

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

**1992-2010 YILLARI ARASINDA BÖLGEMİZDE GÖRÜLEN  
KOLOREKTAL KANSERLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

**Dr. Aysu ÖZBİÇER**

**Tez Yöneticisi**  
**Doç. Dr. Ömer YILMAZ**

**Uzmanlık Tezi**  
**ERZURUM 2011**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	I
ONAY .....	II
ÖZET .....	III
ABSTRACT .....	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Epidemiyoloji .....	3
2.2. İnsidans .....	5
2.3. Etiyoloji .....	6
2.4. Kolorektal Kanser Patogenezi .....	19
2.5. Klinik Bulgular .....	22
2.6. Kolorektal Kanserde Tanı .....	23
2.7. Ayırıcı Tanı .....	26
2.8. Patoloji .....	26
2.9. Yayılım Patterni ve Evreleme .....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61

## ONAY

“1992-2010 yılları arasında bölgemizde görülen kolorektal kanserlerin demografik özellikleri” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı’ nın 28.04.2010 tarih 05 sayılı oturumunun 13 no’ lu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’ nun 14.12.2010 tarihli 5 sayılı oturumunun 27 no’ lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’ nın 11.02.2011 tarihli 2 no’ lu kararı ile Doç. Dr. Ömer Yılmaz denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Aysu Özbiçer tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

## 1992-2010 YILLARI ARASINDA BÖLGEMİZDE GÖRÜLEN KOLOREKTAL KANSERLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

### ÖZET

Kolorektal kanser tüm dünyada yaygın olarak görülen bir kanser türüdür. Patofizyoloji ve genetiği ile ilgili bilgiler artmasına rağmen insidansında ve prevalansında önemli bir değişiklik olmamıştır. Ülkemizde kolorektal kanser insidansının giderek artması sebebiyle bu hastalığa karşı koruyucu stratejiler geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Bu hastalığın mortalite ve morbiditesinin yüksek olması sebebiyle hastalığın erken teşhis ve tedavisi, koruyucu önlemlerin alınması, riskli popülasyonun belirlenmesi ve tarama programlarının uygulanması, kolonoskopi ve sigmoidoskopi gibi tanı metotlarının kullanımının yaygınlaştırılması önemli bir sağlık politikası haline getirilmelidir.

Bu çalışmaya 1992 yılı Ocak ayı ve 2010 yılı Aralık ayları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dalları'nda kolorektal kanser tanısı almış 752 vaka dahil edilmiş olup, hastaların yaşları, cinsiyet ve şikâyetleri, tanı yöntemi, tümör yerleşim yeri, tümör tipi, tümörün differansiasyon derecesi, başvuru esnasındaki CEA seviyeleri ve anemi varlığı, tümörün evresi, metastaz yaptığı organ belirlenmiştir.

Bu veriler sonucunda ülkemizde kolorektal kanserlerin ortalama 50-60 yaş aralığında görüldüğü, kadın ve erkek cinsiyet arasında farklılık olmadığı, tümörlerin en sık rektumda yerleşmiş olduğu ancak son on yıl içerisinde kolorektal kanserlerin sağa doğru yer değiştirdiği saptanmıştır. Bu durum son yıllarda endoskopik tekniklerin yaygın kullanılmaya başlanmasıyla kolondaki premalign lezyonların tespit edilip çıkarılması ile ilişkilendirilmiştir. Sıklıkla hastaların evre III ve IV gibi ileri evrelerde tanı aldıkları dikkat çekmiş olup bu sonuçlar bölgemizde, kolorektal kanser hakkında farkındalık oluşturulması ihtiyacını doğurmuştur.

**Anahtar kelimeler: Kolorektal Kanser, Lokalizasyon, Teşhis, Demografik Bulgular**

## **DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF COLORECTAL CANCERS BETWEEN 1992-2010 IN OUR REGION**

### **ABSTRACT**

Colorectal cancer is a common form of cancer which is seen all over the world. Although there is an increase in the information about pathophysiology and genetics of colorectal cancer, there has not been a significant change in its prevalence and incidence. Because of the increasing incidence of colorectal cancer in our country, it is becoming important to develop preventive strategies. Due to high mortality and morbidity of this disease, early diagnosis and treatment of disease, taking protective measures, identify populations at risk and the implementation of screening programs, generalizing the use of diagnostic methods such as colonoscopy and sigmoidoscopy must be regarded as an important health policy.

This study, included 752 patients who were diagnosed as colorectal cancer between January 1992 and December 2010 in Ataturk University Faculty of Medicine, Departments of Internal Medicine, General Surgery and Pathology. All of them were respectively analyzed and information such as age, gender, complaints, diagnostic methods, tumor location, tumor type, differentiation degree, CEA levels in the application, presence of anemia, tumor stage and organs in which there was metastasis were determined.

As a result of this data, it has been detected that colorectal cancer in our country occurs shown in the average range of 50-60 years, there is no difference between female and male gender and the most common tumors are located in the rectum, but in the last decade it has been discovered that this location began to change to the right. This is the result of using endoscopic techniques which have become more widespread in detecting and removal of premalignant lesions in colon in recent years. What has attracted attention is that patients are often diagnosed at advanced stages such as stage III and IV. These results show that we should make people aware of the concept of colorectal cancer in our region.

**Key words: Colorectal Cancer, Localization, Diagnosis, Demographic Findings**

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Tüm kanserler içinde insidansı yaklaşık % 9 oranındadır (1). Hem kadın hem de erkeklerde en sık görülen dördüncü kanser türü olup, kanser ilişkili ölümlerde ikinci sıradadır (2). Amerika Birleşik Devletleri' nde her yıl yaklaşık 142.570 yeni kolorektal kanser olgusu tanı almakta olup 51.370 Amerikalı bu nedenle hayatını kaybetmektedir (3). T.C. Sağlık Bakanlığı' nın 2006 yılı verilerine göre ise ülkemizde kolorektal kanserler en sık görülen kanserler içerisinde kadınlarda ikinci ve erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır (4).

Erkeklerde ve kadınlarda kolorektal kanser sıklığı benzer oranlardadır ancak; kolon kanserleri kadınlarda, rektum kanserleri ise erkeklerde biraz daha sık görülmektedir. Her iki cinsiyette de yaş ilerledikçe kolorektal kanser insidansı artmaktadır. Vakaların %90' ı 50 yaş ve üzeri olgulardır (2, 5).

Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin karşılıklı bir etkileşimi sonucu kolorektal kanserler, uzun yıllar içinde gelişen ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Ortalama yaşam süresi hastalığın tanı anındaki evresi ile yüksek oranda ilişkilidir. Lokalize evrede tanı alan kanser vakalarında ortalama 5 yıllık sağkalım oranı % 90 iken; tanı anında metastatik evrede olanlarda bu oran yaklaşık % 10 civarındadır. Bu nedenle prekürsör lezyonların saptanması ve erken evrede tümörlerin tespit edilebilmesi, kolorektal kanser gelişimi ve kolorektal kansere bağlı ölümlerin azaltılmasına, sağkalım oranlarının artmasına olanak sağlamaktadır (1, 5, 6).

Kolorektal kanserlerin çoğu rektum ve sigmoid kolonda yerleşmektedir ancak yapılan çalışmalarda, son yıllarda proksimal kolon kanserlerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu farklılık, proksimal ve distal kolonda kansere yol açan sebeplerin farklı olabileceğini düşündürmüştür. Bu yeni bilgiler, sigmoidoskopi ve polipektominin daha çok uygulanmasıyla rektum ve sigmoid kolon kanserlerinde meydana gelen azalma ile açıklanmaktadır. Aynı zamanda kolorektal kanserlerin % 50' den fazlasının fleksible sigmoidoskopi ile tespit edildiği bilinen bir gerçek olup sağ lokalize tümörlerin tespiti ve kolorektal kanser için yüksek riskli bireylerin taranmasında kolonoskopinin kullanılması gerekliliği de önemli bir durumdur (7, 8).

Bu çalışmada, bölgemizde son 20 yıl içerisinde tanı almış kolorektal kanser vakalarının yaş, cinsiyet ve lokalizasyon dağılımları incelenmiş, tanı anındaki evreleri belirlenmiş, yıllar içerisinde kolorektal kanser lokalizasyonda meydana gelen değişiklikler tespit edilmiştir. Elde edilen bilgiler ışığında bölgemizde karşılaşılan kolorektal kanserli hastalara yönelik tanı ve tedavi metodlarının geliştirilmesi ve prognozu hakkında bir ön bilgi sağlanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser tüm dünyada dördüncü en sık izlenen kanserdir ve ortalama her yıl 1 milyon yeni olgu, 630 bin ölüm bildirilmektedir (2). Kolorektal kanser, akciğer kanserinden sonra kanser ilişkili ölümlerde ikinci sırada olup, ortalama 5 yıllık sağ kalım oranı % 55 civarındadır. Batılı ülkelerde kolon ve rektum kanserleri, tüm gastrointestinal malign hastalıklar içerisinde en ölümcül seyredenlerdendir (9). Türkiye' de Kanser İzleme ve Denetleme Merkezi' nin (KİDEM) 1996 yılı verilerine göre, kadın ve erkeklerde kolorektal kanser için durum aynıdır (10). Her iki cinsiyette de kanser ile ilişkili ölümlerin sırasıyla erkeklerde ikinci ve kadınlarda üçüncü en sık sebebidir (11). Ancak kolon kanseri kadınlarda, rektum kanseri de erkeklerde biraz daha yaygın olarak görülmektedir (8).

Kanser gelişme riski, genellikle 4. dekadından sonra başlar (8). % 90' ı 50 yaşından sonra görülmekle beraber ortalama izlenme yaşı 60-65' tir (2, 5). Ortalama yaş erkeklerde 63, kadınlarda ise 62' dir. Predispozan bir durum olmadıkça, 40 yaş altında kolorektal kanser nadir olarak görülür (12). Yaşla beraber hem kadınlarda hem de erkeklerde kolorektal kanser görülme sıklığı artmaktadır (13). Özellikle 75 yaş üzerinde kolorektal kanser, en sık izlenen kanser türüdür (14). Yaş artışı ile kolorektal kanser risk artışı da paralel seyretmektedir. Örneğin; 80-84 yaşlarında her 100.000 insanda kolorektal kanser gelişme riski, 50-54 yaşlarındaki insanlara göre 7 kat fazladır (2).

Kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi tüm dünyada çeşitli farklılıklar göstermektedir (15). En yüksek insidanslar; Japonya, Kuzey Amerika, Avrupa' nın bir bölümü, Yeni Zelanda ve Avustralya' da bulunmuştur. Aksine Afrika ve Güneydoğu Asya' da insidans oranları düşük izlenmiştir. Bu durumdan genetik ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (16). Özellikle en çok suçlanan faktörler; yağdan zengin, liften fakir beslenme ve hareketsiz bir yaşam tarzıdır (17).

Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) kolorektal kanserler; erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda ise meme ve akciğer kanserlerinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. Kolorektal kanser sebebiyle ölüm, bütün kanserlere bağlı ölümlerin % 10' unu oluşturmaktadır (18). Kuzey Amerika' da yaşayan bir insanın hayatı boyunca kolorektal kanserle karşı karşıya kalma riski ise ortalama % 6 civarındadır (9).



Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı 2004-2006 yılı verilerine göre kolorektal kanserler; erkeklerde en sık görülen kanserler arasında dördüncü sırada (% 7) ve kadınlarda ise ikinci sırada (% 7.9) yer almaktadır (19).

Sosyal Sigortalar Kurumu Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Merkezi' nin 1999-2004 yılları kanser istatistiklerine göre de kolorektal kanserin, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci en sık (% 8.3) ve erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık (% 8.89) rastlanan kanser türü olduğu gözlenmiştir. Tüm hastalara bakıldığında ise kolorektal kanser, akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü en sık (% 8.6) görülen kanser tipi olarak tespit edilmiştir (20).

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı' nda 1998-2003 yılları arasında kanser tanısı alan 2667 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; erkeklerde kolorektal kanserin (% 13.6), akciğer kanserinden (% 26.6) sonra ikinci ve kadınlarda meme kanserinden (% 52.5) sonra ikinci (% 9.4) sıklıkta görüldüğü bulunmuştur (21).

Sosyal Sigortalar Kurumu Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Merkezi' nde İzmirli ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada; kanser tanısı almış 52.214 hastanın yaş grupları ele alındığında kolorektal kanserin (% 8.6), akciğer (% 22.1) ve meme (% 15.2) kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen kanser türü olduğu tespit edilmiştir. Yine cinsiyete göre dağılım değerlendirildiğinde kolorektal kanser, erkeklerde akciğer (% 36.1) kanserinden sonra % 8.8 oran ile üçüncü sık; kadınlarda ise meme (% 33.4) kanserinden sonra % 8.3 oran ile ikinci en sık görülen kanser türü olarak saptanmıştır (20).

Kolon ve rektumda kanserin yerleşim yeri, değişik kaynaklarda farklılıklar göstermektedir. Genel olarak tüm kolorektal kanserlerin % 20' si rektumda, % 10' u rektosigmoid bileşkede, % 25' i sigmoid kolonda, % 5' i inen kolonda, % 15' i transvers kolonda, % 25' i çıkan kolon ve çekumda yerleşim göstermektedir. Senkron kanser, hastaların yaklaşık % 3-6' sında görülür (12).

Kolorektal kanserlerin doğal seyri son 30 yıl içinde önemli değişiklikler göstermiştir ve eskisine göre kolon kanserlerinin lokalizasyonu sağa kaymıştır. Bu durum, sigmoidoskopi ve polipektominin daha çok uygulanmasıyla rektum ve sigmoid kolon kanserlerinde meydana gelen azalma ile açıklanmaktadır. Doğal seyir ile ilgili bir başka değişiklik, beş yıllık beklenen yaşam sürelerinin özellikle TNM sınıflamasına göre evre I, II ve III için uzamış olmasıdır (8). Bunun nedenleri; daha iyi preoperatif

evreleme, operasyonda daha geniş rezeksiyonların uygulanması, modern anestezi teknikler ve destek bakımı, rezeke edilen spesmenin daha iyi patolojik değerlendirmesidir (10).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastalığın yüksek prevalansı ve erken tanı konulduğunda tam iyileşmenin mümkün olması nedeniyle kolorektal kanser tanısı için tarama programları geliştirilmiştir. Gaitada gizli kan araştırılmasının yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarının yüksek seyretmesi bu testin güvenilirliğini azaltmıştır. Ancak son yapılan prospektif ve vaka-kontrol çalışmaları, açık bir şekilde göstermiştir ki gaitada gizli kan testi ve rektosigmoidoskopi ile takip edilen hastalarda artmış sağ kalım oranları söz konusudur. Bu sonuçlar, 50 yaş üzeri bireylerin tarama testlerinin kabulünü elbette ki arttıracaktır. Ancak yine de daha spesifik ve ekonomik yöntemlere gereksinim vardır. Son yıllarda birçok çalışmada kolonoskopinin tarama aracı olarak sensitivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (5).

## **2.2. İnsidans**

İnsanlarda ömür boyu kolorektal kanser gelişme riski ortalama % 6'dır ve tüm ırklar birlikte değerlendirildiğinde kolorektal kanser, erkeklerde % 40 daha fazla görülmektedir (9). Sporadik kolorektal kanser için yaş, majör bir risk faktörüdür. 40 yaşından önce kolorektal kanser tanısı nadirdir; insidans 40 ile 50 yaşlar arasında anlamlı olarak artmaya başlamakta, bundan sonra her dekada insidans oranları yaşa paralel olarak artış göstermektedir ve % 90'ı 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (22).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kolorektal kanser insidansı, erkeklerde kadınlara göre % 25 oranında ve zencilerde beyazlara göre % 20 oranında daha fazladır (15). Kolorektal kanser gelişiminde predispozan durumla ilişkili spesifik kalıtsal durumları olan hastalarda insidans daha yüksektir (23).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmaların analizlerinde kolorektal kanser sıklık hızı, 1980 yıllarına kadar artış gösterirken, 1985'ten itibaren sıklık hızında azalma başlamıştır. Bununla ilgili olarak değişik faktörlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada; toplumda diyet ve yaşam şekli değişikliği ile kolorektal kanser insidansının % 66-75 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir (14). Benzer olarak, fiziksel aktiviteyi artırma ve diyetle değişikliğin de insidans oranlarındaki azalmada rol oynayabileceği iddia edilmiştir (24).

Amerika Birleşik Devletleri'nde primer çekum yerleşimli kanser insidansında artış ile büyük oranda bağlantılı olarak proksimal kolon kanserlerinde tedrici artış gözlemlenmiştir (25). Kolorektal kanserlerde bu anatomik dağılımdaki değişiklikler tanısal metotların gelişmesi, fleksible sigmoidoskopinin taramada kullanılıp inen kolondaki adenomatöz poliplerin çıkarılması çekum ve çıkan kolon kanserlerindeki gerçek artışların bir parçası olabilir (23).

### **2.3. Etiyoloji**

Kolorektal kanser gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkileri vardır. Sporadik kolorektal kanserler ailesel olanlara göre daha siktir (23).

#### **2.3.1. Hereditör kolorektal sendromlar**

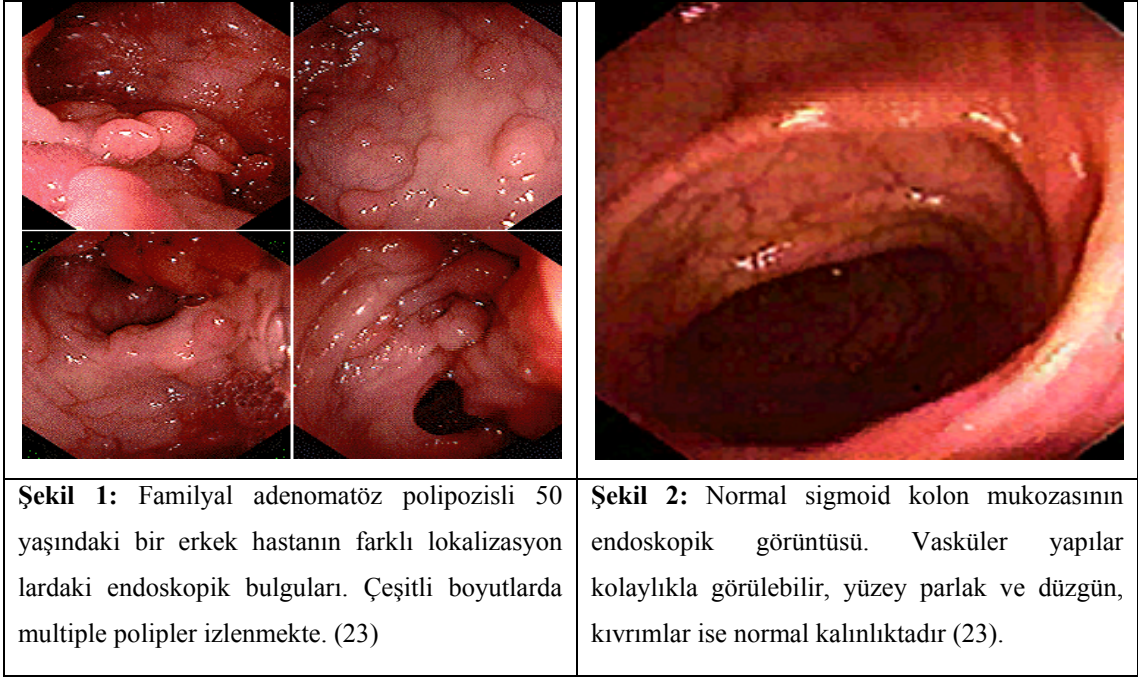
Birçoğu otozomal dominant geçiş gösteren spesifik genetik hastalıklar olup familial adenomatöz polipozis (FAP) ve hereditör non-polipozis kolorektal kanser sendromu (HNPCC) en sık görülen ailesel kolon kanser sendromlarıdır. Ancak ikisi birlikte tüm kolorektal kanser vakalarının sadece % 5 kadarını oluşturmaktadır (23).

##### **2.3.1.1. Familial adenomatöz polipozis (FAP)**

Familial adenomatöz polipozis ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve attenué adenomatöz polipozis koli) kolorektal kanserlerin % 1'inden daha azını oluşturmaktadır. Otozomal dominant geçiş gösterir, tipik FAP'ta çocukluk çağında kolon ve rektumda çok sayıda adenomatöz polipler görülür (8, 23).

Semptomlar, ortalama 16 yaş civarında görülmeye başlar ve tedavi edilmemiş bireylerde % 90 oranında 45 yaşında kolon kanseri ortaya çıkar (şekil 1 ve şekil 2). Attenué adenomatöz polipozis koli de benzer kolon kanser riskine sahiptir ancak daha az oranda adenom görülür ve ortalama 54 yaş civarında, daha geç kanser tanısı almaktadır (23).

İnsidansı 1/10.000 civarında olup polipler tübülovillöz adenom yapısındadır. FAP sendromu, APC (adenomatöz polipozis koli) tümör supresör genindeki mutasyon sonucu gelişir. APC geni germline kalıtılır ve 5. kromozomda lokalizedir (5q 21). FAP'ın attenué formunda da benzer gen rol oynar ancak APC gen mutasyon bölgeleri farklıdır (26).



Gardner sendromu da otozomal dominant geçişlidir, FAP' tan % 50 oranında daha az görülür ve APC genindeki mutasyonlar sonucu oluşur (8). Osteomlar (özellikle mandibulada), yumuşak doku tümörleri (lipom, sebace kistler ve fibrosarkomlar), desmoid tümörler, mezenterik fibromatozis ve retinal pigment epitelindeki konjenital hipertrofi gibi ekstraintestinal manifestasyonların varlığıyla FAP' tan ayrılır. Gardner sendromu ve FAP arasındaki fenotipik farklılıklar, APC mutasyon bölgesindeki farklılıklar ile modifiye genlerin oluşumuna ve çevresel faktörlere bağlıdır. Gardner sendromundaki ve FAP' taki adenomatöz poliplerin malignite potansiyelleri aynıdır. Bu nedenle tarama önerileri ve kolorektal kanser tedavileri benzerdir (9) .

Turcot sendromu, kolorektal polipozis ve santral sinir sistemindeki malign hastalıkların birlikte olduğu bir durumdur. Otozomal resesif kalıtılır. Vakaların üçte ikisinde APC geninde mutasyon varken geri kalan üçte birinde HNPCC' de de olan DNA mismatchr tamir genlerinde mutasyon vardır. Santral sinir sistemi manifestasyonları; medullablastom, glioblastom ve ependimomları içerir (8, 9).

Peutz-Jeghers ve juvenil polipozis sendromları ağız mukozası ve deride hiperpigmentasyon ile barsaklarda hamartomatöz poliplerle karakterizedir. Bu sendromlar, % 2-3 gibi düşük malignite risklerine sahiptirler (8).

### **2.3.1.2. MYH (Mutasyon Y homolog geni)-ilişkili polipozis**

Multiple kolorektal adenoma sahip olan hastaların küçük bir kısmında baz eksizyon tamir geni homolog Y' de biallel germline mutasyonu (MYH veya MUTYH) vardır. Bu mutasyonlar, hastalarda multiple kolonik adenomların otozomal resesif geçişine sebep olur ve bunlar da, polipozis fenotipi şeklinde ortaya çıkarlar. Sıklıkla MYH-ilişkili polipozis (MAP) olarak adlandırılırlar. Baz eksizyon tamir sistemindeki mutasyon sonucu oksidatif DNA hasarı oluşur (23).

### **2.3.1.3. Herediter non-polipozis kolorektal kanserler (HNPCC, Lynch sendromu)**

Herediter non-polipozis kolorektal kanserler (Lynch sendromu) otozomal dominant geçiş gösteren bir sendromdur, FAP' tan daha yaygın görülür ve kolonik adenokarsinomların yaklaşık % 3-5' ini oluşturmaktadır (23). Bu ailelerde kolonda adenomatöz polip hikâyesi yoktur (8).

Çok çeşitli dokularda neoplastik lezyonlar gelişmesi, genç yaşta ortaya çıkması (ortalama başlangıç yaşı < 45 yaş), sağ kolon tümörlerinin sıklığında artış olması (% 60-70), sıklıkla müsinöz komponentli, az differansiye olması ve mikrosatellit instabilite ile karakterizedirler (8, 27).

Herediter non-polipozis kolorektal kanserler terimi sıklıkla hMLH1, hMSH2, hMSH6 ya da PMS2 gibi DNA mismatch repair genlerindeki defektin genetik olarak tanımlandığı hastalıklara sahip aileler için kullanılmaktadır. Olguların yaklaşık % 60' unda ikinci kromozomdaki hMSH2 geninde mutasyon vardır. Genel kural olarak, HNPCC' li hastalarda mismatch repair geninin bir allelinde germline mutasyon vardır ve ikinci allel kolorektal kanserdeki somatik mutasyon sonucu inaktive olmuştur. Heterozigotluk kaybolmuştur (23).

Herediter non-polipozis kolorektal kanserli bireylerde kanser tanısındaki başlangıç yaşı bazı hastalarda 20' li yaşlar olmasına rağmen ortalama ortalama yaş 44' tür. İlk (birincil) lezyonlar % 70 civarında splenik fleksuranın proksimaline yerleşir ve yaklaşık % 10 kadarında senkron (aynı anda normal barsak segmentleriyle ayrılmış 2 ya da daha fazla farklı tümör olması, metastaz ya da invazyon olmaması şartı ile) ya da metakron (başlangıç tanısından en az 6 ay sonra ortaya çıkan ve anastomoz hattında olmayan, yeni gelişen tümör varlığı) kanserler vardır (23).

Hereditör non-polipozis kolorektal kanserlerde ekstrakolonik kanserler çok sık görölmektedir, özellikle endometriüm kanserleri sıktır. Bunun yanı sıra over, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem, beyin, renal pelvis ve üreterde de neoplazi gelişme riski artmıştır (23).

Bu olgular kolon dışı tümörlerle birliktelik gösterip göstermemesine göre iki alt gruba ayrılır:

- 1- Lynch I: Kolon dışı tutulum yoktur. Tümör genellikle erken yaşta (ortalama 45 yaş) ortaya çıkar, % 70 civarında proksimal kolon tutulur.
- 2- Lynch II: Endometriüm, over, renal pelvis, üreter, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistemde olmak üzere kolon dışı tümörlerin birlikte olduğu durumdur (23).

Hereditör non-polipozis kolorektal kanserli hastalarda FAP' tan farklı olarak polip ya hiç yoktur ya da çok azdır. Bu hastaların en az üç akrabasında kolorektal kanser vardır ve bu hastaların en az biri 50 yaşın altında olup en az biri birinci derece akrabadır ve bu durum en az iki nesildir devam ediyordur. Klinik tanısında, ilk kez 1990 yılında tanımlanan Amsterdam Kriterleri' nden (International Collaborative Group On Hereditary Nonpolypsis Colorectal Cancer: ICG-HNPCC) faydalanılır. Bu kriterler 1999 yılında tekrar gözden geçirilmiştir ve Amsterdam II Kriterleri (Modifiye Amsterdam Kriterleri) olarak değiştirilmiştir (8, 10, 28).

Amsterdam Kriterleri :

- 1- Üç veya daha fazla akrabada histolojik olarak doğrulanmış kolorektal kanser varlığı, akrabaların biri diğer ikisinin 1. derece akrabası olmalı
- 2- En az iki nesli etkileyen familyal kolorektal kanser
- 3- 50 yaşından önce tanı konan 2 veya daha fazla familyal kolorektal kanser olgusu

Amsterdam Kriterleri II:

- 1- En az üç akrabasında HNPCC ile ilişkili kanserlerden biri olmalıdır (kolorektal kanser, endometrial kanser, ince barsak kanseri, üreter kanseri veya renal pelvis kanseri).
- 2- Etkilenen akrabalardan biri, diğer ikisinin birinci derece bir akrabası olmalıdır.
- 3- Ard arda gelen en az iki jenerasyon etkilenmelidir.
- 4- 50 yaşından önce tanı konulmuş en az bir malignensi olmalıdır.
- 5- FAP, kolorektal kanser olgularından hariç tutulmalıdır.
- 6- Tümörler, patolojik inceleme ile doğrulanmalıdır.

Herediter non-polipozis kolorektal kanserlerin histolojik ve klinik özelliklerinin daha iyi anlaşılabilme gereksinimi ve kolorektal kanserlerin yaklaşık % 15 kadarının mikrosatellite instabilitesi (MSI) olması nedeniyle 1996 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü' nün ev sahipliğini yaptığı uluslararası bir HNPCC çalışmayı gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda her HNPCC' li bireyde, MSI' nin test edilmesinin gerekli olup olmadığının tespiti için Bethesda Kriterleri geliştirilmiştir. 2002 yılında aynı çalışmaya yeniden düzenlenmiş olup Modifiye Bethesda Kriterleri oluşturulmuştur (27).

Modifiye Bethesda Kriterleri:

- 1- Ailelerde Amsterdam kriterlerini karşılayan bireyler
- 2- Senkron ve metakron kolorektal kanserli ve ekstrakolonik kanserli (endometrial, overyan, gastrik, hepatobiliyer, renal pelvis ve üreterin transizyonel hücreli karsinomu) iki HNPCC ile ilişkili kanseri bulunan bireyler
- 3- Birinci dereceden akrabada 45 yaşından önce tanı konulmuş kolorektal kanser ve/veya HNPCC ile ilişkili ekstrakolonik kanser ve/veya bir kolorektal adenom ve 40 yaşından önce tanı konulmuş adenom bulunan bireyler
- 4- 45 yaşından önce kolorektal kanser ya da endometrial kanser tanısı konulan bireyler
- 5- 45 yaşından önce undifferansiye histopatolojili sağ taraf yerleşimli kolorektal kanser tanısı konulan bireyler
- 6- 45 yaşından önce taşlı yüzük hücreli (% 50' den fazlasını taşlı yüzük hücreleri oluşturan) kolorektal kanser tanısı konmuş bireyler
- 7- 40 yaşından önce kolorektal adenom tanısı konulmuş bireyler

**Tablo 1: Gastrointestinal Polipozis Sendromları Ve Özellikleri (30)**

Sendrom	Poliplerin dağılımı	Histolojik tip	Malign potansiyel	İlgili lezyonlar
FAP	Kolon	Adenom	Sık	Yok
Gardner sendromu	Kolon ve ince barsak	Adenom	Sık	Osteomlar, fibromlar, lipomlar, epidermoid kistler, ampuller kanserler, retina pigment epitelinin doğumsal hipertrofisi
Turcot sendromu	Kolon	Adenom	Sık	Beyin tümörleri
HNPCC (Lynch sendromu)	Kolon (sıklıkla proksimal)	Adenom	Sık	Endometrial ve overyan tümörler
Peutz-Jeghers sendromu	Kolon, ince barsak ve mide	Hamartom	Nadir	Mukokütanöz pigmentasyon; over, meme, pankreas, endometrium tümörleri
Juvenil polipozis	Kolon, ince barsak ve mide	Hamartom, nadiren adenom	Nadir	Çeşitli doğumsal anomaliler

### 2.3.2. Kişisel ya da ailesel sporadik kolorektal kanser ya da adenomatöz polip hikâyesi

Kolorektal kanser ya da adenomatöz polip hikâyesi olanlarda ileride kolon kanseri gelişme riski vardır. Tek başına kolorektal kanser nedeniyle rezeksiyon yapılmış hastalarda postoperatif ilk 5 yılda metakron primer kanser gelişmesi % 1.5-3 arasındadır (23). İnflamatuvar barsak hastalığı dışında ortaya çıkan tüm kolorektal kanserlerin günümüzde bir adenom zemininde geliştiği varsayılmaktadır. Özellikle adenomun çapı, içerdiği villöz komponent oranı, atipi şiddeti arttıkça o polipte kolorektal kanser gelişme riski artar. Bu nedenle adenomatöz poliplerin çıkartılması sonucu kolorektal kanser riski azalmıştır (10).

Aile hikâyesi de önemli bir risk faktörüdür (23). Herediter kolorektal kolon kanseri sendromları tüm kolorektal kanserlerin % 1-3' ünü oluşturmaktadır. Ancak kolorektal kanser tanısı alan hastaların % 10-33' ünde kalıtsal bir predispozan durum vardır (30). Bu nedenle birinci derece akrabalarından birinde kolorektal kanser olması normal populasyona göre riski iki-üç kat artırır (23). Ailevi kolorektal kanser vakalarında



kanser geliştirme riski, ailedeki kanser olgusunun görülme yaşı ve etkilenen birinci derece akraba sayısı ile de ilişkilidir (14). Kırk yaşında olup birinci derece bir akrabasında kolorektal kanser tanısı olan bir kişide kanser gelişme riski ile 50 yaşındaki sağlıklı ortalama riskli bir kişide kolorektal kanser gelişme riski aynıdır (30).

### **2.3.3. Polipler**

Polip, gastrointestinal traktüste mukozal yüzeyin lümenine doğru çıkıntı yapması sonucu ortaya çıkan oluşuma denir. Poliplerin, kolonik mukozada normal hücre proliferasyonu ve differansiasyonu ya da apoptozisi sırasındaki herhangi bir aşamada yetersizlik sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (31). Polipler; patolojik olarak nonneoplastik hamartomatöz (juvenil) polipler, hiperplastik polip ya da adenomatöz polip (adenom) olarak sınıflandırılabilirler (29).

Kolonik poliplerin çoğu adenomatöz poliplerdir ve kolorektal kanserler büyük oranda bu poliplerden gelişir (8, 31). Adenomatöz polipler; tübüler, villöz ve tübülovillöz olmak üzere 3 histolojik glandüler patterne sahiptirler (31). Kolonda adenomatöz polipler orta yaşlarda % 30 oranında görülürken ilerleyen yaşlarda yaklaşık % 50 oranında görülür ve % 1' inden daha azında malign transformasyon gelişir. Adenomatöz poliplerde normal kolonik mukozadan hayatı tehdit eden invaziv karsinoma ilerleyen aşamalara kadar birçok değişiklikler olabileceği gözlenmiştir (displastik lezyonlar, mikroskobik tümör odaklarının olduğu karsinoma insitu durumu gibi) (29). Bir polipte malign transformasyon gelişme riski o polibin histolojisi, çapı ve displazi derecesi ile ilişkilidir. Tübüler adenomlara göre villöz ve tübülovillöz adenomlarda malign transformasyon gelişme riski daha fazladır (8, 31). Yine polibin çapı ve displazi derecesi ne kadar fazla ise malign transformasyon geliştirme riski o kadar yüksektir. Adenomatöz polipler sesil (düz tabanlı) ya da pediküllü (saplı) olabilir. Kanser sıklıkla sesil poliplerden ortaya çıkar (29).

### **2.3.4. İnflamatuvar barsak hastalığı**

#### **2.3.4.1. Ülseratif kolit**

Ülseratif kolit ile kolon kanseri arasında hastalığın lokalizasyonu, süresi ve aktivitesi ile yakın ilişki vardır. Karsinom başlangıcında iki önemli faktör hastalık süresi ve barsak tutulumunun yaygınlığıdır. Pankoliti olanlarda genel popülasyona göre 5-15 kat artmış risk vardır. Bununla birlikte tek başına proktiti olanlarda ise anlamlı oranda bir risk artışı yoktur (23).

Ülseratif koliti olanlarda 10-20 yıl arasındaki hastalık sürelerinde yıllık kolorektal kanser insidansı % 0.5 olarak tahmin edilirken 20 yıldan sonra ise bu durum her yıl için % 1' dir (23). Uzun yıllar ülseratif koliti olan hastalarda % 2-4 oranında kolorektal kanser gelişir. 25 yıllık bir sürede kümülatif sıklık yaklaşık % 12' dir (9). Pankolit tanısından yaklaşık 8-10 yıl sonra, sadece sol kolona sınırlı kolitlerde ise 15-20 yıl sonra kolon kanser riskinde artış başlamaktadır (23). Ülseratif koliti olup kronik olarak 5-aminosalisik asit (ASA) ve folat ile tedavi edilenlerde ise risk azalmıştır (32).

Ülseratif kolit zemininde ortaya çıkan displazi varlığı erken kanser gelişiminin en önemli habercisidir. Plak üzerinde veya kabarıklık bir kitlede displazi tespiti veya ileri derecede displazi olması durumunda kolektomi düşünülmelidir (9).

#### **2.3.4.2. Crohn hastalığı**

Crohn hastalığında da kolorektal kanser gelişme riski artmaktadır. Pankolitli crohn hastalarıyla ülseratif kolit hastaları arasında malignite açısından benzer risk vardır (23). Crohnlu hastalarda kolorektal kanser genel topluma oranla daha erken yaşta ortaya çıkar. Çoğunlukla müsinöz karsinomlardır ve cerrahi by-pass yapılan segment ya da striktür gelişen segmentte daha sık olarak izlenir (14).

#### **2.3.5. Irk, etnik köken ve cinsiyet**

Amerika Birleşik Devletleri' ndeki etnik gruplar içerisinde kolorektal kanser oranı en yüksek olanlar Afrikalı Amerikalı' lardır ve beyazlara göre kolorektal kanser mortalitesi 20 kat daha fazladır (15). Ek olarak; Afrikalı Amerikalı' larda kolorektal kanser daha erken yaşlarda görülmekte ve 50 yaş altında ise sıklığı daha yüksek olarak izlenmektedir. Yine bu etnik grupta, kolorektal kanser daha proksimale yerleşmekte ve adenomlar daha sık görülmektedir (23). Benzer olarak Askenazi Yahudileri' nde kolorektal kanser riski, normal popülasyona göre belirgin artmıştır ve buna sebep olarak 11307K adlı adenomatöz polip gen mutasyonunun bu bireylerde yüksek prevalansta bulunması gösterilmektedir (2).

Kolorektal kanser mortalitesi erkeklerde kadınlara göre % 25 daha fazladır ve hem adenom hem de kolorektal kanser kadınlarda daha proksimale yerleşmektedir (23).

#### **2.3.6. Diyet**

Birçok kolorektal kanser vakasında etiyolojinin çevresel faktörlere bağlı olduğu bilinmektedir. Bu hastalık daha çok kentsel yaşam alanlarındaki yüksek sosyoekonomik düzeye sahip popülasyonlarda sık görülmektedir. Kolorektal kansere bağlı mortalite

direkt olarak kişinin günlük total kalori tüketimi, kırmızı et ile diyetteki yağ miktarı ve buna bağlı olarak yükselen plazma kolesterol seviyelerine bağlıdır (29). Birçok yapılan epidemiyolojik çalışmada, sebze ve meyveden zengin diyet ile beslenmenin, kolorektal kansere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (23).

#### **2.3.6.1. Diyetel yağlar**

Özellikle doymuş hayvansal yağların, kolon ve rektum kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hayvan modellerinin kullanıldığı bir çalışmada, diyetteki yağ içeriğinin kolonik mukozada karsinogenezde etkili olduğu gösterilmiş ve ekolojik çalışmalarda kolorektal kanser oranları ile diyetteki yağ tüketimi arasında paralel bir ilişki bulunmuştur (2). Yine yapılan pek çok epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar sonucu, diyetteki yüksek yağ içeriğinin de özellikle sigmoid ve inen kolon kanserlerinin gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (5).

Diyetteki yağ miktarı arttıkça; karaciğerde kolesterol ve safra asidi sentezi artmakta, bunlar barsak bakterilerince sekonder safra asitleri ve kolesterol metabolitleri, diğer potansiyel toksik metabolitlere çevrilmekte, protein kinaz c aktive olmakta, bunların sonucunda da barsakta hücre proliferasyonu artmakta ve kolon mukozasında hasar oluşmaktadır. Bu çoğalan hücreler de karsinojenlerin etkilerine çok hassas hale gelmektedir (5, 8). Aynı zamanda diyetteki yüksek yağ içeriği kolondaki anaerob bakterilerin karsinojenleri aktive edici enzim salınımına sebep olabilmektedir (8). Yine bu durum, serum kolesterol seviyelerinin yükselmesine sebep olmakta ve kolorektal adenom ve karsinom gelişimi için risk oluşturmaktadır (29).

#### **2.3.6.2. Kırmızı et**

Kırmızı et demir içeriği yüksek olan bir pro-oksidandır. Diyetteki demir kolonda artan serbest radikal üretimine ve serbest radikallere bağlı kronik mukozal hasar ve diğer karsinojenlerin aktive olmasına sebep olabilir. İnsanlarda kırmızı et sindirimi sonucu N-nitröz bileşikleri oluşmakta ve bunlar da karsinojenler olarak bilinmektedir (2).

Epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre hayvansal yağ ve kırmızı et ağırlıklı beslenme ile kolorektal kanser arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (33).

Uzun süreli kırmızı et tüketimi, özellikle sol yerleşimli kolon kanseri riskini arttırmaktadır (23).

### **2.3.6.3. Sebze ve meyve tüketimi**

Sebze ve meyveler birer antioksidan kaynağı olup karoten ve askorbik asit içermektedirler (2). Birçok yapılan epidemiyolojik çalışmada sebze ve meyveden zengin diyet ile beslenmenin kolorektal kanserden koruyucu olduğu gösterilmiştir. 14 kohort çalışmasının analizleri sonucu 800gr/gün meyve ve sebze tüketenler ile 200gr/günden daha az tüketenler karşılaştırılmış ve sonuçta daha az meyve ve sebze tüketen grupta distal kolon kanser riskinde artış tespit edilmiştir (23) .

### **2.3.6.4. Lifli gıda tüketimi**

Diyetteki lif, sindirime dirençli bitkisel maddeler içermektedir ve karbonhidrat ve karbonhidrat olmayan bileşenlerin bir karışımıdır (5). Kolorektal kanser karsinogenezinde koruyucu bir role sahiptir. Bu durumla ilişkili birkaç mekanizma öne sürülmüştür (2). Diyetle lifli gıdaların alımı sonucu dışkı kütlesi artmakta, karsinojenler dilüe olmakta, fekal transit zamanı azalmakta ve fekal karsinojenlerle kolonun teması azalmaktadır (10). Lifli gıdalarla barsak lümenindeki fekal flora artmakta, kısa zincirli yağ asitlerinin fermantasyonu hızlanmakta ve sonuç olarak kolon pH' sı azalmakta, karsinojenlere karşı korunma sağlanmaktadır. Aynı zamanda sellüloz bakteriyel enzimlerin düzeyini azaltarak karsinojen aktivasyonunu baskılamaktadır (35).

Birçok farklı lif tipi bulunmaktadır (çözünebilir/çözünemez, polisakkarid /nonpolisakkarid) ve bu farklılıklar kolorektal kanser gelişme riskini etkilemektedir. Ek olarak, sadece lifli gıda tüketimi tek başına koruyucu değildir, aynı zamanda sağlıklı beslenme (sebzedden zengin, et ve yağdan fakir beslenme gibi) ve sağlıklı yaşam tarzı ile birlikte olması önemlidir (2).

### **2.3.6.5. Kalsiyum**

Bazı epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar sonucunda kalsiyumun, kolorektal kanserden korunmada yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Kalsiyumun direkt olarak safra asitlerini bağlayıcı ve mukozal hücre proliferasyonunu inhibe edici etkisi vardır (2).

Nurses' Health (n:87.998 kadın) ve Health Professionals' Follow-up (n:47.344 erkek) çalışmalarında kalsiyumun distal kolon kanserlerini anlamlı oranda azalttığı tespit edilmiştir. Yine bu çalışmalarda kalsiyum desteğinin kolorektal adenom rekürrensini azalttığı gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda kalsiyumun koruyucu etkisinin kişinin D vitamini reseptör genotipine bağlı olduğu düşünülmüştür. American

College of Gastroenterology tarafından kolonik adenomları primer ya da sekonder önlemede kalsiyum desteği önerilmektedir (23).

#### **2.3.6.6. Folik asit**

Folik asit, DNA metilasyonu için gereklidir ve metilasyon hücrelerdeki gen ekspresyonunun düzenlenmesi için önemlidir. Folik asit eksikliğinde DNA sentez ve tamirinde defektler, proto-onkogen aktivasyonunun kaybı sonucu kanser gelişebilir (2).

Folik asitin kolonu da içeren birçok dokuda kanser patogenezi inhibe ettiği yapılan birçok hayvan ve insan çalışmasında gösterilmiştir (23).

#### **2.3.7. Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)**

Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ), kolorektal karsinogenezinin her aşamasında (aberran kript gelişimi, adenom, karsinom gelişimi ve kolorektal kansere bağlı ölümler) koruyucu etkilerinin olduğunu gösteren önemli gözlemsel kanıtlar vardır. NSAİİ' lere bağlı antineoplastik etkinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak hem siklooksijenaz (COX) bağımlı hem de COX bağımsız yollar önemlidir (2). Siklooksijenaz 2, sitokinler, mitojenler ve büyüme faktörleri tarafından uyarılır ve kolorektal kanserlerde bu enzim yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu enzim NSAİİ grubu ilaçlar tarafından inhibe edilmektedir. Bunun sonucunda tümör hücrelerinin büyümesi bozulmakta ve apoptozis artmaktadır (5, 23).

Düzenli aspirin ya da NSAİİ kullanımı kolorektal kanser ya da adenom gelişme riskini % 20-40 oranında azaltmaktadır. FAP' lı hastalarda NSAİİ kullananlarda poliplerin sayısı ve çaplarında belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir. Ne kadar uzun süreli aspirin ya da NSAİİ kullanımının koruyucu etki yaptığı ise bilinmemektedir (5, 23).

#### **2.3.8. Hormon replasman tedavisi**

Gözlemsel çalışmalarda, kadınlarda hormon replasman tedavisi (HRT) ile kolorektal kanser insidansı ve mortalitesinde azalma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (2).

Hormon replasman tedavisine bağlı olarak safra asidi sekresyonu azalacak, aynı zamanda östrojenin kolonik epitelyum üzerine direkt ve indirekt etkilerine bağlı olarak insulin like growth factor-1 (IGF-1) düzeylerinde değişiklikler olacaktır. Bu durum hormon replasman tedavisinin koruyucu etkisinde muhtemel mekanizma olarak düşünülmektedir. Aynı zamanda östrojenin mikrosatellit instabiliteye karşı koruyucu bir

etkisinin olduğu da öne sürülmüştür (2). Fakat bu verilere rağmen hormon replasman tedavisinin uzun dönem riskleri olması sebebiyle postmenapozal HRT, kolon kanserinin önlenmesi amacıyla kullanımı önerilmemiştir (23).

### **2.3.9. Obezite**

Obezitenin erkeklerde ve premenapozal bayanlarda kolorektal kanser riskini arttırdığı gözlemlenmiştir (2). 2 büyük kohort çalışması obez olanlarda, normal vücut ağırlığına (vücut kitle indeksi 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>) sahip olanlara göre kolorektal kanser geliştirme riskinin 1.5 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (35, 36). Birçok obez bireyde insülin rezistansı vardır ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperinsülinizm ve IGF-1 aktivitesindeki artış hücre proliferasyonu ve kolonik neoplazm riskinin artmasına sebep olmaktadır (2). Bunun yanısıra obezite kolorektal kanser nedeniyle olan ölümleri arttırmaktadır (23).

### **2.3.10. Fiziksel aktivite**

Düzenli fiziksel aktivitenin kolorektal kanser gelişimine karşı koruyucu olduğu birçok gözlemsel veriye dayanmaktadır (23). Kolorektal kanser gelişimi ile fiziksel aktivite arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Artan fiziksel aktivite ile insülin duyarlılığı artmakta ve plazma IGF-1 düzeyleri değişmektedir. Aynı zamanda fiziksel aktivite ile prostoglandin sentezi artmakta ve vücuttaki toplam yağ yüzdesi azalmaktadır. Tüm bunların hepsi kolorektal karsinogenezde önemli rol oynayan faktörlerdir (2).

### **2.3.11. Sigara**

Sigara kullanımı, kolorektal kanser insidansı ve mortalite artışı ile ilişkilidir. 106 gözlemsel çalışmanın meta-analizi sonucu hiç sigara içmemiş olanlara göre sigara içenlerde kolorektal kanser geliştirme riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Kolorektal kanser nedeniyle ölüm de sigara içenlerde artmıştır. İnsidans ve mortalite arasındaki ilişki rektum kanserlerinde kolon kanserlerinden daha fazladır (37).

Sigara içilmesi aynı zamanda tüm kolon polip türlerinin gelişmesi için de bir risk faktörüdür (23). Yapılan çalışmalarda özellikle 35 yıldan fazla sigara kullanım öyküsü ile kolorektal adenom gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur. Sigara ve alkolün birlikte kullanımının ise kolorektal kanser riskini 2-3 kat arttırdığı bildirilmektedir (29).

### **2.3.12. Alkol**

Bazı çalışmalarda alkol tüketimi ile kolorektal kanser riskinde artış arasında bir ilişki olduğu söylenmiştir ancak bu durum tam açık değildir (23). Risk artışında alkolün kronik kullanımının folat eksikliğine yol açarak DNA metilasyonunda bozukluklar oluşturup etkili olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda alkolün rektum kanseri gelişimi üzerinde kolon kanserinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (2).

### **2.3.13. Diabetes mellitus (DM) ve insülin rezistansı**

Kolorektal kanser riskinde artış ile diabetes mellitus (DM) arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. 2.593.935 katılımcının dâhil olduğu 15 çalışmanın (6 tanesi vaka kontrol ve 9 tanesi kohort) meta-analizi sonucuna göre diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre kolorektal kanser riski yaklaşık % 30 kadar daha fazladır. Bu konu ile ilgili yapılan benzer çalışmaların sonucuna göre diyabet ile kolon kanseri arasındaki ilişki rektum kanserinden daha güçlüdür (38).

Diyabet ile kolorektal kanser arasındaki bağlantı hiperinsülinemi ile açıklanabilir. Çünkü insülin kolonik mukoza hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolonik tümör hücrelerini uyarır (23).

### **2.3.14. Kolesistektomi**

Anormal safra asidi metabolizması, kolorektal kanser ve kolelitiazis gelişimine sebep olabilir. Kolesistektomi sonrası sekonder safra asitlerinin artan miktarı feçeste tespit edilmiştir ve kolonik karsinogenezde rolü olabilir (2). Bazı çalışmalarda kolesistektomi ile sağ yerleşimli kolon kanserleri arasında ilişki olduğu tanımlanmıştır. Proksimal kolon kanserleri ile ilgili bazı meta-analizler bunu doğrulamıştır fakat bununla uyumsuz bazı raporlar da vardır (23).

### **2.3.15. Akromegali**

Özellikle kontrol edilememiş akromegalili hastalarda kolonik adenom ve kolorektal kanser sıklığında artış olduğu birçok raporda belirtilmektedir. Akromegalili hastalarda sıklıkla kolonda multiple polipler olmakta ve polipler genellikle splenik fleksuranın proksimalinde yerleşim göstermektedir. Bu da sigmoidoskopun ulaşmasını güçleştirmektedir (23). Akromegalili hastalardaki plazmada artmış IGF-1 düzeyleri kolorektal kanser insidansındaki artış sebebi olarak suçlanmaktadır (2).

### 2.3.16. Statinler

Bazı gözlemsel çalışmaların sonucuna göre, statinlerin kolon kanseri de dahil olmak üzere birkaç kansere karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Koroner arter hastalarında simvastatin ve pravastatin yararlılığını araştıran iki büyük klinik çalışmada kolon kanser insidansında azalma olduğu tespit edilmiştir (39).

### 2.3.17. Diğer risk faktörleri

**Koroner kalp hastalığı** ile adenom gelişimi ve kolorektal kanser riskinde artış arasında ilişki vardır. Altta yatan mekanizma net olmamakla birlikte ortak risk faktörlerinin (sigara, diyabet, hiperlipidemi, sedanter yaşam, obezite, hipertansiyon, yağdan zengin liften fakir diyet gibi) oluşu bu durumla ilişkili olabilir (40).

**Üreterokolik anastomazlar** sonucu üreterik stoma proksimalinde neoplazi gelişme riski artmıştır (23). Kolonik mukozanın idrar ve feçese kronik maruziyetinin karsinogenezi başlattığı düşünülmektedir (2). Bu operasyon uygulanan hastalarda ortalama 15-30 yıl sonra kolorektal kanser sıklığı % 5-10 oranında artmaktadır (9).

**Kafein tüketimi** ile kolorektal kanser gelişimi arasındaki kanıtlar tutarsızdır. 12 vaka kontrollü çalışmanın meta-analizi sonucu yüksek oranlarda kahve tüketimi ile kolorektal kanser gelişiminde azalma olduğu ilişkilendirilmiştir. Ancak 13 prospektif kohort çalışması ise bunu desteklememektedir (41, 42).

**Pelvik bölgeye radyoterapi** alma öyküsü kolorektal kanser gelişimi için risk faktörüdür (23). Genelde tipik sporadik kanserlerin aksine müsinöz tipte kanserler görülmektedir (2).

Bazı **bakteriyel ve viral ajanlar** (örn: Helicobacter pylori, streptococcus bovis, John Cunningham virüs, human papilloma virüs) kolorektal kanser için risk faktörleri olarak vurgulanmıştır (2).

Bazı gözlemsel çalışmalarda **omega 3 yağ asitlerinin** (başlıca balık yağı) tüketiminin kolorektal kanser insidansını azalttığı gösterilmiştir (23).

## 2.4. Kolorektal Kanser Patogenezi

İnflamatuar barsak hastalığı zemininde gelişenler dışında hemen tüm kolorektal kanser vakalarının günümüzde adenom zemininde geliştiği düşünülmektedir (10). Normal kolonik epitelin displastik epitele dönüşümü ve multiple klonal genetik değişikliklerin akümüasyonu sonucu, displastik epitelin karsinoma ilerlemesine adenom-karsinom hipotezi denilmiştir ve artık bu kavram günümüzde kolorektal kanser



patogenezinde kabul görmektedir. Bu hususta birçok görüş ileri sunulmuştur. Bu görüşlerden bazıları şunlardır (31, 43):

#### **2.4.1. Epidemiyolojik kanıtlar:**

Bir toplumda adenomların görülme sıklığı ile o toplumdaki kolon kanseri prevalansı birbirleri ile korelasyon göstermektedir. Bir toplumda kolon kanseri insidansı ne kadar fazla ise o toplumda adenom görülme sıklığı da o kadar fazladır (31).

Adenom ve karsinomların yaş dağılım eğrilerine bakıldığında her ikisinin de yaşla birlikte prevalansının arttığı izlenmektedir, fakat adenomların tespit edilmesi ve prevalansları kolorektal kanserlerden 5 yıl daha erken pik yapmaktadır. Buna ek olarak adenomlar farklı coğrafik bölgelerde farklı prevalanslara sahip olup bu durum o bölgelerdeki kolorektal kanser insidansı ile korelasyon göstermektedir. Bu da yine adenom-karsinom hipotezini desteklemektedir (43).

Klinik çalışmalarda adenom ve karsinomların anatomik dağılımları benzer olarak distal kolondan splenik fleksuraya kadar olan bölgede daha sık bulunmuştur ve sol kolondaki adenomlarda daha ciddi displazi veya invaziv adenokarsinomlar tespit edilmiştir. Sonuç olarak adenomatöz poliplerin endoskopik olarak çıkarılmasının uzun dönemde kolorektal kanser riskini azaltacağı düşünülmektedir (43).

#### **2.4.2. Klinikopatolojik kanıtlar:**

Kolorektal kanserlerin adenomlardan geliştiği gösterilmiştir ve bunun en destekleyici ve güvenilir bulgusu ise prekürsör lezyonların (adenomların) endoskopik olarak çıkarılması sonucunda kolorektal kanser gelişiminin önlemiş olmasıdır. Ayrıca proktosigmoidoskopik taramalarla rektal kanser insidansı ve mortalitesinde azalma izlenmiştir (31, 43).

#### **2.4.3. Moleküler genetik kanıtlar:**

Kolorektal kanserin gelişimi, adenomdan karsinoma ve metastatik hastalığa doğru ilerleyen aşamalardaki güçlü genetik değişikliklerle korelasyon göstermektedir. En sık ortaya çıkan genetik değişiklikler tüm kolorektal kanserlerin % 85 kadarında görülen allel kaybı ya da heterozigotluğun kaybolması, kromozomal amplifikasyonlar ve translokasyonlardır. Tüm bu genetik değişiklikler, kromozomal instabilite yolağı ya da diğer bilinen şekliyle mikrosatellite stabilite yolağının karakteristiğidir. Geri kalan % 15 oranındaki kolorektal kanserlerde ise çerçeve kayması mutasyonu ya da baz çifti yer değiştirmeleri gözlenmektedir. Bu baz çiftleri genelde kısa, birbirinin arkası sıra gelen

ve tekrarlayan sekanslar olmakta ve bunlara mikrosatellite denilmektedir. Bu durum genellikle DNA mismatch (yanlış eşleşme) tamir genlerindeki fonksiyon kaybı sonucunda ortaya çıkmakta ve mikrosatellite instabilite yolağından bahsedilmektedir. Bu defekti olan tümörlerin fenotipi yüksek sıklıkta mikrosatellite instabilite fenotipi olarak adlandırılmaktadır. Yapılan son klinik ve patolojik çalışmalarda kolorektal tümörlerin bu iki farklı mutasyonel yolağından çıktığı tanımlanmıştır. Yüksek sıklıkta mikrosatellite instabilite proksimal kolondan splenik fleksuraya kadar olan bölgede daha sık görülmektedir (44).

Adenoma-karsinom hipotezinde onkogenlerin aktivasyonu, tümör süpresör genlerin inaktivasyonu önemli rol oynamaktadır (8).

**Onkogenlerin aktivasyonu:** Karsinogenezin olması için mutlaka mutasyonel değişikliklerle onkogenlerin aktivasyonu gereklidir. Sadece bir allelde meydana gelen değişiklikler malign transformasyonu indükleyebilir. Kolonik neoplazmlarda en sık görülen onkogen aktivasyonları c-Ki-ras ve c-myc onkogenlerinde; daha az sıklıkta ise c-src, c-myb ve c-erb-b2' de olur (8, 45).

**Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu:** Normalde tümör gelişimini inhibe eden genlerdir ve kolorektal kanser patogeneğinde önemli rol oynarlar. Kolorektal tümörlerde sıklıkla bu genler inaktive olmuştur. 5q, 18q ve 17p kromozumunda lokalize tümör süpresör genlerin fonksiyon kaybı karsinogeneşte önemli role sahiptir (8, 31, 45).

18. kromozomda lokalize olan bir tümör süpresör gen de DCC (deleted in colorectal cancer) genidir. Kolorektal kanserlerde % 73 ve adenomlarda % 11 oranında görülür (8, 46).

17. kromozomun kısa kolunda lokalize p53 allelinde nokta mutasyon sonucu delesyon olması adenomdan karsinoma progresyona sebep olur ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Kolorektal kanserlerde 17p kaybı % 75-95 oranında görülmekteyken adenomlarda çok daha az görülür (8, 47).

Sonuç olarak; APC (adenomatous polyposis coli) genindeki mutasyonlar, DNA metilasyonu, epitel hücrelerinde hiperproliferasiyona sebep olur. Aynı zamanda c-Ki-ras onkogeninde mutasyonların birikimi, p53 ile DCC tümör süpresör genlerindeki delesyonlar, yanlış eşleşmeler sonucu ortaya çıkan mikrosatellit instabilite hücresel atipiyeye sebep olmakta ve malignite gelişimi ile sonuçlanmaktadır (31).

## 2.5. Klinik Bulgular

Kolorektal kanserler yavaş büyüyen tümörlerdir ve yıllarca semptom vermeden sessiz kalabilirler (9). Hastalığa bağlı belirtiler aylar, hatta yıllar sonra yavaş yavaş ortaya çıkabilir. Hastalık, genellikle semptomlar ortaya çıkmadan 5 yıl önce başlamıştır (48). Sıklıkla hematokezya ya da melena, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/veya barsak alışkanlıklarında değişiklik şikâyetleri ile hastalar başvururlar. Hastalığın erken dönemlerinde hastalar belli belirsiz bir karın ağrısı ya da karında gaz gibi mesane ya da peptik ülser kaynaklı olabileceğini düşündüren şikâyetlerle başvurabilirler. Yine barsak alışkanlıklarında ortaya çıkan minör değişiklikler önemsenmeyebilir ya da rektal kanamalar daha önceden var olan hemoroidlere bağlanarak tanıda gecikme yaşanabilir (8).

Karın ağrısı genellikle parsiyel obstrüksiyon, peritoneal yayılım ya da intestinal perforasyon sonucu ortaya çıkan jeneralize peritonite bağlı gelişir. Tenezm sıklıkla rektal kanserlerde görülür ve kanserin pelvik taban kaslarına invazyonu ya da lokal ileri hastalığın siyatik ya da obturator sinir invazyonuna bağlı olarak nöropatik ağrı sendromu şeklinde görülür (3).

Semptomlar hastalığın lokalizasyonuna göre değişir. Sağ yerleşimli kolon kanserleri genellikle ülserleşir ve kronik kan kaybına yol açar. Buna bağlı olarak hastalar genellikle demir eksikliği anemisi ya da halsizlik ve yorgunluk ile başvururlar. Gaitada gizli kan pozitifliği ve sıklıkla mikrositer hipokrom anemi tespit edilir. Erişkin bir erkek ya da postmenapozal bir kadında başka bir sebebe bağlanamayan demir eksikliği anemisi tespit edildiğinde mutlaka tüm kolon endoskopik ya da radyografik olarak taranmalıdır. Sağ kolonun geniş bir çapa sahip olması ve fekal içeriğin sıvı komponentli olması nedeniyle sağ kolon tümörlerinde obstrüksiyon pek görülmez (9, 32). Sol kolon dardır ve genellikle fekal içerik katıdır, bu da pasaja engel olur. Bu nedenle hastalar sıklıkla obstrüktif semptomlar, barsak alışkanlıklarında değişiklik ya da rektal kanama, hatta perforasyon ile başvururlar. Dışkılamada güçlük, dışkı çapında incelme, distansiyon, kolik tarzı ağrı ve dışkıya bulaşmış kan sık görülen yakınmalardır (10, 16, 29, 48). Rektal kanserlerde hastalarda tenezm, aciliyet hissi ve tekrarlayan hematokezya gibi şikâyetlerle sıklıkla doktora başvururlar. Kilo kaybı sık görülmez (32). Lokal invazyon ya da perforasyon sonucu mesane ya da ince barsakta ortaya çıkan malign fistül formasyonu (daha sık olarak çekum ve sigmoid kolon kanserlerinde olur),

sebebi bilinmeyen ateş, intraabdominal, intraperitoneal, karın duvarı abseleri, streptococcus bovis bakteriyemisi, clostridium septicum sepsisemisi ise kolorektal kanserlerin sık görülmeyen klinik prezentasyonlarıdır (3).

İlerlemiş hastalık dışında fizik muayene genellikle normaldir. Karında ele gelen bir kitle palpe edilebilir. Hepatomegali açısından mutlaka karaciğer muayenesi yapılmalı ve varlığı metastatik yayılım açısından değerlendirilmelidir. Karaciğerde büyümeyle bağlı kapsülde gerilme ve bunun sonucunda ağrı ortaya çıkabilir. Distal rektum kanserlerinde gereklilik durumunda anal sfinktere yayılım, pelvik tabana yayılımı değerlendirmek için dijital muayene yapılmalıdır (9, 32). Pelvik ağrı varlığı hastalığın ileri bir evrede olduğu ve pelvik sinirlere yayıldığını gösterir (10).

Yapılan bazı çalışmalarda, preoperatif klinik bulguların hastalığın prognozu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu bulgulardan bir tanesi rektal kanamadır. Bu şikayetle başvuran hastalarda lezyonların daha lokalize olduğu ve kanaması olmayan hastalara göre prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir. Obstrüksiyon ya da perforasyon gibi akut semptomlarla başvuran hastalarda ise prognoz kötüdür. Yaş da önemli bir prognostik faktördür ve genelde 20 yaşından küçük genç hastalarda prognoz kötüdür ve bunlarda sıklıkla taşlı yüzük hücreli tümör olmaktadır. Yine ileri yaşta hastalarda da cerrahinin getirmiş olduğu bazı riskler ve komplikasyonlara bağlı olarak prognoz kötü olabilmektedir (8).

## **2.6. Kolorektal Kanserde Tanı**

Kolorektal kanser tanısında anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve radyolojik tetkik ile endoskopik tekniklerin birlikte kullanımı önemlidir.

### **2.6.1. Anamnez**

Anamnezde daha önceden kolorektal kanser ya da adenomatöz polip varlığı, inflamatuvar barsak hastalığı, ailesel kolorektal kanser sendromlarının varlığı sorgulanmalıdır (9). Birinci derece bir akrabasında kolorektal kanser varlığı da mutlaka sorulmalıdır. Rektal kanama, kilo kaybı, dışkıda mukus varlığı, defekasyonda ağrı, kaşıntı varlığı, tenezm ve barsak alışkanlığındaki değişiklikler de mutlaka anamnezde detaylı bir şekilde araştırılmalıdır (16).

### **2.6.2. Fizik muayene**

Fizik muayenede rektal tuşede kitle varlığı araştırılmalı ve ayrıntılı bir anorektal muayene yapılmalıdır (16). Rektal tuşe ile distal rektum kanserleri, tümörün rektal

bölge veya pelvik tabana yayılımı tespit edilebilir (9). Kolorektal kanserlerin sadece % 10 kadarı rektal tuşede parmak mesafesindedir (50). Peutz-Jeghers ve Gardner sendromlarının karakteristik ekstraintestinal bulguları varsa not edilmelidir (9). Karaciğerde büyüme olması akla metastazı getirir. Karaciğere en sık metastaz yapan kanser kolorektal kanserdir ve yaklaşık % 35' inde hastalığın bir döneminde karaciğere metastaz vardır (9, 50). Supraklavikuler lenf nodu, batında asit veya kitle saptanması da metastazı düşündüren diğer bulgulardır (9).

### **2.6.3. Laboratuvar bulguları**

Kronik kan kaybına bağlı olarak, tam kan sayımında demir eksikliği anemisi tespit edilebilir. İleri olguların % 40-80' inde ise gaitada gizli kan mevcuttur. Ancak bazı vakalarda, kanamalar aralıklı olur ve rastgele yapılan bir gaitada gizli kan testi, yanlış negatif sonuç verebilir (9, 29). Gaitada gizli kan testinin sensitivitesi % 30-92 arasında iken spesifitesi % 90' ın üzerindedir. Test ardışık olarak 3 defa uygulanır ve ikisinde pozitif sonuç vermesi anlamlıdır. Mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır. Ancak bu test öncesi test sonucunu etkileyen C vitamini, NSAİİ ve bazı yiyecekler (kırmızı et, şalgam vs ) testten iki gün önce kesilmelidir (30).

Karaciğer enzimlerinde yükselme ise metastatik hastalığın işareti olabilir. Özellikle yapılan bazı çalışmalarda, karaciğer metastazlarının % 77' sinde alkalen fosfotaz (ALP) yüksekliği görülmüştür. Kolorektal kanser tanısı almış olan tüm hastalarda mutlaka karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeylerine bakılmalıdır. Preoperatif CEA seviyesinin >5 ng/ml olması kötü prognostik belirteçtir. Küratif cerrahi rezeksiyon sonrası CEA seviyeleri normal değerlere gerilemelidir. Cerrahi sonrası halen yüksek seyreden CEA seviyesi yetersiz rezeksiyona işaret eder ve daha ileri bir değerlendirmeyi gerektirir. FAP' lı bireylerin risk altındaki çocuklarını değerlendirmek için periferik lökositlerde APC gen mutasyonu araştırması yapılabilir ancak sporadik kolorektal kanserlerde epitelyal hücre mutasyonları somatik olduğundan böyle bir araştırma mümkün değildir (30, 32).

### **2.6.4. Radyolojik ve endoskopik tetkikler**

#### **2.6.4.1. Çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi**

Çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi, hastanın işlemden bir gece önce kolon temizliği yapmasını ve işlemden önce enema yapmasını gerektiren bir yöntemdir. Rektumdan hava verilir ve X ışınları ile kolon görüntüleri elde edilir. Bu yöntemin 1

cm' den küçük poliplerin % 50-80' i, 1 cm' den büyük poliplerin % 70-90' ı, evre I ve II adenokarsinomların % 70-90' ında tanı koydurucu özelliği vardır. Birçok merkezde uygulanabilir ve hasta tarafından tolere edilebilirliğinin yüksek olması sebebiyle avantajlı bir tetkiktir. Ancak bu yöntemin dezavantajı biyopsi alınmasına olanak tanınamaması ve polipektomi gibi endoskopik işlemlerin yapılamamasıdır (22, 50, 51).

#### **2.6.4.2. Rektosigmoidoskopi**

Kolonda ortaya çıkan adenom ve karsinomların yaklaşık % 30' unun rijit sigmoidoskop mesafesinde geliştiği tahmin edilmektedir. Bu yöntemin sensitivitesi % 85 civarındadır. De-novo kanserler ve adenomların yaklaşık % 55 'i 60-cm fleksible sigmoidoskop mesafesindedir. Bu yöntemin de sensitivitesi yaklaşık olarak % 85' tir. Fleksible sigmoidoskop, rijit sigmoidoskopa göre daha küçük bir çapa sahiptir ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilir (22). Kolonun distal bölümlerinden kaynaklandığı düşünülen patolojilerin saptanmasında ve asemptomatik hastalarda tercih edilmelidir. Gizli veya belirgin rektal kanama varlığında mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır (16). Fleksible sigmoidoskopinin kullanıldığı tarama çalışmalarında rektosigmoid bölgede görülen kanserlerin mortalitesinin % 60' a varan oranlarda azaldığı tespit edilmiştir ve bu etkinin yaklaşık 6-10 yıl kadar devam ettiği gösterilmiştir (10).

#### **2.6.4.3. Kolonoskopi**

Kolon ve rektum kanserleri sıklıkla mukozadan köken alan endolüminal adenokanserler olup semptomatik hastalarda en iyi tanı yöntemi kolonoskopidir. Kolonoskopi; kaynağı bulunamayan kanamalar varlığında, kolon grafisinde anormal bulgular tespit edildiğinde, rektosigmoidoskopide polip saptandığında, inflamatuvar barsak hastalığında ve daha önceden polip ya da kolorektal kanseri olanlarda tanı amaçlı kullanılmaktadır. Bu yöntem ile lezyonlar lokalize edilip biyopsi alınabilir ve eş zamanlı senkron neoplazmlar tespit edilip polip varlığında eksize edilebilir (3, 16).

Mukozal foldlar ve kör kıvrımlar olması kolonoskopiye sınırlayan durumlardır ve bazen kolonoskopide çekuma ulaşılamayabilir (<% 5 olgu). Bazen de obstrüktif bir lezyonun pasaj geçişine izin vermemesi durumunda çekuma ulaşılamayabilir ve bu durumlarda sanal kolonoskopi ya da çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi çekilmesi önerilir (8, 32). Tüm bunlara rağmen kolonoskopi günümüzde kolorektal kanser tanısında en güvenilir ve sensitif yöntemdir (51).

#### **2.6.4.4. Sanal kolonoskopi**

Sanal kolonoskopi; bilgisayarlı tomografiye eklenen gelişmiş teknolojilerle kolonik mukozanın üç boyutlu birçok görüntüsünün elde edildiği bir tekniktir (51). Kolonoskopiye göre daha güvenilir olması, sedasyon gerektirmemesi, daha az rahatsızlık hissedilmesi ve maliyetinin daha az olması avantajlarıdır. Yine obstrüksiyon nedeniyle lezyonun yeri kolonoskopi ile tam tespit edilemediğinde sanal kolonoskopi faydalı olabilir (52).

#### **2.6.4.5. Transrektal ultrasonografi**

Preoperatif evrelemede kullanılan bir yöntemdir (16). Perirektal lenf nodlarının belirlenmesi, kemik pelvis ve levator ani gibi komşu yapılara invazyonun değerlendirilmesinde önemlidir (53).

#### **2.6.4.6. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)**

Bilgisayarlı tomografi; kolorektal tümörlerin tanısı, evrelemesi ve ayırıcı tanısında sık olarak kullanılan bir yöntem olup özellikle bu yöntem ile primer tümör odağı tespit edilip, metastaz taraması yapılabilir (49). Özellikle preoperatif evrelemede abdominal ve pelvik tomografi kullanılabilir. Bu tetkikler ile bölgesel tümöral ve lenf noduna yayılım, uzak metastaz, tümöre bağlı komplikasyonlar (örneğin perforasyon, obstrüksiyon gibi) tespit edilebilir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemi ise sıklıkla karaciğerdeki metastatik lezyonları görüntülemede kullanılmaktadır. Çünkü karaciğerdeki lezyonları, bilgisayarlı tomografiden daha iyi tanımlamaktadır (3).

#### **2.7. Ayırıcı Tanı**

Kolorektal kanserler birçok farklı klinik durumla karışabilir ve bu nedenle başlangıçta hastalara yanlış tanı konulabilir. Mutlaka hemoroid, divertikülit, infeksiyonlar ve inflamatuvar barsak hastalıkları ayırıcı tanıda düşünülmelidir (3, 5).

#### **2.8. Patoloji**

Makroskobik olarak sağ kolon ya da proksimal yerleşimli tümörler daha çok polipoid ya da ekzofitik görünümündedirler. Aksine distal ya da sol kolon yerleşimli tümörler ise sıklıkla annüler ya da sirküler lezyonlar olarak izlenir (54).

Histopatolojik olarak kolorektal kanserlerin % 90-95 kadarını adenokanserler oluşturmakta olup aynı zamanda sarkomlar, lenfoma ve karsinoid tümörlere nadir olarak rastlanabilmektedir (10).

Malign tümörler müsin üretirler. Müsin ya hücre içerisinde kalır ya da sekrete edilir. Büyük miktarlarda ekstrasellüler müsin üreten (tümör kitlesinin % 50' den fazlasının müsin içermesi) tümörler müsinöz karsinom olarak sınıflandırılırlar Bu histolojik tip tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık % 11-17' sini oluşturmaktadır (54, 55). Bu tip tümörler, sıklıkla rektum ve sigmoid kolon tümörlerinde ve ileri evre tümörlerde görülmektedir (54). Bazı gland formasyonu içermeyen tümörlerde intrasellüler müsin üretimi hücre nükleusunun merkezden kenara doğru yer değiştirmesinde dominant rol oynayabilmektedir. Eğer tümörün % 50 ve daha fazlasını bu tip hücreler oluşturuyorsa bu tümör taşlı yüzük hücreli karsinom olarak sınıflandırılır. Tüm kolorektal kanserlerin % 1-2' sini oluşturur, fakat taşlı yüzük hücreli kanserler agresif seyirlidir, intramural yayılım ve peritonitis karsinomatoza yapma eğilimleri vardır (5, 54).

Özellikle distal kolon yerleşimli bazı kanserler squamöz differansiasyon bölgeleri içermektedir ve bunlara adenosquamöz karsinom adı verilmektedir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık % 10 kadarı nöoendokrin differansiasyon içermekte ve bunlar genelde kötü differansiye tümörlerde görülmektedir. Gland oluşturmayan nöroendokrin differansiasyon içeren tümörler küçük hücreli karsinom olarak sınıflandırılmaktadır ve çok kötü prognoza sahiptirler (54).

Medüller karsinom alt tipi kolorektal kanserin Dünya Sağlık Örgütü' nün (WHO) sınıflamasına yeni eklenmiştir. Büyük, poligonal, eozinofilik hücreler ve küçük lenfositlerce infiltre edilmiş görünümü ile kolaylıkla tanınırlar. Bu tümör tipini belirlemenin önemi HPNCC sendromu ile ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır. AIDS' li (Acquired Immun Deficiency Syndrome) hastalarda kolonda yaygın Kaposi Sarkomu görülebilir. Kalın barsağın primer Non-Hodgkin lenfoması sıklıkla çekum, sağ kolon ya da rektumda görülür ve genellikle çok sayıda polipoid kitleler ya da büyük soliter kitleler şeklinde ortaya çıkabilirler (54).

## **2.9. Yayılım Patterni ve Evreleme**

Kolorektal kanserler; lenfatik, hematojen, komşuluk ya da transperitoneal yolla yayılabilirler. En sık görülen metastaz bölgeleri; bölgesel lenf nodları, karaciğer ve akciğerlerdir. Çünkü intestinal traktın venöz drenajı portal sistemle olur ve genellikle hematojen yayılımda ilk bölge karaciğer olur. Bunu akciğer, kemikler ve diğer bölgeler takip eder. Distal rektum tümörleri inferior rektal venlerin vena cava inferiora drene olması nedeniyle başlangıçta akciğer metastazı yapabilirler (54).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın amacı; 1992-2010 yılları arasında Erzurum ili ve çevresinde görülmüş olan kolorektal kanserlerin dağılımını, tipini ve risk faktörlerini belirlemek, evresini, cinsiyetlere göre farklılık gösterip göstermediğini ve yaş dağılımını tespit etmektir. Elde edilen veriler doğrultusunda bu bölgede karşılaşılan kolorektal kanserli hastaların tanısında, tedavisinde ve prognozunu belirlemede bir ön bilgi sağlamaktır.

Bu çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları' na 1992-2010 yılları arasında başvuran ve Patoloji Anabilim Dalı' nda kolorektal kanser tanısı konan hastalar dâhil edilmiştir. Bu amaçla ilk olarak, örneklemimizi oluşturacak hastaların bilgilerine, çalışmamızda yer verilmesine yönelik etik kurul kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul komitesinden alınmıştır. Buna ilaveten konuyla ilgili anabilim dalları başkanlarından gerekli izinler alınmıştır.

Araştırmanın ilk safhasında; Patoloji Anabilim Dalı' ndaki arşiv kayıtları taranarak kolorektal kanser tanısı almış olan hastalar, isim ve dosya numaraları ile tespit edilmiştir. Elde edilen bilgiler ışığında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enlil Otomasyon sisteminden hastaların patoloji ve tomografi, MRG, ultrasound raporları ile epikriz kayıtlarına ulaşılmıştır. 2003 yılından önceki verilerin toplanmasında hastane arşiv dosya kayıtlarından yararlanılmıştır. Aynı zamanda kolorektal kanser tanısı konulmuş hastaların kolonoskopik bulguları, Genel Cerrahi ve Dâhiliye kolonoskopi ünitelerindeki kayıt defterlerinden elde edilmiştir. Araştırmamızda ilk başta tespit edilen 915 hastanın 163' ünün dosya kayıtlarına ulaşılammıştır. Geriye kalan 752 kolorektal kanserli hastanın dosyasına ulaşılmış ve bu hastalar çalışmanın örneklemini oluşturmuştur.

Örnekleme oluşturan hastaların; hastaneye başvuru yılları, başvuru tarihindeki yaşları, cinsiyet ve şikâyetleri, hemogloblin ve CEA seviyeleri, tanı yöntemi, tümör yerleşim yeri, tümör tipi, tümörün evresi, metastaz yapıp yapmadığı, eğer metastaz yapmış ise metastaz yaptığı organ belirlenmiştir. Hastalarımızın elde edilen verileri doğrultusunda tedavi kararını netleştirmek için TNM evrelemesi kullanılmıştır.

#### **TNM evrelemesi:**

Kolorektal kanser evrelemesinde AJCC/UICC' nin (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control) TNM evrelemesi tercih edilmektedir. Duke sınıflaması (Dukes) ve Modifiye Astler-Coller sınıflaması (MACY) artık

kullanılmamaktadır (Tablo I ve II' de TNM evrelemesi, Duke sınıflaması ve Modifiye Astler-Coller sınıflaması gösterilmiştir).

2010 yılı TNM evrelemesi 2002 yılı TNM evrelemesi ile karşılaştırıldığında birkaç değişiklik içermektedir. Bunlar:

- T4 lezyonları T4a ve T4b olarak alt gruplara ayrılmıştır.
- Evre II; IIA (T3N0), IIB (T4aN0) ve IIC (T4bN0) olarak daha ileri evrelenmiştir.
- N1 ve N2 kategorileri etkilenmiş olan lenf nodu sayısına göre ayrılmıştır.
- Evre III hastalık grupları tekrar gözden geçirilmiştir.
- M1; M1a (tek metastatik bölge) ve M1b (birçok bölge) olarak ayrılmıştır.

Klinik evrelemede endoskopik, radyolojik ve intraoperatif değerlendirme gerekirken patolojik evrelemede makroskopik görünüm ve histopatolojik görünüm de gerekmektedir (54).

**Tablo 2: Kolorektal Kanserlerde TNM Evrelemesi (54)**

<b>Primer Tümör (T)</b>	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör submukozaya yayılmış
T2	Tümör muskularis propria' ya yayılmış
T3	Tümör muskularis propriaya' dan perikolorektal dokulara geçmiş
T4a	Tümör visseral periton yüzeyine penetre olmuş
T4b	Tümör direkt olarak ya da komşuluk yoluyla diğer organ ve yapılara invaze olmuş
<b>Bölgesel Lenf Nodu</b>	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf noduna metastaz
N1a	1 bölgesel lenf noduna metastaz
N1b	2-3 bölgesel lenf noduna metastaz
N1c	Lenf nodu metastazı olmadan tümörün subseroza, mezenter ya da peritonla kaplı olmayan perikolik ya da perirektal dokularda olması
N2	4 ya da daha fazla bölgesel lenf noduna metastaz
N2a	4-6 bölgesel lenf noduna metastaz
N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf noduna metastaz
<b>Uzak Metastaz (M)</b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Metastaz sadece bir organ ya da bölgede sınırlı (örn: karaciğer, akciğer ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında)
M1b	Birden daha fazla organ/bölgede ya da peritonda metastaz

**Tablo 3: Anatmik Evreleme Ve Prognostik Gruplar**

Evre	T	N	M	Dukes	MACY
<b>0</b>	Tis	N0	M0	-	-
<b>I</b>	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	B	B2
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0	B	B2
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	B	B3
<b>IIIA</b>	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
<b>IIIB</b>	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1/C2
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
<b>IVA</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	-	-
<b>IVB</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	-	-

Verilerin analizinde SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programından yararlanılmıştır. İstatistik analizlerden ortalama ( $\bar{X}$ ), sıklık değerleri (F), P değeri, ki-kare ( $\chi^2$ ) ve t-testi analizleri kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel testlerle analiz edilmeleri sonucunda p değeri elde edilmiş olup,  $p < 0,05$  olan değerler istatistikî açıdan anlamlı olarak yorumlanmıştır.

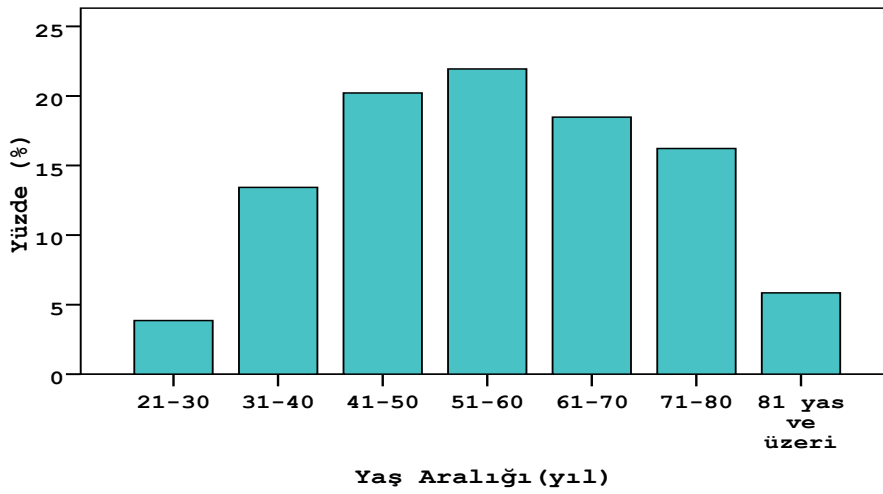
#### 4. BULGULAR

Çalışmada kolorektal kanser tanısı alan 752 hastaya ait veriler değerlendirmeye alınmıştır. Araştırmada yer alan hastaların 427' si (% 56.8) erkek, 325' i (% 43.2) ise kadındır. Erkek/Kadın hasta oranı 1.3/1 olarak tespit edilmiştir. Hastaların cinsiyete göre dağılımları Tablo 4' te gösterilmiştir.

**Tablo 4: Cinsiyete Göre Hastaların Dağılımı:**

Cinsiyet	Sıklık	%
Erkek	427	56.8
Kadın	325	43.2
Toplam	752	100

Çalışmaya katılan hastaların yaşları incelendiğinde yaş ortalamasının  $56.2 \pm 14.9$  yıl ve medyan yaşın ise 56 yıl olduğu tespit edilmiştir. Kadın hastaların ortalama yaşı  $55.6 \pm 15$  yıl ve erkek hastaların ortalama yaşı  $56.8 \pm 14,9$  yıl olarak bulunmuştur. Yapılan t-testi sonucunda yaş ortalamaları bakımından erkek ve kadın olguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir ( $p > 0.05$ ). Hastalardan en genci 21 yaşında olup, en yaşlı hasta ise 92 yaşındadır. Hastaların 120' si (% 15.9) 40 yaşından küçüktür. 632 (% 84.2) hasta ise 40 yaş ve üzeri olarak tespit edilmiştir. Hastaların yaş dağılımları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 3).



**Şekil 3: Hastaların Yaş Dağılımları ve Yüzdeleri**

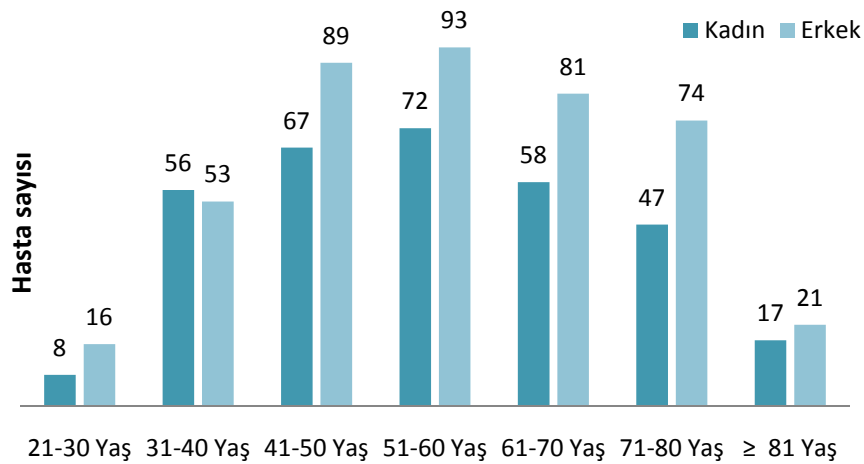
Şekil 3’ te görüldüğü gibi hastaların yaş dağılımları sırasıyla; 51-60, 41-50 ve 61-70 yaş aralığında yoğunlaşmaktadır. 30 yaş altı ile 80 yaş üzeri hastalarda kolorektal kanser tanısı nadir görülmektedir.

Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımlarını gösteren tablo 5 incelendiğinde hastaların cinsiyetleri açısından yaş dağılımları arasında önemli bir farklılık olmadığı görülmektedir. Örneklem içerisinde yer alan 325 kadın hastadan 72’ sinin (% 9.5) ve 427 erkek hastadan 93’ ünün (% 12.4) 51-60 yaş aralığında yer aldığı tespit edilmiştir.

**Tablo 5: Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı**

Yaş dağılımları	Kadın	%	Erkek	%	Toplam	%
21-30	8	1	16	2.1	24	3.1
31-40	56	7.4	53	7	109	14.4
41-50	67	9	89	12	156	21
51-60	72	9.5	93	12.4	165	21.9
61-70	58	7.7	81	10.7	139	18.4
71-80	47	6.3	74	9.8	121	16.1
≥ 81	17	2.3	21	2.8	38	5.1
<b>Toplam</b>	<b>325</b>	<b>43.2</b>	<b>427</b>	<b>56.8</b>	<b>752</b>	<b>100</b>

Şekil 4’ te hastalara ait yaş ve cinsiyet dağılımları ile bunlara ait frekans değerleri görülmektedir.



**Şekil 4: Yaş ve Cinsiyet Dağılımları İle Frekans Değerleri**

Hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki şikayetlerinin dağılımı incelendiğinde en sık rektal kanama (% 38.4) ile hastaneye başvurdukları görülmektedir. Rektal kanamayı sırasıyla karın ağrısı, kabızlık ve bulantı-kusma (ileus) takip etmektedir. Daha az sıklıkta ise halsizlik-yorgunluk, ishal ve kilo kaybı ile hastaneye başvuru izlenmektedir. Hastaların ilk başvuru şikâyetlerinin dağılımı tablo 6’ da gösterilmiştir.

**Tablo 6: Hastaların Başvurdukları Andaki Şikayet Dağılımları**

Şikayet	Sıklık	%
Karın ağrısı	186	24.7
Rektal kanama	289	38.4
Bulantı-kusma(ileus)	94	12.5
Kabızlık	101	13.4
Halsizlik-yorgunluk	16	2.1
Kilo kaybı	41	5.5
İshal	25	3.3
<b>Toplam</b>	<b>752</b>	<b>100</b>

Tümör yerleşim yeri açısından olgular incelendiğinde sırası ile en çok rektum (% 55) ve sigmoid kolonda (% 18) tümör olduğu saptanmıştır. En az transvers kolon (% 2.8) ve çekumda (% 4.4) tümör tespit edilmiştir.

**Tablo 7: Tümör Yerleşim Yerleri**

Tümör yerleşim yeri	Sıklık	%
Çekum	33	4.4
Çıkan kolon	66	8.9
Transvers kolon	21	2.8
İnen kolon	81	10.9
Sigmoid kolon	134	18
Rektum	410	55
<b>Toplam</b>	<b>745</b>	<b>100</b>

Araştırmamızda kolonik kanlanma dikkate alınarak, tümör yerleşim yerlerine göre çekum, çıkan kolon ve transvers kolon yerleşimli tümörler sağ lokalizasyonlu, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum yerleşimli tümörler ise sol lokalizasyonlu olarak tanımlandı. Hastaların tümör lokalizasyonlarına bakıldığında % 16.1’ inde tümör yerleşimi sağ lokalizasyonlu iken % 83.9’ unda ise tümör yerleşimi sol lokalizasyonlu olarak tespit edildi. Tablo 8’ de tümör lokalizasyonları verilmiştir.

**Tablo 8: Tümör Lokalizasyonları**

Lokalizasyon	Sıklık	%
Sağ	120	16.1
Sol	625	83.9
<b>Toplam</b>	<b>745</b>	<b>100</b>

Hastaların yıllara göre tümör yerleşim yerleri tablo 9 ve şekil 5’ te gösterilmiştir.

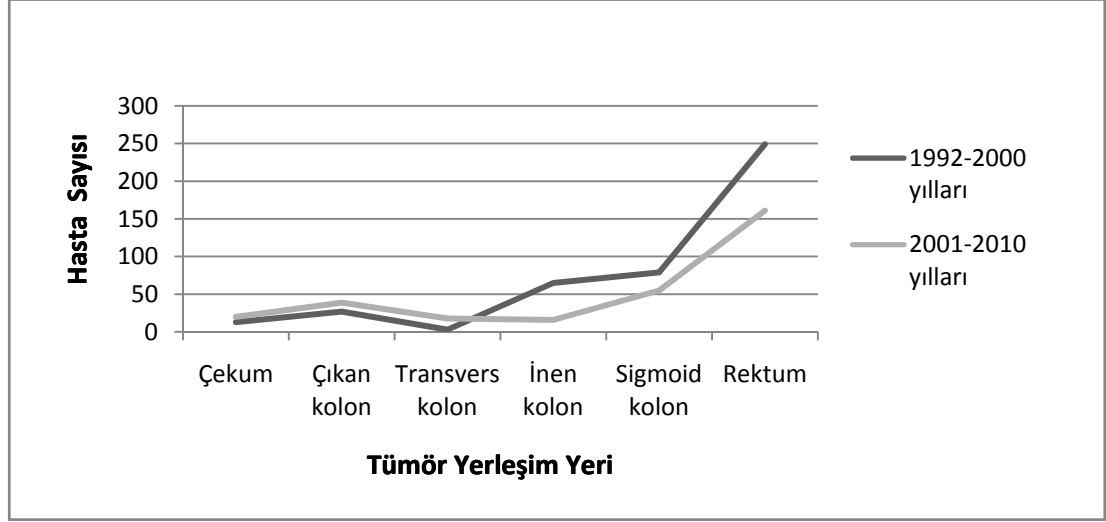
**Tablo 9: Yıllara Göre Tümör Yerleşim Yerleri:**

Tümör yerleşim yeri	1992-2000 yılları arası		2001-2010 yılları arası	
	Sıklık	%	Sıklık	%
Çekum	13	3	20	6.5
Çıkan kolon	27	6.2	39	12.6
Transvers kolon	3	0.7	18	5.8
İnen kolon	65	14.9	16	5.2
Sigmoid kolon	79	18.1	55	17.8
Rektum	249	57.1	161	52.1
<b>Toplam</b>	<b>436</b>	<b>100</b>	<b>309</b>	<b>100</b>

Yıllara göre tümör yerleşim yerlerinin dağılımı incelendiğinde her iki yıl aralığında da rektum kanserlerinin yoğun olduğu görülmektedir. Ancak 2001-2010 yılları arasındaki dağılıma bakıldığında, 1992-2000 yılları arasındaki tümör dağılım oranları ile karşılaştırıldığında toplam kanser vakaları içerisinde çıkan kolon, transvers kolon ve çekumdaki tümör oranlarında artış saptanırken inen kolon, sigmoid kolon ve rektum yerleşimli tümör oranlarında ise azalma izlenmektedir. Yapılan ki-kare analizinde 1992-2000 ve 2001-2011 yılları arasındaki tümör yerleşim yerlerinde ortaya çıkan farkın



istatistikî açıdan anlamlı olduğu  $p<0.05$  tespit edilmiştir. Bu durum şekil 5’ te grafiksel olarak belirtilmiştir.



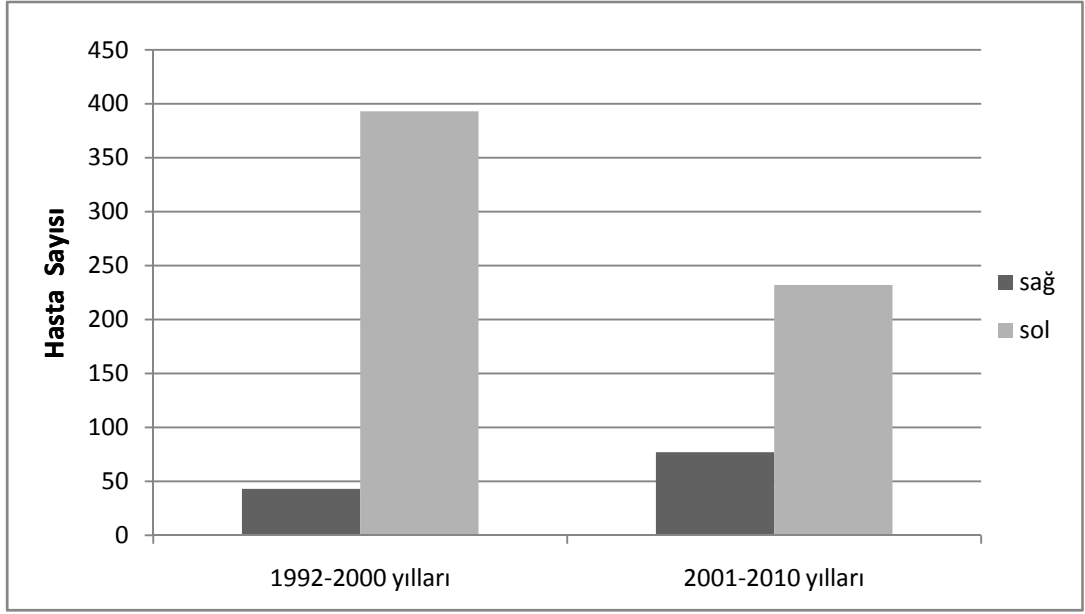
**Şekil 5: Yıllara Göre Tümör Yerleşim Yerlerinin Dağılımı**

Yıllara göre kolorektal kanserlerin lokalizasyon dağılımlarına bakıldığında 2001-2010 yılları arasındaki vakaların 1992-2000 yılları arasındaki vakalara göre sağ yerleşimli tümör olgularının oranlarında artış olduğu görülmektedirken sol yerleşimli tümör olgu oranlarında ise azalma olduğu izlenmiştir.

**Tablo 10: Yıllara Göre Tümör Lokalizasyonları**

Tümör lokalizasyonları	1992-2000 yılları arası		2001-2010 yılları arası	
	Sıklık	%	Sıklık	%
Sağ	43	9.9	77	24.9
Sol	393	90.1	232	75.1
<b>Toplam</b>	<b>436</b>	<b>100</b>	<b>309</b>	<b>100</b>

Tablo 10' da yer alan yıllar arasındaki tümör lokalizasyonlarındaki değişiklikler şekil 6' da belirtilmiştir.



**Şekil 6: Tümör Lokalizasyonları ve Yıllar Arasındaki Dağılımı**

Tümör yerleşim yerlerine göre hastaların başvuru şikâyetleri incelendiğinde sağ yerleşimli tümöre sahip vakalarda en sık başvuru sebebi karın ağrısı (% 35), en az görülen şikâyet ishal (% 4.8) olarak tespit edilmiştir. Sol yerleşimli tümörlerde ise en sık şikâyet rektal kanama (% 44.4) ve en az görülen şikâyet ise halsizlik-yorgunluk (% 1.1) olarak bulunmuştur. Yapılan ki-kare analizinde hastaların şikâyetleri ile tümörün lokalizasyonu arasındaki ilişkinin istatistikî açıdan anlamlı olduğu  $p < 0.05$  tespit edilmiştir.

**Tablo 11: Tümör Lokalizasyonları ve Şikâyetlerin Dağılımı**

Şikâyet	Lokalizasyon				Toplam
	Sağ		Sol		
	Sıklık	%	Sıklık	%	
Karın ağrısı	44	35	138	22.3	182
Rektal kanama	13	10.3	275	44.4	288
Bulantı-kusma(ileus)	14	11	80	13	94
Kabızlık	23	18.3	77	12.4	100
Halsizlik-yorgunluk	8	6.3	7	1.1	15
Kilo kaybı	18	14.3	23	3.7	41
İshal	6	4.8	19	3.1	25
<b>Toplam</b>	<b>126</b>	<b>100</b>	<b>619</b>	<b>100</b>	<b>745</b>

Tümör yerleşim yerleri ile olguların cinsiyetleri arasındaki ilişki ise aşağıdaki tablo 12’ de gösterilmiştir. Her iki cinsiyette de tümör en sık rektum bölgesinde tespit edilmiştir (Kadınlarda n=178; % 54.9 ve erkeklerde n=232; % 55.1). Yine aynı şekilde tümörün ikinci sıklıkta sigmoid kolon ve üçüncü sıklıkta ise inen kolonda yerleştiği görülmüştür. Yapılan ki-kare analizinde tümör yerleşim yeri ile cinsiyet arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı  $p>0.05$  bulunmuştur.

**Tablo 12: Cinsiyetlere Göre Tümör Yerleşim Bölgeleri**

Tümör yerleşim yeri	Kadın		Erkek	
	Sıklık	%	Sıklık	%
Çekum	14	4.3	19	4.5
Çıkan kolon	27	8.3	39	9.3
Transvers kolon	7	2.2	14	3.3
İnen kolon	33	10.2	48	11.4
Sigmoid kolon	65	20.1	69	16.4
Rektum	178	54.9	232	55.1
<b>Toplam</b>	<b>324</b>	<b>100</b>	<b>421</b>	<b>100</b>

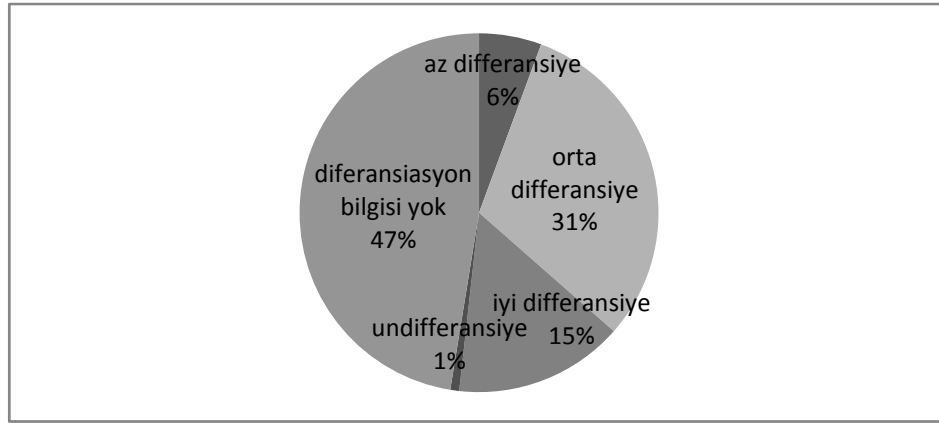
Hastaların tümör tipleri adenokarsinom ve diğerleri (lenfoma, sarkom, nöroendokrin tm) olarak 2 gruba ayrılmış olup 752 hastanın 729’ unda (% 96.9)

adenokarsinom ve 23' ünde (% 3.1) adenokarsinom dışı kolorektal kanser tespit edilmiştir.

**Tablo 13: Tümör Tipine Göre Kanser Dağılımı**

Tümör tipi	Sıklık	%
Adenokarsinom	729	96.9
Diğerleri	23	3.1
<b>Toplam</b>	<b>752</b>	<b>100</b>

Adenokarsinom tanısı konulmuş olguların differansiasyon dereceleri incelendiğinde aşağıdaki daire grafiği elde edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunun patoloji raporları incelendiğinde differansiasyon derecelerine ulaşılamamıştır.



**Şekil 7: Tümörlerin Differansiasyon Dereceleri**

Hastaların TNM evrelerine bakıldığında en sık dağılımın 130 hasta ile Evre IV' te olduğu ve en az ise 22 hasta ile Evre I' de olduğu tespit edilmiştir. 752 hastadan 432' sinin ise dosya kayıtlarında ve patoloji raporlarında yeterli bilgiye ulaşılamadığından evrelendirilmesi yapılamamıştır.

**Tablo 14: TNM Evrelemesine Göre Frekans Dağılımı**

<b>TNM Evresi</b>	<b>Sıklık</b>	<b>%</b>
<b>Evre I</b>	<b>22</b>	<b>6.9</b>
<b>Evre II</b>	<b>68</b>	<b>21.3</b>
<b>Evre III</b>	<b>100</b>	<b>31.3</b>
<b>Evre IV</b>	<b>130</b>	<b>40.6</b>
<b>Toplam</b>	<b>320</b>	<b>100</b>

Hastaların TNM evresi ile differansiasyon derecesi arasındaki ilişki tablo 15’ te gösterilmiştir. Bu tabloda differansiasyon derecelerine ulaşılmamış olan veriler analize dâhil edilmemiştir. Ki-kare analizi uygulanmış olup TNM evresi ile tümörün differansiasyon derecesi arasında istatistikî açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 15: TNM Evre ve Differansiasyon Derecelerinin Dağılımı**

<b>TNM Evresi</b>	<b>Differansiasyon derecesi</b>				
	<b>Az</b>	<b>Orta</b>	<b>İyi</b>	<b>Undifferansiye</b>	<b>Toplam</b>
<b>Evre I</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>16</b>
<b>Evre II</b>	<b>3</b>	<b>31</b>	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>48</b>
<b>Evre III</b>	<b>9</b>	<b>40</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>65</b>
<b>Evre IV</b>	<b>6</b>	<b>32</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>50</b>
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>114</b>	<b>43</b>	<b>3</b>	<b>179</b>

Araştırmamızda evre IV olguların metastaz bölgeleri araştırıldığında en sık metastaz tespit edilen organlar sırasıyla karaciğer (n=66; % 50.8), periton (n=21; % 16.2) ve akciğer (n=7; % 5.4) olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 16: TNM Evre ve Cinsiyet Dağılımı**

TNM Evresi	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
Evre I	12	10	22
Evre II	30	38	68
Evre III	52	48	100
Evre IV	74	56	130
Toplam	168	152	320

Araştırma bulgularına göre cinsiyet açısından TNM Evreleri değerlendirildiğinde hem erkek hem de kadın hastalarda Evre I' de yer alan toplam olgu sayısı 22 iken Evre IV' te yer alan toplam olgu sayısı 130 olarak tespit edilmiştir. Erkek hastalarda ve kadın hastalarda en az olguya Evre I' de, en çok olguya ise Evre IV' te rastlanmıştır. Cinsiyet ile TNM evresi arasında istatistikî olarak anlamlı bir ilişki yoktur ( $p>0.05$ ).

**Tablo 17: Yaş Aralığı ve TNM Evre Dağılımı**

Yaş aralığı	TNM Evresi							
	Evre I		Evre II		Evre III		Evre IV	
	Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%
21-30	0	0	0	0	5	5	5	3.8
31-40	1	4.5	5	7.4	9	9	18	13.8
41-50	6	27.3	11	16.2	14	14	25	19.2
51-60	2	9.1	18	26.5	24	24	21	16.2
61-70	7	31.8	14	20.6	21	21	30	23.1
71-80	5	22.7	17	25	22	22	24	18.5
> 80	1	4.5	3	4.4	5	5	7	5.4
Toplam	22	100	68	100	100	100	130	100

Hastaların yaş aralıkları ile TNM evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde tüm evrelerin en sık 51-70 yaş aralığında olduğu izlenmektedir. Hastaların yaş dağılımları ile evreler arasında istatistikî açıdan anlamlı bir fark olmadığı yapılan ki-kare testi ile belirlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Hastaların başvuru şikâyetleri doğrultusunda tanı yöntemleri değerlendirilmiş olup en sık rektosigmoidoskopi ile tanı konulduğu gözlenmiştir. Rektosigmoidoskopiye takiben kolonoskopi ve operasyon da diğer tanı konulma yöntemleridir. İleus tablosunda başvuran hastaların operasyona alınmalarını takiben tümör tanısı aldıkları görülmüştür.

**Tablo 18: Tanı Yöntemleri**

Tanı yöntemi	Sıklık	%
Rektosigmoidoskopi	290	38.7
Kolonoskopi	258	34.4
Operasyon	82	10.9
Diğer	120	16
<b>Toplam</b>	<b>750</b>	<b>100</b>

Hastaların tümör çaplarının dağılımları incelendiğinde 89 hasta ile tümör çapı 3-6 cm arasında olan hasta grubunda en fazla yoğunluk olduğu görülmektedir. Araştırmamızda hastane kayıtlarımızdan sadece 247 hastanın tümör çapına ulaşılabilmiş olup bu değerler analiz edilebilmiştir.

**Tablo 19: Tümör Çapı**

Tümör çapı	Sıklık	%
< 3 cm	61	24.7
3-6 cm	89	36
6-9 cm	52	21
> 9 cm	45	18.3
<b>Toplam</b>	<b>247</b>	<b>100</b>

Hastaların tümörlerinin histopatolojik incelemelerine göre kolorektal adenokarsinomlu hastalar değerlendirildiğinde ise en sık müsinöz komponent içermeyen adenokarsinom (% 80) tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla müsinöz komponentli adenokarsinom (% 10) ve müsinöz adenokarsinomlar (% 9) izlemektedir. Nadir olarak ise taşlı yüzük hücreli karsinom (% 1) tespit edilmiştir.

**Tablo 20: Adenokarsinom Tanılı Hastaların Histopatolojik Dağılımları**

<b>Tümör histopatolojisi</b>	<b>Sıklık</b>	<b>%</b>
<b>Müsinöz adenoca</b>	<b>28</b>	<b>9</b>
<b>Müsinöz komponentli</b>	<b>31</b>	<b>10</b>
<b>Müsinöz komponent yok</b>	<b>248</b>	<b>80</b>
<b>Taşlı yüzük hücreli</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>Toplam</b>	<b>442</b>	<b>100</b>

Hastaların histolojik alt tipleri ile TNM evre arasındaki ilişki incelendiğinde yapılan ki-kare analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir değer elde edilmemiştir. Bununla ilgili veriler tablo 21’ de gösterilmiştir.

**Tablo 21: TNM Evreleri ve Tümörün Histolojik Alt Tipi**

<b>TNM Evre</b>	<b>Histolojik tip</b>				<b>Toplam</b>
	<b>Müsinöz</b>	<b>Müsinöz komponentli</b>	<b>Müsinöz komponent yok</b>	<b>Taşlı yüzük hücreli</b>	
<b>Evre I</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>22</b>
<b>Evre II</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>51</b>	<b>0</b>	<b>66</b>
<b>Evre III</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>66</b>	<b>1</b>	<b>100</b>
<b>Evre IV</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>107</b>	<b>2</b>	<b>129</b>
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>38</b>	<b>240</b>	<b>3</b>	<b>317</b>

Çalışmamızda hastaların CEA değerleri incelenmeye alınmıştır. Hastanemizin hormon laboratuvarında CEA değerinin üst sınırı 3.4 ng/ml olarak belirlenmiştir ve hastaların % 52.2’ sinin CEA seviyelerinin normal sınırlarda olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 22: CEA Düzeyi ve Frekans Değerleri**

<b>CEA</b>	<b>Sıklık</b>	<b>%</b>
<b>≤ 5 ng/ml</b>	<b>188</b>	<b>59.5</b>
<b>&gt; 5 ng/ml</b>	<b>128</b>	<b>40.5</b>
<b>Toplam</b>	<b>316</b>	<b>100</b>



Hastaların CEA seviyeleri ile TNM evresi arasındaki ilişki tablo 23’ te gösterilmiştir. CEA  $\leq$  5ng/ml olan olguların Evre III ve  $>$  5ng/ml olan olguların Evre IV’ te yoğunlaştığı tespit edilmiştir. Ki-kare analizi uygulanmış olup TNM evresi ile CEA arasında istatistikî açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 23: CEA Düzeyleri ve TNM Evresi**

CEA	TNM Evresi									
	Evre I		Evre II		Evre III		Evre IV		Toplam	
	Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%
$\leq$ 5 ng/ml	13	8.7	34	22.8	53	35.6	49	32.9	149	100
$>$ 5 ng/ml	6	6.1	21	21	25	25.5	46	46.9	98	100
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>7.7</b>	<b>55</b>	<b>22.3</b>	<b>78</b>	<b>31.6</b>	<b>95</b>	<b>38.5</b>	<b>247</b>	<b>100</b>

**Tablo 24: Tümör lokalizasyonu ve CEA düzeyleri:**

CEA	Lokalizasyon				Toplam	
	Sağ		Sol			
	Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%
$\leq$ 5 ng/ml	52	28.1	133	71.9	185	100
$>$ 5 ng/ml	31	25	93	75	124	100
<b>Toplam</b>	<b>83</b>	<b>26.9</b>	<b>226</b>	<b>73.1</b>	<b>309</b>	<b>100</b>

CEA seviyeleri ve tümör lokalizasyonları değerlendirildiğinde CEA seviyesi ile tümör lokalizasyonu açısından olgular arasında yapılan ki-kare analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 25: CEA seviyesi ve differansiyasyon derecesi**

CEA	Differansiyasyon derecesi				Toplam
	Az	Orta	İyi	Undifferansiye	
$\leq$ 5 ng/ml	9	60	22	1	92
$>$ 5 ng/ml	10	32	5	1	48
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>92</b>	<b>27</b>	<b>2</b>	<b>311</b>

CEA seviyeleri ile tümör differansiasyon dereceleri değerlendirildiğinde CEA seviyesi  $\leq 5$  ng/ml olan olgularla  $>5$  ng/ml olan olgular arasında yapılan ki-kare analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 26: CEA seviyesi ve tümör çapları**

Tm çapı	CEA seviyesi		
	$\leq 5$ ng/ml	$> 5$ ng/ml	Toplam
< 3 cm	32	29	61
3-6 cm	58	31	89
6-9 cm	31	21	52
> 9 cm	29	16	45
<b>Toplam</b>	<b>150</b>	<b>97</b>	<b>247</b>

CEA seviyeleri ile hastaların tümör çapları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yapılan ki-kare analizi sonucu CEA seviyesi ve tümör çapı arasında istatistikî açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ( $p> 0.05$ ).

**Tablo 27: Anemi Sıklık Tablosu**

Anemi	Sıklık	%
Var	310	51.3
Yok	294	48.7
<b>Toplam</b>	<b>604</b>	<b>100</b>

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 604 hastanın 310 tanesinde anemi bulunmaktadır. 294'ünde ise anemi yoktur. Cinsiyet açısından incelendiğinde 338 erkek hastanın 181'inde anemi bulunmaktayken 157'inde anemi yoktur. 266 kadın hastanın 129'unda anemi varken 137'inde anemi tespit edilmemiştir. Yapılan ki-kare analizi sonucunda hastaların cinsiyetleri ile anemi arasında istatistikî olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak anemi tümör lokalizasyonu açısından önemli bir parametredir, fakat cinsiyet dikkate alındığında prediktör olarak anlamlı bulunamamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemde en sık görülen kanser türü olup yıllık yaklaşık 1 milyon yeni tanı alan vaka görülmektedir. Kolorektal kanserlerin mortalitesinin yüksek olması nedeniyle kanserle ilişkili ölümler arasında sırasıyla erkeklerde ikinci ve kadınlarda üçüncü sıradadır. Batılı ülkelerde tüm ölümler içinde kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada ve özellikle 65 yaş üzeri popülasyonda tüm ölümler içinde kolorektal kanser birinci sırada yer almaktadır (2, 11, 54 ). Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2004-2006 yılı verilerine göre kolorektal kanserler; erkeklerde en sık görülen kanserler arasında dördüncü sırada (% 7) ve kadınlarda ise ikinci sırada (% 7.9) görülmektedir. Türkiye' de Kanser İzleme ve Denetleme Merkezi' nin (KİDEM) 1996 yılı verilerine göre ise, her iki cinsiyette de kanser ile ilişkili ölümlerin sırasıyla erkeklerde ikinci ve kadınlarda üçüncü en sık sebebidir (10, 19).

Erken evrede tedavi uygulanması daha yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesi açısından oldukça önemlidir. Tümörün evresi ve diğer prognostik faktörlerin belirlenmesi hastalığın yönetiminde ve muhtemel gidişatı tahmin etmede önemlidir (57). Epidemiyolojik veriler, kolorektal kanserlerin önlenmesi ve sıklığının azaltılmasına yönelik çalışmaların artırılmasının gerektiğini göstermektedir. Ne yazık ki ülkemizde bu durumla ilgili ayrıntılı bir çalışma veya düzenli kanser kayıt verileri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde 1992-2010 yılları arasında kolorektal kanser tanısı almış 752 olgunun sosyodemografik ve klinik özellikleri incelenerek kolorektal kanserle ilişki durumu belirlenmeye çalışılmıştır.

Kolorektal kanserler, erkeklerde ve kadınlarda benzer oranlarda görülmekte olup her iki cinsiyette de insidansı yaş ilerledikçe artmaktadır (2, 5). Kang ve arkadaşlarının (56) 2005 yılında yaptıkları bir sörveyans çalışmasında 164.628 kolorektal kanserli hasta üzerinde çalışılmış ve bu hastaların kadın/erkek oranı 1/1.02 olarak bulunmuştur. İzbul ve Müderriszade' nin (17) KKTC' de 170 kolorektal kanserli hastada yapmış oldukları başka bir çalışmada erkek hastaların, olguların % 54.7' sini ve kadın hastaların olguların % 45.3' ünü oluşturduğu tespit edilmiştir (E/K oranı 1.2/1). Yine aynı şekilde Wang ve arkadaşlarının (59) Çin' de yaptıkları bir çalışmada toplam 2.340 kolorektal kanserli hasta incelenmiş ve hastaların % 41.8' ini kadınlar, % 58.2' sini erkekler

oluşturmuştur. Erkek/kadın olgu oranı 1/1.3 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamıza dâhil ettiğimiz olgularımızın cinsiyet dağılımına bakıldığında ise erkek/kadın hasta oranının 1.3/1 olarak birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, genel literatür bilgisi ile uyum göstermektedir.

Kolorektal kanserler, 40-50 yaştan sonra önemli oranda artmaya başlar ve olguların üçte ikisine 50 yaşından sonra tanı konulur. Hastaların % 90' ından fazlası 50 yaş ve üzerinde tanı almaktadır (1, 60). Poynter ve arkadaşlarının (39), 2005 yılında 1953 kolorektal kanserli hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların yaş ortalaması  $69.9 \pm 11.7$  olarak bulunmuştur. Sjo ve arkadaşlarının (57) 2007 yılında Oslo' da yapmış oldukları başka bir araştırmada ise kolorektal kanserli hastaların ortalama yaşları kadınlarda 75 ve erkeklerde 71 olarak tespit edilmiştir. Wang ve arkadaşlarının (59), 2340 hastalık başka bir araştırmasında ise yaş ortalaması 61 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların yaşları ele alındığında % 84.2' sinin 40 yaş ve üzerinde olduğu tespit edilmiş olup kolorektal kanserin en fazla görüldüğü yaş aralığı 51-60 yaş olarak belirlenmiştir. Çalışmamıza dâhil ettiğimiz kadın ve erkek olguların yaş dağılımları incelendiğinde ortalama yaşları yaklaşık olarak 56 bulunmuştur ve kadın-erkek olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Hastaların genel olarak 50-60 yaş aralığında yoğunlaşmış olduğu görülmüştür. Bu durum genel literatür ile paralellik göstermektedir.

Hastaların yıllara göre yaş dağılımları incelendiğindeyse 1992-2000 yılları arasında kolorektal kanser tanısı almış olan hastaların yaş ortalaması yaklaşık 52 iken 2001-2010 yılları arasında kolorektal kanser tanılı vakaların yaş ortalaması yaklaşık 61 olarak tespit edilmiştir. Son 10 yıl içinde kolorektal kanser tanısı alan hastaların yaş ortalamasında anlamlı oranda artış tespit edilmiştir. Günümüzde özellikle bulaşıcı hastalıklarla mücadelede kazanılan başarıların, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerin ve sağlık hizmetinden yararlanma olanaklarının artmasının sonucunda sağlık hizmetlerinin gelişmesine paralel olarak insan ömrü uzamış ve yaşlı nüfus oranı artmıştır. İnsan ömrünün uzaması ve aynı zamanda gelişen teknolojiye bağlı olarak çevresel karsinojenlere maruziyetin artışı sebebiyle tüm kanserlerin insidansında artış izlenmiştir. Bu durum sonucunda kolorektal kanser tanısında da diğer kanserlerde olduğu gibi artış meydana gelmiş ve kolorektal kanserin daha ileri yaşlarda da ortaya çıktığı görülmüştür.

Kolorektal kanserli hastaların şikâyetleri çok çeşitli olup kolaylıkla tanı atlanabilir. Tümörün lokalizasyonu ile semptomlar arasında önemli ilişki vardır. Kolorektal kanserli hastalar genellikle barsak alışkanlıklarında değişiklik, karın ağrısı, rektal kanama, kilo kaybı gibi şikâyetlerle başvururlar. Sıklıkla proksimal yerleşimli kanserlerde belirtiler belirsiz olurken distal yerleşimli tümörlerde semptomlar daha belirgindir, buna bağlı olarak da proksimal yerleşimli tümöre sahip bireyler daha geç tanı alırlar. Bunun sebebi ise distal kolonun çapının daha dar olması, distal kolondaki fekal içeriğin proksimale göre sıvı içeriğinin daha az olması ve hastaların kabızlık ve rektal kanamayı; halsizlik, müphem karın ağrısı gibi semptomlara göre daha ciddiye alıp doktora daha hızlı başvurmalarındadır (61).

İzbul ve Müderriszade' nin (17) 2003 yılında Kıbrıs' ta yapmış oldukları bir çalışmada 170 kolorektal kanserli olgunun doktora başvurma şikâyetleri içerisinde en sık rektal kanama (% 58.2) tespit edilmiştir. İkinci ve üçüncü sıklıkta ise sırasıyla hastalarda ileus (% 28.2) ve anemi (% 8.8) varlığı dikkati çekmiştir. Gürsoy ve arkadaşlarının (62) ise Kayseri yöresinde yapmış oldukları benzer bir çalışmada kolorektal kanser tanı 250 hasta değerlendirmeye alınmış ve olguların en sık şikâyetlerinin rektal kanama (% 39), karın ağrısı (% 38) ve kabızlık (% 9) olduğu izlenmiştir. Majumdar ve arkadaşlarının (63) yaptıkları başka bir çalışmada ise kolorektal kanserli hastaların şikâyetleri incelenmiş ve sıklık sırasına göre rektal kanama (% 26.6), anemi (% 26.1) ve karın ağrısı (% 23.8) tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada proksimal ve distal yerleşimli tümörlere sahip olan hastaların ilk üç başvuru şikâyetleri incelendiğinde her ikisinde de rektal kanama, anemi ve kilo kaybı olduğu görülmüştür. Kyle ve arkadaşlarının (64) çalışmasındaysa % 39.7 oranla en sık başvuru şikâyeti barsak alışkanlıklarında değişiklik olmuştur. Bunu ise % 31.2 oranla rektal kanama ve % 29 oranla karın ağrısı takip etmektedir. Rex ve arkadaşlarının (65), New York' ta birlikte yapmış oldukları 1655 olguyu içeren toplam 12 çalışmada hastaların karın ağrısı, rektal kanama ve diğer başvuru şikâyetlerine göre tanısal kolonoskopi yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda rektal kanama ile başvuranlarda diğer şikâyetlerle başvuran hastalara göre kolonoskopik olarak adenomatöz polip ve kolorektal karsinom görülme prevalansının daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda kolorektal kanser ve kolorektal kanserin prekürsör lezyonu olan adenomatöz poliplerin tespitinde rektal kanama ile gelen hastalarda kolonoskopinin ne kadar önemli olduğunu

ve rektal kanama şikâyetinin mutlaka önemsenip ileri tetkik edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise kolorektal kanser tanılı hastaların doktora başvuru şikâyetleri incelendiğinde en sık rektal kanama (% 38.4) karın ağrısı (% 24.7), kabızlık (% 13.4) ve obstrüktif semptomlar (% 12.5) olduğu görülmüştür. Daha az oranda ise hastalar, kilo kaybı (% 5.5), ishal (% 3.3), halsizlik-yorgunluk (anemi) (% 2.1) gibi şikâyetlerle başvurmuşlardır. Tümör yerleşim yerlerine göre başvuru şikâyetleri incelendiğindeyse proksimal yerleşimli tümörlerde en sık hastaneye başvuru nedenlerinin sırasıyla rektal kanama, karın ağrısı ve obstrüktif semptomlar olduğu, distal yerleşimli tümörlerde ise hastaların sıklıkla karın ağrısı, kabızlık ve kilo kaybı ile başvurdukları tespit edilmiştir. Bu durum genel literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur. Bu bulgular sonucunda rektal kanama şikâyeti ile başvuran hastaların mutlaka kolonoskopik olarak incelenmesi gerektiği sonucuna varılabilir. Özellikle kolorektal kanser için risk faktörleri taşıyan ve rektal kanama şikâyeti ile başvuran hastalarda mutlaka kolorektal karsinomlar ekarte edilmelidir. Genellikle hastalarda eşlik eden hemoroid ya da anal fissür, daha az sıklıkla inflamatuvar barsak hastalığı varlığına bağlı olarak rektal kanama bulgusu, bu durumlar ile ilişkilendirilmekte, hastalar ileri tetkik edilememekte ve kolorektal kanser tanısı gecikmektedir. Özellikle 50 yaş ve üzeri bireylerde kolorektal kanser sıklığında keskin bir artış olması sebebiyle rektal kanama, karın ağrısı, anemi, kilo kaybı gibi şikâyetlerle başvuran hastalar mutlaka kolorektal kanser açısından doğru olarak tetkik edilmelidir. Prevelansı giderek artmakta olup mortalitesi oldukça yüksek olan kolorektal kanserlerin erken tanı ve tedavisinin önemi giderek artmaktadır.

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu sigmoid kolon ve rektumda yerleşir, ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda proksimal kolon kanserlerinin sıklığında artış dikkati çekmektedir. Genel olarak olguların 1/3' ü rektumda ve 2/3' ü kolonda lokalizedir. Tüm kolorektal kanserlerin dağılımına bakıldığında % 20' si rektumda, % 10' u rektosigmoid bileşkede, % 25' i sigmoid kolonda, %5' i inen kolonda, % 15' i transvers kolonda ve % 25' i çıkan kolon ve çekumda görülmektedir. Tümör yerleşim yerlerine göre kadın ve erkek hastalarda kolorektal kanser sıklığı benzerken kolon kanseri kadınlarda ve rektum kanserleri erkeklerde biraz daha yaygın olarak rastlanmaktadır (12, 16, 50). Wang ve arkadaşlarının (59) 2010 yılında 2340 kolorektal kanserli hasta ile yapmış olduğu çalışmada, kolorektal kanserlerin dağılımı

incelendiğinde en sık rektumda kanserin lokalize olduğu bulunmuştur. Bunu daha az sıklıkla sigmoid kolon ve çıkan kolonda yerleşmiş tümör olguları izlemektedir. Hastaların % 79 kadarı distal yerleşimli tümöre sahip iken; % 21 kadarında ise proksimal yerleşimli tümörler bulunmaktadır. Gürsoy ve arkadaşlarının (62) yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise sol kolonda tümör görülme oranı % 78 iken sağ kolonda yerleşmiş tümör oranı % 22 olarak tespit edilmiştir. Özgören ve arkadaşlarının (66) çalışmasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi' nde tanı almış 69 kolorektal kanser olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiş ve en sık rektumda tümör saptanmıştır. İkinci ve üçüncü sıklıkta ise sırasıyla sigmoid kolon ve çekumda tümör görülmüştür. Yapmış olduğumuz çalışmamızda ise kolorektal kanserin dağılımına göz atacak olursak sırasıyla en sık rektum, sigmoid kolon ve inen kolonda kanser tespit edilmiştir. Toplam olguların % 16.9' u proksimal kolon yerleşimli iken % 83.1' inin ise distal kolonda lokalize olduğu görülmektedir. Genel olarak distal kolon tümörlerinde yoğunluk izlenmektedir. Yine cinsiyete göre kolorektal kanser dağılımı izlendiğinde hem erkek hem de kadınlarda ilk sırada rektum kanserleri gelmektedir.

Kolorektal kanserler, % 70 gibi yüksek bir oranda distal veya sol kolon yerleşimli olmalarına rağmen yapılan bazı çalışmalarda kanser lokalizasyonlarının proksimale veya sağa doğru yer değiştirdiği, sol kolon kanserlerinin daha az sıklıkta görüldüğü izlenmiştir (7). Abrams ve arkadaşlarının (67) 198 kolorektal kanser tanılı hasta üzerinde yaptıkları dört yıllık bir çalışmada hastaların tümör lokalizasyonları incelendiğinde, çıkan kolon ve transvers kolonda % 40 olguda tümör tespit edilmiş olup belirgin bir şekilde sağ yerleşimli kolorektal kanser insidansında artış olduğu, rektum ve sigmoid kolon yerleşimli olgularda ise anlamlı oranda bir azalma olduğu ifade edilmiştir. Aynı şekilde Cady ve arkadaşlarının (68) 5807 kolorektal kanserli vaka üzerinde yaptıkları 40 yıllık bir çalışmada patoloji kayıtları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışma 10 yıllık periyotlara bölünmüş olup yıllar içerisinde sağ ve sol kolon yerleşimli tümör dağılımları incelenmiştir ve bunların sonucunda, yıllar içerisinde sağ yerleşimli kolorektal kanser insidansında tedrici bir artış tespit edilmiştir. Çalışmanın ilk 10 yıllık periyodundaki sağ lokalize kolorektal kanser vakası % 6.7 oranında iken çalışmanın son on yıllık periyodundaki sağ yerleşimli kolorektal kanser olgusu % 21.4' e yükselmiştir. Benzer olarak; Leon ve arkadaşlarının (7) 2004 yılında yayınlamış oldukları bir makalede 2462 kolorektal kanser vakası değerlendirmeye

alınmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda toplam 14 yıllık bir süreçte tüm kolonik segmentlerde kanser insidansında artış saptanmış olup çıkan kolon yerleşimli tümörlerde ilk yıllara göre çalışmanın sonunda 4 kat artış olduğu gözlenmiştir. Rektal yerleşimli tümörlerde ise başlangıçta % 40 olan oran çalışmanın son yıllarında % 25' e kadar gerilemiştir. Bu verilerin sonucunda ise proksimal yerleşimli tümör insidansındaki progresif artış açık bir şekilde izlenmektedir. Bizim çalışmamızda ise; yıllara göre kolorektal kanser dağılımı incelendiğindeyse 1992-2000 yılları arasında proksimal kolon tümörleri % 9.9 ve distal kolon tümörleri % 90.1 oranında iken; 2001-2010 yılları arasında ise proksimal kolon tümörleri % 24.9 ve distal kolon tümörleri % 75.1 oranında bulunmuştur. Son 10 yıl içerisinde distal kolon tümörlerinde azalma ve proksimal kolon tümörlerinde artış olduğu dikkat çekmektedir. Son yıllarda, gelişen teknolojinin hayatımıza getirdiği kolaylıklar sonucunda fiziksel aktivitede azalma, sedanter bir yaşam tarzı ve ülkemizde hızla artan fast food tipi beslenmenin yaygınlaşmasına bağlı olarak diyetteki yağ içeriği ve total enerji tüketiminde artış meydana gelmiştir. Bunların sonucunda lifli gıdalardan fakir beslenme, kırmızı et alımında artış, kolesterol ve trans yağdan zengin içerikli diyet alışkanlığı konstipasyona sebep olmakta, fekal transit zamanı uzamakta ve kolonik mukozanın kronik karsinojenlere maruziyeti ortaya çıkmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenmenin rektum kanserlerinden ziyade kolon kanserlerinde azalmayı sağladığına dair güçlü kanıtlar vardır (1). Bu durumla ilişkili başka bir görüş ise rektosigmoidoskopinin son yıllarda daha yaygın kullanılmaya başlanması ile ileride kolorektal kanser gelişimine sebep olabilecek adenomatöz poliplerin endoskopik tekniklerle erken tedavisi sonucunda distal yerleşimli kolon kanserlerinin insidansında azalma sağlanmıştır. Bunların yanı sıra preoperatif kolonoskopinin daha yaygın kullanımı ile proksimalde lokalize olan senkron kanserler daha iyi tespit edilmiş olup sağ kolon yerleşimli tümörlerde artış olması da bu durumla ilişkilendirilmiştir (67). Tüm bu sebeplere bağlı olarak proksimal yerleşimli kolorektal kanserli olguların sayısında artış ve distal olgularında sayısında azalma görülmektedir.

Kolorektal kanserlerin histolojik tipleri incelendiğinde tüm kalın barsak tümörlerinin % 90-95' ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Bu tümörler, küboid ya da kolumnar epitel hücrelerinden oluşmakta, çeşitli miktarlarda müsin üretebilmekte ve bunlara göre farklı differansiasyon derecelerine sahip olmaktadırlar. Müsinöz



adenokarsinomlar, büyük miktarlarda ekstrasellüler mürin üretimi ( $\% \geq 50$ ) ile karakterize bir histolojik varyant olup erkeklerde daha sık görülmekte ve genelde tümör tanı alındığında ileri evrelerde olmaktadır. Taşlı yüzük hücreli karsinom ise başka bir histolojik varyant olup büyük miktarlarda intrasellüler mürin üretimine sebep olmakta ve bu da sitoplazmanın nükleusa doğru yer değiştirmesine neden olmaktadır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar sıklıkla genç bayanlarda ortaya çıkmakta ve tanı anında sıklıkla hastalık evre III ve IV gibi ileri evrelerde olmaktadır.  $\% 50$ ' den daha az oranda mürin üreten tümörler ise mürinöz komponentli adenokanser olarak adlandırılır (8, 69). Kang ve arkadaşlarının (56) 1992-2000 yılları arasında yapmış oldukları bir çalışmada 164.628 kolorektal kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların  $\% 88.8$ ' i adenokarsinom tanısı almış ve bunların  $\% 10.3$ ' ünde mürinöz adenokarsinom,  $\% 0.9$ ' unda taşlı yüzük hücreli karsinom tespit edilmiştir. Mürinöz adenokarsinom tespit edilmiş olguların sıklıkla evre II ( $\% 37.2$ ) ve evre III' te ( $\% 31.4$ ) oldukları görülmüştür. Taşlı yüzük hücreli kanser tespit edilmiş hastaların ise tanı anında sıklıkla evre III ( $\% 45.6$ ) ve evre IV' te ( $\% 35.2$ ) oldukları saptanmıştır. Chew ve arkadaşlarının (70) Singapur' da 2010 yılında yapmış oldukları bir araştırmada 1999-2005 yılları arasındaki 2764 kolorektal adenokanserli hastanın  $\% 6$ ' sında mürinöz adenokarsinom ve  $\% 1.1$ ' inde ise taşlı yüzük hücreli tümör tespit edilmiştir. Mürinöz adenokanserli hastaların  $\% 41$ ' i evre III ve  $\% 28$ ' i evre II' de tanı alırken taşlı yüzük hücreli 30 hastanın 14' ü evre III ( $\% 47$ ), 14'ü evre IV ( $\% 47$ ) ve geri kalan 2' si ( $\% 6$ ) ise evre II' de tanı almışlardır. Pande ve arkadaşlarının (69) 2008 yılında New York' ta yaptıkları başka bir çalışmada ise 753 primer kolorektal adenokanserli kanserli hastanın  $\% 9$ ' unda mürinöz adenokarsinom ve  $\% 2.6$ ' sında ise taşlı yüzük hücreli karsinom,  $\% 83.1$ ' inde ise mürinöz komponentli ve diğer adenokanser histolojik alt tipleri tespit edilmiştir. taşlı yüzük hücreli karsinoma sahip hastaların en sık evre IV ( $\% 43.5$ ) ve evre III' te ( $\% 30.7$ ) yoğunlaştığı tespit edilmiştir. Bizim araştırmamızda ise, olguların  $\% 96.9$  kadarı adenokarsinom tanısı alırken  $\% 3.1$  gibi az oranda olgu ise adenokarsinom dışı kolorektal kanser tanısı almışlardır. Patoloji raporları incelendiğindeyse  $\% 47$  gibi büyük bir oranda hastaların differansiasyon derecelerine ulaşılamamıştır. Geri kalan olguların ise  $\% 31$ ' i orta derecede differansiye,  $\% 15$ ' i iyi differansiye ve  $\% 6$ ' sı az differansiye olarak rapor edilmiştir. Özellikle 2003 yılından önceki vakaların patoloji kayıtlarında tümör bilgileri olarak sadece adenokarsinom tansına ulaşılabilmış olup

differentiasyon dereceleri ve lenf nodu tutulumu ve tümörün invazyon derinliği ile ilgili bilgilere ulaşamamıştır. Bu nedenle olguların bir kısmında hem TNM evrelendirmesi hem de differentiasyon dereceleri belirlenememiştir. Olgularımızda toplam 3 vakada taşlı yüzük hücreli karsinom (% 1) tespit edilmiş olup tanı anında 2 tanesi evre IV ve 1 tanesi evre III' te tespit edilmiştir. Toplam 36 müsinöz adenokarsinomlu (% 9) vakanın ise 16 tanesi evre III' te ve 10 tanesi evre IV' te tanı almıştır. Her ne kadar istatistiksel olarak tümörün histolojik bulguları ile TNM evreleri arasında yapılan ki-kare analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamasa da ( $p>0.05$ ) olgularımızın taşlı yüzük hücreli ve müsinöz adenokarsinom alt tiplerinin sıklıkla ileri evrelerde tanı aldıkları görülmektedir. O nedenle tanı anında taşlı yüzük hücreli ya da müsinöz adenokanser tanısı alan hastaların sıklıkla daha ileri evrelerde tanı almaları sebebiyle prognozlarının daha kötü seyredebileceği ve tedaviye yanıtlarını daha kötü olabileceği düşünülebilir.

Kolorektal kanserlerin patolojik evresi hastalığın prognozunda oldukça önemli bir faktördür. TNM evrelemede tümörün anatomik olarak yayılımı (barsak duvarına penetrasyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı) belirlenmektedir. Bu evreleme sonucunda hastalığın tedavisi kararlaştırılmakta ve prognozu, 5 yıllık sağ kalım oranları hakkında fikir elde edilmektedir (54). Nakamori ve arkadaşlarının (71), 1993 yılında Japonya' da yapmış olduğu bir araştırmada 132 kolorektal kanserli hasta çalışmaya alınmış ve bunların % 30' u evre II, % 29' u evre III ve % 27' si ise evre I' de tanı almışlardır. En az olgu ise evre IV' te % 14 olarak bulunmuştur. Derwinger ve arkadaşlarının (72) 2010 yılında 1219 kolorektal kanserli olguyu içeren çalışmalarında ise söz konusu olguların sırası ile evre III (% 41.4); evre II (% 36.1), evre IV (% 12.1) ve evre I' de (% 10.4) tanı aldığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların TNM evrelerine göre dağılımı incelendiğindeyse tanı anında en sık evre IV' te olduğu görülmüştür. Bunu ise evre III ve evre II takip etmektedir. En az olgu ise evre I' de tespit edilmiştir. Bölgemizde kolorektal kanserlerin geç tanı aldığını görmekteyiz. Bunun sebebi olarak hastaların bulgularını önemsememesi, utanma nedeniyle doktora gitmemeleri, kendi yöntemleri ile kendi kendilerini tedavi etmeleri, semptomlarının kolorektal kanserle ilişkili olmadığını düşünmeleri, kabızlık, karın ağrısı gibi şikâyetlerini daha çok diyetel faktörlerle ilişkilendirip rektal kanamalarını sıklıkla hemoroide bağlı olduğunu düşünmeleri olabilir. Aynı zamanda kolorektal kanser bilincinin toplumda yaygın olmaması ve buna yönelik yeterli eğitimin verilmemesi,

akciğer kanseri ve meme kanseri gibi kanserlerle ilgili yaygın olarak bilinçlendirme programları yapıldığı halde kolorektal kanser konusuna özellikle görsel ve işitsel medyada yeterince yer verilmemesi, hastaların doktora geç başvurmasına ve kanserin daha ileri evrede tanı almasına sebep olabilmektedir.

Rektal tuşe, kolorektal kanser tanısında önemli bir tanı yöntemidir. Keza bizim çalışmamızdaki hastaların % 55' inde tümör, rektum yerleşimli tespit edilmiştir. Fizik muayenede özellikle rektal kanama ya da barsak alışkanlıklarında değişiklik şikâyeti ile başvuran hastalara mutlaka rektal tuşe yapılması gerekmektedir. Ancak hastaların çoğu bu muayenenin yapılmasından çekinmekte ve müsaade etmemektedirler. Diğer bir tanı yöntemi olan kolonoskopinin ise hazırlık gerektirmesi ve hasta tarafından tolere edilebilirliğinin düşük olması, bu işlemle ilgili yanlış inançlar nedeniyle hastalar, kolonoskopi işlemini semptomlarının başlangıcında genellikle reddetmektedirler. Bu sebeple pek çok hasta obstrüksiyonla başvurmakta ve operasyon esnasında ilk kez kolorektal kanser tanısı alabilmektedirler. Bizim çalışmamızdaki hastaların yaklaşık % 12.5' luk bir kısmı ileus ile başvurup ilk kez operasyonla tanı konulmuşlardır. Bu hastaların % 34' ünün evre III ve % 45' inin ise evre IV' te tanı aldıkları görülmüştür. Tüm bu sebeplerden dolayı hastaların kolorektal kanser hakkında bilinçlendirilmesi ve kolonoskopi veya diğer tanı yöntemleri ile ilgili yeterli bilgi verilmesi, bu tanı yöntemlerinin kullanımının günlük pratikte daha yaygın hale getirilmesi gerekmektedir.

Kolorektal adenokarsinomlar yavaş büyürler ve uzun süre asemptomatik kalırlar. Özellikle sağ kolon yerleşimli tümörler çok büyük çaplara ulaşip ülserleşebilir ve kronik kan kaybına sekonder mikrositik anemi ile başvurabilirler. Barsağın distal kısmındaki lezyonlar da kanamaya sebep olarak anemi ile karşımıza gelebilirler (5, 9). Beale ve arkadaşlarının (73) İngiltere' de yeni kolorektal kanser tanısı almış 130 olgu ile yaptıkları bir çalışmada 78 hastada (% 60) demir eksikliği anemisi tespit edilmiştir. 49 hastada sağ kolon yerleşimli tümör saptanmış olup bunların % 80' inde demir eksikliği anemisi olduğu görülmüştür. Sadahiro ve arkadaşlarının (74) Japonya' da yapmış oldukları başka bir çalışmada ise kolorektal kanser tanısı almış 358 hasta incelenmiş ve % 23' ünde anemi tespit edilmiştir; sağ kolon tümörlü hastaların hemoglobin değerlerinin sol kolonik kanserlere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların % 51.3' ünde anemi tespit edilmiş olup sağ kolon yerleşimli tümör vakalarının % 60.3' ünde tanı anında anemi olduğu bulunmuştur. Tüm bu

çalışmalar sonucunda postmenapozal kadın veya erişkin erkekte başka bir sebebe bağlanamayan demir eksikliği anemisi tespit edildiğinde tüm kolon endoskopik veya radyografik olarak taranmalıdır, mutlaka altta yatan sebep bulunmadan demir eksikliği anemisi ile gelen hastalara sadece demir replasman tedavisi verilmemelidir. Daha ileri tetkik edilmemeleri sonucunda hastaların tanıları gecikmekte ve ileri evrede tanı aldıkları görülmektedir.

Kolorektal kanserlerin % 20 kadarı tanı anında metastatik olup sıklıkla hematojen ve lenfatik yolla yayılım göstermektedirler. Aynı zamanda komşuluk yolu ya da transperitoneal olarak da yayılım yapabilir. En sık metastaz bölgeleri bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur (46). Pande ve arkadaşlarının (69) 2000-2006 yılları arasında New York' ta yaptığı bir çalışmada 753 kolorektal kanserli hastada 80 hastanın evre IV' te olduğu tespit edilmiş olup en sık metastaz bölgeleri karaciğer, periton ve akciğer olarak bulunmuştur. Bu çalışmada adenokarsinomların histopatolojik alt tipleri ile metastaz bölgeleri karşılaştırıldığında taşlı yüzük hücreli kanser olgularında en sık metastazlar sırasıyla periton (% 75), akciğer (% 29) ve karaciğerde (% 16.6) tespit edilmiştir. Müsinöz adenokarsinomlu hastaların ise en sık metastaz bölgeleri sırasıyla periton (% 56.2), karaciğer (% 37.5) ve akciğer (% 31.2) olarak bulunmuştur. Nakamori ve arkadaşlarının (71) Japonya' da yaptıkları 132 hastalık çalışmada toplam 18 hasta evre IV' te tanı almış olup en sık metastazın karaciğerde olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise 130 hasta evre IV' te tanı almış olup bu hastalardaki en sık metastaz bölgeleri karaciğer (% 50.8), periton (% 16.2) ve akciğer (% 5.4) olarak bulunmuştur. Bu hastalardan taşlı yüzük hücreli kanseri olanların en sık karaciğer ve peritona metastaz yaptıkları; müsinöz adenokarsinomerlerin ise en çok periton, karaciğer ve lokal bölgelere metastaz yaptığı tespit edilmiştir.

CEA bir onkofetal antijen olup kolorektal kanserli hastalarda rekürrenslerde % 75 oranında serum seviyeleri yükselmektedir. CEA seviyesi hepatik ve retroperitoneal metastazlarda yüksek duyarlıktayken lokal rekürrensler, periton ve akciğer metastazlarında daha az duyarlıdır (75). Ameliyat öncesi CEA düzeyleri tümör yayılımı hakkında bilgi verebilir. CEA düzeyleri kolorektal kanserli hastalarda normal ya da yüksek olabilir. CEA düzeyi ile prognoz arasındaki ilişki kesin olmasa da fikir verebilir. Wanebo ve arkadaşlarının (76), 226 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada CEA değeri 5ng/ml altında olan küratif rezeksiyon yapılan Dukes B evresindeki hastaların %

78' inin hastaliksız yaşam süresi 30 ay iken CEA düzeyi yüksek olanlarda bu oran % 44 olarak tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda hastaliksız sağ kalım oranlarını değerlendirmemiş olduğumuzdan CEA seviyesi ile prognoz arasındaki ilişki belirlenememiştir. Filiz ve arkadaşlarının (77), 2009 yılında 151 kolorektal kanser vakası üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların % 58.8' inde preoperatif CEA seviyelerinin normal olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada hastalar CEA seviyeleri  $> 5$  ng/ml olanlar ve  $\leq 5$  ng/ml olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışma sonucunda hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları, tümörün büyüklüğü, yerleşim yeri ve differansiyasyon dereceleri ile preoperatif CEA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Duffy' nin (78) yapmış olduğu başka bir çalışmada ise hastaların CEA seviyeleri ile differansiyasyon dereceleri karşılaştırılmış. İyi ve orta derecede differansiye tümöre sahip olgularda CEA seviyeleri yüksek bulunurken kötü ve az differansiye olgularda düşük bulunmuştur. Bu durum ise bazı ileri evrelerdeki undifferansiye ya da kötü differansiye tümörlü hastaların CEA seviyelerinin düşük olduğunun sebebi olarak düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda hastaların CEA düzeyleri ile differansiyasyon dereceleri karşılaştırıldığında ise CEA seviyesi  $> 5$ ng/ml olarak yüksek bulunan hastalarda tümörlerin sıklıkla az diferansiye ya da undiferansiye oldukları  $< 5$ ng/ml altında olanlarda ise genellikle iyi ya da orta derecede diferansiye oldukları gözlenmiştir. Ancak bu durum, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Duraker' in (79) yapmış olduğu başka bir çalışmada ise preoperatif dönemdeki 123 kolorektal kanserli hastanın CEA seviyelerine bakılmış ve sağ kolon lokalizasyonlu olguların CEA seviyelerinin sol kolon lokalizasyonlu olgulara göre anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak Filella (80) ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada sağ kolon yerleşimli tümöre sahip olguların preoperatif CEA seviyeleri sol kolon yerleşimli olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum ise sağ kolon yerleşimli tümörlerin ülserli büyüme patterni nedeniyle barsak duvarını daha fazla infiltre ederek CEA' nın kan dolaşımına girişini kolaylaştırdığını öne sürülmüştür. Huh ve arkadaşlarının (81) Kore' de 474 kolorektal kanserli hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların CEA seviyeleri ile TNM evrelerine bakılmış. Hastalar, CEA seviyesi  $< 5$  ng/ml ve  $\geq 5$  ng/ml olanlar şeklinde iki gruba ayrılmışlar ve sadece nonmetastatik kolorektal kanseri olan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma sonucunda hastaların CEA seviyeleri ile TNM evreleri arasında istatistikî açıdan anlamlı bir ilişki

tespit edilmiştir. Hastaların % 33.1' inde preoperatif CEA seviyeleri yüksek bulunmuş olup geri kalan kısmında normal seviyelerde olduğu görülmüştür. Hastaların CEA seviyeleri ile yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu ve differansiyon dereceleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Lee ve arkadaşlarının (82) çalışmasındaysa hastaların preoperatif CEA seviyelerine bakılmış ve 5 ng/ml cutt off değeri olarak belirlenmiştir. Bu değerini üzeri yüksek olarak kabul edilmiştir. TNM evre I ve II' de olan hastalarda CEA seviyelerinin düşük (% 66) ancak daha ileri olanlarda ise sıklıkla yüksek olduğu tespit edilmiş olup istatistikî açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tümör lokalizasyonları ile CEA seviyeleri arasında istatistikî açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Araştırmamızda hastaların % 52.2' sinde CEA seviyeleri normal sınırlarda tespit edilmiştir ve CEA seviyeleri ile tümörün differansiyon derecesi, tümör çapı, tümörün lokalizasyonu ve TNM evresi arasında istatistikî açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Tüm bu bilgiler ışığında birçok kolorektal kanserli hastada CEA seviyesinin normal sınırlarda olabileceği, bu nedenle kolorektal kanserden şüphelenilen durumlarda hastaların CEA seviyeleri normal olmasının kolorektal kanser tanısını ekarte ettiremeyeceğini ve mutlaka hastaların detaylı tetkikin gerektiği sonucuna varılabilir. Aynı zamanda hastaların CEA seviyeleri ile TNM evreleri arasında net bir ilişki ortaya konulamamış olup bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Kolorektal kanser tüm dünyada mortalitesi ve morbiditesi giderek artan ciddi bir sağlık problemi olup erken tanı ve teşhis oldukça önemlidir. Kolorektal kanserler tüm gastrointestinal maligniteler içerisinde birinci sırada olup prevalansı her yıl artmaktadır. Bu nedenle bu konu üzerine daha fazla eğilmeli ve sağlık politikasında sorunla ilgili yenilikler geliştirilmelidir. Ülkemizde kolon ve rektum kanserleri sıklıkla ileri evrelerde tanı almaktadır. Bizim çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğu tanı anında evre III-IV olduğu görülmektedir. Ailesinde kolorektal kanser tanısı olan bireylerde risk normal popülasyona göre artmışken bu gruptaki bireylere göre bir tarama programı uygulanmamaktadır. Aynı zamanda bu bireyler risk altında olduklarının bilincinde olmayıp bu nedenle araştırılmak üzere doktora başvurmamaktadırlar. Bunun için görsel ve işitsel medyada kolorektal kanserle ilgili bilgilendirilmeye yönelik programlar yapıp hastanelerde ve sağlık ocaklarında posterler hazırlanarak kolorektal kanser hakkında farkındalık sağlanmalıdır.

Sonuç olarak, kolorektal kanserler halsizlik ve karın ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla polikliniklere müracaat etmektedirler. Bu konuda yeterli birikim ve deneyime sahip olunmazsa hastalığa ileri evrelere kadar tanı konulamamaktadır. Bu konuda toplum ve hekimler eğitilmeli, özellikle erken teŖhis amacıyla kolonoskopi gibi tanı yöntemlerine erişim kolaylaştırılmalıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 1992 yılı Ocak ayı ve 2010 yılı Aralık ayları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dalları'nda kolorektal kanser tanısı alan 752 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Çalışmaya alınan 752 hastanın cinsiyetleri incelenmiş, erkek/kadın hasta oranı 1.3/1 oranında tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması ise  $56.2 \pm 14.9$  yıl olarak bulunmuştur.
2. Hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki şikayetleri dikkate alındığında en sık rektal kanama, daha sonra sırasıyla karın ağrısı, kabızlık ve bulantı-kusma olduğu tespit edilmiştir.
3. Tümör yerleşim yeri açısından hastalar incelendiğinde en çok rektumda (% 55) tümör saptanmış olup bunu ise sırasıyla sigmoid kolon (% 18) ve inen kolonda (% 10.9) tespit edilmiştir. En az tümör olgusu ise çekum (% 4.4) ve transvers kolonda (% 2.8) saptanmıştır.
4. Hastaların tümör lokalizasyonlarına bakıldığında % 16.1' inde sağ kolon yerleşimli tümör saptanmışken % 83.9' unda sol kolon yerleşimli tümör tespit edilmiştir. Ancak yıllara göre tümör lokalizasyon dağılımlarına bakıldığında 1992-2000 yılları arasında sol lokalize tümör olgu oranı % 90.1 ve sağ lokalize tümör olgu oranı % 9.9 iken; 2001-2010 yılları arasında bu oranlar sırasıyla % 75.1 ve % 24.9 olarak bulunmuştur. Buradan hareketle son 10 yıl içerisinde sağ lokalize kolonik kanser vakalarında artış olduğu saptanmıştır.
5. Tümör yerleşim yerlerine göre hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde sağ yerleşimli tümöre sahip vakalarda en sık başvuru sebebi karın ağrısı (% 35), en az görülen şikayet ishal (% 4.8) olarak tespit edilmiştir. Sol yerleşimli tümörlerde ise en sık şikâyet rektal kanama (% 44.4) ve en az görülen şikayet ise halsizlik-yorgunluk (% 1.1) olarak bulunmuştur.
6. Çalışmaya dahil olan 752 hastanın 729' unda (% 96.9) adenokarsinom, 23 (% 3.1) olguda adenokarsinom dışı (lenfoma, karsinoid tümör, nöroendokrin tümör) tümör tespit edilmiştir.
7. Hastaların TNM evrelerine bakıldığında en sık dağılımın evre IV' te (% 40.6) yer aldığı, en az olgunun ise evre I' de (% 6.9) yer aldığı görülmüştür.



8. Evre IV tümör tespit ettiğimiz hastalardaki en sık metastaz bölgeleri sırasıyla karaciğer (%50.8), periton (% 16.2) ve akciğer (% 5.4) olarak tespit edilmiştir.
9. Tümörlerin histopatolojik incelemeleri sonucunda en sık müsinöz komponent içermeyen adenokanser (% 80) tespit edilmiştir. Daha az sıklıkta ise müsinöz komponentli adenokanser (% 10), müsinöz adenokanser (% 9) ve taşlı yüzük hücreli kanser tespit edilmiştir.
10. Hastaların CEA seviyeleri ile TNM evreleri arasında istatistikî olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. CEA değeri  $\leq 5$  ng/ml olan olguların evre III' te ve CEA değeri  $> 5$  ng/ml olan olguların ise evre IV' te yoğunlaştığı görülmüştür. CEA seviyeleri ile tümör lokalizasyonları arasında istatistikî olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.
11. Çalışmaya dâhil olan hastaların hastaneye ilk başvuruları esnasında % 51.3' ünde anemi varlığı saptanmıştır. Ancak anemi ile cinsiyet arasında istatistikî olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada bölgemizde görülen kolorektal kanserli olguların yıllar içinde lokalizasyonlarının sol kolondan sağ kolona doğru yer değiştirdiği ve genelde hastaların ileri evrelerde tanı aldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında, bölgemizde kolorektal kanserle ilgili halkımızın daha fazla bilgilendirilmesi gerektiği, insidansı giderek artan ve önemli bir mortalite sebebi olan bu kanserle ilgili tanı tekniklerinin, riskli bireylerde tarama programlarının geliştirilmesinin hastalığın erken tanı ve tedavisinde önemli olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda kolorektal kanserlerin son zamanlarda bölgemizde sağ kolona doğru yer değiştirmesi sebebiyle kolonoskopinin daha yaygın kullanımının etkin ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival and Risk Factors. *Clin Colon Rectal Surg*, 2009;22(4):191-197.
2. Baxter NN, Guillem JG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Etiology, and Molecular Basis. *In* Wolf BG, Fleshman JW, Beck DE, et al, (eds). *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York, Springer, 2007, p:335-352.
3. Ahnen DJ, Macrae FA. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Staging of Colorectal Cancer. *UpToDate*, 2011(Ocak): 1-25.
4. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı: (Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü); <http://www.kanser.gov.tr> Erişim tarihi: 17.08.2011.
5. Bresalier RS. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. Tercüme: Sökmen S. *Current Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi*. 2. Baskı, İstanbul, Güneş Kitabevi, 2007, s:407-435.
6. Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. The Reduction in Colorectal Cancer Mortality After Colonoscopy Varies by Site of the Cancer. *Gastroenterology*, 2010;139:1128-1137.
7. Leon MP, Marino M, Benatti P, et al. Trend of Incidence, Subsite Distribution and Staging of Colorectal Neoplasm in the 15-Year Experience of A Specialised Cancer Registry. *Annals of Oncology*, 2004;15:940-946.
8. Diaz-Canton EA, Pazdur R. Colorectal Cancer: Diagnosis and Management. *Medical Oncology: A Comprehensive Review*. *Cancer Network*, 2005(April):1157-1184.
9. Dubois RN. *Cecil Medicine*. Tercüme: Ünal S, Kalyoncu U. *Cecil Medicine* 23. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011, s:1469-1477.
10. Akpınar H. Kolorektal Kanser. *İçinde* Tözün N, Şimşek H, Özkan H (yazarlar). *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. Ankara, MN Medikal & Nobel, 2007, s:971-975.
11. Dube C, Rostom A, Lewin G, et al. The Use of Aspirin for Primary Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review Prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 2007;146:365-375.

12. Sökmen FC. Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde Takip ve Tedavi Edilen Kolorektal Kanserli Hastaların Klinik Bilgilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2008, ss:90.
13. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1973–1999, Featuring Implications of Age and Aging on U.S. Cancer Burden. American Cancer Society, 2002;94(10):2766–2792.
14. Şen O. Kolorektal Kanserlerde Tarama (Pilot Çalışma). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008, ss:58.
15. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer Statistics, 2010. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2010;60:277-300.
16. Karahasanoğlu T. Kolorektal Kanserler: Tanı ve Cerrahi Tedavi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu. İstanbul, 2001(Ocak):271-279.
17. İzbul T, Müderriszade M. KKTC’ de Kolorektal Kanserli Olguların Retrospektif İrdelenmesi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2003;2(1):7-10.
18. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer Statistics, 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:5-26.
19. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı: Kanser İstatistikleri; <http://sbu.saglik.gov.tr>. Erişim tarihi: 20.08.2011.
20. İzmirli M, Altın S, Dernek BO, ve ark. SSK Ok Meydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Merkezi’ nin 1999-2004 Yılları Kanser İstatistikleri. Türk Onkoloji Dergisi, 2007;22(4):172-182.
21. Kılıç S, Kömürcü Ş, Rzayev M, ve ark. GATA Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’ nda İzlenen Hastaların Bazı Sosyodemografik Özellikleri ve Tanıları. Gülhane Tıp Dergisi, 2004;46(2):115-124.
22. Eddy DM. Screening for Colorectal Cancer. Annals of Internal Medicine, 1990;113:373-384.
23. Ahnen DJ, Macrae FA. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Protective Factors. UpToDate, 2011(Ocak):1-32.

24. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical Activity and Reduced Risk of Colon Cancer: Implications for Prevention. *Cancer Causes and Control*, 1997;8:649-667.
25. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of Colorectal Carcinoma in the US. An Update of Trends by Gender, Race, Age, Subsite, and Stage, 1975-1994. *American Cancer Society*, 1999;85(8):1670-1676.
26. Spirio L, Olschwang S, Groden J, et al. Alleles of the APC Gene: An Attenuated Form of Familial Polyposis. *Cell*, 1993;75:951-957.
27. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004;96:261-268.
28. Lipton LR, Johnson V, Cummings C, et al. Refining the Amsterdam Criteria and Bethesda Guidelines: Testing Algorithms for the Prediction of Mismatch Repair Mutation Status in the Familial Cancer Clinic. *Journal of Clinical Oncology*, 2004;22(24):4934-4943.
29. Mayer RJ. Gastrointestinal Tract Cancer. *In* Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al, (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17<sup>th</sup> edition, Chicago, The McGraw-Hill Companies, 2008, p:570-580.
30. Remzi FH, Öncel M. Kolon Kanserinde Tarama ve Takip. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2006;17(1):50-57.
31. Göral V. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. *İçinde* Tözün N, Şimşek H, Özkan H (yazarlar). *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. Ankara, MN Medikal & Nobel, 2007, s:963-970.
32. Patricia AC, Tiffany OD. Alimentary Tract Cancers. *In* McPhee SJ, Papadakis MA, (eds). *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 50<sup>th</sup> Anniversary Edition, Chicago, The McGraw-Hill Companies, 2011, p:1547-1564.
33. Boyle P, Langman JS. ABC of Colorectal Cancer Epidemiology. *BMJ*, 2000;321:805-808.
34. Boyle P, Leon ME. Epidemiology of Colorectal Cancer. *British Medical Bulletin*, 2002;64(1):1-25.

35. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, et al. Leisure-Time Physical Activity, Body Size, and Colon Cancer in Women. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997;89(13):948-955.
36. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical Activity, Obesity, and Risk for Colon Cancer and Adenoma in Men. *Ann Intern Med*, 1995;122(5):327-334.
37. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA*, 2008;300(23):2765-2778.
38. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005;97(22):1679-1687.
39. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, et al. Statins and the Risk of Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2005;352:2184-2192.
40. Chan AOO, Jim MH, Lam KF, et al. Prevalence of Colorectal Neoplasm Among Patients with Newly Diagnosed Coronary Artery Disease. *JAMA*, 2007;298(12):1412-1419.
41. Giovannucci E. Meta-analysis of Coffee Consumption and Risk of Colorectal Cancer. *American Journal of Epidemiology*, 1998;147(11):1043-1052.
42. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, et al. Risk of Colon Cancer and Coffee, Tea, and Sugar-Sweetened Soft Drink Intake: Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 2010;102(11):771-783.
43. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, et al. The Colorectal Adenoma-Carcinoma Sequence. *British Journal of Surgery*, 2002;89:845-860.
44. Ribic MC, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor Microsatellite-Instability Status As A Predictor of Benefit From 5 Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2003;349(3):247-257.
45. Scott N, Quirke P. Molecular Biology of Colorectal Neoplasia. *Gut*, 1993;34:289-292.
46. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic Loss of Chromosome 18q and Prognosis in Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 1994;331:213-221.
47. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al. p53 Gene Mutations Occur in Combination with 17p Allelic Deletions As Late Events in Colorectal Tumorigenesis. *Cancer Research*, 1990;50:7712-7717.

48. Sedlack RE, Viggiano TR, Poterucha JJ. Colorectal Cancer. *In* Habermann TM, Ghosh AK (eds). Mayo Clinic Internal Medicine Concise Textbook. Mayo Clinic Scientific Press, Rochester, 2008, p:245-247.
49. Turan E. 2005-2008 Yılları Arasında OMÜ Tıp Fakültesi' nden Tanı Alan Kolorektal Kanserli Hastalarda Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Samsun, 2009, ss:113.
50. Göral V. Kolorektal Kanser Taramasında Algoritma. *Güncel Gastroenteroloji*, 2002;6(2):103-109.
51. Perng S. A Decision Model for Colorectal Cancer Screening and Surveillance. Faculty of Purdue University, Master of Science, Indiana, 2010.
52. Tuncer K, Özütemiz Ö. Sanal Kolonoskopi. *Güncel Gastroenteroloji*, 2003;7(1):43-49.
53. Kaneko K, Boku N, Hosakawa K, et al. Diagnostic Utility of Endoscopic Ultrasonography for Preoperative Rectal Cancer Staging Estimation. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 1996;26:30-35.
54. Compton CC, Tanabe KK. Pathology and Prognostic Determinants of Colorectal Cancer. *UpToDate*, 2011(Ocak):1-46.
55. Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Colloid Carcinoma of the Colon and Rectum. *Cancer* 1987;60(12):3103-3112.
56. Kang H, O' Connell JB, Maggard MA, et al. A 10-Year Outcomes Evaluation of Mucinous and Signet-Ring Cell Carcinoma of The Colon and Rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2005;48(6):1161-1168.
57. Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, et al. Tumor Location is A Prognostic Factor for Survival in Colonic Cancer Patients. *Colorectal Disease*, 2007;10(1):33-40.
58. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 2005;55(2):74-108.
59. Wang H, Wei XZ, Fu CG, et al. Colon and Rectal Carcinomas. *World Journal of Gastroenterology*, 2010;16(42):5375-5379.
60. Welton ML, Shelton AA, Chang GJ, et al. Colon, Rectum and Anus. *In* Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, et al (eds). *Surgery: Basic Science and Clinical Evidence*. New York, Springer, 2008, p:1047-1074.

61. Spann SJ, Rozen P, Young GP, et al. Colorectal Cancer: How Big is the Problem, Why Prevent It, and How Might It Present? *In* Rozen P, Young GP, Levin B et al (eds). *Colorectal Cancer in Clinical Practice: Prevention, Early Detection and Management*. Second Edition, Oxford, Taylor & Francis Group, 2006, p:1-15.
62. Gürsoy Ş, Er Ö, Canöz Ö, et al. Kayseri ve Yöresinde Kolon Kanserlerinin Özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2003;2(2):60-63.
63. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How Does Colorectal Cancer Present? Symptoms, Duration, and Clues to Location. *Am J Gastroenterol*, 1999;94(10):3039-3045.
64. Kyle SM, Isbistert WH, Yeong ML. Presentation, Duration of Symptoms and Staging of Colorectal Carcinoma. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 1991;61(2):137-140.
65. Rex DK, Weddle RA, Lehman GA, et al. Flexible Sigmoidoscopy Plus Air Contrast Barium Enema Versus Colonoscopy for Suspected Lower Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology*, 1990;98(4):855-861.
66. Özgören E, Kisli E, Aydın M ve ark. Kolorektal Kanserlerde Tedavi Yaklaşımlarımız. *Van Tıp Dergisi*, 2001;8(4):124-127.
67. Abrams JS, Reines HD. Increasing Incidence of Right-Sided Lesions in Colorectal Cancer. *The American Journal of Surgery*, 1979;137(4):522-526.
68. Cady B, Persson AV, Monson DO, et al. Changing Patterns of Colorectal Carcinoma. *Cancer*, 1974;33(2):422-426.
69. Pande R, Sunga A, Levea C, et al. Significance of Signet-Ring Cells in Patients with Colorectal Cancer. *Diseases of Colon & Rectum*, 2008;51(1):50-55.
70. Chew MH, Yeo SAE, Peng Z et al. Critical Analysis of Mucin and Signet Ring Cell As Prognostic Factors in An Asian Population of 2,764 Sporadic Colorectal Cancers. *Int J Colorectal Dis*, 2010;25(10):1221–1229.
71. Nakamori S, Kameyama M, Imaoka S, et al. Increased Expression of Sialyl Lewisx Antigen Correlates with Poor Survival in Patients with Colorectal Carcinoma: Clinicopathological and Immunohistochemical Study. *Cancer Research*, 1993;53(15):3632-3637.

72. Derwinger K, Kodeda K, Taflin H, et al. Tumour Differentiation Grade is Associated with TNM Staging and The Risk of Node Metastasis in Colorectal Cancer. *Acta Oncologica*, 2010;49:57–62.
73. Beale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of Iron Deficiency Among Patients Presenting with Colorectal Cancer. *Colorectal Disease*, 2005;7:398-402.
74. Sadahiro S, Suzuki T, Tokunaga N, et al. Anemia in Patients with Colorectal Cancer. *Journal of Gastroenterology*, 1998;33:488-494.
75. Scheer A, Auer RAC. Surveillance After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*, 2009;22(4):242-250.
76. Wanebo HJ, Llaneras M, Martin T, et al. Prospective Monitoring Trial for Carcinoma of Colon and Rectum After Surgical Resection. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 1989;169(6):479-487.
77. Filiz Aİ, Sucullu İ, Kurt Y ve ark. Persistent High Postoperative Carcinoembryonic Antigen in Colorectal Cancer Patients-Is It Important? *Clinics*, 2009;64(4):287-294.
78. Duffy MJ. Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? *Clinical Chemistry*, 2001;47(4):624-630.
79. Duraker N. Kolorektal Karsinomda CA 19-9' un Patolojik Faktörlerle İlişkisi: Karsinoembriyonik Antijen İle Karşılaştırma. *Türk Patoloji Dergisi*, 1998;14(2):68-71.
80. Filella X, Molina R, Piqué JM, et al. CEA as a Prognostic Factor in Colorectal Cancer. *Anticancer Res*, 1994;14:705-708.
81. Huh JW, Oh BR, Kim HR, et al. Preoperative Carcinoembryonic Antigen Level as an Independent Prognostic Factor in Potentially Curative Colon Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 2010;101:396–400.
82. Lee WS, Baek JH, Kim KK, et al. The Prognostic Significant of Percentage Drop in Serum CEA Post Curative Resection for Colon Cancer. *Surgical Oncology*, 2010;30:1-7.



I.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**1992-2010 Yılları Arasında Bölgemizde Görülen Kolorektal  
Kanserlerin Demografik Özellikleri**

Dr. Ayşe ÖZBİÇER

Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi : 12.11.2007

Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi : 12.11.2011

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 03.01.2012

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ömer YILMAZ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Nihat OKÇU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ömer YILMAZ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Hakan DURSUN

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

OCAK-2012  
ERZURUM