, d:2-3, e:2-4, f:3-4					

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör belirteç gruplarına göre hastanede yatış süresi (gün), komplikasyon durumu, clavien-dindo tipi, mortalite ve obstruksiyon açısından karşılaştırma sonuçlarına tablo 4.5.'de yer verilmiştir.

Gruplar arasında en düşük hastanede kalış süresi medyanı CEA+CA 19-9 normal olanların iken en yüksek hastanede kalış süresi medyanı ise CEA+CA 19-9 yüksek olanlarındır. Tümör belirteç grupları arasında hastanede kalış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,202$).

Tümör belirteç grupları arasında en yüksek komplikasyon oranına sahip grup CA 19-9 düzeyi yüksek olanlarda (%15,0) iken en düşük komplikasyon oranına sahip grup ise CEA düzeyi yüksek (%4,3) olanlardır. Gruplar arasında komplikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,522$).

Tümör belirteç grupları arasında en yüksek clavien dindo tip III oranına sahip grup CEA+CA 19-9 yüksek (%14,3) olanlardır. Gruplar arasında clavien dindo tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,123$).

Tümör belirteç grupları arasında en yüksek mortalite oranına sahip grup CA 19-9 düzeyi yüksek (%12,5) olanlar iken en düşük mortalite oranına sahip grup CEA düzeyi yüksek (%4,3) olanlardır. Gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,960$).

Tümör belirteç grupları arasında en yüksek obstruksiyon oranına sahip grup CA 19-9 düzeyi yüksek (%20) iken; en düşük obstruksiyon oranına sahip grup ise CEA+CA 19-9 normal olan (%11,7) gruptur. Gruplar arasında obstruksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,692$).

Tablo 4.5: Tümör Belirteç Gruplarının Hastanede Yatış Süresi, Komplikasyon Durumu, Clavien Dindo tipi, Mortalite ve Obstruksiyon Açısından Karşılaştırılması

Tümör Belirteç Grupları									
CA 19-9 Normal, CEA Yüksek(n:23)		CA 19-9 Yüksek, CEA Normal (n:20)		CEA+CA 19-9 Yüksek (n:22)		CEA+CA 19-9 Normal (n:77)		P	
n	(%)	N	(%)	n	(%)	n	(%)		
Hastanede Yatış, gün	8,17±2,33 8,00(5,00-15,00)	8,20±1,61 8,00(6,00-12,00)		10,32±5,03 9,50(6,00-30,00)		8,65±3,45 7,00(4,00-20,00)		0,202	
Komplikasyon Durumu									
Yok	22	(95,7%)	17	(85,0%)	20	(90,9%)	72	(93,5%)	0,522
Kanama	-		-		1	(4,5%)	1	(1,3%)	
İleus	-		1	(5,0%)	1	(4,5%)	1	(1,3%)	
Yara Enfeksiyonu	1	(4,3%)	2	(10,0%)	-		2	(2,6%)	
Kaçak	-		-		-		1	(1,3%)	
Clavien Dindo tipi									
Grade I	8	(72,7%)	1	(33,3%)	4	(28,6%)	16	(40,0%)	0,123
Grade II	3	(27,3%)	2	(66,7%)	8	(57,1%)	20	(50,7%)	
Grade III	-		-		2	(14,3%)	4	(10,0%)	
Mortalite (overall survival)									
Var	1	(4,3%)	1	(5%)	2	(9,1%)	6	(7,8%)	0,960
Yok	22	(95,7%)	19	(95%)	20	(90,9%)	71	(92,2%)	
Obstruksiyon									
Yok	20	(87,0%)	16	(80,0%)	18	(81,8%)	68	(88,3%)	0,692
Var	3	(13,0%)	4	(20,0%)	4	(18,2%)	9	(11,7%)	
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.									

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör belirteç gruplarına göre çıkarılan kolon ve ince bağırsak toplam uzunluğu, tümörden proksimaldeki uzunluk, tümörden distalde kalan uzunluk, tümörün tuttuğu bağırsak segmentinin uzunluğu, en büyük tümör çapı, reaktif lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı ve toplam lenf nodu sayısı açısından karşılaştırma sonuçları tablo 4.6’da verilmiştir.

Gruplar arasında çıkarılan kolon ve ince bağırsak toplam uzunluğu, tümörden proksimalde kalan uzunluk, tümörden distalde kalan uzunluk, reaktif lenf nodu sayısı

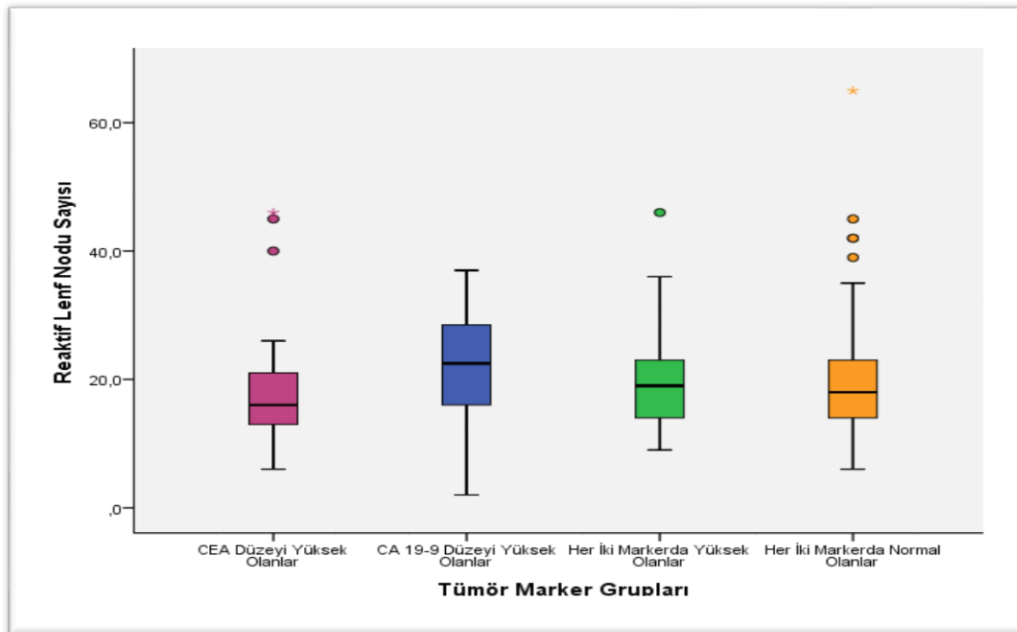
ve toplam lenf nodu sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tümörün tuttuğu bağırsak segmentinin uzunluğu, en büyük tümör çapı, metastatik lenf nodu sayısı açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Bu farklılığın hangi iki grup arasındaki farklılıktan kaynaklandığını belirlemek için uygulanan post hoc test sonuçlarına göre, tümörün tuttuğu bağırsak segmentinin uzunluğu CEA+CA 19-9 yüksek olanlarda ($5,11 \pm 2,05$ cm), CA 19-9 düzeyi yüksek ($3,38 \pm 0,81$ cm) olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,013$).

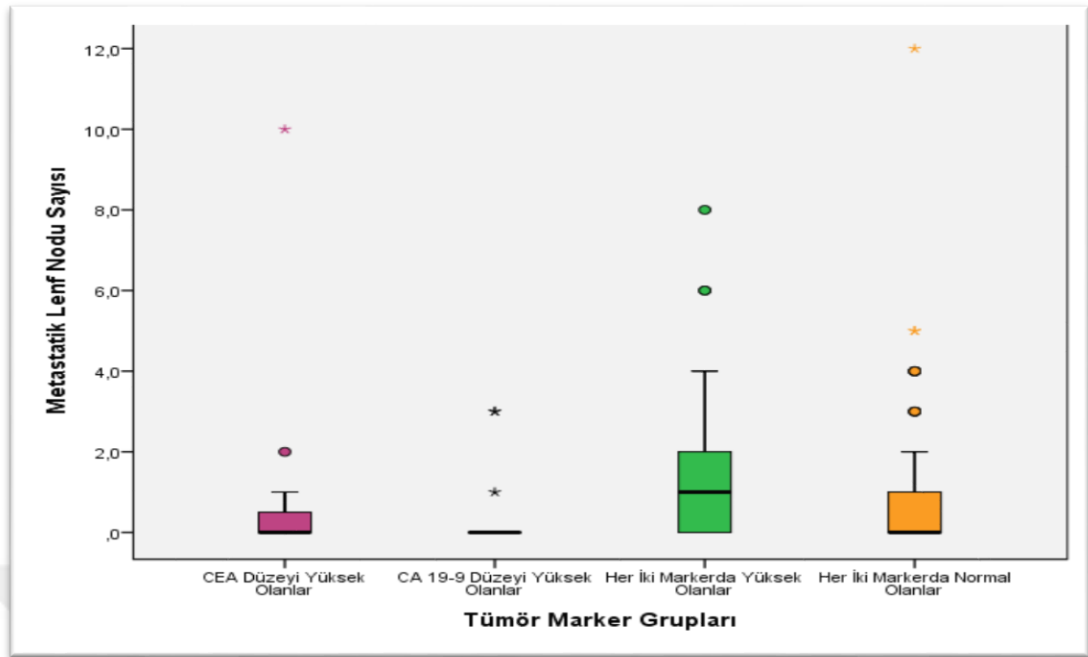
En büyük tümör çapı da CEA+CA 19-9 yüksek olanlarda ($5,14 \pm 2,04$ cm), CA 19-9 düzeyi yüksek olanlara ($3,36 \pm 0,82$ cm) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,019$).

Metastatik lenf nodu sayısı ise CEA+CA 19-9 yüksek olanlarda ($1,86 \pm 2,27$), hem CEA düzeyi yüksek olanlara göre ($0,70 \pm 2,10$) hem de CA 19-9 düzeyi yüksek olanlara göre ($0,35 \pm 0,93$) daha yüksek saptandı ($p=0,006$)

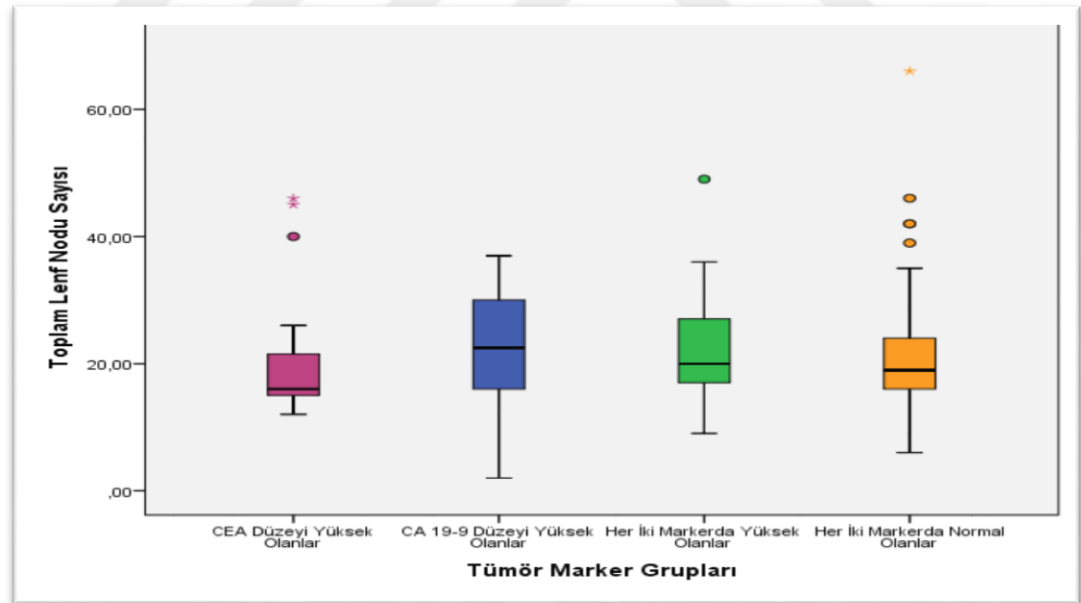
Tümör belirteç grupları ile reaktif, metastatik ve toplam lenf nodu sayısı kutu grafiği grafik 4.1, 4.2 ve 4.3’de verilmiştir.



Grafik 4.1: Tümör belirteç grupları ve reaktif lenf nodu sayısı kutu grafiği



Grafik 4.2: Tümör belirteç grupları ve metastatik lenf nodu sayısı kutu grafiği



Grafik 4.3: Tümör belirteç grupları ve toplam lenf nodu sayısı kutu grafiği

Tablo 4.6: Tümör Belirteç Gruplarının Tabloda Yer Alan Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

	Tümör Belirteç Grupları				P
	CA 19-9 Normal, CEA Yüksek(n:23)	CA 19-9 Yüksek, CEA Normal (n:20)	CEA+CA 19-9 Yüksek (n:22)	CEA+CA 19-9 Normal (n:77)	
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
	<i>Med (Min – Maks)</i>	<i>Med (Min – Maks)</i>	<i>Med (Min – Maks)</i>	<i>Med (Min – Maks)</i>	
Çıkarılan kolon ve barsak toplam uzunluk, cm	20,61±5,36 19,00(12,50-32,00)	20,35±6,60 19,50(11,00-42,00)	23,27±9,37 20,50(11,00-45,00)	20,81±6,97 20,50(9,00-54,50)	0,833
Tümörden proksimaldeki uzunluk	10,20±3,16 10,00(3,50-17,00)	10,40±4,44 9,50(4,00-27,00)	9,16±2,66 9,25(4,00-15,00)	9,32±4,35 9,00(1,50-30,00)	0,273
Tümörden distalde kalan uzunluk	6,28±3,30 5,00(1,50-14,00)	6,60±3,25 5,5(3,00-12,00)	8,89±6,99 6,25(3,00-28,00)	7,10±3,67 6,00(1,50-20,00)	0,715
Tümörün tuttuğu barsak segmentinin uzunluğu	4,24±1,62 4,00(1,50-9,00)	3,38±0,81 3,00(2,00-4,00)	5,11±2,05 4,75(2,00-11,00)	4,36±1,96 4,00(1,00-10,00)	0,013^d
Tümör çapı, en büyük	4,24±1,62 4,00(1,50-9,00)	3,36±0,82 3,00(2,00-4,00)	5,14±2,04 4,75(2,00-11,00)	4,37±1,94 4,00(1,50-10,00)	0,009^d
Reaktif Lenf nodu sayısı	19,57±10,50 16,00(6,00-46,00)	22,45±8,24 22,50(2,00-37,0)	20,45±8,82 19,00(9,00-46,00)	19,65±9,76 18,00(6,00-65,00)	0,186
Metastatik Lenf Nodu sayısı	0,70±2,10 0(0-10,00)	0,35±0,93 0(0-3,00)	1,86±2,27 1,00(0-8,00)	0,99±1,89 0(0-12,00)	0,006^{b, d}
Toplam Lenf Nodu Sayısı	20,26±9,97 16,00 (2,00-46,00)	22,80±8,50 22,50 (2,00-37,00)	22,32±8,82 20,00 (9,00-49,00)	20,64±9,66 19,00 (6,00-66,00)	0,186
Sürekli veri $\bar{X}$: Aritmetik Ortalama±SS; Standart Sapma, Medyan (Minimum-maksimum değer) ile değerlendirilmiştir. Veriler mann whitney u testi ile karşılaştırılmıştır.					
İkili karşılaştırma sonucu anlamlı bulunanlar tabloda ilgili notasyonlarla belirtilmiştir. Notasyonlar; a:1-2, b:1-3, c:1-4, d:2-3, e:2-4, f:3-4					

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör belirteç gruplarına göre tümör yeri, tümörün çevresel sınıra uzaklığı, tümör makroskopik tipi ve tümör tipi açısından karşılaştırma sonuçlarına tablo 4.7’de yer verilmiştir.

Tümörün lokalizasyonu açısından bütün gruplarda en sık yerleşim yeri rektum idi. Gruplar arasında tümör yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,186). Bütün tümör belirteç gruplarında tümörün çevresel sınıra uzaklığı normaldir. Tümörün makroskopik tipi incelendiğinde ülserovejetan tipte

olanların oranı en yüksektir. Gruplar arasında tümörün makroskopik tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,504).

Tümör belirteç grupları arasında tümör tipi açısından CEA+CA 19-9 yüksek olan grupta en çok müsinöz adenokarsinom görülmüştür. CEA+CA 19-9 yüksek olanlarda diğer gruplara oranla müsinöz adenokarsinoma görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,019).

Tablo 4.7: Tümör Belirteç Gruplarının Tümör yeri, Tümörün Çevresel Sınır Uzaklığı, Tümör Makroskopik Tipi ve Tümör Tipi / Eşlik Eden Komponent Açısından Karşılaştırılması

Tümör Belirteç Grupları									
CA 19-9 Normal, CEA Yüksek(n:23)			CA 19-9 Yüksek, CEA Normal (n:20)		CEA+CA 19-9 Yüksek (n:22)		CEA+CA 19-9 Normal (n:77)		P
n	(%)		N	(%)	n	(%)	n	(%)	
Tümör yeri									
Çekum	2	(8,7%)	1	(5,0%)	3	(13,6%)	10	(13,0%)	0,186
Çıkan Kolon	2	(8,7%)	5	(25,0%)	4	(18,2%)	7	(9,1%)	
Hepatik Fleksura	-		-		1	(4,5%)	1	(1,3%)	
Transvers Kolon	1	(4,3%)	-		-		2	(2,6%)	
Spenik Fleksura	-		2	(10,0%)	1	(4,5%)	2	(2,6%)	
İnen Kolon	3	(13,0%)	1	(5,0%)	-		3	(3,9%)	
Sigmoid Kolon	-		-		3	(13,6%)	13	(16,9%)	
Rektum	15	(65,2%)	11	(55,0%)	10	(45,5%)	39	(50,6%)	
Tümörün çevresel sınıra uzaklığı									
Normal	23	(100,0%)	20	(100,0%)	22	(100,0%)	77	(100,0%)	-
Tümör makroskopik tipi									
Ülserovejetan	20	(87,0%)	18	(90,0%)	16	(72,7%)	65	(84,4%)	0,504
Polipoid	1	(4,3%)	-		-		2	(2,6%)	
İnfiltrative	2	(8,7%)	2	(10,0%)	6	(27,3%)	10	(13,0%)	
Tümör tipi / eşlik eden komponent									
Adenokarsinoma	19	(82,6%)	14	(70,0%)	11	(50,0%)	58	(75,3%)	0,019
Müsinöz Adenokarsinoma	3	(13,0%)	6	(30,0%)	8	(36,4%)	19	(24,7%)	
Medüller Adenokarsinoma	1	(4,3%)	-		3	(13,6%)	-		
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.									

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör belirteç gruplarına göre tümörün histopatolojik diferansiyasyon derecesi, tümör budding'i, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, perinodal infiltrasyon, tümör depositi ve mikrosatellite açısından karşılaştırma sonuçlarına tablo 4.8'de verilmiştir.

Diferansiyasyon açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, CA 19-9 düzeyi yüksek olanlarda (15,0%), CEA+CA 19-9 yüksek olanlarda (4,5%) ve CEA+CA 19-9 normal olanlarda (7,8%) oranında sonucu kötü diferansiye olan hastalara rastlanırken; CEA düzeyi yüksek olan hastalar arasında sonucu kötü diferansiye olan hasta bulunmamaktadır. Gruplar arasında tümör diferansiyasyon derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,505$).

Lenfovasküler invazyon açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, lenfovasküler invazyonun en fazla görüldüğü grup; CEA+CA 19-9 yüksek olanlar (77,3%), CEA düzeyi yüksek olanlar (43,5%), CEA+CA 19-9 normal olanlar (40,3%) ve CA 19-9 düzeyi yüksek olanlar (15,0%) şeklindedir. Gruplar arasında lenfovasküler invazyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,001$).

Perinöral invazyon açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, perinöral invazyon en fazla gözlenen grup sıralaması CEA düzeyi yüksek olanlar (39,1%), CEA+CA 19-9 yüksek olanlar (31,8%), CA 19-9 düzeyi yüksek olanlar (20,0%) ve CEA+CA 19-9 normal olanlar (18,2%) şeklindedir. Gruplar arasında perinöral invazyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,156$).

Perinodal infiltrasyon açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, perinodal infiltrasyon gözlenen tek grup CEA+CA 19-9 normal olan hastalardır (1,3%). Gruplar arasında perinodal infiltrasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,999$).

Mikrosatellite açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, CA 19-9 düzeyi yüksek olanlarda mikrosatellite instabil (MSI) hasta bulunmazken CEA düzeyi yüksek olanlarda (13,0%), CEA+CA 19-9 yüksek olanlarda (4,5%) ve CEA+CA 19-9 normal olanlarda (3,9%) mikrosatellit instabil (MSI) hasta bulunmaktadır. Gruplar arasında mikrosatellite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,230$).

Tablo 4.8: Tümör Belirteç Gruplarının Diferansiyasyon, Budding, Lenfovasküler invazyon, Perinöral invazyon, Perinodal infiltrasyon, Tümör depositi ve Mikrosatellite Açısından Karşılaştırılması

Tümör Belirteç Grupları									
CA 19-9 Normal, CEA Yüksek(n:23)			CA 19-9 Yüksek, CEA Normal (n:20)		CEA+CA 19-9 Yüksek (n:22)		CEA+CA 19-9 Normal (n:77)		p
n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Diferansiyasyon									
Kötü		-	3	(15,0%)	1	(4,5%)	6	(7,8%)	0,505
Orta	22	(95,7%)	17	(85,0%)	21	(95,5%)	67	(87,0%)	
İyi	1	(4,3%)	-		-		4	(5,2%)	
Budding									
Düşük Skor	10	(43,5%)	17	(85,0%)	14	(63,6%)	40	(51,9%)	0,016
Orta Skor	12	(52,2%)	3	(15,0%)	6	(27,3%)	36	(46,8%)	
Yüksek Skor	1	(4,3%)	-		2	(9,1%)	1	(1,3%)	
Lenfovasküler invazyon									
Var	10	(43,5%)	3	(15,0%)	17	(77,3%)	31	(40,3%)	0,001
Yok	13	(56,5%)	17	(85,0%)	5	(22,7%)	46	(59,7%)	
Perinöral invazyon									
Var	9	(39,1%)	4	(20,0%)	7	(31,8%)	14	(18,2%)	0,156
Yok	14	(60,9%)	16	(80,0%)	15	(68,2%)	63	(81,8%)	
Perinodal infiltrasyon									
Var		-		-		-	1	(1,3%)	0,999
Yok	23	(100,0%)	20	(100,0)	22	(100,0%)	76	(98,7%)	
Tümör depositi									
Var		-		-		-	-		-
Yok	23	(100,0%)	20	(100,0)	22	(100,0%)	77	(100,0%)	
Mikrosatellite									
Stabil	20	(87,0%)	20	(100,0)	21	(95,5%)	74	(96,1%)	0,230
Instabil	3	(13,0%)	-		1	(4,5%)	3	(3,9%)	
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.									

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör belirteç gruplarına göre tümör evresi, tümör T ve tümör N açısından karşılaştırma sonuçlarına tablo 4.9.'da yer verilmiştir.

Tümör evresi açısından yapılan analize göre, CEA+CA 19-9 yüksek olan hastaların %63,6'sı, CEA+CA 19-9 normal olanların %37,7'si, CEA düzeyi yüksek olanların %26'sı, CA 19-9 düzeyi yüksek olanların ise % 15'inin Evre 3 hastalığa sahip olduğu görüldü. CEA+CA 19-9 yüksek olan hastaların %54,4'ünde en fazla gözlenen tümör evresi olarak 3b evresi görülmüştür. Gruplar arasında tümör evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,095$).

Tümör invazyonu açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, gruplarda en sık görülen evre incelendiğinde, CEA düzeyi yüksek olan hastaların %82,6'sında, CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastaların %55'inde, CEA+CA 19-9 yüksek olan hastaların %59,1'inde ve CEA+CA 19-9 normal olan hastaların %68,5'inde T3 evresinde hasta görülmüştür. Gruplar arasında tümör invazyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,007$). T4 evresinin ise, CEA+CA 19-9 yüksek olan grupta (%40.9) diğer gruplara nazaran daha fazla olduğu görülmüştür.

Tümör lenf nodu tutulumu açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, gruplarda en fazla görülen evre incelendiğinde, CEA+CA 19-9 yüksek olan hastalarda N pozitifliği %63.6 ile en yüksek oranda, aynı zamanda N0 (%36,4) açısından ise en düşük oranda görülmüştür. Gruplar arasında tümör lenf nodu tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,018$).

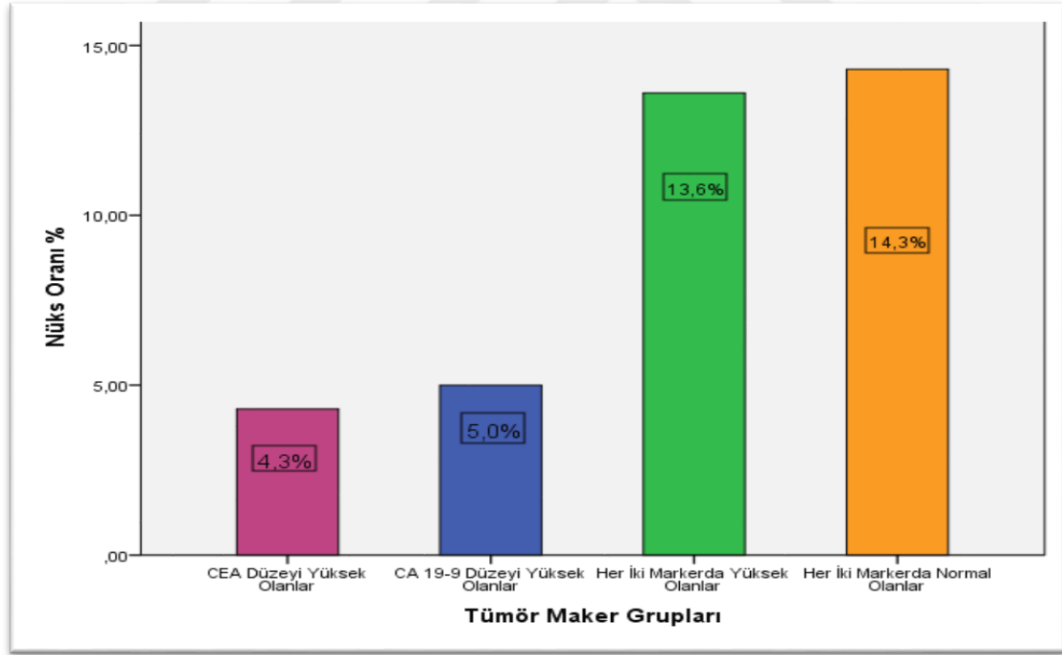
Tablo 4.9: Tümör Belirteç Gruplarının Tümör Evre, T, N Açısından Karşılaştırılması

Tümör Belirteç Grupları									
	CA 19-9 Normal, CEA Yüksek(n:23)		CA 19-9 Yüksek, CEA Normal (n:20)		CEA+CA 19-9 Yüksek (n:22)		CEA+CA 19-9 Normal (n:77)		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Tümör Evre									0,095
Evre 1	1	(4,3%)	2	(10,0%)	-		4	(5,2%)	
Evre 2a	15	(65,2%)	11	(55,0%)	5	(22,7%)	38	(49,4%)	
Evre 2b	-		3	(15,0%)	2	(9,1%)	5	(6,5%)	
Evre 2c	1	(4,3%)	1	(5,0%)	1	(4,5%)	1	(1,4%)	
Evre 2 (Total)	16	(69,5%)	15	(75%)	8	36,3%)	44	(57%)	
Evre 3a	-		-		-		3	(3,9%)	
Evre 3b	5	(21,7%)	2	(10,0%)	12	(54,5%)	19	(24,7%)	
Evre 3c	1	(4,3%)	1	(5,0%)	2	(9,1%)	7	(9,1%)	
Evre 3 (total)	6	(26%)	3	(15%)	14	(63,4%)	29	(37,7%)	
Tümör T									0,007
T1	1	(4,3%)	-		-		-		
T2	-		2	(10,0%)	-		8	(9,6%)	
T3	19	(82,6%)	11	(55,0%)	13	(59,1%)	51	(68,5%)	
T4									
T4a	2	(8,7%)	2	(10,0%)	8	(36,4%)	12	(15,6%)	
T4b	1	(4,3%)	5	(25,0%)	1	(4,5%)	6	(7,8%)	
Tümör N									0,018
N0	17	(73,9%)	17	(85,5%)	8	(36,4%)	48	(62,3%)	
N+	6	(26%)	3	(14,5%)	14	(63,6%)	29	(37,7%)	
N1a	3	(13,0%)	-		3	(13,6%)	11	(14,3%)	
N1b	2	(8,7%)	3	(15,0%)	8	(36,4%)	9	(11,7%)	
N2a	-		-		1	(4,5%)	8	(10,4%)	
N2b	1	(4,3%)	-		2	(9,1%)	1	(1,3%)	
Kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.									

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör belirteç gruplarına göre nüks durumu ve izlem süresi açısından karşılaştırma sonuçları grafik 4.4. ve tablo 4.10.'da verilmiştir.

Nüks durumu açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre; en fazla nüks görülen grup CEA+CA 19-9 normal olan grup idi (%14,3). CEA+CA 19-9 yüksek olan gruptaki nüks oranının (%13,6), CEA (%4,3) ve CA19-9 belirtecinin (%5) yüksek olduğu gruptan 3 kat daha yüksek olduğu görüldü. Gruplar arasında nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,512$).

İzlem süresi açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre en uzun izlem süresine sahip grup sıralaması; veriler normal dağılmadığı için medyan değerlerine göre değerlendirilmiş olup, CEA+CA 19-9 yüksek olanlar, CEA+CA 19-9 normal olanlar, CEA düzeyi yüksek olanlar ve CA 19-9 düzeyi yüksek olanlar şeklindedir. Gruplar arasında izlem süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,142$).



Grafik 4.4. Tümör belirteç grupları ve nüks oranı grafiği

Tablo 4.10: Tümör Belirteç Gruplarının Nüks Durumu ve İzlem Süresi Açısından Karşılaştırılması

Tümör Belirteç Grupları									
CA 19-9 Normal, CEA Yüksek(n:23)		CA 19-9 Yüksek, CEA Normal (n:20)		CEA+CA 19-9 Yüksek (n:22)		CEA+CA 19-9 Normal (n:77)		P	
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Nüks Durumu									
Yok	22	(95,7%)	19	(95,0%)	19	(86,4%)	66	(85,7%)	0,512
Var	1	(4,3%)	1	(5,0%)	3	(13,6%)	11	(14,3%)	
İzlem	37,43±8,18		31,70±11,12		38,68±11,15		36,62±10,19		0,142
süresi, ay	40,00(14,00-47,00)		30,00(13,00-48,00)		42,00(12,00-52,00)		41,00(12,00-50,00)		
Sürekli veri $\bar{X}$: Aritmetik Ortalama±SS: Standart Sapma, Medyan (Minimum-maksimum değer) ile değerlendirilirken kategorik veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Sürekli veri mann whitney u testi ile karşılaştırılırken kategorik veriler ki kare veya fisher exact testi ile karşılaştırılmıştır.									

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler dünyada kanser nedenli ölümler arasında akciğer kanserinden sonra 2. sırada olmasının yanında gastrointestinal sistemin de en çok görülen kanseridir (41,42). Hastalıkla ilgili araştırmalar arttıkça kolorektal kanser daha iyi anlaşılmakta ve hastaların erken tanı ve tedavisinin sağlanmasının yanı sıra hasta surveyine olumlu gelişmeler de yaşanmaktadır. Kolorektal kanserlerde hastalığın seyrini etkileyen prognostik faktörlerin bilinmesi, hastalığın doğru evrelemesi ve hastaya ve hastalığa yönelik seçilecek doğru tedavi oldukça önem teşkil etmektedir (43). Çalışmamızda dört ana grup üzerinden kolorektal kanserlerde kullanılmakta olan tümör belirteçlerinin (CEA ve CA 19-9) preoperatif dönemdeki düzeylerinin hastalığın klinikopatolojik özellikleri ile uzun dönem hasta surveyine olabilecek etkisini araştırdık.

Kolorektal kanserin tanı ve takibinde kullanılmakta olan tümör belirteçlerinin tek veya kombine olarak hangisinin daha etkin olarak kullanılacağına yönelik literatüre bakıldığında tartışmalı ve birbirinden farklı sonuçların olduğu gözlenmektedir. CEA, kolorektal kanser tanısında kullanılan onkofetal bir protein olmakla birlikte bazı konsensus tedavi kılavuzlarında kolorektal kanser için bağımsız bir prognostik kriter olarak listelenmiştir (43,44). Ayrıca CEA'nın prognostik sonucu öngörmede bağımsız bir değişken olduğunu savunan çalışmalar da literatürde mevcuttur (45,46). Şöyle ki Chen ve ark. yaptığı çalışmada CEA düzeyinin evreleme sistemine dahil edilmesi bile gündeme gelmiştir (57).

Serum CA 19-9 düzeyinin kolorektal kanser prognozuna etkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde; Shin ve ark. yaptığı bir çalışmada preoperatif yüksek serum CA 19-9 düzeyi olan hastaların prognozunun kötü olduğu belirtilmiştir (48). Diğer bir çalışmada ise Takakura ve ark. serum CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalardaki peritoneal metastaz riskinin daha yüksek olduğunu savunmuştur (48). Yapılan bazı çalışmalarda serum CEA düzeyinin serum CA 19-9 düzeyine kıyasla kolorektal kanserde klinikopatolojik özellikleri açısından prediktif değerinin daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (49,50).

Çalışmamızda, tümör belirteç düzeyi ile ameliyatta çıkarılan toplam bağırsak segmentinin uzunluğu, tümörün distal cerrahi sınıra olan uzaklığı ve tümörün proksimal cerrahi sınıra olan uzaklığı değerlerinde bir ilişki saptanamamıştır. Ancak tümörün tuttuğu bağırsak segmentinin uzunluğu ve en büyük tümör çapı açısından karşılaştırıldığında, tümörle invaze bağırsak segmentinin uzunluğu CEA+CA 19-9 yüksek olanlarda ($5,11\pm2,05$ cm), CA 19-9 düzeyi yüksek olanlara göre ($3,38\pm0,81$ cm) anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,013$). En büyük tümör çapı da CEA+CA 19-9 yüksek olanlarda ($5,14\pm2,04$ cm), CA 19-9 düzeyi yüksek olanlara göre ($3,36\pm0,82$ cm) daha yüksek saptandı ($p=0,019$). Kirat ve ark. preoperatif CEA seviyesinin 5ng/ml'den büyük olmasının kolon kanserinde daha büyük bir tümör çapına işaret ettiğini (70), Wang ve ark. ise tümör çapının 5 cm'den büyük olmasının daha yüksek serum CEA seviyesiyle ilişkili olduğunu belirttiler (71). Benzer bir şekilde gastrik kanserde de CEA+CA 19-9 yüksek olmasının büyük bir tümörle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada tümörün tuttuğu bağırsak segmentinin uzunluğu ve en büyük tümör çapı açısından CEA'nın CA 19-9'a göre belirgin bir üstünlüğü bulunmadı. Ne var ki CEA+CA 19-9 birlikte yüksekliği, gruplardaki en büyük tümör hacmiyle ve daha fazla tümörle invaze barsak segmentiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Tümör belirteçleri anormal onkogen ekspresyonu sonucu tümör hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Büyük tümör hacmi tümör hücrelerinin daha çok sayıda olması anlamına gelmekte ve tümör kitlesi ile tümör belirteçleri arasında muhtemel bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tümör belirteç grupları arasında tümör tipi açısından yapılan incelemede; CEA+CA 19-9 yüksek olan hastalarda diğer gruplara oranla müsinöz adenokarsinoma (%36,4) ve medüller adenokarsinoma (%13,6) görülme oranı daha yüksek saptandı ($p=0,019$). Ning ve ark. yaptığı çalışmada serum CEA ve CA 19-9 düzeyinin her ikisinin de yüksek olduğu hastalarda müsinöz adenokarsinoma görülme oranı; serum tümör belirteç düzeyi normal olan hastalara kıyasla daha fazladır (57). Tümör diferansiyasyonu açısından iyi diferansiye tümörlerde gram protein başına daha çok CEA salgılandığı için serum düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kötü differansiye tümörlerde ileri evrede bile tümör belirteçlerinin normal bulunması tümörün dediferansiye ya da poor diferansiye olmasıyla açıklanmıştır. Bu çalışmada da CEA düzeyi yüksek olan hastalarda kötü diferansiyasyona sahip hasta

yoktu. Shin ve ark. yaptığı çalışmada kombine tümör belirteç düzeyinin yüksek olmasının tümörün histopatolojik açıdan daha kötü diferansiyasyona sahip olduğunu göstermiştir (47); bizim çalışmamızda tümörün histolojik differansiyasyonu açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, en çok kötü diferansiye histopatolojik tipte tümöre sahip çalışma grubu CA 19-9 düzeyi yüksek çıkan hastalar iken; bunu sırasıyla CEA+CA 19-9 yüksek olan hastalar ve CEA+CA 19-9 normal olan hastalar izlemekte idi. Gruplar arasında tümörün histolojik diferansiyasyon derecesi açısından anlamlı farklılık bulunmasa da izole CA 19-9 ya da CEA+CA 19-9 yüksekliği kötü diferansiyasyona işaret etmektedir.

Ozowa ve ark. yaptığı çalışmada kolorektal kanserin lenfovasküler invazyon durumu tümör belirteç düzeyi yüksek olarak saptanan hastalarda; normal olarak saptanan hastalara göre anlamlı bulunmamasına karşın (51); Zhong ve ark. ise evre 3 kolorektal kanserde serum CEA düzeyi yüksekliği ile mural invazyon ve lenf nodlarına yayılım arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğunu belirttiler (72). Bu çalışmada, lenfovasküler invazyonun en fazla görüldüğü grup CEA+CA 19-9 yüksek olduğu grup (%77,3) iken; en az görüldüğü grup CA 19-9 düzeyi yüksek ölçülen gruptur (%15) ($p=0,001$). Literatürdeki bazı çalışmalarda serum CA 19-9 düzeyinde yükseklik olması lenfovasküler invazyon açısından daha yüksek risk oluşturuyorken; bizim çalışmamızdaki dikkat çeken husus; lenfovasküler invazyonun en az oranda görüldüğü grubun CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalar olmasıdır. Bizim çalışmamızda da CEA+CA 19-9 birlikte yüksekliği ileri evredeki hastalarda (bu gruptaki hastaların %63,6'sı evre 3) daha agresif biyolojik davranışa ve daha kötü prognoza işaret ettiğini göstermektedir.

Takakura ve ark. yaptığı çalışmada serum CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalardaki peritoneal metastaz riskinin daha yüksek olduğunu savunmuştur (48). Tümör belirteç düzeyinin yüksek veya normal olmasının hastalarda karaciğer ve peritoneal metastaz varlığı ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamasına karşın, bu çalışmada; tümör belirteç grupları arasında en yüksek Bt/Mr/Pet'de karaciğer veya periton metastaz oranına sahip grup CA 19-9 düzeyi yüksek olanlar (%15,0) iken en düşük Bt/Mr/Pet'de karaciğer veya periton metastaz oranına sahip grup ise CEA+CA 19-9 normal (%2,6) olanlardır.

Gruplar arasında perinöral invazyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak; perinöral invazyon açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, perinöral invazyon en fazla görülen grup CEA düzeyi yüksek olanlar (39,1%) iken; en düşük grup CEA+CA 19-9 düzeyi normal olanlar (18,2%) idi. Gruplar arasında perinodal infiltrasyon açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Shin ve ark. yaptığı çalışmada kolorektal kanserin perinodal ve perinöral invazyon durumu incelendiğinde; tümör belirteç düzeyi yüksek ve normal çıkan hasta grupları karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar bulunmamıştır (47).

Tümör evresi ile tümör belirteç düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran literatürde az sayıda çalışma mevcut olup; bu konu ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Ning ve ark. yaptığı çalışmada CEA+CA 19-9 yüksek olarak saptanan hastalarla diğer hasta grupları karşılaştırıldığında evre 3 hastaların daha fazla olduğu gözlenmiştir (57); bu çalışmada ise CEA+CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastaların %63,6'sı, CEA+CA 19-9 düzeyi normal olanların %37,7'si, CEA düzeyi yüksek olanların %26'sı, CA19-9 düzeyi yüksek olanların ise % 15'inin evre 3 hastalığa sahip olduğu görüldü. CEA+CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastaların %54,4'ünde en fazla gözlenen tümör evresi olarak 3b evresi görülmüştür. Gruplar arasında tümör evresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak görülmektedir ki; CEA+CA 19-9 düzeyi yüksekliği olması literatürdeki bazı çalışmalarda da ifade edildiği gibi tümör evresini artırmaktadır.

Çalışmamızda TNM evreleme sistemine göre tümörün T ve N evresi ile tümör belirteç grupları arasında anlamlı sonuçlar bulunmuştur. T evresi açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, CEA düzeyi yüksek olan hastalarda %82,6, CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalarda %55,0, CEA+CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalarda %59,1 ve CEA+CA 19-9 düzeyi normal olan hastalarda %68,5 oranında T3 evresi görülmüştür ($p=0,007$). Tümör N evresi açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, CEA+CA 19-9 yüksekliği olan hastalarda N pozitifliği %63.6 ile en yüksek oranda, aynı zamanda N0 (%36,4) açısından ise en düşük oranda olduğu görülmüştür ($p=0,018$). Metastatik lenf nodu sayısı CEA+CA 19-9 düzeyi yüksek olanlarda ($1,86\pm2,27$), hem CEA düzeyi yüksek olanlara göre ($0,70\pm2,10$) hem de CA 19-9 düzeyi yüksek olanlara göre ($0,35\pm0,93$) daha yüksek saptandı ($p=0,006$). Bazı çalışmalarda kombine tümör belirteç düzeyi yüksekliği olan hastalarda CEA veya CA 19-9 düzeyi yüksek olan veya normal serum tümör belirteç düzeyine sahip hastalara

göre daha fazla metastatik lenf nodu tutulumu mevcut olarak saptanmıştır (53,54,55,56). Literatürdeki bazı çalışmalarda serum tümör belirteç düzeyi yüksek çıkan hastalarda tümörün invazyon derinliği ve tümörün lenf nodu evresi, serum tümör belirteç düzeyi normal çıkan hastalardan daha yüksek bulunmuştur ve tümörün T ve N evreleri ile tümör belirteç düzeyi arasında anlamlı sonuçlar bulunmuştur ve preoperatif yüksek CEA+CA 19-9 düzeyleri ile T ve N evresi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (57-59,65). Tümörün evresi en iyi prognostik belirteçtir. Ancak aynı patolojik evredeki hastaların bir kısmında klinik sonuçlar farklı olabilmektedir. Bu nedenle tümör belirteçlerinin belirli bir cutoff düzeyin üstünde olması ileri hastalık ve kötü survival ile ilişkili olabilir.

Yun ve ark. yaptığı çalışmada tümör belirteç düzeyi ile nüks arasındaki ilişki araştırılmış serum CEA düzeyi yüksek olarak saptanan hasta grubunda hastalık nüksü serum tümör belirteç düzeyi normal olan gruba kıyasla daha sık gözlenmiş ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur (60); bizim çalışmamızda nüks durumu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır, ancak CEA+CA 19-9 düzeyinin yüksek olduğu grupta nüks oranının (%13,6), CEA (%4,3) ve CA 19-9 belirtecinin (%5) yüksek olduğu gruptan 3 kat daha yüksek olduğu görüldü. CEA kolorektal kanserde bağımsız bir prognostik faktör olarak bazı rehberlerde kabul edilmiştir. Ancak; CA 19-9'un klinik önemi tartışmalıdır. CA 19-9'un son zamanlarda yapılan çalışmalarda kanser nüksünde özellikle nod negatif kolorektal kanserde bağımsız prediktör olduğu belirtilmiştir. Bir çok çalışmada nüksü tespit etmede yetersiz olarak kabul edilmiştir (68). Bizim çalışmamızda da hastaların takip süresinin kısa, erken evre hastaların çoğunlukta olmasının ve nüks eden hasta sayısının az olmasının bu sonuçlarda etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Az sayıda çalışmada yüksek preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeylerinin kanser lokalizasyonu açısından anlamlı olabileceği belirtilmişken (6); Vukobrat-Bijedic ve ark. yaptığı çalışmada tümör yeri ile serum tümör belirteçleri arasındaki ilişki incelendiğinde; serum tümör belirteçleri ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (61). Bizim çalışmamızda da yapılan analizde tümör belirteç grupları arasında tümör yeri açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır, her iki çalışmada da en sık görülen tümör lokalizasyonları rektum ve sigmoid kolon olarak sıralanmıştır ve sonuçlar benzerdir.

Kolorektal kanserin patogenezinde kronik inflamasyonun önemli bir yeri vardır. Özellikle kolorektal kanser gelişen hastaların daha yüksek CRP düzeyine sahip olduğu ve CRP düzeyi 1.19 micg/mL' den yüksek olan hastalarda 1.88 kat kolorektal kanser gelişiminin arttığı gösterilmiştir (69). Çalışmamızda preoperatif dönemde ölçülen CRP düzeyinin; CA 19-9 ve CEA+CA 19-9 düzeyi yüksek olan gruplarda, CEA+CA 19-9 düzeyi normal olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,014$). Zhou ve ark. yaptığı çalışmada serum CEA ve/veya CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalarda preoperatif dönemde ölçülen CRP düzeyi serum tümör belirteç düzeyi normal olan hastalara kıyasla daha yüksek saptanmıştır (51,52). Preoperatif CRP yüksekliği ileri klinikopatolojik özelliklerle ilişkilidir.

Çalışmamızdaki hastaları cinsiyetlerine göre analiz ettiğimizde; hastaların %58,5'i erkek ve %41,5'i ise kadındı. Tümör belirteç grupları arasında en yüksek kadın oranına sahip grup CEA+CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalar (%50) iken; en yüksek erkek oranına sahip grup ise CEA düzeyi yüksek olan hastalardır (%65,2). Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Literatürdeki bazı çalışmalar incelendiğinde cinsiyet ile serum tümör belirteçleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır; ancak çalışmamızdaki verilerden de anlaşılabileceği üzere kolorektal kanserler, bütün tümör belirteç gruplarında erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir (61-63).

Çalışmamızdaki tümör grupları incelendiğinde; sadece CEA düzeyi yüksek çıkan hastalar toplam hasta sayısının %17'sini, sadece CA 19-9 düzeyi yüksek çıkan hastalar toplam hasta sayısının %13'ünü, CEA+CA 19-9 düzeyi yüksek çıkan hastalar toplam hasta sayısının %14'ünü ve CEA+CA 19-9 düzeyi normal çıkan hastalar, çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısının %56'sını oluşturmaktadır. Lakemayer ve ark. yaptığı çalışmaya bakıldığında CEA+CA 19-9 düzeyinin yüksek olduğu grup çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısının %16'sını, CEA+CA 19-9'un normal değerlerde ölçüldüğü grup ise çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısının %57'sini oluşturmaktadır (64). Lakemayer ve ark. yaptığı çalışmada kolorektal kanser prognozunu belirlemek, neoadjuvan kemoradyoterapi kararını öngörmek, küratif bir rezeksiyondan sonra kemoterapi veya radyoterapi gibi tedaviyi öngörmek ve izlemek için diğer tarama yöntemleriyle birlikte yalnızca CEA'nın kullanılması önerilmektedir. Düşük duyarlılık nedeniyle, CA 19-9'un tek başına kolorektal kanser prognozunu

saptamak veya devam eden tedaviyi veya takibi izlemek için kullanılmasını önermemektedir (64). Bu çalışmada ise tümör belirteç grupları arasında en yüksek neoadjuvan KRT alma oranına sahip grup CEA düzeyi yüksek olanlar (%60,9) iken en düşük neoadjuvan KRT alma oranına sahip grup ise CEA+CA 19-9 düzeyi normal (%39,0) olanlardır. Gruplar arasında neoadjuvan KRT açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Ancak; Lakemayer'in ve bizim çalışmamızda serum CEA düzeyi yüksek çıkan hastalar daha fazla oranda neoadjuvan tedavi almakta ve serum CEA düzeyinin yüksek olması neoadjuvan tedavi kararı verilirken göz önünde bulundurulması gereken bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Partyka ve ark. yaptığı çalışmada; CEA ve CA 19-9 düzeyleri hastalığın tanısında ve prognozunu izlemek amacıyla kullanılacağı zaman CEA düzeyinin takibi önerilmektedir (66). Ancak; Gao ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise tek başına CEA kullanmak yerine kombine bir şekilde serum tümör belirteçlerini ölçmenin kolorektal kanser tanısında ve hastalığın prognozunu tahminde daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (67). Bunlara ek olarak çalışmamızdaki verileri incelediğimizde görmekteyiz ki; CEA veya CA 19-9 düzeyi izole olarak yüksek olan gruplar kendi aralarında kıyaslandığında iki grubun birbirine göre klinikopatolojik veriler açısından anlamlı üstünlüğü bulunmadı.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri retrospektif olarak verilerin toplanmış olmasıdır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise hastaların postoperatif takip sürelerinin farklı oluşudur. Bazı hastaların preoperatif dönemde serum tümör belirteç düzeyinin çalışılmamış olması ve bazı hastaların eksik verileri diğer kısıtlılıklarımızı oluşturmaktadır. Ayrıca rektum yerleşimli kolorektal kanserli hastaların büyük bir kısmının neoadjuvan KRT almasına karşılık; kolon yerleşimli kanseri bulunan hastaların ise büyük bir çoğunluğunun neoadjuvan KRT almamasından kaynaklanan heterojenite de çalışmamızın sonuçlarına etki etmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamız neticelerine göre preoperatif dönemde ölçülen serum CEA ve CA 19-9 düzeyinin normalin üzerinde çıkması başta tümörle invaze bağırsak segmentinin uzunluğu, tümör çapı, tümör buddingi, metastatik lenf nodu sayısı, T ve N evresi, lenfovasküler invazyon durumu, tümör alt tipi ve preoperatif dönemde ölçülen CRP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Buna karşın çalışmamızda kolorektal kanserin prognozunu değerlendirmede önemli belirteçler olan tümörün diferansiyasyon durumu, tümör evresi, hastalık nüksü ve OS ile serum tümör belirteç düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulunamamasına karşın preoperatif belirteç yüksekliği diferansiyasyonun kötü, evre ve nüksün daha fazla olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak çalışmamız verilerine göre serum tümör belirteçleri olan CEA ve CA 19-9 düzeyi preoperatif dönemde kolorektal kanser ile ilgili tarafımıza önemli bilgiler vermektedir. CEA düzeyi yüksekliği ile CA 19-9 düzeyi yüksekliğinin hastalığın klinikopatolojik paternini tahmin etmede birbirine karşı anlamlı bir üstünlüğü yoktur. Ancak; CEA+CA 19-9 düzeyinin yüksek olması klinikopatolojik patern açısından daha ileri bir patolojiye işaret eder. Buna ek olarak CEA+CA 19-9 düzeyinin normal olması hastalığın daha ılımlı özellikleri olduğuna işaret eder. Bütün bunlara karşın hastalığın prognozunda önemli bir belirteç olan hastalık nüksü ve OS hususunda prediktif etkinliği yoktur. Preoperatif serum tümör belirteç yüksekliği, neoadjuvan/adjuvan KRT'ye karar verme açısından ve ileri evre kanserde daha agresif tedavi uygulanması açısından göz önüne alınmalıdır. Tümör belirteçlerinin kombine edilmesinin klinik önemini doğrulayacak, evre ve tümör lokalizasyonu homojen olan ve postoperatif tedavileri de içeren çok merkezli, çok katmanlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Preoperatif dönemde bu belirteçlerin kombine edilerek analiz edilmesi klinik değerlendirme ve menajmanda önemli veriler sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *Ca-A Cancer Journal For Clinicians*. 2018;68(1):7-30.
2. Yamashita K, Watanabe M. Clinical significance of tumor markers and an emerging perspective on colorectal cancer. *Cancer Sci* 2009;100:195-9.
3. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:266-70.
4. Abe S, Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, et al. Prognostic impact of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in stage IV colorectal cancer patients after R0 resection. *Journal of Surgical Research*.2016;205(2):384-392.
5. Yu, Z.; Chen, Z.;Wu, J.; Li, Z.;Wu, Y. Prognostic value of pretreatment serum carbohydrate antigen 19-9 level in patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2017, 12, e0188139.
6. Nakatani H, Kumon T, Kumon M, Hamada S, Okanoue T, Kawamura A, Nakatani K, Hiroi M, Hanazaki K. High serum levels of both carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in a patient with sigmoid colon cancer without metastasis. *J Med Invest*. 2012; 59(3-4): 280-283.
7. Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Mathers, C.; Parkin, D.M.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 2019, 144, 1941–1953.
8. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14:2843–77.
9. Drake LD, Vogl W MA. Rectum (Pelvis ve Perineum). *Gray's Anatomy* (1.Baskı) Sy397. 397 p.
10. Skandalakis JE, Skandalakis PN SL. Colon and Anorectum. *Surgical Anatomy and Technique*. 400 p.
11. F N. Arteries of Large Intestine (Peritoneal Cavity). *Netter F. Atlas of Human Anatomy* (7th edition) Plate:295.
12. Keith L. Moore Arthur F. Dalley Pelvis ve Perineum, *Klinige Yönelik Anatomi*, Nobel Kitabevi 4.Baskı, 385-8, İstanbul, 2007.
13. JL R. Anatomy (Embryology and Anatomy of the Volume IV. Chapter 1) *Shackelford's Surgery of The Alimentary Tract* (4th Ed). Sayfa: 3.
14. Bullard KM R DA. Embryology and Anatomy. (Colon, Rectum and Anus). *Schwartz's Principle of Surgery* (8th Ed.) Sayfa:1055.

15. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.
16. Islami F, Ward EM, Sung H, Cronin KA, Tangka FKL, Sherman RL, Zhao J, Anderson RN, Henley SJ, Yabroff KR, Jemal A, Benard VB. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 8;113(12):1648–69. doi: 10.1093/jnci/djab131. Epub ahead of print. PMID: 34240195; PMCID: PMC8634503.
17. Montminy EM, Zhou M, Maniscalco L, Abualkhair W, Kim MK, Siegel RL, Wu XC, Itzkowitz SH, Karlitz JJ. Contributions of Adenocarcinoma and Carcinoid Tumors to Early-Onset Colorectal Cancer Incidence Rates in the United States. *Ann Intern Med.* 2021 Feb;174(2):157-166. doi: 10.7326/M20-0068. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33315473.
18. Howren A, Sayre EC, Loree JM, Gill S, Brown CJ, Raval MJ, Farooq A, De Vera MA. Trends in the Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer With a Focus on Years Approaching Screening Age: A Population-Based Longitudinal Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 1;113(7):863-868. doi: 10.1093/jnci/djaa220. PMID: 33492399; PMCID: PMC8246802.
19. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018
20. Duggan MA, Anderson WF, Altekruse S, Penberthy L, Sherman ME. The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program and pathology: Toward strengthening the critical relationship. *Am J Surg Pathol.* 2016
21. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL, et al. Incidence and Mortality of Colorectal Cancer in Individuals with a Family History of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2015
22. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer [Internet].* 2002
23. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(6):2029-2043.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.057. PMID: 20420944; PMCID: PMC2947820.
24. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, Bacher J, Bigley C, Nelsen L, Goodfellow PJ, Goldberg RM, Paskett E, Shields PG, Freudenheim JL, Stanich PP, Lattimer I, Arnold M, Liyanarachchi S, Kalady M, Heald B, Greenwood C, Paquette I, Prues M, Draper DJ, Lindeman C, Kuebler JP, Reynolds K, Brell JM, Shaper AA, Mahesh S, Buie N, Weeman K, Shine K, Haut M, Edwards J, Bastola S, Wickham K, Khanduja KS, Zacks R, Pritchard CC, Shirts BH, Jacobson A, Allen B, de la Chapelle A, Hampel H; Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative Study Group. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene

- Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):464-471. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5194. PMID: 27978560; PMCID: PMC5564179.
25. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, Ekblom A, Sørensen HT, Ludvigsson JF. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet.* 2020 Jan 11;395(10218):123-131. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32545-0. PMID: 31929014.
 26. Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, et al. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: A prospective study. *Br J Cancer.* 2003 Apr 7
 27. Bohorquez, M., Sahasrabudhe, R., Criollo, A., Sanabria-Salas, M. C., Vélez, A., Castro, J. M., Marquez, J. R., Mateus, G., Bolaños, F., Panqueva, C., Restrepo, J. I., Puerta, J. D., Murillo, R., Bravo, M. M., Hernández, G., Rios, A., Prieto, R., Tomlinson, I., Echeverry, M., & Carvajal-Carmona, L. G. (2016). Clinical manifestations of colorectal cancer patients from a large multicenter study in Colombia. *Medicine*, 95(40), e4883. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004883>
 28. Menteş BB, Leventoglu S. Kolorektal kanserlerin klinik özellikleri. *Türkiye Klinik Klinikleri J. Surgery*, 9, 36-38, 2004.
 29. Weiser, M.R. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 25, 1454–1455 (2018). <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6462-1>
 30. Crawford, J. M., Kumar, V., Robbins Temel Patoloji, (Çev: Çevikbaş, U.), Ağız boşluğu ve gastrointestinal sistem, İstanbul, 9. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 563-590, 2013.
 31. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon, Rectum, and Anus. In: Brunicaardi FC A, DK et al. (Eds.. Schwartz's Principles of Surgery. 10th Ed. 1185-1188, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2015.
 32. Labianca, R., Beretta, G. D., Kildani, B., Milesi, L., Merlin, F., Mosconi, S., Pessi, M. A., Prochilo, T., Quadri, A., Gatta, G., Braud, F., Wils, J., Colon cancer, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 74 (2), 106–133, 2010.
 33. Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, Motschall E, Bork U, Bü Chler MW, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol.* 2013
 34. Ali Koc M, Utku Celik S, Akyol C. Colon Cancer [Internet]. Available from: www.intechopen.com
 35. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. In: *Lancet.* Elsevier B.V.; 2005

36. Jin M, Frankel WL. Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer [Internet]. Vol. 27, Surgical Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018
37. Kim NH, Lee MY, Park JH, Park D Il, Sohn C Il, Choi K, et al. Serum CEA and CA 19-9 levels are associated with the presence and severity of colorectal neoplasia. *Yonsei Med J*. 2017
38. Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Vol. 27, Surgical Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018
39. Zheng, W., Wu, F., Fu, K., Sun, G., Sun, G., Li, X., Jiang, W., Cao, H., Wang, H., & Tang, W. (2021). Emerging Mechanisms and Treatment Progress on Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *OncoTargets and therapy*, 14, 3013–3036. <https://doi.org/10.2147/OTT.S301371>
40. McAuliffe JC, Qadan M, D'Angelica MI. Hepatic resection, hepatic arterial infusion pump therapy, and genetic biomarkers in the management of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(6):699–708. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.081
41. Murphy CC, Wallace K, Sandler RS, Baron JA. Racial disparities in incidence of young-onset colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology*. 2019;156(4):958–965. doi:10.1053/j.gastro.2018.11. 060
42. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):104–117. doi:10.3322/caac.21220
43. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-27.
44. Yu H, Son GM, Joh YG. The clinical significance of preoperative serum levels of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2013;84:231-7.
45. Huh JW, Lee WY, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, et al. Prognostic factors associated with primary cancer in curatively resected stage IV colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:435-41.
46. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3087-93.
47. Shin, J. K., Kim, H. C., Lee, W. Y., Yun, S. H., Cho, Y. B., Huh, J. W., Park, Y. A., & Chun, H. K. (2019). High preoperative serum CA 19-9 levels can predict poor oncologic outcomes in colorectal cancer patients on propensity score analysis. *Annals of surgical treatment and research*, 96(3), 107–115.
48. Takakura, Y., Ikeda, S., Imaoka, Y., Urushihara, T., & Itamoto, T. (2015). An elevated preoperative serum carbohydrate antigen 19-9 level is a significant predictor for peritoneal dissemination and poor survival in colorectal cancer. *Colorectal disease: the official journal of*

the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 17(5), 417–425.
<https://doi.org/10.1111/codi.12865>

49. Yakabe T, Nakafusa Y, Sumi K et al. Clinical significance of CEA and CA19-9 in postoperative follow-up of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2349–56.
50. Morita S, Nomura T, Fukushima Y, Morimoto T, Hiraoka N, Shibata N. Does serum CA19-9 play a practical role in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 227–32.
51. Ozawa, T., Ishihara, S., Kawai, K., Nozawa, H., Yamaguchi, H., Kitayama, J., & Watanabe, T. (2016). Prognostic Significance of Preoperative Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Patients With Stage IV Colorectal Cancer. *Clinical colorectal cancer*, 15(4), e157–e163.
<https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.04.012>
52. 70. Zhou QP, Li XJ. C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Prognostic Value. *Dose Response*. 2019 Nov 20;17(4):1559325819889814. doi: 10.1177/1559325819889814. PMID: 31798355; PMCID: PMC6868585.
53. Li, C., Zhang, D., Pang, X., Pu, H., Lei, M., Fan, B., Lv, J., You, D., Li, Z., & Zhang, T. (2021). Trajectories of Perioperative Serum Tumor Markers and Colorectal Cancer Outcomes: A Retrospective, Multicenter Longitudinal Cohort Study. *EBioMedicine*, 74, 103706.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103706>
54. Argiles G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2020;31 (10):1291–305.
55. Zhou W, Yang F, Peng J, Wang F, Lin Y, Jiang W, et al. High pretreatment serum CA19-9 level predicts a poor prognosis for patients with stage III colon cancer after curative resection and adjuvant chemotherapy. *J Cancer* 2019;10(16):3810.
56. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Sakurai K, Toyokawa T, et al. Significance of CEA and CA19-9 combination as a prognostic indicator and for recurrence monitoring in patients with stage II colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014;34(7):3753.
57. Ning, S., Wei, W., Li, J., Hou, B., Zhong, J., Xie, Y., Liu, H., Mo, X., Chen, J., & Zhang, L. (2018). Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients. *Journal of Cancer*, 9(3), 494–501.
<https://doi.org/10.7150/jca.21562>
58. Wang Y, Jiang X, Dong S, Shen J, Yu H, Zhou J, et al. Serum TK1 is a more reliable marker than CEA and AFP for cancer screening in a study of 56,286 people. *Cancer Biomark*. 2016; 16: 529–36.
59. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007; 43:1348–60.

60. Yun HR, Lee WY, Lee WS, et al. The prognostic factors of stage IV colorectal cancer and assessment of proper treatment according to the patient's status. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:1301-10.
61. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogrljic I, Gogov B, Mehmedovic A. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arch*. 2013 Dec;67(6):397-401. doi: 10.5455/medarh.2013.67.397-401. Epub 2013 Dec 28. PMID: 25568506; PMCID: PMC4272469.
62. Polat E, Duman U, Duman M, Atici AE, Reyhan E, Dalgic T, Bostanci EB, Yol S. Diagnostic Value of Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Carbohydrate Antigen 19-9 in Colorectal Cancer. *Current Oncology*. 2014; 21(1):1-7. <https://doi.org/10.3747/co.21.1711>
63. Wild N, Andres H, Rollinger W, et al. A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:6111–21.
64. Lakemeyer L, Sander S, Wittau M, Henne-Bruns D, Kornmann M, Lemke J. Diagnostic and Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer. *Diseases*. 2021 Mar 17;9(1):21. doi: 10.3390/diseases9010021. PMID: 33802962; PMCID: PMC8006010.
65. Halilovic, E., Rasic, I., Sofic, A., Mujic, A., Rovcanin, A., Hodzic, E., & Kulovic, E. (2020). The Importance of Determining Preoperative Serum Concentration of Carbohydrate Antigen 19-9 and Carcinoembryonic Antigen in Assessing the Progression of Colorectal Cancer. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 74(5), 346–349. <https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.346-349>
66. Partyka R, Role of Tumour Markers in Diagnosis and Follow up of Colorectal Cancer — Potential for Future Research, 2014, <http://dx.doi.org/10.5772/57514>
67. Gao Y, Wang J, Zhou Y, Sheng S, Qian SY, Huo X. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Sci Rep*. 2018 Feb 9;8(1):2732. doi: 10.1038/s41598-018-21048-y. PMID: 29426902; PMCID: PMC5807317.
68. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Jibiki MA, Nanashima A, Yamaguchi H, et al. Preoperative serum level of CA 19-9 predicts recurrence after curative surgery in nodenegative colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 2003;50:696-9.
69. Wu J, Cai Q, Li H, Cai H, Gao J, Yang G, Zheng W, Xiang YB, Shu XO. Circulating C-reactive protein and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Men's Health Study. *Carcinogenesis*. 2013 Dec;34(12):2799-803. doi: 10.1093/carcin/bgt288. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23985781; PMCID: PMC3845894.
70. Kirat HT, Ozturk E, Lavery IC and Kiran RP. The predictive value of preoperative carcinoembryonic antigen level in the prognosis of colon cancer. *Am J Surg* 2012; 204: 447-452

71. Wang J, Wang X, Yu F, Chen J, Zhao S, Zhang D, Yu Y, Liu X, Tang H, Peng Z. Combined detection of preoperative serum CEA, CA19-9 and CA242 improve prognostic prediction of surgically treated colorectal cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Nov 1;8(11):14853-63
72. Zhong JW, Yang SX, Chen RP, Zhou YH, Ye MS, Miao L, Xue ZX, Lu GR. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Patients with Stage III Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Med Sci Monit*. 2019 Aug 13;25:6043-6050

