



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

**KOLOREKTAL KANSER GELİŞEN HASTALARDA AYNI ANDA
VE SÜRVEYANS SIRASINDA LEZYONA KOMŞU, KANSER
OLMAYAN TÜM KOLON MUKOZA VE LÜMENİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Salih Süha ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

2016-KIRIKKALE



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

**KOLOREKTAL KANSER GELİŞEN HASTALARDA AYNI ANDA
VE SÜRVEYANS SIRASINDA LEZYONA KOMŞU, KANSER
OLMAYAN TÜM KOLON MUKOZA VE LÜMENİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Salih Süha ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dilek Oğuz**

2016-KIRIKKALE

T.C

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan 'Kolorektal kanser gelişen hastalarda aynı anda ve sürveyans sırasında lezyona komşu, kanser olmayan tüm kolon mukoza ve lümeninin retrospektif olarak değerlendirilmesi' isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr.Salih Süha Çetin'in **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10.03.2016

Prof. Dr. Dilek OĞUZ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD Başkanı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Şenay DURMAZ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

Prof. Dr. Mehmet BEKTAŞ

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak; Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Prof.Dr.Dilek Oğuz ,Prof.Dr.Sefa Güliter, Prof.Dr.Kemal Üreten, Prof.Dr.Şenay Durmaz, Doç.Dr.İsmail Hakkı Kalkan, Doç.Dr.Hüseyin Demirci, Doç.Dr.Eyüp Koç, Doç.Dr.Aydın Çifçi ,Yard.Doç.Dr. Selim Yalçın'a şükranlarımı sunarım. Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına, *Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ilk öğretmenim babam Merhum Ergün Çetin'e eşim Ecz.Hatice Kara Çetin'e ,annem Meryem Çetin'e ve kızım Meryem Elif 'e teşekkür ediyorum.*

Dr.Salih Süha ÇETİN

10 MART 2016

ÖZET

Kolorektal kanserler (KRK), sıklığı toplumlara göre değişen ve kansere bağlı mortalite ve morbiditenin başta gelen nedenleri arasındadır. Kolon polipleri prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilir ve tarama kolon poliplerinin saptanarak çıkarılmasını sağlar. Bu nedenle de kolorektal kanserler önlenebilir kanserler arasındadır. Bu çalışmada KRK tanısı almış, tedavi görmüş (cerrahi/kemoterapi/radyoterapi) hastalarda kolonun komşu ve diğer tüm alanlarında ilk lezyon tespit anında ve sürveyans sırasında saptanan lezyonların neler olduğu, bunların anatomorfolojik görüntüleri ve histopatolojik olarak hangi lezyonla olduklarının tanımlanması amaçlanmıştır

Hastalar ve yöntem: Bu çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği , Genel Cerrahi Kliniği ve Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 01.01.2009-01.06.2015 tarihleri arasında kolon kanseri tanısı almış, kolonoskopisi yapılmış ve daha sonra da surveyans kolonoskopileri yapılan hastalar alınmıştır.Surveyans yapılan hastaların hastalarının kayıtlardaki klinik, kolonoskopik ve histopatolojik bulgularının dağılımı yıllara göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların %42,6'sında ilk kolonoskopide, %54,1'inde sürveyans kolonoskopisinde tümöre eşlik eden polip varlığı saptanmıştır.Hastaların %26,2'sinde tanı anında metastaz tespit edilmiştir.Hastaların %19,3'ünde senkron, %21,3'ünde metakron tümör saptanmıştır.Senkron tümör varlığı ile başlangıç kolonoskopi özellikleri arasında ilişki tespit edilemezken, metakron tümör tespit edilenlerde başlangıç kolonoskopisinde >1 cm polip varlığı anlamlı oranda yüksek tespit edilmiştir (%46.2 vs. %14.6, p=0.02).

Sonuç:Kolorektal kanser görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve ileri yaş gruplarında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Tarama programları ile henüz kansere dönüşmemiş kolon polipleri ve erken dönem lokalize kanserleri saptamak ve tedavi etmek mümkündür. Kanseri saptanan vakalarda kolonun diğer kesimlerinin de ayrıntılı taranması gerektiği,senkron ve metakron lezyonların saptanabilmesinin önemli olduğu açıktır.

ABSTRACT

Colorectal cancers (CRC), having different frequencies among different communities, are considered as one of the main causes of mortality and morbidity due to carcinoma. However, it is also considered as preventable in contrast to many other types of cancer because colon polypes are classified as precancerous lesions and a scan ensures that those polypes are detected and removed. In this study the focus is on patients who were diagnosed with CRC and received a treatment (surgical/chemotherapy/radiotherapy). It is aimed at classifying the first lesions detected in neighboring or any region in the body after the treatment and during surveillance with their anatomorphologic images and histopathology.

Patients and Method: This study covers the patients who have been diagnosed with CRC between 01/01/2009-01/06/2015 and have received a treatment in Kırıkkale University Medical School Clinic of Gastroenterology, Clinic of General Surgery and Clinic of Medical Oncology and to whom surveillance colonoscopy has done afterwards. The clinic, colonoscopic and histopathologic symptoms recorded on the surveillance examinations are evaluated by years.

Results: 42.6% of the patients at the first colonoscopy, 54.1% of the patients at the surveillance colonoscopy were diagnosed with polypes among with the tumor. 26.2% were diagnosed with metastasis, 19.3% were diagnosed with synchronous, 21.3% metachronous tumor. The initial colonoscopy symptoms could not offer an insight for the synchronous tumors, whereas for the metachronous tumors it is found out that a polype >1 cm has been detected in the initial colonoscopy (%46.2 vs. %14.6, $p=0.02$).

Discussion: The prevalance of CRC increases after the age of 50 and reaches the maximum in geriatric groups. However it is also possible to detect the polypes that have not yet developed into carcinoma and the early-phase localized tumors. Nevertheless, it is important to make a detailed scan

of the other regions of the colon after detection of carcinoma especially for distinguishing between synchronous and metachronous regions.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOLOREKTAL KANSERLER	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	4
2.2. KOLON POLİPLERİ	8
2.3. GENETİK FAKTÖRLER.....	17
2.4. KOLOREKTAL KANSER PATOGENEZİ	20
2.5. KOLOREKTAL KANSERLERDE TARAMA	22
2.6. KOLOREKTAL KANSERLERDE KLİNİK VE TANI.....	28
2.7. KOLOREKTAL KANSERLERDE EVRELEME	29
2.7.1. Dukes Evrelemesi.....	30
2.7.2. Modifiye Astler-Coller (MAC) evrelemesi.....	30
2.7.3. TNM evrelemesi	30
2.8. KOLOREKTAL KANSERLERDE TEDAVİ.....	31
2.8.1. Cerrahi Tedavi	31
2.8.2. Adjuvan Radyoterapi	31
2.8.3. Adjuvan Kemoterapi	31
2.9. PROGNOZ	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	35
3.2. Verilerin Analizi.....	36
4.BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	53

6. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	63

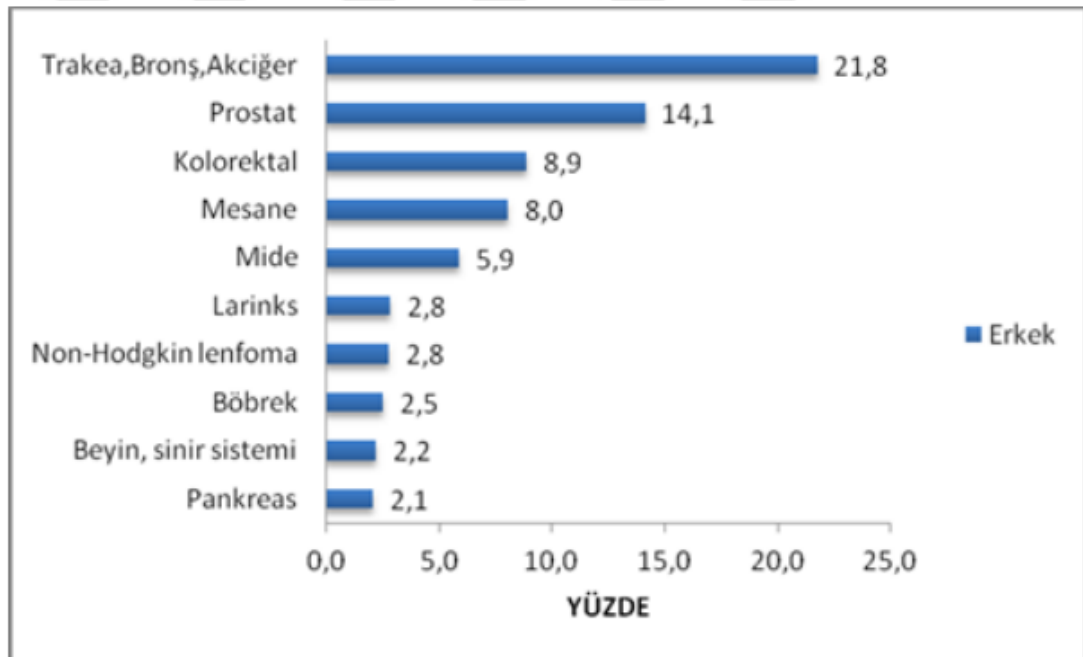


SİMGELER ve KISALTMALAR

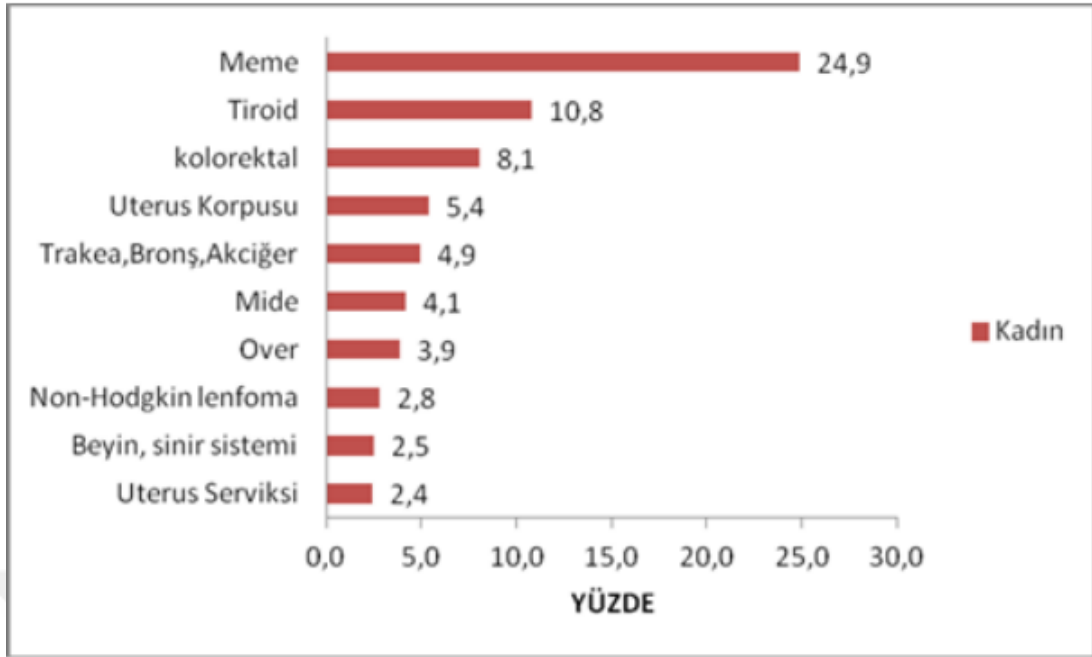
ACS	: American Cancer Society (Amerikan Kanser Derneği)
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APC	: Adenomatous Poliposis Coli
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CTC	: Computed tomographic colonography
DCBE	: Double-contrast barium enema
DCC	: Deleted in Colon Cancer
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAP	: Familial Adenomatöz Polip
FIT	: Fecal immunochemical test
FSIG	: Fleksible sigmoidoskopi
gFOBT	: Guaiac-base fecal occult blood test
HNPCK	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
IGF-1	: Insulin like Growth Factor
KRK	: Kolorektal Kanser
MAC	: Modifiye Astler-Coller
MMR	: Mismatch Repair
NSAİ	: Non-steroid Antiinflamatuvar
sDNA	: stool DNA test
TNM	: Tümör Nod Metastaz
ÜK	: Ülseratif Kolit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler (KRK), sıklığı toplumlara göre değişen ve kansere bağlı mortalite ve morbiditenin başta gelen nedenleri arasındadır. Erkeklerde prostat ve akciğer kanserleri, kadınlarda ise meme ve akciğer kanserlerinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir (1,2). Batı toplumlarında kansere bağlı ölümlerinin en önemli nedeni olan kolorektal kanser hakkında ülkemizde geniş bir epidemiyolojik çalışma yapılmamıştır. Kolorektal kanser, gelişmiş batı ülkelerinde kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırayı almaktadır (3). Sağlık Bakanlığı'nın 2012 yılı istatistiklerine göre, ülkemizde kolorektal kanserler, erkeklerde (%8,9) ve kadınlarda (%8,1) üçüncü sırada yer almaktadır (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Kanselerin Yüzde Dağılımları (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2012) (4).



Şekil 2. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Kanselerin Yüzde Dağılımları (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2012) (4).

KRK etiolojisinde çevresel ve genetik faktörler rol aldığı gibi, bazı kanser öncülü lezyonlar da tümör gelişimine sebep olabilirler. KRK görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve 60-70 yaşları arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazla iken, kadınlarda mortalite hızı daha yüksektir (5-7). Kolon poliplerinin erken tanısı çok önemlidir. Tarama programları ile henüz kansere dönüşmemiş kolon polipleri ve erken dönem lokalize kanserleri saptamak ve tedavi etmek mümkündür. Bu yüzden kolon kanseri önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.

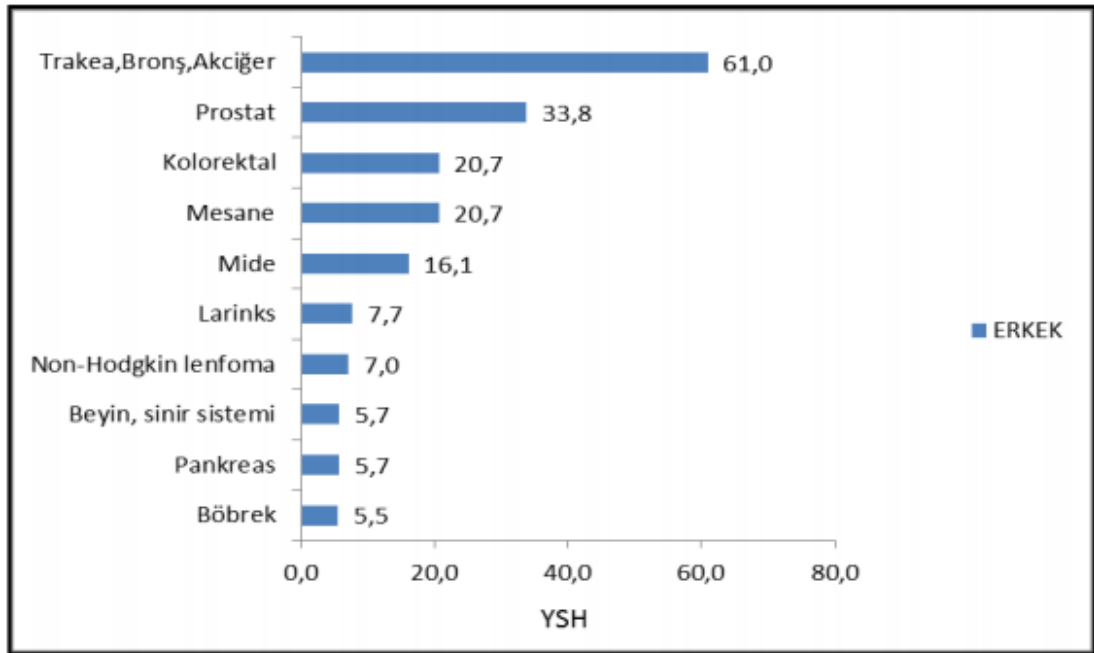
Bu çalışmada KRK tanısı almış, tedavi görmüş (cerrahi/kemoterapi/radyoterapi) hastalarda kolonun komşu ve diğer tüm alanlarında ilk lezyon tespit anında ve sürveyans sırasında saptanan lezyonların neler olduğu, bunların anotomorfolojik görüntüleri ve histopatolojik olarak hangi lezyonla olduklarının tanımlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

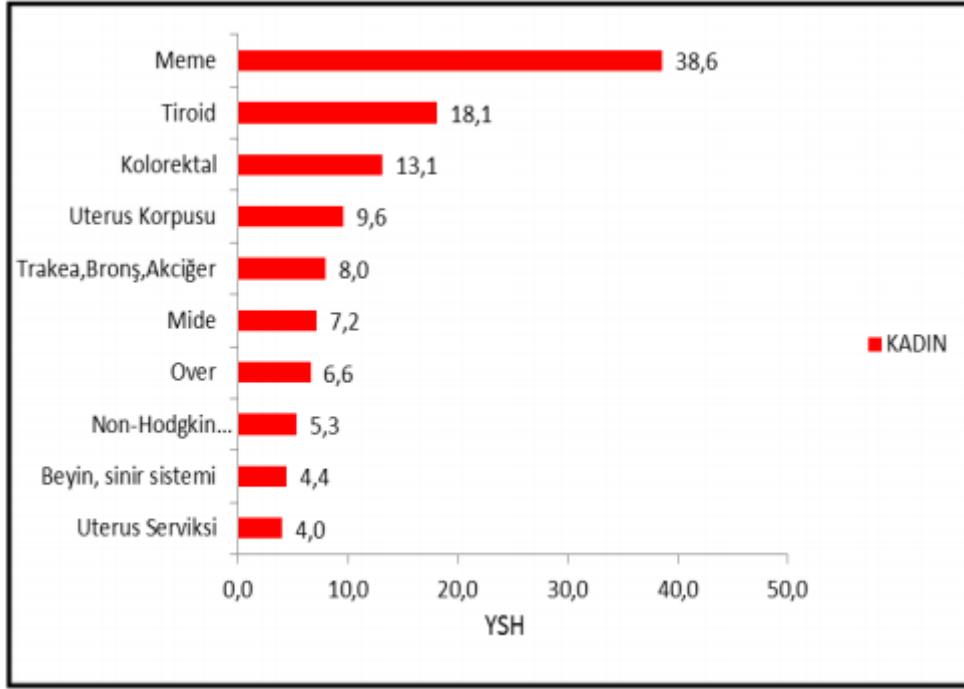
2.1. KOLOREKTAL KANSERLER

2.1.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser, Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak rastlanan ve kanser ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumludur (8). En yüksek görülme sıklıkları Avustralya, ABD ve Yeni Zelanda'da; en düşük sıklıklar ise Hindistan, Güney Amerika ve Ortadoğu ülkelerinde görülmektedir (9). Türkiye'de 2008 yılında her yüzbin erkeğin 280'ine kanser teşhisi konulurken bu rakam 2012 yılında 277'dir. Kadınlarda ise 2008 yılında her yüzbin kadının 172'ine kanser teşhisi konulurken bu rakam 2012 yılında 188'dir. 2012'de ülkemizde erkeklerde kolorektal kanser insidansı 100.000'de 20,7 iken kadınlarda 100.000'de 13,1 olarak tespit edilmiştir (Şekil 3 ve 4), (4).



Şekil 3. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserın Yaş'a Göre Standardize Edilmiş Hızları (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2012).



Şekil 4. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşına Göre Standardize Edilmiş Hızları (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2012).

2.1.2. Etiyoloji

Kolorektal kanserler hem çevresel hem de genetik faktörler ile ilişkilidir. Bunun dışında bazı kanser öncülü lezyonlar da tümör gelişimine sebep olabilirler.

2.1.2.1. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Diyet ve Yaşam Tarzı

Hayvansal yağlardan zengin, yüksek kalorili besinler ve sedanter yaşam kolorektal kanser insidansının yüksek olduğu toplumlardan gözlenen yaşam tarzı olarak karşımıza çıkmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar kırmızı et tüketiminin, sigara ve alkol kullanımının birer risk faktörü olduğunu göstermektedir. Sebze tüketimi, uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar kullanımı, hormon (östrojen) replasman terapisi ve fiziksel aktivite ise kanser oluşumu ile ters ilişkili olarak gösterilmiştir (10-13). Diyetteki yağ,

kolon bakterileri tarafından sekonder safra asitlerine dönüşen primer safra asitlerinin ekskresyonunu artırır. Safra asitleri kolon mukozası üzerine prokarsinojenik etki gösterirler.

Sebze ve meyveler antikarsinojen özelliklidir. Lifli besinler dışkının hacimli olmasını sağlar, prokarsinojenik sekonder safra asitlerinin konsantrasyonunu azaltır ve antikarsinojen kısa zincirli yağ asitlerini artırır. Diyetteki lif miktarı iki katına çıkarıldığında kolon kanseri riski %40 oranında azalmaktadır (14).

Kalsiyum sekonder safra asitlerine ve yağ asitlerine bağlanıp insolubl sabuna dönüştürerek bunların kolonik hücreler üzerindeki proliferatif etkilerini azaltma yoluyla kolon karsinogeneze karşı koruyabilirler. Ancak diyetsetel kalsiyum alımının kolorektal kanser ve adenomları önlemedeki rolü halen tartışılmaktadır (15).

Antioksidanların (retinoidler, karotenoidler, askorbik asit, alfa-tokoferol ve selenyum) serbest radikalleri nötralize ederek karsinogenezi önlediği düşünülür. Folat ve metionin, nükleotid sentezi ve gen regülasyonu gibi kritik hücre fonksiyonları için gerekli metil gruplarını temin eder. Özellikle aşırı alkol tüketiminde bunların diyetteki eksikliği kolorektal kanser için risk oluşturabilir (12). Alkolün artırdığı hücresel proliferasyon metil grup alışverişini engeller ve DNA tamiri baskılanır. Kanıtlar yüksek düzeyde alkol alımının (günde iki veya daha fazla içecek) artmış KRK riski ile ilişkisini göstermektedir (14).

Sigarada polisiklik aromatik hidrokarbonlar nitrozaminler ve aromatik aminler gibi çok sayıda karsinojen olduğu düşünülen madde vardır. Uzun süre sigara içiciliği kolorektal kanser riskiyle ilişkilidir. 20 paket yılından fazla sigara öyküsü büyük adenom, 35 paket yılından fazla sigara kanser riski taşır (16).

Obezite

Obezite ve total yüksek kalori alımı KRK için bağımsız risk faktörüdür (17). Vücut kitle indeksinin artmasıyla KRK insidansı yaklaşık iki kat artmaktadır ve

bu artış erkeklerde kolon kanseri için daha fazladır. Obezitenin erkeklerde ve premenapozal bayanlarda kolorektal kanser riskini arttırdığı gözlemlenmiştir (18). İki büyük kohort çalışması obez olanlarda, normal vücut ağırlığına sahip olanlara göre kolorektal kanser geliştirme riskinin 1.5 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (19,20). Birçok obez bireyde insülin rezistansı vardır ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperinsülinizm ve IGF-1 aktivitesindeki artış hücre proliferasyonu ve kolonik neoplazm riskinin artmasına sebep olmaktadır (2). Bunun yanısıra obezite kolorektal kanser nedeniyle olan ölümleri artırmaktadır (17).

2.1.2.2. İLAÇLAR

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar ve Hormon Replasman Tedavisi

Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ), kolorektal karsinogenezinin her aşamasında (aberran kript gelişimi, adenom, karsinom gelişimi ve kolorektal kansere bağlı ölümler) koruyucu etkilerinin olduğunu gösteren önemli gözlemsel kanıtlar vardır. NSAİİ'lere bağlı antineoplastik etkinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak hem siklooksijenaz (COX) bağımlı hem de COX bağımsız yollar önemlidir (18). Siklooksijenaz 2, sitokinler, mitojenler ve büyüme faktörleri tarafından uyarılır ve kolorektal kanserlerde bu enzim yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu enzim NSAİİ grubu ilaçlar tarafından inhibe edilmektedir. Bunun sonucunda tümör hücresinin büyümesi bozulmakta ve apoptozis artmaktadır (17,21). Düzenli aspirin ya da NSAİİ kullanımı kolorektal kanser ya da adenom gelişme riskini % 20-40 oranında azaltmaktadır. FAP' lı hastalarda NSAİİ kullananlarda poliplerin sayı ve çaplarında belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir. Ne kadar uzun süreli aspirin ya da NSAİİ kullanımının koruyucu etki yaptığı ise bilinmemektedir (17,21).

Gözlemsel çalışmalarda, kadınlarda hormon replasman tedavisi (HRT) ile kolorektal kanser insidansı ve mortalitesinde azalma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (18). Hormon replasman tedavisine bağlı olarak safra asidi

sekresyonu azalacak, aynı zamanda östrojenin kolonik epitelyum üzerine direkt ve indirekt etkilerine bağlı olarak insulin like growth factor-1 (IGF-1) düzeylerinde değişiklikler olacaktır. Bu durum hormon replasman tedavisinin koruyucu etkisinde muhtemel mekanizma olarak düşünülmektedir. Aynı zamanda östrojenin mikrosatellit instabiliteye karşı koruyucu bir etkisinin olduğu da öne sürülmüştür (18). Fakat bu verilere rağmen hormon replasman tedavisinin uzun dönem riskleri olması sebebiyle postmenapozal HRT, kolon kanserinin önlenmesi amacıyla kullanımı önerilmemiştir (17).

Statinler

Bazı gözlemsel çalışmaların sonucuna göre, statinlerin kolon kanseri de dahil olmak üzere birkaç kansere karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Koroner arter hastalarında simvastatin ve pravastatin yararlığını araştıran iki klinik çalışmada kolon kanser insidansında azalma olduğu tespit edilmiştir (22).

2.1.2.3. İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI

Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit ile kolon kanseri arasında hastalığın lokalizasyonu, süresi ve aktivitesi ile yakın ilişki vardır. Karsinom başlangıcında iki önemli faktör hastalık süresi ve barsak tutulumunun yaygınlığıdır. Pankoliti olanlarda genel popülasyona göre 5-15 kat artmış risk vardır. Bununla birlikte tek başına proktiti olanlarda ise anlamlı oranda bir risk artışı yoktur (17). Ülseratif koliti olanlarda 10-20 yıl arasındaki hastalık sürelerinde yıllık kolorektal kanser insidansı % 0.5 olarak tahmin edilirken 20 yıldan sonra ise bu durum her yıl için % 1' dir (17). Uzun yıllar ülseratif koliti olan hastalarda % 2-4 oranında kolorektal kanser gelişir. 25 yıllık bir sürede kümülatif sıklık yaklaşık % 12' dir (24). Pankolit tanısından yaklaşık 8-10 yıl sonra, sadece sol kolona sınırlı kolitlerde ise 15-20 yıl sonra kolon kanser riskinde artış başlamaktadır (17). Ülseratif koliti olup kronik olarak 5-aminosalisik asit (ASA) ve folat ile tedavi edilenlerde ise risk azalmıştır (23). Ülseratif kolit zemininde ortaya çıkan displazi varlığı erken kanser gelişiminin en önemli habercisidir. Plak üzerinde

veya kabarık bir kitlede displazi tespiti veya ileri derecede displazi olması durumunda kolektomi düşünölmelidir (24).

Crohn Hastalığı

Crohn hastalığında da kolorektal kanser gelişme riski artmaktadır. Pankolitli crohn hastalarıyla ülseratif kolit hastaları arasında malignite açısından benzer risk vardır (17). Crohnlu hastalarda kolorektal kanser genel topluma oranla daha erken yaşta ortaya çıkar. Çoğunlukla müsinöz karsinomlardır ve cerrahi by-pass yapılan segment ya da striktür gelişen segmentte daha sık olarak izlenir (25).

Diabetes Mellitus: Diyabeti olduğu bilinen bireylerde olmayanlara göre kolorektal kanser gelişme riski üç kat daha fazladır. Yeni araştırmalara göre bu risk artışı yüksek HbA1c konsantrasyonlarına bağlanmaktadır (26).

Akromegali: Hipofizdeki bir adenomdan büyüme hormonunun aşırı salınımından kaynaklanan nadir görölen bir endokrinolojik sendrom olup artmış KRK riski ile ilişkili bulunmuştur. Akromegali hastalarında dolaşımdaki IGF-1 düzeyi yüksek olup artmış KRK riskinden sorumlu olduğu düşünölmür (13).

Radyasyon: Primer olarak servikal ve prostat kanseri gibi pelvik maliniteler nedeniyle radyoterapi alan hastalarda rektal kanserler bildirilmiştir. Kanser daha çok radyoterapi verilen bölgeye komşu rektal mukozada ve daha çok müsinöz histolojide gelişir (13).

2.2. KOLON POLİPLERİ

Kolon polipleri, normal kolon mukozasından lümene doğru oluşan kabarıklıklar olarak tanımlanır. Poliplerin büyük çoğunluğu benign özellikteyken bazıları malignite gelişimi ile ilişkilidir. Polipler genellikle asemptomatiktir fakat ülser olabilir ve kanayabilir, rektum yerleşimli olanlar

tenezm yapabilir ve çok büyüdüğünde de intestinal obstrüksiyona yol açabilir. Poliplerle ilgili en önemli endişe olası malignite potansiyelleridir.

Kolon polipleri histopatolojik değerlendirme kriterlerine göre genellikle; non-neoplastik, hamartomatöz, neoplastik (adenom ve karsinomlar), serrated (neoplastik ve nonneoplastik olabilen) ve subepitelyal (neoplastik ve non-neoplastik olabilen) olarak sınıflandırılırlar (27). (Tablo 1)

Kolorektal karsinomlar genellikle displazik adenomatöz poliplerden gelişmektedir (28). Poliplerin asıl önemi kolorektal kansere dönüşme potansiyelinin bilinmesidir. Malign potansiyel taşıyan neoplastik polipler (adenomatöz polipler), DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırma sistemine göre tübüler, tübülovillöz ve villöz adenomlar olarak sınıflandırılır. 1 cm'den büyük, yüksek dereceli displazi ve ağırlıklı olarak villöz histolojiye sahip polipler, kolorektal kanser açısından yüksek risk taşırlar. Kolonoskopi ile poliplerin çıkarılması ve takip, kolon kanseri sıklığını azaltabilir (29). Kolonoskopiyle çıkarılan poliplerin yaklaşık %70'i adenomatözdür. Bunların da %70-80'i tübüler, %10-25'i tübülovillöz ve %5'ten azı villöz tiptir. Tanı anında adenomatöz poliplerin yaklaşık %6'sı yüksek dereceli displazi gösterir ve %5'i invazif karsinom içerir (29).

Poliplerin invazif bir lezyona dönüşme potansiyelini belirleyen 2 kritik faktör, polipin büyüklüğü ve displazi derecesidir. Polip 1 cm'den küçükse karsinom riski %1-3, 1-2 cm arasındaysa %10, 2 cm'den büyükse %40 düzeyinde öngörülür (24). Tedavi edilmeyen 1 cm 'den büyük poliplerin prognozu araştırıldığında 5 yılda %2,5, 10 yılda %8, 20 yılda %24 kansere dönüştüğü görülmüştür (29).

Tablo 1. Kolorektal Poliplerin Sınıflandırılması

Nonneoplastik	Subepitelyal	Hamartomatöz	Neoplastik
Hiperplastik polipler Mukozal polipler İnflamatuvar Psödopolipler	Lipom Hemanjiom Leiomyom Karsinoid Metastatik (Malign melanoma) Diğer	Juvenil Polipler Juvenil Polipozis Koli Peutz Jeghers Polipler Cronkhite-Canada Sendromu	Serrated polipler <i>-Hiperplastik</i> <i>-Serrated Polipozis</i> <i>Sendrom</i> <i>-Sesil serrated adenom</i> <i>-Geleneksel serrated adenom</i> Adenomatöz polipler <i>-Tubuler adenom</i> <i>-Tubulovillöz adenom</i> <i>-Villöz adenom</i> Karsinomlar

Non-neoplastik polipler

Hiperplastik polipler: Nonneoplastik polipler arasında en sık görülen poliplerdir. Yaş ile hiperplastik polip prevalansı artmaktadır (30). Tarama kolonoskopisi uygulanan 50 yaş üzeri erişkinlerde prevalansın %30'un üzerinde olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen; %9–10 civarında olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (31). Hiperplastik polipler, endoskopik değerlendirmede sıklıkla 5 mm'den küçük, sesil ve genellikle rektosigmoid yerleşimli olarak görülürler. Histolojik olarak mukozanın üst 1/3 kısmında, testere benzeri şekilde uzamış bez ve kript yapılarından oluşurlar. Kriptlerin alt 1/3'lük kısmı proliferatif kolumnar epitel içerir (31). Adenomatöz poliplerin karakteristiği olan sitolojik atipi gözlenmemesi ve malign potansiyel taşımamaları temel özellikleridir. Histolojik görünümleri nedeni ile sesil serrated adenomdan ayırt edilmeleri önemlidir.

Mukozal polipler: Küçük (<5 mm), endoskopik olarak yüzeyi düzgün mukozal kabarıklık şeklinde izlenen, histolojik incelemede normal mukoza olarak tanımlanan fazlalıklardır. Klinik önemleri yoktur.

İnflamatuvar psödopolipler: Mukozal ülserasyon ve rejenerasyon sonucu ortaya çıkan, rezidüel intakt kolon mukozasından düzensiz sınırlarla ayrılmış adacıklardır. Bu polipler tipik olarak çok sayıda, sıklıkla iplik şeklinde/flamentöz görünümde ve kolonun inflame alanlarında dağınık olarak ortaya çıkan, bazen yarı saplı görünümde ve apikal bölgelerinde mukus tıkaçı görülebilen lezyonlardır. Bu polipler neoplastik kitleleri andırır şekilde büyük ve soliter olabildiği gibi lümende mukozal köprüler şeklinde de izlenebilir. Çoklu lezyonlar polipozis sendromları ile karışabilir. Genellikle kronik inflamatuvar barsak hastalığı (IBH: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), amibik kolit, iskemik kolit veya bakteriyel dizanteri gibi ciddi kolit ile seyreden hastalıklarda ortaya çıkan lezyonlardır (32). Bu polipler malignite potansiyeli taşımamaktadır ancak malignite potansiyeli taşıyabilen hastalıklar zemininde geliştiklerinden dikkatli değerlendirilmeleri gerekir. Psödopolipler küme halinde olduklarında altta yatan displazi ile ilişkili olabilirler ve bu nedenle biyopsi alınırken dikkatli olunmalıdır. IBH olan hastalarda bu lezyonların varlığı, sadece büyüklüklerinden değil, aynı zamanda vasküler de olmalarından ötürü, kolonoskopik takip stratejilerini karmaşık hale getirir. Tedavi altta yatan durumun tedavisidir (33).

Subepitelyal polipler: Lenfoid agregatlar, lipomlar, leiomyomlar, hemanjiyomlar, fibromlar, karsinoidler ve metastatik lezyonlar gibi birçok subepitelyal lezyon, mukozada polipoid görünüm oluşturabilir. Endoskopik ultrasonografi bu lezyonların değerlendirilmesi ve şüphe durumunda biyopsi alınması için kullanışlıdır. Subepitelyal polipler içinde en sık görüleni olan lipomlar; sarı rengi ve biyopsi forsepsi ile nazik bası sonucunda oluşan 'yastık belirtisi' olarak tanımlanan yumuşaklığıyla endoskopik olarak tanımlanabilir. Kolonoskopik incelemede polipoid olarak izlenen asemptomatik lezyonlardır. Sıklıkla sağ kolon yerleşimlidir. Histolojik olarak benign, olgun adipositlerden oluşurlar (34).

Hamartomatöz Polipler: Hamartomatöz polipler, ön planda muskularis mukoza katmanındaki hiperplazi ile karakteristiktirler ve mukoza düzeyinde epitelyal bir atipi göstermezler. Bu nedenle de karsinom gelişim pratik olarak yok denilmektedir (34).

Juvenil Polipler: Hiperplastik polipler ve adenomatöz poliplerde görülen epitelyal hücre artışından çok, lamina propriya ve dilate kistik bezlerin artışı ile oluşurlar. Bu yüzden hamartom olarak sınıflanırlar. Genişlemiş ve mukusla dolu bezler, inflamatuvar hücreler ve ödemli lamina propriya nedeni ile bazı araştırmacılar tarafından retansiyon polipleri olarak da adlandırılırlar. Sporadik juvenil polipler, uzun saplı ve kırmızı, granüler yüzeyle, büyük hamartomatöz lezyonlardır. Polip yüzeyi sıklıkla erozyonedir ve granülasyon dokusu ile yer değiştirmiştir. Genellikle rektum yerleşimli olup, prolapsus, obstrüksiyon ve yüksek orandaki kanama riskleri nedeniyle çıkarılmalıdırlar. Sıklıkla çocukluk çağında görülmelerine karşın her yaşta tanı alabilirler. 5 yaşından küçüklerde en sık görülen kolorektal polip çeşididir. Soliter olduğu durumlarda malign potansiyelleri yoktur ve nüks göstermezler (33). Genellikle sporadiktir ve nadiren Juvenil polipozis koli ile ilişkilidirler.

Juvenil Polipozis Koli (JPC); Otozomal dominant geçişlidir. Tanı kriterleri; >5 juvenil kolorektal polip, gastrointestinal kanal boyunca yerleşimli juvenil polipler veya Juvenil polipozis aile öyküsü olan hastalarda herhangi bir sayıda polip tespit edilmesi şeklindedir (34). JPC'li hastaların yaklaşık 1/3'ünün birinci dereceden akrabalarında benzer lezyonlar görülür ve Familial Juvenil Polipozis (FJP) olarak tanımlanır. FJP kolorektal kanser gelişimi için bir risk faktörüdür ve genetik zemini olan bazı ailelerde mide kanseri için de artmış risk gösterirler (35).

Peutz-Jeghers Sendromu: Peutz-Jeghers Sendromu (PJS) gastrointestinal polipler ve mukokutanöz pigmentasyonlarla karakterize bir hastalıktır. Otozomal dominant geçişli nadir görülen bir sendromdur. 1896 yılında Hutchinson tarafından invajinasyondan ölen hastalarda pigment değişiklikleri olduğu bildirilmiştir. 1921'de Peutz bir ailenin 3 jenerasyonunda PJS'nu tarif etmiştir. 1949'da Jegher tarafından bu sendromun özellikleri

tanımlanmıştır. Hastalar karın ağrısı, kanama, invajinasyon bulguları ile başvurumaktadırlar (33). PJS maligniteye predispoze olan bir durumdur (34). Bu gendeki mutasyon (LKB1=serin-throzin kinaz proteini), hamartoma yapısına meyil oluşturur. Ağız, göz, bukkal mukoza, parmaklar, burun deliği, ayak parmağı, perianal bölge ve ayak tabanında mavi veya siyah pigmente, mukokutanöz lezyonlar bulunur. Küçük intestinal hamartomatöz polipler vardır, ince barsak % 96, kolon % 27, mide % 24, rektum % 24 oranında hastalığa katılmıştır. Jejunum, ileuma göre daha fazla etkilenmiştir. Bu hastalarda, gastrointestinal ve barsak dışı malignite açısından artmış bir risk vardır. Meme Ca, serviks Ca ve over tümörleri kadınlarda, testiküler tümörler erkeklerde, pankreas tümörleri de her 2 cinsiyette en sık görülen tümörler olarak belirtilmektedir (34).

Cowden Sendromu (Multiple Hamartoma Sendromu): Herediter otozomal dominanttır (31). Deri ve mukus membranların diffüz hamartomaları ile karakterize bir hastalıktır. Adölesan çağında, fasial keratotik papüller vardır. Oral kavitede noktamsı kırmızılıklar ve varriköz papüller bulunur. Santral sinir sistemi bulguları (makrosefali, mental retardasyon) %10 oranında görülür (30). Vakaların 1/3'nde gastrointestinal hamartomalar vardır. Tiroid, meme malignitelerinin insidansı artmıştır (31).

Gardner's Sendromu: GIS polipozisi, kafatasında, mandibula ve uzun kemiklerde osteomalar, benign yumuşak doku tümörleri ve diğer extraintestinal bulgular içermektedir (33).

Cronkhite-Canada Sendromu: Mide, ince barsak ve kolon boyunca, juvenil tipte jeneralize gastrointestinal polipozis ile karakterizedir (34). Bu poliplerde adenomatöz değişiklikler ve kolon kanseri gelişebilir. Kutanöz hiperpigmentasyon, alopesi, onikodistrofi, diyare, kanama, kilo kaybı vardır. Bazı vakalarda, malabsorpsiyon sendromu tedavisinde, kortikosteroidler, antibiyotik ve TPN yarar sağlamaktadır. 10 yaş öncesi saptanan ince barsak polipleri genellikle hamartomatöz olup Peutz-Jeghers sendromu (PJS)'ye aittir (35). GIS'teki polipler sıklıkla jejunum ve ileumda izlense de kolon, rektum, mide, duodenum, apendiks ve özofagusta da izlenebilmektedir.

Hamartomatöz poliplerde oluşan displaziler ya da adenomlardaki neoplastik değişime bağlı PJS'de adenokarsinomlar gelişebilmektedir (36).

Neoplastik polipler

Serrated polipler

Hiperplastik polipler, geleneksel serrated adenom (TSA: Traditional Serrated adenom) ve sesil serrated adenom olarak da bilinen sesil serrated polip (SSA/P) bu grubun içinde değerlendirilir (36). Serrated polipler, değişken malign potansiyel izlenen heterojen polip grubudur. 1990 yılında Longacre ve Fenoglia – Preiser tarafından tanımlanmıştır (36). Hiperplastik ve adenomatöz kolon poliplerinin özelliklerini içeren poliplerdir. Hiperplastik polipler gibi kolonik kriptlerin testere dişi görünümü olması nedeni ile hiperplastik polip, nükleer atipi göstermeleri nedeni ile de adenomatöz polip özelliklerini taşır ve tanımlanırlar. Görülme sıklığı tarama kolonoskopisi yapılan hastaların değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada %1–18 arasında değişkenlik göstermektedir. Erkek ve kadınlar için ortalama tespit edilme oranı %5'tir (37). Serrated poliplerin yaklaşık 2/3'ü dimunitif polipler şeklinde izlenmektedir. SSA/P proksimal kolonda daha yaygın olarak görülen ve tipik olarak klasik displazi gösteren lezyonlardır. Klasik sitolojik displazi odağı bu lezyonda görülür ve kansere dönüşüm basamağı olarak önemli olduğundan patolog tarafından belirtilmelidir. Buna karşın TSA, rektosigmoid bölgede daha yaygın olarak görülür. Diffüz ve sıklıkla hafif displaziye sahiptir. Bu polipler için sınıflandırma sistemleri halen gelişmekte ve histolojik yorumlanması patologlar arasında değişkenlik göstermektedir (35). Çalışmaların çoğu TSA ve SSA-P'lerin malign potansiyele sahip olduğu ve takip eden metakron polip geliştirme potansiyeli olduğunu göstermektedir (36). Bazı çalışmalarda da SSA/P'nin kolorektal kanser gelişme yönünden adenomatöz poliplere (tubuler, tubulovillöz veya villöz) göre daha yüksek bir riske sahip olduğu gösterilmiştir (39). CIMP pozitif kanserler (CpG ada Metilatör fenotip) serrated poliplerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu tür lezyonlar "interval kanserler" arasında fazlasıyla görülmektedir.(Kanserler kolonoskopiden 6-36 ay sonra teşhis edilir.) (38).Yapılan çalışmalar ;

serrated adenomların tanınmasının ve takibinin yapılmasıyla birlikte krk gelişiminin önlenildiği görülmüştür. Klinik uygulamada kolonda adenomu bulunan hastalarda adenomun çoğalması ve displazi seyri boyunca ilerlemesinin hızı önemli bir faktördür. Adenomdan invaziv kansere ilerleme 5 yıl içinde meydana gelebilir veya 20 yıldan fazla olabilir (38).

Büyük serrated polipler eş zamanlı kolorektal kanser varlığı ile ilişkili olabilirler (40). Aynı zamanda klasik displazi ve fokal kanser alanları da içerebilir. Bir çalışmada bu serrated adenomların %37'sinde belirgin displazi ve %11'inde intramukozal karsinom (high grade displazi) odağı bulunması malign patolojileri ve patolojik dikkatli incelemeyi vurgular (34). TSA ve SSA/P, adenomatöz polipler gibi takip ve tedavi edilirler (41).

Adenomatöz Polipler

Neoplastik poliplerdir. Kolonik poliplerin yaklaşık olarak 2/3'ü adenomatöz poliplerdir. Adenomlar displazi ile tanımlanırlar ve malign potansiyele sahiptirler. Kolorektal kanserlerin çoğu adenomlardan köken alır ancak adenomların çok küçük bir kısmı kansere dönüşür (%5 veya daha az). Adenomatöz polip saptanan hastaların yaş ortalamaları ile kolorektal kanserli hastaların yaş ortalamalarını değerlendiren çalışmalar dikkate alındığında adenomdan kansere dönüşüm yaklaşık olarak 7–10 yıl sürmektedir (36).

Bir adenom tespit edilmiş hastaların yaklaşık %30 – 50'sinde eş zamanlı en az bir adenom daha tespit edilmektedir (senkron adenom) (38).

Bu lezyonlar; daha sonra değişen derecelerde büyüklüğe ve displaziye ilerleyebilir. KRK için yüksek risk taşıyan FAP, HNPCK ve genel toplumda, Adenomlar kanser öncüsüdürler. Bu kavram "adenom-karsinom dizisi" (36) olarak adlandırılır. Bununla birlikte, Kolorektal kanserlerin % 20 ila % 30'u konvansiyonel adenom-karsinom dizisinden farklı bir moleküler yol ile ortaya çıkmaktadır.

Son yıllarda adenom özelliklerinin daha iyi anlaşılması ile kansere progresyon gösteren adenom yani Advanced adenom tanımı yapılmıştır. Advanced adenom şu 3 özellikten en az 1 tanesini taşımaktadır. AAP en az 10 mm boyutu, en az % 25 villöz yapı, ya da yüksek dereceli displazik olabilir (38-39). Genel olarak bu lezyonların her biri yıllık % 5 kansere ilerleme oranlarına sahiptirler. Tüm adenomlara kıyasla bu oran oldukça yüksektir. Ayrıca bu risk 55 yaşla birlikte %25'e 80 yaşında ise %40'lara çıkmaktadır. Senelik adenomdan kansere ilerleme adenomun hangi özellikleri taşıdığına bağlı olarak değişir. Örneğin en az 10 mm boyutlarında bir adenomun yıllık risk % 3 tür ; villöz mimari taşıyan adenomda % 17 ve yüksek dereceli displazi de ise % 37'dir (37). Bu oranlardan da anlaşıldığı üzere , yüksek dereceli displazi (HGD) adenomun kansere ilerleme riski en yüksek özelliğidir. Bununla birlikte, daha önce tarif edilen adenom-karsinom sekansı doğrultusunda yüksek dereceli displazinin büyük lezyonlarda bulunma olasılığı daha yüksektir: adenomatöz lezyon boyutunda artma ile yüksek hücreli displazi oranları da artacaktır (39).

Hastanın ilerleyen yaşı da, polip boyutu ve histolojik tipi bağımsız olarak adenomda HGD olasılığını artırır. Kolonoskopi ile saptanan çoğu adenom (% 60-75) 10 mm çapından daha küçüktür (39). Çapı 10 mm den geniş adenomlar KRK oluşumu açısından daha yüksek risk altındadır ve aynı zamanda adenom çapının 10 mm den geniş olması metakron kanser gelişimi için bir risk faktörüdür (38). Metakron tümör başlangıçta 20 mm üzerinde advanced adenomu olanların %20 sinde vardır. KRK risk faktörü kişinin hayatı boyunca sahip olduğu adenom sayısı ile yakın ilişkilidir. Bir veya iki küçük tübüler adenomu olan hastalar polipektomi yapılarak kür sağlanabilir ve bu durum metakron kolorektal kanser riskini artırmaz (36). Bunun aksine bir veya daha fazla advanced adenom bulunması metakron tümör oluşumu riskini artırır. Metakron KRK riski advanced adenom sayısı ile artar. Büyük polip boyutu (≥ 10 mm) ve kolonda proksimal yerleşimli olması ileriye dönük takiplerinde malignite açısından ayrıntılı incelenmesini gerektirir (39). Metakron tümör oluşma riski ilk muayenede advanced adenomu 1 tane

olanlarda %9, 5 tane olanlarda % 24 olup başlangıç değerlendirmedeki advanced adenomu sayısı ile risk doğru orantılıdır.

2.3. GENETİK FAKTÖRLER

Ailesinde KRK öyküsü olan bireylerin kendilerinde KRK gelişme riski yüksektir. 27 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde birinci derece yakınında KRK olan bireylerde aile öyküsü olmayanlara göre 2-2.5 kat KRK gelişme riski vardır. Eğer birden fazla birinci derece yakında varsa ya da yakınlarından biri 45 yaşından önce tanı almış ise risk daha da artar. Ailede kolorektal adenom öyküsü olması da KRK riskini artırır. Bazı yatkın genler (APC geni, p53 geni veya MMR özellikle MSH2, MLH1 ve MSH6 genlerinde mutasyon) aile öyküsü ile artmış risk arasındaki ilişkide rol oynar. Bilinen genetik sendromlar tüm KRK olgularının sadece küçük bir kısmını oluşturur (%2-4). Kolorektal kanserli hastaların %25'inde genetik yatkınlık olmaksızın aile öyküsü vardır (13,16,40,41).

Ailesel Kolon Kanseri

Familiyal Adenomatöz Poliposis Koli (FAP)

FAP tüm kolorektal kanser insidansının %1'ini oluşturur. Hastalarda 10'lu ve 30'lu yaşlar arasında gelişen yüzlerce hatta binlerce kolon polibiyle karakterize olup, kolon cerrahi olarak rezeke edilmezse 40 yaşında hastaların %100'ünde kolorektal kansere dönüşür (16). FAP, 5. kromozomun kısa kolunda lokalize adenomatous poliposis coli (APC) geninin mutasyonundan köken alan, %100 penetrasyonla otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (16,32). Adenomun gelişme yaşı ortalama 16'dır. Bu sebeple kolorektal kansere dönüşüm yaşı ortalama 39'dur. Risk gruplarının araştırılması ve taranması genellikle gerekli olup (genelde 12 yaşından sonra) bireylere profilaktik kolektomi önerilir. Attenüe FAP, daha geç yaşlarda ortaya çıktığından (ortalama 44 yaş civarı) ve daha az polip varlığından dolayı gözden kaçabilir. Bu tip, kolonun sol tarafında sağdan daha fazla görülür

(42,43). FAP hastalarında ekstrakolonik manifestasyonlar da gelişebilir ve bunlar gastrik polipler, tiroid karsinomu, mandibuler osteomlar, retinal pigment epitelyum konjenital hipertrofisi, sebace ve epidermal kistler ve fibromlar (Gardner Sendromu) veya santral sinir sistemi tümörleridir (Turcot Sendromu) (33). FAP mutasyonları ailesinde FAP öyküsü olmayan hastalarda spontan gelişir. FAP için en sık kullanılan genetik test (APC) mutasyon analizidir. FAP'lı ailelerin sadece %80 civarında mutasyon olduğundan, testin pozitif prediktif değeri riskli aile bireylerinde en yüksektir (13).

Hereditör Nonpoliposis Kolon Kanseri (HNPCK)

Kolorektal kanserlerin %1-6'sını HNPCK (Hereditör Nonpoliposis Kolorektal Kanseri) oluşturur ve Lynch sendromu olarak adlandırılır. FAP'dan farklı olarak adenomatöz kolonik poliplerle ilişkili değildir. Lynch Sendromu I ve II'yi içerir.

Lynch I: Kolon dışı tutulumun olmadığı bu grupta tümör, genellikle erken yaşlarda başlayıp %70 oranında proksimal kolonu tutar.

Lynch II: Başta endometriyum, over, üreter, renal pelvis, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem olmak üzere kolon dışı tümörlerin eşlik ettiği gruptur.

Lynch I ve II sendromlarında ağırlıklı olarak sağ kolon kanser riski artmıştır (44-46).

Belirgin özellikleri kolon poliplerinin her zaman olmasa da tercihen proksimal ya da sağ kolonda yerleşmeleridir. Bu yassı ve minik poliplerde kansere ilerleme hızı artmış olup ortalama kolorektal kanser başlangıç yaşı 43'tür. HNPCK'nın yaşamboyu KRK riski %80, endometrial kanser riski %40 civarı ve diğer tüm kanserler için %10'dan azdır (47). HNPCK otozomal dominant geçişlidir. Kötü differansiye olmasına rağmen benzer yaştaki sporadik tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir. HNPCK'lı bireylerin 25 yaşından başlayarak iki yılda bir kolonoskopi, aralıklı olarak pelvik USG ve riskli kadınlarda endometrial biyopsi önerilir. HNPCK çeşitli genlerin (mismatch repair genes) özellikle 2. kromozomdaki hMSH2 (human mutS

homolog 2) ve 3. kromozomdaki hMLH1 (human mutL homolog 1) genlerinin mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar DNA replikasyonunda hataya yol açarak DNA instabilitesi ve bunun sonucu olarak tümör gelişimine yol açabilir. 50 yaş altı KRK hastalarında veya ailesinde KRK ya da endometrial kanser öyküsü olan hastalarda tümör hücrelerinin DNA analizi veya parafin bloklarının immünohistokimyasal boya ile MSI (mikrosatellit instabilite) yönünden araştırılması HNPCK tanısı sağlayabilir (42). Ayrıntılı ailevi anamnez tüm hastalardan alınmalı ve Amsterdam kriterleri veya Bethesda kılavuzu kullanılarak potansiyel olarak etkilenmiş kişiler tespit edilmelidir (47,48). Gözden geçirilmiş Bethesda kılavuzu ve Amsterdam kriterleri I ve II HNPCK açısından riskli bireyleri saptamada bir Bethesda kriteri veya tüm Amsterdam kriterlerinin olması gerekmektedir.

Bethesda kılavuzu:

- Erken kolorektal kanser (50 yaş öncesi).
- Yaştan bağımsız olarak, senkron, metakron kolorektal veya diğer HNPCK ilişkili tümörlerin varlığı.
- 60 yaşından önce yüksek mikrosatellit instabilite içeren kolorektal kanser.
- HNPCK ilişkili tümörlü bir veya daha fazla birinci derece yakında kolorektal kanser tanısı ve kanserlerden birinin tanısının 50 yaş öncesinde konmuş olması.
- Yaştan bağımsız HNPCK ilişkili tümörlü iki veya daha fazla birinci veya ikinci derece yakınında kolorektal kanser tanısının varlığı.

Amsterdam I ve II kriterleri

- 50 yaşından önce kolorektal kanser (veya ekstrakolonik HNPCK ilişkili tümör) tanısı almış bir kişi.
- Birisinin diğer ikisiyle birinci derece akraba olduğu üç akraba kişinin etkilenmiş olması.

- İki ardışık kuşak etkilenmiş olmalı.
- FAP dışlanmış olmalı.
- Tümörler patolojik tanıyla teyit edilmeli.

2.4. KOLOREKTAL KANSER PATOGENEZİ

İnflamatuvar barsak hastalığı zemininde gelişenler dışında hemen tüm kolorektal kanser vakalarının günümüzde adenom zemininde geliştiği düşünülmektedir (49). Normal kolonik epitelin displastik epitele dönüşümü ve multiple klonal genetik değişikliklerin akümüülasyonu sonucu, displastik epitelin karsinoma ilerlemesine adenom-karsinom hipotezi denilmiştir ve artık bu kavram günümüzde kolorektal kanser patogenezinde kabul görmektedir (50, 51).

Bir toplumda adenomların görülme sıklığı ile o toplumdaki kolon kanseri prevalansı birbirleri ile korelasyon göstermektedir. Bir toplumda kolon kanseri insidansı ne kadar fazla ise o toplumda adenom görülme sıklığı da o kadar fazladır (50). Adenom ve karsinomların yaş dağılım eğrilerine bakıldığında her ikisinin de yaşla birlikte prevalansının arttığı izlenmektedir, fakat adenomların tespit edilmesi ve prevalansları kolorektal kanserlerden 5 yıl daha erken pik yapmaktadır. Buna ek olarak adenomlar farklı coğrafik bölgelerde farklı prevalanslara sahip olup bu durum o bölgelerdeki kolorektal kanser insidansı ile korelasyon göstermektedir. Bu da yine adenom-karsinom hipotezini desteklemektedir(51). Klinik çalışmalarda adenom ve karsinomların anatomik dağılımları benzer olarak distal kolondan splenik fleksuraya kadar olan bölgede daha sık bulunmuştur ve sol kolondaki adenomlarda daha ciddi displazi veya invaziv adenokarsinomlar tespit edilmiştir. Sonuç olarak adenomatöz poliplerin endoskopik olarak çıkarılmasının uzun dönemde kolorektal kanser riskini azaltacağı düşünülmektedir (51).

Kolorektal kanserlerin adenomlardan geliştiği gösterilmiştir ve bunun en destekleyici ve güvenilir bulgusu ise prekürsör lezyonların (adenomların) endoskopik olarak çıkarılması sonucunda kolorektal kanser gelişiminin önlemiş olmasıdır. Ayrıca proktosigmoidoskopik taramalarla rektal kanser insidansı ve mortalitesinde azalma izlenmiştir (50, 51).

Kolorektal kanserin gelişimi, adenomdan karsinoma ve metastatik hastalığa doğru ilerleyen aşamalardaki güçlü genetik değişikliklerle korelasyon göstermektedir. En sık ortaya çıkan genetik değişiklikler tüm kolorektal kanserlerin % 85 kadarında görülen allel kaybı ya da heterozigotluğun kaybolması, kromozomal amplifikasyonlar ve translokasyonlardır. Tüm bu genetik değişiklikler, kromozomal instabilite yolağı ya da diğer bilinen şekliyle mikrosatellite stabilite yolağının karakteristiğidir. Geri kalan % 15 oranındaki kolorektal kanserlerde ise çerçeve kayması mutasyonu ya da baz çifti yer değiştirmeleri gözlenmektedir. Bu baz çiftleri genelde kısa, birbirinin arkası sıra gelen ve tekrarlayan sekanslar olmakta ve bunlara mikrosatellite denilmektedir. Bu durum genellikle DNA mismatch (yanlış eşleşme) tamir genlerindeki fonksiyon kaybı sonucunda ortaya çıkmakta ve mikrosatellite instabilite yolağından bahsedilmektedir. Bu defekti olan tümörlerin fenotipi yüksek sıklıkta mikrosatellite instabilite fenotipi olarak adlandırılmaktadır. Yapılan son klinik ve patolojik çalışmalarda kolorektal tümörlerin bu iki farklı mutasyonel yoldan çıktığı tanımlanmıştır. Yüksek sıklıkta mikrosatellite instabilite proksimal kolondan splenik fleksuraya kadar olan bölgede daha sık görülmektedir (52).

Adenoma-karsinom hipotezinde onkogenlerin aktivasyonu, tümör süpresör genlerin inaktivasyonu önemli rol oynamaktadır (53).

Onkogenlerin aktivasyonu: Karsinogenezin olması için mutlaka mutasyonel değişikliklerle onkogenlerin aktivasyonu gereklidir. Sadece bir allelde meydana gelen değişiklikler malign transformasyonu indükleyebilir. Kolonik neoplazmlarda en sık görülen onkogen aktivasyonları c-K-ras ve c-myc onkogenlerinde; daha az sıklıkta ise c-src, c-myb ve c-erb-b2' de olur (53,54).

Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu: Normalde tümör gelişimini inhibe eden genlerdir ve kolorektal kanser patogeneğinde önemli rol oynarlar. Kolorektal tümörlerde sıklıkla bu genler inaktive olmuştur. 5q, 18q ve 17p kromozumunda lokalize tümör süpresör genlerin fonksiyon kaybı karsinogeneğinde önemli role sahiptir (50,53,54). 18. kromozomda lokalize olan bir tümör süpresör gen de DCC (deleted in colorectal cancer) genidir. Kolorektal kanserlerde % 73 ve adenomlarda % 11 oranında görülür (53, 55). 17. kromozomun kısa kolunda lokalize p53 allelinde nokta mutasyon sonucu delesyon olması adenomdan karsinoma progresyona sebep olur ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Kolorektal kanserlerde 17p kaybı % 75-95 oranında görülmekteyken adenomlarda çok daha az görülür (53, 56). Sonuç olarak; APC (adenomatous polyposis coli) genindeki mutasyonlar, DNA metilasyonu, epitel hücrelerinde hiperproliferasiyona sebep olur. Aynı zamanda c-K-ras onkogeninde mutasyonların birikimi, p53 ile DCC tümör süpresör genlerindeki delesyonlar, yanlış eşleşmeler sonucu ortaya çıkan mikrosatellit instabilite hücresel atipiyeye sebep olmakta ve malignite gelişimi ile sonuçlanmaktadır (50).

2.5. KOLOREKTAL KANSERLERDE TARAMA

Kolonda eş zamanlı olarak iki farklı bölgede kanser belirlenmesine "**senkron tümör**" adı verilir ve bu tür tümörlere % 2-12 oranında rastlanır. Buna tipik bir örnek eş zamanlı olarak, kolonun hem sağ yarısında, hem de rektum bölgesinde kanser olmasıdır. Kolonda, farklı zamanlarda ve farklı bölgelerde kanser çıkmasına ise "**metakron tümör**" adı verilir. Rektum kanseri tedavisi gören bir hastada, beş yıl sonra kolonun sağ yarısında kanser belirlenmesi buna uygun bir örnektir. Kolon kanserinin karaciğere sıçraması veya metastaz yapması ise farklı bir durumdur (63). KRK tanısı konan hastalarda, kolonda aynı anda ikinci bir kanserin de bulunması (*senkron* kolon kanseri) ya da daha sonra ikinci bir kanser gelişme (*metakron* kolon kanseri) olasılığı, normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat artmıştır ve ortalama %5 civarındadır (64). HNPCK ve ülseratif kolit (ÜK) hastalarında ise, senkron kolon kanserine daha sık oranda

rastlanır. Senkron kanserlerde prognoz, evresi ileri olan tümöre göre değerlendirilir. Metakron kanserle rin yarıya yakın bir bölümü, ilk tümörden yaklaşık 5-7 yıl sonra ortaya çıkar. İkinci lezyonlar, genellikle kolonun ilk lezyondan daha uzak bir bölgesinde gelişirler (65, 66).

KRK'lara sık olarak rastlanmakta ve ciddi boyutta sağlık problemleri oluşturmaktadır, prekürsör lezyonları (adenomlar) bulunmaktadır, nispeten yavaş büyümekte ve bu nedenle çoğu olguda tanı ve tedaviye zaman tanımaktadır, ayrıca hastalığı saptamaya yönelik uygun tarama testleri de mevcuttur (67, 68).

Kanser taramaları, hastalıkları erken evrede yakalamak, böylece ileri evredeki hastaların insidansını azaltmak ve bu yolla mortaliteyi düşürmek amacına yöneliktir. KRK için yapılan tarama testlerinin de, gerek KRK olgularını erken evrede yakalamak gerekse adenomları saptayarak çıkartmak yoluyla bu beklentileri karşıladığı bildirilmektedir (69).

Tarama programlarında hastalar risklerine göre katagorilere ayrılmakta ve tarama yöntemlerinin tipi ve kullanım sıklığı da risk katagorilerine bağlı olarak belirlenmektedir. Risk grupları üçe ayrılmaktadır.

Ortalama riskli hastalar: Elli yaşın üzerinde, kendilerinde ya da ailesinde KRK ya da polip olmayan, ayrıca ülseratif kolit ya da Crohn koliti gibi kanser predispozisyonuna sahip hastalıkları bulunmayan fertlerdir. Bu grup, taranan popülasyonun yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır.

Orta derecede riskli hastalar: Birinci dereceden akrabalarından birisinde 60 yaşından sonra KRK saptanmış olanlar bu grupta yer alır. Bu kişilerde KRK gelişme riski ortalama riske sahip hastaların iki katıdır. Yine bu grupta 40 yaşında KRK gelişme riski, genel popülasyonda 50 yaşında görülen KRK gelişme riskine eşittir. Ayrıca, kuvvetli aile öyküsüne sahip olan (çok sayıda birinci derece akrabasında KRK gelişen ya da birinci dereceden akrabalarından birinde 60 yaş altında KRK gelişen) hastalar da bu gruba girer. Bu fertlerde KRK kanser gelişme riski, ortalama risk grubunun 3-4 katıdır.

Yüksek riskli hastalar: FAP ya da HNPCK gibi herediter kanser sendromlarına sahip olan (ülseratif kolit ya da Crohn koliti ile beraber ya da değil) fertlerdir (67, 70). KRK için uygulanan tarama programlarında çeşitli testler kullanılmaktadır. Bu testler başlıca dışkı testleri (stool tests) ve yapısal incelemeler (structural exams) olarak iki gruba ayrılabilir:

Dışkı testleri: Gayak-bazlı dışkıda gizli kan testi (guaiac-based fecal occult blood test: gFOBT), fekal immünokimyasal test (Fecal immunochemical test: FIT) ve dışkı DNA testi (stool DNA: sDNA);

Yapısal incelemeler: Fleksibl sigmoidoskopi (FSIG), kolonoskopi, çift kontrastlı baryum grafisi (double-contrast barium enema:DCBE), komputere tomografik kolonografi ya da sanal kolonoskopi (CTC:virtual colonoscopy). Dışkı testleri KRK'ların saptanmasında, yapısal incelemeler ise ilave olarak adenomatöz poliplerin de ortaya çıkartılmasında rol oynarlar.

Dışkı testleri evde de uygulanabilen, barsak hazırlığına ihtiyaç göstermeyen özelliklere sahip olsalar bile; kanser önlenmesinde invazif testlere kıyasla daha etkisiz oldukları, KRK'ların saptanmasında işe yarayabilmeleri için sık aralıklarla tekrarlanmaları gerektiği ve eğer pozitif çıkarlarsa invazif testlerin devreye girmesi gerekeceği vurgulanmalıdır. KRK önlenmesi KRK tarama testlerinin temel amacı olduğundan, eğer olanaklar müsaitse ve taranacak fertler de invazif testlere rıza gösteriyorsa, taramalarda yapısal incelemelerin kullanımı teşvik edilmelidir. FSIG, DCBE ya da CTC testi pozitif çıktığında, araştırmaya pankolonoskopi ile devam edilmelidir. Özet olarak bu testlerden her birisinin kendine özel avantaj ve dezavantajları vardır ve duruma göre ya tek başlarına ya da diğerleriyle kombine olarak kullanılabilirler (69, 71).

Adenomatöz polipler ve KRK'ların erkenden yakalanması amacıyla yapılacak tarama ve izleme programları üzerinde uzlaşmaya varmak için, ACS (American Cancer Society), USMSTF (US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer) ve ACR (American College of Radiology) gibi dernekler beraberce konsensus çalışmaları yürütmektedirler. Bu çerçevede 2001 yılında tam güncelleme, 2003 yılında teknolojik güncelleme, 2006 yılında

post-polipektomi ve KRK rezeksiyonu sonrası takip konusunda güncelleme ve en son olarak da 2008 yılında tam güncelleme yapılmıştır (71). Risk gruplarına göre önerilen tarama ve takip programları özet olarak Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir.

Aşağıdaki tarama seçenekleri, ortalama riskli yetişkinlerde 50 yaşından sonra başlayarak KRK taraması için kabul edilebilir alternatiflerdir. Aşağıdaki her bir testin, önleme potansiyeli, doğruluk, maliyet ve potansiyel zararlarına ilişkin kendine özgü özellikleri vardır; şahıslara aşağıdaki seçeneklerden birini seçerken karara varmaları için fırsat sunulmalıdır. Rehber geliştirme komitesinin fikrine göre, kolon kanserinin önlenmesi KRK taramalarının temel amacıdır. Eğer olanaklar müsaitse ve hastalar invazif testlere tabi tutulmayı kabul ediyorlarsa, erken kanseri ve adenomatöz polipleri saptamak için planlanmış testler teşvik edilmelidir.

Tablo 2. 50 yaş ve üzerindeki ortalama riske sahip kadın ve erkeklerde KRK ve adenomların erken tespiti için tarama rehberi

Adenomatöz polipleri ve kanseri tespit eden testler		
Test	Sıklığı	Karara varmak için temel konular
Splenik fleksuraya kadar ya da 40 cm'ye kadar fleksibl sigmoidoskopi (FSIG)	Her 5 yılda bir ya da	<ul style="list-style-type: none"> Tam ya da kısmi barsak hazırlığı gerekir Genellikle sedasyon kullanılmaz, bu nedenle işlem sırasında bazı sıkıntılar olabilir Sigmoidoskopinin koruyucu etkisi esas olarak muayene edilen kolon bölümü ile sınırlıdır Hastalar, sigmoidoskopiye pozitif bulguların genellikle kolonoskopiye yönlendireceğini anlamalıdır.
Kolonoskopi	Her 10 yılda bir ya da	<ul style="list-style-type: none"> Tam barsak hazırlığı gereklidir Şuur açıkken sedasyon çoğu merkezde kullanılır, hastalar iş gününü kaybedecektir ve tesisten transport için refakatçi gerekecektir Nadir fakat potansiyel olarak ciddi olabilen perforasyon ve kanama riski vardır; risklerin çoğu polipektomi ile ilgilidir.
Çift kontrastlı kolon grafisi (DCBE)	Her 5 yılda bir ya da	<ul style="list-style-type: none"> Tam barsak hazırlığı gereklidir Hastalarda >6mm'lik bir yada daha fazla polip varsa, kolonoskopi önerilecektir; takip kolonoskopisi tam barsak hazırlığı gerektirecektir DCBE'nin riskleri düşüktür, nadiren perforasyon olguları bildirilmiştir
Sanal kolonoskopi (CTC)	Her 5 yılda bir	<ul style="list-style-type: none"> Tam barsak hazırlığı gereklidir Hastalarda >6mm'lik bir ya da daha fazla polip varsa, kolonoskopi önerilecektir; eğer aynı gün kolonoskopi mümkün değilse, kolonoskopiden önce ikinci kez tam barsak hazırlığı gerekecektir CTC'nin riskleri düşüktür, nadiren perforasyon olguları bildirilmiştir Ekstrakolonik anormallikler CTC'de tespit edilebilir ve daha ileri değerlendirmeyi gerektirir
Kanser için hassas gayak-bazlı gaitada gizli kan testi (GFOBT)	Yıllık	<ul style="list-style-type: none"> Pozitif testler, artmış kolon kanseri ve ilerlemiş neoplazi riskleriyle birlikte; eğer test sonuçları pozitifse kolonoskopi önerilmelidir Eğer test negatif ise, yıllık olarak tekrarlanmalıdır Hastalar, bir kez yapılan testin muhtemelen etkisiz olduğunu anlamalıdır.
Kanser için hassas fekal immünokimyasal test (FIT)	Yıllık	
Kanser için hassas dışkı DNA testi (sDNA)	Sıklığı belirsiz	<ul style="list-style-type: none"> Yeterli bir test örneği alınmalı ve laboratuara nakil için uygun koruyucu maddelerle paketlenmelidir Halen mevcut testlerin birim fiyatı, diğer dışkı testlerinden önemli derecede yüksektir. Test pozitifse, kolonoskopi önerilecektir. Eğer test negatifse, testi tekrarlamak için gereken uygun aralık belirsizdir.

FSIG (Flexible sigmoidoscopy), CTC (Computed tomographic colonography), DCBE (Double-contrast barium enema), GFOBT (Guaiac-base fecal occult blood test), FIT (Fecal immunochemical test), sDNA (stool DNA test), KRK (Kolorektal kanser)

Tablo 3. Artmış veya yüksek riskli kişilerde KR adenom ve kanserlerin erken tespiti için tarama ve takip rehberi

Önceki kolonoskopisinde polip hikayesi bulunan artmış riskli hastalar		
Risk Kategorisi	Başlama Yaşı	Öneriler
Küçük rektal hiperplastik polipleri olan hastalar	-	• Ortalama riskli fertler için önerilen aralıklarla kolonoskopi ya da diğer tarama seçenekleri
Düşük grade displazili 1 ya da 2 küçük tubuler adenomu olan hastalar	Başlangıçta yapılan polipektomiden 5-10 yıl sonra	• Kolonoskopi
1-3 arası adenomları olan, ya da >1cm'lik 1 adenomu olan, ya da yüksek grade displazisi ya da villöz özelliklere sahip herhangi bir adenomu olan hastalar	Başlangıçta yapılan polipektomiden 3 yıl sonra	• Kolonoskopi
Tek bir muayenede >10 adenomu olan hastalar	Başlangıçta yapılan polipektomiden <3 yıl sonra	• Kolonoskopi
Piecemeal olarak çıkartılan sesil adenomlu hastalar	Tam olarak çıkartıldığını doğrulamak için 2-6 ay sonra	• Kolonoskopi
Kolorektal kanserli artmış riskli hastalar		
Kolon ve rektum kanserli hastalara yüksek kalitede perioperatif temizlik yapılmalıdır	Eğer cerrahi sırasında rezeke edilemeyen metastazlar bulunmuyorsa, kanser rezeksiyonundan 3-6 ay sonra; alternatif olarak, kolonoskopi intraoperatif olarak da yapılabilir	• Kolonoskopi
Kolon ve rektum kanseri için küratif rezeksiyon uygulanan hastalar	Rezeksiyondan 1 yıl sonra (ya da kolondaki senkron hastalığı temizlemek için yapılan kolonoskopiden 1 yıl sonra)	• Kolonoskopi
Aile öyküsü olan artmış riskli hastalar		
60 yaşından önce birinci dereceden akrabasında ya da herhangi bir yaşta iki ya da daha fazla birinci dereceden akrabasında, KRK ya da adenomatöz polipleri olanlar	40 yaşından önce ya da yakın aile bireylerindeki en genç olgudan 10 yıl önce	• Kolonoskopi
≥60 yaşında birinci dereceden akrabasında KRK ya da adenomatöz polipleri olan, ya da 2 ikinci dereceden akrabasında KRK olanlar	40 yaşında	Ortalama riskli fertler için önerilen aralıklarla tarama seçenekleri uygulanır
Yüksek riskli hastalar		
Genetik olarak tanısı konmuş FAP'lılar ya da genetik test kanıtı olmayan ve FAP'tan kuşkulananlar	10 ya da 12 yaşında	Ferdin genetik anomali taşıyıp taşımadığını belirlemek için yıllık FSIG ve genetik testlerin gerekliliği konusunda danışma
Genetik ya da klinik olarak HNPCC tanısı konanlar, ya da HNPCC açısından yüksek riskli olanlar	20 ila 25 yaşında ya da yakın aile bireylerindeki en genç olgudan 10 yıl önce	Her 1 ila 2 yılda bir kolonoskopi yapılmalı ve genetik testlerin gerekli olup olmadığı konusunda danışılmalı
Inflamatuar barsak hastalıkları, kronik ülseratif kolit ve Crohn koliti	Kanser riski, sol taraflı kolitin başlangıcından 12-15 yıl sonra ya da pankolitin başlangıcından 8 yıl sonra önemli olmaya başlar	Displaziyi araştırmak için yapılan biyopsilerle birlikte kolonoskopi

2.6. KOLOREKTAL KANSERLERDE KLİNİK VE TANI

Kolon kanserli hastaların çoğu, semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanınmaktadır. Erken evrede hastalar asemptomatiktir veya şüpheli karın ağrısı, meteorizm, barsak hareketlerinde değişiklik, rektal kanama yakınmaları olabilir (57). Klinik bulgular genellikle daha çok primer tümörün yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır. Sağ kolon tümörlerinde barsak alışkanlığında herhangi bir değişiklik olmaması tipiktir. Ancak, mukus sekrete eden büyük tümörler diareye neden olabilir (58). Sağ kolon tümörleri daha çok dışkılamayla birlikte genellikle fark edilmeyen kronik kan kaybı ve buna bağlı yorgunluk, halsizlik ve çarpıntı ile sonuçlanan demir eksikliği anemisi ile kendini göstermektedir (58). Sağ kolon kanserinde ayrıca müphem karın ağrısı, kilo kaybı ve batında kitle görülebilmektedir (57). Sol kolon tümörlerinde barsak alışkanlığında değişiklik ve dışkılamayla taze renkli kanama yakınmaları ön plana çıkmaktadır. Özellikle alt kadranlı tutan karın ağrıları kramp tarzında olup, barsak hareketleri ile birlikte artıp azalabilirler. Barsak alışkanlığındaki değişiklikler dışkılama sıklığı, dışkının kıvamı ve şekli ile ilgilidir. Dışkılama sıklığı tıkanmaya yol açan tümörlerde azalırken, mukus salgılayan veya kanamaya yol açan tümörlerde artmaktadır (50). Kolon kanserli hastaların bir kısmı kolonik tıkanma ve perforasyon gibi akut semptomlarla hekime başvurabilirler. Kolonik tıkanma ileri evre tümörlerde ve özellikle de yaşlı hastalarda görülmektedir. Tam tıkanma hastaların %10'undan azında ortaya çıkmakta ve bu tablo acil tanı ve cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Bu hastalar gaz gaita çıkaramama, bulantı kusma, abdominal distansiyon, kramp tarzındaki karın ağrısı yakınmaları ile acile başvurmaktadır. Hastalar acil operasyona alınmaz ise kolonik perforasyon sonucu fekal peritonit ve sepsis tablosu görülebilir (57). Çok nadir olarak, kolon kanserlerinin ilk bulgusu, metastaz yaptığı organa ait klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır. Masif karaciğer metastazı sarılık ve kaşıntıya yol açabilir. Asit nedeniyle distansiyon görülebilir (58).

Kolorektal kanserle ilişkili semptomlar gastrointestinal kanama, barsak alışkanlığında değişiklik, karın ağrısı, kilo kaybı ve tıkanma bulgularıdır. Bunlar alarm semptomlarıdır (59).

Fizik muayenede ele gelen kitle olabileceği gibi dijital rektal muayenede kitle veya kanama bulguları saptanabilir. Adenopati, hepatomegali, sarılık ve akciğer bulguları metastatik hastalığın bulguları olarak saptanabilir. Sol kolon ve rektum tümörlerinde abdominal distansiyon ve kabızlık gibi bulgularla kendini gösteren tıkanma bulguları ön planda iken sağ kolon tümörleri daha sessiz seyreder.

Laboratuvar testlerinde demir eksikliği anemisi, elektrolit dengesizliği ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilebilir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi yüksek olabilir ve bu düzeyin postoperatif dönemde normale dönmesi yapılan cerrahinin etkinliğini gösterir (50). Tümör yeri distalde de olsa senkron tümör, polip vb. atlanmaması için operasyon öncesi evrelemede tüm kolonoskopi yapılması şarttır. Primer tanıdan itibaren hastalığın yaygınlığı araştırmak için tam bir hikaye, fizik muayene, laboratuvar testleri, kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır (61).

2.7. KOLOREKTAL KANSERLERDE EVRELEME

Kolon kanserlerinin evrenmesinde günümüze kadar 3 farklı sınıflama kullanılmıştır;

1.Dukes sınıflaması

2.Astler-Coller sınıflaması

3.TNM sınıflaması

2.7.1. Dukes Evrelemesi

Dukes klasifikasyon sistemi daha önce kullanılan ve modifikasyonları olan bir sistemdir.

A evresi: Mukoza, submukoza, ve muskularis propria tutulmuştur.

B evresi: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza yani tüm duvar tutulmuştur.

C evresi: Lenf nodu tutulumu vardır.

D evresi: Uzak metastaz mevcuttur.

2.7.2. Modifiye Astler-Coller (MAC) evrelemesi

A: Tümör sadece mukozadadır.

B1: Muskularis propria tutulmuştur.

B2: Seroza invazedir.

B3: Tümör seroza dışına çıkmış, komşu organ invazyonu vardır.

C1: B1 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

C2: B2 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

C3: B3 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

2.7.3. TNM evrelemesi

KRK evrelemesinde günümüzde 'American Joint Committee on Cancer' (AJCC) Tumor Nod Metastaz (TNM) klasifikasyonu kullanılmaktadır (62).

TNM sistemi primer tümörün barsak duvarına invazyonu (T evresi), metastatik rejyonel lenf nodu sayısı (N evresi) ve uzak metastaz varlığına (M evresi) dayanmaktadır.

2.8. KOLOREKTAL KANSERLERDE TEDAVİ

2.8.1. Cerrahi Tedavi

Kolon adenokarsinomunun primer tedavisi, tümörlü barsak segmentinin, komşu mezenterin ve direne olan lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır (72,73). Tümörün anatomik lokalizasyonuna göre rezeksiyon yapılır. Sağ ve sol kolon tümörlerinde sırasıyla sağ veya sol hemikolektomi, sigmoid kolon tümörleri için geniş sigmoid rezeksiyon yapılır (73,74). Peritoneal yayılım, batında assit varlığı, çok sayıda hepatik metastaz varlığı ve çok sayıda pulmoner metastaz varlığında palyatif cerrahi tedavi yapılır. Ancak; soliter akciğer ve karaciğer lezyonlarında küratif rezeksiyon yapılması doğru bir yaklaşımdır. Karaciğer ve akciğerde rezektabl metastaz gelişmiş olan seçilmiş hastaların %25-40'ında cerrahi küratiftir. Günümüzde kolon tümörlerinin rezektabilitesi %92, kür amaçlı yapılan operasyonlarda ölüm oranı %2'dir. Cerrahi sonrası 1. yıl içindeki endoskopik kontrol, olabilecek cerrahi sınır nükslerinin saptanmasında önemlidir. Obstrüksiyon yapmış veya perfore olmuş kanserlerde küratif ameliyat için her türlü gayret gösterilmelidir. Bu hastalarda prognoz kötüdür, ancak lezyonun hemen rezeke edildiği ve metastaz saptanmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %30'a yaklaşmaktadır (73,74).

2.8.2. Adjuvan Radyoterapi

Nüks açısından yüksek riskli kolon kanseri hastalarında yapılan retrospektif çalışmalarda, oluşan yan etkiler nedeniyle adjuvan radyoterapinin küratif rezeksiyon sonrası standart olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak uygun lokalizasyonda irrezektabl rezidüel hastalığı olanlarda hasta bazlı düşünülebileceği yönünde görüşler vardır (75).

2.8.3. Adjuvan Kemoterapi

1. Evre 0 kolon kanseri: Mukozaya sınırlı hastalık vardır. Cerrahi, temiz sınırlar sağlanabilecek ise lokal eksizyon veya basit polipektomi; lokal

eksizyona uygun olmayan geniş lezyonlarda ise kolon rezeksiyonu şeklinde yapılır. Ek adjuvan tedavi gereksizdir (76).

2. Evre I kolon kanseri: Lokalize kalma eğilimi nedeniyle yüksek kür oranı vardır (49). Bu evrede ek adjuvan tedaviye gerek yoktur (73).

3. Evre II kolon kanseri: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology), evre II kolon kanseri hastalarında adjuvan kemoterapinin rutin kullanımını desteklememektedir. Antalya Konsensus toplantısında evre II kolon kanserinde, genç yaş, yetersiz lenf nodu çıkarılması, T4 hastalık varlığı, barsak tıkanıklığı veya perforasyonu nedeniyle operasyona girilmiş olması, az differansiye histolojiye sahip olma gibi yüksek riskli vakalarda adjuvan kemoterapinin uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir (77-79).

4. Evre III kolon kanseri: Adjuvan kemoterapi bu evredeki hastalarda standart olarak kullanılmaktadır. Adjuvan kemoterapide 5-Fluorourasil-Leukovorin ile 6 aylık post-op kemoterapi bir seçenektir. Çok merkezli Avrupa kökenli bir çalışmada evre III kolon kanserli hastalarda peroral kullanılan bir kemoterapi ajanı olan kapesitabin ile standart 5-FU-Leucovorin rejimi karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucu her iki koldaki ilaçların eşit etkinlikte olduğunu göstermiştir (80). MOSAIC çalışmasının 60 aylık takip sonuçlarına göre, adjuvan FOLFOX 4 (5-FU, Leukovorin, Oksaliplatin) rejimi, 5-FU-Leukovorin kombinasyonundan üstün bulunmuştur (81). MOSAIC çalışması ile FOLFOX 4 rejimi rezeke evre III kolon kanseri hastalarında standart tedavi haline gelmiştir.

5. Evre IV kolon kanseri: Evre IV kolon kanserli hastaların tedavisi hastalığın lokalizasyonuna bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Yalnız karaciğer veya akciğer metastazı olanlarda cerrahi, tek potansiyel küratif tedavi seçeneğidir (83,86). Sınırlı sayıda lezyon, yeterli karaciğer fonksiyonu ve ana vasküler yapılardan uzak olması durumlarında karaciğer metastazları rezeke edilebilir kabul edilmektedir. Yapılan randomize olmayan çalışmalarda 5 yıllık yaşam süresinin %25-40 olması, cerrahi sınırın negatif olmasına

bağlıdır (83). Metastatik kolon kanseri için 5-FU, kapesitabin, irinotekan, oksaliplatin, bevasizumab, setuksimab ve panitumumab yurtdışında onaylanmış ve aktif olarak kullanılan kemoterapi ajanlarıdır.

2.9. PROGNOZ

Kolorektal kanserde prognoza etki eden faktörler:

- Yaş
- Evreleme
- Tümörün lokalizasyonu
- Tümörün çapı ve makroskopik gelişim paterni
- Tümörün kolon duvarındaki invazyon derinliği
- Obstrüksiyon-perforasyon varlığı
- Lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodu sayısı
- Histopatolojik tip
- Tümörün diferansiyasyonu
- Tümörün rezeksiyon sınırına uzaklığı
- Eksize edilen lenf nodu sayısı
- Anjiolenfatik invazyon
- Perinöral invazyon
- DNA polipoidi
- 18 q delesyonu
- Tümör supresör ve apoptozis inhibitör gen ekspresyonu
- Müsin antijenleri

Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkilidir. Gençlerdeki kötü prognoz, tanıdaki gecikme, zeminde ülseratif kolit varlığı, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinomların daha sık görülmesi ile ilişkilidir. Kadınlarda prognoz daha iyidir. CEA seviyesinin 5.0 ng/ml den yüksek olması, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir (82,83). Sol kolon karsinomlarının daha iyi prognozlu olduğu, sigmoid kolon ve rektumda olanların ise kötü seyirli olduğu gösterilmiştir. Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. Sekron ya da metakron malignitesi olan hastaların sağ kalım oranı, soliter kolorektal karsinomlu hastalarinki ile benzerdir. Tümör evresi ilerledikçe prognozu kötüleşir. Obstruksiyon ve perforasyon ile gelen hastaların prognozunun kötü olduğu gösterilmiştir. Ekspansif sınırlı tümör ile komşu doku arasında inflamatuvar yanıt oluşturan tümörler daha iyi prognozludur. Vasküler invazyon varlığında, beş yıllık sağ kalım süresi belirgin azalma gösterir. Bu ektramural damarlarda olduğu zaman, barsak duvarında lokalize olanlardan daha önemli prognostik bulgudur. Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir. Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlara göre kötü prognozludur. Tümör lenf düğümlerine yayıldığında beş yıllık sağ kalım oranı belirgin bir düşüş gösterir (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından gerekli onay alındıktan sonra yürütülmüştür (Bkz Ek1).

Bu çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği , Genel Cerrahi Kliniği ve Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 01.01.2009-01.06.2015 tarihleri arasında kolon kanseri tanısı almış, kolonoskopisi yapılmış ve daha sonra da surveyans kolonoskopileri yapılan hastalar alınmıştır. Surveyans yapılan hastaların hastalarının kayıtlardaki klinik, kolonoskopik ve histopatolojik bulgularının dağılımı yıllara göre değerlendirilmiştir. Bu çalışma retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Araştırmaya 18-94 yaş aralığında bulunan erkek ve kadın hastalar alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. 18 yaşından küçük olan hastalar,
2. Kolorektal kanser tanısı almamış hastalar,
3. Telefon numaralarına ulaşılamayan hastalar,
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

Bu amaçla ilk olarak, örneklemimizi oluşturacak hastaların bilgilerine, çalışmamızda yer verilmesine yönelik etik kurul kararı, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmıştır. Buna ilaveten konuyla ilgili anabilim dalları başkanlarından gerekli izinler alınmıştır. Araştırmamızda 63 kolorektal kanserli hastanın dosyasına ulaşılmış, 61 hastanın dosyası değerlendirilebilir bulunmuş ve bu hastalar çalışmanın örneklemine oluşturmuştur.

Hastaların, tanı anındaki yaş, cinsiyet, preoperatif kolon temizliği, başlangıç ve sürveyans kolonoskopilerinde eşlik eden polip ve adenom sayısı, çapı, en büyük polip ve adenomun lokalizasyonu, primer tümör lokalizasyonu, operasyondan sonra ilk sürveyans kolonoskopi tarihi, tanı anında metastaz varlığı, senkron ve metakron tümör varlığı, varsa lokalizasyonu, yönü değerlendirilmek üzere kaydedildi.

3.2. Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler gruplar için ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T Testi testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler Ki-kare veya Fisher testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Başlangıç kolonoskopisi tam olma durumu, rektosigmoid tümör olma durumu, başlangıç kolonoskopisinde AAP olma durumunun metakron tümör sağkalım üzerine etkileri Log Rank testi kullanılarak incelendi. Hastaların sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplanmıştır. p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Araştırmada, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 01.01.2009-01.06.2015 tarihleri arasında kolonoskopi yapılan 61 kolon kanseri hastası değerlendirilmiştir. Hastaların bazı sosyodemografik özellikleri Tablo 4' te belirtilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Dağılımları

Sosyodemografik Özellikler		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	34	55,7
	Kadın	27	44,3
Yaş	< 40	2	3,3
	40-49	6	9,8
	50-59	13	21,3
	60-69	17	27,9
	70-79	11	18,0
	>80	12	19,7
Yaş Ortalama \pm SS (yıl)	64,93 \pm 13,75		
Min. – Maks.	35-94		
Toplam		61	100,0

Araştırmada yer alan hastaların 34' ü (% 55,7) erkek, 27'si (% 44,3) ise kadındır. Hastaların yaşları incelendiğinde yaş ortalamasının 64,93 \pm 13,75 yıl ve medyan yaşın ise 65 yıl olduğu tespit edilmiştir. Kadın hastaların ortalama yaşı 63,70 \pm 16,50 yıl ve erkek hastaların ortalama yaşı 65,91 \pm 11,26 yıl olarak bulunmuştur. Yapılan t-testi sonucunda yaş ortalamaları bakımından erkek ve kadın olgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p = 0,538).

Preoperatif kolonoskopi olguların %42'sinde tamamlanabilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Preoperatif Kolonoskopi Dağılımları

Preoperatif Kolonoskopi		Sayı	Yüzde
Kolonoskopi	Tam	26	42,6
	Tam Değil	35	57,4
Toplam		61	100,0

Tümör yerleşim yeri açısından olgular incelendiğinde sırası ile en çok sigmoid kolon (% 45,9) ve rektumda (% 23) tümör olduğu saptanmıştır. En az splenik fleksura (% 1,6) ve hepatic fleksura (% 1,6) tümör tespit edilmiştir (Tablo6).

Tablo 6. Hastaların Tümör Yerleşim Yerlerinin Dağılımları

Tümör Yerleşim Yeri	Sayı	Yüzde
Rektum	14	23,0
Sigmoid	28	45,9
İnen	3	4,9
Splenik	1	1,6
Transvers	3	4,9
Hepatic	1	1,6
Çıkan	9	14,8
Çekum	2	3,3
Toplam	61	100,0

Hastaların tümör lokalizasyonlarına bakıldığında % 19,7' sinde tümör yerleşimi sağ lokalizasyonlu iken % 75,4' ünde ise tümör yerleşimi sol lokalizasyonlu olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Tümör Lokalizasyon Dağılımları

Tümör Lokalizasyon	Sayı	Yüzde
Sol	46	75,4
Transvers	3	4,9
Sağ	12	19,7
Toplam	61	100,0

Hastaların %42,6'sında ilk kolonoskopide, %54,1'inde sürveyans kolonoskopisinde tümöre eşlik eden polip varlığı saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalarda Tümöre Eşlik Eden Polip Varlığı

Polip	İlk Kolonoskopi		Sürveyans Kolonoskopi	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Yok	35	57,4	28	45,9
Var	26	42,6	33	54,1
Toplam	61	100,0	61	100,0

İlk kolonoskopide polip tespit edilen hastaların %34,6'sında, sürveyans kolonoskopisinde polip tespit edilen hastaların %9,1'inde 3 ve üzeri sayıda polip bulunmaktaydı (Tablo 9). İlk kolonoskopide poliplerin ortalama çapı $8,54 \pm 4,89$ mm iken en büyük polip çapı 2 cm idi. Sürveyans kolonoskopisinde poliplerin ortalama çapı $6,64 \pm 3,66$ mm ve en büyük polip çapı 2 cm idi.

Tablo 9. Hastalarda Tümöre Eşlik Eden Polip Sayısı

Polip Sayısı	İlk Kolonoskopi		Sürveyans Kolonoskopi	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
1	10	38,5	16	48,5
2	7	26,9	14	42,4
3 ve üzeri	9	34,6	3	9,1
Toplam	26	100,0	33	100,0

Polip yerleşim yeri açısından olgular incelendiğinde sırası ile en çok rektum (% 50,0) ve sigmoid kolonda (% 26,9) polip olduğu saptanmıştır (Tablo 10). Sürveyans kolonoskopisinde ise en çok rektum (% 24,2) ve transvers kolonda (% 24,2) polip olduğu saptanmıştır.

Tablo 10. Hastaların En Büyük Polip Yerleşim Yerlerinin Dağılımları

Polip Yerleşim Yeri	İlk Kolonoskopi		Sürveyans Kolonoskopi	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Rektum	13	50,0	8	24,2
Sigmoid	7	26,9	7	21,2
İnen	3	11,5	5	15,2
Transvers	1	3,8	8	24,2
Çıkan	2	7,7	5	15,2
Toplam	26	100,0	33	100,0

Hastaların polip lokalizasyonlarına bakıldığında % 11,5' inde polip yerleşimi sağ lokalizasyonlu iken % 88,5' inde ise polip yerleşimi sol lokalizasyonlu olarak tespit edilmiştir (Tablo 11). Sürveyans kolonoskopisinde ise % 42,4' ünde polip yerleşimi sağ lokalizasyonlu iken % 57,6' sında ise polip yerleşimi sol lokalizasyonlu olarak tespit edilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Polip Lokalizasyon Dağılımları

Polip Lokalizasyon	İlk Kolonoskopi		Sürveyans Kolonoskopi	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Sol	23	88,5	19	57,6
Sağ	3	11,5	14	42,4
Toplam	26	100,0	33	100,0

Hastaların %26,2'sinin ilk kolonoskopisinde tanı anında metastaz tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalarda Tanı Anında Metastaz Varlığı

Metastaz	Sayı	Yüzde
Yok	45	73,8
Var	16	26,2
Toplam	61	100,0

Hastaların %19,3'ünde senkron, %21,3'ünde metakron tümör saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalarda Senkron ve Metakron Tümör Varlığı

Senkron	Sayı	Yüzde
Yok	49	80,7
Var	12	19,3
Metakron	Sayı	Yüzde
Yok	48	78,7
Var	13	21,3
Toplam	61	100,0

Senkron tümör yerleşim yeri açısından olgular incelendiğinde en çok transvers kolonda (% 45,9) tümör olduğu saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların Senkron Tümör Yerleşim Yerlerinin Dağılımları

Senkron Tümör Yerleşim Yeri	Sayı	Yüzde
Sigmoid	1	8,3
İnen	2	16,7
Splenik Fleksura	2	16,7
Transvers Kolon	4	33,3
Hepatik Fleksura	1	8,3
Çıkan	2	16,7
Toplam	12	100,0

Hastaların senkron tümör lokalizasyonlarına bakıldığında % 41,7' sinde tümör yerleşimi sağ lokalizasyonlu iken % 41,7' sinde ise tümör yerleşimi sol lokalizasyonlu olarak tespit edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Senkron Tümör Lokalizasyon Dağılımları

Tümör Lokalizasyon	Sayı	Yüzde
Sol	5	41,7
Transvers	2	16,6
Sağ	5	41,7
Toplam	12	100,0

Olguların demografik özellikleri ve başlangıç kolonoskopi özellikleri açısından senkron tümörü olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Senkron tümörü olan olgularla senkron tümörü olmayan olguların demografik özelliklerinin ve başlangıç kolonoskopi özelliklerinin karşılaştırılması

Senkron tümör varlığı	ST (+) (n=12)	ST (-) (n=49)	p değeri
Yaş (Ort. ± SD)	64,2 ± 13,7	65,1 ± 13,8	0,8
Erkek cinsiyet (n,%)	4 (33,3)	30 (61,2)	0,08
Eşlik eden polip varlığı (n,%)	8 (66,7)	18 (36,7)	0,06
Eşlik eden polip sayısı (Ort. ± SD)	3,50 ± 3,10	2,17 ± 1,46	0,1
Eşlik eden adenom varlığı (n,%)	7 (58,3)	19 (38,8)	0,2
Eşlik eden adenom sayısı (Ort. ± SD)	1,57 ± 0,97	1,16 ± 0,50	0,1
Eşlik eden AAP (n,%)	6 (50,0)	14 (28,6)	0,1
Eşlik eden HGD (n,%)	4 (33,3)	11 (22,4)	0,4
Eşlik eden villöz adenom (n,%)	3 (25,0)	11 (22,4)	1,0
Eşlik eden < 1 cm adenom (n,%)	4 (33,3)	9 (18,4)	0,2

*Ki-kare

Metakron tümör yerleşim yeri açısından olgular incelendiğinde en çok inen kolonda (% 23,1) tümör olduğu saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların Metakron Tümör Yerleşim Yerlerinin Dağılımları

Metakron Tümör Yerleşim Yeri	Sayı	Yüzde
Rektum	2	15,4
Sigmoid	1	7,7
İnen	3	23,1
Transvers Kolon	2	15,4
Hepatik Fleksura	1	7,7
Çıkan	2	15,4
Çekum	2	15,4
Toplam	13	100,0

. Hastaların metakron tümör lokalizasyonlarına bakıldığında % 53,8' inde tümör yerleşimi sağ lokalizasyonlu iken % 46,2' sinde ise tümör yerleşimi sol lokalizasyonlu olarak tespit edilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların Metakron Tümör Lokalizasyon ve Yön Dağılımları

Tümör Lokalizasyon	Sayı	Yüzde
Sol	6	46,2
Sağ	7	53,8
Tümör Yönü	Sayı	Yüzde
Tm Proksimali	8	61,5
Tm Distali	5	38,5
Toplam	13	100,0

Operasyon sonrası %21.3 metakron tümör tespit edildi. Metakron tümör tespit edilenlerde başlangıç kolonoskopisinde >1 cm adenom varlığı anlamlı oranda yüksek tespit edildi (%46.2 vs. %14.6, p=0.02), ayrıca eşlik eden adenom sayısı da metakron tümörü olan olgularda daha fazla idi (p<0,001). Bunun dışında kalan başlangıç kolonoskopik bulguları ve demografik bulgular metakron tümörü olan olgularla metakron tümörü olmayan olgular arasında benzer idi (Tablo 19).

Tablo 19. Metakron tümörü olan olgularla metakron tümörü olmayan olguların demografik özelliklerinin ve başlangıç kolonoskopi özelliklerinin karşılaştırılması

Metakron tümör varlığı	MT (+) (n=13)	MT (-) (n=48)	p değeri
Yaş (Ort. ± SD)	58,2 ± 13,0	66,7 ± 13,4	0,052
Erkek cinsiyet (n,%)	9 (69,2)	25 (52,1)	0,2
Eşlik eden polip varlığı (n,%)	6 (46,2)	20 (41,7)	0,7
Eşlik eden polip sayısı (Ort. ± SD)	2,17 ± 1,94	2,70 ± 2,22	0,1
Eşlik eden adenom varlığı (n,%)	4 (30,8)	22 (45,8)	0,3
Eşlik eden adenom sayısı (Ort. ± SD)	2,25 ± 0,95	1,09 ± 0,42	<0,001
Eşlik eden AAP (n,%)	6 (46,2)	14 (29,3)	0,3
Eşlik eden HGD (n,%)	5 (38,5)	10 (20,8)	0,2
Eşlik eden villöz adenom (n,%)	2 (15,4)	12 (25,0)	0,7
Eşlik eden > 1 cm adenom (n,%)	6 (46,2)	7 (14,6)	0,02

*Ki-kare

Başlangıç kolonoskopisinde villöz adenom 27 (%44.3), HGD 15 (%24.6) ve AAP 20 (%32.8), >1cm adenom ise 13 (%21.3) olguda tespit edildi. Villöz adenomun %59,3'ü, HGD'nin %66,7'si, AAP'nin %60'ı proksimal lokalizasyonlu saptanmıştır. Hastaların 13'ünde (%21,3) 1 cm üzeri polip tespit edilmiştir. Sürveyans kolonoskopisinde ise villöz adenom 19 (%31,1), HGD 16 (%26,2) ve AAP 15 (%24,6), >1cm adenom ise 13 (%21.3) olguda tespit edildi. Villöz adenomun %63,2'si, HGD'nin %75'i, AAP'nin %73,3'ü proksimal lokalizasyonlu saptanmıştır. Hastaların 13'ünde (%21,3) 1 cm üzeri polip tespit edilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Yapılan Kolonoskopilerde Adenom, HGD, AAP ve 1 cm Üzeri Polip Varlığı

Villöz adenom	İlk Kolonoskopi		Sürveyans Kolonoskopi	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Yok	34	55,7	42	68,9
Var	27	44,3	19	31,1
HGD	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Yok	46	75,4	45	73,8
Var	15	24,6	16	26,2
AAP	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Yok	41	67,2	46	75,4
Var	20	32,8	15	24,6
1 cm üzeri polip	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Yok	48	78,7	48	78,7
Var	13	21,3	13	21,3
Toplam	61	100,0	61	100,0

Tanı anında metastazı olanlarda ise başlangıç kolonoskopisinde advanced adenom pathology varlığı daha yüksek oranda tespit edildi (%56.3 vs. %24.4, p=0.03) (Tablo 21).

Tablo 21. Tanı anında metastazı olan olgularla tanı anında metastazı olmayan olguların demografik özelliklerinin ve başlangıç kolonoskopi özelliklerinin karşılaştırılması

Tanı anında metastaz varlığı	Met (+) (n=16)	Met (-) (n=45)	p değeri
Yaş (Ort. ± SD)	68,3 ± 13,3	63,7 ± 13,8	0, 2
Erkek cinsiyet (n,%)	8 (50,0)	26 (57,8)	0,5
Eşlik eden polip varlığı (n,%)	8 (50,0)	18 (40,0)	0,4
Eşlik eden polip sayısı (Ort. ± SD)	3,0 ± 2,9	2,3 ± 1,7	0,5
Eşlik eden adenom varlığı (n,%)	8 (50,0)	18 (40,0)	0,4
Eşlik eden adenom sayısı (Ort. ± SD)	1,63 ± 0,91	1,10 ± 0,47	0,06
Eşlik eden AAP (n,%)	9 (56,3)	11 (24,4)	0,02
Eşlik eden HGD (n,%)	4 (25,0)	11 (24,4)	1,0
Eşlik eden villöz adenom (n,%)	2 (12,3)	12 (26,7)	0,3
Eşlik eden < 1 cm adenom (n,%)	4 (25,0)	9 (20,0)	0,6

*Ki-kare

Preoperatif kolonoskopisi tamamlanabilenlerle tamamlanamayanlar arasında sürveyans kolonoskopisinde AAP, villöz adenom, HGD, adenom varlığı ve sayısı açısından fark bulunamamıştır (Tablo 22).

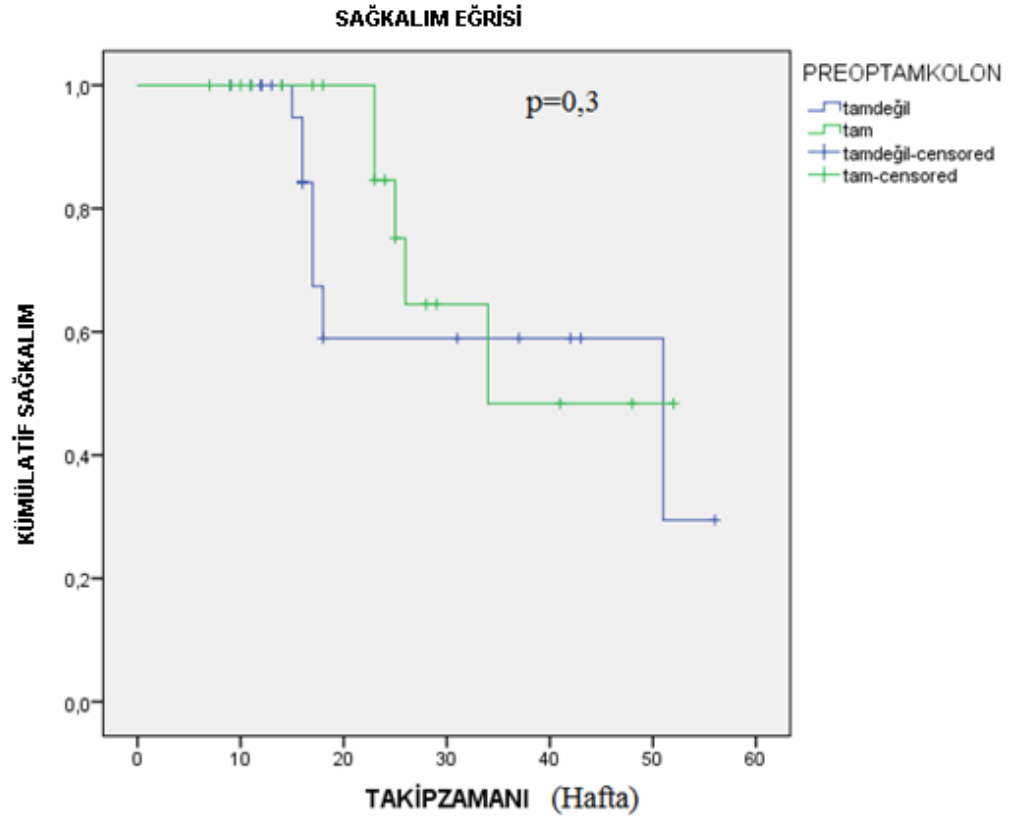
Tablo 22. Preoperatif tam kolonoskopi yapılabilenlerle yapılamayanlar arasında surveyansta metakron tümör, adenom ve AAP sıklıklarının karşılaştırılması

	Preoperatif Tam Kolon (+) (n=26)	Preoperatif Tam Kolon (-) (n=35)	p değeri
Surveyansta Adenom	7 (26,9)	10 (28,6)	0,8
Surveyansta AAP	3 (11,5)	5 (14,3)	1,0
Metakron tümör	5 (19,2)	8 (22,9)	0,7

*Ki-kare

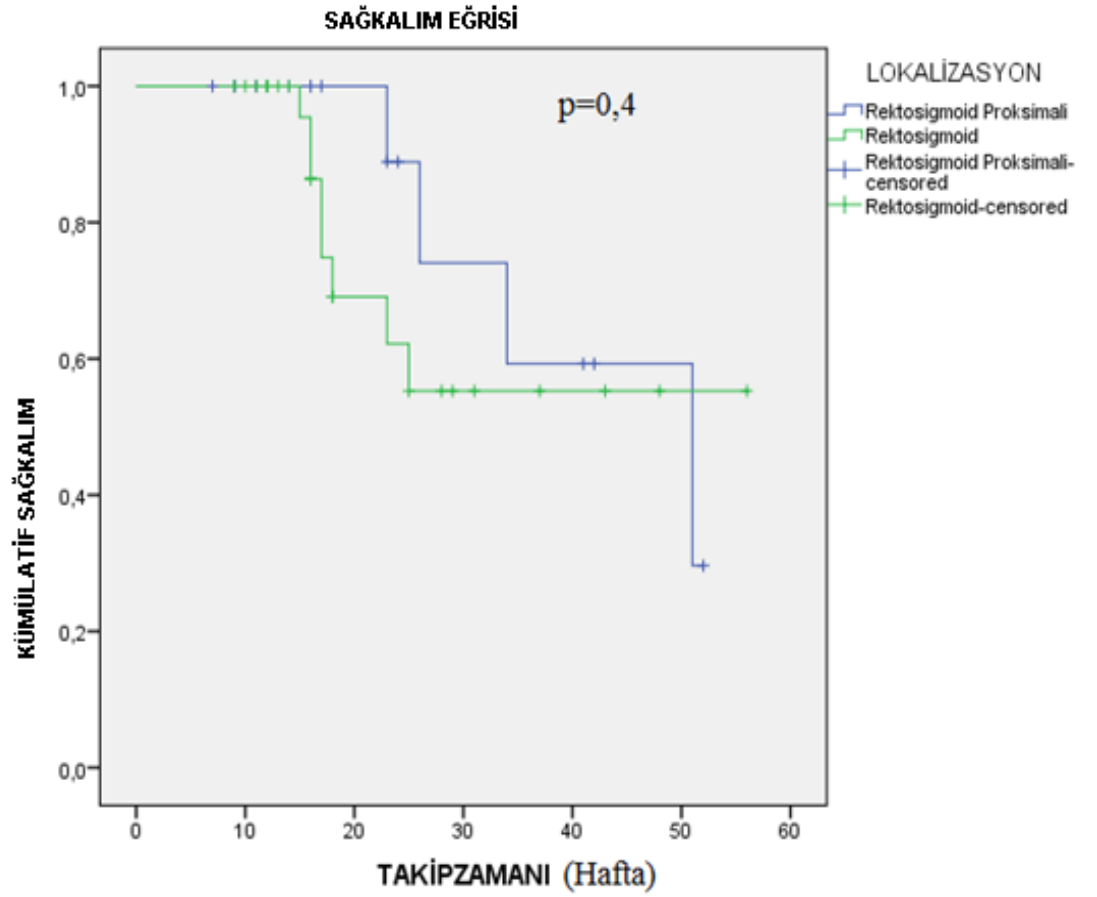
Ayrıca kolonoskopisi tamamlananlarla tamamlayanlar kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde, başlangıç kolonoskopisine göre sürveyans kolonoskopilerinde adenom sayısında ve AAP varlığında anlamlı değişiklik tespit edilmedi.

Tanı kolonoskopisi ile surveyans kolonoskopisi arası süre median 18 hafta idi. Senkron tümörü olan olgular dışlandığında, ilk kolonoskopisi tamamlanabilen olgularla tamamlanamayan olgular arasında metakron tümör free survival açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0.3$) (Şekil-5).



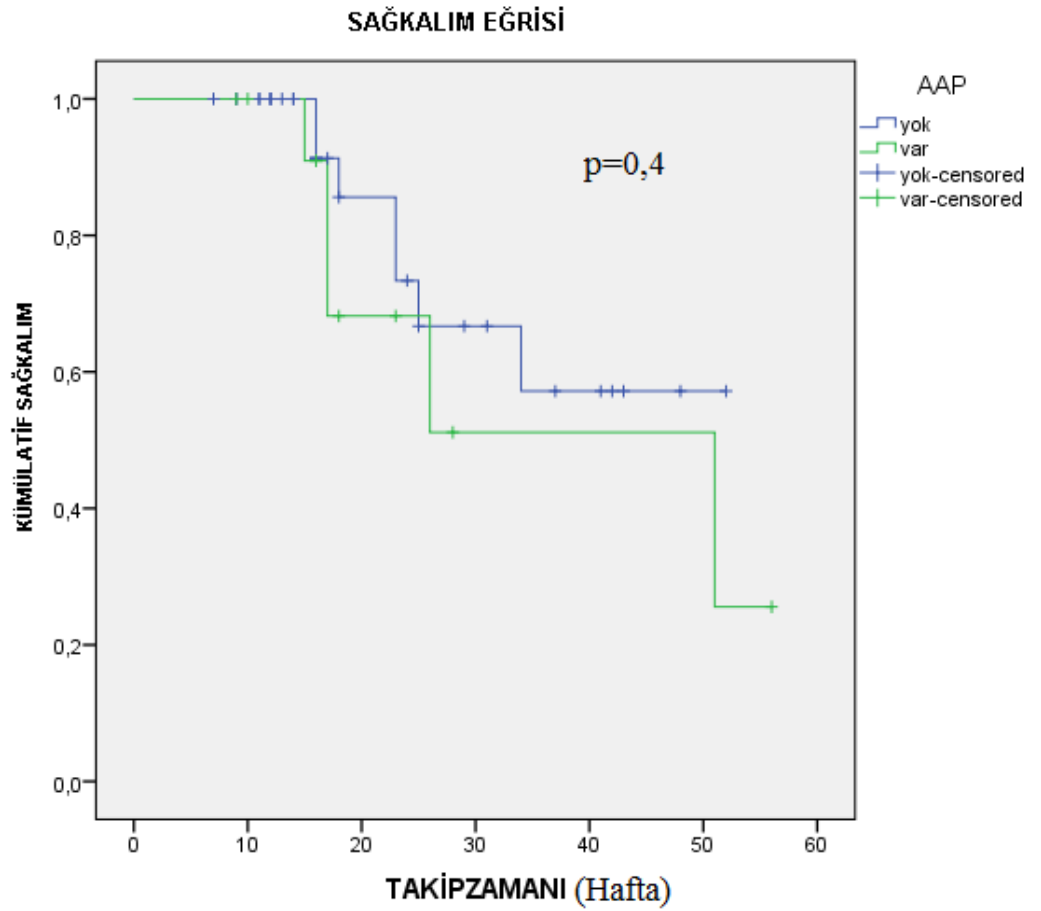
Şekil-5: İlk kolonoskopisi tamamlanabilen olgularla tamamlanamayan olguların takipte metakron tümör gelişim free survival açısından değerlendirilmesi

Ayrıca yine senkron tümörü olanlar dışlandığında, rektosigmoid tümörü olanlarla rektosigmoid proksimalinde tümörü olanlar arasında metakron tümör free survival açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0.4$) (Şekil-6).



Şekil-6: Rektosigmoid bölgede ve rektosigmoid bölge proksimalinde tümörü olan olguların takipte metakron tümör gelişim free survival açısından değerlendirilmesi

Başlangıç kolonoskopisinde AAP olanlarla olmayanlar arasında da senkron tümörü olanlar dışlandığında metakron tümör free survival açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0.4$) (Şekil-7).



Şekil-7: Başlangıç kolonoskopisinde AAP polibi olan ve AAP polibi olmayan olguların takipte metakron tümör gelişim free survival açısından değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser dünyada kanser mortalitesinin önde gelen sebeplerinden biridir. Ülkemiz için de tüm kanserler arasında erkeklerde ve kadınlarda üçüncü sırada görülen kolorektal kanserlerde tarama testleri önem taşımaktadır.

Kolorektal kanserlerin erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazladır (5,85,86). Kang ve arkadaşlarının (87) 2005 yılında yaptıkları bir sürveyans çalışmasında 164.628 kolorektal kanserli hasta üzerinde çalışılmış ve bu hastaların kadın/erkek oranı 1/1.02 olarak bulunmuştur. KKTC' de 170 kolorektal kanserli hastada yapmış oldukları başka bir çalışmada erkek hastaların, olguların % 54.7' sini ve kadın hastaların olguların % 45.3' ünü oluşturduğu tespit edilmiştir (88) (E/K oranı 1,2/1). Yine aynı şekilde Wang ve arkadaşlarının (89) Çin' de yaptıkları bir çalışmada toplam 2.340 kolorektal kanserli hasta incelenmiş ve hastaların % 41.8' ini kadınlar, % 58,2' sini erkekler oluşturmuştur. Erkek/kadın olgu oranı 1,3/1olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki olguların %55,7'si erkektir. Erkek kadın oranı 1,26/1 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Kolorektal kanserler daha çok ileri yaş grubunu etkilemektedir. Görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve 60-70 yaşları arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Ortalama tanı yaşı erkeklerde 63, kadınlarda 62'dir. İnvazif KRK gelişme riski, yaşla birlikte artmaktadır ve olguların %90'ı 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (90-92).

Poynter ve arkadaşlarının (22), 2005 yılında 1953 kolorektal kanserli hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 69.9 ± 11.7 olarak bulunmuştur. Sjo ve arkadaşlarının (93) 2007 yılında Oslo' da yapmış oldukları başka bir araştırmada ise kolorektal kanserli hastaların ortalama yaşları kadınlarda 75 ve erkeklerde 71 olarak tespit edilmiştir. Wang ve arkadaşlarının (89), 2340 kişide yapılan başka bir araştırmasında ise yaş ortalaması 61 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların yaşları ele alındığında % 86,9' unun 50 yaş ve üzerinde olduğu tespit edilmiş olup

kolorektal kanserin en fazla görüldüğü yaş aralığı 60-70 yaş olarak belirlenmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz kadın ve erkek olguların yaş dağılımları incelendiğinde ortalama yaşları yaklaşık olarak 65 bulunmuştur ve kadın-erkek olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Hastaların genel olarak 60-70 yaş aralığında yoğunlaşmış olduğu görülmüştür. Bu durum literatür ile benzerlik göstermektedir.

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu sigmoid kolon ve rektumda yerleşir, ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda sağ kolon kanserlerinin sıklığında artış dikkati çekmektedir. Genel olarak olguların 1/3' ü rektumda ve 2/3' ü kolonda lokalizedir. Wang ve arkadaşlarının (89) 2010 yılında 2340 kolorektal kanserli hasta ile yapmış olduğu çalışmada, kolorektal kanserlerin dağılımı incelendiğinde en sık rektumda kanserin lokalize olduğu bulunmuştur. Bunu daha az sıklıkla sigmoid kolon ve çıkan kolonda yerleşmiş tümör olguları izlemektedir. Gürsoy ve arkadaşlarının (94) yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise sol kolonda tümör görülme oranı % 78 iken sağ kolonda yerleşmiş tümör oranı % 22 olarak tespit edilmiştir. Özgören ve arkadaşlarının (95) çalışmasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi' nde tanı almış 69 kolorektal kanser olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiş ve en sık rektumda tümör saptanmıştır. İkinci ve üçüncü sıklıkta ise sırasıyla sigmoid kolon ve çekumda tümör görülmüştür. 198 kolorektal kanser tanılı hasta üzerinde yapılan dört yıllık bir çalışmada hastaların tümör lokalizasyonları incelendiğinde, çıkan kolon ve transvers kolonda % 40 olguda tümör tespit edilmiş olup belirgin bir şekilde sağ yerleşimli kolorektal kanser insidansında artış olduğu, rektum ve sigmoid kolon yerleşimli olgularda ise anlamlı oranda bir azalma olduğu ifade edilmiştir (96). 5807 kolorektal kanserli vaka üzerinde yapılan 40 yıllık bir çalışmada patoloji kayıtları retrospektif olarak taranmıştır (97). Çalışma 10 yıllık periyotlara bölünmüş olup yıllar içerisindeki sağ ve sol kolon yerleşimli tümör dağılımları incelenmiştir ve bunların sonucunda, yıllar içerisinde sağ yerleşimli kolorektal kanser insidansında tedrici bir artış tespit edilmiştir. Çalışmanın ilk 10 yıllık periyodundaki sağ lokalize kolorektal kanser vakası % 6.7 oranında iken çalışmanın son on yıllık periyodundaki sağ yerleşimli kolorektal kanser

olgusu % 21.4' e yükselmiştir. Benzer olarak; Leon ve arkadaşlarının (98) 2004 yılında yayınlamış oldukları bir makalede 2462 kolorektal kanser vakası değerlendirmeye alınmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda toplam 14 yıllık bir süreçte tüm kolonik segmentlerde kanser insidansında artış saptanmış olup çıkan kolon yerleşimli tümörlerde ilk yıllara göre çalışmanın sonunda 4 kat artış olduğu gözlenmiştir. Rektal yerleşimli tümörlerde ise başlangıçta % 40 olan oran çalışmanın son yıllarında % 25' e kadar gerilemiştir. Bu verilerin sonucunda ise proksimal yerleşimli tümör insidansındaki progresif artış açık bir şekilde izlenmektedir. Bizim çalışmamızda olguların %68,9'unda tümör rektosigmoid bileşkede lokalize iken, sağ kolon lokalizasyonlu tümör oranı %17,9 idi. Preoperatif kolonoskopi olguların %42'sinde tamamlanabilmiştir.

Günümüzde kolon patolojilerinin saptanmasını sağlayabilecek dijital kolon grafisi, endoluminal CT kolonografi ve virtual kolonoskopi gibi farklı yöntemler geliştirilmesine rağmen kolonoskopi hala en geçerli yöntemdir. Üstelik lezyonun doğrudan görülüp biyopsi alınması, senkron lezyonların gözden geçirilmesi ve polipektomi gibi tedaviye imkan sağlaması diğer avantajları olarak sayılabilir. Kolonoskopi sırasında saptanan tüm poliplerin çıkarılması kolorektal kanser insidansını %76-90 oranında azaltmaktadır (89). Gastrointestinal sistemde polip görülme sıklığı beyaz ırkta %35, Asya ve Afrika'lılarda ise %10-15 olarak bulunmuştur (100). Ülkemizde kolon polipi prevalansını belirleyen büyük ölçekte bir çalışma mevcut olmasa da alt gastrointestinal sistem endoskopi verilerinde Elazığ'da %7, Bursa'da %13.4 ve Isparta'da %20.7 oranında polip saptanmıştır (101-103). Adenomlarda yaş artıkça polip görülme sıklığı, büyüklüğü ve displazi gelişme oranı artmaktadır. İleri yaş kolonik adenom gelişimi için major risk faktörüdür. Asemptomatik insanlardaki kolonoskopik tarama çalışmaları, adenom prevalansının, 50 yaşında yaklaşık %25-30 olduğunu düşündürmüştür (104,105). Bizim çalışmamızda KRK'ya Eşlik eden adenom oranı %42.6 olup genel popülasyonun yaklaşık iki katı tespit edilmiştir.

GİS'de polipler en fazla rektosigmoid bölgede oluşurlar ve çekuma doğru görülme sıklıkları azalır. Disanb ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada adenomların %54 oranında splenik fleksura proksimalinde lokalize olduğunu bildirmişlerdir (106). Bech ve arkadaşları adenomların en sık sigmoid kolonda yerleştiğini bildirmişlerdir (107). Liebermann ve arkadaşları poliplerin %44'ünün distal 60 cm'lik kısmında bulunduğunu bildirmişlerdir (108). Altıyüzyetmişbeş vakalık bir çalışmada poliplerin %47'si sigmoid kolon, %18,7'si inen kolon, %13,6'sı transvers kolon,%12,5'i rektumda bulunduğu bildirilmiştir (109). Dörtüzyirmisekiz vakalık bir diğer çalışmada poliplerin %76,7'sinin sol kolon, %23,3'ünün sağ kolonda lokalize olduğu bildirilmiştir (110). Dokuzyüzondört vakalık bir diğer çalışmada poliplerin %47'sinin rektosigmoid bölgede, %19,3'ünün inen kolonda, %11,2'sinin transvers kolonda, %8,5'inde çıkan kolonda, %4,6'sının çekumda olduğu rapor edilmiştir (111). Çalışmamızda ise polip yerleşim yeri açısından olgular incelendiğinde sırası ile en çok rektum (% 50,0) ve sigmoid kolonda (% 26,9) polip olduğu saptanmıştır. Sürveyans kolonoskopisinde ise en çok rektum (% 24,2) ve transvers kolonda (% 24,2) polip olduğu saptanmıştır. Hastaların polip lokalizasyonlarına bakıldığında % 11,5' inde polip yerleşimi sağ lokalizasyonlu iken % 88,5' inde ise polip yerleşimi sol lokalizasyonlu olarak tespit edilmiştir. Sürveyans kolonoskopisinde ise % 42,4' ünde polip yerleşimi sağ lokalizasyonlu iken % 57,6' sında ise polip yerleşimi sol lokalizasyonlu olarak tespit edilmiştir.

Kolorektal kanserlerin % 20 kadarı tanı anında metastatik olup sıklıkla hematojen ve lenfatik yolla yayılım göstermektedirler. Aynı zamanda komşuluk yolu ya da transperitoneal olarak da yayılım yapabilir. En sık metastaz bölgeleri bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur (112). Pande ve arkadaşlarının (113) 2000-2006 yılları arasında New York' ta yaptığı bir çalışmada 753 kolorektal kanserli hastada 80 hastanın evre IV' te olduğu tespit edilmiş olup en sık metastaz bölgeleri karaciğer, periton ve akciğer olarak bulunmuştur. Literatürde, kolorektal kanser tanısı olan hastaların tanı sırasında veya klinik takiplerinde %50-60'ında metastaz

geliştiği, bu metastazlara en sık karaciğer, akciğer veya peritonda rastlandığı belirtilmektedir. Yine kolorektal kanserli hastaların tanı sırasında %15-25'inde eş zamanlı karaciğer metastazlarının görüldüğü ve tüm kolorektal kanserler için en sık metastaz yerinin karaciğer olduğu belirtilmektedir (114-119). Somalı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hastalarının %23'ünde metastaza rastladıklarını, en sık metastaz yerinin karaciğer (%7.5) olduğunu ve bunu akciğer metastazının (%5.2) takip ettiğini belirtmişlerdir (120). Çalışmamızda tanı anında metastaz olguların %26.2'sinde mevcuttu. Sonuçlarımız literatür ile uyum göstermektedir.

ABD'deki ulusal polip çalışması sonuçlarına göre adenom tekrarı %32-42 arasındadır (121). Avidan (122) çalışmasında 1 ile 5 yıl içinde polip tekrarlama riskinin %32-42 arasında olduğunu belirtmiştir. Neugut ve arkadaşlarına göre (123) polipektomiye takiben 3 yıllık takipte polip tekrarlama riskinin %42' dir. Amonkar ve arkadaşlarının çalışmasında ise polip tekrarlama riskinin 1, 3, 5. yıllarda sırasıyla %11, %38, %53 olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın sürveyans kolonoskopisinin ortalama olarak $22,7 \pm 13,3$, median 18 hafta sonra yapıldığı ve 33 (%54.1) hastada polip'in tekrarladığı saptanmıştır.

Kanser gelişme riski, adenomların sayısı ve büyüklüğü ile de doğrudan ilişkilidir. Adenom yapısındaki villöz komponentin fazlalığı da kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Tubuler adenomlarda kanserleşme riski %5 iken, bu risk tubulo-villöz adenomlarda %22, villöz adenomlarda ise %40 civarındadır. Polip boyutu 1 cm'den büyük olduğunda da, kanserleşme riski artmakta ve %35-50 düzeyine ulaşmaktadır (124). KRK tanısı konan hastalarda, kolonda aynı anda ikinci bir kanserin de bulunması (*senkron* kolon kanseri) ya da daha sonra ikinci bir kanser gelişme (*metakron* kolon kanseri) olasılığı, normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat artmıştır ve ortalama %5 civarındadır (64). HNPCC ve ülseratif kolit (UK) hastalarında ise, senkron kolon kanserine daha sık oranda rastlanır. Senkron kanserlerde prognoz, evresi ileri olan tümöre göre değerlendirilir. Metakron kanserlerin yarıya yakın bir bölümü, ilk tümörden yaklaşık 5-7 yıl sonra ortaya çıkar. İkinci lezyonlar,

genellikle kolonun ilk lezyondan daha uzak bir bölgesinde gelişirler (65,66). Çalışmamızda metakron tm %21.3, senkron tm ise olguların %19.7'sinde tespit edildi. Metakron tümörlerin % 61,5'i ilk tümörün proksimalinde, %38,5'i ise distalindeydi. Metakron tümör gelişen hastalarda sürveyans kolonoskopisinde tespit edilen polip sayısı anlamlı düzeyde fazla tespit edilmiştir (p=0,03).

Senkron tm varlığı ile başlangıç kolonoskopi özellikleri arasında ilişki tespit edilemezken, metakron tm tespit edilenlerde başlangıç kolonoskopisinde >1 cm polip varlığı anlamlı oranda yüksek tespit edildi (%46.2 vs. %14.6, p=0.02).

Başlangıç kolonoskopisinde villöz adenom 27 (%44.3), HGD 15 (%24.6) ve AAP 20 (%32.8), >1cm adenom ise 13 (%21.3) olguda tespit edildi. Sürveyans kolonoskopilerinde olguların 17'sinde toplam 22 adenom tespit edildi. >1 cm adenom 13 (%21.3), AAP 15 (%24.6), HGD 16 (%26.2), villöz adenom 19 (%31.1) olguda tespit edildi. Literatürde hastada villöz adenom, HGD, AAP ve >1cm adenom olmasının KRK riskini artırdığı raporlanmıştır (12,125,126).

Tanı anında metastazı olanlarda ise başlangıç kolonoskopisinde 'advanced adenom pathology' (AAP) varlığı daha yüksek oranda tespit edildi (%56.3 vs. %24.4, p=0.03). Preoperatif kolonoskopisi tamamlanabilenlerle tamamlanamayanlar arasında sürveyans kolonoskopisinde AAP, villöz adenom, HGD, adenom varlığı ve sayısı açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca kolonoskopisi tamamlananlarla tamamlayanlar kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde, başlangıç kolonoskopisine göre sürveyans kolonoskopilerinde adenom sayısında ve AAP varlığında anlamlı değişiklik tespit edilmedi.

Senkron tümörü olan olgular dışlandığında, ilk kolonoskopisi tamamlanabilen olgularla tamamlanamayan olgular arasında metakron tm free survival açısından anlamlı fark tespit edilemedi (p=0.3). Ayrıca rektosigmoid tmü olanlarla rektosigmoid proksimalinde tümörü olanlar

arasında ($p=0.9$) veya başlangıç kolonoskopisinde AAP olanlarla olmayanlar arasında ($p=0.4$) da metakron tm free survival açısından anlamlı fark tespit edilemedi.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Hastaların %42,6'sında ilk kolonoskopide, %54,1'inde sürveyans kolonoskopisinde tümöre eşlik eden polip varlığı saptanmıştır. Hastaların %26,2'sinde tanı anında metastaz tespit edilmiştir. Hastaların %19,3'ünde senkron, %21,3'ünde metakron tümör saptanmıştır. Senkron tümör varlığı ile başlangıç kolonoskopi özellikleri arasında ilişki tespit edilemezken, metakron tümör tespit edilenlerde başlangıç kolonoskopisinde >1 cm polip varlığı anlamlı oranda yüksek tespit edilmiştir (%46.2 vs. %14.6, p=0.02). Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları vardı. Bunlar ; çalışmaya alınan hastaların (operasyon, kt ve radyoterapi) tedavi açısından heterojen olması, çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmesi ve hastanemizde kullanılan cihazların klasik konvasiyonel endoskopi aletleri olması olarak sıralanabilir.

1. Çalışmaya alınan 61 hastanın cinsiyetleri incelenmiş, erkek/kadın hasta oranı 1,26/1 oranında tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması ise $64,93 \pm 13,75$ yıl olarak bulunmuştur.
2. Tümör yerleşim yeri açısından olgular incelendiğinde sırası ile en çok sigmoid kolon (% 45,9) ve rektumda (% 23) tümör olduğu saptanmıştır. En az splenik kolon (% 1,6) ve hepatic kolonda (% 1,6) tümör tespit edilmiştir.
3. Hastaların % 19,7' sinde tümör yerleşimi sağ lokalizasyonlu iken % 75,4' ünde ise tümör yerleşimi sol lokalizasyonlu olarak tespit edilmiştir.
4. Preoperatif kolonoskopi olguların %42'sinde tamamlanabilmiştir.

5. Hastaların %42,6'sında ilk kolonoskopide, %54,1'inde sürveyans kolonoskopisinde tümöre eşlik eden polip varlığı saptanmıştır.
6. Hastaların %26,2'sinde tanı anında metastaz tespit edilmiştir.
7. Hastaların %19,3'ünde senkron, %21,3'ünde metakron tümör saptanmıştır.
8. Senkron tümör varlığı ile başlangıç kolonoskopi özellikleri arasında ilişki tespit edilemezken, metakron tümör tespit edilenlerde başlangıç kolonoskopisinde >1 cm polip varlığı anlamlı oranda yüksek tespit edildi (%46.2 vs. %14.6, p=0.02).
9. Tanı anında metastazı olanlarda ise başlangıç kolonoskopisinde advanced adenom pathology varlığı daha yüksek oranda tespit edildi (%56.3 vs. %24.4, p=0.03).
10. Preoperatif kolonoskopisi tamamlanabilenlerle tamamlanamayanlar arasında sürveyans kolonoskopisinde AAP, villöz adenom, HGD, adenom varlığı ve sayısı açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca kolonoskopisi tamamlananlarla tamamlayanlar kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde, başlangıç kolonoskopisine göre sürveyans kolonoskopilerinde adenom sayısında ve AAP varlığında anlamlı değişiklik tespit edilmedi.
11. Senkron tümörü olan olgular dışlandığında, ilk kolonoskopisi tamamlanabilen olgularla tamamlanamayan olgular arasında metakron tm free survival açısından anlamlı fark tespit edilemedi (p=0.3). Ayrıca rektosigmoid tmü olanlarla rektosigmoid proksimalinde tümörü olanlar arasında (p=0.9) veya başlangıç kolonoskopisinde AAP olanlarla olmayanlar arasında (p=0.4) da metakron tm free survival açısından anlamlı fark tespit edilemedi.

Ülkemizde kolon ve rektum kanserleri sıklıkla ileri evrelerde tanı almaktadır. Kolorektal kanser tüm dünyada mortalitesi ve morbiditesi giderek artan ciddi bir sağlık problemi olup erken tanı ve teşhis oldukça önemlidir. Kolorektal kanser görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve 60-70 yaşları arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazla iken, kadınlarda mortalite hızı daha yüksektir. Kolon poliplerinin erken tanısı çok önemlidir. Tarama programları ile henüz kansere dönüşmemiş kolon polipleri ve erken dönem lokalize kanserleri saptamak ve tedavi etmek mümkündür. 50-69 yaş arasında tüm bireylere her 2 yılda dışkıda gizli kan testi yapılması ve her 10 yılda bir kolonoskopi yapılması tarama programı şeklinde ülkemizde uygulanmalıdır. Toplumda farkındalık sağlanması için konu üzerine daha fazla eğilmeli ve sağlık politikasında sorunla ilgili yenilikler geliştirilmelidir. Bunun için görsel ve işitsel medyada kolorektal kanserle ilgili bilgilendirilmeye yönelik programlar yapıp hastanelerde ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında bilgilendirici posterler hazırlanarak kolorektal kanser hakkında farkındalık sağlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. CA Cancer J Clin. 2003 Jan-feb;53(1):5-26.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2001. Cancer J Clin. 2001 Jan-feb;51(1):15-36.
3. Chowdhury, T.A., Ghita, O. And Whelan, P.F., A Statistical Approach For Robust Polyp Detection In Ct Colonography, Proceeding Of The 2005 IEEE Engineering In Medicine And Biology 27th Annual Conference, 1-4 September 2005 Shangai, 2005; 2523-2526.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı "Türkiye Kanser İstatistikleri" 2012.
5. Jass JR. Tumors of the Small and Large Intestines (including the anal region). "Diagnostic Histopathology of Tumors" Volume 1 (Ed. Fletcher CDM)'de, 2nd edition, 2000, s. 369-409.
6. Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract-Small and Large Intestines. "Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease" (Ed. Kumar V, Abbas AK, Fausto N)'de , 7th edition , Elsevier Saunders, Philadelphia , 2004, s. 797-875.
7. Sayek İ. Kolorektal karsinomalar. " Temel cerrahi" Cilt 1 (Ed. Sayek İ.)'de, 2. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996, s. 1169-1179.
8. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27.
9. Tatar MD, Tatar F. Colorectal cancer in Turkey: current situation and challenges for the future. Eur J Health Econ (2010) 10(Suppl I): S 99-105.
10. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. J Natl Cancer Inst 1999;91:916-932.
- 11-Ghadimi BM, Schröck E, Walker RL, et al. Specific chromosomal aberrations and amplification of the AIB1 nuclear receptor coactivator gene in pancreatic carcinomas. Am J Pathol 1999; 154: 525-536.
12. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997; 112: 594-642.

13. Beck, David E., Epidemiology, Etiology and Molecular Basis of Colorectal Cancer ASCRS manual of colon and rectal surgery 2009; 463-484.
14. Feldman: Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed 2010; (123): 2191-2196.
15. Claire Bonithon-Kopp, Ole Kronborg, Attilio Giacosa, Ulrich R  th, Jean Faivre and for the European Cancer Prevention Organisation Study Group; Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial *The Lancet*, 2000; 356(9238):1300-1306.
16. DeVita, Vincent T. ; Lawrence, Theodore S. ; Rosenberg, Steven A. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition, 2008; 1232-1285.
17. Ahnen DJ, Macrae FA. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Protective Factors. 2011:1-32.
18. Baxter NN, Guillem JG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Etiology, and Molecular Basis. *In* Wolf BG, Fleshman JW, Beck DE, et al, (eds). *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York, Springer, 2007, p:335-352.
19. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, et al. Leisure-Time Physical Activity, Body Size, and Colon Cancer in Women. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997;89(13):948-955.
20. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical Activity, Obesity, and Risk for Colon Cancer and Adenoma in Men. *Ann Intern Med*, 1995;122(5):327-334.
21. Bresalier RS. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. Terc me: S kmen S. *Current Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi*. 2. Baskı, İstanbul, G neş Kitabevi, 2007, s:407-435.
22. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, et al. Statins and the Risk of Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2005;352:2184-2192.
23. Patricia AC, Tiffany OD. Alimentary Tract Cancers. *In* McPhee SJ, Papadakis MA, (eds). *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 50th Anniversary Edition, Chicago, The Mc Graw-Hill Companies, 2011, p:1547-1564.

24. Dubois RN. İnce ve Kalın Barsak Tümörleri. Goldman L, Ausiello D(Editörler), Ünal S, Kalyoncu U (Çeviri Editörleri). Cecil Medicine . Ankara: Güneş Kitabevi 2011.s.1469-1479.
25. Şen O. Kolorektal Kanselerde Tarama (Pilot Çalışma). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008, ss:58.
26. Kathleen Wildasin, Role for diabetes in colorectal cancer b-Yuk Kei Yee, Victoria PY Tan, Pierre risk, Newsdesk Lancet Oncology, 2004; 5: 464.
27. Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease 9th Edition Chapter 122 Colonic Polyps and polyposis Syndromes
28. Anne B B, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. BMJ, 2007; 335: 715-8.
29. Alberts SR, Goldberg RM. Gastrointestinal Kanseler. Casciator DA, Territo MC(Editörler), Yalçın B(Çeviri Editörü) Klinik Onkoloji El Kitabı. Ankara:Güneş Kitabevi; 2012.s.188-236.
30. Rittershaus AC, Appelman HD. Benign gastrointestinal mesenchymal BUMPs. A brief review of some spindle cell polyps with published names. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:1311-1319
31. Montgomery E. Colorectal polyps: sporadic and syndromic. Int J Surg Pathol. 2010;18(3):56-61
32. Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity. Dig Dis Sci 2012; 57:496
33. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. Am J Gastroenterol 2012; 107:1315
34. Kahi CJ, Li X, Eckert GJ, et al. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. Gastrointest Endosc 2012.
35. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 139:1503.

36. Lieberman DA. Colon Polyp Surveillance: Clinical decision tool *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):305-6
37. Nowell PC. Mechanisms of tumor progression. *Cancer Res* 1986; 46: 2203-2207 [PMID: 3516380] 5
38. Risio M. The natural history of adenomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 271-280 [PMID: 20510828 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.04.005]
39. Martinez ME, Sampliner R, Marshall JR, Bhattacharyya AK, Reid ME, Alberts DS. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology* 2001; 120: 1077-1083 [PMID: 11266371 DOI: 10.1053/gast.2001.0050101083].
40. Houlston RS, Peto J. The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles. *Oncogene* 2004; 23:6471–6476.
41. John D. Potter and Noralane M. Lindor, *Genetics of Colorectal Cancer*, 2009; (1):5–25.
42. Parveen Kumar, Michael Clark, *Clinical Medicine Türkçesi Kolorektal karsinom*, 2010; 328–331.
43. Fauci, Braunwald, Kasper, Houser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition* 2008; 87: 573–578.
44. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.
45. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(12):939-40.
46. Lagersstedt RK, Liu T, Vandrovcova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, et al. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):291-9.
47. Barry W. Feig, David H. Berger, George M. Fuhrman M.D. *Anderson Cerrahi Onkoloji El Kitabı Dördüncü baskı*, 2010; 261–286.

48. David Cunningham, Wendy Atkin, Heinz-Josef Lenz, Henry T Lynch, Bruce Minsky, Bernard Nordlinger, Naureen Starling Colorectal cancer Lancet 2010; 375:1030–1047.
49. Akpınar H. Kolorektal Kanser. *İçinde* Tözün N, Şimşek H, Özkan H (yazarlar). Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Ankara, MN Medikal & Nobel, 2007,s:971- 975.
50. Göröl V. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. *İçinde* Tözün N, Şimşek H, Özkan H (yazarlar). Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Ankara, MNMedikal & Nobel, 2007, s:963-970.
51. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, et al. The Colorectal Adenoma-Carcinoma Sequence. British Journal of Surgery, 2002;89:845-860.
52. Ribic MC, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor Microsatellite-Instability Status As A Predictor of Benefit From 5 Fluorouracil-Based Adjuvant Chemoteraphyf or Colon Cancer. The New England Journal of Medicine, 2003;349(3):247-257.
53. Diaz-Canton EA, Pazdur R. Colorectal Cancer: Diagnosis and Management. Medical Oncology: A Comprehensive Review. Cancer Network, 2005(April):1157- 1184.
54. Scott N, Quirke P. Moleculer Biology of Colorectal Neoplasia. Gut, 1993;34:289- 292.
55. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic Loss of Chromosome 18q and Prognosis in Colorectal Cancer. The New England Journal of Medicine, 1994;331:213-221.
56. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al. p53 Gene Mutations Occur in Combination with 17p Allelic Deletions As Late Events in Colorectal Tumorigenesis. Cancer Research, 1990;50:7712-7717.
57. Özbal AN, Karahasanoğlu T. Kolon Kanserinde Klinik. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği. 2003.s.421-5.
58. Menteş B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery. 2004; 9: 36-8.

59. Stein W, Farina A, Gaffney K, et al. Characteristics of colon cancer at time of presentation. *Fam Pract Res J* 1993;13:355.

60. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:794.

61. Stotland BR, Siegelman ES, Morris JB, Kochman ML. Preoperative and postoperative imaging for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:635.

62. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. Philadelphia: Lippincott–Raven, 2002:113.

63. Yang J, Peng JY, Chen W. Synchronous colorectal cancers: a review of clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis. *Dig Surg* 2011; 28 (5-6): 379-385.

64. Winawer SJ, Enker WE, Levin B. Colorectal Cancer. In: Winawer SJ, Almy T (Eds.) *Management of Gastrointestinal Disease*. 1-40, Gower Medical Publishing, New York, 1992.

65. Doburcalı A. Kolon Kanserinde Sınıflandırma. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Edit.) *Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. 2.ci Baskı 395-412, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul, 2004.

66. Herald RJ. Synchronous and metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Ann R Col Surg Engl* 1990; 172-174.

67. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Ross HM. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) *Sabiston Textbook of Surgery*. 18th Ed. 1348-1432, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008.

68. Itzkowitz SH, Rochester J. Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Feldman M, Fiedman LS, Brandt LJ (Eds.) *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th Ed. 2713-2757, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006.

69. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2008: A review of current American Cancer Society Guidelines and Cancer Screening Issues. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 161-179.

70. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, et al. Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendations of the American Collage of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-877.

71. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:130-160.
72. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):583-96
73. Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği. 2003: 427-50.
74. Terzi C, Ünek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004; 9: 71-80.
75. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol.* 2004; 22(16):3277-83.
76. Meme, Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003. Aydıner A, Topuz E (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2004. s.49.
77. Aydıner A , Topuz E, Özmen V, Şakar B, Dinçer M. Gastrointestinal Sistem Tümörleri. Aydıner A, Topuz E (Editörler). *Onkoloji El Kitabı*. İstanbul: Turgut Yayıncılık. 2006.s.199-267.
78. Yoshioka K, Matsumura F, Akedo H, Itoh K. Small GTP-binding protein Rho stimulates the actomyosin system, leading to invasion of tumor cells. *J Biol Chem.* 1998; 273: 146-54.
79. Göker E, Şanlı UA. Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi, *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004; 9: 81-6.
80. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Caarrato A, Cassidy J, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(26): 2696-704.
81. Andre T, Boni C, Navarro M, Taberbero J, Hickish T, Topham C. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as

adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(19): 3109-16.

82. Cerottini JP, Caplin S, Pacqmpallona S, Givel JC. Prognostic factors in colorectal cancer. *Oncol Rep*, 1999; 6: 409-414.

83. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003;16(4):376-88.

84. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-94.

85. Harpaz N, Saxena R. Large Intestine. "Modern Surgical Pathology" Volume 1 (Ed. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM)'de, 1st edition, Saunders, Philadelphia, 2003, s. 749-852.

86. Cooper HS. Intestinal neoplasms. "Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology" (Ed. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, StolerMH)'de, 4th edition, Lippicott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2004, s. 1543-1601.

87. Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, et al. A 10-Year Outcomes Evaluation of Mucinous and Signet-Ring Cell Carcinoma of The Colon and Rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2005;48(6):1161-1168.

88. İzbul T, Müderriszade M. KKTC' de Kolorektal Kanserli Olguların Retrospektif İrdelenmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2003;2(1):7-10.

89. Wang H, Wei XZ, Fu CG, et al. Colon and Rectal Carcinomas. *World Journal of Gastroenterology*, 2010;16(42):5375-5379.

90. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival and Risk Factors. *Clin Colon Rectal Surg*, 2009;22(4):191-197.

91. Welton ML, Shelton AA, Chang GJ, et al. Colon, Rectum and Anus. *In* Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, et al (eds). *Surgery: Basic Science and Clinical Evidence*. New York, Springer, 2008, p:1047-1074.

92. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on US cancer burden. *Cancer* 2002; 94: 2766-2792.

93. Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, et al. Tumor Location is A Prognostic Factor for Survival in Colonic Cancer Patients. *Colorectal Disease*, 2007;10(1):33-40.
94. Gürsoy Ş, Er Ö, Canöz Ö, et al. Kayseri ve Yöresinde Kolon Kanserlerinin Özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2003;2(2):60-63.
95. Özgören E, Kisli E, Aydın M ve ark. Kolorektal Kanserlerde Tedavi Yaklaşımlarımız. *Van Tıp Dergisi*, 2001;8(4):124-127.
96. Abrams JS, Reines HD. Increasing Incidence of Right-Sided Lesions in Colorectal Cancer. *The American Journal of Surgery*, 1979;137(4):522-526.
97. Cady B, Persson AV, Monson DO, et al. Changing Patterns of Colorectal Carcinoma. *Cancer*, 1974;33(2):422-426.
98. Leon MP, Marino M, Benatti P, et al. Trend of Incidence, Subsite Distribution and Staging of Colorectal Neoplasm in the 15-Year Experience of A Specialised Cancer Registry. *Annals of Oncology*, 2004;15:940-946.
99. Ben Q, An W, Jiang Y, et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 142:762.
100. Ökten A. (editör). *Gastroenterohepatoloji*. In: Beşışık F. *Kolorektal Tümörler*. 1 nci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 257-262.
101. Bahçecioğlu İH, Güzel Z, Çelebi H, Karaoğlu A, Dönder E. 1990-1995 Yılları Arasında Kliniğimizde Yapılan Rektoskopi ve Kolonoskopi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Gastroenteroloji*, 1996; 7 (1 Ek):107.
102. Dolar ME, Gültekin M, Nak SG, ve ark. Kolonoskopik incelemenin değerlendirilmesi. 9. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi. 1994, P: 410.
103. İşler M, Koçer M, Bahçeci M, Özelsancak R, Aygündüz M. Tanısal Rektosigmoidoskopi Olgularımızın Değerlendirilmesi. XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi. 1998, P:125.
104. Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, et al. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender, and family history. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:825.
105. Pendergrass CJ, Edelstein DL, Hylind LM, et al. Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1011.

106. DiSario JA, Fautch PG, Mai HD, et al. Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic, average-risk men. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 941-5.
107. Bech K, Kronborg O, Fenger C. Adenomas and hyperplastic polyps in screening studies. *World J Surg* 1991; 15: 7-13.
108. Lieberman DA, Smith FW. Screening for colon malignancy with colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 946-51.
109. Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: A colonoscopic survey. *J Clin Pathol* 1982; 35: 830-41.
110. Altınparmak E, Sezgin O, Parlak E, Altıntaş E. Colorectal polyps 'The Yüksek İhtisas experience'. *Turk J Gastroenterol* 2001; 12: 49-52.
111. Eminler AT, Sakallı M, Irak K, et al. Gastroenteroloji ünitemizdeki kolonoskopik polipektomi sonuçlarımız. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2011; 10: 112-5.
112. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic Loss of Chromosome 18q and Prognosis in Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 1994;331:213-221.
113. Pande R, Sunga A, Levea C, et al. Significance of Signet-Ring Cells in Patients with Colorectal Cancer. *Diseases of Colon & Rectum*, 2008;51(1):50-55.
114. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Colon Cancer V.2.2007. Rectal Cancer V.1.2007.*
115. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R ve arkadaşları. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221.
116. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-207.
117. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166.

118. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H ve arkadaşları. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy?. *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770.
119. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC ve arkadaşları. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249.
120. Somalı I, Öztop İ ve arkadaşları. 1993-2002 Yılları Arasında Kolorektal Kanserli Hastalarda Uygulanan 5-Fluorourasil Temelli Adjuvan Tedavi Sonuçları. *Türk Hematoloji–Onkoloji Dergisi*, Cilt:15, Sayı:1, 2005; s. 29-36.
121. Winawer, S.J., et al., *Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps. Who Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. Bull World Health Organ*, 1990. 68 (6): p. 789-795.
122. Avidan, B., et al., *New occurrence and recurrence of neoplasms within 5 years of a screening colonoscopy. Am J Gastroenterol*, 2002. 97 (6): p. 1524-1529.
123. Neugut, A.I., et al., *Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. Gastroenterology*, 1995. 108 (2): p. 402-408.
124. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon, Rectum, and Anus. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, et al. (Eds.) *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th Ed. 1055-1117, The McGrawHill Companies Inc., New York, 2005
125. Bond JH. Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 2003;35:27–35.
126. Winawer SJ. Natural history of colorectal cancer. *Am J Med* 1999;106:3S–6S.