

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**TIBBİ ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN
KOLON KANSERLİ KADIN VE ERKEK HASTALARIN GENEL
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rıdvan ERTEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK

HAZİRAN 2018

TEŐEKKÜR

Her zaman biz asistan hekimlerin yanında olan ve bizlere her konuda destek veren, asistanlığım boyunca her konuda yardımını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız, saygıdeğer hocam, Prof. Dr. Haluk Őavlı'ya teőekkür ederim.

Tez çalışmamın ve asistanlık sürecimin en zor ve önemli noktalarında gülyüzü ve pozitif enerjisi ile bana daima güç veren, benimle bilgisini, ilgisini, tecrübesini ve zamanını paylaşan, tez danışmanım Doç. Dr. Ümmügül Üyetürk'e sonsuz teőekkür ederim.

Asistanlık süresince, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, gelişmemde çok büyük yararı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hocalarıma çok teőekkür ederim.

Bugüne gelmemde en büyük payı olan ve hiçbir fedakarlığı esirgemeyen canım annem Hatice Erten'e, babam M. Ali Erten'e ve kardeşim Ebru Deler'e teőekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana her an destek olan, sevgili eşim Nadire Erten'e ve varlığı ile bana güç veren oğlum Mehmet Alp Erten'e yanımda oldukları için çok teőekkür ederim.

Dr. Rıdvan ERTEN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anatomi.....	3
2.2. Histoloji	5
2.3. Fizyoloji.....	6
2.4. Kolon Kanseri.....	7
2.4.1. Epidemiyoloji.....	7
2.4.2. Etyoloji.....	8
2.4.2.1. İnflamatuvar barsak hastalığı.....	8
2.4.2.2. Polipler	9
2.4.2.3. Birinci derece akrabalarda kolon kanser öyküsü	9
2.4.2.4. Gen değişiklikleri.....	10
2.4.2.5. Obezite	11
2.4.2.6 Fiziksel İnaktivite	12
2.4.2.7. Sigara.....	13
2.4.2.8. Beslenme.....	13
2.4.3. Moleküler Genetik.....	13
2.4.4. Sınıflandırma	15
2.4.5. Patolojik Özellikler	16
2.4.6. Klinik Özellikler	16
2.4.7. Tarama ve Tanı.....	17

2.4.8. Evreleme	19
2.4.9. Prognoz	21
2.4.10. Tedavi.....	3
2.4.10.1. Cerrahi	23
2.4.10.2. Kemoterapi.....	24
2.4.10.3. Radyoterapi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR	67
8. TABLOLAR DİZİNİ.....	76
9. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	77
10. KISALTMALAR VE SİMGELER.....	79

ÖZET

Tıbbi Onkoloji Polikliniğimizde Takip Edilen Kolon Kanserli Kadın ve Erkek Hastaların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Kolon kanseri (KK) hem erkek hem de kadınlarda üçüncü sıklıkta görülmektedir. Genellikle 50 yaşın üzerinde görülme sıklığı artmaktadır. Tanı ve tedavisinde elde edilen ilerlemelere rağmen hala kansere bağlı ölümlerde 2. sıklıktadır. Bu çalışmada Bolu ilinde tıbbi onkoloji polikliniğine KK tanısı ile başvuran takip ve tedavileri yapılan kadın ve erkek hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 01.01.2012- 01.01.2017 tarihleri arasında tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran KK hastalarının alınması planlandı. Hastalara ait veriler hastane bilgisayar kayıtları ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), tümörün primer yerleşim bölgesi, patolojik tanı, grade, evreleme, metastaz yeri, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve carbohydrate antigen (CA 19-9) düzeyleri ve uygulanan tedaviler kaydedildi. Kayıt ve dosya verisi yetersizliği olan ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı. İstatistik hesaplamalar SPSS (version 20) programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Bu tarihler arasında tıbbi onkoloji polikliniğine kanser tanısıyla başvuran 2007 hastanın 329'u (% 16.4) KK tanısı ile çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların 130'u (% 39.5) kadın, 199'u (% 60.5) erkekti. Her iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Hastaların median yaşı 64 (minimum 26- maksimum 87) yıldır. Kadınlarda median yaş 64 (minimum 30- maksimum 87) yıl, erkeklerde median yaş 64 (minimum 26- maksimum 87) yıldır. Kadın ve erkeklerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmada 65 yaş ve üzeri 147 (% 44.7) hasta, 65 yaş altı 182 (% 55.3) hasta olduğu görüldü. Kadın ve erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Hastaların 89'unun (% 27.1) fazla kilolu, 47'sinin (% 14.3) obez olduğu görüldü. Kadınlar ve erkek hastalar arasında VKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

Tümör yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde en siktan en aza doğru sırası ile rektum 136 (% 41.3) hastada, sigmoid kolon 85 (% 25.8) hastada, çekum 31 (% 9.4) hastada, çıkan kolon 29 (% 8.8) hastada, inen kolon 28 (% 8.5) hastada, transvers kolon 14 (% 4.3) hastada tutulum gösterdi. Kadın ve erkek hasta grupları arasında primer tümörün yerleşim yeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Patolojik tanı açısından incelendiğinde hastaların 317'sinde (% 96.4) adenokarsinom görüldü. Patolojik tanı açısından kadın ve erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Grade durumuna göre değerlendirildiğinde KK'li hastaların 160'nın (% 48.6) grade 2 adenokarsinom olduğu görüldü. Kadın ve erkek hasta grupları arasında grade açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).

Evrelere göre değerlendirildiğinde KK hastalarının 119'unun (% 36.2) tanı anında evre 3 olduğu bulundu. Evreye göre kadın hastalar ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Metastaz yerine göre değerlendirildiğinde 42 hastada karaciğer (% 12.8), 7 hastada akciğer (% 2.1), 1 hastada periton (% 0.3), 1 hastada over (% 0.3), 1 hastada kemik (% 0.3), 1 hastada ince barsak (% 0.3), 1 hastada uterus endometrium (% 0.3) metastazı görüldü. Hastaların 19'unda (% 5.8) çoklu metastaz mevcuttu. Kadın ve erkek hasta grupları arasında tanı anında uzak metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Ras mutasyon analizine göre bakıldığında hastaların 31'inin (% 32.6) K-ras wild N-ras wild, 24'ünün (% 25.3) K-ras wild N-ras çalışılmamış, 40'nın (% 42.1) K-ras mutant olduğu, 234 'ünün (% 71.1) ras durumunun bilinmediği görüldü. Kadın ve erkek hasta grupları arasında ras mutasyon analizi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalar CEA ve CA 19-9 düzeylerine göre değerlendirildiğinde ise CA 19-9 yüksek olan 67 (% 20.4), normal olan 262 (% 79.6) hasta vardı. Kadın ve erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

KK tanısı aldıktan sonra hastalık ile ilgili bir cerrahi geçirmiş olan 301 (% 91.5) hasta vardı. Metastatik evrede olan 73 hastanın 47'sine (% 64.3) palyatif cerrahi uygulandığı, sadece 26 (% 35.7) metastatik evredeki hastaya cerrahi yapılamadığı bulundu. Kadın ve erkek hasta grupları cerrahi uygulanma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

KK nedeni ile kemoterapi tedavisi almış olan 245 (% 74.5) hasta, kemoterapi endikasyonu olup tedaviyi reddeden 38 (% 11.6) hasta ve kemoterapi endikasyonu olmayan 46 (% 14) hasta olduğu görüldü. Kadın ve erkek hasta grupları arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: KK'nin kadınlara göre erkeklerde daha fazla görüldüğü ve görülme sıklığının 50 yaşından sonra arttığı bulundu. Kadın KK hastalarda obezite oranı daha fazlaydı. Rektosigmoid bölge en sık tutulum yeri ve grade 2 adenokarsinom tanısı en fazla görülen histolojik alt gruptu. Hastalarda en sık görülen evre evre 3 ve karaciğer en sık metastaz tespit edilen organdı. Obeziteden korunulması ve kanserin görülme sıklığının arttığı 50 yaşından sonra tarama programlarına katılımın artırılması, KK önleme ve erken evrede tanı konması açısından önemli olduğu sonucuna ulaşıldı. Rektosigmoid bölge tutulumun fazla olması aslında birçok kanserin fizik muayene ve rektosigmoidoskopi ile tanı konulabilmesi açısından dikkat çekiciydi. İleri evrede tanı konga bile cerrahi, radyoterapi ve kemoterapideki gelişmelerle elde edilen sonuçlar, gün geçtikçe olumlu sonuçlar alınmasına katkıda bulunmakta olduğu görüldü. Bu konuda veri kaybının yaşanmaması için prospektif çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, retrospektif çalışma, demografik özellikler

SUMMARY

Comparison of General Characteristics of Female and Male Patients with Follow-up Colon Cancer in Our Medical Oncology Polyclinic

Aim and Background: Colon Cancer (CC) is seen in both men and women in third degree. Generally, the incidence of over 50 years age is increasing. Despite progresses that are achieved in diagnosis and treatment, it is still the second in cancer-related deaths. In this study, it was aimed to evaluate the general characteristics of patients who were followed-up and treated with CC diagnosis to oncology polyclinic in Bolu.

Materials and Methods: It was planned to take patients with CC who applied to medical oncology polyclinic between 01.02.2012 and 01.01.2017. The data belong to patients, were retrospectively analysed through the records of hospital computer and patients' files. Patients' age, sex, body mass index, a primary site of the tumour, pathologic diagnosis, grade, state, location of metastasis, carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen (CA 19-9) levels and the treatments that were applied, were recorded. The patients who are under age of 18 and had inadequate registration and file data were not taken into this study. Statistical calculations were made by using SPSS (version 20).

Results: Among these dates, 329 (16.4%) of the 2007 patients who were referred to the medical oncology polyclinic with the cancer diagnosis were found to have CC. 130 (39.5%) of the patients were female and 199 (60.5%) were male who were taken into this study. The difference between the two groups was statistically significant ($p < 0.05$).

The median age of the patients was 64 (minimum 26- maximum 87) years. In women, the median age was 64 (minimum 30- maximum 87) years, and in males, the median age was 64 (minimum 26- maximum 87) years. There was no statistically significant difference between the ages of women and men ($p > 0.05$).

In the study, the number of patients who were over 65 years old was 147 (44.7%) and the number of patients who were under 65 years old 182 (55.3%). There

was no statistically significant difference between the ages of women and men ($p > 0.05$).

It was found that there were 89 (27.1%) the patients who were overweight, and there were 47 (14.3%) patients who were obese. When compared the men and women, it was found that there was a statistically significant in terms of body mass index ($p < 0.05$).

When assessed according to location of tumor, with the most to the right most sequence, the data was like that; rectum 136 (41.3%), sigmoid colon 85 (25.8%), cecum 31 (9.4%), exiting colon 29 (8.8%), descending colon 28 (8.5%) and transverse colon 14 (4.3%). There was no statistically significant difference in terms of location of primary tumor between the groups ($p > 0.05$).

When assessed in terms of pathologic diagnosis, it was found that there were 317 (96.4%) patients whose pathologic diagnosis were adenocarcinoma. In terms of pathologic diagnosis, there was no statistically significant difference between these two groups ($p > 0.05$).

When evaluated according to the grade, it was seen there were grade 2 at most in 160 (48.6%) patients. When compared two groups in terms of their grade, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$).

When evaluated according to the stages, it was found there were 119 (36.2%) patients who had stage 3. There was a statistically significant difference between women and men ($p < 0.05$).

When assessed according to the location of metastasis, it was seen that liver in 42 (12.8%) patients, lung in 1 (2.1%) patient, peritoneum in 1 (0.3%) patient, over in 1 (0.3%) patient, bone in 1 (0.3%) patient and metastasis of uterine endometrium in 1 (0.3%) patient. Also, there were 19 (5.8%) patients who had multiple metastases. During diagnosis between men and women groups, in terms of the presence of distant metastases, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$).

According to the Ras mutation analysis, 31 (32.6%) of the patients were K-ras wild N-ras wild, 24 (25.3%) of them were not K-ras wild N-ras, 40 (42.1%) were K-ras

mutant and 234 (71.1%) of ras were unknown. There was no statistically significant difference between the two groups according to ras mutation ($p > 0.05$).

When the patients were evaluated according to CEA and CA 19-9 levels, there were 67 (20.4%) patients who had high level and 262 (79.6%) patients, respectively, who had a normal level. There was no statistically significant difference between male and female patient groups ($p > 0.05$).

After getting a diagnosis of CC, there were 301 (91.5%) patients who had undergone a surgical operation. It was found that the 75 patients in the metastatic stage, 47 (62.7%) had palliative surgery and only 28 (37.3%) patients were unable to undergo a surgical operation. There was no statistically significant difference between male and female patient groups according to surgical operation ($p > 0.05$).

It was seen that there were 245 (74.5%) patients who received chemotherapy treatment by the reason of CC and 38 (11.6%) patients who have chemotherapy indications but refusing the treatment and 46 (14%) patients without chemotherapy indications. There was no statistically significant difference between male and female patient groups ($p > 0.05$).

Conclusion: In conclusion, our study showed that CC is more common in men than women, and the majority of cases are over 50 years of age. It was found that obesity in female gender was found to be more related to CC. Rectosigmoid region was the most common site of involvement and grade 2 adenocarcinoma was the most common histologic subgroup. It was seen that the most frequent stage 3 patients were diagnosed during the diagnosis, and the most frequent site of metastasis was the lung. The excess of rectosigmoid region involvement was remarkable in terms of being diagnosed by physical examination and rectosigmoidoscopy. Even in the advanced stage, surgery, radiotherapy and chemotherapy developments seem to contribute to the positive results of the day. In order to avoid data loss, prospective studies have to be done.

Keywords: Colon cancer, retrospective study, demographic features

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolon kanseri (KK) tüm dünyada kanserler arasında erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra, kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra 3. en sık görülen kanser türüdür. Mortalite açısından KK 2. sıklıkta mortaliteye neden olmaktadır [1].

KK ülkemizde kadınlarda meme ve tiroid kanserinden sonra, erkeklerde de akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde yüz binde 22.8 ve kadınlarda ise yüz binde 13.8 sıklığında görülmektedir. Elli yaşın altında görülme sıklığı azdır ve yaşla birlikte insidansı giderek artmaktadır [2].

KK etyolojisinde bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar içinde özellikle erkek cinsiyet, obezite, inflamatuvar barsak hastalıkları, diyabetes mellitus, sigara ve alkol kullanımı, işlenmiş kırmızı et tüketimi, polip, aile öyküsü, genetik faktörler sayılabilir [3].

Erkeklerde kolonda adenomlar daha fazla görülmekte ve KK riskinde artışa yol açmaktadır. Bunun nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, hormon ve risk faktörlerine maruziyette cinsiyetler arası farklılıkların olası neden olduğu düşünülmektedir [4].

Obezite KK gelişiminde oldukça önemli bir risk faktörüdür. Batı Avrupa, Amerika ve Avustralya'da Hindistan ve Afrika'ya göre daha sık görülmesi kalori tüketiminin ve beslenmenin kanser oluşumunda rol oynadığını düşündürmektedir. Aynı zamanda obezite ile ilişkili olarak gelişen insülin direnci, diyabet ve hiperlipidemi de KK gelişime riskinde artışa yol açmaktadır [5].

KK'de prognozda en önemli belirleyici tümörün barsak katlarındaki derinliği (T), lenf nodu tutulumu (N) ve metastaz varlığı (M) durumuna göre yapılan TNM evrelemesidir. Diğer prognostik faktörler içinde tümörün histolojisi, grade, tümörün anatomik lokalizasyonu, kromozom 18q kaybı ve hastanın klinik prezentasyonu gösterilebilir [1].

KK lokal yayılım, lenf nodlarına yayılım ve hematojen yayılım gerçekleştirmektedir. Lokal yayılımda tümörün barsak katları boyunca yayılarak serozaya doğru ilerlemesi söz konusudur. Lenfatik yayılım perikolik, intermediate ve ana lenf düğümleri aracılığıyla görülür. Hematojen yayılım en sık karaciğere sonrasında ise akciğere olmaktadır [6].

KK tedavisi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarını içerir. Cerrahi tedavi lokalize kolon kanserinde standart tedavi olmasının yanı sıra obstrüksiyon, perforasyon ya da kanama gibi semptomları olan ancak rezektabil olmayan metastatik hastalığı olanlarda da palyatif amaçlı uygulanabilir. Kemoterapi tümörün evresine göre cerrahi sonrası (adjuvan kemoterapi) veya cerrahi öncesi (neoadjuvan kemoterapi) uygulanabilir. Adjuvan kemoterapi uygulanmasının amacı mikrometastazları temizlemek, kür oranını artırmak ve rekürrens ihtimalini azaltmaktır. Radyoterapi kemik ve beyin metastazı durumunda palyatif amaçlı uygulanabileceği gibi rektum yerleşimli kanserlerde kemoterapi ile birlikte neoadjuvan olarak cerrahi öncesi uygulanmaktadır [7].

Bu çalışmada Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi onkoloji polikliniğine Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında KK tanısı ile başvurup, takip ve tedavisi yapılan hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kolonun Anatomisi

Kolon hem peritoneal hem retroperitoneal bölgede bulunup çekumdan başlayıp sırası ile çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. İleum ve çekumun birleşiminde ileoçekal valv bulunur. Longitudinal kas liflerinden meydana gelen kolon duvarında tenya denilen yapılar bulunur. Tenyalar kolon büzüşmesine ve haustra denilen kesecikler oluşmasına sebep olurlar. Kolon dış kısmındaki periton ile örtülü yağ dokusu uzantılarına apendices epiploica denir. Kolon dalak, karaciğer, mide, ince barsak, böbrekler ve mesane gibi birçok organla komşuluk halindedir [8].

Çekumun arka duvarından üç tenyanın birleşim yerinde appendiks vermiformis bulunmaktadır [9].

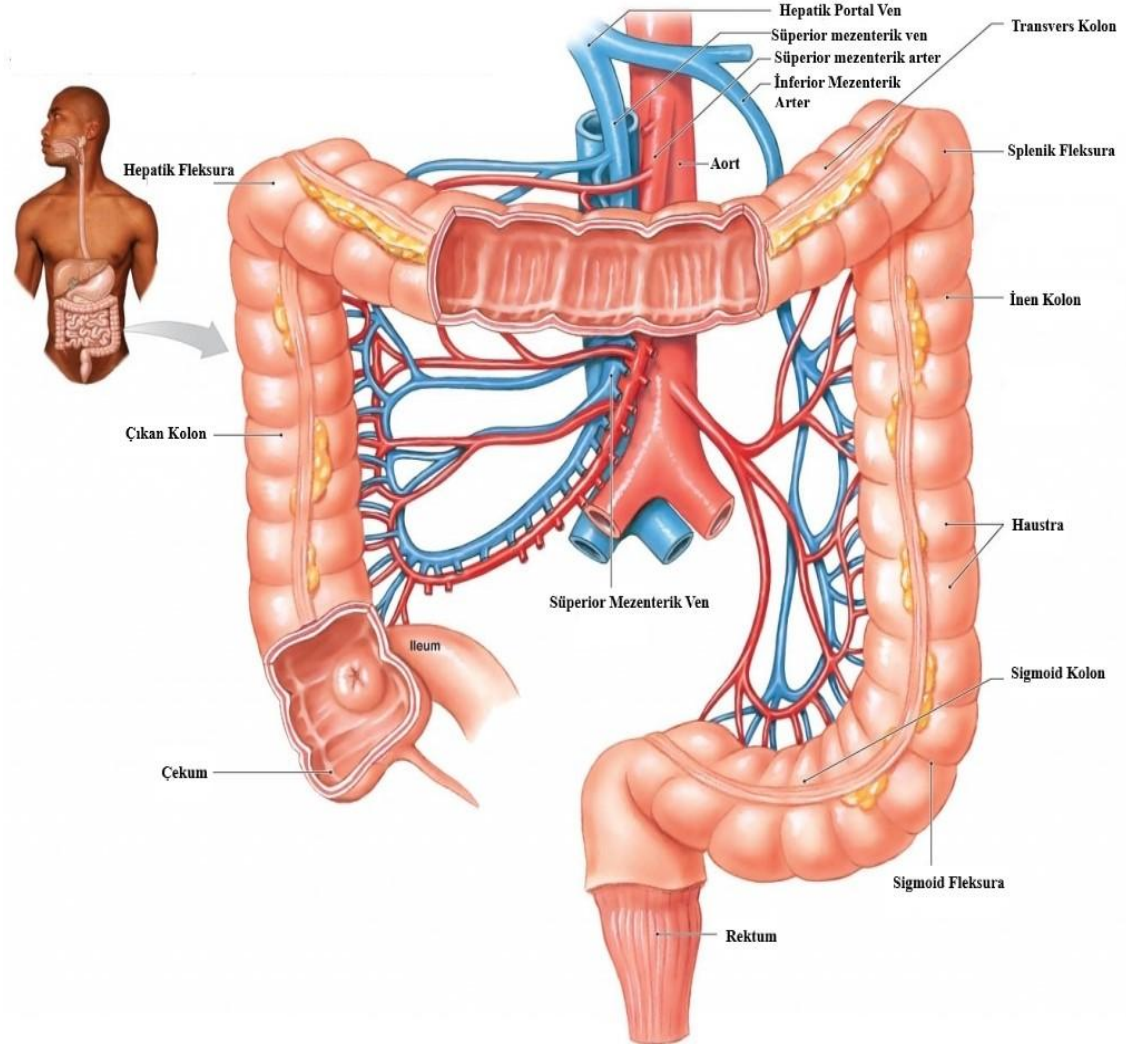
Çekumdan hepatik fleksuraya kadar uzanan kısımda çıkan kolon bulunur. Çıkan kolonun ön ve yan kısmı hepatik periton ile kaplıdır. Transvers kolon ise hepatik fleksura ve splenik fleksura arasında seyreden çıkan kolondan sonraki kısımdır. Splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar olan kısım inen kolondur. İnen kolonun da ön ve yan yüzü peritonla kaplıdır. İnen kolonun devamında sigmod kolon bulunur ve kolonun en dar yeridir. Sigmoid kolon sakral üçüncü vertebraya kadar devam ederek promontorium seviyesinde aşağıya ve sakruma doğru döner ve rektosigmoid bileşke adımı alır. Sonrasında rektum sakrum hattının 2-3 cm aşağısına kadar devam ederek levator kasların içinden geçer ve anal kanal başlar [10].

Rektum üst, orta ve alt olmak üzere 3 eşit bölüme ayrılır. Rektumun 3 kıvrımı vardır. Proksimal ve distal bölüm sağa doğru, orta bölüm ise sola doğru konveks olup lümenine houston valvleri şeklinde uzanır ve tüm katmanları içerdikleri için perforasyon riski en az olan yerlerdir [11].

Kolonun arteriyel beslenmesi süperior mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arterlerden (İMA) olmaktadır. Venöz dolaşımını ise süperior mezenterik ven (SMV) ve inferior mezenterik venler (İMV) yapar. SMV ve İMV splenik ven ile birleşerek portal sistemi oluşturur. Kolonun lenfatik drenajı ise sisterna şili aracılığıyla venöz sisteme dökülür [12].

İMA'nın terminal dalı sol ana iliak arteri çaprazlarken superior rektal arter adını alır ve rektumun üst ve orta kısmını kanlandırır. Orta ve inferior rektal arterler ise, rektumun alt 1/3'ünü kanlandırır. Orta rektal arterler internal iliak arterlerden, inferior rektal arterler de internal pudental arterlerden çıkar. Üst ve orta rektum, superior rektal ven ile drene edilir, bu ven de inferior mezenterik ven ile portal sisteme açılır. Alt rektum, orta rektal venle drene edilirken internal iliak venler yoluyla vena cava inferiora açılır (Şekil 2.1) [12, 13].

Kolonun innervasyonu otonom sinir sistemi aracılığıyla olmaktadır. Sempatik sistem, kolon üzerinde inhibe edici etki gösterirken parasempatik sistem, aktive edici etki gösterir [14].



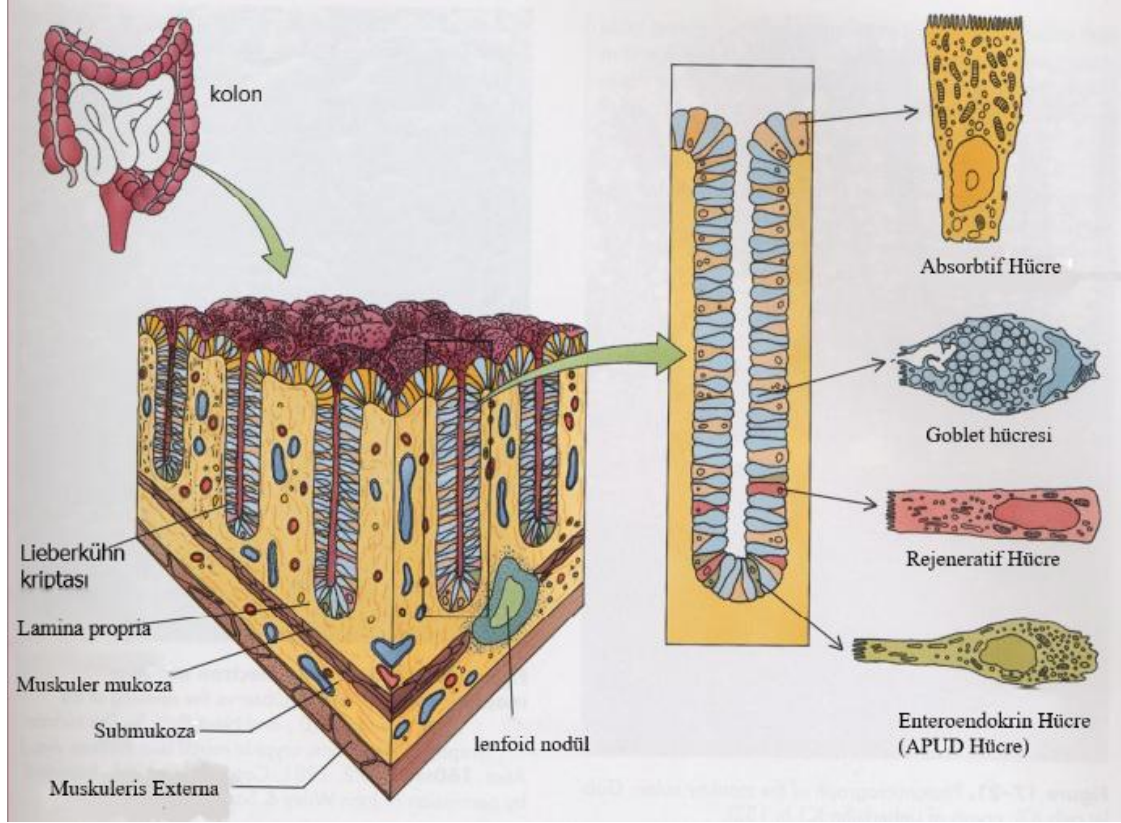
Şekil 2.1: Kolon anatomik bölgeleri ve kanlanması [15]

2.2. Kolonun Histolojisi

Kolon seroza, muskularis propriya, submukoza ve mukozadan oluşan bir duvara sahiptir. Mukozayı ise epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza oluşturur [16].

Mukoza tabakası, tek sıralı kolumnar epitle kaplıdır ve goblet hücreleri içerir. Çekum ve çıkan kolon mukozasında paneth hücreleri, proksimal ve distal kolonda ise endokrin hücreleri vardır. Submukoza ise içinde nöral plexus (Meissner) bulunup, gevşek bağ dokusundan meydana gelmiştir. Muskularis propriya içte sirküler ve dışta longitudinal kastan meydana gelmiştir ve her ikisinin arasında miyenterik (Auerbach) plexus bulunur. Seroza tek sıralı yassı veya küboidal mezotel hücreleri ile

kaplıdır. İçerisinde kan damarları ve lenfatikler bulunmakta olup periton ve fibroelastik dokudan oluşur. Kolonu çıkan ve inen kolon haricinde tam olarak sarar. Çıkan ve inen kolon peritonun arkasında kalır (Şekil 2.2) [17, 18].



Şekil 2.2: Kolon histolojisi [19]

2.3. Kolonun Fizyolojisi

Gastrointestinal kanal, besinlerin sindirim ve emiliminin yapıldığı ağızdan anüse doğru persitalizmin olduğu bir kanaldır. Kolonun başlıca fonksiyonu kimus, su ve elektrolitlerin emilimi ve fekal maddenin dışarı atılncaya kadar depolanmasıdır. Günde yaklaşık 1500 mililitre kimus kalın barsağa geçer ve çoğu absorbe olarak yalnızca 100 mililitre sıvının feçesle kaybı olur [20].

Kolon mukozası, sodyum ve klor absorpsiyonu yapar ve osmotik yük farkı ile su absorpsiyonu da yapar. Ayrıca kolon mukozasından bikarbonat sekresyonu da

yapılır. Kolonda çok sayıda bakteri mevcuttur. Bu bakterilerin etkinliği K vitamini, B12 vitamini, tiyamin, riboflavin ve çeşitli gazların oluşumunda etkilidir. Feğesin dörtte üçü su, kalanı katı maddeden oluşur. Katı maddeleri %30 ölü bakteriler, % 10-20 inorganik madde, % 2-3 protein, % 30'a kadar da sindirilmemiş maddeler oluşturur. Bilirubinden gelen starkobilin ve ürobilin feğesin kahverengi olmasına yol açar [21].

2.4. Kolon Kanseri

2.4.1. Epidomiyoloji

KK, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden, kadınlarda ise meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görölmekte olup kansere bağlı mortalitede ise akciğer kanseri sonrası ikinci sırada yer almaktadır. Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon vaka teşhis edilmekte ve kanserlerin yaklaşık % 10' unu oluşurmaktadır. Avrupa, ABD, Avustralya ve Yeni Zelanda'da daha yüksek oranda görölmektedir. Bölgeler arasında görölme oranları 10 kata kadar değişkenlik gösterebilmektedir. ABD'de insidans ve mortalite oranları 1985'te pik yaptığından beri azalmıştır. Bu durum, premalign poliplerin daha fazla taranması ve çıkarılmasının bir sonucu olarak düşünülen bir fenomenin yanı sıra potansiyel olarak aspirin ve diğer nonsteroidal anti-inflmatuvar ajanların daha yaygın bir kullanımının bir sonucu olarak düşünülmektedir. Göçmen popölasyonlar ile ilgili çalışmalarda, KK insidansının, köken aldıkları ülkenin değil, ikamet ettikleri ülkenin verilerini yansıttığı gösterilmiştir. Bu durum genel çevresel etmenlerin kalıtsal özelliklere daha ağır bastığını göstermektedir. Kırsal bölgelerde yaşayanlar, kentlerde yaşayanlardan daha az KK insidansına sahiptir. Ortalama tanı yaşı 70 olup görölme sıklığı yaşla artar ve 40 yaşın altında çok az görölür [1].

Türkiye verilerine göre KK yüz binde 22.8 ile erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra, kadınlarda ise yüz binde 13.8 ile meme ve tiroid kanserinden sonra 3. en sık görölen kanserdir. Türkiye verilerine göre insidansı yaşla birlikte artış göstermekte olup özellikle 50 yaşın üstünde sık görölmektedir [2].

2.4.2. Etyoloji

KK etyolojisinde birçok risk faktörleri tanımlanmış olmakla birlikte KK ile ilişkisi gösterilmiş risk faktörleri şunlardır [22, 23]:

- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Polipler
- Birinci derece akrabalarında KK öyküsü
- Gen değişiklikleri
- Obezite
- Fiziksel inaktivite
- Sigara
- Diyet

2.4.2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

Ülseratif kolit, daha çok genç yaşlarda görülen idiyopatik kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Pankolitli hastalarda karsinom gelişme riski genel popülasyona göre yaklaşık 5-15 kat artar. KK riski, pankolitlerde 8-10 yıldan sonra artmaya başlarken distal sınırlı ülseratif kolitlerde 15-20 yıldan sonra artmaya başlar. KK riski, 10-20 yıl arasında her yıl % 0.5 artarken 20 yıldan sonra her yıl % 1 risk artışı olur [24].

Ülseratif kolit zemininden gelişen KK çoklu odaklı, kolon mukozası ile aynı seviyede, infiltratif nitelikte, daha çok taşlı yüzük hücreli veya müsinoz karakterli olup düşük veya yüksek dereceli displazi zemininde gelişir. İnflamasyonlu bölgelerde oluşan displazi ile ilişkili lezyolar polip, plak ya da zor fark edilen kadifemsi plaklar şeklinde görülebilirler ve tanı için birçok biyopsi alınması gerekir [25].

Crohn hastalığında hem kolon hem ince barsakta karsinom riski artar. KK riski normal popülasyona oranla iki kat artmış bulunmuştur. Genç yaş ve hastalık süresi,

ülseratif kolitte görüldüğü gibi riski arttırır. Crohn zemininde gelişen tümörün özellikleri, ülseratif kolit zemininde gelişenlerle benzerdir [26].

2.4.2.2. Polipler

KK dönüşümü çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreç mukozal hücre hiperplazisinden, adenom oluşumu, büyüme, displazi, malign transformasyon ve invaziv kansere doğru ilerler. Çevresel karsinojenler, genetik zeminden bağımsız kanser gelişimine yol açabilir. Fakat genetik zeminde kolon mukozası, anormal hücre proliferasyonuna kalıtsal yatkınlık taşır. Onkogen aktivasyonu, tümör süpresör gen inaktivasyonu, yetersiz deoksiribonükleik asit (DNA) tamiri ve kromozomal delesyon, adenom oluşumuna, displazi artışına ve invaziv karsinoma neden olabilir [27].

Polipler, histolojik olarak non-neoplastik ve neoplastik olarak sınıflandırılır. Non-neoplastik polipler; hiperplastik polip, mukus retansiyon polipleri, hamartomalar (juvenil polip), lenfoid kümeler ve inflamatuvar polipler olup malign özellik taşımamaktadırlar [28].

Neoplastik polipler (adenomatöz polip); tübüler, tübülövilöz ve villöz adenomlar olarak sınıflandırılır. Malignite potansiyali taşırlar. Yüksek grade displazili, 1 cm'den (santimetre) büyük ve villöz histolojiye sahip adenomlar, KK açısından yüksek risk taşırlar. Kolonoskopik tarama sonrası poliplerin çıkarılması kanser gelişimini önler [29].

2.4.2.3. Birinci Derece Akrabalarda Kolon Kanseri Öyküsü

Birinci derece akrabalarında KK olanlar, tüm KK hastalarının %15'ini oluşturmaktadır. Birinci derece akrabalarında KK olanlarda olmayanlara göre KK riski artış göstermektedir [30].

2.4.2.4. Gen Değişiklikleri

Adenomatöz polipozis koli (APC) geni gibi kalıtsal ve ras gen mutasyonu, c-myc gen amplifikasyonu, 5, 8, 17 ve 18. kromozomların spesifik bölgelerindeki delesyonlar gibi sonradan kazanılmış genetik bozukluklar kolon mukozasının malign hale dönüşmesine yol açar. KK ve adenomlarda ras mutasyonu sık görülür. Kalıtsal KK'ye yol açan familial adenomatoz polipozis (FAP) ve herediter non-polipozis kolon kanser (HNPCC ya da Lynch sendromu) olmak üzere iki sendrom vardır [31].

FAP'a neden olan genler, APC üzerindeki 5q21 kromozom bölgesinde bulunur ve otuzlu yaşlara geldiğinde hastaların dörtte üçünde KK gelişir ve ortalama ölüm yaşı 42'dir. Bu yüzden genellikle 30 yaşından önce proktokolektomi önerilir [32].

FAP sendromunun Gardner Sendromu ve Turcot Sendromu olmak üzere iki varyantı vardır. Turcot sendromunda intestinal polipozise ek olarak santral sinir sistemi tümörleri görülür. En sık medullablastom eşlik eder ve büyük çoğunluğu 20 yaşından önce görülür. Gardner sendromunda gastrointestinal bugulara ek fibromatozis ve tiroid tümörlerine kadar uzanan bir çok hastalık görülür. Osteoma, lipom, diş anomalileri, epidermoid kist ve retina pigmentasyonu görülebilen diğer ekstraintestinal bulgulardır [32].

HNPCC'de ise APC gen mutasyonuna ek olarak hatalı eşleşme tamir (mismatch repair=MMR) genlerindeki mutasyonlar da patogenezde rol alır. MMR mekanizmasında bozukluk sonucu anormal tekrarlayan gen dizilişi oluşur ve bir çok maligniteye yatkınlık oluşturur. Otozomal dominant bir şekilde kalıtılır. Sağ kolon tutulumu artmıştır [33].

HNPCC'de KK ile birlikte endometrium, over, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem, üriner sistem, santral sinir sistemi ve cilt kanserleri gözlenebilir. HNPCC hastalarında yaşam boyu KK riski % 80'dir. Kadınlarda endometrium kanser gelişme riski ise % 20-60 kadardır. Hastalık tanısı, Amsterdam ve Bethesda kriterleri kullanılarak veya MMR genlerinin bir veya birkaçında mutasyonların saptanması yoluyla konulur. DNA tamir mekanizmasında rol alan ve HNPCC tablosuna yol açan genler mutL homolog 1 (MHL1), mutS homolog 2 (MSH2), mutS homolog 6 (MSH6) ve postmeiotic segregation increased 2 (PMS2) genleridir [34].

Hollanda’da yapılan bir uluslararası konsorsiyumda HNPCC’de tanı ve yüksek risk kriterleri tanımlanmış ve Amsterdam kriterleri olarak belirlenmiştir. Bethesda kriterleri ise genetik testlerin uygulanacağı yüksek risk gurubundaki hastaların belirlenmesi amacıyla geliştirilmiştir (Tablo 2.1) [35].

Tablo 2.1: Amsterdam ve Modifiye Bethesda kriterleri [35]

Amsterdam Kriterleri
1. Üç veya daha fazla yakınında kolon kanseri bulunması
2. Bunlardan birinin 1. derecede akraba olması
3. En az iki nesilde kolon kanser görülmesi
4. Kolon kanseri gelişen akrabaların birinin 50 yaş ve altında olması
5. Familial adenomatöz polipozis dışlanmalı
6. Tümör patolojik olarak doğrulanmalı
Modifiye Bethesda Kriterleri
1. Amsterdam kriterlerine uygunluk
2. Senkron ve metakron kolon kanserli veya ekstra kolonik kanserli 2 herediter non-polipozis kolorektal kanserli hastanın bulunması
3. 1. dereceden kolon kanserli akrabanın bulunması
4. 45 yaş altında kolon kanserli veya endometriyal kanserli hastalar
5. 45 yaşın altında sağ kolonda kanser ve undiferansiye patoloji bulunması
6. 50 yaşın altında taşlı yüzük hücreli kanser gelişen hastalar
7. 40 yaşın altında kolon adenom tespit edilen hastalar

2.4.2.5. Obezite

Obezite ile KK insidansı ve mortalitesi arasında ilişki mevcuttur. Hem erkek hem de kadınlarda obezite ile KK arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. KK etyolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin etkisi vardır [36].

Obezitenin kolon kanseri üzerine olumsuz etkisinin mekanizmalarından birisi, obez kişilerde insülin ya da insülin ile ilgili büyüme faktörlerinin tümör gelişimini büyük oranda teşvik ediyor olmasıdır. İnsülin, normal mukozada apoptozu azaltarak kolonda adenomdan kanser gelişme zincirini uyarabilir. Hiperinsülineminin, dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) bağlanan protein-1’in (IGFBP-1)

düzeylerini azaltıp, serbest IGF-1 düzeylerinin artmasına yol açarak KK riskini arttırdığı düşünülmektedir. Buna ek olarak, IGF-1 kanser gelişmesini destekleyen bir anjiogenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini artırır [37].

Adiponektin düzeyi VKİ ile ters ilişkilidir ve insülin duyarlaştırıcı, antianjiogenik, antiinflamatuvar, apoptozis ve inflamasyonun düzenlenmesine de katkıda bulunan bir hormondur. Makrofajdan sitokin üretimini baskılar. İskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu arttırarak insülin etkisinden koruma sağlar. Adiponektin düzeyi tip 2 diyabet, obezite ve dislipidemi gibi insülin direnci ile giden durumlarda azalır. Adiponektin düzeyi, erkeklerde KK riskiyle ters ilişkili olarak bulunmuştur [38].

Leptin, adipositler tarafından salınan bir glikoproteindir ve obezitedeki rolünden çok inflamatuvar cevap, insülin uyarımı ve karsinogenez ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. KK'nin doğrudan leptin ile bağlantısını gösteren veriler sınırlı olsa da yüksek serum leptin düzeyinin KK riskini arttırdığı düşünülmektedir [39].

Çalışmalar, interlökin (IL)-6, IL-8 ve IL-10 gibi inflamasyonla ilişkili genlerdeki genetik varyasyonların, kolon adenomu ve KK'ye yatkınlık ile ilişkili olduğunu göstermiştir. IL-6, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), ve C-reaktif proteinin (CRP) yüksek düzeyleri ile karsinogenez gelişmesi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir [40].

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ), adipojenik farklılaşma ve glikoz dengesinde önemli bir düzenleyici olan transkripsiyon faktörüdür. PPAR- γ , kanser hücre dizilerinde çoğalma ve farklılaşmayı yol açmaktadır. PPAR- γ ve KK arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir [41].

2.4.2.6. Fiziksel İnaktivite

Birçok çalışma, egzersizin KK önlenmesindeki yararını göstermiştir. Egzersiz ve KK önlenmesi arasındaki ilişki kesinleşmiş olmasına rağmen egzersizin koruyucu etkisinin moleküler mekanizması çözülememiştir. Çalışmalar, egzersiz ve malignensi ilişkisini açıklayacak bir çok mekanizma ortaya koymuştur. Bunlar seks hormon

üretimi, antioksidan enzimlerde değişiklik, kilo kontrolü ve immün sistemde değişikliklerdir [42].

Düzenli yapılan aerobik egzersizin KK prekürsörü olan kolon kript hücre proliferasyonunu azalttığı görülmüştür [43]. Sellüler matriks proteini olan, hücreler arası etkileşimde ve hücre diferansiyasyonunda rol alan, osteonektin olarak bilinen secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) proteinin egzersiz sonrası kas dokusundan salındığı ve apoptozisi artırarak KK gelişimini önlediği düşünülmektedir [44].

2.4.2.7. Sigara

Sigara içenlerde birçok kanserde olduğu gibi KK riskinde de belirgin artış olmaktadır. Erkeklerde ve rektal kanserde bu risk artışı daha da belirginleşmiştir. Her gün düzenli sigara içmiş olup da en az 1 yıldır sigarayı bırakmış olanlarda da risk devam etmektedir [45].

2.4.2.8. Beslenme

Yapılan çalışmalarda kırmızı et ve hayvansal besinler, liften fakir diyet, meyve ve sebze tüketiminin azalması ile KK riskinde artış olduğu görülmüştür. Yüksek lifli diyet sonucunda KK riskinde azalma olmaktadır. Özellikle tahıl lifleri ve tam tahılların çok etkili olduğu görülmüştür [46]. Fermente edilmemiş süt alımının KK'ye karşı koruyucu bir etki yaptığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu olumlu etki erkeklerde ve günlük en az 525 mililitre süt içenlerde gözlenmiştir. Koruyucu etkinin altında yatan mekanizma bilinmemekte olup kalsiyum içeriğinin rol oynadığı düşünülmektedir [47].

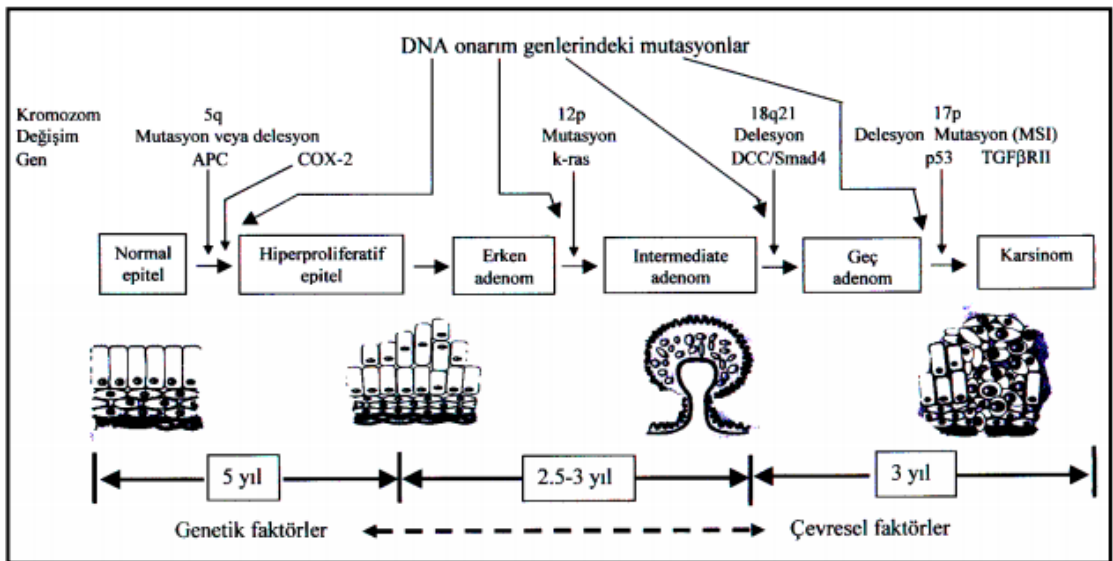
2.4.3. Moleküler Genetik

Kolon karsinogenezi için üç ana mekanizma kabul görmektedir. Birincisi, APC tümör süpresör geninin kilit görev aldığı kromozomal instabilitedir. APC gen mutasyonu ile APC protein kaybı oluşmakta ve nükleer β -kateninin yıkımı

azalmaktadır. β -katenin de hücre proliferasyonunu artıran MYC ve siklin D1 genlerinin transkripsiyonunu artırmaktadır. Sporadik kolon kanserli olguların % 80'inde APC mutasyonları tespit edilmiştir [48].

İkincisi, DNA mismatch tamir genlerinin inaktive olmasıyla meydana gelen mikrosatellit instabilitedir (MSI). Mikrosatellit instabilite, DNA replikasyonu sırasında oluşan hataların düzeltilmesinde görev almakta olup MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 gibi çeşitli genler tarafından kontrol altında tutulur. Bu basamakta oluşan mutasyonlarla tekrarlayıcı farklı uzunlukta nükleotit dizileri oluşur. Bu genlerde meydana gelen germline mutasyonlar HNPCC oluşumuna sebep olur. Sporadik vakaların % 10-15'inde bu yolla mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu tümörler, daha çok proksimal yerleşimli olup kötü diferansiyasyon ve lenfositik infiltrasyon ile karakterize ve musinöz histolojik tipte görülmektedir [49].

Son olarak, genomda oluşan çok sayıda metilasyon sonucu bazı gen ve gen gruplarında değişikliğe sebep olarak meydana gelen karsinogenezdır ('CpG Island Methylator Phenotype'- CIMP). DNA'nın hipermetilasyonu aralarında mismatch tamir genlerinin de bulunduğu belli başlı bazı genlerde ekspresyon kaybına neden olmaktadır. MLH1 tamir geninin hipermetilasyon sonucu ekspresyonunun azalması MSI karakterinin oluşmasına neden olmaktadır (Şekil 2.3) [50].



Şekil 2.3. Kolon kanseri gelişiminin moleküler modeli [51]

2.4.4 Kolon Tümörlerinin Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre KK histolojik sınıflaması, Tablo 2.2’de görülmektedir [52].

Tablo 2.2. WHO Kolon Kanseri histolojik sınıflaması [52]

Epitelyal tümörler:	
<ul style="list-style-type: none">○ Premalign lezyonlar<ul style="list-style-type: none">▪ Adenom▪ Tübüler▪ Villöz▪ Tübülövilöz▪ Displazi	<ul style="list-style-type: none">○ Nöroendokrin neoplaziler<ul style="list-style-type: none">▪ NET<ul style="list-style-type: none">NET G1 (karsinoid)NET G2▪ NEC<ul style="list-style-type: none">Large cell NECSmall cell NEC▪ Mikst adenonöroendokrin karsinom▪ Enterokromafin hücre, serotonin üreten NET○ Large cell, GLP üreten, PP üreten NET
<ul style="list-style-type: none">○ Serrated lezyonlar<ul style="list-style-type: none">▪ Hiperplastik polip▪ Sesil serrated adenom / polip▪ Traditional serrated adenom	
<ul style="list-style-type: none">○ Hamartomlar<ul style="list-style-type: none">▪ Cowden ilişkili polip▪ Juvenil polip▪ Peutz-Jeghers polip	
<ul style="list-style-type: none">○ Karsinomlar<ul style="list-style-type: none">▪ Adenokarsinom▪ Kribriform komedo tip adenokarsinom▪ Meduller karsinom▪ Mikropapiller karsinom▪ Musinöz adenokarsinom▪ Serrated adenokarsinom▪ Taşlı yüzük hücreli karsinom▪ Adenosquamöz karsinoma▪ İğsi hücreli karsinom▪ Yassı hücreli karsinom▪ Undiferanisy karsinom	Mezenkimal tümörler: <ul style="list-style-type: none">○ Leiomyom○ Lipom○ Anjiosarkom○ Gastrointestinal stromal tümör○ Kaposi sarkomu○ Leiomyosarkom
	Lenfomalar
	Sekonder tümörler

NET: Nöroendokrin tümör NEC: Nöroendokrin karsinom PP: Pankreatik polipeptid
GLP: Glukagon like peptid

2.4.5. Patolojik Özellikler

KK'nin % 95'i adenokarsinomdur. Diğer alt gruplar daha nadir görülmektedir. WHO sınıflamasına göre; grade 1 (iyi diferansiye), grade 2 (orta derecede diferansiye), grade 3 (kötü diferansiye) olarak sınıflandırılır [53].

İyi diferansiye karsinomlar; adenom epiteline benzer görünümlü hücrelere sahip olup polarite kaybı çok azdır. Orta diferansiye tümörlerde ise tübüler yapılar düzensizleşmeye ve polarite kaybı daha fazla görülmeye başlar. Az diferansiye tümörlerde, tübüler yapılar tamamen bozulmuştur. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar kötü diferansiye olarak değerlendirilir [54].

2.4.6. Klinik Özellikler

KK genelde çeşitli semptom ve bulgular sonrasında tanı almaktadır. Barsak alışkanlıklarında değişme, hazımsızlık, rektal kanama, iştahsızlık, kilo kaybı, tenesmus gibi semptomlar görülür [55].

Hastanın kliniği tümörün yerleşim yerine göre farklılık gösterebilir. Sağ kolon tümörlerinde lümen çapı büyük olduğu için daha sessiz bir klinik mevcut olup çoğunlukla demir eksikliği anemisi ile kendini gösterir. Sağ kolon tümörlerinde obstrüksiyon daha nadirdir. Sol kolon tümörlerinde ise daha gürültülü bir klinik görülür. Sol kolonun çapı daha dar olduğu için obstrüksiyon ve buna bağlı karın ağrısı daha ön planda olup genelde tanı obstrüksiyona bağlı gelişen klinikle konulur. Rektum tümörlerinde obstrüksiyondan ziyade rektal kanama, sürekli dışkılama isteği ve devamlı bir ağrı ön planda görülmektedir. KK ileri evresinde periton tutulumu sonucu malign asit, karaciğer metastazı olması durumunda sağ üst kadranda ağrısı ve sarılık, akciğer metastazı olması durumunda öksürük ve dispne, kemik metastazı olması durumunda ağrı bulunabilir [56].

2.4.7. Tarama ve Tanı

KK'de erken teşhis ile hem morbidite ve mortalite hem de tedavi maliyeti azalır. KK tarama programları sayesinde asemptomatik evrede tespit edilebilmektedir. Gaytada gizli kan testi, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemleri sık kullanılan tarama programlarıdır. Taramada gaytada gizli kan ve kolonoskopi en önemli yöntemlerdir. Risk grupları belirlenerek tarama programları başlanır (Tablo 2.3) [57].

Tablo 2.3. Kolon kanseri risk kategorileri [57]

<ul style="list-style-type: none">• Normal risk gurubu<ul style="list-style-type: none">○ 50 yaş üstü,○ Aile öyküsü yok○ Adenom, sesil polip, KK, inflmatuvar barsak hastalığı öyküsü yok
<ul style="list-style-type: none">• Artmış risk grubu<ul style="list-style-type: none">○ Adenom , sesil polip, KK, inflmatuvar barsak hastalığı öyküsü olması,○ Aile öyküsü olan hastalar:<ul style="list-style-type: none">a) Birinci derece bir akraba 60 yaş altı bir kişi veya birinci derece iki akrabada herhangi yaşb) Birinci derece akrabasında ilerlemiş adenom olan (yüksek dereceli displazi, 1 cm'den büyük, villöz/tübülovillöz)c) Birinci derece akrabada 60 yaş altında KK olmasıd) İkinci derece bir akrabasında 50 yaş altı KK olması
<ul style="list-style-type: none">• Yüksek risk grubu<ul style="list-style-type: none">○ FAP○ HNPCC

KK: Kolon kanseri, FAP: Familyal adenomatöz polipozis, HNPCC: Herediter non-polipozis kolon kanseri

Normal risk grubundaki populasyonda 50 yaşından itibaren her yıl gaytada gizli kan taraması, her 10 yılda bir kolonoskopi, 5 yılda bir bilgisayarlı tomografili (BT) kolonografi veya fleksibl sigmoidoskopi önerilmektedir [58].

Herhangi yaşta birinci derece akrabalarda KK olanlar, en erken tanı konulandan 10 yıl önce veya en geç 40 yaşında taramaya başlanmalı ve 5-10 yılda bir kolonsokopi yapılmalıdır. Eğer ikinci derece akrabalarından en az birinde 50 yaşından önce KK tanısı varsa 50 yaşında kolonsokopi ile taramaya başlanmalı ve 5-10 yılda bir yapılmalıdır. Birinci derece akrabalarında yüksek dereceli displazi, 1 cm'den büyük, villöz veya tübülovillöz histolojide adenom olanlarda adenom başlangıç yaşında veya

en geç 40 yaşında kolonoskopi ile taramaya başlanmalı ve 5-10 yılda bir yapılmalıdır [59].

Küratif rezeksiyon yapılan KK hastalarda rezeksiyondan bir yıl sonra kolonoskopi kontrolü yapılmalı normalse 3 yılda bir tekrarlanmalıdır [60].

Adenom varlığında ise düşük dereceli displazi ve 1-2 tane ise ilk polipektomiden sonra 5-10 yılda bir kolonoskopi kontrolü yapılmalıdır. Bir santimetreden büyük veya 3 adenomdan fazla veya yüksek dereceli displazi varlığında ilk polipektomiden sonra 3 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır [61].

Yüksek riskli bireylerde ailede FAP sendromu varlığında 10-12 yaşında, HNPCC varlığında ise 20-25 yaşında ya da ailedeki en genç bireyden 10 sene önce taramaya başlanmalıdır (Tablo 2.4) [62].

Tablo 2.4. Kolon kanseri tarama stratejileri [58]

Metod	Sıklık	Diğer Hususlar
Gayta testleri		
Gaytada gizli kan testi	Yılda bir	Barsak temizliği veya sedasyon gerekmez.
FIT	Yılda bir	Barsak temizliği veya sedasyon olmadan evde bile yapılabilen kolay bir testtir.
FIT-DNA	Bir veya üç yılda bir	Negatif kolonoskopi sonrası uzun dönem takipte yetersiz kanıt mevcuttur.
Direkt görüntüleme testleri		
Kolonoskopi	On yılda bir	Sıklığı azdır ve tarama ile birlikte tanı ve tedavi takibinde kullanılır.
BT-kolonografi	Beş yılda bir	Insidental olarak ekstrakolonik bulgular tespit edilebilir .
Fleksibl sigmoidoskopi	Beş yılda bir	Mortaliteye yararı sınırlı, fakat hastalar için daha kolaydır.
FIT ile birlikte fleksibl sigmoidoskopi	Her yıl FIT ve her on yılda bir fleksibl sigmoidoskopi	Kolonoskopi olmak isteyen fakat sınırlı maruziyet isteyenlerde

FIT: Fekal hemogloblin immünokimyasal test, FIT-DNA: Gayta DNA testi

Bir tümör belirteci olan CEA, düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu için tanıda ve taramada kullanılmaz. KK tanısı almış hastaların takibinde, nüks ve metastaz durumlarını değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Bunun dışında sigara içenlerde, meme kanseri, akciğer kanseri, pankreas kanserinde de yükselebilir [63].

CA 19-9, CEA'nın aksine normal dokularda pankreasın kolumnar epitelinde, midede, karaciğerde, safra kesesinde ve bronşlarda bulunur. CA 19-9, gastrointestinal kanserlerde özellikle geç dönemde oluşmaktadır. Çok yüksek CA 19-9 değeri, tümörün unrezektabl olduğunu düşündürebilir. Safra kesesi ve gastrointestinal sistem kanalı tümörlerinde yüksek oranda pozitif bulunmuştur [64]. CA 19-9, nüks takibinde CEA ile birlikte kullanılmaktadır. Ayrıca takipte yükselmesi metastaz olasılığını da akla getirmelidir. Preoperatif CA 19-9 seviyesi yükselenlerde sağkalımın preoperatif CEA yüksekliği görülenlere göre daha kötü olduğu görülmüştür [65, 66].

2.4.8. Evreleme

KK yayılımı, lokal, tümör hücre implantasyonu, lenfatik ve hematojen yolla olabilir. Lokal yayılım, tümörün barsak duvarında ilerleyerek serozaya oradan da komşu organlara doğru ilerlemesidir. Rektum karsinomlarında serozası olmadığı için komşu organlara lokal yayılım daha sık ve kolay olmaktadır. Lokal yayılım, perinöral ve vasküler invazyonla primer odağın 8-10 cm uzağına kadar görülmektedir [67].

KK perikolik, intermediate ve ana lenf düğümleri aracılığıyla lenfatik yayılım gösterir. Kötü difaransiye tümörlerde lenfatik yayılım daha sık görülür.

Hematojen yayılım en sık portal ven aracılığı ile karaciğere olmaktadır. Karaciğerdeki metastatik tümörlerin % 80'e yakınında primer odak kolondur. Karaciğer ve akciğer metastazı olmadan diğer organlara hematojen metastaz nadir olarak görülür. Proksimal rektum kanserleri superior hemoroidal venler aracılığıyla karaciğere metastaz yaparken distal rektum kanserlerinde portokaval anastomozlar ve inferior vena kava aracılığı ile akciğerlere ve diğer organlara erken hematojen metastaz yapabilmektedir [68, 69].

KK metastaz taramasında BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi (F18-FDG PET/BT) kullanılır. Bu üçü arasında metastazı tespit etmede sensitivite olarak anlamlı fark görülmemiştir. MRG 10 mm altındaki lezyonlarda BT'ye göre daha duyarlı bulunmuştur. PET'in metastaz saptamada BT ve MR'a göre daha sensitif olduğu görülmüştür. Spesifiteleri benzer bulunmuştur [70].

KK evrelemede Dukes sınıflaması, Astler-Coller sınıflaması, TNM sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2.5) (Tablo 2.6) [71]. Dukes sınıflaması modifiye edilerek Modifiye Astler-coller sınıflaması oluşturulmuştur [71]

Tablo 2.5. Kolon Kanseri TNM sınıflaması(2018) [71]

<p>Primer Tümör (T):</p> <p>Tx- Primer tümör değerlendirilemiyor T0- Primer tümöre ait kanıt yok Tis- İn situ karsinoma (İntramukozal karsinom) T1- Tümör submukozadadır. Muskularis mukozaya ilerlemiş fakat muscularis propria içinde değildir. T2- Tümör muskularis propriadadır. T3- Tümör muskularis propriaya ilerlemiş perikolon dokunun içindedir T4- Tümör diğer komşu organ ve dokulara ya da viseral peritona ilerlemiş T4a- Tümör viseral peritona doğru ilerlemiş (tümör nedeniyle barsakta gros perforasyon ve inflamasyon bölgeleri boyunca viseral peritonun yüzeyine kadar tümörün devamlı invazonu) T4b- Tümör diğer komşu organ ve dokulara ilerlemiş veya yapışmış,</p>
<p>Bölgesel Lenf Nodu (N):</p> <p>Nx- Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor N0- Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1- 1-3 bölgesel lenf nodu metastazı (tümörlü lenf nodu\geq0.2 mm) veya tüm belirlenen lenf nodları negatif olup herhangi sayıda tümör depoziti olması N1a- 1 bölgesel lenf nodu tutulumu N1b- 2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu N1c- Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada, mezenterde veya nonperitonel perikolik veya perirektal dokularda tümör depozitleri N2- 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı, N2a- 4-6 bölgesel lenf nodu tutulumu, N2b- 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu,</p>

Uzak Metastaz (M):
<p>M0- Uzak metastazı olmayan.</p> <p>M1- Bir veya daha fazla organ veya bölgeye uzak metastaz veya peritoneal metastaz</p> <p>M1a- Bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (örn; karaciğer, over, akciğer gibi)</p> <p>M1b- Periton metastazı olmadan birden fazla organ ve bölgeye metastaz</p> <p>M1c- Tek başına veya diğer organ veya bölge metastazı ile birlikte periton metastazı</p>

Tablo 2.6. Kolon Kanseri Evrelemesi (2018) [71]

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Tüm T	Tüm N	M1a
IVB	Tüm T	Tüm N	M1b
IVC	Tüm T	Tüm N	M1c

2.4.9. Prognoz

KK konusunda yapılan çalışmalarda beş yıllık sağkalım oranı % 64.9 bulunmuştur. Bu oran, 65 yaş üstü % 67 ve 65 yaş altı % 62'dir. 5 yıllık sağkalım erkek ve kadınlarda % 64 olarak bulunmuştur. Sağkalım Evre 1'de % 90'nın üzerinde, Evre 2'de % 63-78, Evre 3'te % 56-65, Evre 4'te % 5 olarak bulunmuştur [72, 73].

Prognostik faktör olarak evre en önemli bağımsız risk faktörüdür. TNM evreleme sisteminde üç temel unsur olan barsak duvarı penetrasyonunun derinliği, lenf

nodu tutulumu ve uzak organ metastazının her biri başlı başına bağımsız birer prognostik faktör olarak kabul edilmiştir [74].

Amerikan Patoloji Birliği tarafından kolon kanserlerinde prognostik faktörler dört kategoriye şeklinde ayrılmıştır.

Kategori I, prognostik önemleri çalışmalarda net bir şekilde gösterilmiş ve sıklıkla tedavide değerlendirilen durumlardan oluşur. Bu kategoride TNM sınıflamasının tamamı, vasküler veya lenfatik invazyonu, operasyon sonrası tümör dokusu kalması, mezenterdeki nodüller ve operasyon öncesi CEA markerında artış bulunmaktadır [75].

Kategori IIA, üzerinde klinik ve biyolojik olarak çalışılmış prognoza etkileri gösterilmiş olup istatistik olarak daha kuvvetli çalışmalarla desteklenmesine gerek duyulan fakat patolojisinde bulunması gerekli olan durumlardan oluşur. Bu kategoride grade, neoadjuvan tedavi sonrası tümör dokusu kalması ve tümörün cerrahi sınırları bulunmaktadır [76].

Kategori IIB'de çalışmalar yapılmış olup kategori I ve IIA'ya girebilecek kadar yeterli verisi olmayan durumlar vardır. Bunlar MSI, 18q delesyonları, histolojik alt tipi, tümör çevresi lenfosit infiltrasyonu ve tümör sınırlarıdır [76].

Kategori III, yeterli çalışma yapılmamış durumlardan meydana gelir. Perinöral tutulum, onkogenler (K-ras; c-myc), DNA içeriği (timidilat sentetaz, timidin fosforilaz), anjiyogenezis ilişkili genler (VEGF), tümör supresör genleri, apoptozis/hücre intihar genleri (bcl-2, apoptozis proteaz aktive edici faktör-1), heterozigot 18q veya kolon kanserinde silinen bölge geni haricindeki moleküler belirteçler, siklin ve siklin bağımlı kinaz inhibitör genleri (p27; p21), growth faktör ve ilişkili genler, tümör hücresi ile ilişkili protein ve karbonhidratlar, peritümöral fibrozis ve inflamatuvar yanıt, bölgesel nöroendokrin diferansiyasyon ve proliferasyonu bulunmaktadır [77].

Kategori IV, prognostik önemi olmayan kriterlerden oluşur. Hastalık izleminde yararlı olabilecek fakat az sayıda çalışma yapılmış, gen ekspresyon profili ve tümör konfigürasyonu söylenebilir [77].

2.4.10.Kolon Kanserinde Tedavi

KK tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi seçenekler arasındadır. KK'de yerleşim yerine ve evresine göre tedavi planlanması yapılmaktadır.

2.4.10.1 Cerrahi

Lokalize yayımlı KK'de, cerrahi tedavi ilk seçenek olup invaze olduğu çevre yapılar ve komşu lenf nodları da çıkarılmalıdır. Cerrahi sınırlar, tümörün çevresine en az 5 cm uzaklıkta olmalı ve en az 12 lenf nodu çıkarılmalıdır.

Çekum ve çıkan kolon tümörlerinde, sağ hemikolektomi ve ileotransverostomi, bölgesel lenf nodları ve terminal ileumun bir kısmı çıkarılır. Transvers kolon tümörlerinde, proksimal veya orta transvers kolonda yerleşmiş ise sağ kolektomi, distal transvers kolon ya da splenik fleksurada ise sol kolektomi ve kolokolik anastomoz yapılır.

Tümör inen kolonda ise sol hemikolektomi, inferior mezenterik arter ile birlikte çevre lenf nodları opere edilir. Sigmoid kolon tümörlerinde ise sigmoid kolektomi yapılır. Kolon operasyonu öyküsü varlığı, geniş lenf nodu çıkarılması düşünülen, distalde tıkanıklık durumunda veya senkron tümör varsa subtotal ya da total kolektomi yapılır [78].

KK'de en sık metastaz yeri karaciğerdir. Primer lezyonu rezeke edilenler ve karaciğer dışında başka bir problemi olmayan hastalar, lobektomi ya da metastazektomi açısından değerlendirilmelidir [79].

Karaciğer dokusundaki metastatik odak sayısının çokluğu artık kontraendikasyon teşkil etmemektedir. Rezeke edilemeyen lezyonlarda ise radyofrekans ablasyon teknikleri uygun olan hastalarda kullanılabilir [80].

Akciğer metastazı durumunda ise yine metastezektomi tedavi seçenekleri arasındadır. Soliter metastazlı hastalar, metastazektomi için en ideal gruptur [81].

2.4.10.2. Kemoterapi

Hastaya cerrahi tümör rezeksiyonu sonrası verilen kemoterapiye adjuvan kemoterapi denmektedir. Adjuvan kemoterapinin amacı operasyon sonrası kalan mikroskobik tümörü temizlemek, tekrarlamasını engellemek ve sağkalımı arttırmaktır [82].

Evre 1 KK hastalarında başarılı bir cerrahi sonrası kemoterapi endikasyonu yoktur. Cerrahi sonrası düzenli bir izlem önerilmektedir.

Evre 2 hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası prognoz iyi olup sağkalım %75-80'dir. Kemoterapi verilmesi sağkalımı yaklaşık %5 etkiler. Genç, T4 tutulumu olan, yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan, kötü differansiye tümörü olan, ileus veya perforasyon için operasyon yapılmış hastalara adjuvan kemoterapi verilebilir [83, 84].

Evre 3 KK hastalarında adjuvan kemoterapi verilmektedir. Verilen kemoterapötikler 5-florourasil (5-FU), leucovorin, oksaliplatin ve kapesitabin ve çeşitli kombinasyonlardır. Günümüzde sağkalıma etkisi daha iyi olduğu için genellikle XELOX (oksaliplatin, kapesitabin) ve FOLFOX (oksaliplatin, leucovorin, 5-FU) rejimi tercih edilmektedir [85].

Metastatik KK'de esas tedavi sistemik kemoterapidir. Akciğer ya da karaciğer metastazı olması durumunda eğer metastaz ile birlikte primer odak çıkarılabilirse potansiyel küratif tedavi seçeneği olabilir. Öncelikle kullanılan tedaviler oksaliplatin, 5-FU, leucovorin, kapesitabin, irinotekandan oluşan uygun kombinasyonlardır. En sık görülen yan etkileri ise oksaliplatinde periferik nöropati, irinotekanda gastroenterit, kapesitabin için ise el-ayak sendromudur. İrinotekan ve oksaliplatin kullanımında karaciğer yağlanması ve steatohepatit riskinde artış görülebilir [86, 87].

Unrezektabil metastatik KK'de oksaliplatin, 5-FU, leucovorin, kapesitabin, irinotekandan oluşan uygun kombinasyonlara K-ras ve N-ras durumuna göre bevacizumab, cetuximab veya panitumumab eklenebilir. Nivolumumab veya pemrolizumab, dMMR/MSI-H olanlarda tercih edilebilir. Ziv-aflibercept ve ramicurumab, regorafenib de uygulanabilecek tedaviler arasındadır [68].

Bevacizumab, insan monoklonal antikör olup tümör anjiogenezinde önemli rol oynayan VEGF aktivitesini baskılar. En sık yan etkisi hipertansiyondur. Gastrointestinal hemoraji, perforasyon, inme diğer olası yan etkileridir [88].

Cetuximab ve panitumumab, EGFR'ye (Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü) karşı ras mutasyonu negatif (wild tip) metastatik KK'li hastalarda tercih edilebilen monoklonal antikördür. Cetuximab kimerik monoklonal antikör olmasına rağmen panitumumab insan kaynaklı monoklonal antikördür. Yan etki olarak daha sık akne benzeri raş ve bazen de paronişi görülebilir. En ciddi yan etkisi anafilaksidir. Panitumumabda anafilaktik reaksiyonlar cetuximaba göre daha az görülür [89, 90].

Regorafenib, diğer tedavileri alıp progrese olan metastatik KK hastalarda kullanılan bir multikinaz (VEGF, fibroblast büyüme faktörü(FGF), plateletle ilişkili büyüme faktörü, BRAF, KIT ve RET gibi) inhibitörü olup tümör büyümesi ve anjiogenezle ilgili çeşitli prosesler içermektedir. En sık görülen yan etkileri; cilt reaksiyonu, halsizlik, hipertansiyon, diyare, raş ve deskumasyondur. Nadir görülen en önemli yan etkisi ciddi karaciğer toksisitesidir [91, 92].

Hastalara kemoterapi verilmeden önce ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoruna göre karar verilir (Tablo 2.7) [86].

Tablo 2.7. ECOG Performans Skalası [86]

ECOG	Tanımlama
0	Semptom yok (Tam aktif, aktivitelerini hastalık öncesi gibi yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve basit işleri yapabilir)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Kendi bakımını yapabilir, ancak bir işte çalışamaz ve gündüz %50'sinden daha azını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazlası yatakta (Kendi bakımını yapabilir, ancak bir işte çalışamaz ve gündüz %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
4	Yatağa bağımlı (Kendi bakımını yapamıyor)
5	Ölüm

2.4.10.3. Radyoterapi

Tek başına cerrahi ile alınan sonuçlardaki yetersizlik, cerrahiye radyoterapi eklenmesinin faydalı olabileceği görüşünü ortaya atmıştır. Radyoterapi KK'de kemoterapi ve cerrahi kadar ön planda değildir. Radyoterapi daha çok kemik veya beyin metastazı gibi metastatik bölgelere palyatif tedavi amaçlı kullanılır. Rektum tutulumunda daha ön planda uygulanmaktadır [93].

Radyoterapi preoperatif, postoperatif, intraoperatif, lokal ileri hastalıkta veya postoperatif rezidü tümör varlığında ve palyatif RT olarak verilebilir. Hastanın ağrısını ve obstrüksiyona bağlı şikayetlerini azaltmada etkilidir. Palyatif radyoterapi intrapelvik tümörlerin neden olduğu ağrı, kanama ve barsak hareket bozuklukları gibi belirtileri hafifletmede, kemik metastazı için, ağrıyı giderme, patolojik fraktürleri önleme ve spinal kord paralizisini tedavi etmede ve beyin metastazlarında kullanılabilir. [94, 95].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.01.2012-31.12.2017 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine KK tanısıyla başvurup takip ve tedavisi yapılan kadın ve erkek hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastane yönetiminden 02.05.2016 tarihli 68246970/903.99 sayılı onay alındı. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi 26.05.2017 tarihli 130 sayılı 2017/63 karar no'lu etik kurul onayı alındı.

Dosyasına ulaşılamayan, dosya verisi eksik olan ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, tümör yerleşim yeri, patolojik tanısı, grade, evresi, metastaz yeri, ras mutasyon durumu, tümör belirteçleri, cerrahi, kemoterapi uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi.

Gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre ki kare veya Fisher testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin ki kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak karşılaştırıldı. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

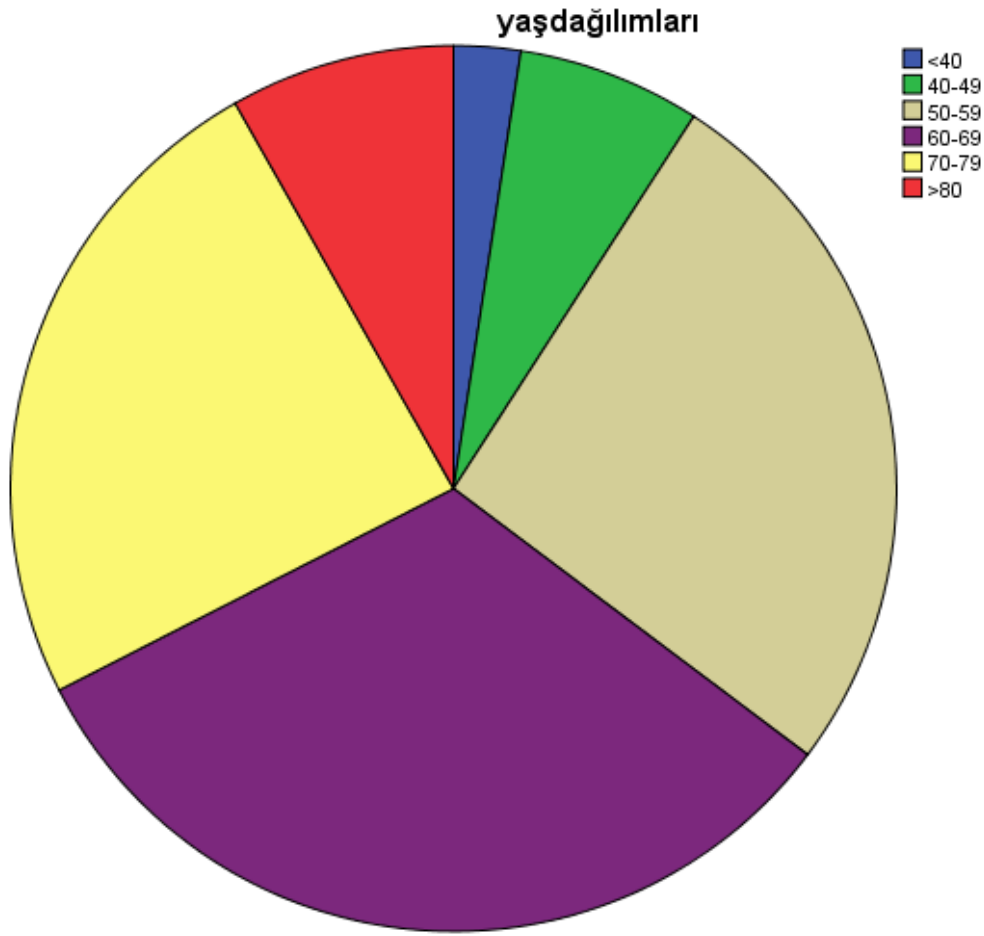
4. BULGULAR

Tıbbi onkoloji polikliniğimize 01.01.2012- 31.12.2017 tarihleri arasında başvuran 1039'u erkek ve 968'i kadın toplam 2007 hastadan 330 KK'li hasta olduğu görüldü. 18 yaşından küçük olduğu için 1 hasta çalışmaya alınmadı. KK tanılı 329 (% 16.4) hasta olduğu bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların 130'unun (% 39.5) kadın, 199'unun (% 60.5) erkek olduğu saptandı. Her iki grup arasında KK görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

Hastaların median yaşı 64 (minimum 26- maksimum 87) yılı. Kadınlarda median yaş 64 (minimum: 30- maksimum: 87) yıl, erkeklerde median yaş 64 (minimum 26- maksimum 87) yılı. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Hastaların 8'i (% 2.4) 40 yaş altı, 22'si (% 6.7) 40-49 yaş arası, 86'sı (% 26.1) 50-59 yaş arası, 106'sı (% 32.2) 60-69 yaş arası, 80'i (% 24.3) 70-79 yaş arası, 27'si ise (% 8.2) 80 yaş üzerinde tanı almıştı (Şekil 4.1).



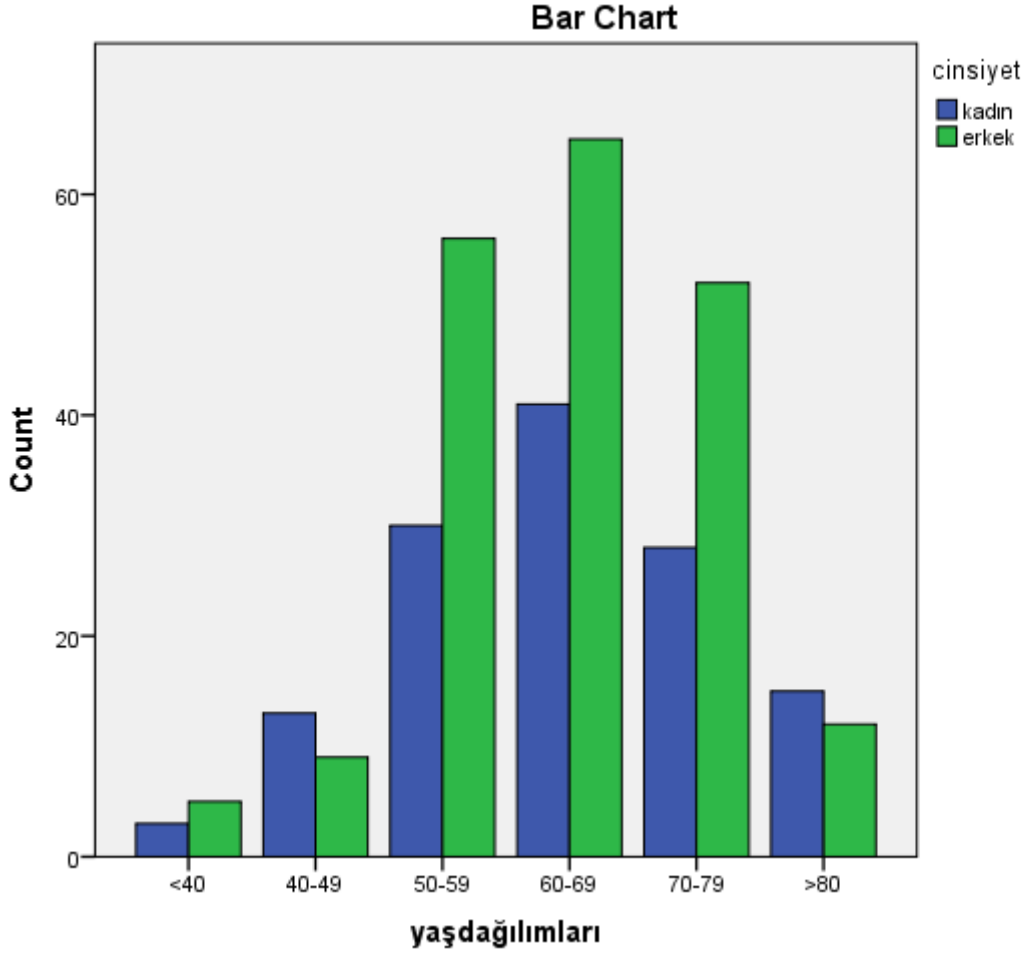
Şekil 4.1. Kolon kanserli hastaların yaş gruplarına göre dağılımları

Kadın hastaların 3'ü (% 2.3) 40 yaş altı, 13'ü (% 10) 40-49 yaş arası, 30'u (% 23.1) 50-59 yaş arası, 41'i (% 31.5) 60-69 yaş arası, 28'i (% 21.5) 70-79 yaş arası, 15'i (% 11.5) 80 yaş üzerinde tanı almıştı.

Erkek hastaların 5'i (% 2.5) 40 yaş altı, 9'u (% 4.5) 40-49 yaş arası, 56'sı (% 28.1) 50-59 yaş arası, 65'i (% 32.7) 60-69 yaş arası, 52'si (% 26.1) 70-79 yaş arası, 12'si (% 6) 80 yaş üzerinde tanı almıştı.

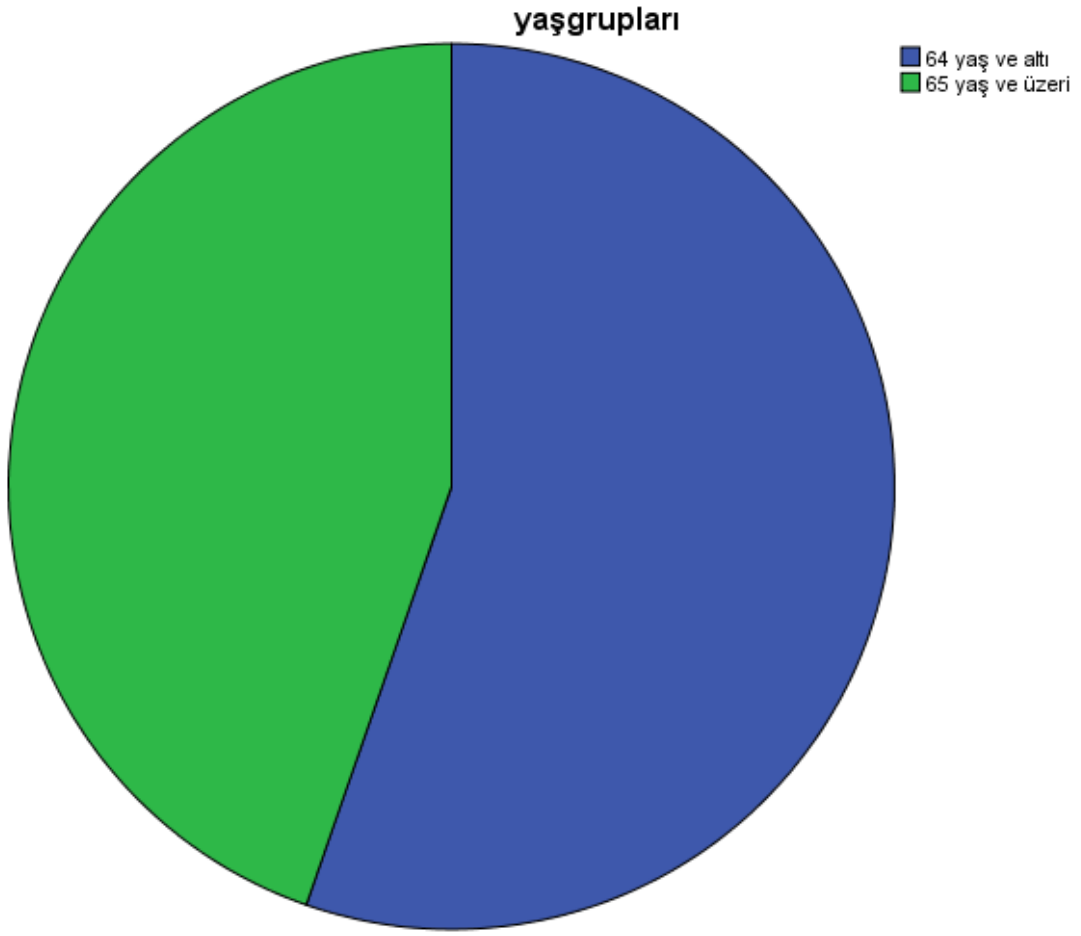
Her iki grup arasında tanı anındaki yaş gruplarına göre dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Hastaların cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımları şekil 4.2'de gösterilmiştir.



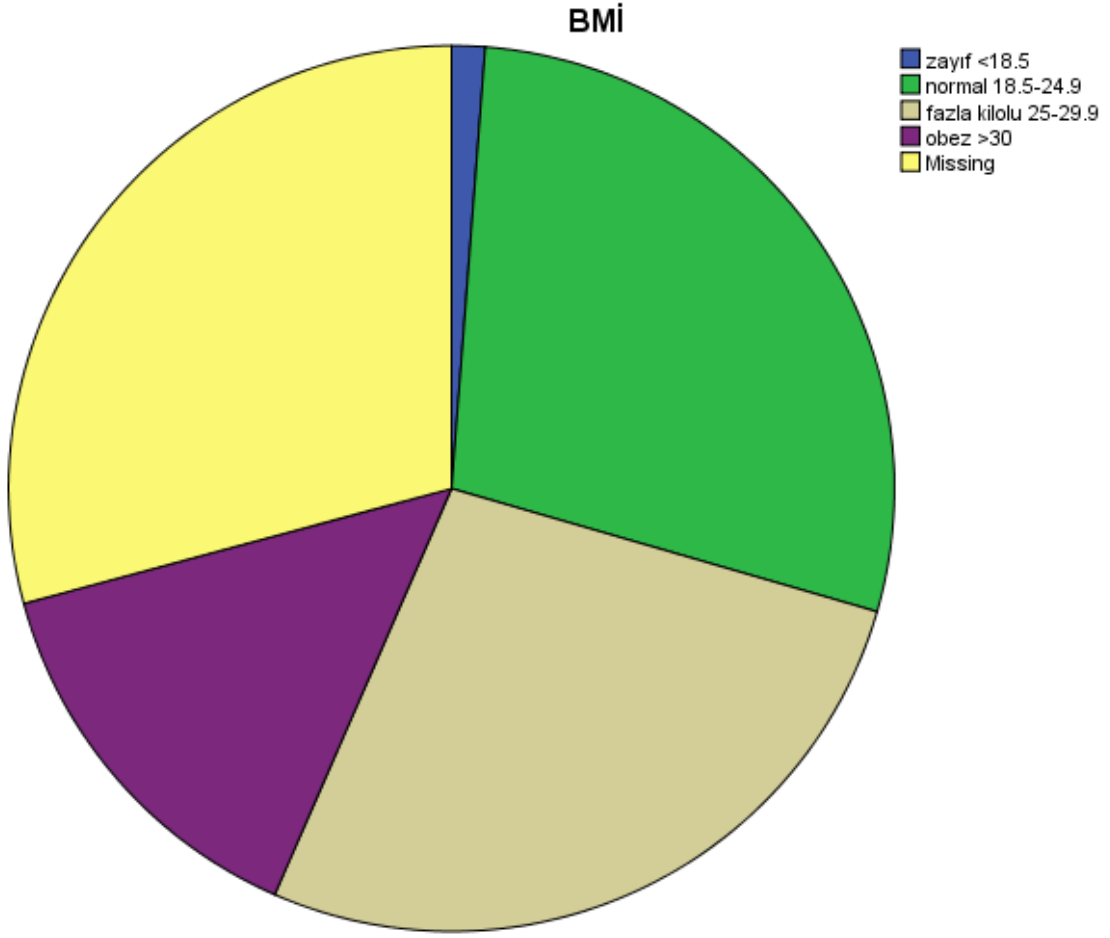
Şekil 4.2. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımları

Çalışmada 65 yaş üzeri 147 (% 44.7), 65 yaş altı 182 (% 55.3) hasta olduğu görüldü. Erkeklerde 65 yaş ve üstü 88 (% 44.2) hasta, 65 yaş altı 111 (% 55.8) hasta vardı. Kadınlarda 65 yaş üstü 59 (% 45.4), 65 yaş altı 71 (% 54.6) hasta olduğu görüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. ($p>0.05$) (Şekil 4.3).



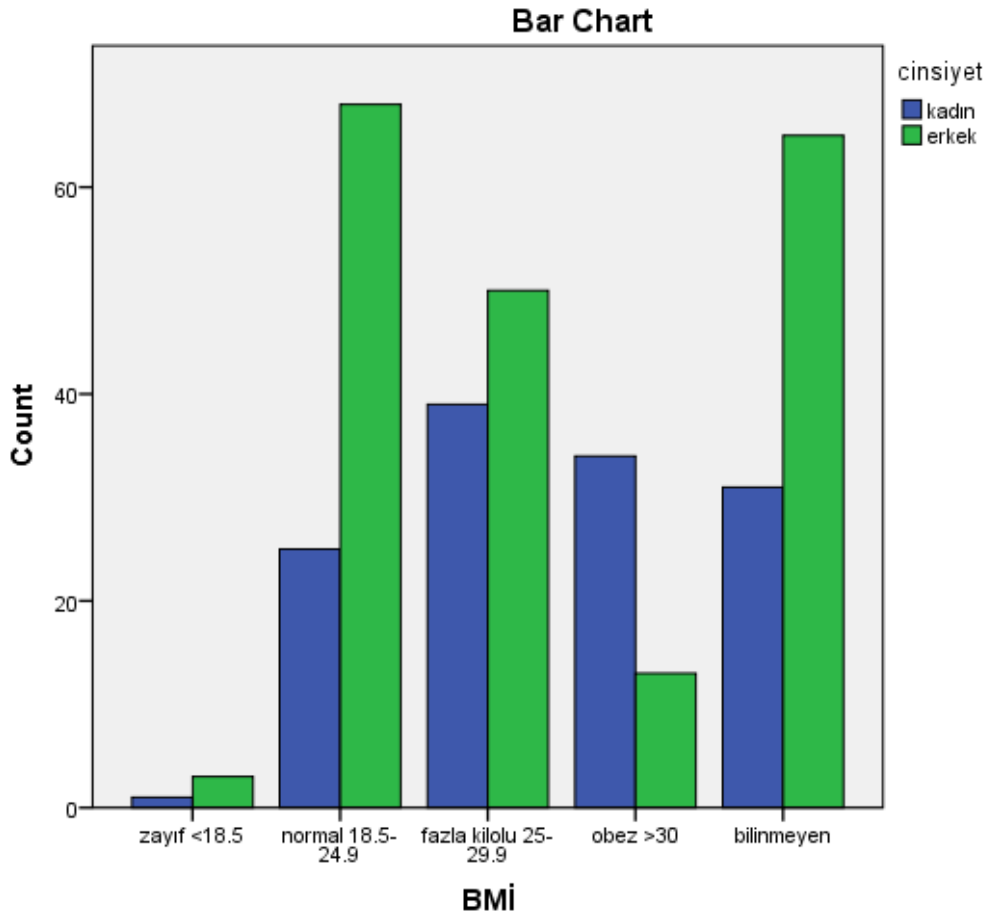
Şekil 4.3. Kolon kanserli hastaların 65 yaşa göre dağılımları

Vücut kitle indeksine (VKİ) göre değerlendirildiğinde hastaların 4'ünün (% 1.2) VKİ<18.5 (zayıf), 93'ünde (% 28.3) VKİ 18.5-24.9 (normal kilolu), 89'unda (% 27.1) VKİ 25-29.9 (fazla kilolu), 47'sinde (% 14.3) VKİ >30 (obez) olarak bulundu. 96 (% 29.2) hastanın ise VKİ'nin bilinmediği görüldü (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Kolon kanserli VKİ'ye göre dağılımları

Kadın hastalar VKİ'ye göre değerlendirildiğinde 1'inin (% 0.8) zayıf, 25'inin (% 19.2) normal kilolu, 39'unun (% 30) fazla kilolu, 34'ünün (% 26.2) obez olduğu ve % 23.8'inin VKİ'nin bilinmediği görüldü. Erkek hastaların ise 3'ünün (% 1.5) zayıf, 68'inin (% 34.2) normal kilolu, 50'sinin (% 25.1) fazla kilolu, 13'ünün (% 6,5) obez olduğu, % 32.7'sinin de VKİ'nin bilinmediği görüldü. Kadınlar ve erkekler arasında karşılaştırma yapıldığında VKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştu ($p<0.05$) (Şekil 4.5) (Tablo 4.1).



Şekil 4.5. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve VKİ'ye göre dağılımları

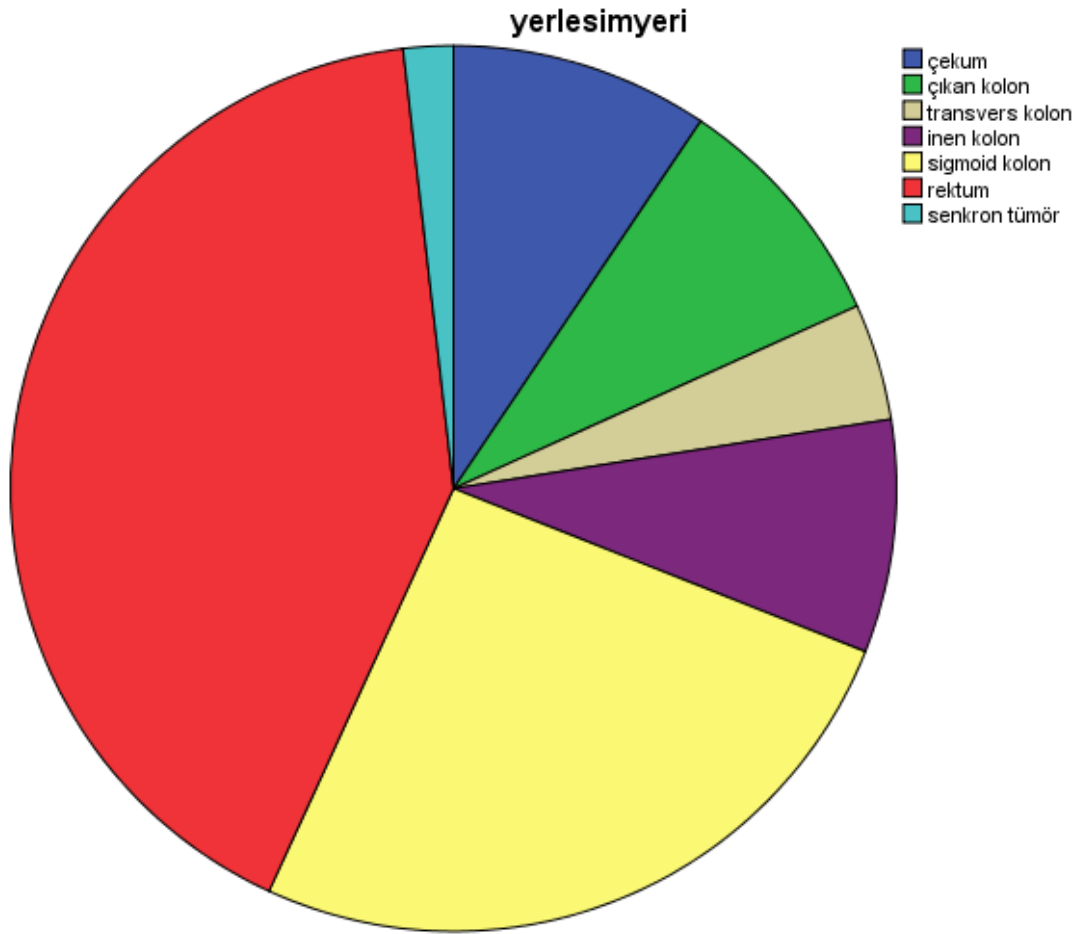
Tablo 4.1. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve VKİ'ye göre dağılımları

VKİ	Kadın		Erkek	
	Hasta sayısı		Hasta sayısı	
	n	%	n	%
Zayıf	1	0.8	3	1.5
Normal	25	19.2	68	34.2
Fazla kilolu	39	30.0	50	25.1
Obez	34	26.2	13	6.5
Bilinmeyen	31	23.8	65	32.7
Toplam	130	100	199	100

(p<0.05)

Tümör yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde hastaların 31'inde (% 9.4) çekum, 29'unda (% 8.8) çıkan kolon, 14'ünde (% 4.3) transvers kolon, 28'inde (% 8.5)

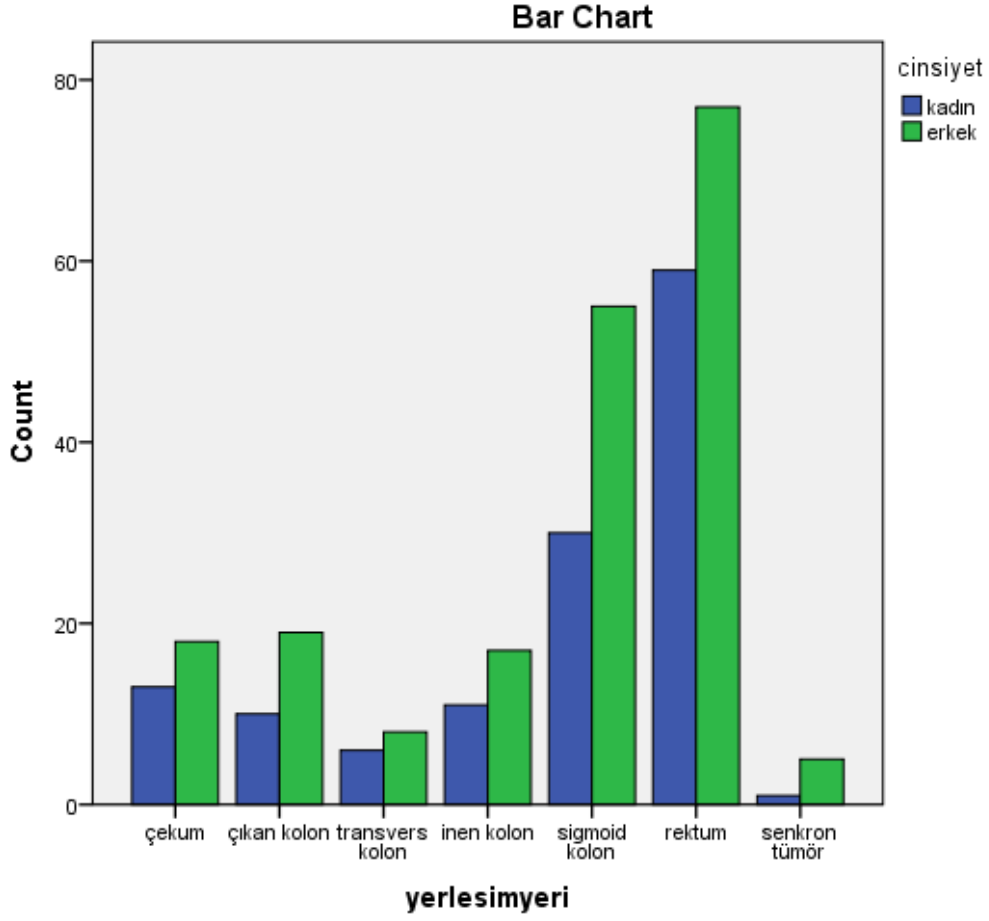
inen kolon , 85'inde (% 25.8) sigmoid kolon, 136'sında (% 41.3) rektum, 6'sında (% 1.8) senkron tutulum olduğu görüldü. Senkron tutulum, 2 hastada çekum ve rektum, 1 hastada transvers kolon ve rektum, 1 hastada transvers kolon ve çıkan kolon, 1 hastada sigmoid kolon ve inen kolon ve 1 hastada ise sigmoid kolon ve çıkan kolon şeklindeydi (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Kolon kanserli hastaların yerleşim yerine göre dağılımları

Kadınlarda primer tümör yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde hastaların 13'ünde (% 10) çekum, 10'unda (% 7) çıkan kolon, 6'sında (% 4.6) transvers kolon, 11'inde (% 8.5) inen kolon, 30'unda (% 23.1) sigmoid kolon, 59'unda (% 45.4) rektum, 1'inde (% 1.8) senkron kolon tutulumu görüldü. Erkek hastaların 18'inde (% 9) çekum, 19'unda (% 9.5) çıkan kolon, 8'inde (% 4) transvers kolon, 17'sinde (% 8.5) inen kolon, 55'inde (% 27.6) sigmoid kolon, 77'sinde (% 38.7) rektum, 6'sında (% 1.8) senkron

tutulmuş olduğu görüldü. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında primer tümörün yerleşim yeri açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.7) (Tablo 4.2).



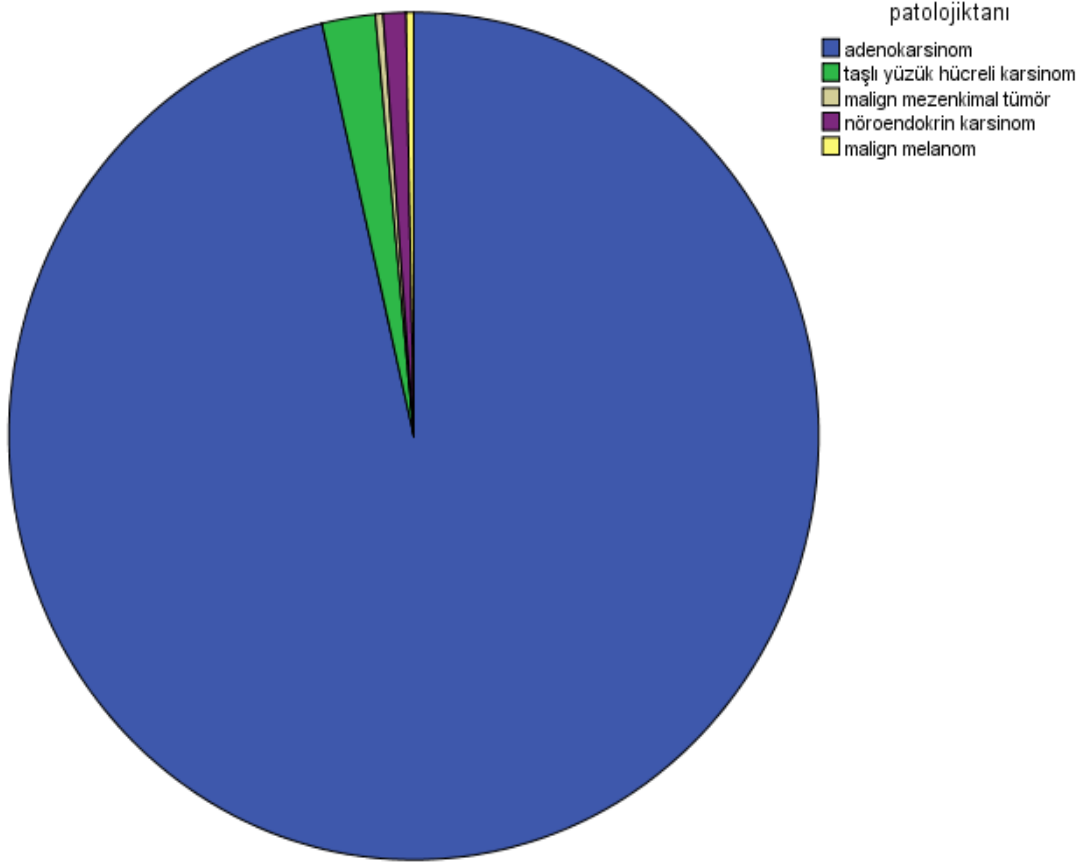
Şekil 4.7. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve yerleşim yerine göre dağılımları

Tablo 4.2. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve yerleşim yerine göre dağılımları

Yerleşim yeri	Kadın		Erkek	
	Hasta sayısı		Hasta sayısı	
	n	%	n	%
Çekum	13	10	18	9
Çıkan kolon	10	7.7	19	9.5
Transvers kolon	6	4.6	8	4
İnen kolon	11	8.5	17	8.5
Sigmoid kolon	30	23.1	55	27.6
Rektum	59	45.4	77	38.7
Senkron tümör	1	0.8	5	2.5
Toplam	130	100	199	100

(p>0.05)

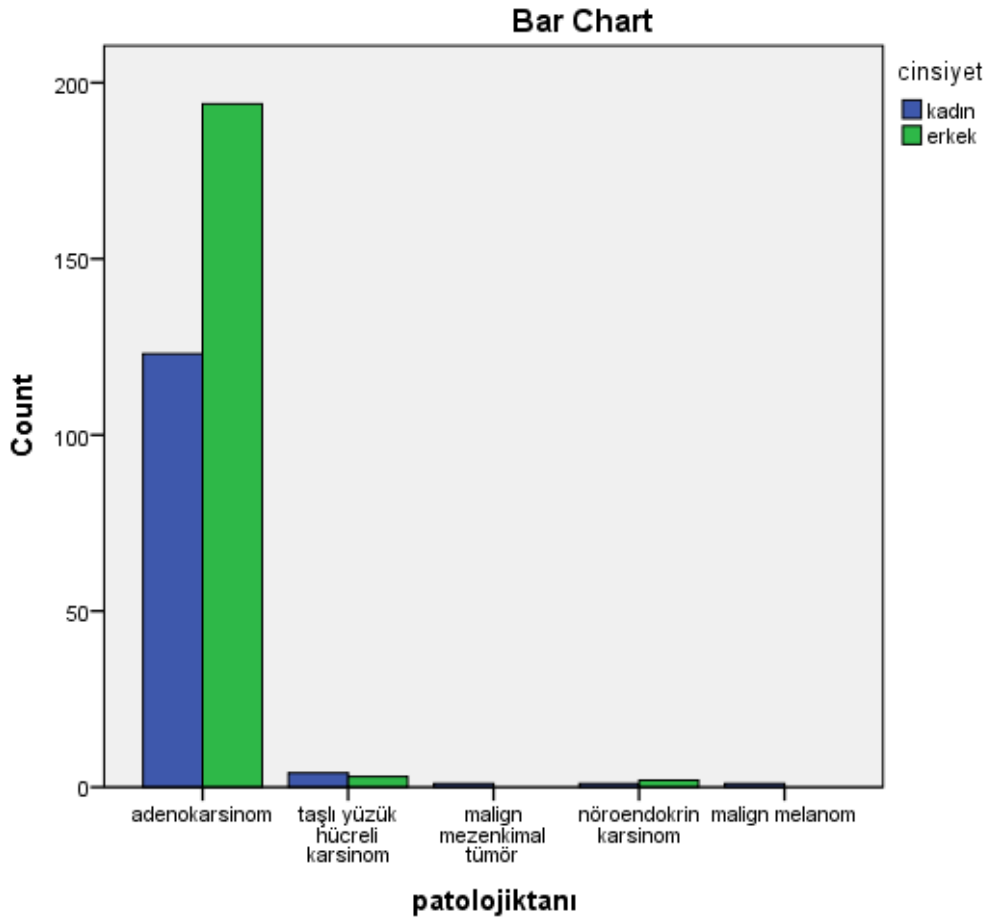
Patolojik tanı olarak incelendiğinde tümörlerin 317'si (% 96.4) adenokarsinom, 7'si (% 2.4) taşlı yüzük hücreli karsinom, 1'i (% 0.3) malign mezenkimal tümör, 3'ü (% 0.9) nöroendokrin karsinom, 1'i (% 0.3) malign melanom olarak görüldü (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Kolon kanserli hastaların patolojik tanılarına göre dağılımları

Kadınlarda patolojik tanı olarak incelendiğinde adenokarsinom 123 (% 94,6), taşlı yüzük hücreli karsinom 4 (% 3.1), malign melanom, nöroendokrin karsinom, malign mezenkimal tümör 1'er (% 0.8) hastada görüldü. Erkeklerde adenokarsinom 194 (% 97.5), taşlı yüzük hücreli karsinom 3 (% 1.5), nöroendokrin karsinom 2 (% 1) hastada görüldü (Şekil 4.9) (Tablo 4.3).

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



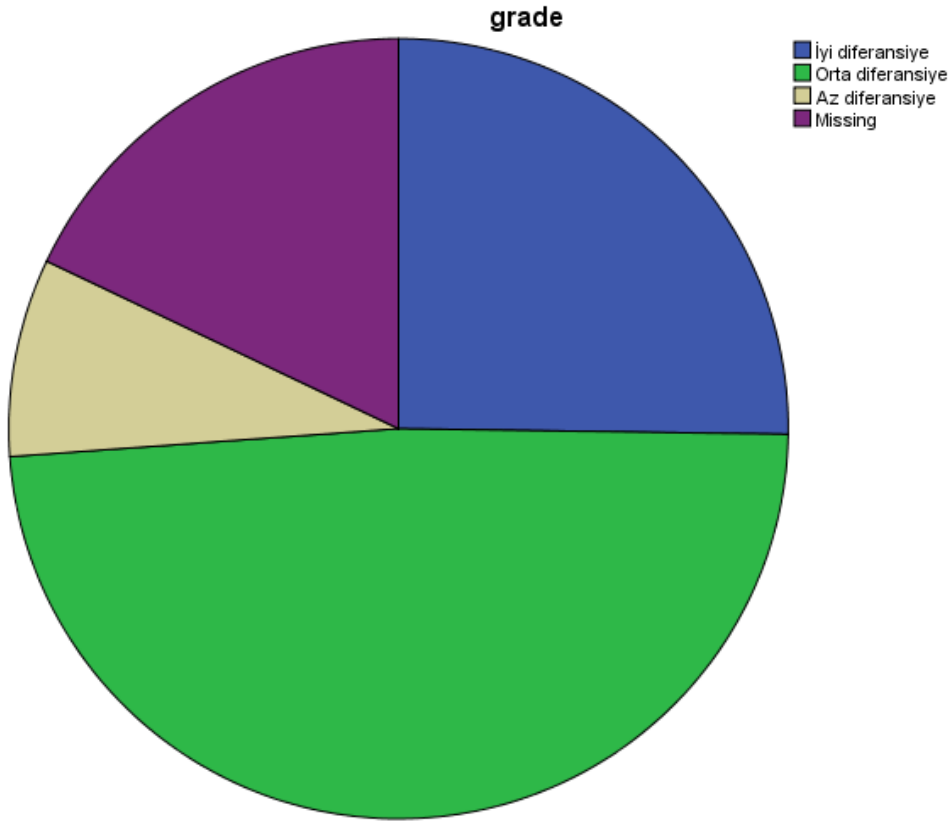
Şekil 4.9. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve patolojik tanılarına göre dağılımları

Tablo 4.3. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve patolojik tanılarına göre dağılımları

Patolojik tanı	Kadın		Erkek	
	Hasta sayısı		Hasta sayısı	
	n	%	n	%
Adenokarsinom	123	94.6	194	97.5
Taşlı yüzük hücreli karsinom	4	3.1	3	1.5
Nöroendokrin karsinom	1	0.8	2	1
Malign mezenkimal tmör	1	0.8	0	0
Malign melanom	1	0.8	0	0
Toplam	130	100	199	100

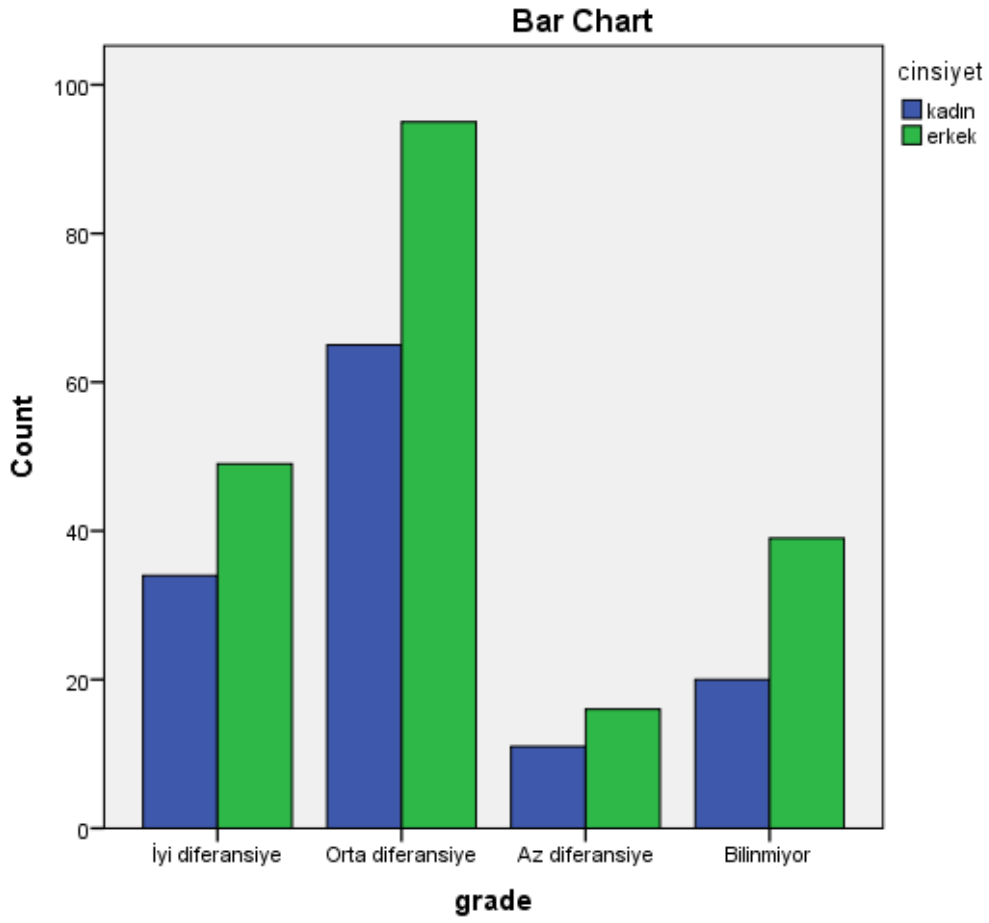
(p>0.05)

Grade durumuna göre değerlendirildiğinde 83 hastanın grade 1 (% 25.2), 160 hastanın grade 2 (% 48.6), 27 hastanın grade 3 (% 8.2) olduğu, 59 (%17.9) hastanın grade durumunun bilinmediği görüldü (Şekil 4.10).



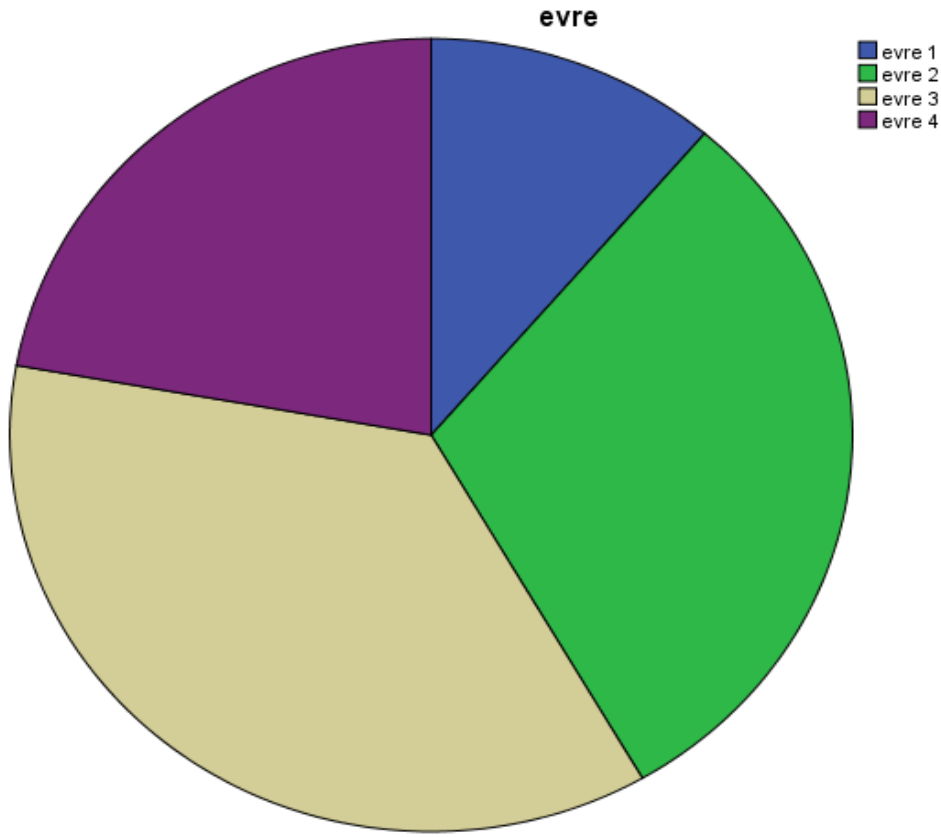
Şekil 4.10. Kolon kanserli hastaların grade durumuna göre dağılımları

Kadınlarda grade durumuna göre değerlendirildiğinde 34 (% 26.2) hastanın grade 1, 65 (% 50) hastanın grade 2, 11 (% 8.5) hastanın grade 3 olduğu, 20 (% 15.4) hastanın grade durumunun bilinmediği görüldü. Erkeklerde 49 (% 24.6) hastanın grade 1, 95 (% 47.7) hastanın grade 2, 16 (% 8) hastanın grade 3 olduğu, 39 (% 19.6) hastanın da grade durumunun bilinmediği görüldü (Şekil 4.11). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında tümörün grade durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.11. Kolon kanserli hastaların grade ve cinsiyete göre dağılımları

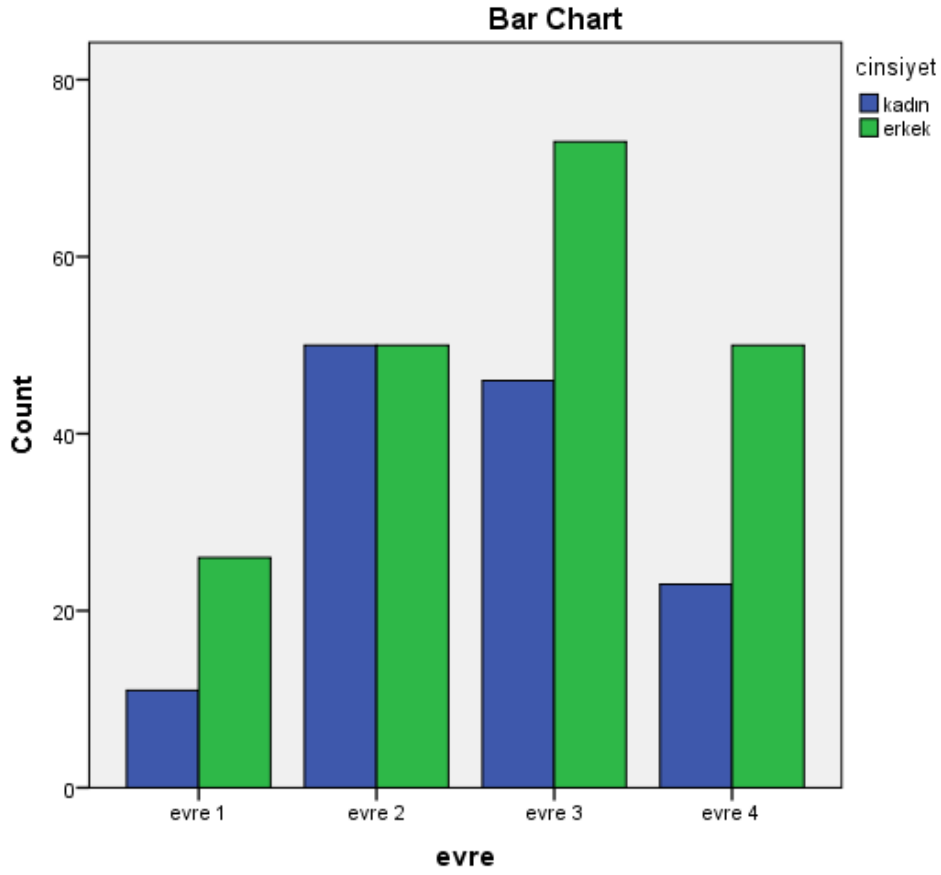
Evrelere göre 37 hasta evre 1 (% 11.2), 100 hasta evre 2 (% 30.4), 119 hasta evre 3 (% 36.2), 73 hasta evre 4 (% 22.2) olduğu bulundu (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Kolon kanserli hastaların evrelere göre dağılımları

Kadınlarda evrelere göre değerlendirildiğinde; 11 (%8.5) hastanın evre 1, 50 (% 38.5) hastanın evre 2, 46 (% 35.4) hastanın evre 3, 23 (% 17.7) hastanın evre 4 olduğu bulundu. Erkeklerde 26 (% 13.1) hastanın evre 1, 50 (% 25.1) hastanın evre 2, 73 (% 36.7) hastanın evre 3, 50 (% 25.1) hastanın evre 4 olduğu bulundu (Şekil 4.13) (Tablo 4.4).

Kadın ve erkek cinsiyet arasında karşılaştırma yapıldığında tümörün evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$).



Şekil 4.13. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve evrelere göre dağılımları

Tablo 4.4. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve evrelere göre dağılımları

Evre	Kadın		Erkek	
	Hasta sayısı		Hasta sayısı	
	n	%	n	%
Evre 1	11	8.5	26	13.1
Evre 2	50	38.5	50	25.1
Evre 3	46	35.4	73	36.7
Evre 4	23	17.7	50	25.1
Toplam	130	100	199	100

(p<0.05)

T evresine göre değerlendirildiğinde hastaların 7'sinin (% 2.1) T1 evresinde, 40'ının (% 12.2) T2 evresinde, 197'sinin (% 59.9) T3 evresinde, 47'sinin (% 14.3) T4 evresinde ve 38'inin (% 11.6) Tx evresinde olduğu görüldü. Kadın hastalar T evresine göre değerlendirildiğinde; 2'sinin (% 1.5) T1 evresinde, 14'ünün (% 10.8) T2 evresinde, 84'ünün (% 64.6) T3 evresinde, 20'sinin (% 15.4) T4 evresinde, 10'unun (%7.7) Tx evresinde olduğu görüldü. Erkek hastaların ise 5'inin (% 2.5) T1 evresinde, 26'sının (% 13.1) T2 evresinde, 113'ünün (% 56.8) T3 evresinde, 27'sinin (% 13.6) T4 evresinde, 28'inin Tx evresinde olduğu görüldü. T evresinde kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

N evresine göre değerlendirildiğinde; hastaların 141'i (% 42.9) N0 evresinde, 95'i (% 28.9) N1 evresinde, 55'i (% 16.7) N2 evresinde, 38'i (% 11,6) Nx evresinde idi. Kadın hastaların 65'i (% 50) N0 evresinde, 34'ü (% 26.2) N1 evresinde, 21'i (% 16.2) N2 evresinde, 10'u (% 7.7) Nx evresinde idi. Erkek hastaların 76'sı (% 38.2) N0 evresinde, 61'i (% 30.7) N1 evresinde, 34'ü (% 17.1) N2 evresinde, 28'i (% 14.1) Nx evresinde idi. N evresinde kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

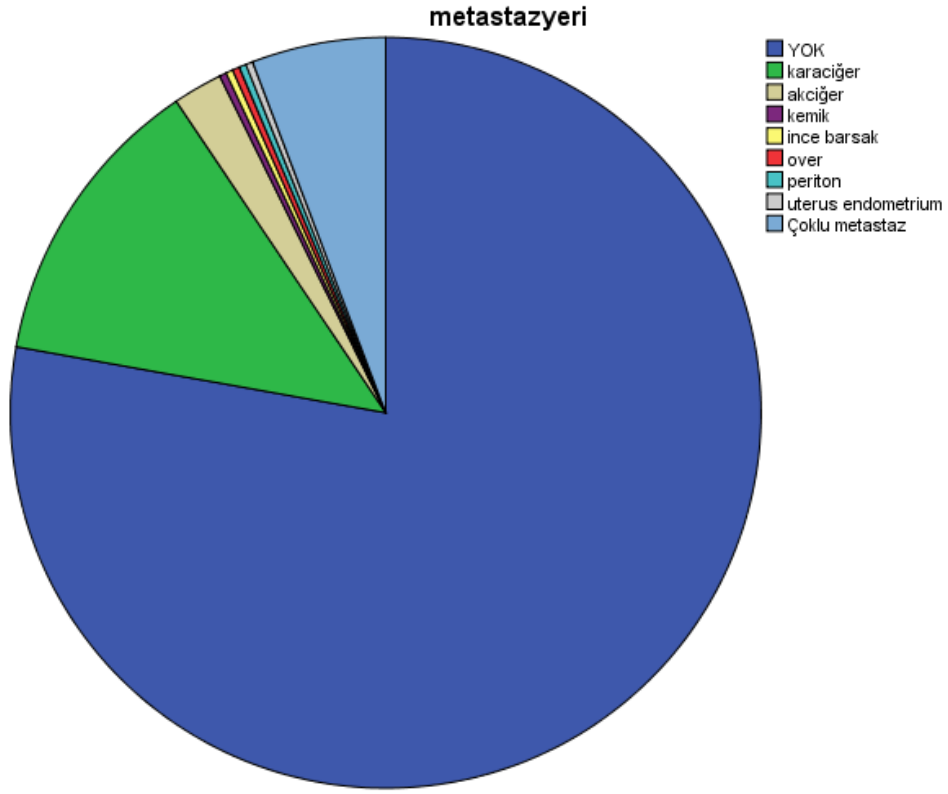
M evresine göre değerlendirildiğinde hastaların 73'ü (% 22.2) tanı anında metastatik iken, 256'sında (% 77.8) metastaz görülmedi. Kadın hastaların 23'ü (% 17.7) tanı anında metastatik iken, 107(%82.3)'sinde metastaz görülmedi. Erkek hastaların 50'si (% 25.1) tanı anında metastatik iken 149'sinde (% 74.9) metastaz görülmedi (Tablo 4.5). M evresine göre kadın ve erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Hastaların Tümör Boyutu, Lenf Nodu, Metastaza göre dağılımları

	Kadın		Erkek	
	Hasta sayısı		Hasta sayısı	
	n	%	n	%
T				
T1	2	1.5	5	2,5
T2	14	10.8	26	13.1
T3	84	64.6	113	56.8
T4	20	15.4	27	13.6
TX	10	7.7	28	14.1
N				
N0	65	50,0	76	38,2
N1	34	26.2	61	30.7
N2	21	16.2	34	17.1
NX	10	7.7	28	14.1
M				
M0	107	82.3	149	73.9
M1	23	17.7	50	26.1
Toplam	130	100	199	100

(p>0.05)

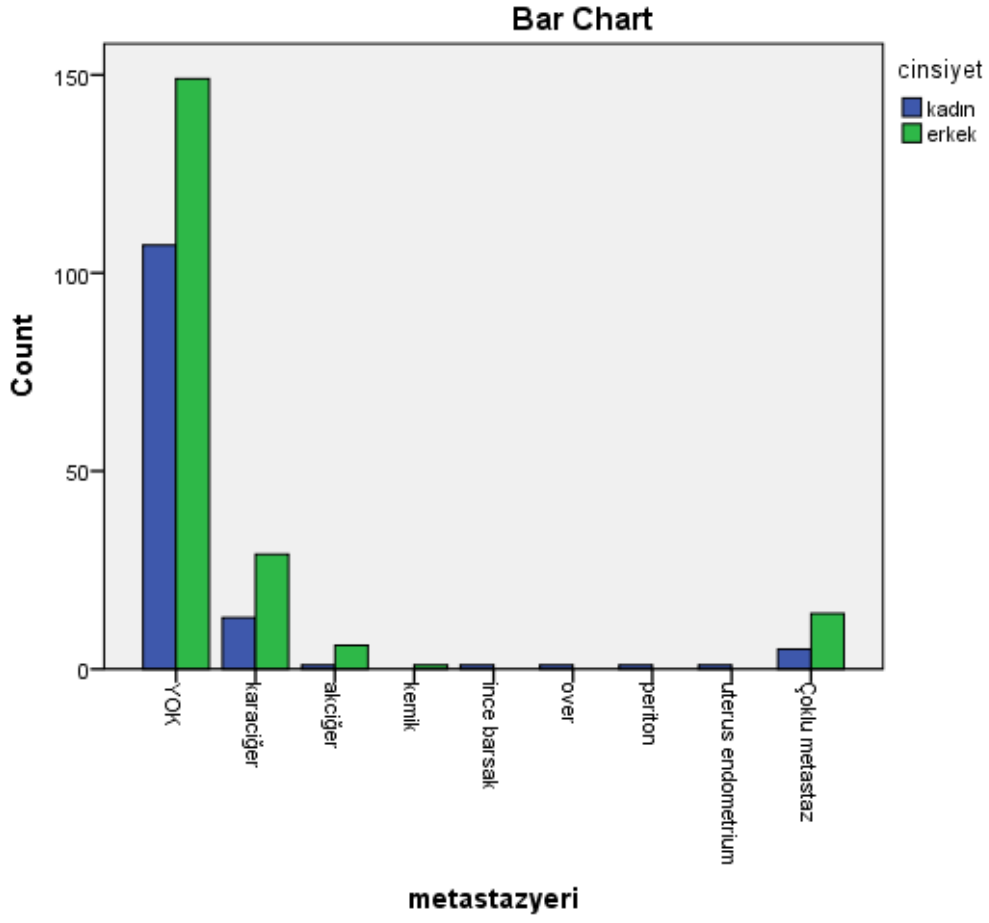
Metastaz yerine göre değerlendirildiğinde 256 (% 77.8) hastada metastaz yoktu. Metastaz olan hastalar metastaz yerlerine göre değerlendirildiğinde 42 (% 12.8), hastada karaciğer, 7 (% 2.1) hastada akciğer, 1 (% 0,3) hastada periton, 1 (% 0.3) hastada over, 1 (% 0.3) hastada kemik, 1 (% 0.3) hastada ince barsak, 1 (% 0.3) hastada uterus endometrium metastazı görüldü. Hastaların 19'ünde ise çoklu metastaz (% 5.8) olduğu görüldü (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Kolon kanserli hastaların metastaz yerlerine göre dağılımları

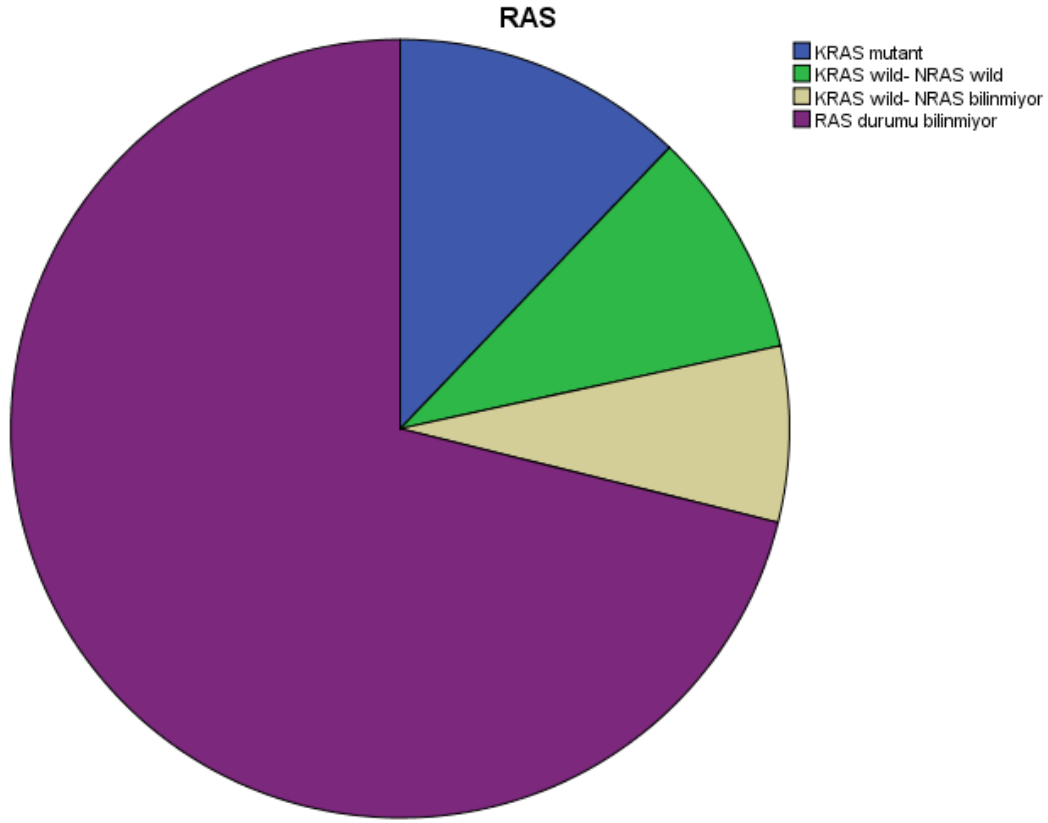
Kadınlarda 107'sinde (% 82) metastaz görülmezken, 13 (% 10) hastada karaciğer, 1 (% 0.8) hastada akciğer, 1 (% 0.8) hastada ince barsak, 1 (% 0.8) hastada over, 1 (% 0.8) hastada uterus endometrium, 1 hastada periton, 5 (% 3.8) hastada çoklu metastaz görüldü. Erkeklerde ise 149'unda (% 74.9) metastaz görülmezken 29 (% 14.6) hastada karaciğer, 6 (% 3) hastada akciğer, 1 (% 0.5) hastada kemik, 14 (% 7) hastada çoklu metastaz görüldü (Şekil 4.15).

Her iki grup arasında tanı anında uzak metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.15. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve metastaz yerlerine göre dağılımları

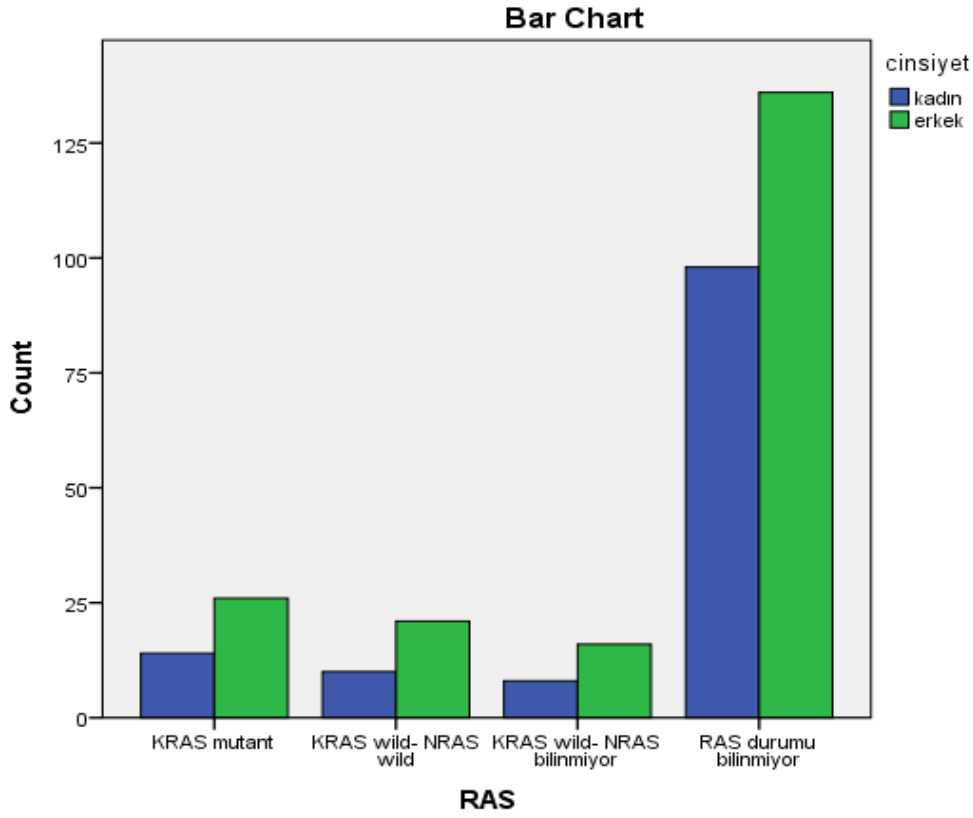
Ras mutasyon analizine göre bakıldığında hastaların 31'inin (% 9.4) K-ras wild N-ras wild, 24'ünün (% 7.3) K-ras wild N-ras çalışılmamış, 40'ının (% 12.2) K-ras mutant olduğu, 234 'ünün (% 71.1) ras durumunun bilinmediği görüldü (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Kolon kanserli hastaların ras mutasyon durumuna göre dağılımları

Kadın hastalarının 10'unun (% 7.7) K-ras ve N-ras wild, 8'inin (% 6.2) K-ras wild olup N-ras çalışılmamış, 14'ünün (% 10.8) K-ras mutant olduğu, 98'inin (% 75.4) ras durumunun bilinmediği görüldü. Erkek hastaların 21'inin (% 10.6) K-ras ve N-ras wild, 16'sının (% 8) K-ras wild olup N-ras çalışılmamış olduğu, 26'sının (% 13.1) K-ras mutant, 136'sının (% 68.3) ras durumunun bilinmediği görüldü (Şekil 4.17) (Tablo 4.6).

Her iki grup arasında ras mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.17. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve ras durumuna göre dağılımları

Tablo 4.6. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve ras mutasyon durumuma göre dağılımları

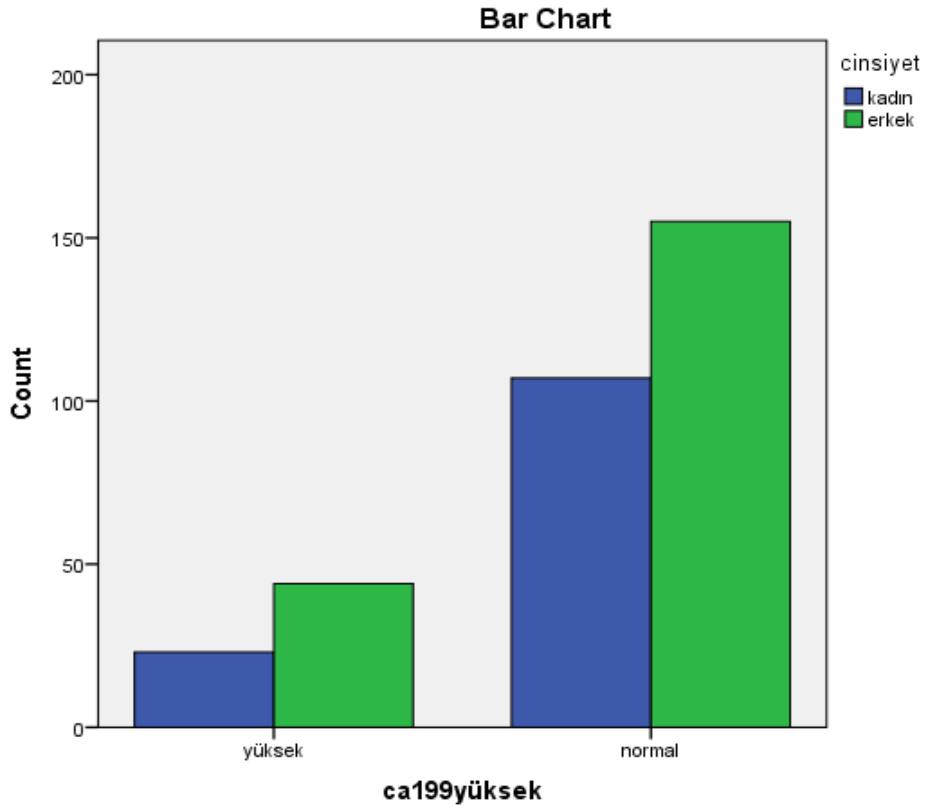
Ras	Kadın		Erkek	
	Hasta sayısı		Hasta sayısı	
	n	%	n	%
K-ras mutant	14	10.8	26	13.1
K-ras wild- N-ras wild	10	7.7	21	10.6
K-ras wild- N-ras bilinmiyor	8	6.2	16	8
Ras durumu bilinmiyor	98	75.4	136	68.3
Toplam	130	100	199	100

(p>0.05)

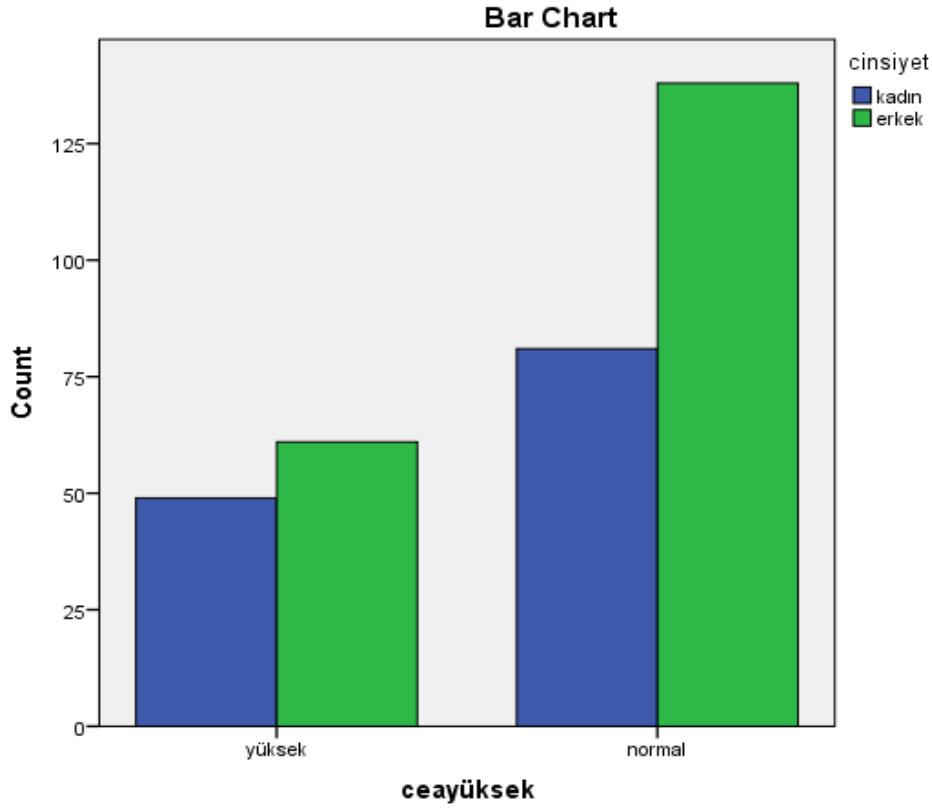
Hastalar CA 19-9 ve CEA düzeylerine göre değerlendirildiğinde ise CA 19-9 yüksek olan 67 (% 20.4), normal olan 262 (% 79.6) hasta vardı. Kadınlarda CA 19-9 düzeyi yüksek olan 23 (% 17.7), normal olan 107 (% 82.3), erkeklerde ise yüksek olan 44 (% 22.1), normal olan 155 (% 77.9) hasta vardı (Şekil 4.18).

CEA düzeyleri yüksek olan 110 (% 33.4), normal olan 219 (% 66.6) hasta olduğu görüldü. Kadınlarda CEA düzeyi yüksek olan 49 (% 37.7), normal olan 81 (% 62.3) hasta olduğu görüldü. Erkeklerde CEA düzeyi yüksek olan 61 (%30.7), normal olan 138 (% 69.3) hasta olduğu görüldü (Şekil 4.19) (Tablo 4.7).

Her iki grup arasında CEA ve CA 19-9 yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.18. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve CA 19-9 durumuna göre dağılımları



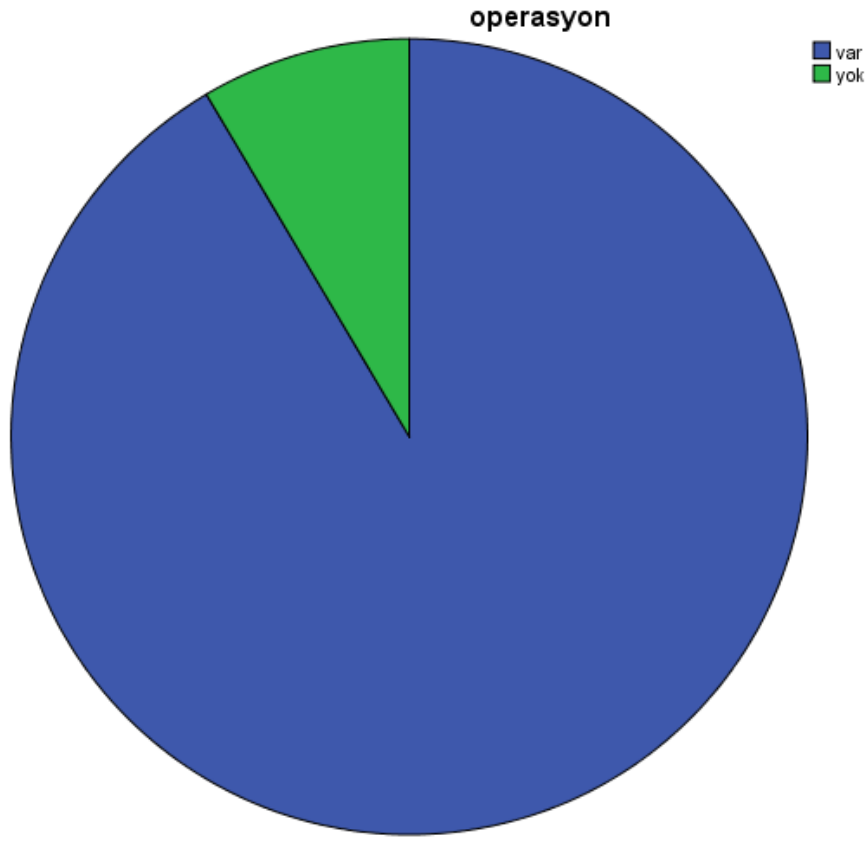
Şekil 4.19. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve CEA durumuna göre dağılımları

Tablo 4.7. Kolon kanserli hastaların cinsiyete, CEA ve CA 19-9'a göre dağılımları

	Kadın		Erkek	
	Hasta sayısı		Hasta sayısı	
	n	%	N	%
CA 19-9 yüksek	23	17.7	44	22.1
CA 19-9 normal	107	82.3	155	77.9
CEA yüksek	49	37.7	61	30.7
CEA normal	81	62.3	138	69.3

(p>0.05)

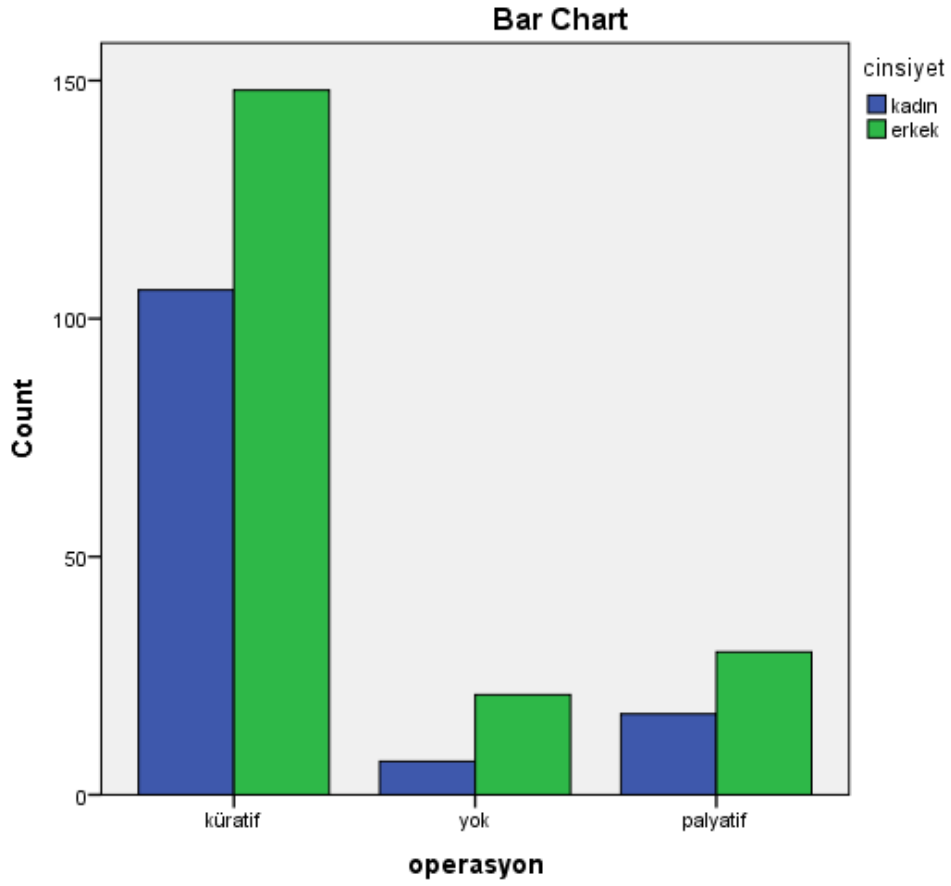
KK tanısı aldıktan sonra 301 (% 91.5) hastaya cerrahi girişim yapılmıştı., Metastatik evrede olan 73 hastanın 47'sine (% 64.3) palyatif cerrahi uygulandığı, 26 (% 35.7) hastaya cerrahi girişim yapılamadığı bulundu (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Kolon kanserli hastaların operasyon durumlarına göre dağılımları

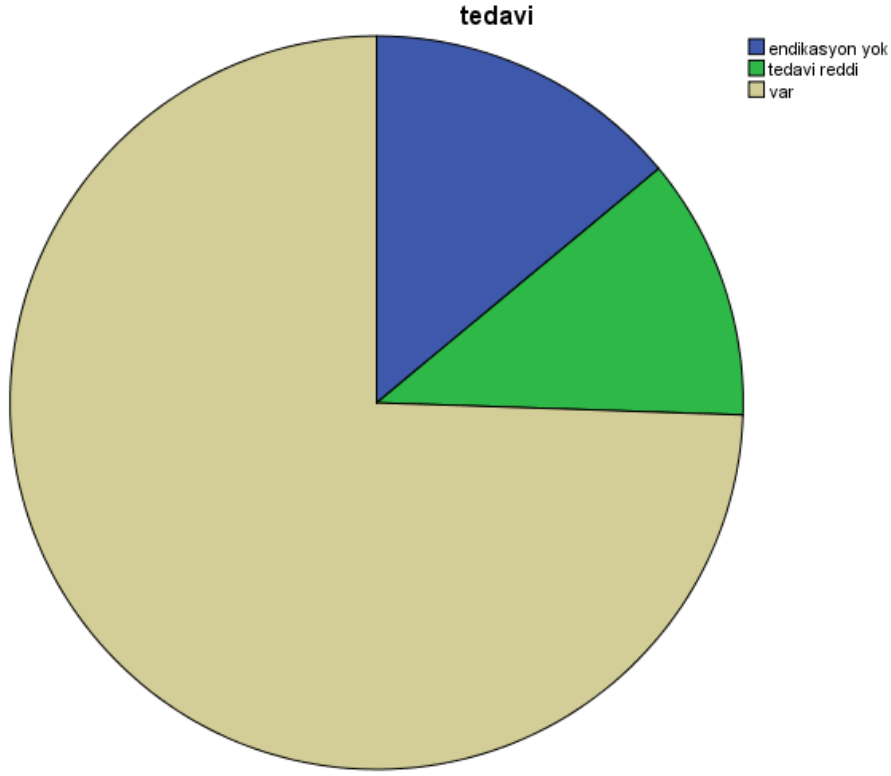
Kadınlarda KK tanısı aldıktan sonra hastalık ile ilgili küratif cerrahi operasyon geçirmiş olan 106 (% 81.5) hasta, metastatik evrede olup palyatif cerrahi uygulanan 17 (% 13.1), cerrahi girişim yapılmamış olan 7 (% 5.4) hasta olduğu görüldü. Erkeklerde KK tanısı aldıktan sonra hastalık ile ilgili küratif cerrahi operasyon geçirmiş olan 148 (% 74.4) hasta, metastatik evrede olup palyatif cerrahi uygulanan 30 (% 15.1), cerrahi girişim yapılmamış olan 21 (% 10.6) hasta olduğu görüldü (Şekil 4.21).

Her iki grup arasında operasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.21. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve operasyon durumlarına göre dağılımları

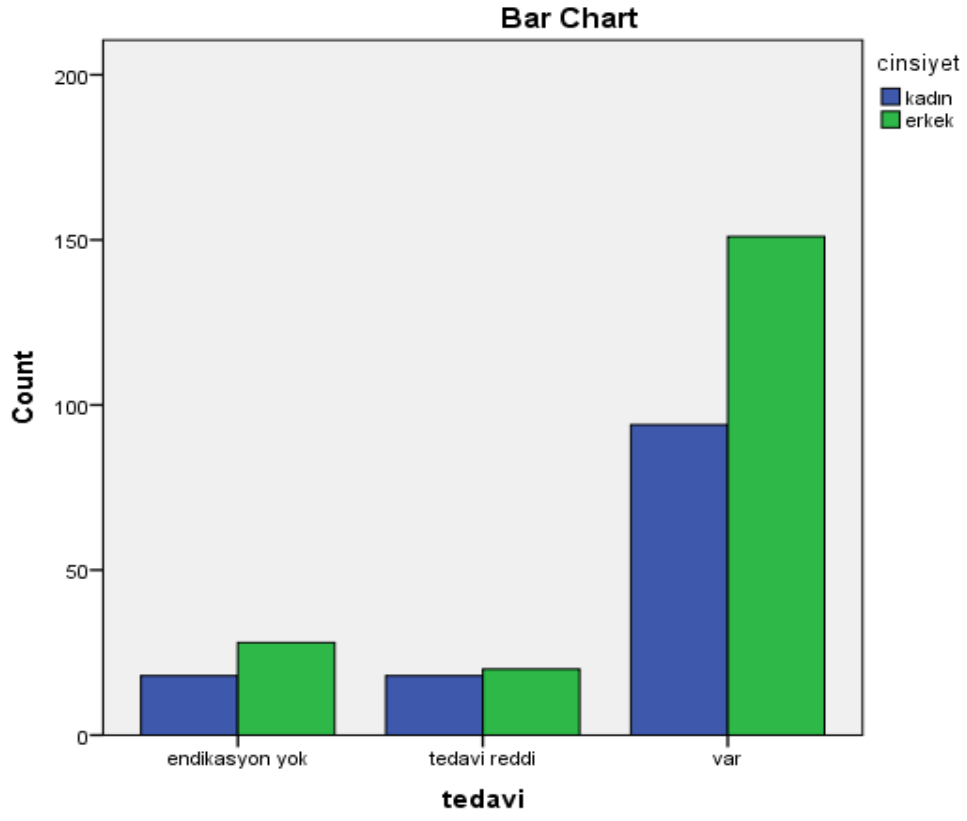
Hastaların 245'ini (% 74.5) KK nedeni ile kemoterapi endikasyonu olup kemoterapi uygulandığı, 38'inin (% 11.6) kemoterapi endikasyonu olduğu halde tedaviyi reddettiği ve 46'sının (% 14) tedavi endikasyonu olmadığı görüldü (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Kolon kanserli hastaların tedavi durumlarına göre dağılımları

Kadınlarda 94'ünü (% 72.3) KK nedeni ile tedavi endikasyonu olup da kemoterapi uygulanan, 18'ini (% 13.8) kemoterapi endikasyonu olduğu halde tedaviyi reddeden ve 18'ini (% 13.8) tedavi endikasyonu olmayanların oluşturduğu görüldü. Erkeklerde ise 151'ini (% 75.8) KK nedeni ile tedavi endikasyonu olup da kemoterapi uygulanan, 20'sini (% 10.1) kemoterapi endikasyonu olduğu halde tedaviyi reddeden, 28'ini (% 14.1) kemoterapi endikasyonu olmayanların oluşturduğu görüldü (Şekil 4.23).

Her iki grup arasında tedavi durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$)



Şekil 4.23. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve tedavi durumlarına göre dağılımları

5. TARTIŞMA

KK, tüm dünyada ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan ve sık görülen kanserler arasında yer almaktadır.

KK, ABD’de erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden, kadınlarda ise meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülmekte olup kansere bağlı mortalitede ise akciğer kanseri sonrası ikinci sırada yer almaktadır [1].

Globocan kanser istatistiklerine göre dünyada yaklaşık 14.1 milyon kanser vakası tespit edilmiş, bunların da % 10’unun KK olduğu saptanmıştır. Kadınlarda tüm kanser vakalarının % 9.2’si, erkeklerde tüm kanser vakalarının % 10’unun KK olduğu görülmüştür [96].

Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü’nün verilerine göre ise KK hasta sayısının tüm kanserlerin % 9.3’ü olup erkeklerde bu oranın % 9.8 iken kadınlarda ise % 8.9 olduğu bildirilmiştir [97].

DeSantis ve arkadaşlarının [98] Amerika Atlanta’da yaptığı bir çalışmada KK tüm kanserlerin hem erkeklerde hem kadınlarda ve genel toplamda en sık görülen 3. kanser olup tüm kanser vakalarının % 9’unu oluşturduğu bulunmuştur.

Çin’in Ulusal Kanser Merkezinin (NCCR) istatistiklerinin raporlarına göre tüm kanserler arasında KK görülme oranı % 8.7’dir. Erkeklerde bu oran % 8.5, kadınlarda ise % 9’dur [99].

İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise KK, tüm kanserler arasında erkeklerde % 14.8, kadınlarda ise %10.1 oranında bulunmuştur [100].

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu istatistiklerine göre KK ülkemizde 3. sıklıkta görülmekte ve tüm kanser vakalarının % 8.5’ünü oluşturmaktadır. Erkeklerde KK tüm kanser vakaların % 9.3’ü, kadınlarda ise % 8’idir [2].

Fidaner ve arkadaşlarının [101] İzmir’de yapmış olduğu bir çalışmada ise KK oranı tüm kanserlerin % 5’i olarak bulunmuştur. KK oranı erkeklerde % 4.5, kadınlarda % 5.9 olarak tespit edilmiştir.

Bozkurt ve arkadaşlarının [102] Şırnak ilinde yapmış olduğu başka bir çalışmada KK oranı % 9.8 olarak tespit edilmiş, erkeklerde KK oranı % 6.4, kadınlarda ise % 7.7 olarak görülmüştür.

Çorum ilinde yapılan bir diğer çalışmada ise KK tüm kanserlerin % 10.8 iken erkeklerde bu oran % 11.6, kadınlarda ise % 10.4 olarak bulunmuştur [103].

Çalışmamızda polikliniğimizde takip edilen kanserli hastaların % 16’sının KK olduğu görüldü. Kadınlarda KK’nin tüm kanserlere olan oranı % 13.4, erkeklerde ise bu oran % 19 olarak bulundu.

Polikliniğimize başvuran kanserli hastalar arasında KK hastaların, dünya ve Türkiye verilerine göre daha yüksek olduğu bulundu.

KK erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir [104]. ABD’de 10 merkezde yapılan bir çalışmada KK, erkeklerde % 49.4, kadınlarda % 50.6 oranında görülmüş ve erkek kadın oranı 0.97 olarak bulunmuştur [105].

Liu ve arkadaşlarının [106] Çin’de yapmış olduğu bir çalışmada KK hastalarının % 57.5’i erkek, % 42.4’ü kadın olup erkek kadın oranı 1.35 bulunmuştur.

Benzer şekilde Polonya’da yapılan bir çalışmada KK erkeklerde % 54 ve kadınlarda % 46 oranında görülmüş olup erkek kadın oranı 1.23 olarak raporlanmıştır [107].

Türkiye’de Aydın yöresinde yapılan bir çalışmada KK hastalarının % 66.9’u erkek, % 33.1’i kadın olup erkeklerin kadınlardan 2 kat fazla olduğu görülmüştür [108].

Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yapılan çalışmada KK’li hastaların % 57.1’inin erkek, % 42.9’unun kadın cinsiyet olduğu görülmüş ve erkek kadın oranı 1.3 olarak hesaplanmıştır [74].

İstanbul’da yapılan çalışmada ise KK’li erkek hastaların kadın hastalara oranı 1.51 olarak raporlanmıştır [109].

Çorum'da yapılan çalışmada ise KK hastalarında erkeklerin kadınlara oranının 1.44 olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda KK tanısı alan erkek oranı % 60.5, kadın oranı % 39.5 olup erkeklerin kadınlara oranı 1.53 olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda erkek ve kadın hastaların oranı ABD, Çin ve Polonya çalışmalarından yüksek, Türkiye'de ise Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yapılan çalışmadan yüksek, Aydın yöresinde yapılan çalışmaya göre daha düşük olup Çorum ve İstanbul verilerine benzer olduğu bulundu.

KK, 50 yaşından sonra daha sık görülmektedir ve özellikle yaş ilerledikçe görülme riski giderek artmaktadır [110].

Amerika Kanseri Derneği'nin verilerine göre KK'nin erkeklerde % 56'sının, kadınlarda % 62'sinin 65 yaş üzerinde ve her iki cinsiyette de % 90'ının 50 yaş üstünde tanı aldığı görülmüştür. Seksen yaş üzerinde ise erkeklerde % 19, kadınlarda % 29 KK vakası raporlanmıştır [111].

Ürdün'de yapılan bir çalışmada KK hastalarında genel toplamda median yaş 60 yıl, erkeklerde median yaş 62 yıl, kadınlarda ise median yaş 58 yıl olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına göre ise 50 yaş üstünde tanı alan KK'li hastaların % 75.2 oranında olduğu görülmüştür [112].

Umman'da Kumar ve arkadaşları [113] tarafından yapılan bir çalışmada hastaların median yaşı 56 olarak hesaplanmış ve % 61'inin 50 yaş ve üstünde tanı almış olduğu bulunmuştur.

Türkiye'de Küçüköner ve arkadaşlarının [114] Diyarbakır ilinde yapmış olduğu çalışmada KK hastalarında tanı anında median yaş 54 yıl olarak bulunmuş ve hastaların % 64.6'sının 60 yaşın altında, % 35.4'ünün ise 60 yaşın üstünde olduğu görülmüştür.

İzmir'de yapılan bir çalışmada KK hastalarında median yaşın 60 yıl olduğu hastaların % 47'sinin 60 yaş üstünde tanı aldığı raporlanmıştır [115].

Adana'da yapılan başka bir çalışmada ise KK hastalarının % 70.6'sının 50 yaşın üzerinde tanı aldığı görülmüştür [116].

Bizim çalışmamızda KK hastalarda hem kadın hem erkeklerde tanı anında median yaş 64 yılıdır. Hastaların % 90.9'u 50 yaşından sonra tanı almıştır. Erkeklerin % 44'ünü, kadınların % 45'ini 65 yaşından büyük hastalar oluşturmaktaydı.

Amerika verilerine göre KK tanı yaşının daha genç olduğu fakat Orta Doğu'da ve Türkiye'de yapılmış olan çalışmalara göre çalışmamızdaki hastaların tanı yaşının daha ileri olduğu görüldü.

Obezitenin KK gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. Obezitenin derecesi ile KK gelişme riskinin korele bir seyir gösterdiği ve KK'ye bağlı mortaliteyi de arttırdığı düşünülmektedir [117]. Amerikan Kanser Derneği'nin yaptığı çalışmada KK'de mortalite ile fazla kilo ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin erkeklerde kadınlardan daha güçlü olduğu görülmüştür. Renehan ve arkadaşları [118] tarafından yapılan meta-analiz sonuçlarına göre obezitenin hem kadınlarda hem de erkeklerde KK kanser riskini arttırdığı saptanmıştır [119].

Moghaddam ve arkadaşları [120] yaptığı meta-analizde daha çok Kuzey Amerika ve Avrupa ağırlıklı, daha az Asya ve Avustralya olmak üzere 70 bin KK hastası değerlendirilmiştir. Obez olan hastalarda, normal kilolu hastalara oranla % 40 daha fazla KK geliştiği saptanmıştır. Ayrıca obez erkeklerde obez kadınlara göre % 30 fazla kanser gelişme riski olduğu görülmüştür.

İsveç'te yapılan çalışmada KK hastalarının % 41.1'i fazla kilolu, % 36.6'sı obez olarak tespit edilmiştir. Erkek hastalarda obezite ve fazla kilo oranı yüksek görülmüştür [121].

Poulsen ve arkadaşlarının [122] Danimarka'da yaptığı çalışmada KK hastalarının % 21'inin obez olduğu, bu hastaların % 58'ini erkeklerin, % 42'sini kadınların oluşturduğu tespit edilmiştir.

Polonya'da yapılan çalışmada KK hastalarından fazla kilolu olanlar % 42.6 oranında, obez olanlar ise % 31.6 oranında bulunmuştur [123].

Samsun'da yapılan bir çalışmada tüm hastaların % 21.1'i obez, % 42.3'ü fazla kilolu bulunmuştur [124].

Artaç ve arkadaşlarının Konya’da yaptığı bir çalışmada KK tanılı hastaların % 16’sının obez olduğu görülmüş, obez erkeklerin oranı %10, obez kadınların oranı % 23 olarak bulunmuştur [125].

Bizim çalışmamızda KK hastalarının obez olanlar % 14.3’ünü, fazla kilolu olanlar ise % 27.1’ini oluşturuyordu. Kadınlarda fazla kilo ve obez olanlar % 56.2 iken erkeklerde bu oran % 31.6 bulundu. Normal kilonun üstünde olan hasta popülasyonunun % 41.4 olduğu görüldü. Çalışmamızda Amerika ve Avrupa çalışmalarından farklı olarak kadınlarda erkeklere oranla obezite daha fazlaydı. Türkiye’de Samsun ve Konya’da yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamıza benzer olarak kadın hastalarda obezite daha fazla bulunmuştu.

KK en sık yerleşim yeri özellikle rektum ve sigmoid kolonun tutulduğu distal kolon yerleşimi sonrasında ise çekum tutulumudur [126].

Pust ve arkadaşlarının [127] İngiltere ve İskoçya kliniklerine başvuran KK hastaları üzerinde yaptığı çalışmada hastaların üçte birinde rektum tutulumu sonrasında sigmoid kolon ve çekum tutulumu görülmüştür.

Murphy ve arkadaşlarının [4] Amerika’da yaptıkları bir çalışmada genel hasta popülasyonunda hem erkeklerde hem kadınlarda en sık tutulumun rektum, sonrasında sigmoid kolon ve çekum olduğu görülmüştür. Farklı olarak siyahi kadınlarda rektum sonrasında ikinci sıklıkta çekum tutulumu görülürken, Alaskalı kadınlarda ise sigmoid kolon tutulumunun rektum tutulumundan fazla olduğu bulunmuştur.

Wong ve arkadaşlarının [128] Amerika’da Hawaii’de yaptığı çalışmada ise en fazla tutulum sigmoid kolon ve rektosigmoid bileşkede görülmüştür.

Turan ve arkadaşlarının [124] Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde yaptığı bir çalışmada ise hem erkek hem de kadınlarda en sık rektum ve sigmoid kolon sonrasında ise çekum tutulumu olduğu raporlanmıştır.

Diyarbakırlıoğlu ve arkadaşlarının [109] yaptığı çalışmada rektum bölgesi çalışmaya dahil edilmemiş olup KK’de en sık sigmoid kolon tutulmuş sonrasında çekum tutulumu olduğu tespit edilmiştir.

İzbul ve arkadaşlarının [129] Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde yaptığı çalışmada yine benzer şekilde hem kadınlarda hem erkeklerde en sık rektum tutulumu sonrasında sigmoid kolon tutulumu görülmüştür.

Çalışmamızda da hem erkeklerde hem kadınlarda en sık rektum tutulumu sonrasında sigmoid kolon ve çekum tutulumu olduğu görüldü.

KK'de en sık görülen patolojik tanı adenokarsinomdur.

Benedix ve arkadaşlarının [130] Almanya'da yaptığı bir çalışmada hastaların yine büyük çoğunluğunun adenokarsinom olduğu görülmüştür. Sonrasında ise taşlı yüzük hücreli karsinom görülmüştür.

Stewart ve arkadaşlarının [131] ABD 'de yaptığı çalışmada tüm etnik gruplarda erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen KK histolojik subtipinin % 90'ın üzerinde oranla adenokarsinom olduğu bulunmuştur.

İsviçre'de yapılan bir çalışmada da yine KK hastalarında en sık histolojik subtip olarak adenokarsinom gözlenmiştir [132].

Antalya'da yapılmış olan iki çalışmada da KK hastalarında patolojik tanı olarak en sık adenokarsinom sonrasında ise taşlı yüzük hücreli karsinom görülmüştür [133, 134]. Karaca ve arkadaşlarının [135] çalışmasında en sık adenokarsinom görülmüştür.

Çalışmamızda KK hastalarının büyük çoğunluğunun patolojik tanısının, erkek ve kadın cinsiyette diğer çalışmalara benzer şekilde adenokarsinom olduğu görüldü.

Histolojik grade KK hastalarında prognozu belirlemede önemli bir rol oynamaktadır.

Japonya'da Hideki ve arkadaşlarının [136] yaptığı çalışmada KK hastalarında en sık görülen histolojik grade, erkeklerde ve kadınlarda grade 2 iken en az görülen ise grade 3 olarak bulunmuştur.

Amerika'da Columbia ve Atlanta bölgesinde 39 merkezde KK kayıtlarının incelendiği bir çalışmada 50 yaş üstündeki ve altındaki hastalarda en sık grade 2, en az grade 1 görülmüştür [137].

Waheed ve arkadaşlarının [138] yaptığı çalışmada 67 yaş ve üzerindeki KK hastaları incelenmiş ve en sık grade 2, en az grade 1 görülmüştür.

Bayar ve arkadaşlarının [139] Ankara'da yaptığı çalışmada da benzer şekilde KK hastalarında en sık grade 2 görülmüştür.

Karaca ve arkadaşlarının [135] Kayseri'de yaptığı çalışmada KK hastalarında yine en sık grade 2, en az grade 1 görülmüştür.

Çalışmamızda literatür verilerine benzer şekilde en sık grade 2 KK olduğu bulundu.

KK hastaların tedavi seçiminde ve prognozunda önemli olan hastalığın evresidir.

Bu konu ile ilgili Hollanda'da yapılan çalışmada KK kanseri hastalarının % 23'ünün ileri evre metastatik hastalık ile başvurduğu bulunmuştur [140].

Amerika'da Ristvedt arkadaşlarının [141] yaptığı çalışmada KK tanılı hastaların % 19.6'sında başvuru anında ileri evre metastatik hastalık görülmüştür.

Tahran'da yapılmış bir çalışmada ise KK hastalarının % 10.2'sinde, erkeklerin % 7.3, kadınların % 13.8'inde başvuru anında ileri evre metastatik hastalık olduğu raporlanmıştır [142].

Türkiye'de Çakmur ve arkadaşlarının [143] yaptığı çalışmada Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde görülen KK hastalarının % 33.9'u başvuru anında ileri evrede tanı aldıkları bulunmuştur.

Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada KK hastalarının % 26.2'sinde tanı anında metastatik hastalık mevcut olduğu görülmüştür [114].

Topdağı ve arkadaşlarının [144] Erzurum'da yaptığı çalışmada KK'de ileri evre metastatik hastalık % 17.2 oranında görülmüştür.

Çalışmamızda başvuru anında ileri evre metastatik hastalık oranı Hollanda ve Amerika verilerine benzerken Tahran ve Erzurum'daki çalışmaya göre daha fazla, Diyarbakır ve Kuzeydoğu Anadolu Bölgesine göre daha az görülmüştür.

KK hastalarında en sık metastaz yeri karaciğerdir. Karaciğer metastazını takiben akciğer metastazı görülmektedir.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği çalışmasına göre de en sık karaciğer sonrasında akciğer metastazı görüldüğü raporlamıştır [145]. Amerika'da New York'da yapılan çalışmalarda metastatik hastalık tanısı alanlarda en sık karaciğer sonra ise akciğer metastazı olarak tespit edilmiştir [146].

İstanbul'da metastatik KK hastalar üzerinde yapılan çalışmada % 62.2 karaciğer, % 18 akciğer, % 12.2 periton metastazı görülmüştür [109].

Bayoğlu ve arkadaşlarının İzmir'de yaptığı çalışmada da en sık karaciğer metastazı görülürken bunu akciğer ve periton metastazının takip ettiği bulunmuştur [115].

Duraker ve arkadaşlarının [147] çalışmasına göre KK hastalarında en sık uzak metastaz yerinin karaciğer ve ardından periton olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda KK hastalarında başvuru sırasında hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık karaciğer, sonrasında akciğer metastazı görüldü.

KK'de ras mutasyonları ağırlıklı olarak K-ras geninde ortaya çıkar; metastatik kolon kanserlerde K-ras mutasyonu oldukça yüksek oranda bulunmaktadır. Gen içindeki farklı mutasyonların, farklı prognostik etkiler gösterebildiği düşünülmektedir. Kodon 12 veya 13'ü içeren K-ras mutasyonları, çoğu çalışmada bağımsız olarak daha kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir [148]. N-ras mutasyonları, metastatik KK vakalarının %3-5'inde ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda N-ras mutasyonları da kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [149].

Polonya ve Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada K-ras mutasyonu oranı % 32.6 iken erkek ve kadın arasında anlamlı fark bulunmamıştır [150].

İtalya'da Foltran ve arkadaşlarının [151] yaptığı metastatik KK hastalar üzerindeki çalışmasında K-ras-mutant tip % 31.9 bulunmuştur.

Amerika'da Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi tarafından metastatik KK hastaları üzerinde yapılan çalışmada % 48'inde K-ras wild tip, % 42'sinde K-ras

mutant tip görülmüş olup, erkeklerde K-ras mutant % 40.6 iken kadınlarda % 45.9 bulunmuştur [152].

Ürdün Mısır ve Türkiye'nin içinde bulunduğu Orta Doğu ülkeleri içinde yapılan çalışmada KK hastalarında K-ras mutasyonu Ürdün'de % 33.3, Mısır'da % 18.4, Türkiye'de % 34.2 bulunmuştur [153].

Küçüköner ve arkadaşlarının [114] yaptığı çalışmada K-ras mutasyonu bakılan KK hastalarının % 62.5'inin wild tip, % 37.5'inin mutant tip olduğu görülmüş ve sağkalım üzerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda, K-ras mutasyon oranının İtalya, Polonya ve Çek Cumhuriyeti, Orta Doğu ülkelerinde yapılan çalışmalara göre daha fazla görülmekte olduğu Amerika'da yapılan çalışma ile benzer sonuçlar içerdiği bulundu.

CEA seviyesi KK hastalarında yüksek bulunmuştur. CEA nüks oluşumunu diğer testlerden daha önce gösterir. Buna karşın % 30 olguda KK nükslerinde yükselmemektedir [154]. CA 19-9 KK'li hastalarda kullanılmasına rağmen başka gastrointestinal sistem hastalıkları ve adenokarsinomlu hastalarda da yükselebilir [155].

Japonya'da Shibutani [156] ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada KK hastalarının % 38.7'sinde CEA düzeyleri yüksek bulunurken % 9.7'sinde CA 19-9 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yine Japonya'da yapılan diğer çalışmada CA 19-9 düzeyi yüksek olan % 15.4, CEA düzeyi yüksek olan % 31.7 hasta görülmüştür [157].

Wang ve arkadaşlarının [158] Çin'de yaptığı bir çalışmada KK hastalarının % 54.8'inde CEA düzeyleri, % 47.4'ünde de CA 19-9 düzeyleri yüksek bulunmuş. Erkeklerde CEA düzeyi % 59.8'inde, kadınlarda ise % 50'sinde yüksek bulunmuştur. Erkeklerde CA 19-9 düzeyi % 45.3'ünde yüksek, kadınlarda ise % 49.3'ünde yüksek olarak görülmüştür.

Türkiye'de Kayseri'de yapılan bir çalışmada hastaların % 59.6'sında CEA yüksekken, % 47.4'ünde CA 19-9 yüksek bulunmuş [159]. Kocakuşak ve arkadaşlarının [160] yaptığı bir çalışmada ise KK hastaların % 50'sinde CEA değeri, % 29'unda CA 19-9 değeri yüksek bulunmuş. CEA değeri yüksek olan % 21 hastada beraberinde CA 19-9 yüksekliği saptanmıştır.

Çalışmamızda CEA ve CA 19-9 düzeyleri yüksek olan hasta oranı Japonya, Çin ve Türkiye’de yapılan bu çalışmalara göre daha düşük bulundu.

KK tedavisinde cerrahi genellikle ilk tercih olup küratif ve palyatif amaçla kullanılabilir.

Norveç’te yapılan bir çalışmada KK hastalarının % 89’u opere edilirken, % 71.6’sı elektif, % 16.8’i palyatif olarak opere edilmiş olduğu raporlanmıştır [161].

İrlanda’da yapılan bir çalışmada KK hastalarının % 76.6’sı opere edilmiş olup opere edilenlerin % 63’ü elektif, % 37’si palyatif amaçlı opere edilmiş olduğu bulunmuştur [162].

Trabzon’da yapılan bir çalışmada KK nedeni ile cerrahi uygulanan hastaların % 86.2’si elektif, % 13.8’i palyatif olarak opere edildiği görülmüştür [163].

Van’da yapılan bir çalışmada ise cerrahi işlem gören KK hastalarının % 77’si elektif olarak opere edilirken, % 23’ü palyatif amaçlı opere edilmiş [164].

İstanbul’da yapılan bir çalışmada hastaların % 90’ı KK tanısıyla elektif şartlarda, % 7’si palyatif amaçlı opere edilirken % 3 hastaya ise cerrahi bir girişim yapılmamış [160].

Çalışma sonuçlarımız Norveç çalışmasına benzer bulunurken, İrlanda’da yapılan çalışmaya göre palyatif operasyon oranı daha düşük olduğu, Türkiye verilerine göre çalışmamız verileri elektif operasyon yönünden Van çalışmasına benzer, Trabzon ve İstanbul çalışmalarına göre daha düşük oranda olduğu görüldü. Palyatif operasyon yönünden ise Trabzon çalışmasına benzer bulunurken Van çalışmasına göre daha düşük, İstanbul çalışmasına göre daha yüksek oranda olduğu sonucuna ulaşıldı.

KK tedavisinde kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler sağkalım açısından önemli yere sahiptir.

Kumar ve arkadaşlarının [113] Umman’da yapmış olduğu bir çalışmada hastaların % 72’si kemoterapi almış, % 9.8’i kemoterapi endikasyonu olmasına karşın karşın reddettiği bulunmuştur.

İstanbul'da yapılan bir çalışmada KK hastalarının % 75'i endikasyon dahilinde herhangi bir kemoterapi rejimi alırken % 1.2'si endikasyon olduğu halde tedaviyi reddetmiştir [165].

Bizim çalışmamızda kemoterapi alanların oranı Umman'da ve Türkiye'de yapılan çalışmalara benzer bulunurken tedaviyi reddeden hasta oranının yüksek olduğu görüldü.



SONUÇ

KK tarama programlarında ve tedavide sağlanan ilerlemelere rağmen günümüzde hala mortalitesi oldukça yüksek olan kanserlerden biridir. Özellikle gelişmiş ülkelerde oldukça yüksek insidansa sahiptir. Kırsal bölgelerde yaşayanlarda KK insidansı, kentlerde yaşayanlara göre daha düşüktür. Erkeklerde daha fazla görülmekte ve hastaların büyük çoğunluğu 40 yaşın üzerinde tanı almaktadır.

Çalışmamızda KK kadınlara göre erkeklerde daha fazla görüldüğü ve görülme sıklığının 50 yaşından sonra arttığı bulundu. Kadın KK hastalarda obezite oranı daha fazlaydı. Rektosigmoid bölge en sık tutulum yeri ve grade 2 adenokarsinom tanısı en fazla görülen histolojik alt gruptu. Hastalarda en sık görülen evre evre 3 ve karaciğer en sık metastaz tespit edilen organdı.

Obeziteden korunulması ve kanserin görülme sıklığının arttığı 50 yaşından sonra tarama programlarına katılımın artırılması KK önleme ve erken evrede tanı konması açısından önemli olduğu sonucuna ulaşıldı. Rektosigmoid bölge tutulumun fazla olması aslında birçok kanserin fizik muayene ve rektosigmoidoskopi ile tanı konulabilmesi açısından dikkat çekiciydi. İleri evrede tanı kensa bile cerrahi, radyoterapi ve kemoterapideki gelişmelerle elde edilen sonuçlar gün geçtikçe olumlu sonuçlar alınmasında katkıda bulunmakta olduğu görüldü.

Kanserin toplumda dağılımını, risk faktörlerini ve klinik özelliklerini değerlendiren çalışmaların yapılması böylece hastalığa neden olabilecek risk faktörlerini saptayarak bu konuda alınabilecek önlemler konusunda yol gösterici olacaktır. Yüksek tedavi maliyetleri ve prognozun kötü seyrederek ölümle sonuçlanma olasılığı dikkate alınarak buna yönelik daha fazla merkez ve hasta katılımıyla yapılacak prospektif çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna ulaşıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Chmielowski, B. and M.C. Territo, Manual of clinical oncology. 2018: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Gültekin, M. and G. Boztaş, Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014. 43.
3. Choi, Y., et al., Screening for colorectal cancer. Seminars in Oncology, 2017. 44(1): p. 34-44.
4. Murphy, G., et al., Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. International journal of cancer, 2011. 128(7): p. 1668-1675.
5. Arslan, E., F. Özçelik, and Ş. Demirbaş, Obezite ile ilişkili kanser türleri. Anatolian Journal of Clinical Investigation, 2013. 7(3).
6. Tamas, K., et al., Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. Cancer treatment reviews, 2015. 41(8): p. 671-679.
7. Board, P.A.T.E., Colon Cancer Treatment (PDQ®). 2017.
8. Tortora, G.J. and B.H. Derrickson, Principles of anatomy and physiology. 2008: John Wiley & Sons.
9. Slack, W., The anatomy, pathology, and some clinical features of diverticulitis of the colon. British Journal of Surgery, 1962. 50(220): p. 185-190.
10. Cohn, S.M. and E.H. Birnbaum, Colon: anatomy and structural anomalies. Atlas of Gastroenterology, Fourth Edition, 2009: p. 384-388.
11. Hofmann, R.R., Anatomy of the gastro-intestinal tract. The ruminant animal, 1988: p. 14-43.
12. Uzunköy, A., Kolorektal Anatomisi. Türkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics, 2009. 2(3): p. 1-7.
13. Jorge, J.M.N. and A. Habr-Gama, Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus, in The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery, B.G. Wolff, et al., Editors. 2007, Springer New York: New York, NY. p. 1-22.
14. Meyrat, B., Y. Lesbros, and R. Laurini, Assessment of the colon innervation with serial biopsies above the aganglionic zone before the pull-through

- procedure in Hirschsprung's disease. *Pediatric surgery international*, 2001. 17(2): p. 129-135.
15. Library, H.A. *Large And Small Intestine Anatomy Digestive System*. 2016
2016; Available from: <http://humananatomylibrary.com/large-and-small-intestine-anatomy/large-and-small-intestine-anatomy-digestive-system-structure-of-digestive-system/>.
 16. Öner, G.Ö., *Kolon Kanserli Hastalarda Interlökin 21 ve Interlökin32 Gen Ekspresyon Düzeyleri ve Metastaz İlişkisi*. 2014.
 17. Kumar, V., A.K. Abbas, and J.C. Aster, *Robbins Basic Pathology E-Book*. 2017: Elsevier Health Sciences.
 18. Bibbo, M. and D. Wilbur, *Comprehensive Cytopathology E-Book*. 2014: Elsevier Health Sciences.
 19. Gartner, L.P. and J.L. Hiatt, *Color Textbook of Histology E-Book*. 2006: Elsevier Health Sciences.
 20. Göçer, E.M.Ç., F. Ergin, and A. Küçükçetin, *Sindirim Sistemi Modellerinde Probiyotik Mikroorganizmaların Canlılığı*.
 21. Hall, J.E., *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. 2015: Elsevier Health Sciences.
 22. Johnson, C.M., et al., *Meta-analyses of colorectal cancer risk factors*. *Cancer causes & control*, 2013. 24(6): p. 1207-1222.
 23. International Agency for Research on Cancer. www.cruk.org/cancerstats, Ocak 2014.
 24. Shergill, A., R.D. Odze, and F.A. Farraye, *Surveillance and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease*.
 25. Yardley, J.H. and D.F. Keren, „precancer” □ lesions in ulcerative colitis (A retrospective study of rectal biopsy and colectomy specimens). *Cancer*, 1974. 34(S3): p. 835-844.
 26. Munkholm, P., *The incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2003. 18(s2): p. 1-5.
 27. Bond, J.H., *Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps*. *The American journal of gastroenterology*, 2000. 95(11): p. 3053.

28. Aslan, F., G. Turan, and E. Altun, Balıkesir ilindeki kolorektal polipektomi olgularının değerlendirilmesi. *Balıkesir Medical Journal*, 2017. 1(3): p. 104-107.
29. Casciato, D., *Manual of Clinical Oncology Seventh Edition: Original*. 2012: Kevin Don.
30. Fuchs, C.S., et al., A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 1994. 331(25): p. 1669-1674.
31. Yurgelun, M.B., et al., Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(10): p. 1086-1095.
32. Waller, A., S. Findeis, and M.J. Lee, Familial Adenomatous Polyposis. *Journal of pediatric genetics*, 2016. 5(2): p. 78-83.
33. Lynch, H.T., et al., Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nature Reviews Cancer*, 2015. 15(3): p. 181.
34. Heinen, C.D., Mismatch repair defects and Lynch syndrome: The role of the basic scientist in the battle against cancer. *DNA repair*, 2016. 38: p. 127-134.
35. Grady, W.M., Genetic testing for high-risk colon cancer patients1. *Gastroenterology*, 2003. 124(6): p. 1574-1594.
36. Bardou, M., A.N. Barkun, and M. Martel, Obesity and colorectal cancer. *Gut*, 2013. 62(6): p. 933-947.
37. Pais, R., et al., Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2009. 15(41): p. 5141.
38. Ealey, K.N. and M.C. Archer, Elevated circulating adiponectin and elevated insulin sensitivity in adiponectin transgenic mice are not associated with reduced susceptibility to colon carcinogenesis. *International journal of cancer*, 2009. 124(9): p. 2226-2230.
39. Tamakoshi, K., et al., Leptin is associated with an increased female colorectal cancer risk: a nested case-control study in Japan. *Oncology*, 2005. 68(4-6): p. 454-461.
40. Nikiteas, N.I., et al., Serum IL-6, TNF α and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: prognostic implications. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2005. 11(11): p. 1639.

41. Fajas, L., M. Debril, and J. Auwerx, Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: from adipogenesis to carcinogenesis. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2001. 27(1): p. 1-9.
42. Van Blarigan, E.L. and J.A. Meyerhardt, Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(16): p. 1825-1834.
43. McTiernan, A., et al., Effect of a 12-month exercise intervention on patterns of cellular proliferation in colonic crypts: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2006. 15(9): p. 1588-1597.
44. Kaplan, M.A., Zeynep Oruç. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*, 2016. 9(3): p. 45-50.
45. Cheng, J., et al., Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *European Journal of Cancer Prevention*, 2015. 24(1): p. 6-15.
46. Stone, R.A.T., et al., The association of dietary quality with colorectal cancer among normal weight, overweight and obese men and women: a prospective longitudinal study in the USA. *BMJ open*, 2017. 7(6): p. e015619.
47. Baena, R. and P. Salinas, Diet and colorectal cancer. *Maturitas*, 2015. 80(3): p. 258-264.
48. DeSantis, C.E., et al., Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2014. 64(4): p. 252-271.
49. Bogaert, J. and H. Prenen, Molecular genetics of colorectal cancer. *Annals of gastroenterology*, 2014. 27(1): p. 9.
50. Suzuki, H., et al., Biological significance of the CpG island methylator phenotype. *Biochemical and biophysical research communications*, 2014. 455(1-2): p. 35-42.
51. Kaiser, J.C., R. Meckbach, and P. Jacob, Genomic instability and radiation risk in molecular pathways to colon cancer. *PloS one*, 2014. 9(10): p. e111024.
52. Theise, N., et al., WHO classification of tumours of the digestive system. *Hepatocellular Carcinoma*. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH and Theise ND (eds). 4th edition. IARC Press, Lyon, 2010: p. 205-216.

53. Akkoca, A.N., et al., TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2014. 7(9): p. 2828.
54. Akkoca, A.N., et al., TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*, 2014. 7(9): p. 2828-2835.
55. Topuz, E. and F. Aykan, *Sindirimi Sistemi Kanseri*. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1998: p. 373-475.
56. Speights, V., et al., Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *Southern medical journal*, 1991. 84(5): p. 575-578.
57. Moore, J.S. and T.H. Aulet, Colorectal cancer screening. *Surgical Clinics*, 2017. 97(3): p. 487-502.
58. Bibbins-Domingo, K., et al., Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*, 2016. 315(23): p. 2564-2575.
59. Network, N.C.C., *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): colorectal cancer screening. Version 2.2016*. 2017.
60. Smith, R.A., et al., Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015. 65(1): p. 30-54.
61. Robertson, D.J., et al., Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2017. 152(5): p. 1217-1237. e3.
62. Burt, R. and D.W. Neklason, Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology*, 2005. 128(6): p. 1696-1716.
63. Carpelan-Holmström, M., et al., CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer research*, 2002. 22(4): p. 2311-2316.
64. Kaya, H., et al., Çeşitli Malign Hastalıklarında Tümör Göstergeleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology*, 1994. 5(2): p. 120-123.
65. Nicholson, B.D., et al., Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014. 6.

66. Stikma, J., D.C. Grootendorst, and P.W.G. van der Linden, CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*, 2014. 13(4): p. 239-244.
67. Ueno, H., et al., Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *American journal of clinical pathology*, 2007. 127(2): p. 287-294.
68. Van Cutsem, E., et al., Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2014. 25(suppl_3): p. iii1-iii9.
69. Naxerova, K., et al., Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science*, 2017. 357(6346): p. 55-60.
70. Niekel, M.C., S. Bipat, and J. Stoker, Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*, 2010. 257(3): p. 674-684.
71. Benson, A.B., et al., NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2018. 16(4): p. 359-369.
72. Edge, S., American Cancer Society. *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*. 2010, New York: Springer.
73. Sheets, S.S.F., Colon and Rectum Cancer. *Cancer Statistics: Statistical Summaries Homepage*, National Cancer Institute, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>, 2016.
74. Türkoğlu, A., et al., Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler. *Dicle Tıp Dergisi*, 2014. 41(4).
75. Ueno, H., et al., A new prognostic staging system for rectal cancer. *Annals of surgery*, 2004. 240(5): p. 832.
76. Libutti, S.K., et al., Cancer of the colon, in DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology: Tenth Edition*. 2015, Wolters Kluwer Health Adis (ESP).
77. Compton, C., et al., American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *cancer*, 2000. 88(7): p. 1739-1757.

78. Kuzu, M. and D.A.K.K.K. Cerrahi, Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, 2003: p. 427-50.
79. Tzeng, C.-W.D. and T.A. Aloia, Colorectal liver metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2013. 17(1): p. 195-202.
80. Dhir, M. and A.R. Sasson, Surgical management of liver metastases from colorectal cancer. *Journal of oncology practice*, 2016. 12(1): p. 33-39.
81. Yaman, E., U. Coskun, and B. Ozturk, Akciğer Metastazlarında Metastazektominin Rolü.
82. André, T., et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(23): p. 2343-2351.
83. Sargent, D.J., et al., Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(20): p. 3219-3226.
84. Gill, S., et al., Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *Journal of clinical oncology*, 2004. 22(10): p. 1797-1806.
85. Haller, D.G., et al., Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *Journal of clinical oncology*, 2011. 29(11): p. 1465-1471.
86. Board, R.E. and J.W. Valle, Metastatic colorectal cancer. *Drugs*, 2007. 67(13): p. 1851-1867.
87. Mayer, R.J., et al., Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(20): p. 1909-1919.
88. Dai, F., et al., Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clinical drug investigation*, 2013. 33(11): p. 779-788.
89. Sorich, M.J., et al., Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Oncology*, 2014. 26(1): p. 13-21.

90. Qi, W.-X., et al., Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related skin rash: an up-to-date meta-analysis of 25 randomized controlled trials. *Journal of Chemotherapy*, 2014. 26(6): p. 359-368.
91. Wang, Z., et al., Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*, 2014. 70(2): p. 225-231.
92. Grothey, A., et al., Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2013. 381(9863): p. 303-312.
93. Mirnezami, R., et al., Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surgical oncology*, 2013. 22(1): p. 22-35.
94. Watanabe, T., et al., Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology*, 2018. 23(1): p. 1-34.
95. Cantero-Muñoz, P., M. Urién, and A. Ruano-Ravina, Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: a systematic review. *Cancer letters*, 2011. 306(2): p. 121-133.
96. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015. 65(2): p. 87-108.
97. Miller, K.D., et al., Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2016. 66(4): p. 271-289.
98. DeSantis, C.E., et al., Cancer statistics for African Americans, 2016: progress and opportunities in reducing racial disparities. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2016. 66(4): p. 290-308.
99. Chen, W., et al., Cancer statistics in China, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2016. 66(2): p. 115-132.
100. Maddams, J., et al., Cancer prevalence in the United Kingdom: estimates for 2008. *British journal of cancer*, 2009. 101(3): p. 541.
101. Fidaner, C., S. Eser, and D. Parkin, Incidence in Izmir in 1993–1994: first results from Izmir Cancer Registry. *European Journal of Cancer*, 2001. 37(1): p. 83-92.

102. Bozkurt, K., S. Sert bektaş, and N. DOĞRU, Şırnak İlinin Kanser İstatistikleri. Turkish Journal of Pathology, 2011. 27(3).
103. Baş, Y., et al., A study on distribution of cancer cases diagnosed in Çorum. Turkish Journal of Pathology, 2014. 30(2): p. 118-123.
104. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer, 2015. 136(5).
105. Schoen, R.E., et al., Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. Gastroenterology, 2015. 149(6): p. 1438-1445. e1.
106. Liu, S., et al., Incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2011. Chinese journal of cancer research, 2015. 27(1): p. 22.
107. Dahms, S. and A. Nowicki, Epidemiology and results of treatment of colorectal cancer in Poland. Polish Journal of Surgery, 2015. 87(11): p. 598-605.
108. Gemalmaz, A., et al., Aydın merkez ilçede kolorektal kanser taramasına ilişkin bilgi, tutum ve engeller. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 2015. 19(1): p. 37-48.
109. Diyarbakırlıoğlu, C., et al., Kolon Kanserli Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Yanıtı. Istanbul Medical Journal, 2014. 15(4).
110. Parasa, S., K.F. Kennedy, and P. Sharma, Su1693 More Surgery and Less Endoscopic Treatment for Early Stage Malignant Colon Polyps in the USA in the Past Decade-2004-2013. A Detailed Report Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database. Gastrointestinal Endoscopy, 2017. 85(5): p. AB398.
111. Siegel, R.L., et al., Colorectal cancer statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians, 2017. 67(3): p. 177-193.
112. Sharkas, G.F., et al., Colorectal cancer in jordan: survival rate and its related factors. Journal of oncology, 2017.
113. Kumar, S., et al., Colorectal cancer patient characteristics, treatment and survival in Oman–A single center Study. Asian Pac j cancer prev, 2015. 16(12): p. 4853-4858.
114. Küçüköner, M., et al., Kolorektal kanserler: Tek merkez 12 yıllık sonuçları. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2013. 4(2).

115. Bayoglu, I.V., et al., Comparison of first-line bevacizumab in combination with mFOLFOX6 or XELOX in metastatic colorectal cancer. *Journal of BU ON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 2015. 20(2): p. 460-467.
116. Seydao, G., et al., Trends in colorectal cancer by subsite, age, and gender over a 15-year period in Adana, Turkey. *Turk J Gastroenterol*, 2013. 24(6): p. 521-531.
117. Karahalios, A., D.R. English, and J.A. Simpson, Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 2015. 181(11): p. 832-845.
118. Renehan, A.G., et al., Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, 2008. 371(9612): p. 569-578.
119. Murphy, T.K., et al., Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *American journal of epidemiology*, 2000. 152(9): p. 847-854.
120. Moghaddam, A.A., M. Woodward, and R. Huxley, Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2007. 16(12): p. 2533-2547.
121. Hede, P., et al., Influence of BMI on short-term surgical outcome after colorectal cancer surgery: a study based on the Swedish national quality registry. *International journal of colorectal disease*, 2015. 30(9): p. 1201-1207.
122. Poulsen, M. and H. Ovesen, Is laparoscopic colorectal cancer surgery in obese patients associated with an increased risk? Short-term results from a single center study of 425 patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2012. 16(8): p. 1554-1558.
123. Adamowicz, K., M. Wrotkowska, and J.M. Zaucha, Body mass index as a predictor of colorectal cancer. *Przegląd epidemiologiczny*, 2015. 69(4): p. 779-85, 909-12.
124. Yalçın, B.M., et al., İlk kez tanı konan kolorektal kanser hastalarının epidemiyolojik özellikleri. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 2012. 16(4): p. 169-177.
125. Artaç, M., et al., Bevacuzimab May Be Less Effective in Obese Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Journal of gastrointestinal cancer*, 2018: p. 1-7.

126. Wu, X.C., et al., Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender, and age group in the United States, 1992–1997. *Cancer*, 2001. 92(10): p. 2547-2554.
127. Burón Pust, A., et al., Heterogeneity of colorectal cancer risk by tumour characteristics: Large prospective study of UK women. *International journal of cancer*, 2017. 140(5): p. 1082-1090.
128. Wong, J.H., et al., Assessing the quality of colorectal cancer staging: documenting the process in improving the staging of node-negative colorectal cancer. *Archives of Surgery*, 2005. 140(9): p. 881-887.
129. İzbul, T. and M. Müderriszade, KKTC’de kolorektal kanserli olguların retrospektif irdelenmesi Retrospective analysis of colorectal cancers diagnosed at Turkish Republic of Northern Cyprus. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2(1): p. 7-10.
130. Benedix, F., et al., Comparison of 17,641 patients with right-and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2010. 53(1): p. 57-64.
131. Stewart, S.L., et al., A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998–2001. *Cancer*, 2006. 107(S5): p. 1128-1141.
132. Koelzer, V.H., et al., Tumor budding in colorectal cancer revisited: results of a multicenter interobserver study. *Virchows Archiv*, 2015. 466(5): p. 485-493.
133. Goktas, S., et al., Prognostic role of Aurora-A expression in metastatic colorectal cancer patients. *J BUON*, 2014. 19(19): p. 686-91.
134. Süren, D., et al., The role of high mobility group box 1 (HMGB1) in colorectal cancer. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2014. 20: p. 530.
135. Karaca, H., et al., Association of human epidermal growth factor receptor-2 expression and clinicopathological findings in patients with colorectal cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012. 13(12): p. 6221-6225.
136. Ueno, H., et al., New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *The American journal of surgical pathology*, 2012. 36(2): p. 193-201.
137. Fairley, T.L., et al., Colorectal cancer in US adults younger than 50 years of age, 1998–2001. *Cancer*, 2006. 107(S5): p. 1153-1161.

138. Waheed, S., et al., Racial disparities and colorectal cancer survival in older adults with and without diabetes mellitus. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2014. 29(12): p. 1963-1968.
139. Bayar, B., et al., An evaluation of treatment results of emergency versus elective surgery in colorectal cancer patients. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi*, 2016. 32(1): p. 11.
140. Elferink, M., et al., Colorectal carcinoma in the Netherlands: the situation before and after population surveillance. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 2014. 158: p. A7699-A7699.
141. Ristvedt, S.L., S.L. Pruitt, and K.M. Trinkaus, Appraisal of emerging symptoms of colorectal cancer: associations with dispositional, demographic, and tumor characteristics. *Journal of behavioral medicine*, 2014. 37(4): p. 698-708.
142. Fazeli, M.S., M.G. Adel, and A.H. Lebaschi, Colorectal carcinoma: a retrospective, descriptive study of age, gender, subsite, stage, and differentiation in Iran from 1995 to 2001 as observed in Tehran University. *Diseases of the colon & rectum*, 2007. 50(7): p. 990-995.
143. Çakmur, H., et al., Kuzey-Doğu Anadolu Bölgesinde Görülen Kolorektal Kanserlerin Özellikleri. 2015.
144. Topdagi, O. and A. Timuroglu, Eighteen Years' Retrospective Review of Colorectal Cancer Cases in Eastern Population. *The Eurasian journal of medicine*, 2018. 50(1): p. 19.
145. Tournigand, C., et al., FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(2): p. 229-237.
146. Yaeger, R., et al., RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer. *Cancer*, 2015. 121(8): p. 1195-1203.
147. Duraker, N., Z.C. Çaynak, and S. Hot, The impact of primary tumor resection on overall survival in patients with colorectal carcinoma and unresectable distant metastases: A prospective cohort study. *International Journal of Surgery*, 2014. 12(7): p. 737-741.

148. Guinney, J., et al., Modeling RAS phenotype in colorectal cancer uncovers novel molecular traits of RAS dependency and improves prediction of response to targeted agents in patients. *Clinical Cancer Research*, 2014. 20(1): p. 265-272.
149. Schirripa, M., et al., Role of NRAS mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. *International journal of cancer*, 2015. 136(1): p. 83-90.
150. Okulczyk, B., et al., Clinical usefulness of K-RAS mutation detection in colorectal cancer and in surgical margins of the colon. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku (1995)*, 2004. 49: p. 52-54.
151. Foltran, L., et al., Prognostic role of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in advanced colorectal cancer. *Future Oncology*, 2015. 11(4): p. 629-640.
152. Cercek, A., et al., Clinical features and outcomes of patients with colorectal cancers harboring NRAS mutations. *Clinical Cancer Research*, 2017. 23(16): p. 4753-4760.
153. Chan, A.O., et al., Differing DNA methylation patterns and gene mutation frequencies in colorectal carcinomas from Middle Eastern countries. *Clinical cancer research*, 2005. 11(23): p. 8281-8287.
154. Meyerhardt, J.A. and R.J. Mayer. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. in *Seminars in oncology*. 2003. Elsevier.
155. Toylak, E., Kolestazlı olgularda CA 19 9 düzeyinin anlamlılığı nedir. 2009.
156. Shibutani, M., et al., Significance of CEA and CA19-9 combination as a prognostic indicator and for recurrence monitoring in patients with stage II colorectal cancer. *Anticancer research*, 2014. 34(7): p. 3753-3758.
157. Yakabe, T., et al., Clinical significance of CEA and CA19-9 in postoperative follow-up of colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*, 2010. 17(9): p. 2349-2356.
158. Wang, J., et al., Combined detection of preoperative serum CEA, CA19-9 and CA242 improve prognostic prediction of surgically treated colorectal cancer patients. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015. 8(11): p. 14853.
159. Eker, B., et al., Factors affecting prognosis in metastatic colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. 16(7): p. 3015-3021.

160. Kocakuşak, A., et al., Kolorektal Kanserli 45 ve 45 Yaş Altı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni, 2011. 49(3).
161. Sjo, O., et al., Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. Colorectal Disease, 2009. 11(7): p. 733-739.
162. Kelly, M., et al., Factors predicting hospital length-of-stay and readmission after colorectal resection: a population-based study of elective and emergency admissions. BMC health services research, 2012. 12(1): p. 77.
163. Özkan, Ö.F., et al., Bir eğitim ve araştırma hastanesinde kolorektal kanser hastalarının demografik dağılımı ve hastalık özellikleri. Pamukkale Tıp Dergisi, 2012. 5(3): p. 132-135.
164. Özgören, E., et al., Kolorektal kanserlerde tedavi yaklaşımlarımız. Van Tıp Dergisi, 2001. 8(4): p. 124-127.
165. Yücel, B., et al., Rektum Kanserli Olguların Tedavi Ve Sonuçlarının Retrospektif Analizi.

8. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Amsterdam ve Modifiye Bethesda kriterleri

Tablo 2.2. WHO Kolon Kanseri histolojik sınıflaması

Tablo 2.3. Kolon kanseri risk kategorileri

Tablo 2.4. Kolon kanseri tarama stratejileri

Tablo 2.5. Kolon Kanseri TNM sınıflaması (2018)

Tablo 2.6. Kolon kanseri evreleme sistemi (2018)

Tablo 2.7. ECOG Performans Skalası

Tablo 4.1. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve VKİ'ne göre dağılımları

Tablo 4.2. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve yerleşim yerine göre dağılımları

Tablo 4.3. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve patolojik tanılara göre dağılımları

Tablo 4.4. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve evrelere göre dağılımları

Tablo 4.5. Hastaların Tümör Boyutu, Lenf Nodu, Metastaza göre dağılımları

Tablo 4.6. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve RAS mutasyon durumuna göre dağılımları

Tablo 4.7. Kolon kanserli hastaların cinsiyete, CEA ve CA 19-9'a göre dağılımları

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Kolon kanserli hastaların yaş gruplarına göre dağılımları

Şekil 4.2. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımları

Şekil 4.3. Kolon kanserli hastaların 65 yaşa göre dağılımları

Şekil 4.4. Kolon kanserli VKİ'ye göre dağılımları

Şekil 4.5. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve VKİ'ye göre dağılımları

Şekil 4.6. Kolon kanserli hastaların yerleşim yerine göre dağılımları

Şekil 4.7. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve yerleşim yerine göre dağılımları

Şekil 4.8. Kolon kanserli hastaların patolojik tanılarına göre dağılımları

Şekil 4.9. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve patolojik tanılarına göre dağılımları

Şekil 4.10. Kolon kanserli hastaların grade durumuna göre dağılımları

Şekil 4.11. Kolon kanserli hastaların grade ve cinsiyete göre dağılımları

Şekil 4.12. Kolon kanserli hastaların evrelere göre dağılımları

Şekil 4.13. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve evrelere göre dağılımları

Şekil 4.14. Kolon kanserli hastaların metastaz yerlerine göre dağılımları

Şekil 4.15. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve metastaz yerlerine göre dağılımları

Şekil 4.16. Kolon kanserli hastaların ras mutasyon durumuna göre dağılımları

Şekil 4.17. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve ras durumuna göre dağılımları

Şekil 4.18. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve CA 19-9 durumuna göre dağılımları

Şekil 4.19. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve CEA durumuna göre dağılımları

Şekil 4.20. Kolon kanserli hastaların operasyon durumlarına göre dağılımları

Şekil 4.21. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve operasyon durumlarına göre dağılımları

Şekil 4.22. Kolon kanserli hastaların tedavi durumlarına göre dağılımları

Şekil 4.23. Kolon kanserli hastaların cinsiyete ve tedavi durumlarına göre dağılımları



10. KISALTMALAR VE SİMGELER

APC: Adenomatöz Polipozis Koli

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA 19-9: Carbohydrate Antigen

CC: Colon Cancer

CEA: Karsinoembriyojenik antijen

CIMP: CpG Island Methylator Phenotype

CRP: C-reaktif proteinin

DNA: Deoksi ribonükleik asit

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

F18-FDG PET/BT: F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı tomografi

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis

FIT: Fekal hemoglobin immünokimyasal test

FIT-DNA: Fekal hemoglobin immünokimyasal DNA testi

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

5-FU: Florourasil

FOLFOX: Lökoverin, Florourasil, Oksaliplatin

HNPCC: Herediter non-polipozis kolon kanser

İBH: İnflamtuvar barsak hastalığı

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IGFBP-1: IGF bağlanan protein-1

IL: interlökin

IMA: İnferior mezenterik arter

IMV: İnferior mezenterik ven

KK: Kolon Kanseri

MHL1: mutL homolog1

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MMR: Mismatch repair

MSH2: mutS homolog2

MSH6: mutS homolog-6

MSI: Mikrosatellit instabilite

NET: Nöroendokrin tümör

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2

PP/PYY: Pankreatik Polipeptid/ Peptid YY

PPAR- γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

SPARC: Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine

SMA: Süperior mezenterik arter

TNM: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

XELOX: Oksaliplatin, Kapesitabin