



T.C  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞLI KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA  
TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE TEDAVİ  
KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serdar Turan**

**Samsun**

**Mart 2017**



T.C  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞLI KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA  
TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE TEDAVİ  
KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serdar TURAN**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Güzin DEMİRAĞ**

**Samsun**

**Mart 2017**

## TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli şartların hazırlanmasında, uzmanlık eğitimim boyunca emeğini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli hocam **Prof. Dr. Güzin Gönüllü Demirağ'a**

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi niyet ve hoşgörü ile bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, başta anabilimdalı başkanı **Prof. Dr. Ramis ÇOLAK** olmak üzere tüm iç hastalıkları öğretim üyesi **değerli hocalarıma,**

Tez araştırmam süresince yardımlarıyla katkıda bulunan **Uzm.Dr.Fatih Teker** ve onkoloji bölüm sekreterimiz **Furkan'a,**

Rotasyon eğitimim sırasında katkılarından dolayı **Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları** Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta **Berk, Can** ve **Mustafa Emre** olmak üzere sevgili **asistan arkadaşlarıma,**

Sayısız emek ve fedakarlıklar ile bu günlere ulaşmamı sağlayan, desteklerini ve dualarını her zaman arkamda hissettiğim ve ferdi olmaktan onur duyduğum **aileme,**

Yoğun çalışmalarım sırasında sabır gösterdiği ve bana katlandığı için eşim **Kevser'e,** sürekli çalışmama izin verdiği için oğlum **Gökalp'e**

***En içten duygularıyla, sonsuz teşekkürlerimi sunarım...***

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	III
GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ .....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ÖZET .....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji .....	2
2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.3. Semptom ve Bulgular .....	5
2.4. Tanısal Değerlendirme .....	5
2.5. Evreleme .....	6
2.6. Prognostik Faktörler .....	10
2.7. Tedavi .....	11
2.7.1. Lokal Hastalık Yönetimi .....	11
2.7.1.1 Cerrahi Tedavi .....	11
2.7.1.2 Neoadjuvan Kemoradyoterapi veya Radyoterapi .....	12
2.7.1.3. Adjuvan Kemoterapi .....	12
2.7.1.4. Adjuvan Radyoterapi .....	13
2.7.2. Metastatik Hastalık .....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. İstatiksel analiz.....	17
3.2. Etik Kurul Onayı.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ .....	34
KAYNAKLAR.....	35

## KISALTMALAR

<b>KRK</b>	: Kolorektal Kanser
<b>NSAİİ</b>	:Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
<b>FAP</b>	:Familyal Adenomatöz Poliposis
<b>APC</b>	:Adenomatöz Poliposis Coli
<b>MAP</b>	:MUTHY ilişkili adenosis
<b>HNPCK</b>	:Hereditör Nonpoliposis Kolorektal Kanser
<b>CH</b>	:Crohn Hastalığı
<b>ÜK</b>	:Ülseratif Kolit
<b>DM</b>	:Diyabetes Mellitus
<b>HT</b>	:Hipertansiyon
<b>CEA</b>	:Karsinoembriyonik Antijen
<b>NCCN</b>	: Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Önerisi
<b>DGKT</b>	:Dışkıda Gizli Kan Testi
<b>ÇKKG</b>	:Çift Kontrast Kolon Grafisi
<b>BT</b>	:Bilgisayarlı Tomografi
<b>DCC</b>	:Deleted in Colon Cancer
<b>AJCC</b>	:American Joint Commite on Cancer
<b>TNM</b>	:Tümör Nod Metastaz
<b>LAR</b>	:Low Anterior Rezeksiyon
<b>APR</b>	:Abdomino Pelvik Rezeksiyon
<b>EUS</b>	:Endoskopik Ultrasonografi
<b>5-FU</b>	:5-Fluorourasil
<b>LV</b>	:Lökoverin
<b>FUFA</b>	:5-Fluorourasil + Lökoverin
<b>FOLFOX</b>	:5-Fluorourasil + Lökoverin + Oksaliplatin
<b>EGFR</b>	:Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
<b>VEGF</b>	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>FOLFIRI</b>	:5-Fluorourasil + Lökoverin + İrinotekan
<b>DNA</b>	:Deoksiribonükleik asit
<b>MSI-H</b>	:Yüksek Frekanslı mikrosatellite instabilite fenotipi

<b>KOAH</b>	:Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>LN</b>	:Lenf Nodu
<b>LNR</b>	:Metastatik lenf nodu / Toplam çıkarılan lenf nodu
<b>ECOG</b>	:Eastern Cooperative Oncology Group



## GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ

	<b>SAYFA NO</b>
<b>Şekil 2.1</b>	Aster-Coller Evreleme Sistemi.....7
<b>Şekil 5.1</b>	Adjuvan tedavi alan hastaların genel sağkalım eğrisi.....24
<b>Şekil 5.2</b>	Adjuvan tedavi alan hastaların hastalıksız sağkalım eğrisi .....25
<b>Şekil 5.3</b>	Palyatif tedavi alan hastaların genel sağkalım eğrisi.....25
<b>Şekil 5.4</b>	Palyatif tedavi alan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi.....26



## TABLO LİSTESİ

	<b>SAYFA NO</b>
<b>Tablo 2.1</b> TNM Evreleme Sistemi .....	9
<b>Tablo 2.2</b> Evrelere Göre Beklenen Sağkalım Oranları.....	11
<b>Tablo 5.1</b> Ek Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalımla İlişkisi... 18	18
<b>Tablo 5.2</b> Hastaların Klinik Özellikleri.....19	19
<b>Tablo 5.3</b> Tümör Lokalizasyonları ve Uygulanan Cerrahi Yöntemler .....	20
<b>Tablo 5.4</b> Hastaların Histopatolojik Özellikleri .....	21
<b>Tablo 5.5</b> Performan Skorunun Sağkalım İle İlişkisi.....	22
<b>Tablo 5.6</b> Hastaların Tanı Anındaki Metastaz Yerleri.....	23
<b>Tablo 5.7</b> Hastalara Uygulanan Kemoterapiler.....	23
<b>Tablo 5.8</b> Hastalarda Gelişen Yan Etkiler.....	24
<b>Tablo 5.9</b> Adjuvan Kemoterapi Alan Hastalarda Gelişen Yan Etkiler .....	27
<b>Tablo 5.10</b> Palyatif Kemoterapi Alan Hastalarda Gelişen Yan Etkiler .....	28



## ÖZET

**AMAÇ:** Samsun ili ve çevresindeki 65 yaş ve üstü kolorektal kanser tanısı ile takipli hastalarda tanı yaşı, kemoterapi başlamadan önceki vücut kitle indeksi, performans durumu, eşlik eden hastalıklar, evresi, tümörün derecesi gibi klinikopatolojik özellikleri değerlendirmek; kemoterapi alan yaşlı hastalarda uygulanan tedavi rejimlerini ve gelişen yan etkileri değerlendirmek; performans durumu, eşlik eden hastalıklar, obesitenin sağkalıma etkisini araştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya Ekim 2005 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji bölümüne başvuran yeni tanı almış, tedavi ve takipleri merkezimizde yapılan kolorektal kanserli hastalar dahil edildi. Bu hastalara ait dosyalar ve hastane veri tabanı retrospektif olarak incelendi.

İstatistiksel analiz SPSS programı (versiyon 24.0) ile yapıldı. Ön planda tanımlayıcı veriler kullanıldı. Veriler ortalama ve ortalamanın standart sapması şeklinde sunuldu. Sağ kalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi ve gruplar arası karşılaştırmada Student T testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**SONUÇ:** Toplam 105 hasta çalışmaya dahiledildi. Kadın cinsiyet, obezite,  $< 12$  adet lenf nodu çıkarılması, sol kolon ve rektum yerleşimli hastalarda genel sağkalım daha düşüktü ancak istatistik olarak anlamlı değildi. Bunun yanında yaş, ek hastalık, performans durumu, tedaviye başlama zamanının iki aydan uzun olması genel sağkalımla ilişkili bulunmadı. Kötü differansiye adenokarsinom ve operasyon öncesi CEA  $> 5$  mg/L istatistiksel olarak anlamlı kötü prognostik faktördü. 65 yaş ve üstü hastalarda kemoterapilere bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı literatürle benzerdi.

**TARTIŞMA:** Kolorektal kanser hastalarında yaş ile kemoterapi yan etkileri arasında ilişki yoktur. Yaşlı hastalarda kemoterapi verilirken ek hastalık, performans durumu, kognitif fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Tek başına kronolojik yaş tedavi almasına engel değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, yaşlı hasta, kemoterapi komplikasyonları.

## ABSTRACT

**PURPOSE:** The purpose of the study is to evaluate the age, body mass index before the treatment, performance status, accompanying diseases, the stages of the disease, the level of the tumor and similar clinicopathological properties in patients diagnosed with colorectal cancer over the age of 65 in and around Samsun; to assess the treatment regimens and developing side effects in elderly patients receiving chemotherapy; and to examine the effects of performance status, accompanying diseases, and obesity on survival rates.

**MATERIAL AND METHOD:** The patients who were initially diagnosed with colorectal cancer and who applied to Medical Oncology Department between October 2005 and December 2015 were included in the study. The patients were being treated and followed-up in our center. The files and the hospital database about these patients were examined retrospectively. The statistical analysis was made with the SPSS Program (version 15.0). The descriptive data were used in the initial stage. The data were presented as mean values and standard deviation of the mean values. In survival rate analysis, the Kaplan-Meier Method was used; and in comparisons between groups, the Student T test was used. The  $P < 0.05$  value was accepted as statistically significant.

**RESULT:** A total of 105 patients were included in the study. Women gender, obesity, badly differentiated adenocarcinoma,  $< 12$  lymph node extraction, general survival rates in patients with left colon and rectum-localized tumors were lower; however, this was not statistically significant. In addition, age, additional disease, performance status, initial treatment duration being longer than two months were not found to be associated with general survival rates. Preoperative CEA  $> 5$  mg/L was bad prognostic factor in statistical terms. The incidence of side effects due to chemotherapy in patients aged 65 years and over was similar to the literature.

**DISCUSSION:** There are no relations between age and chemotherapy side effects in colorectal cancer patients. When planning chemotherapy in elderly patients, additional disease, performance status, and cognitive functions must be considered. Chronological age alone is not an obstacle for receiving treatment.

**Key Words:** Colorectal cancer, elderly patient, chemotherapy complications.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koruyucu ve tedavi edici tıptaki gelişmeler ile beslenme ve hayat şartlarındaki iyileştirmeler sonucu genel nüfus içindeki yaşlı insan sayısı hızla artmaktadır. Tüm kanser vakalarının %50'si 65 ve üstü yaşta görülür.  $\geq 65$  yaştaki ölüm nedenleri arasında kanser ikinci sıradadır.

Kolorektal kanser (KRK) yaygın olarak görülen ve mortalite oranları yüksek bir hastalıktır. KRK dünya genelinde 1.360.000 yeni vaka ile en yaygın malignitelerden biridir. Erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada gelir. KRK bir yaşlılık hastalığıdır ve büyük oranda yaşlı popülasyonu etkiler. KRK'de tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sonucu çok ciddi bir sağkalım olmasına rağmen yaşlı hasta popülasyonunda genel sağkalım düzeyi hala düşüktür.

Geriatrik nüfusta kanser tedavisi planlanırken öncelikle bireysel fonksiyonel kapasite iyi değerlendirilmelidir.

Geriatrik popülasyonda eşlik eden hastalıklar, sağlık sistemine ulaşımdaki kısıtlılık, düşük sosyoekonomik statü, yalnız yaşama gibi faktörler bu düşük sonuçlarda etken olarak düşünülebilir. Ancak yaşlı hastalarda tedavi alamama veya daha düşük yoğunluklu tedavi alma en önemli faktördür. Güncel Hollanda bağlantılı bir çalışmada yaşlı popülasyonda ilk yıl sağkalımı olanlarda uzun dönem sağkalım oranı orta yaş ile benzerdir. Bu sonuçlar gösterir ki iyi sağlık şartları sağlanan yaşlı hasta popülasyonunda da adjuvan veya palyatif kemoterapi seçenekleri yararlı olabilir. Kronolojik yaş tedavi seçenekleri için bir veri olarak kabul edilmemelidir.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı Samsun ili ve çevresindeki  $\geq 65$  yaş KRK tanısı ile takipli hastalarda demografik verileri, klinik ve patolojik özelliklerini değerlendirilmek, kemoterapi alan yaşlı hastalarda uygulanan tedavi rejimlerini ve gelişen yan etkileri değerlendirmek; performans durumu, eşlik eden hastalıklar, obesitenin sağkalıma etkisini araştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Epidemiyoloji

Kolorektal Kanser (KRK) yaygın olarak görülen ve mortalite oranları yüksek bir hastalıktır. Amerika’da 2014 yılında yaklaşık olarak 136.830 hastaya KRK tanısı konulmuştur. Aynı yıl içinde yaklaşık 50.310 hastanın KRK nedeni ile öldüğü tahmin edilmektedir (Siegel, 2013). KRK den ölüm oranı özellikle sistemik tedavideki gelişmeye bağlı olarak 1990 lı yıllardan itibaren progressif olarak azalmaktadır. Ancak hala kanser nedeni ile ölümlerin ikinci en sık nedeni olmaya devam etmektedir (Jemal, 2010).

Kolorektal Kanser insidansı 45-50 yaşın üzerinde dramatik olarak artar. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. KRK insidansı ve mortalitesi sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde daha yüksektir. Bu yüksek oranda yağlı ve kırmızı et tüketimi, fiziksel aktivite eksikliğine bağlı obesite ve uzayan yaşam periyoduna bağlı ölüm nedenlerinin değişimi ile ilgilidir (Wilmink, 1997)

Sağlık Bakanlığı, ülkemiz için KRK insidansını yüzbinde 17 olarak bildirmektedir (OKYAY, 2013).

Bir çalışmada toplumun, diyet ve yaşam şekli değişikliği ile KRK insidansının %66-75 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir. Diyetel faktörler dışında aspirin ve NSAİİ kullanımının rolü(Thun, 1991) ve kanser taramaları ile adenomatöz poliplerin çıkarılmış olmalarının da kanser insidansındaki düşüşün nedeni olabileceği belirtilmiştir (Winawer, 2013).

Ortalama olarak tüm KRK’lerin %25’i çekum ve çıkan kolonda, %25 ‘i rektum, %25’i sigmoidde ve inen kolonda, %10’u transvers kolonda yerleşim gösterir.

## 2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

KRK'in gelişmesinde çevresel faktörlerle birlikte genetik faktörlerde önemli bir rol oynamaktadır. Bugün için hastalığın her iki faktöründe karmaşık etkileşimleri sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Kolon kanseri gelişimine etkisi olduğu düşünülen faktörler arasında; diyet, çevresel faktörler, yaş, adenom ve karsinom öyküsü, özellikle inflamatuvar barsak hastalığı olmak üzere diğer predispozan hastalıklar ve aile öyküsünün olması sayılabilir (Yıldız, 2008) (Akkoca, 2014). Bu durumlar hastaları kolon kanserine yatkın hale getirirse de, hastaların neredeyse % 70'inde tanımlanabilen bir risk faktörü yoktur.

**2.2.1. Yaş:** Bütün toplumlarda kolorektal kanserli hastaların % 90'ından fazlası 50 yaş üzerinde olup ileri yaş hali orta derecede risk faktörüdür. Yaşla birlikte artan kolonik mutasyonlar buna sebep olarak gösterilmektedir (Lanza, 2007).

**2.2.2. Adenomlar:** Kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunun adenom zemininden geliştiği kabul edilmektedir. Adenomlar displastik kalın bağırsak epiteli ve destekleyici stroma içeren benign tümörlerdir. Tek ya da çok sayıda olabilirler. Elli yaş altında sık görülmez iken yetmiş yaş ve üstünde görülme sıklıkları %53-%63 arasındadır. Kanser gelişme sıklığı benzer olmakla birlikte adenomlar erkeklerde kadınlardan üç kat fazla görülmektedir (Luna-Perez, 2005). Adenomlar boyutlarına, makroskopik görünümüne (sesil, saplı, düz), yapısal oranlarına (tubuler, villöz, tubülovillöz) ve displazi derecelerine (hafif, orta, ağır) göre sınıflandırılabilirler. Genelde çıkarılan tüm adenomatöz poliplerin %65-80'i tübüler, %25'i tübülovillöz ve sadece %5-10'u pür villöz adenomdur (Erişmiş, 2011).

**2.2.3. Kalıtsal KRK sendromları:** Ailesel kolon kanseri sendromunun en yaygın olanları Familial adenomatöz poliposis (FAP) ve Lynch sendromudur. Ancak bu iki durum KRK vakaların sadece %5 ni oluşturur (De Leon, 1993). Ailesel adenomatöz poliposis (FAP) ve türevleri (Gardner'in Sendromu, Turcot Sendromu ve zayıflatılmış ailesel adenomatöz poliposis) kolorektal kanserinrin %1> oluşturur. Tipik FAP, çocukluk döneminde kolonda çok sayıda adenom görünür. FAP neredeyse %100'e yakın otozomal dominant aktarılan bir hastalıktır. Ancak yaklaşık % 30 hastada aile öyküsü görünürde yoktur ve hastalık hali yeniden gelişen mutasyonlarla oluşur.

FAP gelişimden sorumlu insan 5q kromozomunda, intertisyel delesyon sonrasında 5q21 genetik bağlantı analizi bozulmuştur ve adenomatöz polipozis koli (APC) geni olarak adlandırılır. FAP'lı hastalar mutant APC genini kalıtsal olarak alırlar ve böylece erken başlangıçlı polipozis sendromuna yatkın hale gelirler (Powell, 1993).

MUTHY ilişkili Adenosis (MAP) baz eksizyon onarım geni (MUTYH)'ndeki mutasyonlar nedeniyle gelişen otozomal resesif bir sendromdur (Sampson, 2003).

Lynch Sendromu veya Herediter Nonpoliposis Kolorektal Kanseri (HNPCK) tüm adenokarsinomlarının %3 oluşturduğu otosomal dominant bir sendromdur. İki tipi vardır. Tip 2 HNPCK ekstrakolonik tümörlerin (mide, incebarsak, safra yolları, renal pelvis, üreter, over, deri ve belki de pankreastan köken alan) eşlik etmesi ile tip 1'den ayrılır. HNPCK sendromunda yaşam boyu kolorektal kanser gelişme riski %80, endometrium kanser gelişme riski %40 ve diğer bütün tümörlerin görülme riski %10'dan azdır. HNPCK sendromunun deri tümörlerini içeren formu Muir-Torre sendromu olarak adlandırılır (Chung, 2003).

**2.2.4. İnflamatuar Barsak Hastalıkları:** Crohn Hastalığı (CH)'nda Ülseratif Kolit(ÜK)'e göre daha az veri olmasına rağmen ÜK gibi değerlendirilmesi önerilir. Özellikle kolon mukozasının üçte biri veya daha fazla tutulum olduğunda KRK riski artışı gözlenir (Rutter, 2011). ÜK teşhisten 8-10 yıl sonra kolon kanseri riski artışı başlar. Daha sonraki yıllarda %0.5-1 artış olur. Hastalığın 4. dekadında KRK riski %30'a ulaşır.

**2.2.5. Karına Radyasyon :** Prostat Kanseri ve çocukluk çağı tümörleri gibi malignitelere karına radyasyon alanlarda KRK riski artışı gözlenmiştir (Armenian, 2013).

**2.2.6. Akromegali :** Özellikle kontrolsüz Akromegali hastalarında KRK riskinin artışı saptanmıştır (Baxter, 2005).

**2.2.7. Obesite** KRK için bir risk faktörüdür (Karahalios, 2016).

**2.2.8. Diyabetes Mellitus:** KRK ile DM arasında yüksek bir risk ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (Yuhara, 2011).

**2.2.9.Kırmızı et tüketimi:** Uzun süreli kırmızı et tüketimin özellikle sol taraf KKK riski ile ilişkili olduğu görülmektedir (Cross, 2010).

**2.2.10.Tütün :** 106 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde sigara içimi KKK insidansında artış ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Sigara içimi aynı zamanda kolon poliplerinin tüm türleri için bir risk faktörüdür (Botteri, 2008).

### **2.3.Semptom ve Bulgular**

Erken evre kolon kanseri olan hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Bu hastalar tarama sonucu tespit edilir. En sık görülen belirtiler rektal kanama, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, kabızlık, ishal gibi bağırsak alışkanlıklarındaki değişikliklerdir. Daha az görülen semptomlar ise karında şişkinlik, bulantı ve kusma gibi obstruksiyon semptomları olabilir.

Fizik muayenede karın içinde ele gelen kitle, hematokezya (sol kolon ve rektum kanserlerinde), melena (sağ kolon kanserlerinde) saptanabilir. Daha az derecedeki kanama ise gaytada gizli kan testi ile saptanabilir. Palpe edilebilen lenf bezleri, hepatomegali, sarılık veya pulmoner semptomlar metastatik hastalığa işaret edebilir. Obstruksiyon genellikle sol kolonda ve sigmoidde olur ve abdominal distansiyon ve konstipasyon ile belirir. Sağ kolon semptomları ise daha sinsi seyreder. Kolorektal kansere bağlı komplikasyonlar akut gastrointestinal kanama, akut obstruksiyon, perforasyon ve metastazlara bağlı uzak organ fonksiyon bozukluğudur.

Laboratuar değerlerinde demir eksikliği anemisi, elektrolit dengesizliği ve karaciğer fonksiyon değerlerinde anormallik saptanabilir. Karsino embriyonik antijen (CEA) yükselmiş olabilir ve postoperatif monitörizasyonu hastalığın nüksünü takip etmede oldukça yararlı olabilir (Rocklin, 1991).

### **2.4.Tanısal Değerlendirme**

KRK tanısında dikkatli anamnez ve fizik muayene önemlidir. Tüm KKK lerin yaklaşık %25'i rektumda yerleşmiş olup, basit ve uygulaması kolay olan dijital rektal muayene, fizik muayenenin mutlaka bir parçası olmalıdır.

Kolorektal Kanser düşünülen hastada ilk olarak tanısal amaçlı aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır:

. Dijital rektal muayene ve diskıda gizli kan testi (DGKT)

- . Kolonoskopi
- . Kolonoskopik biyopsi

Baryumlu Kolon Grafisi; kolorektal kanser tanısında başlangıç değerlendirmede sık kullanılan bir yöntemdir. Özellikle Çift Kontrast Kolon Grafisi(ÇKKG) daha doğru sonuçlar verir. Başlangıç değerlendirme için ucuz olması avantajdır. Endoskopik girişimlerin ise olası lezyonlar için terapötik girişim imkanı sağlaması, biyopsi imkanı sağlaması, daha iyi sensitivite ve spesifisite sağlaması avantajlarıdır.

Tedaviye başlamadan önce evreleme ve takip amacıyla aşağıdaki tetkikler mutlaka yapılmalıdır:

- . Akciğer grafisi,
- . Abdomen ve pelvisin BT ile değerlendirilmesi,
- . Tam kan sayımı,
- . Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri,
- . Tam idrar tetkiki,
- . Tümör belirleyicileri.

Seçilmiş vakalarda lokal yayılımı ve metastazı göstermek için kemik filmleri, ürografi, sistoskopi, MR, PET yapılabilir. Ameliyat sonrasında giderek yükselen CEA seviyesi nüks veya metastaz açısından anlamlıdır (Rosai, 2004).

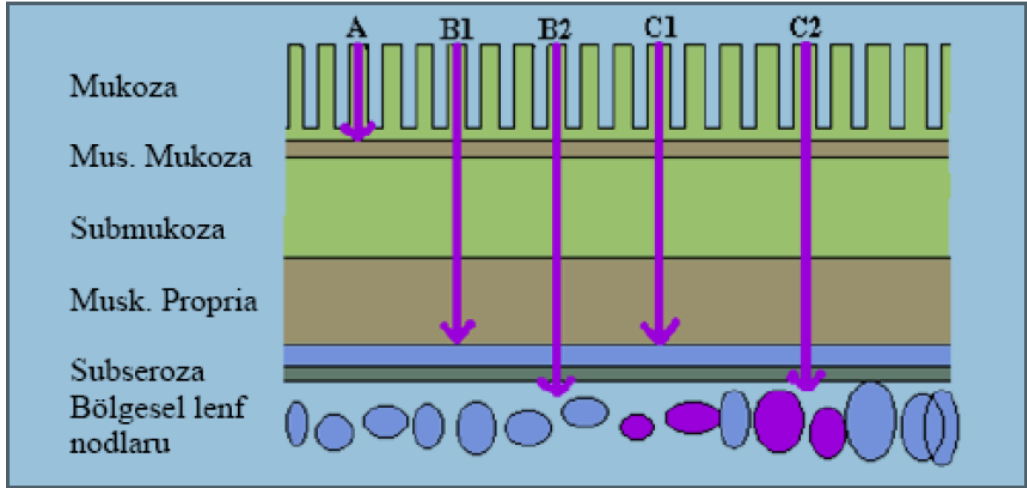
Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Önerisi (NCCN) bir panelle KKK tarama rehberlerini Ocak 2010'da düzenlemiştir . Ulaşılabilir olma durumunda 10 yılda bir kolonoskopi veya yıllık DGKT , 5 yılda bir sigmoidoskopi ± yıllık DGKT tarama önerileri arasındadır. ÇKBG'nin sadece kolonoskopi yapılmadığında ve DGKT ile tarama düşünülmediğinde yapılması önerilmiştir.

## **2.5.Evreleme**

Kolorektal karsinomları evrelemede üç farklı sistem kullanılır: Dukes sistemi, Astler-Coller sistemi, TNM sistemi.

Dukes1932'de rektal karsinomların evrelemesinde yeni bir sistem oluşturdu ve bu kolon karsinomlarına da uygulandı. Bu sistemde sınıflama tümörün derinliği ve lenf bezi tutulumuna göre A,B,C olarak yapılmıştır. 1954 yılında Astler ve Coller tarafından başka bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Temelde Dukes sistemine benzemekle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf düğümü tutulumunu da değerlendirmesiyle farklılık göstermektedir (Şekil 1).





**Şekil 2.1: Astler-Coller Evreleme Sistemi**

Güncel AJCC/UICC evreleme sistemi şu an kullanılan tek sistemdir. TNM sisteminde primer tümörün boyutu değil invazyon derecesi; T, metastatik lokorejyonel lenf nodlarının sayısı; N ve metastazların varlığı veya yokluğu M olarak tanımlanır.

İn situ adenocarcinoma (Tis) glandüler bazal membran veya lamina propria ile sınırlı kanserleri içerir. Yüksek dereceli ve ciddi displazi in situ karsinoma ile eş anlamlıdır ve Tis olarak sınıflandırılır. T1 tümör submukoza tutulumu ile sınırlıdır. T2 tümör muskularis propria tutulumu içerir ve T3 tümör subseroza tutulumunu veya nonperitoneal perikolik ve perirektal doku invazyonunu içerir. T4 tümör diğer organlara ve yapılara invazyonu (T4a) ve perforans visseral peritonumu (T4b) içerir. Tümörün diğer kolorektal segmentlere seroza yoluyla invazyonu (çekum tümörünün sigmoide invazyonu gibi) T4a olarak evrelenir. Tümör diğer organlara makroskopik olarak bitişik ise klinik T4a, ancak mikroskopik değerlendirmede adhezyon saptanmazsa patolojik T3 olarak sınıflanır.

Lenf nodu sayısının prognostik öneminden dolayı, güncel TNM sınıflamasında en az 12 lenf nodunun değerlendirilmiş olması ve hem değerlendirilen total lenf nodu sayısının hem de tümör saptanan lenf nodu sayısının belirtilmesi gerekmektedir. Lenf nodu değerlendirmesinde yetersiz bilgi varsa Nx, değerlendirilen bütün lenf nodlarında tümör saptanmamışsa N0, bölgesel bir lenf nodu tutulumu varsa N1a, 2-3 lenf nodu tutulumu varsa N1b, 4-6 lenf nodu tutulumu varsa N2a, 7 ve daha fazla lenf nodu tutulumu varsa N2b olarak tanımlanır.

Perikolik, perirektal ve bitişik mezenterde rezidüel lenf nodu kanıtı yokken saptanan metastatik nodül ve odaklar rejyonel lenf nodu metastazı gibi kabul edilmelidir.

Uzak metastaz kanıtı olmayanlar M0 kabul edilir. Uzak metastaz saptanmışsa M1 olarak sınıflanır. Eksternal iliak, common iliak, paraaortik, supraklavikuler ve diğer nonrejyonel lenf nodları uzak metastaz (M1) gibi kabul edilir. M1 evresi ikiye ayrılır; bir uzak organda metastaz veya bir uzak lenf nodu tutulmuşsa M1a, birden fazla uzak organ veya lenf nodu tutulmuşsa veya peritona yayılım varsa M1b olarak kabul edilir.

### **T= Primer tümör**

**TX:** Primer tümörü bilinmeyen

**T0:** Primer tümörü yönünde bulgu yok

**Tis:** Karsinoma in situ

**T1:** Tümör submukozaya invaze

**T2:** Tümör muskularis propria'ya invaze

**T3:** Tümör muskularis propria'yı subserozaya ya da non-peritonealize perikolik dokuya kadar invaze ediyor

**T4a:** Tümör viseral periton yüzeyine invaze

**T4b:** Tümör doğrudan yapışık olduğu diğer organlara veya yapılara invaze.

### **N= Bölgesel lenf bezleri**

**NX:** Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememekte

**N0:** Lenf bezi metastazı yok

**N1:** 1-3 lenf bezi metastazı mevcut

**N1a:** Bir bölgesel lenf düğümüne metastaz

**N1b:** 2-3 bölgesel lenf düğümlerine metastaz

**N1c:** Bölgesel nodal metastaz olmadan subseroza, mezenter ya da nonperitoneal perikolik veya perirektal dokularda tümör oluşumları

**N2:** Dört veya daha fazla bölgesel lenf düğümlerine metastaz

**N2a:** 4-6 bölgesel lenf düğümlerine metastaz

**N2b:** Yedi veya daha fazla lenf düğümlerine metastaz

**M= Uzak metastaz**

**M0:** Uzak metastaz yok

**M1:** Uzak metastaz var.

**M1a:** Bir organ veya bölge (örn; karaciğer, akciğer, yumurtalık, bölgesel olmayan lenf nodu) sınırlı metastaz.

**M1b:** Birden fazla organ veya bölgeye metastaz veya periton metastazları.

**Tablo 2.1. TNM Evrelemesi**

<b>Evre 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre I</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IIA</b>	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IIB</b>	<b>T4a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IIC</b>	<b>T4b</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IIIA</b>	<b>T1-2</b>	<b>N1/N1c</b>	<b>M0</b>
	<b>T1</b>	<b>N2a</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IIIB</b>	<b>T3-T4a</b>	<b>N1/N1c</b>	<b>M0</b>
	<b>T2-T3</b>	<b>N2a</b>	<b>M0</b>
	<b>T1-T2</b>	<b>N2b</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IIIC</b>	<b>T4a</b>	<b>N2a</b>	<b>M0</b>
	<b>T3-T4a</b>	<b>N2b</b>	<b>M0</b>
	<b>T4b</b>	<b>N1-N2</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IVA</b>	<b>Herhangibir T</b>	<b>Herhangibir N</b>	<b>M1a</b>
<b>Evre IVB</b>	<b>Herhangibir T</b>	<b>Herhangibir N</b>	<b>M1b</b>

**2.6. Prognostik Faktörler** KRK’da prognostik ve prediktif değeri olduğu düşünölen faktörlerle ilgili olarak Amerikan Patolojistleri Birliği tarafından bir bildiri yayınlanmıştır. I’den IV’e kadar olan kategorilerde sınıflandırılmıştır.

**Kategori I;** çok sayıda kanıt temelinde yayınlanmış çalışmalarda prognostik anlamı ispatlanmış, istatiksöel olarak sağlam ve hasta yönetiminde genel olarak kullanılan faktörler olarak tanımlandı. Bu kategoride; T,N ve M sınıflamasının tümü, kan veya lenfatik damar invazyonu, küratif cerrahi sonrası rezidüel tümör ve preoperatif CEA yükselmesi kabul edilmiştir.

**Kategori IIa;** Hem biyolojik hem de klinik açıdan çalışılmış ve defalarca sonuç açısından prognostik veya prediktif değeri olduğu saptanmış, ancak istatiksöel geçerliliği kanıtlanmamış faktörler. Tümör gradı, neoadjuvant tedavi sonrası rezidüel tümör ve tümörün radial sınır durumu.

**Kategori IIb;** birçok çalışmada ümit vaat eden, ancak kategori I ve IIa kapsamına göre yetersiz veri içeren faktörlerdir. Histolojik tip, konak lenfoid yanıtı, MSI’ in yüksek derecesi (MSI-H), heterozigot INT0114’ un kaybı, tümör sınırının düzenliliği.

**Kategori III;** prognostik değeri saptamak için yeterli çalışmanın olmadığı faktörler. DNA içeriği, 18q DCC dışındaki moleküler belirteçler, perinöral invazyon, mikrodamar dansitesi, tümör hücresi ile ilişkili protein ve karbonhidratlar, peritümöral fibrozis, peritümöral inflamatuvar cevap, fokal nöroendokrin diferansiyasyon, proliferasyon.

**Kategori IV;** prognostik önemi olmayan faktörler. Tümör boyutu ve kaba tümör görünümü (gros konfigürasyon).

KRK prognozunda T evresi major bir prognostik faktördür. T4 tümörlerin prognozları kötüdür. Lenf nodu analizi prognoz hakkında bilgi sağlamaktadır. Rezeke edilen örnekte 12 veya daha fazla lenf nodunun incelenmesini önermektedir. Lenfovasküler invazyon da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. CEA preoperatif yüksek seviyesi kanser rekürrensi için kötü bir prognostik faktördür. Obstruksiyon ve pereförasyon ile komplike olan hastaların daha kötü prognoz sergiledikleri kabul edilmektedir. Deleted in colon cancer (DCC) proteini 18. kromozom tarafından kodlanmaktadır. DCC gen ekspresyonu birçok kolorektal kanserde büyük ölçüde azalmış veya yoktur. DCC’ nin kaybı metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

**Tablo 2.2.**Evrelere Göre beklenen Sağkalım Oranları

	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
<b>I</b>	<b>91.4</b>	<b>87.0</b>	<b>82.6</b>	<b>78.2</b>	<b>74.0</b>
<b>IIA</b>	<b>89.9</b>	<b>83.4</b>	<b>77.8</b>	<b>72.0</b>	<b>66.5</b>
<b>IIB</b>	<b>85.4</b>	<b>77.8</b>	<b>69.1</b>	<b>62.9</b>	<b>58.6</b>
<b>IIC</b>	<b>66.0</b>	<b>52.5</b>	<b>45.3</b>	<b>41.5</b>	<b>37.3</b>
<b>IIIA</b>	<b>98.3</b>	<b>88.0</b>	<b>83.6</b>	<b>79.1</b>	<b>73.1</b>
<b>IIIB</b>	<b>83.4</b>	<b>70.8</b>	<b>59.3</b>	<b>51.7</b>	<b>46.3</b>
<b>IIIC</b>	<b>71.9</b>	<b>50.3</b>	<b>39.0</b>	<b>32.9</b>	<b>28.0</b>
<b>IV</b>	<b>39.9</b>	<b>19.7</b>	<b>11.3</b>	<b>7.6</b>	<b>5.7</b>

## **2.7.Tedavi**

### **2.7.1.Lokal Hastalık Yönetimi**

**2.7.1.1.Cerrahi Rezeksiyon:** Cerrahi lokalize KRK’de tek küratif tedavi yöntemidir.

Cerrahide temel ilke, tümörlü kısım ile birlikte proksimal ve distal normal barsak bölümünü, vasküler yapıları ve lenf bezlerini içeren barsak mezosunu çıkarmaktır. Poliplerin endoskopik çıkarılması çoğu zaman yeterlidir. Ancak polipektomi materyalinin patolojik değerlendirmesinde; kötü differansiye histoloji, lenfovasküler invazyon, cerrahi sınırdaki pozitiflik, bağırsak duvarında muskularis propria içine invazyon gibi riskli özellikli hastalar için radikal cerrahi düşünülmelidir. Lokal ileri tümörlerde (Örneğin T4 tümör), uygulanacak cerrahi bitişik yapının negatif cerrahi sınır ile multivisseral rezeksiyonunu içermelidir (McGory, 2006).

Tümörün lokalizasyonuna göre uygulanan cerrahi yöntem farklılıklar göstermektedir: Çekum ve çıkan kolon tümörlerinde; sağ hemikolektomi, transvers kolonun sağ yarısındaki tümörlerde; genişletilmiş sağ hemikolektomi yapılır. Transvers kolonun ortasında yerleşen tümörlerde; genişletilmiş sağ hemikolektomi ve transvers kolon rezeksiyonu yapılır. Transvers kolonun sol yarısındaki tümörlerde genişletilmiş sol hemikolektomi, inen kolon tümörlerinde sol hemikolektomi uygulanır. Sigmoid kolon tümörlerinde sigmoid kolon rezeksiyonu yapılır. Rektumda olan tümörlerin cerrahisi daha farklıdır. Yaşam kalitesi açısından anal sfinkterin korunması önemlidir. Üç farklı yöntem uygulanabilmektedir: Low Anterior Rezeksiyon (LAR), Abdominopelvik Rezeksiyon (APR) ve koloanal anastomoz ile birlikte total

proktectomi. Kolonda farklı zamanlarda ve farklı bölgelerde kanser çıkmasına metakron kolon kanseri denir ve tedavisi total kolektomidir (Lıbuttı SK, 2005).

### **2.7.1.2. Neoadjuvan Kemoradyoterapi veya Radyoterapi:** Neoadjuvan

kemoradyoterapi rektum kanserinde sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Randomize çalışmaların sonuçları tarafından desteklenen tek kesin endikasyonu T3 ve T4 tümör varlığıdır. Relatif endikasyonları T1 veya T2 tümör Manyetik Rezonans(MR) veya Endoskopik Ultrasonografide (EUS) tümör pozitif lenf nodu varlığının gösterilmesi veya APR gerektirecek distal rektum tutulumunun olması. Neoadjuvan Radyoterapinin faydası tümör hacminin küçültülmesi ve bu sayede rezektabilitenin artması, APR yerine sfinkter koruyucu bir cerrahiye olanak sağlamasıdır (Hyams DM, 2015). Preoperatif tedavide KT'nin yararı belirsizdir. EORTC 22921 çalışmasında tedaviye kemoterapi eklenmesi sağkalım ve lokal nüks açısından olumlu sonuçlar elde edilmesinin yanında akut toksisitede artış tespit edilmiştir (Bosset, 2005). Genellikle Neoadjuvan kemoterapide 5-Fluorourasil+Folinik asit (FUFA) rejimi kullanılmaktadır.

**2.7.1.3. Adjuvan Kemoterapi:** Amaç; cerrahi ile potansiyel kür sağlanmış hastalarda, mikrometastazları ortadan kaldırmak, hastalığın tekrarlama olasılığını azaltmak ve kür oranını artırmaktır. Adjuvan kemoterapi ile Evre III hastalarda tekrarlama riskinin %30 azalma ve mortalitede %22-32 oranında azaldığı ortaya konmuştur. Cerrahiden ne zaman sonra başlanacağı ile ilgili bir fikir birliği olmamakla birlikte genel kabul gören ilk sekiz hafta içerisinde başlanmasıdır. Altı aylık tedavi önerilir. Kullanılan tedavi rejimi ne olursa olsun NCCN'de altı aylık tedavi önerilir. Evre II cerrahi tedavi yapılmış hastalarda adjuvan kemoterapi tartışmalı olup tedavi kararları kişiye göre ayarlanmalıdır.

65 yaş ve üstü hastalarda adjuvan kemoterapi ile nüks ve ölüm belirgin azalmasına rağmen daha az sıklıkta kullanılmaktadır. Bireysel adjuvan kemoterapi denemeleri, yaşlılarda kemoterapi etkinliği hakkında çok az bilgi verir çünkü bu çalışmalarda yaşlı hastalar ya dışlanmış yada genç hastalarla birlikte değerlendirilmiştir. Toksik yan etkiler yaşlılarda anlamlı bir artış göstermese de grade 3-4 yan etkiler, diyare, dehidratasyon, enfeksiyon, nötropeni, kardiyak bozukluklar ve yorgunluk yaşlı hastalarda daha yüksek oranda görülür.

Adjuvan kemoterapi Evre III ve yüksek riskli Evre II hastalarda önemli bir role sahiptir. Klinik pratikte yaşlı populasyon postoperatif kemoterapiyi toksisite

kaygısından dolayı genç popülasyondan daha az miktarda almaktadır. 6262 hastada yapılan bir retrospektif analizde kolon rezeksiyonu yapılan Evre III , 65 yaş ve üstü hastalar taranmıştır. Küratif cerrahi sonrası üç ay içinde kemoterapi alan hasta oranı yalnızca %55'tir (Schrag, 2001). Yaş ile birlikte bu oran dramatik olarak düşmektedir. Diğer 85934 Evre III hasta içeren bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (Jessup, 2005).

1990-2004 arasında 5-Fluorourasil ve lökoverin Evre III hastalarda postoperatif standart yaklaşımdı ve sadece cerrahiye göre %26'lık mortalite düşüşü sağlıyordu. Total yaşam süresinde hastaliksız sağkalımda ve progresyonsuz sağkalımda yaşlı popülasyonda da 5-Fluorourasil ve Lökoverin rejiminin yararı gösterilmiştir. 3357 Evre III kolon kanseri 67 yaş ve üstü hastaları içeren toplum temelli bir kohort çalışmada yaşın artması ile FUFA rejiminin etkinliğinin azalmadığı gösterildi (Iwashyna,2002). Toplum temelli bir kohort çalışmada yaşla birlikte değişik kemoterapi rejimleri sonrası hastane yatışlarının arttığı gösterildi (Haller DG, 2011).

Adjuvan tedavide oral kapesitabin rejimi FUFA'nın efektif bir alternatifi olabilir. Faz 3 randomize bir çalışmada kapesitabin ve FUFA rejimi karşılaştırılmış; kapesitabin daha az yan etki ile hastaliksız sağkalımda FUFA ile eşitlik göstermiştir (Sargent DJ, 2007).

2004 yılında Uluslararası çok merkezli yapılan MOSAIC çalışmasında 5-Fluorourasil+Lökoverin+ Oksaliplatin(FOLFOX)' un genel sağkalımda ve hastaliksız sağkalımda Evre III kolon kanserinde etkinliği gösterildi (André, 2004). Ancak yaşlı hastalarda FOLFOX rejimi tartışmalıdır. Son çalışmalar 75 yaş üstü Evre III kolon kanserlerinde oksaliplatin içeren rejimlerin az bir yarar artışı sağladığı gösterildi (Sanoff, 2012).

NSABP C-07 çalışması da 5-FU+LV'e Oksaliplatin eklenmesinin Evre II ve III, 70 yaş üstü kolon kanseri hastasında ek yararı olmadığını gösterdi (Yothers, 2011).

Genel olarak 5-FU+LV veya Kapesitabin adjuvan tedavi olarak yaşlı ve genç hastalarda benzer etkinliktedir. Oksaliplatin içeren rejimlerde prospektif veri olmamasına rağmen 70 yaş ve üzeri yaşlı popülasyonda bireysel bazda düşünülmelidir.

### **Adjuvan Kemoterapi Uygulamaları**

**5-FU+FA(Mayo rejimi):** 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-5. Gün, 28 günde bir tekrar edilir, 6 ay süre ile kullanılır.

**5-FU+ FA (De Gramont rejimi):** FA 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. + 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus 1-2.günler, 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> 1-2. Günler, 15 günde bir, 6 ay süre ile uygulanır.

**5-FU+Levamisol:** 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>/gün 1-5.günler, 28 gün sonra haftada bir doz aynı doz verilir, 1 yıl süre ile kullanılır. Levamisol 50 mg/gün 1-3. Günler, 14 günde bir, 1 yıl boyunca kullanılır.

**Haftada bir yüksek doz 5-FU+FA (Roswell Park rejimi):** 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> haftada bir, 6 hafta süre ile kullanılır, 2 hafta ara ile verilir ve 1 yıl boyunca devam edilir. FA 500 mg/m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon olmak üzere haftada bir, 6 hafta süre ile kullanılır, 2 hafta ara verilir ve tedavi 1 yıla tamamlanır.

**FOLFOX-4 rejimi:** 2 haftada bir, toplam 12 siklus olmak üzere 1 ve 2. Günlerde, FA 200 mg/m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon ve 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon, 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> 22 saatlik infüzyon, 1. Gün oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> uygulanır.

**FOLFOX-6 rejimi:** 1.gün oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon, FA 400 mg/m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon 1.gün, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 1.gün i.v. bolus sonrasında 2 gün süre ile 1200 mg/m<sup>2</sup>/gün (toplam 2400 mg/m<sup>2</sup>) infüzyon olarak uygulanır. Her iki haftada bir tekrar edilir.

**Kapesitabine tablet ve Tegafur-Urasil (UFT tablet)+FA:** Kapesitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>/gün 14 gün süreyle kullanıp, 21 günde bir tekrarlanarak, 24 hafta süre ile uygulanır.

**2.7.1.4.Adjuvan Radyoterapi:** Lokal nüks riski olan lokal ileri rektum kanserlerinde faydalıdır ancak lokal ileri kolon kanserinde adjuvan radyoterapinin yeri ilgili kaliteli veri azdır. Randomize çalışmalarda elde edilen fayda kanıtlayan delil olmamasına rağmen NCCN’de adjuvan radyoterapi özellikle T4 hastalığı olanlarda ve cerrahi sınırı pozitif hastalarda önerilmektedir.

#### **2.7.2. Metastatik Hastalık Yönetimi:**

Yeni teşhis edilen kolorektal kanserli hastalarının yaklaşık %20’si metastatiktir; bu durum senkron metastaz olarak adlandırılır. En sık metastaz yerleri karaciğer, akciğer, lenf düğümleri ve peritondur.



Sistemik kemoterapideki yeni gelişmeler, bu hastalardaki tedavi seçeneklerini arttırmıştır. Tek ajan Florpirimidin kullanımındaki ortalama genel sağkalım 1 yılken, 30 aya kadar uzamıştır. Tek ajan kemoterapi ile tedavi edilenlerin 5 yıllık sağkalımı hala %20'den düşüktür ve metastazların rezeksiyonu veya ablasyonu yapılmadığı sürece sadece birkaçı hastalıksızdır.

Cerrahi sadece karaciğer ve akciğerde sınırlı seçilmiş hastalarda küratif bir seçenektir. Metastazektomi ile hastaların %50'de uzun süreli sağkalım elde edilir. . Sistemik kemoterapi ile bağlantılı olarak hem primer hem de metastatik bölgelere agresif bir cerrahi yaklaşım önerilir. Bununla birlikte tam rezeksiyon metastatik KRK'li yaşayan hastaların çoğunda hastalık aktiftir, sadece %20-30'u nüks etmemektedir. Senkron metastatik hastalarda cerrahinin zamanlaması tartışmalıdır.

Yaşlılarda palyatif kemoterapinin amacı, genç hastalarda olduğu gibi aynı olmalı, ancak tedaviye bağlı gelişecek yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Literatürde genel sağkalım progresyonsuz sağkalım ve ilaca bağlı toksisitenin genç yaştaki hastalarla benzer olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Buna rağmen yaşlı hastaların tedavi edilme olasılığı muhtemelen toksisite endişeleri nedeniyle daha düşüktür.

Florpirimidinler tedavinin temel dayanağı olup yaşlı hastalarda da faydalı olabilir. Uygulama süresine bağlı olarak toksisite profili de farklıdır; ishal ve lökopeni, bolus uygulandığında daha sık görülür. Kapesitabin tedavisi oral yoldan uygulandığından, zararsız olduğu düşünülse de, yaşlı hastalarda iyi tolere edilmesine rağmen, kombinasyon tedavisinde FUFA'dan daha toksiktir. MRC FOCUS 2 çalışmasında; diyare, kusma ve anoreksi gibi gastrointestinal toksisite oranını doğrularken etkinlik açısından herhangi bir fark gözlenmedi.

Daha agresif bir tedavi rejiminin daha iyi olup olmadığı ile ilgili çelişkiler vardır: üç faz III çalışmasında kombine kemoterapi ile tek başına FUFA arasında sağkalım yararı gözlenmedi. MRC FOCUS 2 çalışmasında yaşlı hastalar oksaliplatin ile kombine veya tek başına florpirimidin kullanan hastalar değerlendirildi. Oksaliplatin ilavesinin yanıt oranını artırdığı ancak genel sağkalımı artırmadığı, derece 3 ve 4 toksisitenin artmadığı gözlenmiştir. İrinotekan ve 5-FU kombinasyonu gastrointestinal ve hematolojik toksisiteyi yükseltse bile, yaşlılarda da aynı faydaları sağlar. Ancak üç

haftalık irinotekan uygulaması 70 yaşın üzerindeki hastalarda nötropeni ve ishal oranlarının artması nedeniyle doz azaltmayı gerektirir.

Yaşlı hastalarda yeni moleküler ajanların da faydalı olduğu bildirilmiştir. Kabbitavar ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmada progresyonsuz sağkalımda Bevacizumab ile daha uzun olduğu gösterilmiştir. Yine Cassidy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 65 yaş üzerindeki hastalarda tromboz insidansı artmasına rağmen, bevacizumab kullanımının genel sağklım ve progresyonsuz sağkalım için faydalı olduğu görülmüştür. Buna karşılık tek başına kapesitabin ile kapesitabin ve bevacizumab kombinasyonunu etkinliğini ve toksisitesini değerlendirmek üzere tasarlanan AVEX çalışmasında 70 yaş ve üzeri zayıf KRK'li hastalar değerlendirildi; Progresyonsuz sağkalımda artış olmasına rağmen, genel sağkalımda istatistiksel olarak fark olmadığı, yan etkilerin daha fazla olduğu görüldü.

Başka bir anjiogenez hedefleyici ajan olan Aflibercept'in metastatik KRK'li hastalarda etkinliği gösterilmiş olup yine arteryel ve venöz tromboembolik olayları hipertansiyon ve proteinüri gibi yan etkilerinin yanında ishal, asteni, stomatit, nötropeni gibi kemoterapi ile ilişkili yan etkilerde artış saptanmıştır.

Yaşlı nüfusta anti-EGFR'ler setuksimab ve panitumumab ile ilgili veriler sınırlı olup bu ilaçların genç hastalara kıyasla toksisite açısından herhangi bir fark göstermediği ve aynı klinik yararı sağladığı saptanmıştır. En önemli yan etkisi cilt toksisitesidir. Bu ajanlar uygun yaşlı hastalarda düşünülmelidir.

Metastatik KRK'nin tedavisi için onaylanan en yeni ilaç olan multikinaz inhibitörü regorafenib, genel sağkalım artmadan progresyonsuz sağkalımda ılımlı bir artış sağlar. Analiz edilen 65 yaşın altındaki veya üstündeki hastalarda toksisite açısından herhangi bir fark yoktu.

Ramucirumab, VEGF reseptör-2'nin hücre dışı alanını hedefleyen insan Ig G-1 monoklonal antikorudur. FOLFIRI ile birlikte ikinci basamak tedavide onay almıştır.

Kolorektal kanserin tedavisi için onay alan en yeni ilaçlardan biri TAS-102'dir. Triflortimidin ve Tipiracil kombinasyonu olan bu yeni ajan; timidin fosforilaz inhibitörüdür.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 2005-2015 yılları arasında OMU tıp fakültesine başvuran 65 ve üzeri yaştaki kolorektal kanser tanısı alan hastaların dosya kayıtları incelenerek yapıldı. Çalışmada toplam 286 hastanın dosyasına ulaşıldı. Bu hastalardan tedavi almayan ve takiplere gelmeyenler çalışma dışı bırakıldı; 105 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgileri SPSS 15.0 programına kayıt edildi. Hastaların boy , kilo, vücut kitle indeksi, cinsiyeti, başvuru şikayeti, komorbid hastalıkları, performans durumu (ECOG), neoadjuvan tedavi alıp almadığı, cerrahi uygulandıysa cerrahinin tipi, hastalığın lokalizasyonu, toplam çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, grade, evre, metastaz varsa metastaz yeri, uygulanan kemoterapi (KT) rejimleri, KT sonrası gelişen komplikasyonları kaydedildi. Hastalığın evrelendirmesinde TNM evreleme sistemi kullanıldı. Hematolojik komplikasyonların değerlendirilmesinde uluslararası kanser enstitüsü komplikasyonları derecelendirme skalası kullanıldı. Anemi için evre 1-2 Hb>8 gr/dl, evre 3-4 Hb<8 g/dl olarak belirlendi. Nötropeni için evre 1-2 nötrofil >1.0 bin/uL, evre3-4 <1.0 bin/uL olarak kabul edildi. Trombositopeni için evre 1-2 platelet (PLT) >50 bin/uL, evre 3-4 PLT <50bin u/L olarak kabul edildi. Karaciğer enzim yüksekliği için evre 1-2 ALT < 5xk (k:normalin üst sınırı), evre 3-4 ALT >5xk kabul edildi. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde böbrek yetmezliği için evre 1-2 kreatinin <3xk, evre 3-4 kreatinin >3xk olarak kabul edildi. ALT için üst sınır 46 U/L, ALT için üst sınır 40 U/L, kreatinin için üst sınır 1.4 mg/dl olarak kabul edildi.

#### 3.1.İstatistiksel yöntem:

Çalışmamızın değerlendirilmesi Gaziantep Üniv. Biyoistatistik ABD öğretim görevlisi Prof.Dr.Seval Kul tarafından yapılmıştır. Yaşam olasılıkları Kaplan Meier yöntemi ile tahmin edilmiş, farklı gruplarda yaşam eğrilerinin karşılaştırılmasında Log-Rank testi uygulanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 3.2. Etik Kurul Onayı:

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan B.30.2.ODM.0.20.08/755 sayı ve 24.02.2017 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız retrospektif veri tarama şeklinde olduğundan bütçe kullanılmamıştır.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya katılan kolorektal kanseri olan toplam 105 hastadan 45'i kadın(%42.9),60'ı erkekti(%57,1). Kadınların genel sağkalım oranı %40,0, erkeklerin genel sağkalım oranı %63,3'dü. Hastaların yaş ortalaması 71,1 olup 65 ile 82 arasında değişmekteydi.

38 hastanın ek sistemik hastalığı yoktu. Ek sistemik hastalığı olanlarda en sık hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, KOAH, prostat hiperplazisi gibi kronik hastalıklar mevcuttu(Tablo 5.2). Ek sistemik hastalığı olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında ek hastalığı olanların ortalama genel sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo 5.1.Ek Hastalığı olan ve olmayanların genel sağkalım ile ilişkisi**

Ek Hastalık	Mean <sup>a</sup>			
	Ortalama	Std. Hata	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Yok	85,724	10,265	65,604	105,844
Var	95,454	6,731	82,261	108,646
Overall	94,078	5,780	82,750	105,407

### Overall Comparisons

	Chi-Square	df	P
Log Rank (Mantel-Cox)	,128	1	0,720

Hastaların izlem süresi 3 ay ile 118 ay arasında değişmekteydi. Hastaların tedavi öncesi beden kitle indeksleri incelendiğinde 2 hasta düşük kilolu, 30 hasta normal kilolu, 42 hasta fazla kilolu, 30 hasta obezite olarak bulundu, bir hastanın bilgilerine ulaşılamadı. Hastalar obez ( $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) ve obez olmayan ( $VKI < 30 \text{ kg/m}^2$ ) olarak iki gruba ayrıldığında obez olanların ortalama genel sağkalım süresi 52,6 ay (standart hata=6.91), obez olmayanların ortalama sağkalım süresi 73.52 (standart hata=5.40) aydı. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.096$ ). Yine hastalısız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerine bakıldığında obez olan hastaların süreleri daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

değildi. Hastanın başvuru şikayetlerine bakıldığında 39 hasta karın ağrısı (%37,1), 29 hasta makattan kanama(%27.6), 22 hasta kabızlık (%21) şikayeti ile başvurmuştu. 12 hasta asemptomatikti (% 11.4). Karın ağrısı ile başvuran hastaların 9 tanesi obstruksiyon, 3 tanesi perforasyona bağlı akut batın tablosundaydı ve acil cerrahi uygulanmıştı.

**Tablo 5.2: Hastaların Klinik Özellikleri**

Değişkenler		Sayı	%
<b>Cinsiyet</b>	erkek	60	57,1%
	kadin	45	42,9%
<b>Vücut Kitle İndeksi</b>	obez degil	75	71,4%
	obez	30	28,6%
<b>Basvuru şikayeti</b>	Karın ağrısı	39	37,1%
	Makattan kanama	29	27,6%
	kabızlık	22	21,0%
	ishal	2	1,9%
	Kilo kaybı	1	1,0%
	asemptomatik	12	11,4%
<b>Ek sistemik hastalık</b>	yok	38	36,2%
	DM	4	3,8%
	KAH	5	4,8%
	KY	1	1,0%
	KOAH	2	1,9%
	BPH	11	10,5%
	Hipotiroidi	1	1,0%
	HT	21	20,0%
	HT+ KY	2	1,9%
	HT+ DM	5	4,8%
	KAH+HT+DM	7	6,7%
	HT+Alzheimer	2	1,9%
	KAH+HT+DM+ KRY	1	1,0%
	KRY	3	2,9%
	HT+ Hipotiroidi	2	1,9%

Tümör lokalizasyonlarına bakıldığında 24 hastada rektum(%22.9), 35 hastada sigmoid kolon(%33.3), 20 hastada inen kolon(%19), 17 hastada çıkan kolon(%16.2), 9 hastada transvers kolon(%8.6) tutulmuştu.

Hastaların 38 tanesinde hemikolektomi (%36.2), 20 tanesinde LAR (%19.0), 16 tanesinde segmenter rezeksiyon (%15.2), 8 tanesinde subtotal kolektomi (%7.6), 3 tanesinde total kolektomi (%2.9), 3 tanesinde APR (%2.9), 1 tanesinde loop kolostomi uygulanmıştı. 16 hastaya cerrahi uygulanmamıştı (Tablo 5.2). Tanı anında senkron metastazı olan 3 hastadan ikisi karaciğere biri akciğere metastaz saptandı. Karaciğere metastazı olan hastalar karaciğer segmentektomi, akciğere metastaz yapan hastaya akciğer lobektomi uygulandı.

**Tablo 5.3: Tümör Lokalizasyonları ve Uygulanan Cerrahi Yöntemler**

Değişkenler		Sayı	%
<b>cerrahi</b>	Segmeter rezeksiyon	16	15,2%
	Hemikolektomi	38	36,2%
	Total kolektomi	3	2,9%
	LAR	20	19,0%
	APR	3	2,9%
	YOK	16	15,2%
	Subtotal kolektomi	8	7,6%
	Loop kolostomi	1	1,0%
<b>Lokalizasyon</b>	rektum	24	22,9%
	sigmoid	35	33,3%
	inenkolon	20	19,0%
	çıkankollon	17	16,2%
	transvers	9	8,6%

Hastalar tanı anındaki evrelere göre incelendiğinde 22 hasta evre II (%21), 37 hasta evre III (%35.2), 46 hasta evre IV'dü (%43.8). Opere edilen 89 hastanın 39'unda çıkarılan lenf nodu sayısı 12'den azdı, 50 hastada çıkarılan lenf nodu sayısı 12 ve üzerindediydi. Lenf nodu çıkarılan 26 hastada metastatik lenf nodu yoktu. Metastatik lenf nodu saptanan 63 hastanın 46'sında 1-3 lenf nodu metastazı, 17'sinde 4 ve daha fazla lenf nodu metastazı vardı.

Hastaların histopatolojik özellikleri incelendiğinde tamamı adenokarsinomdu, adenokarsinom dışı histopatolojik tanı alanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %45.7 iyi differansiye adenokarsinom (n=48), %36.1 orta differansiye adenokarsinom (n=38), % 18,1 kötü differansiye adenokarsinomdu (n=19).

**Tablo 5.4:Hastaların Histopatolojik Özellikleri**

Değişkenler		Sayı	%
<b>Evre</b>	2	22	21,0%
	3	37	35,2%
	4	46	43,8%
<b>Metastatik Lenf Nodu</b>	Yok	26	29,2%
	Var	63	70,8%
<b>Toplam Çıkarılan Lenf Nodu</b>	<12 Lenf nodu	39	43,8%
	≥12 Lenf nodu	50	56,2%
<b>Grade</b>	İyi differansiye	48	45,7%
	Orta differansiye	38	36,1%
	Kötü differansiye	19	18,1%

Hastaların performans durumlarına bakıldığında ECOG performans skalasına göre 67 hasta ECOG 0, 28 hasta ECOG 1, 10 hasta ECOG 2 olarak değerlendirildi.

Bütün hastaların ECOG performans durumuna göre bakıldığında ECOG 0 olanların ortalama genel sağkalımı 79,0 (standart hata=5.83), ECOG 1-2 olanların ortalama genel sağkalımı 51,3 (standart hata= 6.20) aydı. ECOG 0 olanların ortalama genel sağkalımı, ECOG 1-2 olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0.003).

Adjuvan tedavi alan hastalar incelendiğinde ECOG 0 olanların ECOG 1-2 olanlara göre ortalama genel sağkalımı anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.026).

Palyatif tedavi alan grupta ECOG 0 olanların ortalama genel sağkalımı yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.344) (Tablo 5.5).

**Tablo 5.5: Performans Skorunun (ECOG) Genel Sağkalım İle İlişkisi**

ECOG	Mean <sup>a</sup>			
	Ortalama	Std. Hata	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0	79,062	5,836	67,624	90,500
1-2	51,318	6,200	39,166	63,469
Overall	69,399	4,672	60,241	78,556

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	P
Log Rank (Mantel-Cox)	8,581	1	0,003

Hastalar metastaz yerlerine göre incelendiğinde en sık metastaz yeri karaciğer ve akciğerdi. Evre 2 ve 3 KRK tanısı ile takipli hastaların takip süresinde 3'ünün batına metastaz yaptığı, bir hastanın karaciğere , bir hastanın akciğere, bir hastanın hem karaciğer hem akciğere, bir hastanın ise akciğer ve kemiğe metastaz yaptığı görüldü (Tablo 5.6).

Hastaların tanı aldıktan sonraki kemoterapiye başlama sürelerine bakıldığında, 86 hastada 2 aydan önce tedaviye başlandığı, 19 hastada ise tedaviye cerrahi komplikasyonlar, görüntüleme yöntemlerinin uygulanmasındaki problemler ve hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerle iki aydan daha geç sürede tedaviye başlandığı görüldü.

**Tablo 5.6: Tanı anında metastaz yerleri**

Metastaz Yeri	n	%
Karaciğer	35	33.3
Akciğer	6	5.8
Karaciğer+Akciğer	4	2.9
Batın	2	1.9
Metastaz yok	59	56.1
<b>Toplam</b>	<b>105</b>	<b>100</b>



105 hastanın 3'ü FUFA Neoadjuvan tedavisi almıştı. Adjuvan tedavi alan 59 hastanın 32'sinde FUFA (%54.2), 24'ünde FOLFOX-4 (%40.7) tedavisi uygulanmıştı. Palyatif tedavi alan 46 hastanın 29'unda FOLFİRİ + Bevacizumab (%63), 12'sinde FOLFOX-4 (%26.1) rejimi uygulanmıştı (Tablo 5.6). Tüm hastalar incelendiğinde üç hastada gelişen yan etkiler ve ölüm nedeni ile tedavinin <%75'ni tamamlanabilmişti. Diğer hastalarda tedavileri tamamlanmıştı.

**Tablo 5.7: Hastalara Uygulanan Kemoterapiler**

	<b>Adjuvan</b>	<b>Palyatif</b>	<b>Toplam</b>
FUFA	32	1	33
FOLFOX	24	12	36
FOLFİRİ+Bevacizumab	-	29	29
Kapesitabin	1	-	1
XELOX	1	1	2
FOLFOX+Bevacizumab	-	1	1
FOLFOX+Panimumab	-	1	1
FOLFİRİ	-	1	1
XELİRİ	1	-	1
TOPLAM	59	46	105

Hastalarda verilen kemoterapötiklere bağlı gelişen yan etkiler incelendiğinde anemi (%73.3), trombositopeni (%41.0), nötropeni (%49.5), bulantı-kusma (%54.3), diyare (%29.5), periferik nöropati (%25.7) görüldü. Toplam 44 hasta bu yan etkilere bağlı çeşitli zamanlarda kliniğe yatırılıp tedavi edildi ve tedavi zamanlarında gecikmeler oldu. Sadece grade 3-4 toksisiteler incelendiğinde 35 hastada nötropeni (%33.3), 2 hastada anemi (%1.9), 2 hastada trombositopeni (%1.9), 7 hastada bulantı-kusma (%6.7), 6 hastada diyare (%5.7), 13 hastada periferik nöropati (%12.4) geliştiği görüldü.

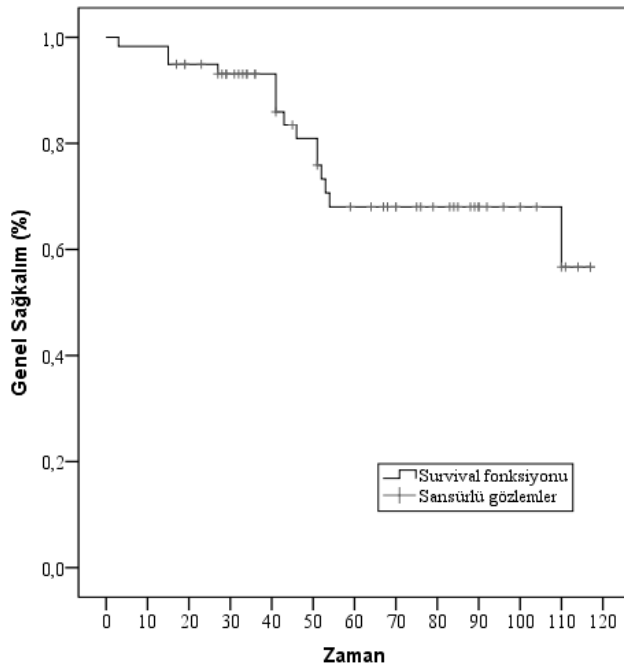
Palyatif tedavi alan iki hastada pulmoner trombeomboli, bir hastaya iskemik serebrovasküler hastalık gelişti. Bu hastaların üçü de bevacizumab tedavisi almıştı.

FOLFOX-4 tedavisi alan iki hastada grade 3-4 nörotoksisite gelişmesi nedeni ile tedavileri döngü sayıları tamamlanmadan sonlandırıldı.

**Tablo 5.8: Tüm Hastalarda Gelişen Yan Etkiler**

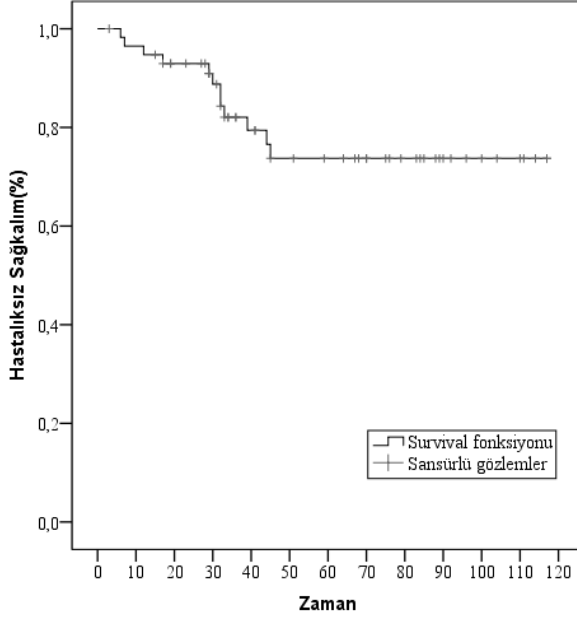
<b>Değişkenler</b>	<b>Toksisite derecesi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Nötropeni</b>	yok	53	50,5%
	grade1-2	17	16,2%
	grade3-4	35	33,3%
<b>Febril Nötropeni</b>	var	14	13,3%
	yok	91	86,7%
<b>Anemi</b>	yok	28	26,7%
	grade1-2	75	71,4%
	grede3-4	2	1,9%
<b>Trombositopeni</b>	yok	62	59,0%
	grade1-2	41	39,0%
	grade3-4	2	1,9%
<b>Bulantı-kusma</b>	yok	48	45,7%
	grade1-2	50	47,6%
	grade3-4	7	6,7%
<b>Diyare</b>	yok	74	70,5%
	grade1-2	25	23,8%
	grade3-4	6	5,7%
<b>Nörotoksisite</b>	gelişmedi	78	74,3%
	grade1-2	14	13,3%
	grade3-4	13	12,4%

65 yaş ve üzerinde adjuvan tedavi alan KRK'li hastaların iki yıllık sağkalım oranları %94,9, 5 yıllık sağkalım oranları %68, ortalama yaşam süreleri 91,7 aydır.



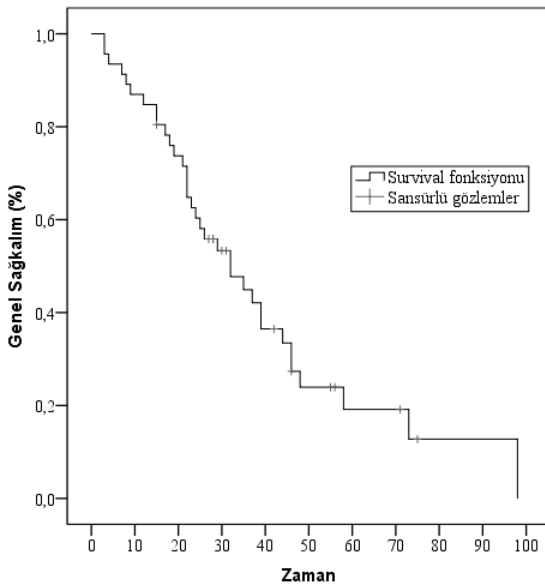
**Şekil 5.1:**  
**65 yaş ve üzeri**  
**Adjuvan tedavi**  
**alan hastaların**  
**genel sağkalım**  
**eğrisi**

65 yaş ve üzerinde adjuvan tedavi alan KRK'li hastaların 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %92.9, 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %73.7, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 93.9 aydı (standart hata=5.80).



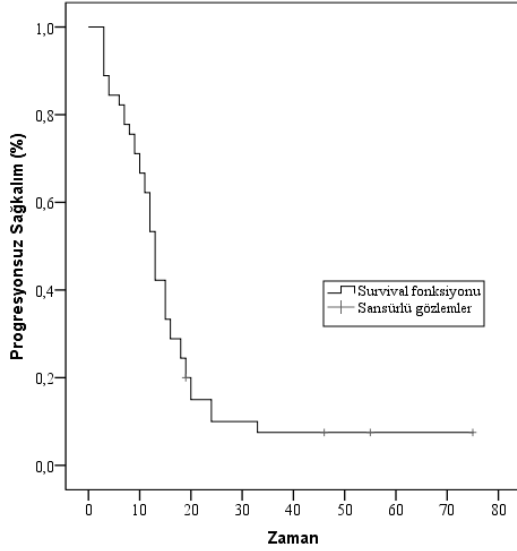
**Şekil 5.2: 65 yaş ve üzeri Adjuvan tedavi alan hastaların hastaliksız sağkalım eğrisi**

Palyatif tedavi alan hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranı %60,3, 5 yıllık genel sağkalım oranı %19.2 olup ortalama yaşam süresi 39.4 aydı (standart hata=4.75).



**Şekil 5.3: Palyatif tedavi alan 65 yaş üzeri KRK'li hastaların genel sağkalım eğrisi**

Palyatif KT alan KRK li hastaların 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %10, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %7.5, ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 17.3 aydı (standart hata=2,69).



**Şekil 5.4: Palyatif tedavi alan 65 yaş ve üzeri hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi.**

Adjuvan tedavi alan hastalardaki evre 1-2 yan etkiler incelendiğinde; nötropeni %10.1, anemi %57.6, trombositopeni %33.9, bulantı-kusma %44.1, ishal %16.9, nörotoksisite %15.2, nefrotoksisite %16.9 sıklıkta geliştiği görüldü. Adjuvan tedavi alan hastalardaki evre 3-4 yan etkiler incelendiğinde; nötropeni %28.9, anemi %1.7, trombositopeni %1.7, bulantı-kusma %3.4, ishal %5.1, nörotoksisite %11.9, nefrotoksisite %1.7 sıklıkta geliştiği görüldü (Tablo 5.9).

Palyatif tedavi alan hastalardaki evre1-2 yan etkiler incelendiğinde; nötropeni %23.9, anemi %89.1, trombositopeni %45.6, bulantı-kusma %52.2, ishal %32.6, nörotoksisite %10.8, nefrotoksisite %6.5 sıklıkta geliştiği görüldü. Palyatif tedavi alan hastalardaki evre 3-4 yan etkiler incelendiğinde; nötropeni %39.1, anemi %2.2, trombositopeni %2.2, bulantı-kusma %10.8, ishal %6.5, nörotoksisite %13.1, nefrotoksisite %6.5 sıklıkta geliştiği görüldü. hematolojik komplikasyonlar %32, gastrointestinal komplikasyonlar %12, nörotoksisite %20, nefrotoksisite % 8 sıklıkta geliştiği görüldü (Tablo 5.10).

**Tablo 5.9: Adjuvan Kemoterapi Alan Hastalarda Gelişen Yan Etkiler**

		Sayı	%
<b>nötropeni</b>	yok	36	61,0%
	gr1-2	6	10,1%
	gr3-4	17	28,9%
<b>Febril Nötropeni</b>	var	5	8,4%
	yok	54	91,6%
<b>anemi</b>	yok	24	40,7%
	gr1-2	34	57,6%
	gr3-4	1	1,7%
<b>Trombositopeni</b>	yok	38	64,4%
	gr1-2	20	33,9%
	gr3-4	1	1,7%
<b>Bulantı kusma</b>	yok	31	52,5%
	gr1-2	26	44,1%
	gr3-4	2	3,4%
<b>diyare</b>	yok	46	78,0%
	gr1-2	10	16,9%
	gr3-4	3	5,1%
<b>nörotoksisite</b>	yok	43	72,9%
	gr1-2	9	15,2%
	gr3-4	7	11,9%
<b>Nefrotoksisite</b>	yok	48	81,4%
	gr1-2	10	16,9%
	gr3-4	1	1,7%

**Tablo 5.10: Palyatif Kemoterapi Alan Hastalarda Gelişen Yan Etkiler**

		Sayı	%
<b>Nötropeni</b>	yok	17	37,0%
	grade1-2	11	23,9%
	grade3-4	18	39,1%
<b>Febril</b>	var	9	19,6%
<b>nötropeni</b>	yok	37	81,4%
<b>anemi</b>	yok	4	8,7%
	gr1-2	41	89,1%
	gr3-4	1	2,2%
<b>Trombosi</b>	yok	24	52,2%
	gr1-2	21	45,6%
	grade3-4	1	2,2%
<b>Bulantı</b>	yok	17	37,0%
	gr1-2	24	52,2%
	gr3-4	5	10,8%
<b>ishal</b>	yok	28	60,9%
	gr1-2	15	32,6%
	gr3-4	3	6,5%
<b>nörotoksisite</b>	gelişmedi	35	76,1%
	gr1-2	5	10,8%
	gr3-4	6	13,1%
<b>Nefrotoksisite</b>	gelişmedi	40	87,0%
	gr1-2	3	6,5%
	gr3-4	3	6,5%

## 5.TARTIŞMA

Kolorektal kanser; kanserden ölümlerin ikinci en sık nedenidir, erkeklerde üçüncü, kadınlarda ikinci en sık görülen kanserdir. Yeni kolorektal kanserlerin yaklaşık %60'ı  $\geq 65$  yaş hastalarda teşhis edilir. Tanı anındaki medyan yaş literatürde 69'dur (Lukejohn W.Day, 2015). Fietkau ve arkadaşları tarafından 6016 hasta ile yapılan çalışmada artan yaşla beraber kolon kanseri sıklığı artarken sağkalım oranlarında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Quah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşın prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir (Quah, 2008). Bizim çalışmamızdaki hastalar 65 ile 82 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 71'di. Hastalar  $<70$  yaş ve  $\geq 70$  yaş olarak iki gruba ayrıldığında iki grup arasında genel sağkalım oranlarında anlamlı farklılık yoktu.

Epidemiyolojik araştırmalar, obesitenin kolorektal kanseri riskini arttırdığını ikna edici şekilde göstermiştir; erkekler arasında kadınlara göre daha güçlü ilişkiler görülmektedir. Bununla birlikte obesitenin, kolorektal kanser prognozu ile ilişkisi tam olarak bilinmiyor. Dolemon ve arkadaşlarının yaptığı 18 gözlemsel çalışmayı incelediği bir meta-analizde; hem obez hem düşük kilolu hastalarla normal kilolu hastalar karşılaştırılmıştır; tüm nedenlere bağlı mortalite, kansere bağlı mortalite, hastalık rekürrensi ve daha kötü hastalısız sağkalım riski taşıdığı görülmüştür (Doleman, 2016). Amold ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obesite ilişkili kanser insidansının artışının yanında aşırı kilolu olma süresiyle de ilişkili olduğu görülmüştür (Arnold, 2016). Kroenke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise evre 2 ve 3 obesite yüksek mortalite riski ile ilişkilili bulunmuş, evre 1 obesitesi olanlarda mortalite riski açısından fark görülmemiş, normal kilolu ve aşırı kilolu olanlarda daha düşük mortalite riski görülmüştü (Kroenke, 2016). Bizim çalışmamızda hem adjuvan hem palyatif tedavi alan grupta obez hastaların ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) genel sağkalım, hastalısız sağkalım veya progresyonsuz sağkalım süreleri non-obez ( $<30$  kg/m<sup>2</sup>) gruba göre daha kısaydı ve literatürle uyumluydu.

Kolorektal kanser erkek cinsiyette daha sık görülür. Bizim çalışmamızda da hastaların %57'si erkekti ve literatürle uyumluydu (Crawford JM, 1999). Ancak çalışmaların çoğunda erkek ve kadın arasında prognoz açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Nelson RL , 1998). Bizim çalışmamızda adjuvan tedavi alan hastalardaki nüks oranı erkeklerde %18.4, kadınlarda %23.8 olarak saptandı. Adjuvan

tedavi alan hastalarda mortalite oranı erkeklerde %24.3; kadınlarda 22.7 olarak saptandı. Palyatif tedavi alan hastalardaki mortalite oranları erkeklerde %63.6; kadınlarda %83.3 olarak saptandı. Ancak cinsiyetin genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kolorektal kanserli hastalar en sık makattan kanama (%37) ve karın ağrısı (%34) şikayetleri ile başvururlar (Speights, 1991). Saidi ve arkadaşlarının anatomik bölgeye dayalı kolorektal kanserlerin semptomatolojisi irdedeği çalışmada rektum tümörlerinde %79'u makattan kanama, %60'ı karın ağrısı, %44'ü intestinal obstruksiyon bulunmuştur. Yine aynı çalışmada sağ kolon tutulumunda %77 karın ağrısı, %21 makattan kanama, %15 intestinal obstruksiyon şikayetlerinin olduğu görülmüştür. Sol kolon tutulumunda ise %84 karın ağrısı, %44 makattan kanama ve %27 intestinal obstruksiyon görülmüştür (Saidi, 2008). Bizim çalışmamızdaki hastaların %37'si karın ağrısı, %27'si makattan kanama, %21'i kabızlık şikayeti vardı ve literatürle benzerdi.

65 yaş ve üzeri kanserli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada günlük yaşam aktivitesi bağımlı olan hastalarda ;  $\geq 2$  ECOG'a sahip olma olasılığının yaklaşık beş kat arttığı görüldü (Repetto, 2004). Hines ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ciddi ek hastalığı olan hastalarda kolon kanseri ameliyatından sonra sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görüldü (Hines, 2009).

Bizim çalışmamızda adjuvan tedavi alanlarda ECOG 0 olanların ortalama genel sağkalım süresi, ECOG 1-2 olan gruba göre anlamlı düzeyde uzundu ( $p=0.003$ ). Bu veri ile adjuvan tedavi planlanan hastalarda ECOG performans skorununun dikkate alınması gerektiği sonucuna varılabilir. Bununun yanında palyatif tedavi alan hastalarda ECOG 0 olanların sağkalı süresi daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu veriye dayanarak palyatif tedavi planlanan hastalarda tedavi planlanırken ECOG performans skorunun yanında başka faktörlerin de dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Vijayvergia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi edilen hastaların sadece %24'ü  $>70$  yaş üzerindedir. Ek hastalığı olup kemoterapi alan hastaların yüzdesinin zamanla arttığı görüldü. Çok değişkenli analizde; yaş ve birden fazla komorbiditenin kombine tedavi alma olasılığının düşük olduğu, bununla birlikte komorbiditeli tedavi gören yaşlı hastaların yüzdesinde zamanla arttığı görüldü (Vijayvergia, 2016).



Klabunde ve arkadaşlarının yaşlılarda KRK taramasının yaş ve komorbiditenin etkisi araştırdığı çalışmada; sağlıklı bazı hastalar zamanında takibe alınmadığı, komorbiditesi olan hastaların KRK açısından daha zamanlı taramaya alındığı görüldü. Tüm yaş gruplarında komorbiditesi olmayan hastalar zamanında güncel takip almıyordu (Klabunde, 2016). Avustralya da yapılan çalışmada yüksek dereceli, ileri evre, ciddi komorbidite ve radyoterapi alan kolorektal kanserli hastalarda ölüm riskinin daha yüksek olduğu bulundu (Ireland, 2017). Hsieh ve arkadaşlarının yaptığı komorbiditenin adjuvan kemoterapi ve rejimin kullanımına etkisi araştırıldı, iki veya daha fazla komorbiditesi olan hastaların daha düşük oranda tedavi aldıkları, komorbiditenin hem sayı hem de şiddeti kemoterapi alımı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu görüldü (Hsieh, 2016). Bizim çalışmamızda komorbiditesi olmayan hastaların genel sağkalım oranları, komorbiditesi olanlara göre daha uzun olmasına rağmen anlamlı farklılık yoktu ve literatürle uyumluydu.

Literatürde kolorektal kanserde tümörün histolojik gradenin prognostik faktör olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. 3302 evre II ve III hastanın incelendiği bir çalışmada histolojik grade; lokal rekürrens ve genel sağkalım için anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur (Gill, 2004). Murphy ve arkadaşlarının yaptığı evre II ve III KRK'li 6268 hastanın retrospektif incelendiği çalışmada; hastaların %75,6'ı iyi ve orta diferansiye, %24,4'ü kötü diferansiye adenokarsinomdu. Yine aynı çalışmada  $\geq 70$  yaş 2973 hastanın %73,4 ü iyi ve orta diferansiye, %26,6'ı kötü diferansiye idi (Murphy, 2017). Bizim çalışmamızda ise hastaların %81,9'u iyi ve orta diferansiye, %18,1 kötü diferansiye adenokarsinomdu. Tüm hastalar incelendiğinde iyi ve orta diferansiye adenokarsinoma göre kötü differansiye adenokarsinomlu hastaların 5 yıllık sağkalım oranları daha düşüktü, sırasıyla % 56.5 ; %40.9; %31.2.

Kolorektal kanserinde AJCC ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) en az 12 lenf nodu çıkarılmasını önermektedir. Evre II ve III hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı prognosu doğrudan etkiler (Baxter NN, 2010). Chang GJ ve arkadaşlarının yaptığı 17 çalışmayı inceleyen bir metaanalizde çıkarılan lenf nodu sayısı ile beş yıllık sağkalım ve genel sağkalım oranları anlamlı birliktelik gösterdi (Chang GJ, 2007). Bazı çalışmalarda metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısına oranı (LNR) prognostik derecelendirmede bir araç olarak önerilmiştir. Berger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranları: LNR  $< 0.05$ =%79, LNR 0.05-

0.19=%73, LNR 0.2-0.39=%63, LNR 0.4-1.0=%52 idi (Berger, 2005). 16 çalışmanın incelendiği metaanalizde kolorektal kanserli hastaların prognostik ayırımında LNR'nın metastatik lenf nodu sayısına daha üstün olduğu sonucuna varıldı (Ceelen W, 2010). Bizim çalışmamızda adjuvan tedavi alan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı 12 ve üzeri olanlarda 5 yıllık sağkalım %74.6 iken; 12'den az olanlarda %64.6'dı. Bunun yanında hastaların metastatik lenf nodunun çıkarılan lenf noduna oranlarına göre değerlendirildiğinde 5 yıllık genel sağkalım oranları LNR <0.05=%80, LNR 0.05-0.19=% 71.4, LNR 0.2-0.39=%61.6, LNR 0.4-1.0=%100'dü. Çalışmamız evre II ve III kolorektal kanser tanısı alan hastaların prognostik ayırımında LNR'nın, metastatik lenf nodu sayısına daha üstün olduğunu destekliyordu. Ancak daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Bir çok çalışmada primer tümörün yerleşim yerinin prognoza etkisi olmadığı ve yüksek risk faktörü olmadığı kabul edilmiştir. Burton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4 yıllık sağkalım oranları rektum %57.5, sağ kolon %57, sol kolon %52.5'dü. (Burton, 2006). Bizim çalışmamızda 4 yıllık sağkalım oranları rektumda %42.4, sağ kolon %61.5, sol kolonda %41.3'dü. Rektum ve sol kolon tutulumu olan hastaların genel sağkalımı daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.236).

Cerrahi sonrası tedavi başlama zamanı ile ilgili tam bir fikir birliği olmamakla birlikte genel yaklaşım tedavinin iki ay içinde başlanmasıdır. Bizim çalışmamızdaki hastaların patolojik tanı anından sonra 86 hastaya iki ay içerisinde tedaviye başlanmış, 19 hastanın tedavisi iki aydan sonra başlanmıştı. 2 yıllık genel sağkalım oranları tedavisi erken başlanan grupta %78.3, geç başlanan grupta % 78.2'di.

Preoperatif Cersinoembrionic Antijen (CEA) düzeyi kolorektal kanserli hastalarda kanser yükü ile korelasyon gösterir ve prognostik değere sahiptir. (Arnaud, 1980) (Bast, 1996). Normal sınırı sigara içenlerde <5 mg/L, sigara içmeyenlerde <2.5 mg/L'dir. Bizim çalışmamızda 60 hastanın CEA düzeyi <5 mg/L, 42 hastanın CEA düzeyi ise  $\geq$ 5 mg/L'di. 5 yıllık sağkalım oranları CEA düzeyi düşük olanlarda %61.7 iken yüksek olanlarda %29.7'di ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Kolorektal kanserli hastalar metastatik hastalığın semptomları ile de başvurabilir, başvuru anında hastaların %20'sinde uzak metastaz vardır. En yaygın metastatik alanlar; bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğerler ve peritondur.

Kemoterapi ile metastatik kolorektal kanserli hastaların sağkalım süresi uzadığı gösterilmişse de 5 yıllık genel sağkalım oranları %20'nin altındadır. Bunun yanında karaciğer ve akciğerlere metastaz yapmış seçilmiş hastalarda cerrahi, küratif tedavi seçeneği sunmaktadır. Metastazektomi ile vakaların yarısında uzun süreli sağkalım elde edilebilir. Bizim hastalarımızdan tanı anında karaciğere metastatik olan iki hastaya karaciğer segmentektomi yapılmış ve ikisi de hayattadır. Tanı anında akciğere metastazı olan bir hastaya ise lobektomi yapılmıştı.

Adjuvan tedavide FUFA veya 5-FU + levamisole kullanan yaşlı kolorektal kanserli hastaların incelendiği bir metaanalizde yaş ile etkinlik arasında bir etkileşim görülmemiş, yan etkilerde yaşlı grupta ( $\geq 70$  yaş) bir artış görülmemiştir (Sargent, 2001). Bizim çalışmamızda 32 hasta FUFA tedavisi almıştı, yaşlı grupta yan etkilerde literatürle uyumlu olarak artış görülmedi.

Evre II kolorektal kanserli hastalarda adjuvan tedavide FUFA ya oksaliplatin tedavisinin eklenmesi tartışmalıdır. 70-75 yaş arası evre II kolorektal kanserli hastaların incelendiği bir çalışmada FUFA tedavisine oksaliplatin eklenmesinin istatistiksel olarak fayda sağlamadığı görülmüştür (Tournigand, 2012). Yothers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Evre II VE III kolorektal kanserli hastalarda adjuvan tedaviye oksaliplatin eklenmesinin 70 yaş ve üzerinde genel sağkalımı uzatmadığı, ancak hastaliksız sağkalımı daha iyi etkisi olduğu;  $< 70$  yaş grubunda ise genel sağkalımı uzattığı görülmüştür (Yothers, 2011). Bizim çalışmamızda adjuvan tedavi olarak 24 hasta FOLFOX tedavisi almıştı, genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım her iki yaş grubunda birbirine benzerdi.

Metastatik KRK'li FOLFİRİ uygulanan 2691 yaşlı ve genç hastaların karşılaştırıldığı çalışmada;  $\geq 70$  yaş hastaların genç hastalarla benzer fayda gördüğü ve toksisite riskinin bu iki grup arasında benzer olduğu görüldü (Folprecht, 2008). OPTİMAX 1 çalışmasının kohort olarak incelendiği bir çalışmada 75 yaş üstü hastalarda durdurma ve devam etme stratejisinin başarılı olduğu görülmüş, genel sağkalımlar genç grupla benzer görülmek ile birlikte toksisiteler yaşlı grupta daha sık bulunmuştur (Figer, 2007). Metastatik KRK'li yaşlı hastalarda bevacizumabın etkilerini araştıran çalışmada yaşlı grupta tromboembolik olaylardaki artış dışında yaşla ilgili evre 3-5 toksisitede önemli artışlar gözlenmemiştir. (Cassidy, 2010). Bizim çalışmamızda 29 hastaya FOLFİRİ + Bevacizumab tedavisi uygulanmıştı. Üç hastada tromboembolik

olay gelişmişti. Bizim çalışmamızda  $\geq 65$  yaş hastalarda gelişen yan etkilerde istatistiksel olarak artış görülmedi ve literatürle uyumluydu.

FOCUS2 çalışması değerlendirildiği daha önce tedavi edilmemiş metastatik kolorektal kanserli yaşlı ve zayıf hastaların incelendiği bir çalışmada tedaviye oksaliplatin eklenmesinin yan etkileri karşılaştırılmıştı. Başlangıçta %80 doz azaltılmış ve 6. döngüden sonra tam doza çıkılmıştı. Grade 3 ve 4 yan etkilerde artış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı. Yine aynı çalışmada kapesitabinin 5-FU ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesini artırmadığı görüldü (Seymour, 2011). Bizim çalışmamızda metastatik KRK'li 12 hasta FOLFOX tedavisi almıştı, yan etkilerden nörotoksisitede artış vardı. Üç hastada nörotoksisite nedeniyle tedavi döngüleri tamamlanamadı. Literatürle benzer şekilde nörotoksisitede artış görüldü.

## 6.SONUÇ

Kolorektal Kanser tedavisi tek başına yaşa bağlı olmamalıdır. Klinik araştırmalardan toplanan analizler, yaşlı yetişkinlerin, tedaviyi, daha genç yaştaki yetişkinlerle benzer etkinlikle iyi tolere edebildiklerini göstermektedir. Yaşlı bir yetişkin tedavi için düşünülürse, ek hastalıkları, performans durumu, fiziksel ve bilişsel işlevlerdeki eksiklikler için değerlendirilmeli ve tedavi planlanmalıdır. Hastanın uygunluğuna göre agresif tedavi rejimleri ve stratejileri için toksisiteyi en aza indirmek ve tedavi sırasında yaşam kalitesini korumak için birçok alternatif mevcuttur. Yaşlı popülasyonda da genç popülasyonda olduğu gibi adjuvan veya palyatif kemoterapi seçenekleri yararlı olabilir. Kronolojik yaş tedavi seçenekleri için bir veri olarak kabul edilmemelidir.

## KAYNAKLAR

Akkoca, A. N., et al. (2014). "TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma." International journal of clinical and experimental medicine **7**(9): 2828.

Armenian, S. H. and L. L. Robison (2013). "Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects." Current opinion in pediatrics **25**(1): 16.

Baxter, N. N., et al. (2005). "Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study." Gastroenterology **128**(4): 819-824.

Botteri, E., et al. (2008). "Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis." Gastroenterology **134**(2): 388-395. e383.

Burt, R. W., et al. (1994). "Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk." Annual review of medicine **46**: 371-379.

Chung, D. C. and A. K. Rustgi (2003). "The Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Genetics and Clinical Implications [dhelix]." Annals of internal medicine **138**(7): 560-570.

Cross, A. J., et al. (2010). "A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association." Cancer research **70**(6): 2406-2414.

De Leon, M. P., et al. (1993). "Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry." Cancer **71**(11): 3493-3501.

Delhougne, B., et al. (1995). "The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **80**(11): 3223-3226.

Erişmiş, B. (2011). 70 Yaş Üstü Kolon Kanseri Tanısı Alan Hastalar İle 50 Yaş Altı Kolon Kanseri Hastaların Klinik Ve Patolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

Jemal, A., et al. (2010). "Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends." Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention **19**(8): 1893-1907.

Karahalios, A., et al. (2016). "Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study." BMC cancer **16**(1): 1.

Lanza, E., et al. (2007). "The Polyp Prevention Trial—Continued Follow-up Study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and-vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization." Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention **16**(9): 1745-1752.

Luna-Pérez, P., et al. (2005). "Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection." Journal of surgical oncology **90**(1): 20-25.

Lynch, H. T., et al. (1993). "Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review." Gastroenterology **104**(5): 1535-1549.

OKYAY, P. (2013). "Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi." Turkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics **6**(3): 1-5.

Powell, S. M., et al. (1993). "Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis." New England Journal of Medicine **329**(27): 1982-1987.

Rocklin, M. S., et al. (1991). "Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma." Diseases of the colon & rectum **34**(9): 794-797.

Rutter, M. D. (2011). "Surveillance programmes for neoplasia in colitis." Journal of gastroenterology **46**(1): 1-5.

Sampson, J. R., et al. (2003). "Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH." The Lancet **362**(9377): 39-41.

Siegel, R., et al. (2013). "Cancer statistics, 2013." CA: a cancer journal for clinicians **63**(1): 11-30.

Thun, M. J., et al. (1991). "Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer." New England Journal of Medicine **325**(23): 1593-1596.

Wilmink, A. (1997). "Overview of the epidemiology of colorectal cancer." Diseases of the colon & rectum **40**(4): 483-493.

Winawer, S. J., et al. (1993). "Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy." New England Journal of Medicine **329**(27): 1977-1981.

Yıldız, M. K. (2008). "Evre I-III kolon kanserinde prognostik faktörlerin araştırılması."

Yuhara, H., et al. (2011). "Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?" The American journal of gastroenterology **106**(11): 1911-1921.

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, **65**(2), 87-108.

Ryerson, A. Blythe, et al. "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer." *Cancer* **122.9** (2016): 1312-1337.

Repetto, Lazzaro, et al. "Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study." *Journal of clinical oncology* **20.2** (2002): 494-502.

Hines, Robert B., et al. "Predictive capacity of three comorbidity indices in estimating mortality after surgery for colon cancer." *Journal of Clinical Oncology* **27.26** (2009): 4339-4345.

Quah, Hak-Mien, et al. "Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy." *Diseases of the Colon & Rectum* **51.5** (2008): 503-507.

Crawford JM, Kumar V: Robbins temel Patoloji. In Çevikbaş U. Ağız Boşluğu Gastrointestinal Sistem. 7.ed, İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 2003: 563-590

Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the Subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; **82**: 1408-1410.

Doleman, B., et al. "Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis." *Techniques in coloproctology* **20.8** (2016): 517-535.

Arnold, Melina, et al. "Overweight duration in older adults and cancer risk: a study of cohorts in Europe and the United States." *European journal of epidemiology* **31.9** (2016): 893-904.

Kroenke, Candyce H., et al. "Analysis of body mass index and mortality in patients with colorectal cancer using causal diagrams." *JAMA oncology* **2.9** (2016): 1137-1145.

Speights, V. O., et al. "Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations." *Southern medical journal* **84.5** (1991): 575-578.

Saidi, H. S., D. Karuri, and E. O. Nyaim. "Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer." *East African medical journal* **85.6** (2008): 259-262.

Klabunde, Carrie N., et al. "Influence of age and comorbidity on colorectal cancer screening in the elderly." *American journal of preventive medicine* **51.3** (2016): e67-e75.

Ireland, Michael J., et al. "A systematic review of geographical differences in management and outcomes for colorectal cancer in Australia." *BMC Cancer* 17.1 (2017): 95.

Hsieh, Mei-Chin, et al. "The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and type of regimen for curatively resected stage III colon cancer patients." *Cancer medicine* (2016): 871-880

Figer, Arié, et al. "FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer." *Cancer* 110.12 (2007): 2666-2671.

Folprecht, Gunnar, et al. "Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials." *Journal of Clinical Oncology* 26.9 (2008): 1443-1451.

Cassidy, James, et al. "Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies." *Journal of cancer research and clinical oncology* 136.5 (2010): 737-743.

Gill, Sharlene, et al. "Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much?." *Journal of Clinical Oncology* 22.10 (2004): 1797-1806.

Murphy, Caitlin C., et al. "Patterns of Sociodemographic and Clinicopathologic Characteristics of Stages II and III Colorectal Cancer Patients by Age: Examining Potential Mechanisms of Young-Onset Disease." *Journal of Cancer Epidemiology* 2017 ;1-11

Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, et al. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum* 2010;53:65

Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systemic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433.

Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systemic review. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2847.

Burton, S., et al. "Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma." *Surgical oncology* 15.2 (2006): 71-78.

Arnaud, J. P., C. Koehl, and M. Adloff. "Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma." *Diseases of the Colon & Rectum* 23.3 (1980): 141-144.

Bast, R. C., et al. "Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer." *Journal of Clinical Oncology* 14.10 (1996): 2843-2877.

Seymour, Matthew T, et al. 'Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial.' *The Lancet* 377.9779 (2011): 1749-1759.



Tournigad, Christophe, et al. 'Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial.' *Journal of clinical oncology* 30.27 (2012):3353-3360.

Yothers, Greg, et al. 'Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses.' *Journal of Clinical Oncology* 29.28 (2011): 3768-3774.

Berger, Adam C., et al. "Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes." *Journal of clinical oncology* 23.34 (2005): 8706-8712.

