



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KOLOREKTAL KARSİNOMLU HASTALARDA TÜMÖR
LOKALİZASYONUNUN, PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE
MUTASYON DURUMUNUN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İdris BABAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KOLOREKTAL KARSİNOMLU HASTALARDA TÜMÖR
LOKALİZASYONUNUN, PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE
MUTASYON DURUMUNUN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İdris BABAT

Tez DanıŐmanı: Uzm. Dr. Hayri POLAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, mesleki gelişimimde büyük emekleri olan, her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm, bilgi birikiminden yararlandığım, sabır ve hoşgörüsünü hiç eksik etmemiş olan klinik şefim ve tez danışmanım sayın Uz. Dr. Hayri POLAT'a,

Tezin her aşamasında engin bilgilerini ve yardımını benden esirgemeyen sayın Doç. Dr. Çiğdem Usul AFŞAR'a,

Çalışmam esnasında, Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde yardımlarından yararlandığım, sayın Uz. Dr. Rıza Umar GÜRSU'ya,

Bilgilerini bizlerle paylaşan, yetişmemiz için katkıda bulunan eğitim sorumlularımız; sayın Doç. Dr. Esmâ GÜLDAL ALTUNOĞLU'na, sayın Doç. Dr. Füsün ERDENEN'e, sayın Uz. Dr. M. Emin PİŞKİNPASA'ya, sayın Uz. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na, sayın Uz. Dr. Ahmet Cüneyt MÜDERRİSOĞLU'na,

Birlikte çalıştığım ve asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden her zaman istifade ettiğim tüm uzmanlarımıza,

Asistanlığım süresince bilgi birikimlerini, tecrübelerini benimle her zaman paylaşırken sabır ve güler yüzlülüğünü hiç eksik etmeyen, yardımlarını hiç esirgememiş olan dostluklarına çok değer verdiğim Uz. Dr. Yağmur BAŞHAN'a ve Uz. Dr. Nurettin COŞKUN'a,

Tezin yazımı esnasında önemli yardımları ve katkıları olan Dr. Ece HAKAN'a ve Dr. Burcu GÜLBAĞCI'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, Dr. Aysel ÜNVER, Dr. Zahide ÖNAL, Dr. Rabia ÖZKABAKÇI ve Dr. Veysel Bilgehan BEZİRHAN başta olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım ve tecrübelerinden faydalandığım Uz. Dr. Burak ALKAÇ'a, Uz. Dr. İlkay GÜLTÜRK'e ve Uz. Dr. Mustafa ÖZEL'e,

Çalışkan ve güler yüzlü hemşire ve hasta bakıcılarımıza,

Her zaman yanımda olan ve kayıtsız şartsız beni destekleyen anneme, babama
ve kardeşime,

Teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji Ve Genel Özellikler	3
2.2. Kolon Anatomisi	3
2.2.1. Caecum (Çekum, Kör Bağırsak).....	4
2.2.2. Colon Ascendens (Çıkan Kolon)	5
2.2.3. Colon Transversum (Transvers Kolon, Enine Kolon)	5
2.2.4. Colon Descendens (İnen Kolon)	5
2.2.5. Colon Sigmoidium (Sigmoid Kolon)	6
2.2.6. Rectum (Rektum).....	6
2.3. Kolon Histolojisi	6
2.4. Etyoloji	8
2.4.1. Diyet.....	8
2.4.2. Obezite	8
2.4.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	9
2.4.4. Ailesel Sendromlar.....	9

2.4.4.1. Ailesel Adenomatöz Polipozis (Famlyal Adenomatöz Polipozis, FAP).....	10
2.4.4.2. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer, HNPCC, Lynch Sendromu)	10
2.4.4.3. Gardner Sendromu	11
2.4.4.4. Turcott Sendromu	12
2.4.4.5. MUTYH İlişkili Polipozis (MAP)	12
2.4.5. Adenomatiz Polipler.....	13
2.4.6. İnsülin Direnci Ve Tip-2 Diyabet Mellitus	13
2.4.7. Pelvik Radyoterapi Öyküsü	14
2.4.8. Akromegali.....	14
2.4.9. Yaş	14
2.4.10. Aile Geçmişi (Soy Geçmiş)	14
2.4.11. Üreterosigmoidostomi.....	15
2.4.12. Sigara Kullanımı	15
2.4.13. Etnisite	15
2.5. Karsinogenez	16
2.6. Klinik Bulgular	18
2.7. Kolorektal Kanserlerde Evreleme	20
2.8. Histopatoloji Ve Makroskopik Görünüm.....	22
2.9. Tümör Yayılımı Ve Metastaz.....	23
2.10. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler.....	23
2.11. Kolorektal Kanserlerden Korunma	24
2.12. Tanı.....	24
2.13. Tarama.....	26
2.14. Takip.....	26

2.15. Kolorektal Kanserlerde Tedavi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. HASTALAR.....	30
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKLAR	59
8. ÖZGEÇMİŞ	66

KISALTMALAR

25(OH)D: 25-Hidroksi Vitamin D

5-FU: 5-Fluorourasil

a.: Arteria (Arter)

A.B.D.: Amerika Birleşik Devletleri

aa.: Arteriae (Arterler)

AJCC: American Joint Committee On Cancer (Amerika Birleşik Kanser Komitesi)

APC: Adenomatiz Polipozis Coli

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CEA: Carcinoembryonic Antigen (Karsiyoembriyonik Antijen)

CIMP: CpG Island Methylator Phenotype (CpG Adası Metilatör Fenotip)

CpG Adaları: Sitozin Guanin adaları (DNA üzerinde, guanin nükleotidinin, sitozin nükleotidini, 3' ucundan 5' ucuna doğru olan yönde, doğrusal bir dizi olarak takip ettiği bölgeler)

DCC: Deleted in Colorectal Carcinoma (Kolorektal karsinomda silinmiş) (İnsanlarda, tümör supresyonunda rol oynayan ve aynı isimli gen tarafından kodlanan bir protein)

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü)

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis

FDG-PET: 18-Florodeoksiglikoz kullanılarak yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi

FOLFİRİ: Folinik Asit, 5-Fluorourasil, Oksaliptatin

FOLFOX: Folinik Asit, 5-Fluorourasil, İrinotekan

GGK: Gaytada Gizli Kan

HNPCC: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser)

IGF-1: Insulin Like Growth Factor-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1)

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue (Mukoza İlikili Lenfoid Doku)

MRG: Magnetik Rezoans Görüntüleme

MSH2: Mutator S Protein Homolog 2 (Bir DNA yanlış eşleşme onarım proteini)

MSH6: Mutator S Protein Homolog 6 (Bir DNA yanlış eşleşme onarım proteini)

MLH1: Mutator L Protein Homolog 1 (Bir DNA yanlış eşleşme onarım proteini)

MUTYH: Mutator Y Homolog geni

MYC: Myelocytomatosis (Myelositomatozis; transkripsiyon faktörlerini kodlayan proto-onkogenlerden oluşan bir gen ailesi)

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

Örn.: Örneğin

SMAD-2: Mothers Against Decapentaplegic Homolog-2 (Drosophila'da keşfedilen, dekapentaplegic geninde mutasyon sonucu oluşan, *dekapentaplejik karşıtı anneler* isimli bir proteinin, insandaki homoloğu olan bir proteindir; aynı isimli gen tarafından kodanır)

SMAD-4: Mothers Against Decapentaplegic Homolog-4 (Drosophila'da keşfedilen, dekapentaplegic geninde mutasyon sonucu oluşan, *dekapentaplejik karşıtı anneler* isimli bir proteinin, insandaki homoloğu olan bir proteindir; aynı isimli gen tarafından kodanır)

TGF- β : Transforming Growth Factor- β (Değişiklik Yapan Beta Büyüme Faktörü)

TNM: Tumor-Node-Metastasis (Tümör-Lenf Nodu-Metastaz)

TP53: Tümör Proteini 53 (p53 proteininin ve bu proteini kodlayan aynı isimli genin, bilimsel olarak kabul görmüş olan ismi)

USG: Ultrasonografi

v.: Vena (Ven)

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

WNT: Memelilerde bulunan int-1 (Integrator complex subunit-1, ints-1) geninin, drosophila'da bulunan (bir sinek türü) Wingless geni ile sekans ve fonksiyon benzerliğine sahip olduğunun saptanmasında sonra, int-1 genine 1991 yılından itibaren verilen isim.



TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: Kolorektal Karsinomlarda Evreleme (L Goldman'dan ve AI Schafer'dan).	21
Tablo-2: Hastaların Genel Özellikleri	34
Tablo-3: Cinsiyetin Genel Sağ Kalıma Etkisi	34
Tablo-4: Tümör Lokalizasyonunun Genel Sağ Kalıma Etkisi	35
Tablo-5: Tümörün Histolojik Derecesinin Genel Sağ Kalıma Etkisi	36
Tablo-6: Tanı Esnasındaki Hastalık Evresinin Genel Sağ Kalıma Etkisi	37
Tablo-7: Lenfovasküler İnvazyonunun Genel Sağ Kalıma Etkisi	38
Tablo-8: Perinöral İnvazyonunun Genel Sağ Kalıma Etkisi	39
Tablo-9: K-Ras Mutasyonunun Genel Sağ Kalıma Etkisi	40
Tablo-10: Tip-2 Diyabet Mellitus varlığının Genel Sağ Kalıma Etkisi	41
Tablo-11: Hastalık Nüksünün/Progresyonunun Genel Sağ Kalıma Etkisi	42
Tablo-12: Cinsiyetin Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	43
Tablo-13: Tümör Lokalizasyonunun Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	44
Tablo-14: Tümörün Histolojik Derecesinin Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	45
Tablo-15: Tanı Esnasındaki Hastalık Evresinin Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	46
Tablo-16: Lenfovasküler İnvazyonunun Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	47
Tablo-17: Perinöral İnvazyonunun Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	48
Tablo-18: K-Ras Mutasyonunun Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	49
Tablo-19: Tip-2 Diyabet Mellitus Varlığının Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	50

ŞEKİLLER

Şekil-1: Cinsiyetin Genel Sağ Kalıma Etkisi	35
Şekil-2: Tümör Lokalizasyonunun Genel Sağ Kalıma Etkisi	36
Şekil-3: Tümörün Histolojik Derecesinin Genel Sağ Kalıma Etkisi	37
Şekil-4: Tanı Esnasındaki Hastalık Evresinin Genel Sağ Kalıma Etkisi	38
Şekil-5: Lenfovasküler İnvazyonun Genel Sağ Kalıma Etkisi	39
Şekil-6: Perinöral İnvazyonun Genel Sağ Kalıma Etkisi	40
Şekil-7: K-Ras Mutasyonunun Genel Sağ Kalıma Etkisi	41
Şekil-8: Ek Hastalık Olarak Tip-2 Diyabet Mellitus Varlığının Genel Sağ Kalıma Etkisi	42
Şekil-9: Hastalık Nüksünün Veya Progresyonunun Genel Sağ Kalıma Etkisi	43
Şekil-10: Cinsiyetin Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	44
Şekil-11: Tümör Lokalizasyonunun Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi .	45
Şekil-12: Tümörün Histolojik Derecesinin Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	46
Şekil-13: Tanı Esnasındaki Hastalık Evresinin Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi.....	47
Şekil-14: Lenfovasküler İnvazyonun Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	48
Şekil-15: Perinöral İnvazyonun Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	49
Şekil-16: K-Ras Mutasyonunun Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	50
Şekil-17: Ek Hastalık Olarak Tip-2 Diyabet Mellitus Varlığının Hastalısız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi	51

ÖZET

Amaç: Gastrointestinal kanalın en sık görülen malign (habis) tümörü olan kolorektal karsinom, Amerika Birleşik Devletleri ve dünyanın bir çok bölgesinde, her iki cinsiyette üçüncü en sık görülen habis tümör ve her iki cinsiyette kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık görülen sebebi olup; ülkemizde de, her iki cinsiyette üçüncü en sık görülen habis tümördür. Son yıllarda, kolorektal karsinomlar, sağ kolon ve sol kolon tümörleri olarak ayrılmakta ve tümör lokalizasyonuna göre prognoz ve sağ kalımda farklılık olduğu düşünülmekte ve son çalışmalarda, sağ kolorektal adenokarsinomlarda, sol adenokarsinomlarla kıyaslandığında, daha kısa süreli sağ kalım izlendiği vurgulanmakta; ancak, bu farklılığın kanıtlanmasını sağlayacak çalışmalar, az sayıda bulunmaktadır. Çalışmamızda, tüm tüm prognostik belirteçler ve genetik parametreler kullanılarak Türkiye'deki popülasyona yönelik bir çalışma yapılması, tümör lokalizasyonu ile sağ kalım arasındaki ilişkinin ortaya konması ve kolorektal karsinomlarda prognostik bir skala belirlenmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, kolorektal karsinom tanısı ile takip ve tedavi edilmiş olan, 18 yaş ve üzeri erişkin, kadın veya erkek cinsiyetine mensup, sağ kolon karsinom tanılı 68 ve sol kolon karsinom tanılı 142 hasta olmak üzere, toplam 210 hasta, çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi görmüş cilt skuamöz hücreli karsinom veya serviks in situ karsinom dışında, bilinen başka bir habis tümörü olan hastalar ile, histopatolojik tanısı olmayan hastalar, çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: 70 kadın, 140 erkek (K/E=1/2) ve 142 sol kolon karsinomu tanılı ve 68 sağ kolon karsinomu tanılı hasta olmak üzere, toplam 210 hasta, çalışmaya dahil edildi. Median yaş, 62,0 olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme sonucu, sağ kolon karsinomlu hastalar ile, sol kolon karsinomlu hastalar arasında, genel sağ kalım süreleri (sağ, 60,5 ay; sol, 47,2 ay) ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süreleri (sağ, 63,7 ay; sol, 46,0 ay) açısından, anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda, sağ kolon karsinomlu hastalar ile, sol kolon karsinomlu hastalar arasında, genel sağ kalım ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süreleri açısından, anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal karsinom, Sağ kalım, Lokalizasyon

ABSTRACT

Aim: Colorectal carcinoma, the most common malignant tumor of the gastrointestinal tract, is the third most frequent malignant tumor, the second most frequent cause of cancer-related deaths in both sexes, in the United States and in many parts of the World (our country included). In recent years, colorectal carcinomas are divided into two as right colon and left colon tumors and it is believed that there is a difference in prognosis and survival according to tumor localization. What is more, recent studies emphasize shorter survival in right colorectal adenocarcinomas compared with left adenocarcinomas; however, there are few studies to prove this difference. In this study, we aimed to organize a study on the population in Turkey to reveal a relationship between tumor localization and survival, and contribute to determining a prognostic scale in colorectal carcinoma by using all available prognostic and genetic markers.

Materials and Methods: A total of 210 patients, 18 years old and over, male and female, 68 of them diagnosed with right colon carcinoma, and 142 patients with left colon carcinoma, were included in the study. Patients treated with other known malignancies, except skin squamous cell carcinoma or cervical in situ carcinoma, and patients without histopathological diagnosis were not included in the study.

Results: In total of 210, 70 women and 140 men (K/E=1/2) which were distributed as 142 left colon carcinoma and 68 right colon carcinoma patients were included in the study. Median age was 62.0 years old. According to the statistical evaluation, there was no significant difference in overall survival (right, 60.5 months; left, 47.2 months) and disease-free / progression-free survival period (right, 63.7 months; left, 46.0 months) between patients with right colon carcinoma and patients with left colon carcinoma.

Conclusion: As a result of our study, there was no significant difference between patients with right colon carcinoma and patients with left colon carcinoma in terms of overall survival and disease free / progression-free survival.

Key Words: Colorectal Carcinoma, Survival, Localization.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal kanalın en sık görülen malign (habis) tümörü olan kolorektal karsinom (1), Amerika Birleşik Devletleri ve dünyanın birçok bölgesinde, her iki cinsiyette üçüncü en sık görülen habis tümör ve her iki cinsiyette kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık görülen sebebi olup (2); ülkemizde de, her iki cinsiyette üçüncü en sık görülen habis tümördür (3). Başlıca risk faktörleri; hayvansal yağdan zengin beslenme, tütün kullanımı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, tütün kullanımı ile Familial Polipozis Coli, Lynch Sendromu, Gardner Sendromu gibi bazı herediter sendromlardır (4).

Kolorektal karsinomlarda semptom ve bulgular; tümörün lokalizasyonu, makroskopik yapısı, tümörün yayılım derecesi ve kanama, perforasyon, tıkanma gibi komplikasyonların oluşumuna göre değişmektedir (5,6). Sağ kolon karsinomlarında karın ağrısı, dispeptik yakınmalar, halsizlik ve karın sağ alt kadranda palpabl kitle ile birlikte, nedeni bilinmeyen demir eksikliği anemisine daha sık rastlanmakta iken, sol kolon karsinomlarında dışkılama güçlüğü, dışkı çapında incelme, kabızlık veya kabızlık sürecini takip eden ishal, distansiyon, kolik tarzda ağrı ve dışkıya bulaşmış rektal kanama, en sık görülen yakınmalardır (5).

Kolon neoplazilerini belirlemede en iyi yöntem, kolonoskopidir ve aynı seansta biyopsi alınıp, polipektomi işlemi de yapılabilir (7). Kolorektal karsinomları için en iyi küratif tedavi, cerrahi rezeksiyondur; adjuvan tedavi olarak veya cerrahi tedavinin uygulanmadığı metastatik hastalıkta, sistemik kemoterapi ve ayrıca rektal tümörlerde, radyoterapi verilmektedir (7).

Son yıllarda, kolorektal karsinomlar, sağ kolon ve sol kolon tümörleri olarak ayrılmakta ve tümör lokalizasyonuna göre prognoz ve sağ kalımda farklılık olduğu düşünülmekte (8, 9) ve son çalışmalarda, sağ kolon yerleşimli kolorektal karsinomlarda, sol kolon yerleşimli kolorektal karsinomlarla karşılaştırıldığında, daha kısa süreli sağ kalım izlendiği vurgulanmakta (10); ancak, bu farklılığın kanıtlanmasını sağlayacak çalışmalar, az sayıda bulunmaktadır.

Çalışmamızda, prognostik belirteçler ve genetik parametreler kullanılarak Türkiye'deki popülasyona yönelik bir çalışma yapılması, tümör lokalizasyonu ile sağ kalım arasındaki ilişkinin ortaya konması ve kolorektal karsinomlarda prognostik bir skala belirlenmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji Ve Genel Özellikler

Kolorektal kanserler, dünya genelinde tüm habis hastalıklar içerisinde, insidans olarak erkeklerde üçüncü, kadınlarda üçüncü ve her iki cinsiyette üçüncü sırada gelmekte olup; dünya genelinde en sık ölüme neden olan habis hastalıklar arasında, erkeklerde üçüncü, kadınlarda üçüncü ve her iki cinsiyette ikinci sırada yer alarak, ciddi bir sağlık sorununa sebep olmaktadır (2). 1990 yılında, yeni vaka sayısı 783.000 (dünya genelinde %9,7), ölüm sayısı 437.000 (%8,4) iken (11); 2012 yılında, bu rakamlar, yeni vaka sayısı için 1,4 milyon ve ölüm sayısı için 693.900 olmuştur (12). Kolorektal kanser, aynı zamanda, gastrointestinal sistemin, açık ara ile, en iyi tedavi edilebilen habis hastalığıdır (13). Kolorektal kanserler, sanayileşmiş batı ülkelerinde (A.B.D., Kanada, Kuzey ve Batı Avrupa ülkeleri ve Yeni Zelanda), Asya, Güney Amerika ve Afrika ülkelerine göre daha sık görülür (14). 1982-1987 yılları arasındaki insidans artışı ile 1998-2002 yılları arasındaki insidans artışını karşılaştıran bir analize göre, Japonya, Çin, Doğu Avrupa ülkelerinde (Çekya, Slovakya) kolorektal kanser insidansı artar iken, gelişmiş ülkelerin çoğunluğunda stabil kalmış ve sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde azalmıştır (15). Erkek ve kadın dağılımı, eşittir (16). Ortalama görülme yaşı, 62'dir. Genç olgularda (40 yaşın altındaki olgularda), genelde distal kolon ve rektum yerleşimli olup, daha agresif davranışlı özellikler gösterme ya da herediter geçişli kolorektal sendromlarından birine sahip olma eğilimindedir (13). Yaşlı kadın hastalarda, medüller tip tümörlerin görülme oranı, daha yüksektir (13, 17). Kolorektal kanserlerin, üçte ikisi sol kolonda; üçte biri sağ kolonda görülmekte olup, %3'ünde, aynı zaman diliminde, birden fazla odakta belirmektedir (18). Proksimal lezyonlar, daha çok; genç yaş, kadın cinsiyet ve mikrosatellit instabilite ile ilişkilidir (19).

2.2. Kolon Anatomisi

Sindirim kanalının ileoçekal birleşim yerinden anüse kadar olan 1,5-2 metrelik bölümü, *intestinum crassum* (kalın bağırsaklar) olarak adlandırılır ve *caecum* (çekum, kör bağırsak), *colon ascendes* (çıkan kolon), *colon transversum*

(transvers kolon, enine kolon), *colon descendes* (inen kolon), *colon sigmoideum* (sigmoid kolon veya pelvik kolon), *rectum* ve *canalis analis* (anal kanal) kısımlarından oluşur. Kalın bağırsaklar, abdominopelvik boşlukta ters U şeklinde konumlanmışlardır (20).

Kalın bağırsakların iç yüzeyinde, *plicae semilunares coli* bulunur. *Caecum* ve *rectum* hariç, kalın bağırsakların yüzeyinde, *appendices epiploicae* olarak adlandırılan, yağ kitleleri vardır. Kalın bağırsaklarda, *tunica muscularis*'in dış longitudinal katmanı, *taenia coli* olarak adlandırılan üç kalın band (*taenia mesocolica*, *taenia omentalis*, *taenia libera*) şeklinde uzanır. *Appendix vermiformis* ve *rectum*'da, *taenia* yoktur. *Taenia* uzunluğu, kalın bağırsakların toplam uzunluğundan azdır; bu nedenle, *taenialar*, *haustra* adı verilen keseleşmeler ortaya çıkarır (20).

Embriyolojik olarak çekum, apendiks ve çıkan kolon ile birlikte, transvers kolonun 2/3 proksimal (sağ) kısmı, orta bağırsak (mid gut) kökenli iken; transvers kolonun 1/3 distal (sol) kısmı ile birlikte inen kolon, sigmoid kolon ve rektum, son bağırsak (hind gut) kökenlidir (21).

2.2.1. *Caecum* (Çekum, Kör Bağırsak)

Caecum, kalın bağırsağın ilk kısmı ve en geniş bölümü (7-7,5 cm genişlikte) olup, sağ *fossa iliaca*'da yer alır. Genellikle, tamamen peritonla kaplıdır ve periton boşluğunda, serbest hareket edebilir (20).

Caecum, posteromedial duvarındaki *papilla ilealis*'te yer alan, *ostium ileale* yolu ile, terminal ileuma bağlanır. Bu deliğin kenarlarındaki iki transvers plika, *valva ileocaecalis* (Bauhin kapağı) şeklinde organize olmuştur. Bu tam gelişmemiş kapak sistemi, çekal içeriğin *ileum*' a geçişini tam olarak önleyemez; bu geri kaçış, esas olarak, peristaltizmin yöneltmesi ile önlenir (20).

Caecum' un arterleri, *arteria (a.) mesenterica superior*'un terminal dalı olan *a. ileocolica*'dan çıkan *a. caecalis anterior et posterior*'dur. Venöz kanı, *vena (v.) mesenterica superior* yolu ile, *v. portae hepatis*'e drene olur (20).

Appendix vermiformis, 0,5-1cm genişliğinde, ortalama 10-12 cm uzunluğunda, içi boşluklu bir eklenti olup, intraperitoneal konumdadır. *Appendix*

vermiformis'in lokalizasyonu değişken olup, çoğunlukla, *caecum*' un arkasında bulunan *recessus retroperitonealis* isimli çıkmazda bulunmaktadır. *Appendix vermiformis*'in submukozal dokusu, yoğun lenfoid doku ile infiltredir (20).

2.2.2. Colon Ascendens (Çıkan Kolon)

Caecum' dan *flexura coli dextra*'ya (*flexura hepatica*'ya) kadar uzanan, en kısa (10-12 cm uzunluğunda) kolon bölümü olup, karın boşluğunun sağ tarafı boyunca uzanır. Ön ve yanlardan peritonla kaplı olan *colon ascendens*, arkada karın arka duvarına yapışıkır (sekonder retroperitonealdir) (20).

Çıkan kolonun arteriyel kanlanması; *a. ileocolica*' nın *r. colicus* (*r. ascendens*) dalı, *a. colica dextra* (*r. ascendens* ve *r. descendens* dalları) ve *a. colica media*'nın *r. dexter* dalı ile sağlanır. Venöz kanı, *v. mesenterica superior* yolu ile, *v. portae hepatis*'e drene olur (20).

2.2.3. Colon Transversum (Transvers Kolon, Enine Kolon)

Transvers kolon, kalın bağırsağın en uzun (40-60 cm, ortalama 50 cm) ve en hareketli (intraperitoneal konumda) bölümü olup, *flexura coli dextra* (hepatik fleksura) ile *flexura coli sinistra* (splenik fleksura) arasında uzanır. Splenik fleksura, *lig. (ligamentum) phrenicocolica* aracılığı ile, diyafragmaa bağlanır (20).

Transvers kolonun arteriyel kanlanması, *a. mesenterica superior*'dan çıkan, *a. colica media* ile sağlanır. Venöz kanı, *v. mesenterica superior* yolu ile, *v. portae hepatis*'e drene olur (20).

2.2.4. Colon Descendens (İnen Kolon)

İnen kolon, splenik fleksuradan pelvis girimine kadar uzanır ve uzunluğu, 25 cm'dir. Pelvis giriminden itibaren, sigmoid kolon olarak uzanır. Çıkan kolonda olduğu gibi, inen kolonun ön, iç yan ve dış yan yüzeyleri peritonla örtülü olduğu halde, arka yüzü, karın arka duvarına yapışıkır (sekonder retroperitonealdir). İnen kolon, arkada, sol böbreğin alt kutbu ile komşudur. Suyun absorpsiyonu ile feçesin kitlesel olarak küçülmesi nedeniyle, inen kolonun çapı yaklaşık olarak 3 cm olup, çıkan kolon ile transvers kolonun çapından daha küçüktür (20).

İnen kolonun arteriyel kanlanması, *a. mesenterica superior'* un *a. colica sinistra* dalı ile sağlanır. Venöz kanı, *v. mesenterica inferior'*a drene olur (20).

2.2.5. Colon Sigmoidum (Sigmoid Kolon)

Sigmoid kolon, S şeklinde, intraperitoneal konumda ve ortalama 40 cm (12-75 cm) uzunluğunda olup, pelvis giriminden S3 (3. sakral vertebra) seviyesine (anüsten 15 cm uzaklığa kadar) kadar uzanır. Bu hizada, rektum ile uzanır (20).

Sigmoid kolon, genellikle uzun bir mezoya sahiptir; bu nedenle, mobildir (20).

Sigmoid kolonun arteriyel kanlanması, *a. mesenterica inferior'*un *arteirae (aa.) sigmoideae* ve *a. rectalis superior* dalları ile sağlanır (20). Venöz kanı, *v. mesenterica inferior'*a drene olur (20).

2.2.6. Rectum (Rektum)

Rektum, S-3 vertebra düzeyinden itibaren, sigmoid kolonun devamı olarak uzanır. Uzunluğu, 10-15 cm'dir. Pelvik iç organların en arkada yer alan rektumun alt bölümü geniş olup, *ampulla recti* olarak adlandırılır. *Ampulla recti'*nin çapı 8-16 cm olmasına rağmen, aşırı dolması durumunda veya atonilerde 16-30 cm genişliğe ulaşır. Rektum, 500-700 ml hacme sahiptir. Rektosigmoid birleşim bölgesi, anüsten, ortalama 15 cm proksimalde bulunur. (20).

Rektumun 2/3 üst (proksimal) bölümü peritonla sarılı olmasına rağmen, 1/3 alt (distal) bölümü, ekstraperitonealdir. Diğer kalın bağırsak bölümlerinin aksine, rektumda mezenter, haustra veya tenya yoktur. Rektum etrafında, perirektal fasya ile sarılı perirektal yağ dokusu bulunur (20).

Rektumun arteriyel kanlanması, *a. mesenterica inferior'*un *a. rectalis superior dalı*, *a. iliaca interna'nın a. rectalis media* ve *a. pudenda interna'nın a. rectalis inferior* dalı ile sağlanır. Venöz drenajı da, benzer şekildedir (20).

2.3. Kolon Histolojisi

Gastrointestinal kanalın tüm bölgeleri, belirli ortak yapısal özelliklere sahiptir. Gastrointestinal kanal lümeni, çeşitli çaplarda olabilen bir tüp ve dört ana

tabakaya - mukoza, submukoza, muskularia, seroza - sahip bir duvardan oluşur. Mukoza, sıklıkla, müköz membran olarak da isimlendirilir (22).

Mukoza tabakası, epitel örtü ile, onun altında bulunan gevşek bağ dokusu özelliğindeki *lamina propria* ve mukoza ile submukozayı ayıran ince düz kas tabakası, *muscularis mucosa*'dan oluşur (22).

Submukoza tabakası, geniş kan ve lenf damarları ile, otonom sinirlerin submukozal (Meissner) ağını içeren, tıkHz bağ dokusundan oluşur (22).

Kalın *muscularis* tabakası, iki veya daha fazla sayıda alt tabaka halinde kümelenmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Kas lifleri, içteki (lümene yakın) tabakada, dairesel; dıştaki tabakada ise, uzunlamasına yerleşmiştir. Kas alt tabakaları arasındaki bağ dokusu, kan ve lenf dokularının yanı sıra, myenterik (Auerbach) sinir ağını da içerir. Myenterik ve submukozal sinir ağları, birlikte, enterik sinir sistemini oluşturur (22).

Seroza tabakası; kan damarları, lenfatikler ve yağ dokusundan zengin, dıştan mezotel ile sarılı, gevşek bağ dokusudur (22).

Kalın bağırsağın mukozasına, bağırsak bezleri nüfuz etmiştir. Bağırsak lümeni ve bağırsak bezleri; su absorpsiyon özelliğine sahip epitel hücreleri (kolonositler), kayganlaştırıcı mukus salgılayan goblet hücreleri ve epitel kök hücrelerinden oluşur (22).

Epitel tabakasının altında bulunan *Lamina propria* tabakası, lenfoid hücreler ve lenfoid foliküller (MALT) açısından zengindir (22).

Kolonun *muscularis* tabakası, uzunlamasına ve dairesel tabakalara sahiptir ve dış tabakanın lifleri, *taenia coli* olarak isimlendirilen, üç ayrı uzunlamasına bant halinde bulunur (22).

Kolonun karın içi bölümü seroza ile kaplı olup, yağdokunun asılı duran küçük kabarıklıkları ile ayırt edilir (22).

2.4. Etyoloji

Kolorektal karsinom riski, hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisi altındadır (23). Kolorektal kanser gelişimine etkisi olduğu düşünülen faktörler arasında; diyet, çevresel faktörler, yaş, özgeçmişte adenom veya karsinom öyküsü, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları olmak üzere diğer predispozan hastalıklar ve aile öyküsünün olması sayılabilir (24). Sigara da, kolonik adenom ve karsinom oluşumunda yer alır ve rölatif risk, toplam maruziyet ve sigara içme süresi ile pozitif korelasyon göstermektedir (23).

2.4.1. Diyet

Bazı çalışmalar, doymuş yağdan zengin, Batı tarzında diyetin kolorektal kanser riskini arttırdığını; meyve ve sebzedden zengin diyetin, kolorektal kansere karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (25). Epidemiyolojik çalışmalar, doymuş yağ tüketimi ile kolorektal kanser insidansı arasında pozitif korelasyona işaret ederken; balık yağı veya zeytin yağı tüketimi ile kolorektal kanser insidansı arasında negatif korelasyona işaret etmektedir (26). Diyetteki lif, gayta hacmini arttırarak, transit hızını arttırır; böylece, intraluminal karsinojenlerle temas, azalmış olur. Lifli gıdalar, bağırsaktaki prokarsinojen sekonder safra asitlerinin konsantrasyonunu azaltırlar. Suda eriyen lifler, nişasta emilimini geciktirerek, insülin düzeyini stabilize eder ve böylece, intestinal tümör oluşumunu engellerler (27).

2.4.2. Obezite

Fiziksel aktivite ve obezitenin kolorektal kanser riski ile olan ilişkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; fiziksel aktivite ile kolorektal kanser riski arasında negatif korelasyon saptanırken, obezitenin, özellikle abdominal yağlanma artışının, artmış kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Beden kitle indeksinin 30'un üzerinde olduğu orta yaş (30-54 yaş arası) yetişkinlerde kolorektal kanser riskinin %50 arttığı ve beden kitle indeksinin 30'un üzerinde olduğu ileri yaş (55-79 yaş arası) yetişkinlerde, kolorektal kanser riskinin 2,4 kat arttığı gösterilmiştir (29).

2.4.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar, muhtemelen inflamasyonun kolorektal dokuda oluşmasına zemin hazırladığı genomik instabilite nedeniyle, artmış kolorektal kanser riski altındadırlar (30). Ülseratif kolitli hastalarda, kolorektal kanser riski, erkek ve kadınlarda eşittir. Tanı esnasındaki yaş ve tanı esnasındaki hastalık yaygınlığı, kolorektal kanser gelişimi için güçlü ve bağımsız risk faktörleridir. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında; pankolitli hastalarda rölatif kolorektal kanser riski 14,8, sol kolon tutulumlu hastalarda 2,8 ve proktitli (rektumla sınırlı hastalıkta) 1,7 olarak görülmüştür (31). Crohn hastaları üzerine yapılan bir çalışmada da, sadece kolon tutulumunun olduğu hastalarda rölatif kolorektal kanser riski 5,6, terminal ileumla beraber kısmi kolon tutulumunun olduğu hastalarda rölatif risk 3,2, sadece terminal ileum tutulumunun olduğu hastalarda 1,0 ve tüm Crohn hastalarında, rölatif risk 2,5 olarak bulunmuştur. Ülseratif kolitte olduğu gibi, Crohn hastalarında da, benzer klinik özellikteki kadın ve erkek hastaların rölatif kolorektal kanser riski, benzer bulunmuştur. 30 yaşından önce Crohn Hastalığı tanısı konan, herhangi bir kolonik tutulumlu hastalarda rölatif kolorektal kanser riski 20,9 olarak değerlendirilmiş olup, 30 yaşından sonra Crohn Hastalığı tanısı alan, herhangi bir kolonik tutulumlu hastalarda rölatif kolorektal kanser riski, 2,2 olarak değerlendirilmiştir (32).

2.4.4. Ailesel Sendromlar

Sporadik kolorektal kanserleri tüm vakaların %80'ini oluşturur; geri kalanlar ise, farklı kalıtsal sendromlara bağlıdır. Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP), Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer, HNPCC), Gardner Sendromu, otozomal dominant olarak kalıtılan hastalıklardır. FAP, ailesel kolorektal kanserlerin %1' inden azını oluştururken, HNPCC, %2-3'ünü oluşturur. MUTYH (MutY Homolog) ilişkili polipozis (MUTYH Associated Polyposis, MAP), otozomal resesif olarak kalıtılan bir sendrom olup, baz onarım geni olan MUTHY geninde bialelik mutasyon sonucu ortaya çıkar ve FAP ile karışabilir (14).

2.4.4.1. Ailesel Adenomatöz Polipozis (Familiyal Adenomatöz Polipozis, FAP)

Familiyal adenomatöz polipozis (FAP), habisleşme potansiyeline sahip çok sayıda (genellikle, 100'den fazla) kolorektal adenomatöz polip ile karakterizedir ve tümör supresör Adenomatöz Polipozis Coli (APC) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar (33). Attenuated FAP, FAP'ın bir alt gurubu olarak kabul edilir ve bu hastalarda kolorektal adenom sayısı, daha düşüktür (genellikle, 100'den az). Semptomlar çocukluk ve adölesan döneminde nadir görülür. Adenomlar, rektal kanama ve anemiye neden olacak kadar büyüyüp çoğalmaya başladıklarında, semptomlar gelişmeye başlar. (34). Genel olarak, kolorektal kanserler, poliplerin ortaya çıkışından 10 yıl sonra gelişmeye başlar. Ekstraintestinal bulgular olarak fibroma, lipoma, epidermoid kist gibi cilt lezyonları ile osteoma gibi tümörler görülebilmektedir (35). Bu hastalarda profilaktik kolektominin, kolorektal kanser gelişimini önlediği ve prognozu önemli ölçüde iyileştirdiği geçmiş yıllarda gösterilmiştir. Kolon ve rektumun endoskopik takibi, mutasyon taşıyıcılarında ve risk altındaki aile bireylerinde 10-12 yaşlarında başlanarak, 2 yıl aralıklarla yapılması tavsiye edilmektedir. Cerrahi sonrası rektumun veya ileal poşun endoskopik takibi yapılmalıdır (34). Kolektomi yapıldıktan sonra, duodenal ampulla tümörleri, önemli bir mortalite sebebi haline gelir ve yaşam boyu üst gastrointestinal sistem izlemi yapılmasını gerektirir (35).

2.4.4.2. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer, HNPCC, Lynch Sendromu)

Herediter nonpolipozis kolorektal kanserin (HNPCC, Lynch Sendromu) genetik penetrasyonu FAP'tan daha az olup, %30-70 arasındadır (36). HNPCC, Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) yanlış eşleşme (mis-match) onarımındaki hatalar sonucu oluşur. Onarım sürecine, çeşitli genler tarafından kodlanan çok sayıda protein katılır. HNPCC' de, bunların bir kısmında mutasyonlar gelişir ve böylece, HNPCC ortaya çıkar. Yakın zamanda MSH2, MSH6, MLH1, PMS1 ve PMS2 genlerindeki mutasyonların, HNPCC oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu genlerden MLH-1 ve MLH-2' deki mutasyonlar, tüm HNPCC vakalarının,

yaklaşık %90'ının sebebidir. Bu mutasyonlar, DNA replikasyon hataları ile ortaya çıkan genetik instabiliteye neden olurlar (14).

HNPCC hastalarında adenom gelişimi, yaklaşık olarak, genel popülasyonla aynıdır; ancak, bu hastaları kolon ve rektumlarında gelişen adenomlar, kısa sürede karsinoma dönüşme eğilimi gösterir (14).

HNPCC, kalıtsal kolorektal kanser sendromlarının en sık görülenidir ve otozomal dominant olarak kalıtılır (37).

Hastalık; proksimal kolon tutulumu predominansı, erken yaşta kolorektal kanser tanısı konması ve çok sayıda primer kanserin yüksek sıklıkta görülmesi ile karakterizedir. HNPCC bulunan ailelerde gözlemlenen kolon dışı tümörler arasında; over, safra kanalı, ince bağırsak, mide, pankreas, ürolojik sistem, meme, larinks kanserleri ile hematopoietik/lenfoid habis tümörler bulunmaktadır (38).

Ortalama kolorektal kanser görülme yaşı, 44'tür. Yaşam boyu kolorektal kanser görülme riski, yaklaşık %50-80'dir (37).

HNPCC tanısında yaygın olarak kullanılan tanı kriterlerinden, Amsterdam II Kriterleri, şunlardır (37):

- 1) En az 3 akrabada, HNPCC ilişkili (kolon, rektum, endometriyum, ince barsak, üreter ya da renal pelvis) karsinom bulunmalı,
- 2) Bu akrabalardan en az biri, 1. derece akraba olmalı,
- 3) En az bir aile ferdinde, 50 yaşından önce kolorektal kanser gelişmiş olmalı,
- 4) En az 2 nesilde kanser gelişmiş olmalı,
- 5) Familyal Adenomatöz Polip (FAP) tanısı, dışlanmış olmalı (37).

2.4.4.3. Gardner Sendromu

Gardner Sendromu da, APC geninde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanan bir FAP fenotipik alt tipidir. Osteoma (özellikle mandibuler), yumuşak doku tümörleri (lipomlar, sebaceöz kistler ve fibrosarkomlar dahil) desmoid tümörler, mezenterik fibromatozis, retinal pigment epitelinin konjenital

hipertrofisi ve fazla diş gibi ekstraintestinal bulguların varlığı ile farklılık gösterir. Gardner Sendromu ve FAP arasındaki farklılıkların; APC mutasyonunun lokalizasyonu, modifiye edici genlerin varlığı ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Gardner Sendromu'nda görülen adenomatöz poliplerin habişleşme potansiyeli, FAP'ta saptananlar ile aynıdır; kolorektal kanser tarama ve tedavi önerileri de, aynıdır (39).

2.4.4.4. Turcott Sendromu

Turcott sendromunun özelliği, kolorektal polipozis ve santral sinir sistemi habiş tümörlerinin kombinasyonunun görülmesidir. Vakaların üçte ikisinden APC genindeki mutasyonlar sorumlu iken, vakaların üçte birinden de, HNPCC'de de mutasyona uğrayan, DNA yanlış eşleşme onarım genlerindeki mutasyonlardır. Santral sinir sistemi bulguları arasında; medulloblastomlar, gliyoblastomlar ve ependimomlar bulunmaktadır (39).

2.4.4.5. MUTYH İlişkili Polipozis (MAP)

MUTYH İlişkili Polipozis (MAP), MUTYH baz eksizyon onarım genindeki bialelik mutasyon nedeniyle oluşur (40). MAP'lı hastalarda, oligopolipozis görülür (polip sayısı, 15'ten fazla; 100'den azdır). Adenomlar, FAP'taki adenolardan daha ileri yaşlarda (45-50 yaş aralığında) ortaya çıkar ve kolon kanserleri, daha çok, sağ kolonda görülür. (14, 39). FAP'ta görülen ekstrakolonik bulgular, daha düşük oranda, MAP'lı hastalarda da görülmekte olup (14), bu bulgular arasında; gastroduodenal polipler, duodenal karsinom, mesane kanseri, cilt kanseri, osteomlar, retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi ve kadın taşıyıcılarda meme ve over kanserleri bulunmaktadır (39).

FAP olmaksızın kolonik polipozis varlığında veya resesif kalıtım gözlemlendiğinde, tanıdan şüphelenilir. Bu vakalarda, MUTYH gen mutasyonları için genetik testler yapılmalıdır (39). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, monoalelik taşıyıcılarda kolorektal kanser gelişimi riski, 3 kat artarken; bialelik taşıyıcılarda kolorektal kanser gelişimi riski, 50 kat artmıştır (41). Heterozigot taşıyıcılarda kolorektal kanser gelişim riskinin, birinci derece akrabalarında

sporadik kolorektal kanser görülen kişilerde kolorektal kanser gelişim riski ile benzer olduğunun saptandığı çalışmalar mevcuttur (42).

Çok sayıda polip gelişmiş olan hastalara, kolektomi uygulanmalıdır. Kolonoskopi taramaları, 18-20 yaşlarında başlamalı ve her 1-2 yılda bir tekrarlanmalıdır. Duodenal polipler in düzenli endoskopik izlemler de, 25-30 yaşlarında başlamalıdır (39).

2.4.5. Adenomatiz Polipler

Mevcut çalışmalar, çoğu kolorektal kanserin, önceden var olan adenomlardan geliştiğini belirtmektedir. Kolorektal kanser riski, adenomların sayısı ile birlikte artmaktadır (En uç örnek olarak, Familial Adenomatöz Polipozis gösterilebilir). Klinik ve morfolojik kanıtlar; adenomların, büyüdükçe, ilerleyici bir biçimde dediferansiye oldukları, displastik hale geldikleri ve daha sonra habisleştikleri izlenimini uyandırmaktadır. Büyüklük veya villöz yapı arttıkça; nükleer atipi, displazi ve in situ veya invaziv kasinom insidansı artmaktadır (43). Tübüler adenomlara göre villöz ve tübülovillöz adenomlarda habis dönüşüm potansiyeli, 8-10 kat daha yüksektir. Habisleşme riski, adenomatöz polibin boyu 1 cm'den küçük iken %1 olup, polip boyunun 2 cm'den büyük olduğu adenomlarda bu risk, %40'a çıkmaktadır (14).

Son zamanlarda, hiperplastik polip kavramı, heterojen bir polipler grubunu temsil etmekte; bu polipler arasında, tırtıklı (serrated) polipler, neoplastik dönüşüm açısından önemli bir risk taşımaktadır. Bu tırtıklı polipler, sadece hiperplastik nodüllerden oluşmamakta; aynı zamanda, tırtıklı adenomlardan ve tırtıklı sesil adenomlardan da oluşmaktadır. Bu polipler, diğer kolorektal adenomlarda yaygın olarak görülmeyen, kendilerine özgü moleküler değişiklikler göstermekte ve muhtemelen, tırtıklı neoplazi yolağı olarak da adlandırılabilen olan, yeni bir yolak vasıtası ile kolorektal karsinoma ilerlemektedir (44).

2.4.6. İnsülin Direnci Ve Tip-2 Diyabet Mellitus

Tip-2 Diyabet Mellitus ve kolorektal kanser için çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili risk faktörleri arasındaki dikkat çekici benzerlik, diyabetin kolorektal kanser riskini arttırabileceğine dair hipoteze neden olmuştur. Kadınlar üzerinde

yapılan geniş bir prospektif çalışmada da, diyabet geçmişi ile kolorektal kanser riski arasında pozitif ilişki gözlemlenmiştir (45). Fare kolon adenokarsinomunun yüksek ve düşük metastaz potansiyeline sahip iki varyantı üzerinde, in vitro olarak yapılan bir çalışmada da, rekombinant teknoloji ile üretilmiş olan insan insülini ve IGF-1'in, metastaz gelişimini uyardıkları gösterilmiştir (46). Bir başka çalışmada da, yüksek kan insülin ve IGF-1 düzeyleri, artmış kolonik neoplazi riski ile ilişkili bulunmuştur (47).

2.4.7. Pelvik Radyoterapi Öyküsü

Bir retrospektif çalışmada, serviks ve uterus habis hastalıkları nedeniyle radyoterapi uygulanmış olan kadınlarda, radyoterapiden 5-30 yıl sonra kolorektal karsinom geliştiği ve hastaların çoğunda, radyasyona bağlı proktokolit nedeniyle kolorektal kanser tanısının konmasının zorlaştığı değerlendirilmiştir (48, 49).

2.4.8. Akromegali

Biyokimyasal olarak kanıtlanmış 129 akromegali hastası ile yapılan prospektif bir çalışmada, akromegali hastalarında, normal popülasyon ile karşılaştırıldığında, kolorektal kanser riskinin 13,5 kat daha yüksek olduğu ve tübülovillöz adenom prevalansının anlamlı olarak yüksek olduğu değerlendirilmiştir. Akromegali hastalarında, rutin kolonoskopi takibi gerekmektedir (50).

2.4.9. Yaş

Kolorektal kanser insidansı, 40 yaş civarında artmaya başlar ve 60-75 yaşlarında en yüksek seviyelere ulaşır (51). Kolorektal kanserlerin %90'ı, 50 yaş ve üzerindeki kişilerde görülür (43).

2.4.10. Aile Geçmişi (Soy Geçmiş)

Sporadik kolorektal kanser görülen kişilerin birinci derece akrabalarında kolorektal kanser riski, 2-3 kat artmaktadır. Adenom veya karsinom erken yaşta geliştiğinde ya da 1'den fazla akrabada karsinom geliştiğinde, bu risk, daha yüksek seviyelere ulaşır (43).

2.4.11. Üreterosigmoidostomi

Üreterosigmoidostomi uygulanan hastalarda, uzun bir süre içerisinde kolorektal kanser gelişimi riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Üreterosigmoidostomi işlemi, çoğunlukla, mesane anomalileri nedeniyle, infantil dönemde uygulanmaktadır; bu da, uzun dönemde takip sorunu oluşmasına sebep olmaktadır (52).

Üreterosigmoidostomi uygulanmış olan 34 hasta ile ilgili yapıla bir çalışmada, üreterosigmoidostomi işlemi uygulandıktan, ortalama 22 yıl sonra kolonik neoplazi (sol kolonda adenom, adenokarsinom veya ağzlaşma bölgesinde ağır displazi) geliştiği ve kolonik neoplazi gelişme oranının %29 olduğu gözlemlenmiştir (52).

Üreterosigmoidostomi uygulanan hastaların fibero sigmoidoskopi ile düzenli olarak takip edilmesi, habisleşme potansiyeline sahip sigmoid kolon lezyonlarının fark edilmesi ve çıkarılması fırsatını sağlar (52).

2.4.12. Sigara Kullanımı

20 yıl veya daha uzun süre ile sigara kullanan kadın ve erkek bireylerde, kolorektal kanser riski artmaktadır. Kolorektal kanser riski; toplam sigara kullanım süresi, günlük kullanılan sigara adedi ve paket/yıl sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Sigara kullanımının bırakılmasıyla, kolorektal kanser riski azalmaya başlamakta ve sigara kullanmadan geçen yıl sayısı arttıkça, bu risk, azalmaya devam etmektedir. En az 20 yıl süre ile sigara kullanmamış olan eski sigara kullanıcılarında, hiç sigara kullanmamış olanlara göre, kanıtlanabilir bir kolorektal kanser risk artışı saptanmamıştır (53). Bir meta analiz çalışmasında da, sigara kullanımı, kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi ile, anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (54).

2.4.13. Etnisite

Kolorektal kanser gelişme riski, Afrika kökenli insanlarda daha yüksek olup; mortalite, Afrika kökenli insanlarda, %32 daha yüksek olmaktadır (55).

2.5. Karsinogenez

Kolorektal karsinogenez üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, kolorektal karsinomlara yol açan moleküler ve genetik değişiklikler kombinasyonunun heterojen olduğu (Örn. Bir grup tümör supresör genlerin kaybına, bir onkogenin mutasyonel aktivasyonunun eklenmesi gibi) ve bu değişikliklerin yıllar içerisinde birikerek kolorektal karsinogeneze neden oldukları belirlenmiştir (1, 14, 56, 57). En az üç adet genetik yolak/genom instabilitesi tanımlanmıştır ve bu yollar; kromozomal instabilite, mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve CpG ada metilasyonudur (14).

Sporadik kolon tümörlerinin yaklaşık %80'inde, klasik adenom-karsinom sekansı (ardışıklığı) söz konusudur (1). Adenom-karsinom ardışıklığındaki en erken mutasyonlar, APC geninde ortaya çıkar. En erken fenotipik değişiklik, *aberant kript oluşumu* olarak bilinir (58).

Kromozomal instabilite, bir tümör supresör gen olan APC geni ile K-Ras proto-onkogeninin mutasyonları sonucu oluşur (14, 59).

Adenomun gelişebilmesi için, APC geninin her iki kopyasının da, mutasyon ya da epigenetik olaylarla inaktive olması gereklidir. APC, WNT sinyal yolağının unsurlarından biri olan β -kateninin, negatif bir regülatörüdür. APC proteini, beta katenine bağlanmak suretiyle, β -kateninin yıkılmasını sağlar. APC'de fonksiyon kaybı olduğunda, β -katenin, birikerek nükleusa geçer ve nükleusta, MYC ve siklin D-1 gibi tanskripsiyon genlerini aktive eder. MYC ve siklin D-1 genleri, hücre proliferasyonundan sorumlu olan genlerdir (1).

APC mutasyonundan sonra, K-Ras mutasyonları başta olmak üzere, bir dizi ek mutasyon meydana gelir (1). K-Ras genindeki mutasyonel aktivasyon, önemli bir proliferatif sinyal kaskadının aktif duruma gelmesine ve apoptozun engellenmesine neden olur; bu durum, adenomatöz tümör hücrelerinin proliferasyon kapasitesinin artmasına sebep olur (1, 60). K-Ras mutasyonu, çapı 1 cm'den küçük olan adenomların, %10'undan azında; çapı 1 cm'den büyük adenomların %50'sinde ve invaziv adenokarsinoların da, %50'sinde bulunmaktadır. Bu durum, K-Ras mutasyonunun, geç dönem olaylarından biri

olduğu düşüncesini desteklemektedir (1). DCC genindeki ekspresyon kaybı veya delesyon, invaziv kolorektal kanser gelişiminde sık olarak görülür. DCC proteini, immünoglobulin ailesine mensup, transmembran bir proteindir ve hücrel büyüme ile apoptozise yön veren bazı ekstraselüler moleküller için reseptör görevi görmektedir (60). Neoplastik progresyonda, TGF- β sinyalizasyonunda efektör olan SMAD-2 ve SMAD-4 proteinlerini kodlayan tümör süpresör genlerde de mutasyon vardır (1). TGF- β , hem proliferasyonu baskılayan etkisi; hem de, proapoptotik etkisi ile, kanser gelişiminin engellenmesinde rol oynar (61, 62, 63). Bu nedenle, TGF- β sinyalizasyonunda efektör olan tümör süpresör genlerin kaybı, kontrolsüz hücrel proliferasyona sebep olur (1). Adenomların geç evrelerinde ve erken dönem invaziv karsinomlarda görülen, TP53 (p53) geninin mutasyonla inaktivasyonu, invaziv kolorektal kanser gelişiminde sıklıkla görülebilmektedir. TP53 geninin inaktivasyonu ile, önemli bir hücre döngüsü kontrol noktası ortadan kalkar ve TP53 bağımlı apoptotik süreçlerin başlaması, engellenir (60).

Diğer bir genom instabilitesi türü, mikrosatellit instabilitesi (MSI) olup; DNA'nın hatalı tamirine bağlı olarak oluşan genom instabilitesidir (14). Mikrosatellit instabilitesi yolağı, DNA yanlış eşleşme tamir genlerindeki mutasyonel kayıplar nedeniyle oluşur. Bu mutasyonlar, çoğunlukla sessizdir; çünkü, mikrostaellitler, tipik olarak, kodlamaya katılmayan bölgelerde lokalizedir (1).

MSI belirlemek için, beş mikrosatellit içeren bir panel kullanılır. Eğer iki veya daha fazla mikrosatellit belirtecinde instabilite izleniyorsa, yüksek frekanslı MSI (MSI-H); beş belirteçten sadece bir tanesinde instabilite izleniyorsa, düşük frekanslı MSI (MSI-L) ve hiçbir belirteçte instabilite izlenmiyorsa, MSI stabil (MSI-S) tümör söz konusudur (14, 64).

Mikrosatellit instabilitenin, flurourasil temelli adjuvan kemoterapi sonrası prognoza etkisinin değerlendirildiği, Evre C kolorektal karsinom tanılı hastalar üzerine yapılan bir çalışmada, MSI pozitif hastalarda izlenen 3 yıllık rekürensiz sağ kalım oranının (%90), MSI negatif hastalarda izlenen 3 yıllık rekürensiz sağ kalım oranından (%43) daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (65). Mikrosatellit instabilitenin, flurourasil temelli adjuvan kemoterapi sonrası prognoza etkisinin

değerlendirilmesi amacıyla, Evre-II ve Evre-III kolorektal karsinom tanılı hastalar üzerine yapılan bir başka çalışmada ise, MSI stabil veya düşük frekanslı MSI izlenen hastaların fluorourasil temelli adjuvan kemoterapiden, genel sağ kalımın düzelmesi açısından, fayda gördüğü; ancak, yüksek frekanslı MSI izlenen hastaların, fayda görmediği gözlemlenmiştir (66).

Kolorektal karsinogenezde, CpG ada metilasyonu, epigenetik bir değişiklik olarak rol oynar. Son çalışmalarda, CpG adası metilatör fenotip (CIMP) olarak da adlandırılan, bu yeni tanımlanmış yolak, çok sayıda CpG adasında eş zamanlı metilasyonlar ile karakterizedir (67). CpG adası metilasyon yolağında, gen ekspresyonunun, epigenetik DNA hipermetilasyonu ile baskılanması söz konusudur (14). Bu baskılanan genler, p16 gibi tümör supresör genler olabileceği gibi (67, 68), MLH-1 gibi DNA yanlış eşleşme tamir genleri de olabilir (69). Ayrıca, Toyota ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, CIMP pozitif kolorektal kanserlerde, CIMP negatif kolorektal kanserlere göre, K-Ras mutasyonunun daha fazla görüldüğü; buna karşılık, CIMP negatif kolorektal kanserlerde, CIMP pozitif kolorektal kanserlere göre, p53 mutasyonunun daha sık görüldüğü saptanmıştır (67).

Kolorektal kanserlerde, çoğu zaman, tanımlanmış bu üç yolaktan birden fazlasında anomali mevcut olmaktadır. CIMP, hem MSI yolaklarıyla; hem de, kromozal instabilite yolakları ile bir arada bulunabilmektedir (14).

2.6. Klinik Bulgular

Kolorektal karsinom, yavaş büyür ve semptomlara neden olacak kadar büyümesi, uzun zaman alır. Semptomlar, lezyonun; anatomik konumuna, tipine, derecesine ve gelişen komplikasyonlara göre değişir (51, 4). Primer hastalıkla ilişkili olarak sık rastlanan belirtiler arasında; anemi olsun ya da olmasın rektal kanama, karın ağrısı ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler yer alır (39, 4). Sistemik hastalığı olan hastalarda; iştahsızlık, kilo kaybı ile birlikte sarılık, ikter ve assit gibi karaciğer işlev bozukluğu ile ilgili belirtiler görülebilir. Assit, aynı zamanda, peritoneal metastazlarda da görülebilir (39).

Dışkı, ileoçekal kapaktan sağ kolona geçerken, diğer kolon kısımlarına göre daha sulu kıvamda olmaktadır; bu nedenle, çekum ve çıkan kolon yerleşimli habis tümörler, obstrüktif semptom görülmeden veya bağırsak alışkanlıklarında fark edilebilir değişiklikler olmaksızın, büyük boyutlara gelebilirler. Sağ kolon yerleşimli habis tümörler, genellikle ülserleşerek; dışkı görünümünde bir değişiklik yapmayan, kronik, gizli kan kayıplarına neden olurlar. Sonuç olarak, çıkan kolonda habis tümör bulunan hastalarda, genellikle; yorgunluk, çarpıntı ve hatta, *angina pectoris* gibi yakınmalar ortaya çıkabilir. Çıkan kolon yerleşimli habis tümörü olan bu hastalarda, ayrıca, demir eksikliği anemisine işaret eden hipokrom, mikrositer anemi varlığı tespit edilmektedir. Tümörler ara sıra kanadığından, rastgele yapılan bir dışkıda gizli kan testi, negatif olarak sonuçlanabilir. Bu nedenle, menapoz öncesi en az iki doğum yapmış kadınlar dışında, herhangi bir yetişkinde açıklanamayan bir demir eksikliği anemisi varlığında, tüm kalın bağırsağın kapsamlı bir şekilde endoskopik olarak görüntülenmesi, zorunlu hale gelir (4).

Dışkı, transvers kolon ve inen kolondan geçerken daha şekilli bir duruma geldiğinden, bu bölgelerde lokalize olan tümörler, dışkının geçişine karşı engel oluşturmakta; bu da, abdominal kramplara, nadiren bağırsak obstrüksiyonuna ve hatta, perforasyona zemin hazırlamaktadır (4).

Rektum lokalizasyonlu kanserlerde en sık semptom, dışkılama sırasında meydana gelen kanamadır. Rektal kanama olması durumunda, görünürde hemoroidal hastalık veya bilinen divertikül hastalığı olması durumunda bile, habis tümör varlığının araştırılması gerekir. Rektum yerleşimli tümörlerde, dışkılama sonrası tam boşalamama hissi veya tenezzüm de görülebilir. Perirektal tutulumlarda, sakral sinir ağı invazyonuna bağlı nöropatik ağrı görülebilir (51, 39).

Rektal kanama ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik gibi erken bulgular, sıklıkla, başka sebeplere bağlanırlar ve kanser ilerleyene dek, sıklıkla göz ardı edilirler (70). Birinci basamak sağlık hizmetleri düzeyinde, belirgin rektal kanama tarif eden 201 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 48 (%24) hastada ciddi hastalık tanısı konmuş ve bu hastaların 26'sında (%13), polip; 13 hastada (%6,5), kolon kanseri ve 9 hastada (%4,5), inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı

konmuştur. Bu nedenle, hekimler tarafından, tüm yetişkin hastalara, belirgin rektal kanama bulgusu olup olmadığının sorulması ve belirgin rektal kanaması olduğunu belirten hastalarda tüm kolon görüntülemesinin yapılması önerilmektedir (71).

Bazı hastalarda; hepatomegali, assit, supraklavikuler lenf bezi büyümesi gibi metastatik hastalıkla ilgili belirtiler, ilk başvuru belirtileri olabilmektedir (51).

2.7. Kolorektal Kanselerde Evreleme

Kolorektal kanser evrelemesi, hem prognozu; hem de, en etkili tedaviyi belirlemede önem taşır (39). Kolorektal kanser evrelemesi, tümörün derinliğine ve lenf nodu veya uzak organ metastazı olup olmamasına göre yapılır. Duke sınıflandırması ve bu sınıflandırmanın Astler-Coller tarafından yapılmış olan modifikasyonunun yerini, bugün, TNM (Tümör-Lenf Nodu-Metastaz) evreleme sistemi almıştır (72).

Tis: Karsinoma in situ mevcut.

Tx: Tümör, saptanamıyor.

T0: Tümör, mevcut değil.

T1: Tümör, submukozal tabaka ile sınırlı.

T2: Tümör, *mucularis propria* tabakasını invaze etmiş; ancak, *muscularis propria* tabakası ile sınırlı.

T3: Patolojik olarak tüm katlar tutulmuş; ancak, seroza invazyonu mevcut değil. Subseroza veya perikolorektal dokuların tutulumu mevcut.

T4a: Tümör, visseral peritonu invaze etmiş.

T4b: Tümör, komşu organ veya dokuları invaze etmiş:

N0: Lenf bezi metastazı yok.

N1a: 1 bölgesel lenf bezi tutulumu mevcut.

N2b: 2 veya 3 bölgesel lenf bezi tutulumu mevcut.

N1c: Bölgesel lenf bezi tutulumu izlenmiyor; ancak, subserozada veya nonperiton dokuda, satellit (uydu) tümöral lezyonlar mevcut.

N2a: 4, 5 veya 6 bölgesel lenf bezinde tümöral tutulum mevcut.

N2b: 7 veya daha fazla sayıdaki bölgesel lenf bezinde, tümöral tutulum mevcut.

M0: Uzak metastaz yok.

M1a: Sadece, 1 tane uzak organda metastaz mevcut.

M1b: Periton tutulumu veya birden fazla uzak organ tutulumu mevcut (39, 72).

Evre-I: T1 veya T2 N0M0

Evre-II: T3 veya T4 N0M0

Evre-III: Herhangi bir T, N1 veya N2, M0

Evre-IV: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1 (73).

Kolorektal kanserler için ayrıntılı evreleme, Tablo-1'de mevcuttur (39).

Tablo-1: Kolorektal Karsinomlarda Evreleme (L Goldman'dan ve AI Schafer'dan) (39)

Evre	Tümör	Nod	Metastaz
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	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

2.8. Histopatoloji Ve Makroskopik Görünüm

Karsinomlar, epitel dokudan köken alan habis tümörlerdir ve bu tümörler, bez (gland) yapısı oluşturdıklarında, adenokarsinom adını alırlar (74).

Kolorektal kanserlerin %95'inden fazlası, adenokarsinom tipindedir (75).

Son WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırmasına göre, kolorektal karsinomların histolojik tipleri, aşağıdakilerdir (76):

- Adenokarsinom,
- Müsinöz Adenokarsinom,
- Taşlı yüzük hücreli karsinom,
- Küçük Hücreli Karsinom,
- Skuamöz Hücreli Karsinom,
- Adenoskuamöz Karsinom,
- Medüller Karsinom,
- İndiferansiye Karsinom (76).

Adenokarsinomlar, oluşturdıkları bez yapılarının görünümü ve diferansiasyonlarına göre derecelendirilir (Grade, histoloik tümör derecesi). Bu ayrıma göre; iyi diferansiye (Grade-I), orta diferansiye (Grade-II) ve az diferansiye (Grade-III) olmak üzere 3 diferansiasyon derecesi mevcuttur. Gland benzeri yapılar, tümörün %95'ini veya daha fazlasını oluşturuyorsa, iyi diferansiye (Grade-I); %50-95'ini oluşturuyorsa, orta diferansiye (Grade-II) ve %5-50'sini oluşturuyorsa, az diferansiye (Grade-III) tümör varlığı söz konusudur. Bez yapıları, tümörün %5'inden azını oluşturuyorsa, indiferansiye adenokarsinom olarak tanımlanır. Müsinöz adenokarsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar, az diferansiye (Grade-III) kolorektal kanserleri arasında yer alırlar (76).

Proksimal kolondaki karsinomlar, çoğunlukla, polipoid ekzofitik kitleler olup; diğer kalın bağırsak kısımlarına göre daha geni çapı olan çekum ve çıkan kolon duvarında lokalizedirler ve nadiren tıkanmaya sebep olurlar. Distal kolon karsinomları ise, daha çok, anüler lezyon olarak gelişirler ve tıkanmaya kadar ilerleyebilen, *peçete halkası* şeklindeki lümen daralmalarına yol açarlar (1).

2.9. Tümör Yayılımı Ve Metastaz

Kolorektal kanserlerde, üç yol aracılığı ile yayılım gerçekleşir ve bunlar; lokal yol, lenfatik yol ve hematogen yoldur. Kolorektal karsinomda, doğrudan invazyon ile, komşu yapılara yayılım görülebildiği gibi; lenfatikler ve kan damarları yolu ile de, uzak organ ve dokulara yayılım izlenebilmektedir (13). Metastatik yayılım, en sık, portal venöz sistem vasıtası ile, karaciğere yönelik gerçekleşir. İkinci en sık metastaz bölgesi, akciğer olmaktadır (76). Diğer sık görülen metastaz bölgeleri; periton ve overlerdir (13). Daha nadir metastaz bölgeleri santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavite olup (13); karaciğer ve akciğer metastazı olmaksızın diğer vücut bölgelerine tümör yayılımına, nadir olarak rastlanmaktadır (76).

2.10. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserlerde en önemli prognostik faktör, hastalığın evresi olup; evre arttıkça, prognoz kötüleşmektedir (77). Evre-I kolorektal kanserlerde 5 yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindeki seviyelere ulaşırken, Evre-II kanserlerde, %80-85; Evre-III kanserlerde, farklı T ve N evrelerine bağlı olarak, %25-75 aralığında olup, Evre-IV kanserlerde, %3'ün altındaki seviyelere inmektedir (78).

Yaş, kolorektal kanserlerde bir diğer prognostik faktördür ve kolorektal kanserler, 40 yaşından genç olgularda, genelde daha agresif davranışlı özellikler gösterme ve herediter geçişli kolorektal sendromlarının komponenti olarak bulunma eğilimindedir (13).

Az diferansiye olmuş tümör histolojisi, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, bağırsak obstrüksiyonu, bağırsak perforasyonu, cerrahi sınırların tümöral doku ile infiltrasyonu ve cerrahi eksizyon öncesi serum Karsinoembriyonik Antijen (CEA) yüksekliği (>5,0 ng/ml) gibi faktörlerin, artmış tümör rekürens riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (79). Spesifik kromozomal delesyon (B-Raf mutasyonu gibi) ve anöploid, prognozu olumsuz yönde etkileyen diğer faktörlerdendir (4).

Yeterli lenf bezi diseksiyonu yapılmaması da, etkilenen bağırsak segmentinin lenfatiklerinde relaps görülmesi açısından risk oluşturarak, prognozu

olumsuz yönde etkiler (14). Yapılan çalışmalarda, eksize edilerek değerlendirilen lenf bezi sayısı arttıkça sağ kalımın iyileştiğini ve 12'den az lenf nodu eksizyonu yapılan hastalarda, prognozun daha olumsuz seyrettiğini ortaya koymaktadır (14, 80).

2.11. Kolorektal Kanserlerden Korunma

Bazı çalışmalar balık yağı, zeytinyağı ve lifli gıdaların tüketilmesi ile kolorektal kanser insidansı arasında negatif korelasyona işaret etmektedir (14, 25, 26, 27). Karotenoid, diğer antioksidanlar, kalsiyum, D vitamini, folik asit ve multivitaminlerden zengin besinlerin, kolorektal kanser riskini azaltabildiğini gösteren epidemiyolojik veriler bulunmaktadır (14).

Serum 25(OH) seviyesi ile kolorektal adenom ve kolorektal karsinom gelişimi riski arasında negatif korelasyonun tespit edildiği çalışmalar mevcuttur (14, 81, 82, 83).

Hayvan çalışmaları ve çok sayıda epidemiyolojik çalışma, bazı nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların, adenomatöz polip oluşumuna karşı kemopreventif (kimyasal olarak engelleyici) etkisini ortaya koymuştur. Bu nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar; asetil salisilik asit (aspirin), sulindak ve piroksikamdır (14). Ayrıca, FAP tanılı hastalarda, sulindak kullanımının, total kolektominin yerini tutamamakla birlikte, polip sayısını azalttığı ve polip çapını küçülttüğü saptanmıştır (84).

2.12. Tanı

Kolorektal kanser tanısı; öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bulguların akılcı bir şekilde bir arada değerlendirilmesi ile konur (39).

Öyküde; önceden tanı konmuş adenomatöz polip veya kolorektal kanser öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve birinci derece akrabalarda kolorektal neoplazi öyküsü bulunabilir (39).

Fizik muayenede, rektal tuşe vasıtası ile, distal yerleşimli bir rektum tümörü, tümörün rektal yayılımı veya tümörün pelvise yayılımı (Blummer Rafi)

palpe edilebilir. Ayrıca, fizik muayenede; supraklavikuler lenf adenomgali, umbilikal kitle (Rahibe Mary Joseph nodu), ikterik cilt görünümü, hepatomegali, assit gibi, metastatik hastalıkla ilişkili bulgular saptanabilir (39).

Laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesinde, demir eksikliği anemisi, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi bulgular, kolorektal kanser tanısına yönlendirici bulgular olabilir. Gaytada Gizli Kan (GGK) testinden yararlanılabilir; ancak, ilerlemiş hastalığı olan vakaların, sadece %40-80'inde GGK pozitifliği saptanabileceği unutulmamalıdır (39). Serum CEA seviyesi, kolorektal kanser tanısı konmuş hastada preoperatif dönemde, prognoz belirteci olarak yararlanılabilen bir test olabilir (79); ancak, artmış serum CEA seviyesi, tanı koymak amacıyla güvenilir bir test olarak değerlendirilmemektedir (39).

Kolonoskopi; GGK testi pozitif olan, açıklanamayan demir eksikliği anemisi veya kolorektal kanser şüphesi oluşturan öykü ve fizik muayene bulguları olan tüm hastalarda tercih edilecek olan yöntemdir. Kolonoskopi; her boyuttaki tümöral lezyonun, hem tespit edilmesini, hem de eksizyon ile çıkarılmasını sağlaması; böylece, hem tedavi, hem de histopatolojik değerlendirme olanağı sağlaması açısından, baryumlu grafi görüntülemelerine göre avantaj sağlar (39).

Kolon kanserlerinin genellikle, portal venöz sistem yoluyla karaciğer yayılımı yapması ve rektum kanserlerinin de genellikle, sistemik venöz dolaşım ve lenfatik drenaj vasıtası ile akciğere metastaz yapmaları nedeniyle, preoperatif evreleme amacıyla; ön-arka ve yan akciğer grafisi, Toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi), Tüm Batın ve Pelvis BT veya MRG yapılmalıdır (14).

Rektal USG; rektum kanserlerinin doğru bir şekilde lokal evrelemelerinin yapılmasının yanı sıra, lokal rezeksiyon veya alt anterior rezeksiyon sonrası rektal kanser rekürensizliğinin tespit edilmesinde hassas olması açısından, BT'ye göre avantajlıdır (39). Rektal kanserlerin isabetli bir şekilde preoperatif evrelendirilmelerinde, MRG'nin etkili bir yöntem olduğu gösterilmiş olup; mezorektal yağ planlarını ve perirektal lenf nodlarını değerlendirerek preoperatif evrelemenin doğruluğunu arttırmak üzere, pelvik MRG'den yararlanılabilir (14, 85).

2.13. Tarama

Kolorektal kanser tarama programları, asemptomatik hastalarda lokalize ve yüzeysel kanserlerin daha erken saptanmasının, cerrahi iyileşme oranını artırması nedeniyle uygulanmaktadır. Kolorektal kanser tarama programları, özellikle, birinci derece akrabalarında kolorektal neoplazi bulunan kişiler için önemlidir (4).

Erken lezyonların %60'ının rektosigmoid bölgede olması nedeniyle, proktosigmoidoskopi, bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır. Fleksibl fiberoptik sigmoidoskopi ile, kolonun, anal girişten itibaren, 60 cm'ye kadar görüntülenmesi sağlanmakta; ancak, kolonun proksimal bölgeleri, taranamamaktadır (4).

Gaytada Gizli Kan (GGK) testi, tarama amacıyla yararlanılan ucuz ve invaziv olmayan bir yöntemdir; ancak, kolorektal kanser tanısı belgelenmiş hastaların yaklaşık yarısından, GGK testinin negatif olarak sonuçlandığı saptanmıştır. Bununla birlikte, GGK testi pozitif olarak sonuçlanan hastada, kolonoskopi veya baryumlu grafi ile kolon taramasının yapılması gerekmektedir (4).

Günümüzde, hem Amerika Kanser Birliği; hem de Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, kişisel veya ailevi kolorektal polip ya da kolorektal kanser öyküsü olmayan bireyler için, 50 yaşından itibaren; yıllık GGK testi ile birlikte 5 yılda bir sigmoidoskopi veya 10 yılda bir kolonoskopi yapılmasını önermektedir (4).

2.14. Takip

Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu tarafından, yüksek riskli primer tümörlerin rezeksiyonunun ardından, 3 yıl boyunca, her yıl Toraks ve Batın BT takibi yapılması ve rektal tümörlerin eksizyonu sonrası, Toraks ve Batın BT görüntülemeleri ile birlikte Pelvik BT'nin uygulanması önerilmektedir (39).

Kolonoskopi, 3. yılda uygulanmalı ve her 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Radyoterapi uygulanmamış olan rektum kanseri olgularında, fleksibl sigmoidoskopi önerilmektedir (39).

Serum Karsinoembriyonik Antijen (CEA) seviyesi, rezeksiyondan sonra en az 3 yıl boyunca, her 3 ayda bir ölçülmek suretiyle, takip edilmelidir (39).

Rezeksiyon işleminden sonraki 3 yıl boyunca, her 3-6 ayda bir fizik muayene ile değerlendirme yapılmalı; 3 yıldan sonra, en az 2 yıl boyunca, yılda iki defa fizik muayene ile değerlendirme yapılmalıdır (39).

2.15. Kolorektal Kanserlerde Tedavi

Lokalize kolorektal kanserin primer tedavisi, cerrahi eksizyon ile; etkilenmiş bağırsak segmenti, komşu mezenter ve lenf nodlarının çıkarılmasıdır (14). Semptomatik olmayan, primer tümöral dokusuna yönelik operasyon geçirmemiş Evre-IV olgularda, bağırsak tıkanması gelişme riski, kanama veya diğer komplikasyonlar söz konusu değil ise, cerrahi eksizyona gerek yoktur; bu hastalarda, sistemik kemoterapinin daha uygun olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (14, 86).

Rezeksiyon uygulanmış olan Evre-I kolorektal kanserli hastalarda, tam tedavi oranları yüksektir ve sistemik kemoterapiyle, daha fazla yükselmez. Evre-II kolorektal kanserli hastalarda relaps riski daha yüksek olup, 5-FU (5-Fluorourasil) ve lökovorin ile tedavi edilmiş olan Evre-II kolorektal kanserli hastalarda, üç yıllık hastaliksız sağ kalım oranı, %3 oranında düzeltilmiştir (39). Evre-II kolorektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi konusu tartışmalı olup; genellikle, relaps için yüksek riskli (lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon pozitifliği, T4 evresindeki tümör invazyonu, 12'den az sayıda lenf nodu disseke edilmesi, bağırsak tıkanıklığı veya perforasyonu gibi özellikleri olan) Evre-II kolorektal kanserli hastalarda, genellikle kemoterapi uygulanır (39, 79). Bununla birlikte, yüksek rekürens riski nedeniyle, Evre-III kolorektal kanserli hastalar ile; perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, az diferansiye tümör histolojisi gibi ek tümör özellikleri olan seçilmiş Evre-II kolorektal kanserli hastalarda, adjuvan kemoterapinin önerildiği çalışmalar mevcuttur (80, 87).

Evre-III kolorektal kanserli tüm hastalarda, adjuvan sistemik kemoterapi uygulanır; bu hastalarda standart tedavi, FOLFOX rejimidir ve uzun dönemli sağ kalım oranını, belirgin olarak düzeltir (39).

Rektum karsinomu olan Evre-II ve Evre-III hastalarda, pelvik radyoterapi uygulanması, rekürens riskini %20-25 oranında azaltmaktadır. Diğer kolon bölgelerinde lokalize olan kanserlerde ise, radyoterapi, etkili değildir (4).

Kür şansı olmayan metastatik kolorektal kanserli hastalarda, tek başına destekleyici tedavi ile, en iyi koşullarda, medyan sağ kalım süresi, 6 aydır; ancak, sistemik kemoterapi ile bu süre, 2 yıla uzatılmıştır (39).

İlerlemiş kolorektal kanseri olan hastalarda, 5-FU'nun lökovorin (folinik asit) ile eş zamanlı olarak uygulanması, 5-FU etkinliğini arttırmakla birlikte, sağ kalıma etkisi, minimaldir (4). Lökovorin, muhtemelen, 5-FU'nun hedef aldığı enzim olan, timidialt sentaza 5-FU'nun bağlanmasını arttırmak suretiyle etkinlik artışı sağlamaktadır (14).

Bir platin analogu olan oksaliplatin, başlangıç tedavisinde 5-FU ve lökovoine eklendiğinde (FOLOFX rejimi), yanıt oranını arttırmaktadır (4).

Bir DNA Topoizomeraz-I inhibitörü olan irinotekan, 5-FU tedavisine rağmen hastalığında progresyon gerçekleşmiş olan hastalarda, destekleyici bakıma kıyasla, sağ kalım süresini arttırmaktadır (FOLFİRİ rejimi) (4).

İlerlemiş kolorektal kanserli hastalarda, EGFR'yi (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörünü) hedef alan monoklonal antikorlar olan, setüksimab ve paninitumabın, tek başlarına, hastaların küçük bir kısmında fayda sağladığı gösterilmiştir (4). Setüksimab ve paninitumab, kemoterapi ile birlikte, en azında, progresyonsuz sağ kalımı iyileştirmek amacıyla kullanılırlar (39). Setüksimab, irinotekan içeren rejimle eş zamanlı olarak uygulandığında, daha önce irinotekan direnci gelişmiş hastalarda, bu direnci azaltmak suretiyle, terapötik sinerji oluşturmaktadır. Hem setüksimab, hem de paninitumab, sivilce benzeri döküntü oluşmasına yol açabilmektedir; döküntülerin varlığı ve şiddeti, anti-tümör etkinlik ile pozitif korelasyon halindedir (4). Bu monoklonal antikorlar, K-Ras mutasyonu pozitif olan hastaların yaklaşık %40'ında etkili değildir; bu yüzden, kullanımları, K-Ras mutasyonu negatif olan hastalarla sınırlıdır (4, 39).

Bevasizumab, tümöral damar oluşumunda önemli bir yet tutan VEGF'yi (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünü) hedef alarak etkinlik gösteren bir

monoklonal antikordur. Bevasizumabın, kolorektal kanser tedavisinde, tek başına etkinliği, belirgin derecede düşüktür; ancak, FOLFİRİ veya FOLFOX rejimleri ile eş zamanlı olarak uygulandığında, progresyonsuz sağ kalımın artmasını sağlar. Günümüzde, A.B.D.'de, Bevasizumab ile birlikte uygulanan FOLFOX veya FOLOFİRİ rejimi, ilerlemiş kolorektal kanser hastalığı olan bireylerde, birinci sıra tedavidir (39). Bevasizumab kullanımına bağlı olarak, hipertansiyon, proteinüri görülebilmekte ve tromboembolik olay riski artmaktadır (4).

EGFR Tirozin Kinaz inhibitörleri olan Erlotinib ya da Sunitinib, kolorektal kanser tedavisinde etkili olarak değerlendirilmemektedir (4).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif kesitsel gözlemsel çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı alınarak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne 01/01/2010 ile 31/12/2016 tarihleri arasında başvurarak takip ve tedavi edilmiş olan, kolorektal kanser tanılı hastalar ile yapılmıştır.

3.1. HASTALAR

Çalışma için gerekli olan asgari hasta sayısı, %95 güven aralığı ve %80 güç yeterliliği kriter alınarak hesaplandı. Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde kolorektal karsinom tanısı ile takip ve tedavi edilmiş, 18 ve üzeri yaşta, kadın veya erkek cinsiyetine mensup, 142 sol kolon yerleşimli tümörü olan ve 68 sağ kolon yerleşimli tümörü olan hastalar olmak üzere, toplam 210 hasta dahil edildi. Tedavi görmüş deri skuamöz hücreli karsinom veya serviks in situ karsinom dışında, bilinen başka bir habis tümörü olan hastalar, histopatolojik tanısı olmayan hastalar ve 6 aydan uzun süre ile poliklinik takibi olmayan hastalar, çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu, histolojik tümör derecesi, tanı esnasındaki hastalık evresi, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı ek hastalık olarak Tip-2 Diyabet Mellitus varlığı, K-Ras mutasyon durumu, genel sağ kalım süreleri, Evre I ve Evre II hastalar için, hastalısız sağ kalım süreleri ile Evre-III ve Evre-IV hastalar için progresyonsuz sağ kalım süreleri, takip ve tedavi sırasında nüks (Evre-I ve Evre-II hastalarda) veya progresyon (Evre-III ve Evre-IV hastalarda) gelişip gelişmediği bilgisi ve hastaların, çalışmaya dahil edildikleri tarih itibarı ile hayatta olup olmadıkları bilgisi; poliklinik takip dosyalarından, hastane otomasyon sisteminden ve ölüm bildirim sisteminden elde edilerek, kaydedildi.

Genel sağ kalım süresi, histopatolojik tanının konduğu tarih ile hastanın ölüm tarihi veya hasta hayatta ise, en son poliklinik kontrol tarihi arasındaki süre

olarak, ay cinsinden hesaplanıp kaydedildi. Hastaliksiz/progresyonsuz sağ kalım süresi, histopatoloik tanının konduğu tarih ile, ilk defa nüks veya progresyonun geliştiğinin tespit edildiği görüntüleme (BT, MRG, FDG-PET gibi) tarihi ya da nüks veya progresyon gelişmemişse, en son poliklinik kontrol tarihi arasındaki süre olarak, ay cinsinden hesaplanıp kaydedildi. Hastalar, 01/12/2017-05/02/2018 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilmiş olup; hastaların hayatta olup olmadıkları ile ilgili bilgileri, poliklinik takip durumları ile ilgili bilgileri ve nüks veya progresyon durumları ile ilgili bilgileri, bu tarih aralığı baz alınarak değerlendirildi. Çekum ve çıkan kolon lokalizasyonlarındaki tümörler, sağ kolon tümörleri; inen kolon, sigmoid kolon, rektosigmoid birleşim bölgesi ve rektum lokalizasyonlarındaki tümörler de, sol kolon tümörleri olarak kaydedildi. Birçok çalışmada transvers kolon lokalizasyonlu tümörü olan hastalar dahil edilmediği için, bu çalışmada da, transvers kolon (hepatik ve splenik fleksuralar dahil olmak üzere) lokalizasyonlu tümörü olan hastalar, çalışmaya dahil edilmedi. Tümör Histolojik dereceleri, patolojik inceleme sonuçlarında çoğunlukla yüksek dereceli ve düşük dereceli (high grade ve low grade) olarak kaydedildiği için, çalışmamızda da; Grade-1 (iyi diferansiye) grade-2 (orta diferansiye) tümörler, düşük dereceli; grade-3 (kötü diferansiye) tümörler de, yüksek dereceli tümörler olarak kaydedildi. B-Raf ve N-Ras mutasyon analizi yapılmış olan hastalar, istatistik değerlendirme yapılamayacak kadar az sayıda olduğundan, B-Raf ve N-Ras mutasyon durumunun prognoza etkisi değerlendirilemedi. Adenokarsinom dışındaki diğer histolojik tipte tümörü (medüller adenokarsinom, küçük hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz hücreli karsinom gibi) olan hastalar, istatistik değerlendirme yapılamayacak kadar az sayıda olduğundan, sadece, adenokarsinom tanılı hastalar, çalışmaya dahil edildi; bu nedenle, tümör histolojik tipinin prognoza etkisi değerlendirilemedi. Tanı esnasında Evre-IV olan hastaların büyük bir kısmı, opere edilmemiş (inoperabl) olduklarından, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon ile ilgili bilgileri kaydedilemedi. K-Ras mutasyon analizi yapılmamış olan hastalar ile, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon değerlendirilmesi yapılamamış olan hastaların varlığı nedeniyle, çok değişkenli analiz yapılamadı.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip olup hariç tutulma kriterlerine sahip olmayan hastalar, başvuru sırasına göre seçildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı, kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Sağ kalım analizinde Kaplan Meier (Log-Rank) analizi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya, 18 ve üzeri yaşta, kadın veya erkek cinsiyetine mensup, 142 (%67,6) sol kolon yerleşimli tümörü olan ve 68 (%32,4) sağ kolon yerleşimli tümörü olan hastalar olmak üzere, toplam 210 hasta dahil edildi. Çalışmada, 70 (%33,3) kadın; 140 (%66,7) erkek hasta yer aldı (K/E=1/2). Hastaların medyan yaşı, 62,0 (min.-maks. 20-83) olarak tespit edildi. Histolojik tümör derecesi düşük olan hasta sayısı, 162 (%77,1); tümör histolojik derecesi yüksek olan hasta sayısı, 48 (%22,9) olarak saptandı. Tanı esnasındaki tümör evresi, hastaların 13'ünde (%6,2), Evre-I; hastaların 63'ünde (%30,0), hastaların 50'sinde (%23,8), Evre-III ve hastaların 84'ünde (%40,0), Evre-IV olarak tespit edildi. Lenfovasküler invazyon pozitif olan hasta sayısı, 77 (%36,7); lenfovasküler invazyon negatif olan hasta sayısı, 99 (%47,1) olarak tespit edildi ve hastaların 34'ünde (%16,2), inoperabilite nedeniyle, lenfovasküler invazyon değerlendirilemedi. Perinöral invazyon pozitif olan hasta sayısı, 43 (%20,5); perinöral invazyon negatif olan hasta sayısı, 133 (%63,3) olarak tespit edildi ve hastaların 34'ünde (%16,2), inoperabilite nedeniyle, perinöral invazyon değerlendirilemedi. Hastaların 33'ünde (%15,7), K-Ras mutasyonu pozitif; hastaların 37'sinde (%17,6), K-Ras mutasyonu negatif olarak tespit edildi ve 140 (%66,7) hastada, K-Ras analizi yapılmadığı için, değerlendirme yapılamadı. Hastaların 34'ünde (%16,2), ek hastalık olarak Tip-2 Diyabet Mellitus tanısı mevcut iken, hastaların 176'sında (%83,8), ek hastalık olarak Tip-2 Diyabet Mellitus saptanmadı. Takip esnasında nüks (Evre-I ve Evre-II hastalarda) veya progresyon (Evre-III ve Evre-IV hastalarda) açısından değerlendirildiğinde, hastaların 75'inde (%35,7), takipleri esnasında nüks veya progresyon geliştiği; buna karşılık, hastaların 135'inde (%64,3), nüks veya progresyon gelişmediği saptandı. Hastaların 124'ününün (%59,0), çalışmaya dahil edildikleri tarih itibarı ile hayatta oldukları; buna karşılık, hastaların 86'sınının (%41,0), çalışmaya dahil edildikleri tarih itibarı ile, hayatını kaybettiği tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların genel özellikleri, Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-2: Hastaların Genel Özellikleri

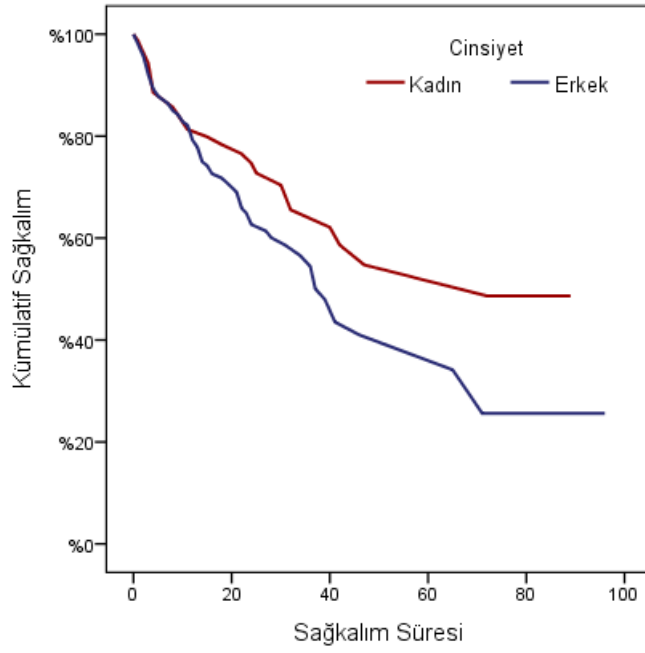
	Min-Mak	Median	Ort.±s.s./n-%
Yaş	20 - 83	62.0	61.0 ± 10.9
Cinsiyet	Kadın		70 33.3%
	Erkek		140 66.7%
Tümör Lokalizasyonu	Sağ		68 32.4%
	Sol		142 67.6%
Histolojik Grade	Düşük		162 77.1%
	Yüksek		48 22.9%
Tanı Esnasındaki Evresi	Evre I		13 6.2%
	Evre II		63 30.0%
	Evre III		50 23.8%
	Evre IV		84 40.0%
Lenfovasküler İnvazyon	Yok		99 47.1%
	Var		77 36.7%
	Bilgi Yok		34 16.2%
Perinöral İnvazyon	Yok		133 63.3%
	Var		43 20.5%
	Bilgi Yok		34 16.2%
K-Ras Mutasyonu	Yok		37 17.6%
	Var		33 15.7%
	Bilgi Yok		140 66.7%
Ek Hastalık Olarak Tip-2 DM	Yok		176 83.8%
	Var		34 16.2%
Nüks veya Progresyon	Yok		135 64.3%
	Var		75 35.7%
Son Durum	Yaşıyor		124 59.0%
	EX		86 41.0%

Kadın (57,4 Ay) ve erkek hastalar arasında, (47,4 ay) ön görülen sağ kalım süresi olarak, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır. (Tablo 3)

Tablo-3: Cinsiyetin Genel Sağ Kalıma Etkisi

	Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p	
Cinsiyet	Kadın	57.4	47.9 - 67.0	0.081
	Erkek	47.4	38.9 - 56.0	

Kaplan Meier (Log-Rank)



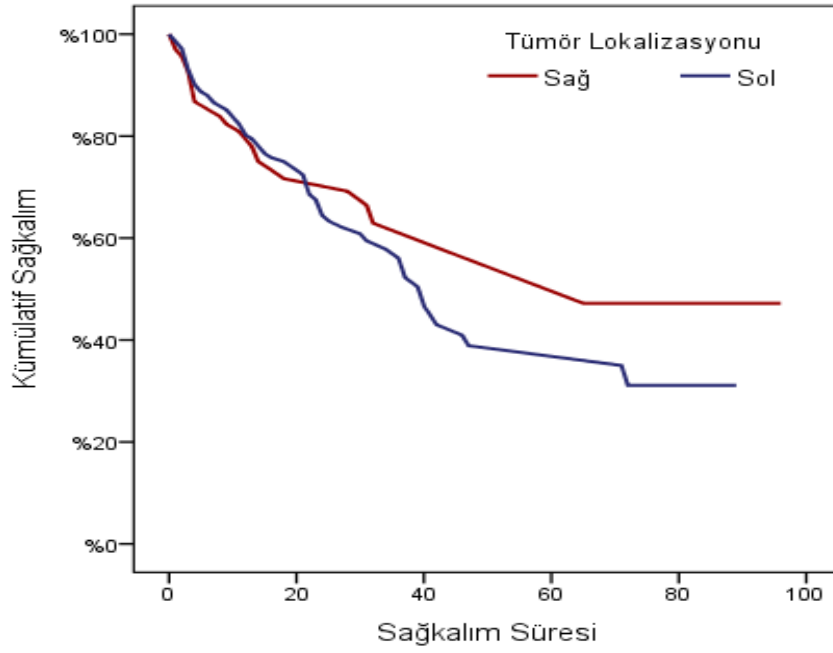
Şekil-1: Cinsiyetin Genel Sağ Kalma Etkisi

Sağ kolon (60,5 ay) ve sol kolon (47,2 ay) tümör lokalizasyonu olan hasta grupları arasında, ön görülen sağ kalım süresi olarak, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4)

Tablo-4: Tümör Lokalizasyonunun Genel Sağ Kalma Etkisi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Tümör Lokalizasyonu	Sağ	60.5	47.8 - 73.1	0.262
	Sol	47.2	40.3 - 54.1	

Kaplan Meier (Log-Rank)



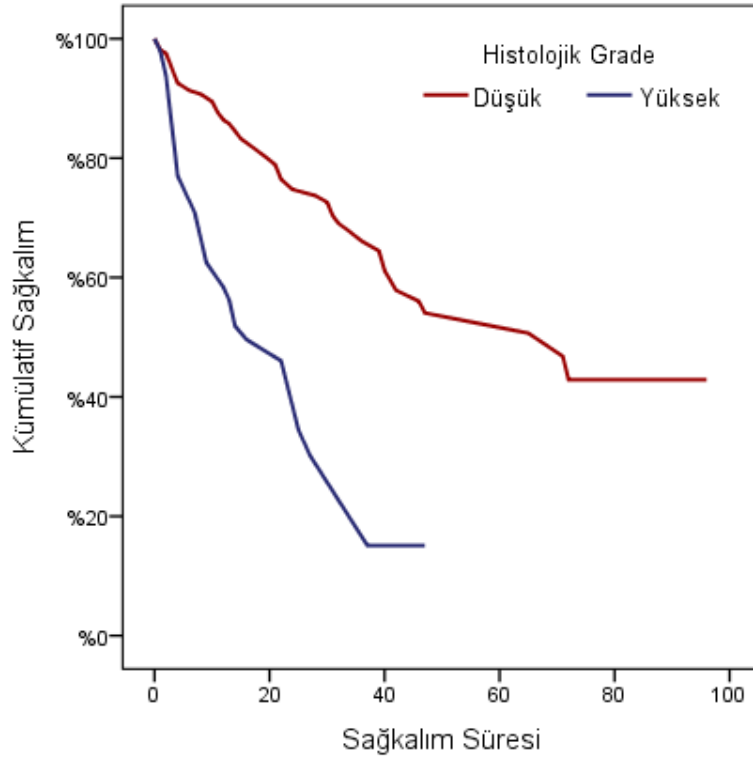
Şekil-2: Tümör Lokalizasyonunun Genel Sağ Kalma Etkisi

Yüksek (21,0 ay) histolojik dereceli tümörlü hastalar grubunda, ön görülen sağ kalım süresi, düşük (59,8 ay) histolojik dereceli tümörlü hastalar grubundakinden, anlamlı ($p < 0.05$) derecede daha düşük olarak tespit edildi (Tablo 5).

Tablo-5: Tümörün Histolojik Derecesinin Genel Sağ Kalma Etkisi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Histolojik Grade	Düşük	59.8	52.5 - 67.1	0.000
	Yüksek	21.0	16.0 - 25.9	

Kaplan Meier (Log-Rank)



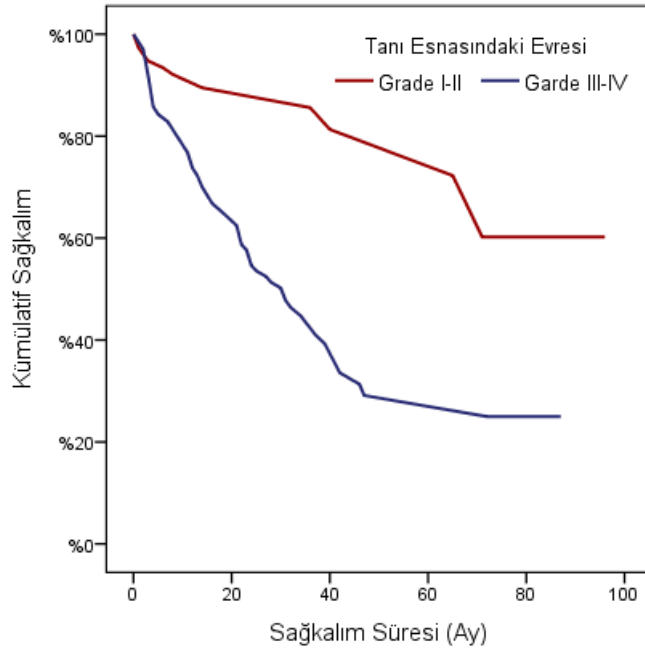
Şekil-3: Tümörün Histolojik Derecesinin Genel Sağ Kalma Etkisi

Tanı esnasında Evre III-IV (39,4 ay) olan grupta ön görülen sağ kalım süresi, tanı anında Evre I-II (59,8 ay) olan gruptakinden, anlamlı ($p < 0.05$) derecede, daha düşük olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo-6: Tanı Esnasındaki Hastalık Evresinin Genel Sağ Kalma Etkisi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Tanı Esnasındaki Evresi	Grade I-II	76.0	65.5 - 86.4	0.000
	Grade III-IV	39.4	32.8 - 45.9	

Kaplan Meier (Log-Rank)



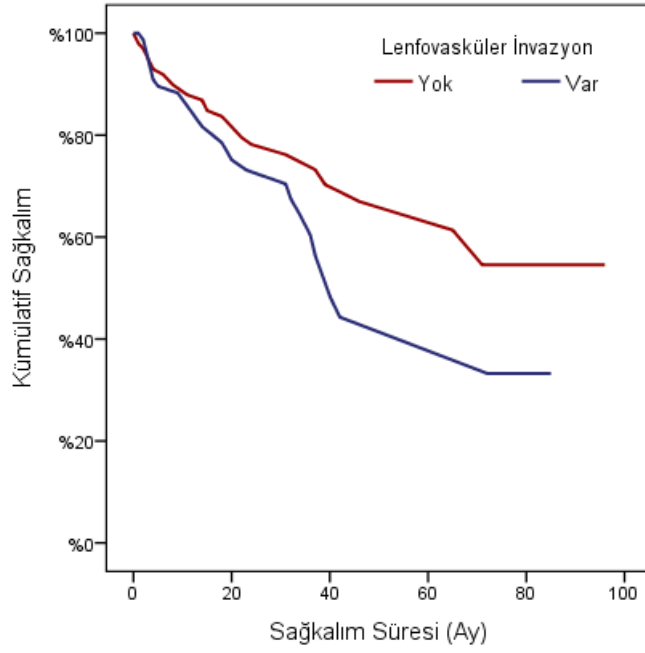
Şekil-4: Tanı Esnasındaki Hastalık Evresinin Genel Sağ Kalıma Etkisi

Lenfovasküler invazyon olmayan (67,8 ay) ve olan (49,8 ay) hasta grupları arasında, ön görülen sağ kalım süresi bakımından, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo-7: Lenfovasküler İnvazyonun Genel Sağ Kalıma Etkisi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	67.8	58.6 - 77.0	0.085
	Var	49.8	40.5 - 59.2	

Kaplan Meier (Log-Rank)



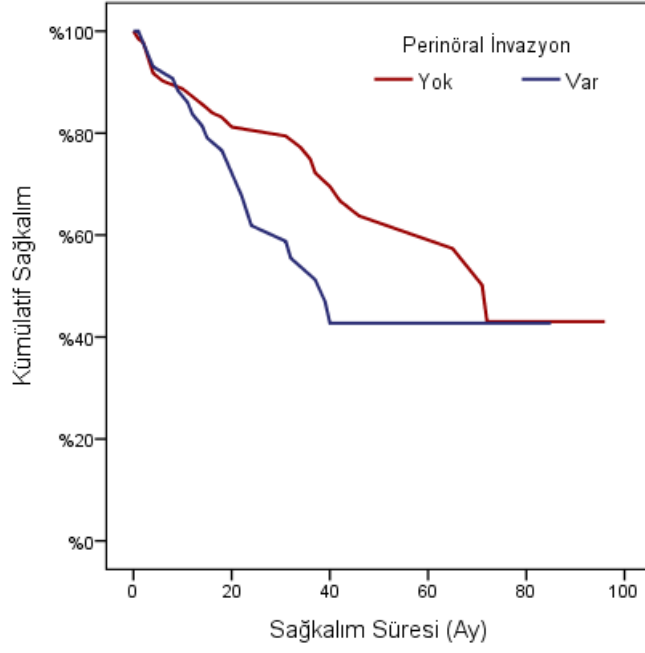
Şekil-5: Lenfovasküler İnvazyonun Genel Sağ Kalıma Etkisi

Perinöral invazyon olmayan (64,1 ay) ve olan (48,8 ay) hasta grupları arasında, ön görülen sağ kalım süresi bakımından, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo-8: Perinöral İnvazyonun Genel Sağ Kalıma Etkisi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Perinöral İnvazyon	Yok	64.1	55.1 - 73.0	0.079
	Var	48.8	37.9 - 59.8	

Kaplan Meier (Log-Rank)



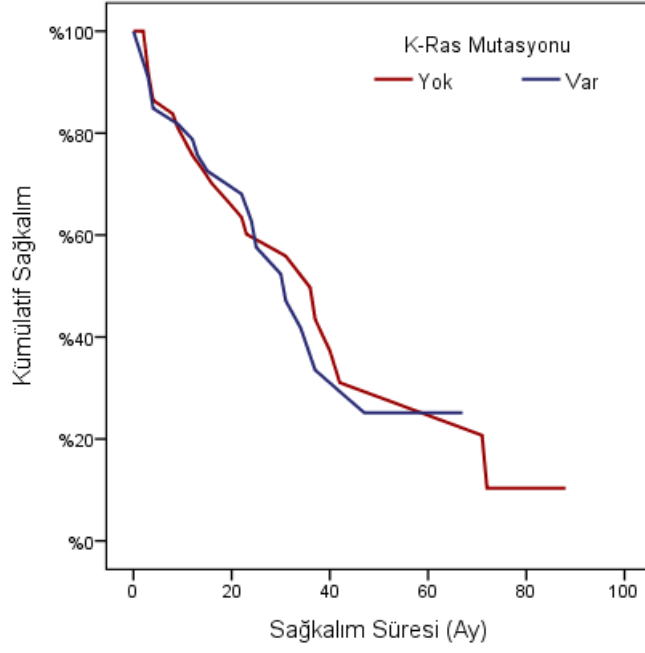
Şekil-6: Perinöral İnvazyonun Genel Sağ Kalma Etkisi

K-RAS Mutasyon olmayan (39,4 ay) ve olan (34,4 ay) hasta grupları arasında, ön görülen sağ kalım süresi bakımından, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo-9: K-Ras Mutasyonunun Genel Sağ Kalma Etkisi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
K-Ras Mutasyonu	Yok	39.4	28.4 - 50.4	0.786
	Var	34.4	25.1 - 43.6	

Kaplan Meier (Log-Rank)



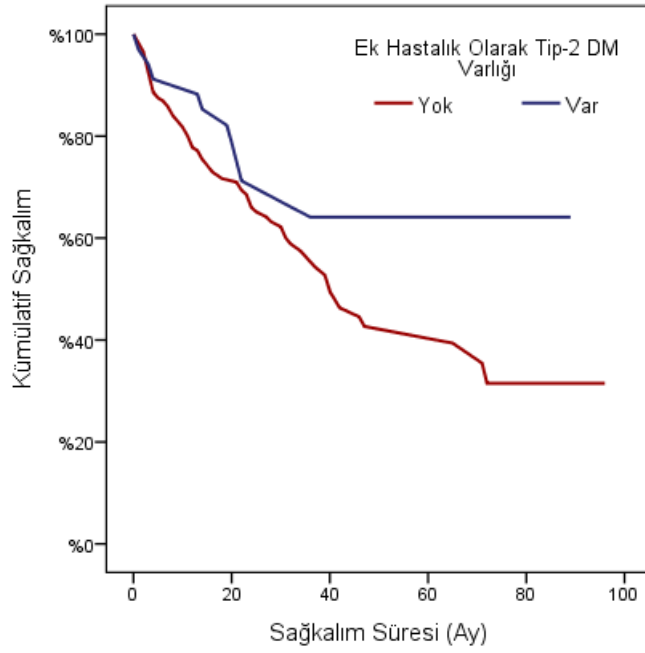
Şekil-7: K-Ras Mutasyonunun Genel Sağ Kalıma Etkisi

Tip 2 Diyabet Mellitus tanısı olmayan (50,2 ay) ve olan (63,6 ay) hasta grupları arasında, ön görülen sağ kalım süresi bakımından, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo-10: Tip-2 Diyabet Mellitus varlığının Genel Sağ Kalıma Etkisi

	Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Ek Hastalık Olarak Tip-2 DM Varlığı Yok	50.2	43.1 - 57.4	0.130
Ek Hastalık Olarak Tip-2 DM Varlığı Var	63.6	50.3 - 76.8	

Kaplan Meier (Log-Rank)



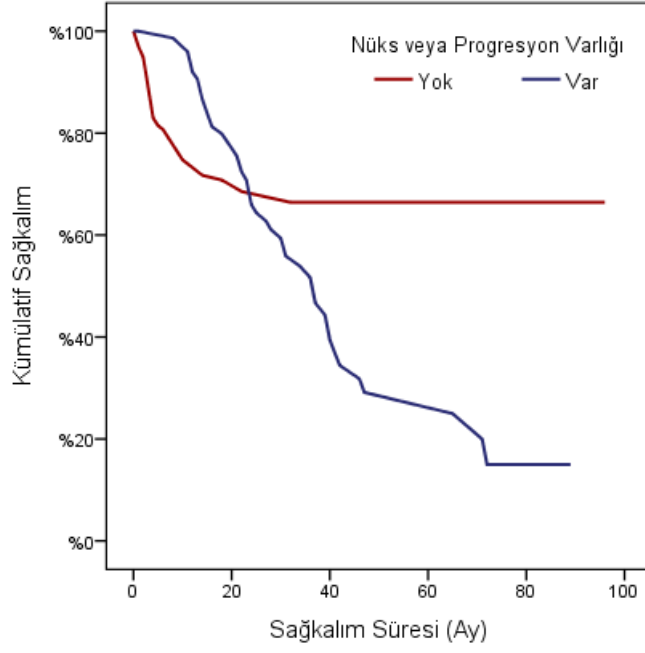
Şekil-8: Ek Hastalık Olarak Tip-2 Diyabet Mellitus Varlığının Genel Sağ Kalıma Etkisi

Nüks/progresyon gelişen grupta (42,6 ay) ön görülen sağ kalım süresi, nüks/progresyon gelişmeyen gruptakinden (66,6 ay), anlamlı derecede ($p < 0.05$), daha düşüktü olarak tespit edildi (Tablo 11).

Tablo-11: Hastalık Nüksünün/Progresyonunun Genel Sağ Kalıma Etkisi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Nüks veya Progresyon Varlığı	Yok	66.6	59.1 - 74.1	0.048
	Var	42.6	35.5 - 49.7	

Kaplan Meier (Log-Rank)



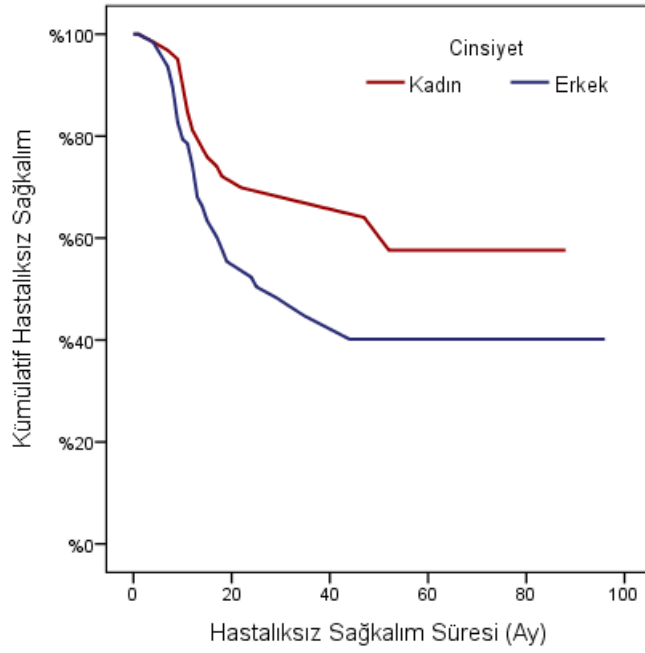
Şekil-9: Hastalık Nüksünün veya Progresyonunun Genel Sağ Kalma Etkisi

Erkeklerde (48,8 ay) ön görülen hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi, kadınlardakinden, (60,6 ay) anlamlı derecede ($p < 0.05$), daha düşük olarak tespit edildi. (Tablo 12).

Tablo-12: Cinsiyetin Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalma Etkisi

		Öngörülen Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Cinsiyet	Kadın	60.6	50.4 - 70.7	0.020
	Erkek	48.8	39.3 - 58.3	

Kaplan Meier (Log-Rank)



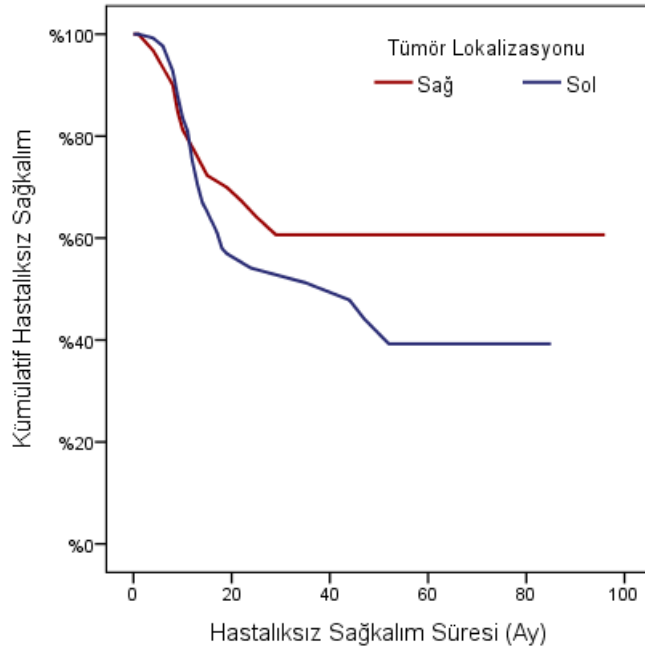
Şekil-10: Cinsiyetin Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi

Sağ kolon (60,5 ay) ve sol kolon (47,2 ay) tümör lokalizasyonu olan hasta grupları arasında, ön görülen hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo-13: Tümör Lokalizasyonunun Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi

		Öngörülen Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Tümör Lokalizasyonu	Sağ	63.7	52.1 - 75.2	0.202
	Sol	46.0	38.3 - 53.6	

Kaplan Meier (Log-Rank)



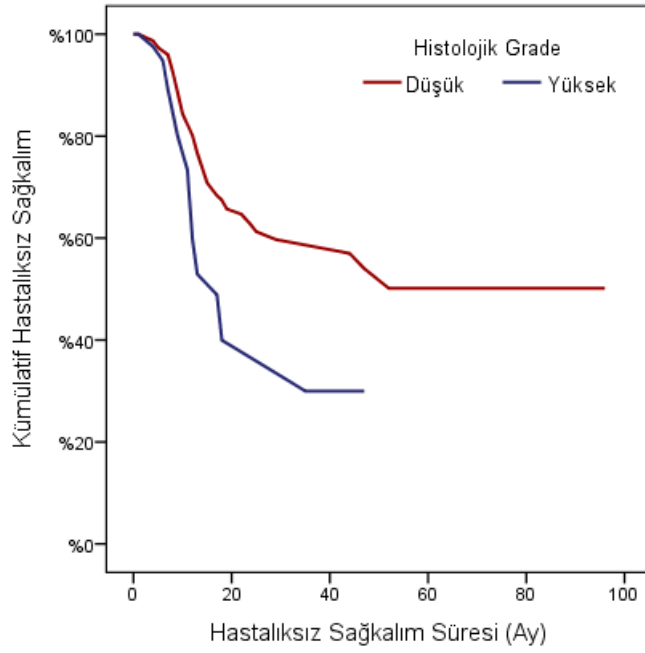
Şekil-11: Tumor Lokalizasyonunun Hastaliksiz/Progresyonsuz Sağ Kalma Etkisi

Yüksek (24,6 ay) histolojik dereceli tümörlü hastalarda ön görülen hastaliksiz/progresyonsuz sağ kalım süresi, düşük (58,2 ay) histolojik dereceli tümörlü hastalardakinden, anlamlı derecede ($p < 0.05$) daha düşük olarak tespit edildi (Tablo 14).

Tablo-14: Tümörün Histolojik Derecesinin Hastaliksiz/Progresyonsuz Sağ Kalma Etkisi

		Öngörülen Hastaliksiz Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Histolojik Grade	Düşük	58.2	50.2 - 66.3	0.007
	Yüksek	24.6	18.3 - 30.8	

Kaplan Meier (Log-Rank)



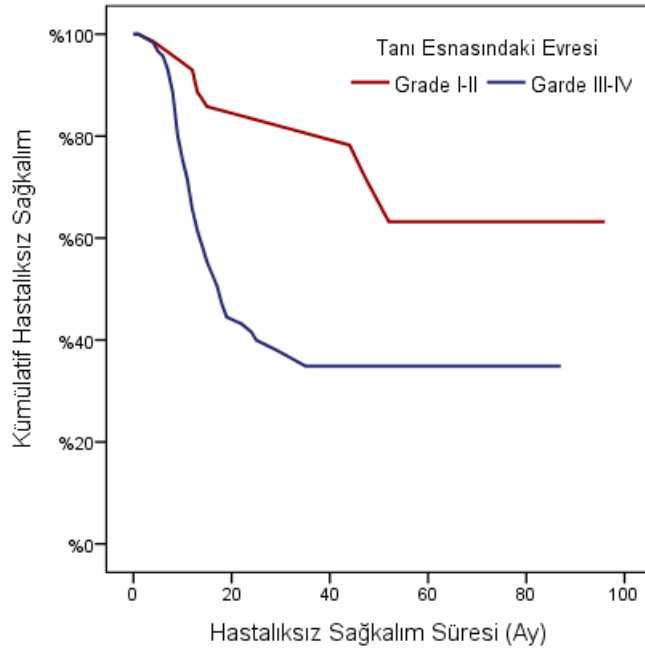
Şekil-12: Tümörün Histolojik Derecesinin Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalma Etkisi

Tanı esnasında Evre III-IV (39,6 ay) olan hasta grubunda ön görülen hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi, tanı esnasında Evre I-II (72,6 ay) olan gruptakinden, anlamlı derecede, ($p < 0.05$) daha düşük olarak tespit edildi (Tablo 15).

Tablo-15: Tanı Esnasındaki Hastalık Evresinin Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalma Etkisi

		Öngörülen Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Tanı Esnasındaki Evresi	Grade I-II	72.6	60.9 - 84.3	0.000
	Grade III-IV	39.6	31.8 - 47.3	

Kaplan Meier (Log-Rank)



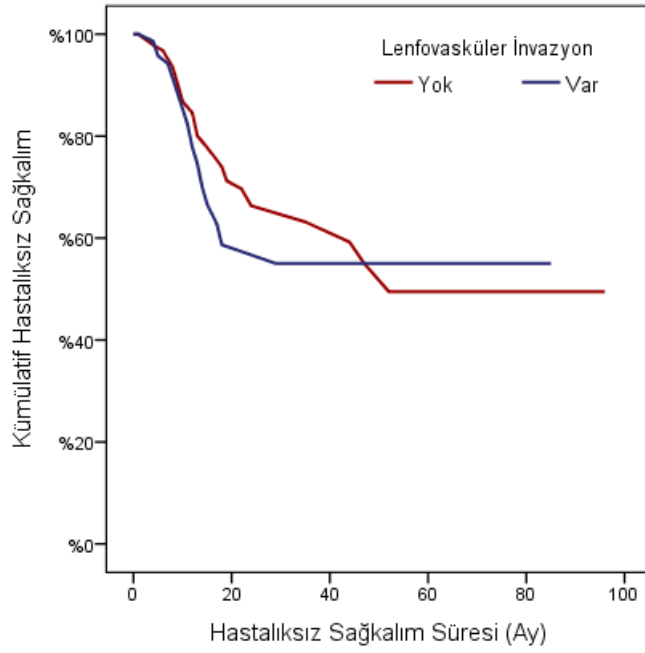
Şekil-13: Tanı Esnasındaki Hastalık Evresinin Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi

Lenfovasküler invazyon olmayan hasta grubu (67,8 ay) ile lenfovasküler invazyon olan (49,8 ay) hasta grupları arasında, ön görülen hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır (Tablo 16).

Tablo-16: Lenfovasküler İnvazyonun Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi

		Öngörülen Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	59.8	49.5 - 70.0	0.295
	Var	52.8	43.3 - 62.2	

Kaplan Meier (Log-Rank)



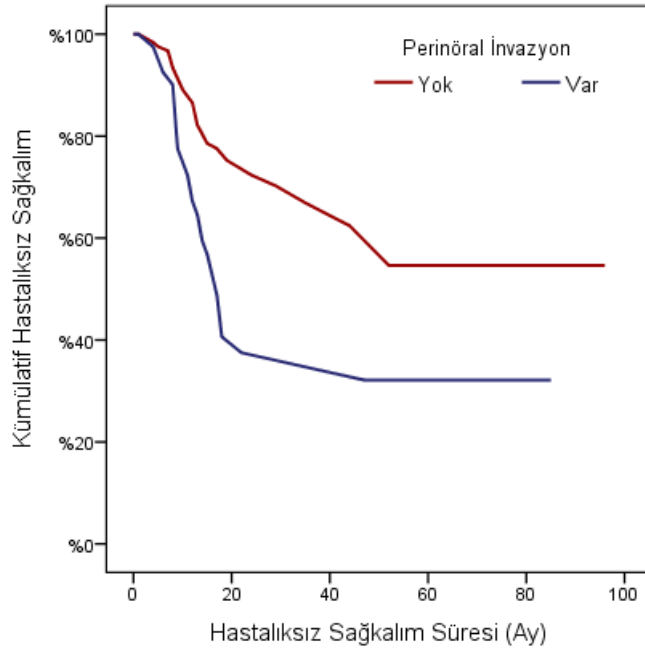
Şekil-14: Lenfovasküler İnvazyonun Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalım Etkisi

Perinöral invazyon olan hasta grubunda (37,7 ay) ön görülen hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi, perinöral invazyon olmayan gruptakinden (63,8 ay), anlamlı derecede ($p < 0.05$) daha düşük olarak tespit edildi (Tablo 17).

Tablo-17: Perinöral İnvazyonun Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalım Etkisi

		Öngörülen Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Perinöral İnvazyon	Yok	63.8	53.4 - 74.2	0.000
	Var	37.7	26.6 - 48.8	

Kaplan Meier (Log-Rank)



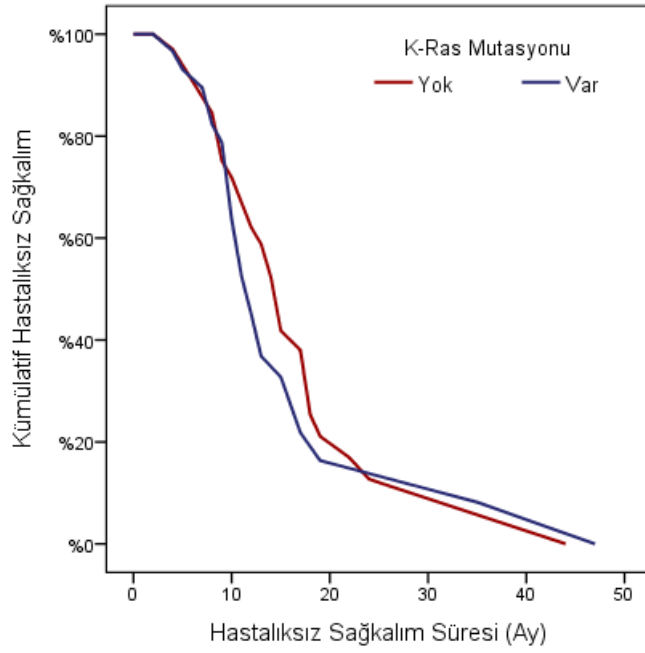
Şekil-15: Perinöral İnvazyonun Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi

K-RAS Mutasyon olmayan hasta grubu (17,4 ay) ile K-Ras mutasyonu olan (16,4 ay) hasta grubu arasında, ön görülen hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı farklılık ($p > 0.05$) saptanmamıştır (Tablo 18).

Tablo-18: K-Ras Mutasyonunun Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalıma Etkisi

		Öngörülen Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
K-Ras Mutasyonu	Yok	17.4	13.2 - 21.7	0.559
	Var	16.4	11.4 - 21.4	

Kaplan Meier (Log-Rank)



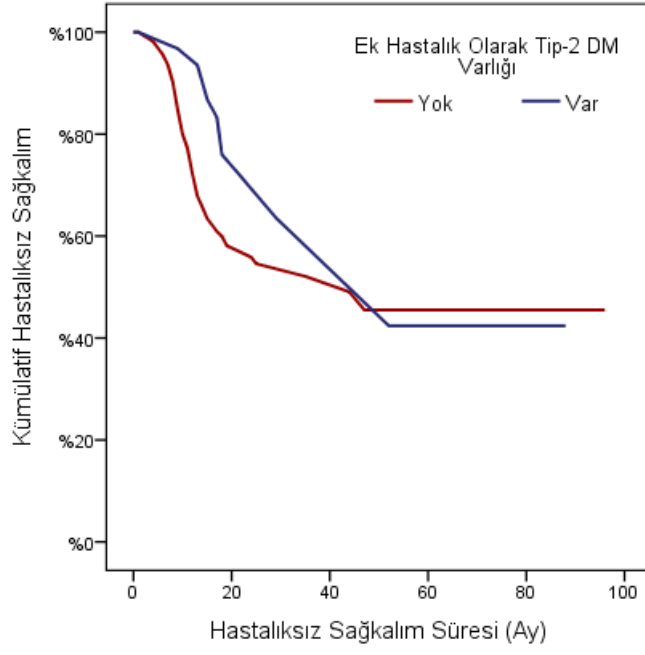
Şekil-16: K-Ras Mutasyonunun Hastaliksız/Progressyonsuz Sağ Kalma Etkisi

Tip 2 Diyabet Mellitus tanısı olmayan (53,1 ay) ve Tip 2 Diyabet Mellitus tanısı olan (55,2 ay) hasta grupları arasında, ön görülen hastaliksız/progressyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır (Tablo 19).

Tablo-19: Tip-2 Diyabet Mellitus Varlığının Hastaliksız/Progressyonsuz Sağ Kalma Etkisi

	Öngörülen Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p	
Ek Hastalık Olarak Tip-2 DM Varlığı	Yok	53.1	44.9 - 61.3	0.094
	Var	55.2	38.4 - 72.0	

Kaplan Meier (Log-Rank)



Şekil-17: Ek Hastalık Olarak Tip-2 Diyabet Mellitus Varlığının Hastaliksız/Progresyonsuz Sağ Kalma Etkisi

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler, Amerika Birleşik Devletleri ve dünyanın birçok bölgesinde, her iki cinsiyette üçüncü en sık görülen habis tümör ve her iki cinsiyette kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık görülen sebebi olup, önemli bir sağlık sorununa yol açmaktadır (2). Sindirim sisteminin en sık görülen habis tümörü olan kolorektal kanserler (1), aynı zamanda, sindirim sisteminin, en iyi tedavi edilebilen habis hastalığıdır (13). Diyet, çevresel faktörler, yaş, özgeçmişte adenom veya karsinom öyküsü, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları, ailede kolorektal neoplazi öyküsü, Tip-2 Diyabet Mellitus, başlıca risk faktörleri arasında bulunmaktadır (24, 45, 46, 47). Hastalığın evresi başta olmak üzere, yaş, histolojik tümör derecesi/tümör diferansiasyonu, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, başlıca prognostik faktörler arasında yer alır (13, 77, 78, 79).

Günümüz kolorektal kanser pratiğinin en önemli sorunlarından biri olan tümör yerleşiminin prognostik önemi ile ilgili yapılan çalışmalarda, sağ kolorektal karsinomlarda, sol kolorektal karsinoma göre, daha yüksek mortalite ve daha kısa sağ kalım süresi izlenmektedir (8, 9, 10, 88). Bizim çalışmamızda ise, sağ ve sol kolon tümörleri arasında, genel sağ kalım ve hastalısız/progresyonsuz sağ kalım bakımından, anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Fangqi ve arkadaşları tarafından, Çinli nüfus üzerinde yapılan bir çalışmada, sağ kolon yerleşimli kolorektal kanserlerin, sol kolon yerleşimli kolorektal kanserlere göre daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (9). Bir başka çalışma, Jess ve arkadaşları tarafından, Danimarka'da, ülke genelinde ve prospektif olarak uygulanmış; bu çalışmada da, ilk iki yıl boyunca, sağ kolon yerleşimli kolorektal kanserlerde izlenen mortalite, sol kolon yerleşimli kolorektal kanserlerde izlenen mortaliteden daha yüksek olarak saptanmıştır (88). Hansen ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da, sağ kolon yerleşimli kolorektal kanserli hastalarda, sol kolon yerleşimli kolorektal kanserli hastalara göre, anlamlı olarak daha kötü bir prognoz saptanmıştır (10). Arnold ve arkadaşları tarafından, Anti-EGFR etkili monoklonal antikor tedavisi almış olan

K-Ras negatif (wild tip) metastatik kolorektal kanserli hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da, sağ kolon yerleşimli kolorektal kanseri olan hastalarda, sol kolon yerleşimli kolorektal kanseri olan hastalara göre; genel sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve objektif yanıt hızı bakımından, daha kötü prognoza sahip oldukları tespit edilmiştir (8). Wolmark ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada ise, inen kolon yerleşimli kolorektal kanserli hastalarda izlenen sağ kalımın, rektum ve diğer tüm kolon yerleşimli kolorektal kanseri olan hastalarda izlenen sağ kalımdan daha iyi olduğu saptanmıştır (89). Bununla birlikte, Sjo ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, inen kolon ve transvers kolon yerleşimli kolorektal kanserli hastalarda izlenen sağ kalımın, diğer kolon bölgeleri yerleşimli kolorektal kanserli hastalarda izlenen sağ kalıma göre, göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (90). Türkoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, tümör lokalizasyonunun, sağ kalımla herhangi bir anlamlı ilişkisinin bulunmadığı saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda da, yukarıda da belirtildiği gibi, sağ ve sol kolon tümörleri arasında, genel sağ kalım ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım bakımından, anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kolorektal kanserlerin ortalama görülme yaşı, 62'dir (13). Bizim çalışmamızda da, medyan yaş, 62,0 olarak saptanmıştır.

Erkek ve kadın dağılımı, eşittir (16). Çalışmamızda ise, K/E oranı, 1/2 olarak tespit edilmiştir. Moghimi-Dehkordi ve arkadaşlarının, İranlı nüfus üzerinde, 1138 hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada, cinsiyetin, anlamlı bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir (91). Türkoğlu ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, her iki cinsiyet arasında, hastaliksız sağ kalım süresi ve genel sağ kalım süresi bakımından, anlamlı bir fark izlenmemiştir (77). Bizim çalışmamızda ise, erkek ve kadın hastalar arasında, genel sağ kalım süresi bakımından anlamlı bir fark izlenmemiş olup; erkek hastalarda, hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi, kadın hastalardakine göre, anlamlı derecede, daha düşük olarak saptanmıştır.

Wolpin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, lenfovasküler invazyon varlığı, prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında yer almıştır (79). Bizim çalışmamızda, lenfovasküler invazyon olan hastalar ile

lenfovasküler invazyon olmayan hastalar arasında, genel sağ kalım süresi ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı fark saptanmamıştır.

Compton tarafından yapılan çalışmada, perinöral invazyon varlığının, evreden bağımsız prognostik faktörlerden biri olabileceği öne sürülmüştür (78). Wolpin ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada da, perinöral invazyon varlığı, artmış tümör rekürensisi riski ile pozitif olarak korele olması nedeniyle, prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında bulunmaktadır (79). Çalışmamızda, perinöral invazyon olan hastalar ile, perinöral invazyon olmayan hastalar arasında, genel sağ kalım süresi bakımından anlamlı bir fark saptanmamış; ancak, perinöral invazyon olan hastalarda, hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresinin, perinöral invazyon olmayan hastalardakinden, anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu durum, perinöral invazyon varlığının, cerrahi tümör rezeksiyonu uygulanmış hastalarda hastalığın nüksü veya opere edilmemiş hastalarda hastalığın progresyonu açısından önemli bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

Copton tarafından yapılan çalışmada, tanı esnasındaki tümör evresi ile prognoz arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve Evre-I kolorektal kanserlerde 5 yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindeki seviyelere ulaşırken, Evre-II kanserlerde, %80-85; Evre-III kanserlerde, farklı T ve N evrelerine bağlı olarak, %25-75 aralığında olup, Evre-IV kanserlerde, %3'ün altındaki seviyelere gerilediği tespit edilmiştir (78). Mehrkhani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, TNM evresi ve doku yayılım durumu (T Evresi), prognozu belirleyen faktörler arasında yer almaktadır (92). Türkoğlu ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada da, hastalık evresinin, prognozu belirleyen en önemli faktör olduğu vurgulanmaktadır (77). Bizim çalışmamızda da, tanı esnasında Evre-III veya Evre-IV hastalığı olan hastalarda, genel sağ kalım süresi ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi, tanı esnasında Evre-I veya Evre-II olan hastalara göre, anlamlı derecede daha düşük olarak saptandı.

K-Ras mutasyonu pozitif olan kolorektal kanserli hastaların %40'ının tedavisinde, monoklonal antikorlar, etkili olamamaktadır (4). Bizim

çalışmamızda, K-Ras mutasyonu olan hastalar ile, K-Ras mutasyonu olmayan hastalar arasında, genel sağ kalım süresi ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hu ve arkadaşları tarafından, kadınlar üzerinde yapılan geniş bir prospektif çalışmada, diyabet geçmişi ile kolorektal kanser riski arasında pozitif ilişki gözlemlenmiştir (45). Koenuma ve arkadaşları tarafından, fare kolon adenokarsinomunun yüksek ve düşük metastaz potansiyeline sahip iki farklı doku örneği üzerinde in vitro olarak yapılan bir çalışmada da, rekombinant teknoloji ile üretilmiş olan insan insülini ve IGF-1'in, uzak dokulara tümör yayılımını (metastazı) stimüle ettikleri gösterilmiştir (46). Giovannucci tarafından yapılan bir çalışmada ise, yüksek kan insülin ve IGF-1 düzeylerinin, artmış kolonik neoplazi riski ile pozitif olarak korele olduğu tespit edilmiştir (47). Bizim çalışmamızda da, Tip-2 Diyabet Mellitus varlığının, prognoza etkisi değerlendirilmiş; Tip-2 Diyabet Mellitus tanısı olan hastalar ile, Tip-2 Diyabet Mellitus tanısı olmayan hastalar arasında, genel ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım açısından, anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamız, retrospektif kesitsel gözlemsel çalışma olup, 2010-2016 yılları arasında takip edilmiş olan hastaları kapsamaktadır. K-Ras, B-Raf, N-Ras mutasyonlarının analizi, son dönemlerde, daha sık yapılmaktadır. Bu nedenle, çalışmamıza dahil edilen 210 hastadan sadece 70 hastada K-Ras mutasyon pozitifliği veya negatifliğinin prognoza etkisi değerlendirilebilmiş; B-Raf ve N-Ras mutasyon analizi yapılmış olan hastalar, istatistik değerlendirme yapılamayacak kadar az sayıda olduğundan, B-Raf ve N-Ras mutasyon durumunun prognoza etkisi değerlendirilememiştir. Çalışmamıza, Evre-IV hastalar da dahil edilmesi, opere edilemeyen (inoperabl) hastaların da çalışmaya eklenmesine ve bu nedenle, çalışmamıza dahil edilen hastalardan 34'ünde perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon bilgisinin bulunmamasına neden olmaktadır. Bahsi geçen bu eksiklikler, çok değişkenli analiz yapılmasını engellemektedir. Ayrıca, adenokarsinom dışındaki diğer histolojik tipte tümörü (Müsinöz Adenokarsinom, Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, Adenoskuamöz Hücreli Karsinom, Medüller Karsinom, İndiferansiye Karsinom) (76) olan hastalar, istatistik değerlendirme yapılamayacak kadar az

sayıda olduğundan, sadece, adenokarsinom tanılı hastalar, çalışmaya dahil edildi; bu nedenle, tümör histolojik tipinin prognoza etkisi değerlendirilemedi. Yukarıda söz edilen bu durumlar, çalışmamızın zayıf yönlerini oluşturmaktadır. Çalışmamızda esas değerlendirmek istediğimiz tümör lokalizasyonu başta olmak üzere, lenfovasküler invazyon ve K-Ras mutasyonunun, literatürden farklı olarak, prognoza etkisiz bulunmuş olmaları, çalışmamızın bu zayıf yönlerinden kaynaklanmış olabilir.

Kolorektal kanserde tümör yerleşim yeri verisi ve diğer ilgili klinikopatolojik parametrelerin prognostik önemi ile ilgili olarak; çok merkezli, prospektif ve daha geniş hasta tabanlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Sağ kolon ve sol kolon yerleşimli kolorektal kanserli hastalar arasında, genel sağ kalım süresi ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı fark saptanmadı.
2. Kadın ve erkek hastalar arasında, genel sağ kalım süresi ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı fark saptanmadı.
3. Yüksek histolojik dereceli tümörü olan hastalarda, genel sağ kalım süresi ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi, düşük histolojik dereceli tümörü olan hastalara göre, anlamlı derecede daha düşük olarak saptandı.
4. Tanı esnasında Evre-III veya Evre-IV hastalığı olan hastalarda, genel sağ kalım süresi ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi, tanı esnasında Evre-I veya Evre-II olan hastalara göre, anlamlı derecede daha düşük olarak saptandı.
5. Lenfovasküler invazyon pozitif olan hastalar ile, lenfovasküler invazyon negatif olan hastalar arasında, genel sağ kalım süresi ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı fark saptanmadı.
6. Perinöral invazyon pozitif olan hastalar ile perinöral invazyon negatif olan hastalar arasında, genel sağ kalım süresi bakımından, anlamlı fark saptanmadı. Perinöral invazyon pozitif olan hastalarda, hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi, perinöral invazyon negatif olan hastalara göre, anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi.
7. K-Ras mutasyonu pozitif olan hastalar ile, K-Ras mutasyonu negatif olan hastalar arasında, genel sağ kalım süresi ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı fark saptanmadı.
8. Tip-2 Diyabet Mellitus tanısı olan hastalar ile, Tip-2 Diyabet mellitus olmayan hastalar arasında, genel sağ kalım süresi ve hastaliksız/progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından, anlamlı fark saptanmadı.
9. Takip süresince nüks (Evre-I ve Evre-II hastalarda) veya progresyon (Evre-III ve Evre-IV hastalarda) olan hastalarda genel sağ kalım süresi, takip süresince

nüks veya progresyon olmayan hastalara göre, anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi.



7. KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas K, Aster C (Çeviren: Tuzlalı S, Güllüoğu M, Çevikbaş U). Temel Patoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014:551-602.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal For Clinicians 2014; 64(1):9-29.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri; Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014.
4. Kasper L, Fauci S, Hauser L, Jameson J, Longo L, Loscalzo J. Harrison's Principles Of Internal Medicine 19th Edition Vol 2, Mc Graw Hill Education; 2015:537-544.
5. Karahasanoğlu T Kolorektal Kanseler: Tanı Ve Cerrahi Tedavi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 2001; 271-279.
6. Steele GD, Mayer RJ. Adenocarcinoma Of The Colon And Rectum. In Surgery Of The Alimentary Tract, Zuidema GD. (ed). WB Saunders Company, 1991; Vol 4,Chapter 11:118-132.
7. Yamada T, Inadomi J, Anderson M, Brown S JR (Çeviren: Sabahattin KAYMAKOğLU). Gastroenteroloji El Kitabı, İstanbul Tıp Kitabevi; 2009:399-408.
8. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Annals Of Oncology. 2017; 28(8): 1713-1729.
9. Fangqi Liu, Cong Li, Huixun Jia, Li Yang, Yuchen Wu, Jiang Zhao et al. Is there a prognostic value of tumor location among Chinese patients with colorectal cancer? Oncotarget 2017; 8(24): 38682–38692.
10. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. Danish Medical Journal. 2012; 59(6): 1-6 (A4444).
11. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49(1): 33-64.
12. Torre La, Siegel R, Ward E, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends - An Update. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2016; 25(1): 16-27.
13. Rosai J (Çeviren: Özdamar ŞO, ÖZKAYA S). Rosai Ve Ackerman' ın Cerrahi Patolojisi 1. Cilt, Elsevier; 2015:731-802.
14. Kantarjian HM, Wolf RA, Koller CA (Çeviren: Fikri İÇLİ, Nurdan TAÇYILDIZ, Diclehan KILIÇ). MD Anderson Tıbbi Onkoloji, Nobel Tıp Kitabevleri; 2014:550-587.

15. Center MM, Jemal A Ward E. International Trends In Colorectal Cancer Incidence Rates *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2009; 18(6): 1688-1694.
16. Göral V Kolorektal Kanser Taramasında Algoritma. *Güncel Gastroenteroloji* 2002; 6(2): 103-109.
17. Arai T, Takubo K. Clinicopathological and molecular characteristics of gastric and colorectal carcinomas in the elderly. *Pathology International* 2007 57(6):303-314.
18. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27.
19. Montgomery EA, Green WM (Çeviren: Güllüoğlu M, Yeğen G). Cerrahi Patolojide Ayırıcı Tanı - Gastrointestinal Sistem, Kongre Kitabevi; 2016:279-431.
20. Yıldırım M. Resimli Sistemik Anatomi, Nobel Tıp Kitabevleri; 2017:475-526.
21. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG (Çeviren: Dalçık H). Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi, Elsevier; 2016: 209-240.
22. Mescher A (Çeviren: Solakoğlu S, Erdoğan A, Mutlu HS). Junqueira Temel Histoloji, Nobel Tıp Kitabevleri; 2016: 289-322.
23. Pande M, Amos C, Eng C, and Frazier ML. Interactions between cigarette smoking and selected polymorphisms in xenobiotic metabolizing enzymes in risk for colorectal cancer: a case-only analysis. *Molecular Carcinogenesis*. 2010; 49(11): 974–980.
24. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery Kolorektal Özel Sayısı*. 2004; 9(1): 57-65.
25. Slattery ML, Edwards SL, Boucher KM, Anderson K, Caan BJ. Lifestyle and Colon Cancer: An Assessment of Factors Associated with Risk. *American Journal Of Epidemiology*. 1999; 150(8): 869-877.
26. Bird RP, Yao K, Lasko CM, Good CK. Inability of low or high-fat diet to modulate late stages of colon carcinogenesis in Sprague-Dawley rats. *Cancer Research*, 1996; 56(13): 2896-2899.
- 27) Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler. *Güncel Gastroenteroloji* 2007;11(1): 19-26.
28. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men. *Annals Of Internal Medicine*, 1995; 122(5): 327-334.
29. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *International Journal of Obesity*, 2004; 28(4): 559-567.

30. Feagins LA, Souza RF, Spechler SJ. Carcinogenesis in IBD: Potential targets for the prevention of colorectal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2009; 6(5): 297-305.
31. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer - A Population-Based Study. *The New England Journal Of Medicine*, 1990; 323(18): 1228-1233.
32. Ekblom A, Adami HO, Helmick C, Zack M. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *The Lancet*, 1990; 336(8711): 357-359.
33. Van Heumen BJ, Roelofs H, Te Morsche RH, Peters WHM. Celecoxib and tauro-ursodeoxycholic acid co-treatment inhibits cell growth in familial adenomatous polyposis derived LT97 colon adenoma cells. *Experimental Cell Research*, 2012; 318(7): 819-827.
34. Aliosmanoğlu İ, Gül M, Hakseven M, Tekeş F, Uslukaya Ö, Ülger BV ve ark. Familial Adenomatöz Polipozis Nedeniyle Ameliyat Ettiğimiz 24 Hastanın Analizi. *Türk Kolon Ve Rektum Hastalıkları Dergisi*, 2013; 23(1): 38-43.
35. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*, 2009; 4: 22.
36. Vogelstein B. Genetic Testings For Cancer: The Surgeon' s Critical Role. *Familial Colon Cancer. Journal Of The American College Of Surgeons*, 1999; 188(1): 74-79.
37. Canda AE, Terzi C. Kalıtsal Kolorektal Kanser ve Polipozis Sendromları. *Kolon Ve Rektum Hastalıkları Dergisi*, 2008; 18(2): 53-62.
38. Watson P, Lynch TH. Extracolonic Cancer In Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Cancer*, 1993; 71(3): 677-685.
39. Goldman L, Schafer AI (Çeviren: Ünal S). *Goldman's Cecil Medicine*, Elsevier; 2015: 1278-1289.
40. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT et al. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nature Genetics*, 2002; 30(2): 227-232.
41. Jenkins MA, Croitoru ME, Monga N, Cleary SP, Cotterchio M, Hoper JL et al. Risk of Colorectal Cancer in Monoallelic and Biallelic Carriers of MYH Mutations: A Population-Based Case-Family Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2006; 15(2): 312-314.
42. Jones N, Vogt S, Nielsen M, Christian D, Wark PA, Eccels D et al. Increased Colorectal Cancer Incidence in Obligate Carriers of Heterozygous Mutations in *MUTYH*. *Gastroenterology*, 2009; 137(2): 489-494.

43. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Volume 2, Elsevier; 2016: 2248-2296.
44. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: New pathway to malignancy. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2009; 4: 343-364.
45. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. Journal of the National Cancer Institute, 1999; 91(6): 542-547.
46. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin like growth factor-1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. Japanese Journal of Cancer Research, 1989; 80(1): 51-58.
47. Giovannucci E. Insulin, Insulin Like Growth Factors and colon cancer: A review of the evidence. The Journal of Nutrition, 2001; 131(11): 3109-3120.
48. Castro EB, Rosen PP, Quan SHQ. Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus. Cancer, 1973; 31(1): 45-52.
49. Sandler RS, Sandler DP. Radiation-induced cancers of the colon and rectum: assessing the risk. Gastroenterology, 1983; 84(1): 51-57.
50. Jerkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JAH et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. Clinical Endocrinology, 1997; 47(1): 17-22.
51. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M (Çeviren: Solakoğlu Z). The Merck Manuel Tanı/Tedavi El Kitabı On Sekizinci Edisyon, Merk & Co. Inc., Yüce Yayım, Nobel Tıp Kitabevleri; 2006: 62-183.
52. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: A colonoscopy survey. British Journal of Surgery, 1982; 69(7): 414-416.
53. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the Cancer Prevention Study II. Journal Of The National Cancer Institute, 2000; (92)23: 1888-1896.
54. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V. Smoking and colorectal cancer: A meta-analysis. JAMA (The Journal of the American Medical Association), 2008; 300(23): 2765-2778.
55. Abraham J, Gulley J, Allegra CJ (Çeviren: Mayadağlı A, Parlak C). Bethesda Klinik Onkoloji El Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri; 2009: 107-122.
56. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. The New England Journal Of Medicine, 1988; 319(9): 525-532.
57. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. The national polyp study, European Journal Of Cancer Prevention, 1993; 2(3): 83-88.

58. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Çeviren: Ulusoy AN, Topgöl K). Sabiston Textbook Of Surgery Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli, Nobel Tıp Kitabevleri; 2010: 1401-1481.
59. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, Smits R, Kielman M, Gaspar C et al. Mutations in the *apc* tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nature Cell Biology*, 2001; 3(4): 433-438.
60. McPhee SJ, Hammer GD (Çeviren: Çoban E, Süleymanlar G). Hastalıkların Patofizyolojisi: Klinik Tıpla Bir Tanışma (Lange), Palme Yayıncılık; 2012: 85-110.
61. Vural P. Transforming Growth Factor- β 'nın kanserde baskılayıcı rolü. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2010; 8(1): 35-42.
62. Tachibana I, Imoto M, Adjei PN, Gores GJ, Subramaniam M, Spelsberg TC et al. Overexpression of the TGF β -regulated zinc finger encoding gene, TIEG, induces apoptosis in pancreatic epithelial cells. *The Journal Of Clinic Investigation*, 1997; 99(10): 2365-2374.
- 63) Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF- β in homeostasis and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2003; 3: 807–820.
64. Boland RC, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW et al. A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Research*, 1998; 58(22): 5248-5257.
65. Hemminki A, Mecklin JP, Jarvinen H, Aaltonen LA, Joensuu H. Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology*, 2000; 119(4): 921-928.
66. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from Fluorouracil based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *The New England Journal Of Medicine*, 2003; 349(3): 247-257.
67. Toyota M, Ohe-Toyota M, Ahuja N, Issa JPJ. Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype. *Proceedings Of The National Academy Of Science Of The United States Of America*, 2000; 97(2): 710-715.
68. Herman JG, Merlo A, Mao L, Lapidus RG, Issa JPJ, Davidson NE et al. Inactivation of the *CDKN2/p16/MTSI* Gene Is Frequently Associated with Aberrant DNA Methylation in All Common Human Cancers. *Cancer Research*, 1995; 55(20): 4525-4530.
69. Jones PA, Laird PW. Cancer-epigenetics comes of age. *Nature Genetics*, 1999; 21(1): 163–167.
70. Kelly KA, Sarr MG, Hinder RA (Çeviren: Erbil Y, Değerli Ü). Mayo Kliniği Gastrointestinal Sistem Cerrahisi, Nobel Tıp Kitabevleri; 2004: 507-518.
71. Helfand M, Marton KI, Zimmer-Gembeck MJ et al. History of Visible Rectal Bleeding in a Primary Care Population: Initial Assessment and 10-Year Follow-up. *JAMA (The Journal of the American Medical Association)*, 1997; 277(1): 44-48.
72. Brunnicardi FC, Andersen DK, Biliar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. *Schwartz's Principles Of Surgery Tenth Edition*, Mc Graw Hill Education; 2015: 1175-1239.

73. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Tıp itabevleri; 2016: 133-140.
74. Kumar V, Abbas K, Aster C (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014: 161-214.
75. Akkoca AN, Yanık S, Özdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG 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): 2828-2835.
76. Gülay H, Hacıyanlı M, Erkan N. Temel Ve Sistemik Cerrahi 2. Cilt, İzmir Güven Kitabevi; 2005: 1549-1582.
77. Türkoğlu A, Çetinkaya Z, Girgin M, Ayten R, Kanat BH, Binnetoğlu K ve ark. Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler. *Dicle Tıp Dergisi*, 2014; 41(4): 724-731.
78. Compton CC. Colorectal carcinoma: Diagnostic, prognostic, and molecular features. *Modern Pathology*, 2003; 16(4): 376-388.
79. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA: Cancer Journal For Clinicians*, 2007; 57(3): 168-185.
80. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: Systematic review. *Journal Of The National Cancer Institute (JNCI)*, 2007; 99(6): 433-441.
81. Egan JB, Thompson PA, Aschbeck EL, Conti DV, Duggan D, Hibler et al. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor VDR/RXRA influence the likelihood of colon adenoma recurrence. *Cancer Research*, 2010; 70(4): 1496-1504.
82. Wei WY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2008; 17(11): 2958-2969.
83. Hofmann JN, Yu K, Horst RL, Hayes RB, Purdue MP. Long-term variation in serum 25-hydroxy vitamin D concentration among participants in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2010; 19(4): 927-931.
84. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AC, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in Familial Adenomatous Polyposis. *The New England Journal Of Medicine*, 1993; 328(18): 1313-1316.
85. Taylor FGM, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *American Journal Of Roentgenology*, 2008; 191(6): 1827-1835.
86. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination

chemotherapy without surgery as initial treatment. *Journal Of Clinical Oncology*, 2009; 27(20): 3379-3384.

87. Engstrom PF, Benson AB, Saltz L. Colon cancer clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network (JNCCN)*, 2003; 1(1): 40-53.

88. Jess P, Hansen IO, Gamborg M, Jess T. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open*, 2013; 3(5): 1-7.

89. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Annals Of Surgery* 1983; 198(6): 743-752.

90. Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, Sandvik L, Nesbakken A. Tumor location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Disease*, 2008; 10(1): 33-40.

91. Moghimi Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1138 Iranian colorectal cancer patients. *International Journal Of Colorectal Disease*, 2008; 23(7): 683-688.

92. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Disease*, 2009; 11(2): 157-161.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: İdris BABAT

Doğum Yeri Ve Tarihi: Fatih/1987

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Yabancı Dili: İngilizce

II- Eğitim

Mithat Paşa İlköğretim Okulu 1994-2002

Gaziosmanpaşa Plevne Lisesi 2002-2005

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2005-2011

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Asistan Eğitimi 2013-2017

III- Mesleki Deneyimi

Trakya Üniversitesi Hastanesi 2012-2013

İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2013-2017