

**TC**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK RİSKLİ EVRE II KOLON KANSERİ HASTALARINDA**  
**KEMOTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK**  
**ARAŞTIRILMASI**

**RESEARCHING THE EFFICACY OF CHEMOTHERAPY IN HIGH**  
**RISK STAGE II COLON CANCER PATIENTS RETROSPECTIVELY**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Onur ÇAKMAK**

**Trabzon 2013**

**TC**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK RİSKLİ EVRE II KOLON KANSERİ HASTALARINDA**  
**KEMOTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK**  
**ARAŞTIRILMASI**

**RESEARCHING THE EFFICACY OF CHEMOTHERAPY IN HIGH**  
**RISK STAGE II COLON CANCER PATIENTS RETROSPECTIVELY**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Onur ÇAKMAK**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR**

**Trabzon 2013**

## İÇİNDEKİLER

Bölüm	Sayfa No
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Kolon Anatomisi.....	2
2.2 Histoloji .....	2
2.3 Kolon Adenokarsinomu Epidemiyolojisi .....	3
2.4 Kolon Adenokarsinomu Etiyolojisi .....	5
2.5 Kolonda Tümör Gelişimi .....	9
2.6 Klinik Bulgular .....	10
2.7 Tanıda Kullanılan Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri.....	11
2.8 Patoloji.....	12
2.9 Tümör Yayılımı ve Metastaz .....	13
2.10 Evreleme .....	13
2.11 Tedavi .....	15
2.12 Prognoz .....	19
3.MATERYAL VE METOD .....	23
3.1 Hasta Seçimi .....	23
3.2 İstatiksel Yöntemler .....	27
4.BULGULAR.....	28
4.1 Kemoterapinin etkinliğinin karşılaştırılması .....	28
4.2 Yüksek Risk Faktörlerinin Sağ kalım Üzerine Etkisinin Değerlendirmesi .....	38
4.3 Diğer Sağ kalım Grafikleri .....	42
5.TARTIŞMA .....	43
6.SONUÇLAR.....	47
7.ÖZET .....	49
8.SUMMARY .....	51
9.KAYNAKLAR .....	53

## **Tablo dizini**

- Tablo 1. Kolorektal kanser için tarama önerileri.....(Sayfa 4)
- Tablo 2. Kolon kanserinde TNM sınıflaması.....(Sayfa 14)
- Tablo 3. Kolorektal kanserde risk faktörü ve kemoterapi durumuna göre sağ kalım analizi.....(Sayfa 28)
- Tablo 4. Evre II kolon kanseri hastalarında adjuvan kemoterapi durumuna göre sağ kalım analizi.....(Sayfa 31)
- Tablo 5. Risk faktörü ve kemoterapi durumuna göre sağ kalım analizi...(Sayfa 33)
- Tablo 6. Risk faktörü olan hastaların kemoterapi durumuna göre sağ kalım analizi (Sayfa 35)
- Tablo 7. Yüksek risk durumu olup kemoterapi alan ve yüksek risk durumu olmayıp kemoterapi almayan evre II kolon kanseri hastalarının sağ kalım analizi (Sayfa 37)
- Tablo 8. Evre II kolon kanserli 71 hastanın klinikopatolojik özellikleri...(Sayfa 39)
- Tablo 9. Evre II kolon kanserli 71 hastada takip ve tedavi grubunda değerlendirilebilen risk faktörleri.....(Sayfa 40)
- Tablo 10. Evre II kolon kanserli 71 hastanın yüksek risk faktörlerine göre dağılımı (Sayfa 40)

## Şekil dizini

- Şekil 1. TNM evreleme sisteminin şematik gösterimi.....(Sayfa 15)
- Şekil 2. Kolorektal kanserli hastaların çeşitli özelliklerine göre yapılan alt gruplandırmalar.....(Sayfa 26)
- Şekil 3. Kolorektal kanserde risk faktörü ve kemoterapi durumuna göre sağ kalım grafiği.....(Sayfa 29)
- Şekil 4. Adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastaların karşılaştırılması.(Sayfa 30)
- Şekil 5. Adjuvan kemoterapi alan ve almayan evre II kolon kanseri hastalarının genel sağ kalım grafiği.....(Sayfa 31)
- Şekil 6. Hastaların risk faktörü ve kemoterapi durumu birlikte değerlendirilerek yapılan değerlendirme ile oluşturulan 3 grubun gösterimi.....(Sayfa 32)
- Şekil 7. Risk faktörü ve kemoterapi durumuna göre hastaların sağ kalım analizi (Sayfa 33)
- Şekil 8. Risk faktörü olup kemoterapi alan hastalarla, risk faktörü olup kemoterapi almayan hastaların gösterimi.....(Sayfa 34)
- Şekil 9. Risk faktörü olan hastaların, kemoterapi durumuna göre sağ kalım analizi (Sayfa 35)
- Şekil 10. Risk faktörü olup kemoterapi alan hastalarla risk faktörü olmayıp kemoterapi almayan hastaların gösterimi.....(Sayfa 36)
- Şekil 11. Risk faktörü olup kemoterapi alan hastalarla risk faktörü olmayıp kemoterapi almayan hastaların sağ kalım grafiği.....(Sayfa 37)
- Şekil 12. Risk faktörlerinin sağ kalıma etkisinin değerlendirildiği hastaların gösterimi (Sayfa 38)

## **Kısaltmalar**

CEA:	Carcinoembriyonic Antigen ( Karsinoembriyonik antijen)
CA19-9 :	Carbohydrate Antigen 19-9 (Karbohidrat Antijen 19-9)
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
NSAİİ:	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
ÜK:	Ülseratif Kolit
APC:	Adenomatöz Polipozis Coli
FAP:	Familyal Adenomatöz Polipozis
ASCO:	American Society of Clinical Oncology
AJCC:	American Joint Committe on Cancer
NSABP:	National Surgical Adjuvant Breast Project
HNPCC:	Hereditary Nonpolipozis Colorectal Cancer
GSK:	Genel Sağkalım
KT:	Kemoterapi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser tüm dünyada başlıca ölüm sebeplerinden birisidir. Kolon kanserinde başlıca tedavi modalitesi cerrahidir. Cerrahi sonrası hastaların çoğuna mikro metastazları ortadan kaldırmak için adjuvan kemoterapi verilmektedir. Kemoterapiden başlıca fayda göreceğ olan hasta grubunu, reyonel lenf nodu tutulumu olan ve metastazı olmayan evre III hastalar oluşturmaktadır (1,2).

Evre II hastalarda ise adjuvan kemoterapinin faydalı etkileri açık değildir (3,4,5). Evre II hastalar görece daha iyi prognoza sahip ve 5 yıllık sağ kalım oranları adjuvan kemoterapi verilmeyenlerde yaklaşık %80'dir (6). Ancak hastaların %20'si takip sırasında rekürens göstermektedir. Birçok çalışmada kemoterapinin, erken evre kolon kanseri hastalarında genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine yararı gösterilmiş olsa da, bu avantajı temelde evre III hastalarla kısıtlı kalmıştır (1,2).

Evre II hastalarda kemoterapinin etkinliği ile ilgili veri eksikliği nedeniyle müteakip çalışmalarda, kemoterapiden fayda görebilecek evre II kolon kanseri alt tipinin belirlenmesine çalışılmaktadır. Evre II hastalarda yüksek risk grubuna ait hastaları belirlemek için klinikopatolojik ve moleküler çalışmalar yapılmaktadır (7,8,9,10).

Sınırlı çalışmalardan elde edilen verilere göre kötü prognostik faktörler; T4 tümör boyutu, az diferansiye histolojik grad, müsinoz komponent varlığı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, barsak obstrüksiyonu veya perforasyonu ile prezantasyon, yakın ya da pozitif cerrahi sınır, yetersiz lenf nodu diseksiyonu ve yüksek preoperatif CEA düzeyidir. Her ne kadar çalışmalar bu faktörlerin prognoz üzerine etkisini gösterse de, bugünkü verilerle adjuvan kemoterapinin yüksek riskli hastalarda yaşam süresini uzatıp uzatmadığı tartışmalıdır (4,11).

Sonuç olarak Evre II kolon kanseri hastalarının bir bölümüne klinisyenler tarafından kemoterapi verilmekte ve bir kısmında kemoterapi verilmeksizin izlem yapılmaktadır.

Biz bu çalışmada, kemoterapi alan ve almayan evre II kolon kanserli hastaları, sağ kalım açısından karşılaştırmayı amaçladık. Adjuvan kemoterapi alan ve almayan gruptaki hastaların kötü risk faktörlerinin, olası prognostik faktör olarak rol oynayıp oynamadıklarının araştırılmasını planladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kolon Anatomisi

İleumun bitiminden itibaren anüse kadar uzanan ve ortalama 1,5 metre uzunluğunda olan kalın barsak, sindirim kanalının 1/5'ini oluşturur. Periton içinde ve retroperitoneal alanda karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince barsak, böbrekler, üreter ve mesane gibi organlarla komşuluk gösterir (12).

Çekum, kalın barsağın ilk parçasıdır. Sıklıkla sağ iliak fossada lokalizedir. Uzunluğu ortalama 6 cm, genişliği 7-8 cm olup kolonun en geniş kısmıdır. Geniş bir lümeneye sahip olması ve duvarının ince olması nedeni ile intestinal obstrüksiyonlarda kolonun en sık perforasyon olan kısmıdır (12).

Çıkan kolon, abdominal boşluğun sağ tarafı boyunca çekumdan karaciğer sağ alt lobunun altına kadar uzanır ve burada hepatik fleksurayı yapar. Anteriorda ve her iki tarafta peritonla örtülü olup yaklaşık 15–20 cm uzunluğundadır (12).

Transvers kolon, hepatik fleksura ve splenik fleksura arasında uzanan kolon parçasıdır. Ortalama 40 - 50 cm arasındadır ve tamamen peritonla örtülüdür (12).

İnen kolon, splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğunda olup, kolonun en kalın kas tabakasına sahip bölümüdür. Anterior, lateral ve medial yüzeyleri peritonla kaplıdır, pozisyonu sabittir. Çıkan kolona göre çok dardır ve daha derinde lokalizedir (12).

Sigmoid kolon, inen kolondan başlar ve rektosigmoid bileşkede sonlanır. Rektosigmoid bileşke, 3. sakral vertebra seviyesinde sigmoid mezenterinin sonlandığı kısımdır. Ortalama uzunluğu 40 cm olup, kolonun en dar yeridir (12).

Rektum, sakrum konkavitesine uygun olarak öne, aşağıya doğru 13-15 cm boyunca iner ve koksiksine 2-3 cm altına ulaşır. Bu hizada kanalın doğrultusu arkaya döner, levator kasların içinden geçer, yaklaşık 3-4 cm uzunluğundaki anal kanalı meydana getirerek anüste sonlanır (12).

### 2.2 Histoloji

Kalın barsak duvarı mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır. Mukoza da epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakadan oluşur.



### **2.2.1 Tunika Mukoza**

Mukozal yüzey tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşeli olup, absorbtif hücreleri ve goblet hücrelerini içerir (13).

Lamina propriyada kollojen lifler, düz kas demetleri, sinirler, kapillerler ile lenfatikler arasında seyrek dağılım gösteren lenfosit, plazma hücresi, histiosit ve mast hücreleri bulunur. Muskularis mukoza, kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir liflerini içerir (13).

### **2.2.2 Tunika Submukoza**

Lamina propriyanın hücresel içeriğine sahip, nöral pleksusu (Meissner) bulunan, gevşek bağ dokusundan oluşmuş bir tabakadır (13).

### **2.2.3 Tunika Muskularis**

İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından oluşmuştur ve bunların arasında miyenterik (Auerbach) pleksus mevcuttur (13).

### **2.2.4 Tunika Seroza**

Tek sıralı yassılaştırmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşur. Kan damarları ve lenfatikleri içerir. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar. İnen ve çıkan kolon peritonun arkasında kalır (13,14).

## **2.3 Kolon Adenokarsinomu Epidemiyolojisi**

Gelişmiş ülkelerde üçüncü sıklıkta görülen kanser tipi olup tüm kanserlerin yaklaşık %9'unu oluşturur (15,16). Kanserden ölüm nedenleri sıralamasında akciğer kanserinden sonra 2. sırayı almaktadır (17).

En yüksek görülme oranları Avustralya, ABD ve Yeni Zelanda'da; en düşük oranlar ise Hindistan, Güney Amerika ve Ortadoğu ülkelerinde görülmektedir (18). Sağlık Bakanlığı verilerimize göre ülkemizde kolorektal kanserler tüm kanserler arasında insidans açısından erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise ikinci sırada gelmektedir (19).

Yaşa bağılı olarak, kadınlarda insidans ve mortalite oranları sırasıyla 100.000'de 37,5 ve 14,1 iken, erkeklerde bu oranlar daha yüksek olup sırasıyla 100.000'de 52,2 ve 20,5 olarak saptanmıştır (20).

Hayat boyunca kolorektal karsinom gelişme riski yaklaşık %6'dır (21). Kolon adenokanserinin 2/3'ü sol kolonda, 1/3'ü sağ kolonda görülmekte, %3'ünde aynı anda birden fazla odakta birden belirmektedir (22).

Yaşın ilerlemesi ile kolon kanseri gelişme riski arasında doğru orantı vardır. Genel popülasyonda, 40 yaşından sonra kolon kanseri gelişme riski artmaya başlar. En sık olarak 60-80 yaş arasında görülür, ortalama tanı yaşı 62'dir. Tüm olguların %10'undan azı 50 yaş altında görüldüğünden, tarama programlarını başlatma yaşı buna göre belirlenmiştir (22,23). Aşağıda kolorektal kansere yönelik uygulanmakta olan standart tarama testleri görülmektedir.

**Tablo 1.** Kolorektal kanser için tarama önerileri (24).

Risk	Test	Aralık	Başlama Yaşı
Ortalama	GGK veya sigmoidoskopi veya kolonoskopi	Yıllık 5 yılda bir 10 yılda bir	50
Familyal Adenomatöz Polipozis	Sigmoidoskopi	6-12 ayda bir	10-12
Hereditör Nonpolipozis Kolorektal kanser	Kolonoskopi	40 yaşına kadar 2 yılda bir, daha sonra yılda bir	25
Sporadik kanser gelişimi için düşük ailevi risk	GGK veya sigmoidoskopi veya kolonoskopi	Yıllık 5 yılda bir 10 yılda bir	40
Kanser için yüksek ailevi risk	Kolonoskopi	5 yılda bir	40

## **2.4.Kolon Adenokarsinomu Etiyolojisi**

### **2.4.1.Kolon Polipleri**

Kolorektal karsinomlar genellikle displazik adenomatöz poliplerden gelişmektedir (25).

Poliplerin asıl önemi kolorektal kansere dönüşme potansiyelinin bilinmesidir. Malign potansiyel taşıyan neoplastik polipler (adenomatöz polipler), DSÖ(Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırma sistemine göre tübüler, tübülovillöz ve villöz adenomlar olarak sınıflandırılır. 1 cm'den büyük, yüksek dereceli displazi ve ağırlıklı olarak villöz histolojiye sahip polipler, kolorektal kanser açısından yüksek risk taşırlar. Kolonoskopi ile poliplerin çıkarılması ve takip, kolon kanseri sıklığını azaltabilir (26).

Kolonoskopiyle çıkarılan poliplerin yaklaşık %70'i adenomatözdür. Bunların da %70-80'i tübüler, %10-25'i tübülovillöz ve %5'ten azı villöz tiptir. Tanı anında adenomatöz poliplerin yaklaşık %6'sı yüksek dereceli displazi gösterir ve %5'i invazif karsinom içerir (26).

Poliplerin invazif bir lezyona dönüşme potansiyelini belirleyen 2 kritik faktör, polipin büyüklüğü ve displazi derecesidir. Polip 1 cm'den küçükse karsinom riski %1-3, 1-2 cm arasındaysa %10, 2 cm'den büyükse %40 düzeyinde öngörülür (24). Tedavi edilmeyen 1 cm 'den büyük poliplerin prognozu araştırıldığında 5 yılda %2,5, 10 yılda %8, 20 yılda %24 kansere dönüştüğü görülmüştür (26).

### **2.4.2 Diyet**

'Batı tipi' yani kırmızı etten zengin, dolayısıyla yağ oranı yüksek, lif oranı düşük beslenmenin kolon kanseri insidansında artmayla ilişkili olduğu bulunmuştur. Diyette yağ alımıyla, karaciğer tarafından kolesterol ve safra asidi sentezi artar. Safra asitleri ve serbest yağ asitlerinin kolon mukozasında hasar yaptığı ve epitel hücrelerinin proliferatif aktivitesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (23,27-29). Bazı araştırmalarda ise düşük yağlı diyetin, kolorektal kanser oluşumuna bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (24).

Diyetteki lif, dışkı hacmini ve buna bağlı transit hızını arttırarak intraluminal karsinojenlerin mukoza ile temasını azaltır. Epidemiyolojik çalışmalarda sebze ve meyvenin bol tüketimi, kolon kanseri riskiyle ters orantılı bulunmuştur (14,22,26). Ancak, 2 büyük çalışmada ise diyetdeki lif miktarı ile kolorektal adenoma gelişimi arasında bir bağlantı kurulamamıştır (24).

Sınırlı sayıda veri, vitamin A ve vitamin C'den zengin beslenmenin kolon kanserinden koruyucu etki yapabileceğini göstermiştir (30). Diyetdeki folat, DNA metilasyonu, sentez ve tamirini etkileyebilir. Alkole bağlı risk artışının, tam açık olmamakla birlikte alkolün folat emilimini veya folat alımının azaltılmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Diyetdeki folat, DNA metilasyonu, sentez ve tamirini etkileyebilir (31). Vitamin D ve metabolitlerinin, kolonda karsinogenezi önlediğini destekleyen çalışmalar vardır. Kalsiyum ve D vitamininin büyük oranda birlikte etki ederek, kolonda adenom nüks riskini azalttıkları bildirilmiştir. Kalsiyumun, sekonder safra asitlerini ve iyonize yağ asitlerini bağlayarak etkili olduğu düşünülmektedir (27,32,33).

### **2.4.3 Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar**

Çalışmalar Aspirin ve diğer NSAİİ'lerin kullanımı ile kolorektal kanser ve adenom gelişimi arasında ters ilişki olduğunu kuvvetle desteklemektedir (34–37). NSAİİ kullanım süresi önemlidir ve sağ kolon kanserleri sol kolondan daha fazla yarar görebilir. Klinik vaka kontrollü çalışmalarda, Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçları alanlarda, almayanlara göre kolorektal kanserle ilişkili mortalitede %40-50 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (38-40).

### **2.4.4 Obezite**

Özellikle abdominal yağlanma ve artmış vücut kitle indeksi kolon kanseri riskini ve kanserden ölümleri arttırmaktadır (27,41). Adiponektin, adipoz doku tarafından salgılanan bir mediatör olup obezitede düzeyi azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada kolorektal adenomların sayısı ve adenomun boyutu, artmış viseral yağ birikimi ve azalmış plazma adiponektin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (42).

#### **2.4.5 Çevresel Faktörler**

Asya, Afrika ve Güney Amerika gibi kolon kanserinin az görüldüğü bölgelerden, sık görüldüğü bölgelere göç edenlerde kolon kanseri görülme sıklığının göç ettikleri bölgede yaşayanların düzeyine çıkması, çevresel faktörlerin etiyojide önemli rolü olduğunu göstermektedir (24).

#### **2.4.6 Sigara**

Japon erkek ve kadınlarını içeren bir çalışmada, sigara kullanımı ile adenom gelişme riskinin 1,6-4,5 kat arttığı bildirilmiştir (43). 20 yıl boyunca sigara içen erkek ve kadınlar küçük adenomlar (<1 cm) açısından 3 kat rölatif riske sahiptir, ancak daha büyük adenomlar için bu durum geçerli değildir (24).

#### **2.4.7 İnflamatuvar Barsak Hastalığı**

Kolon adenokarsinomu, ülseratif kolit hastalarında genel topluma göre 10-20 kat fazla görülür. Karsinom gelişiminin 2 temel belirleyicisi inflamatuvar hastalığın süresi ve barsak tutulumunun yaygınlığıdır. Plak üzerinde veya kabarık bir kitlede displazi saptanması veya displazinin ileri derecede olması halinde kolektomi düşünülmelidir. Yaygın tutulum gösteren ve 8 yıl semptomatik seyreden ÜK olgularına iki yılda bir kolonoskopi yapılması ve çok sayıda biyopsi alınması önerilmektedir (24).

Uzun süreli kolit, yaygın tutulum (pankolit), ailede kolorektal kanser öyküsü olması, primer sklerozan kolanjit ve hastalığın süresi, kolorektal kanser risk artışında önemli bulunmuştur. Toplam risk, hastalık süresi 8-10 yıl olanlarda %2, 20 yılı geçenlerde %8 ve 30 yıl olanlarda %18-20 olarak bulunmuştur. Sekiz yılı aşan yaygın kolit varlığında total proktokolektomi düşünülmelidir (14,27,44).

Crohn hastalığında kalın barsak karsinomu gelişme riski normal popülasyondan 2-3 kat daha yüksek, ülseratif kolitten daha düşüktür (14,27,45).

#### **2.4.8 Kanser öyküsü**

Meme, endometriyal, over kanseri öyküsü olan kadınlarda kolorektal kanser riski yüksek bulunmuştur (30).

## 2.4.8 Genetik Faktörler

Aile öyküsü ya genetik bozukluğu, ya paylaşılan çevresel faktörleri ya da ikisini birden ifade eder. Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'i birinci derece akrabalarında kolorektal kanser olanlarda görülür (24).

Birinci derece bir akrabasında kolorektal kanser bulunan kişilerin riski 2-3 kat yüksektir. Böyle bir yakında kanserin 60 yaştan önce saptanması, riski daha da yükseltir. Benzer şekilde kolorektal kanserli hastaların birinci derece yakınlarında premalign adenoma ya da kolorektal karsinom ihtimali artmıştır (46-50).

Genetik çalışmalarda toplumun büyük bölümünün (>%50'sinin) ailesel temelde kolorektal kansere duyarlı olduğu gösterilmiştir (24).

Kalıtsal adenomatöz polipozis koli (APC) geni ve sonradan kazanılan (ras gen nokta mutasyonu; c-myc gen amplifikasyonu; 5,8,17 ve 18. kromozomların spesifik bölgelerinde alel delesyonu) genetik bozukluklar, normal kolon mukozasının malign hale dönüşmesine neden olur (26).

Hereditör kolorektal kanserler, tüm vakaların %6-10'unu oluşturmaktadır. Kalıtsal kolorektal kansere yatkınlıkla karakterize 2 büyük sendrom ve bunların birkaç varyantı vardır. Familial Adenomatöz Polipozis, genetik bir pankolonik adenomatöz polipozistir. FAP'a neden olan genler, APC genleri 5q21 kromozom bölgesinde bulunur. FAP sendromunda mide ve ampullada polip, desmoid tümör, osteoma, anormal diş yapısı ve anormal retina pigmentasyonu görülür. Kusurlu APC tümör süpresör genine sahip olanlarda kanser genç yaşlarda oluşmaya başlar ve profilaktik total kolektomi yapılmazsa tüm hastalarda kolon kanseri oluşması hemen hemen kaçınılmazdır (30,51).

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

Lynch I: Kolon dışı tutulumun olmadığı bu grupta tümör, genellikle erken (ortalama 45) yaşlarda başlayıp %70 oranında proksimal kolonu tutar.

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

Lynch I ve II sendromlarında ağırlıklı olarak sağ kolon kanser riski artmıştır (27,52,53).

Hereditary Nonpolyposis Kolorektal Kanseri için 1991 yılında belirlenen ve "Amsterdam kriterleri" olarak geçen "International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma" (ICG-HNPCC) kriterleri şunlardır;

- Kolorektal kanser en az üç aile üyesinde olmalıdır.
- Üç aile üyesinden birisi, diğer ikisinin birinci derece akrabası olmalıdır.
- Birbirini takip eden en az iki nesil etkilenmiş olmalıdır.
- Etkilenen aile üyesinin en az birinde 50 yaşından önce kolorektal kanser gelişmelidir.
- Kanseri tanısı patolojik olarak doğrulanmalıdır (15,21).

HNPCC, sporadik kanserli hastalardan daha genç yaşta ortaya çıkar ve ortalama yaş erkeklerde 39 iken kadınlarda 37'dir (15). Bu nedenle akrabalar arasında daha önce HNPCC tanısı alan varsa, o kişiye tanı konan yaştan 5 yıl önce taramaya başlamak gerekir (24).

#### **2.4.9 Diğer Faktörler**

Diabetes mellitus olan hastalarda kolon kanseri insidansında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. DM'li kadınlarda ortalama 1,43 rölatif risk tanımlanmıştır (54).

Kolesistektomi, bazı çalışmalarda sağ kolon kanserleri için risk faktörü olarak belirtilmesine rağmen; bazı çalışmalarda aksi yönde bulgular bildirilmiştir (55,56).

Önceden pelvik radyoterapi alanlarda, 5-10 yıl sonra artmış kolon kanseri insidansı bildirilmiştir (24).

Akromegalide gerek kolon adenomları gerekse gastrointestinal kanser insidansı artmıştır (14,27,57).

Asbeste maruz kalmak kolorektal kanser insidansını 1,5-2 kat arttırmaktadır (24).

#### **2.5 Kolonda Tümör Gelişimi**

Kolorektal kanser çok sayıda genetik lezyonun zaman içinde belli bir düzen içinde bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkar.

Adenom-karsinom süreci olarak da adlandırılan ve sporadik kolon karsinomlarının yaklaşık %80'inde görülen APC/B-cathenin yolu; kromozomal dengesizlik ile karakterize moleküler olayların yanısıra morfolojik olarak da tanımlanabilen aşamalarla gerçekleşir. Başlangıçtaki genetik olay genellikle ailesel adenomatöz polipozisten sorumlu olan APC genindeki mutasyonlardır. APC barsak epitel hücrelerinin büyümesinde önemli role sahip çok işlevli bir proteindir (58).

Lokalize bir epitel proliferasyonu ile başlayan süreç, artan displazi derecesinin eşlik ettiği küçük adenomların oluşumunun ardından bunların progresif olarak genişlemesiyle devam eder ve sonunda invazif kansere dönüşür (58).

Kolorektal kanserlerin kromozomal instabilitenin görülmediği geri kalan %15-20'sinde HNPCC için karakteristik olan genomik mikrosatellit instabilite görülür. Uyumsuzlukları onarma genlerinde mutasyonlar vardır. IBH zemininde gelişen karsinomlarda genellikle p53 geninde işlev kaybı mutasyonları vardır (14,58).

## **2.6 Klinik Bulgular**

Kolorektal adenokarsinomlar yıllarca klinik olarak sessiz kalabilir. Belirtiler aylar, hatta yıllar boyunca yavaş yavaş ortaya çıkar.

Erken evrede hastalar asemptomatiktir veya şüpheli karın ağrısı, meteorizm, barsak hareketlerinde değişiklik, rektal kanama yakınmaları olabilir (59).

Klinik bulgular genellikle tümörün büyüklüğüne ve yerleşimine bağlıdır. Sağ kolon tümörleri genellikle asemptomatiktir. Semptomatik hale geldiğinde kolon tıkanmasından ziyade, fark edilmeyen kronik kan kaybı ile oluşan demir eksikliği anemisi ve buna bağlı yorgunluk, halsizlik ve çarpıntı ile kendini göstermektedir (60).

Sol kolona yerleşen tümörlerde, sıklıkla barsak alışkanlığında değişiklik ve dışkılamayla taze renkli kanama yakınmaları ön plana çıkmaktadır. Özellikle alt kadranları tutan karın ağrıları kramp tarzında olup, barsak hareketleri ile birlikte artıp azalabilirler. Dışkılama sıklığı tıkanmaya yol açan tümörlerde azalırken, mukus salgılayan veya kanamaya yol açan tümörlerde artmaktadır (59).

Kolonik tıkanma, ileri evre tümörlerde ve özellikle de yaşlı hastalarda görülmektedir. Kolorektal kanserli hastalarda tam tıkanma %10'un altında tespit edilmektedir. Bu tablo acil tanıyı ve cerrahi tedaviyi gerektirmektedir (61).



Çok nadir olarak, kolon kanserlerinin ilk bulgusu, metastaz yaptığı organa ait klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır (60,62).

## **2.7 Tanı ve Takipte Kullanılan Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.7.1 Gaitada Gizli Kan**

Gaitada gizli kan (GGK) testinin bazı dezavantajları vardır. GGK testi genelde kanama yapmayan poliplerin taranmasında iyi bir seçenek değildir. Testin yüksek dereceli poliplerden çok, kansere karşı duyarlılığı daha fazladır. Ayrıca GGK testi pozitif çıkarsa yalancı pozitif sonuçları değerlendirmek gerekmektedir (63).

### **2.7.4 Kolonoskopi**

Kolorektal kanser tanısı koymak için kullanılan yöntemler adenomatöz polipler için uygulananların aynısıdır. Gaitada gizli kanı pozitif olan veya kolorektal kanser belirti ve bulgularını taşıyan hastalarda kullanılacak en önemli yöntem kolonoskopidir. Kolonoskopi herhangi bir boyuttaki kolorektal neoplazmların saptanması için radyolojik yöntemlere göre çok daha duyarlıdır. Bunun yanında eş zamanlı kanserlerin saptanmasında ve histolojik inceleme için doku örneği alınmasını sağlama avantajı vardır (24).

### **2.7.2 Karsinoembriyonik antijen (CEA)**

CEA, kolorektal tümörlerde kullanılan tümör belirteçidir. CEA kanda bulunan hücre yüzey glikoproteinidir ve kolorektal kanserin takibinde, erken nüks ve karaciğer metastazlarının saptanmasında kullanılan bilinen en iyi serolojik belirteçtir. Uzak metastazlı kişilerin %40'ında kan düzeyinde yükselme olmamasına rağmen, erken nüksleri saptamak amacıyla CEA taraması, ASCO tarafından önerilmektedir (24).

Karsinoembriyonik antijenin, klinikte kolorektal kanserler dışında akciğer, meme, mide ve pankreas kanserlerinde de değeri yükselmektedir (64,65). Biyolojik yarılanma ömrü 2-8 gün olup, postoperatif 6-8 haftada normal seviyelere iner (66).

Malignite dışında, sigara ve alkol kullanma alışkanlığı, mide, barsak, karaciğer ve akciğerin iyi huylu patolojilerinde de yükselebilmektedir. CEA, nonspesifik ve duyarlılığı çok az olduğu için kolorektal kanser taramasında kullanışlı değildir (24).

### **2.7.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Bilgisayarlı tomografi kolorektal tümör saptanan hastanın uzak metastazlarının tespiti, kitlenin komşu organlarla ilişkisi ve lenf nodlarının durumu hakkında bilgi vermektedir. Kolorektal kanserli hastaların histolojik sonuçlarıyla karşılaştırıldığında BT'nin sensitivitesi %60, spesifitesi %79 olarak bildirilmiştir (67).

## **2.8 Patoloji**

Kolon kanserlerinin büyük çoğunluğu (%95) adenokarsinomdur. Ayrıca skuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümörler, adenoskuamöz ve indifferansiye karsinomun yanı sıra nadiren sarkom ve lenfomalar gibi nonepitelyal tümörler de görülmektedir (68,69).

Gradlama, tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücresel dizilime göre yapılır. Histolojik grad prognostik değer olarak da kullanılır. Karsinomlar karışık diferansiyasyon yapılanması gösterdiğinde derecelendirme en az diferansiye bileşene göre yapılmalıdır (15,21).

Hastaların %15-20'si grad I ya da iyi diferansiye, %60-70'i grad II ya da orta diferansiye, %15-20'si ise grad III ya da az diferansiyedir. Kötü diferansiye olanlarda en azından bazı bez yapıları ve müsin üretimi izlenmelidir (69).

İyi diferansiye tümörler (Grad I): Tümörün %75'inden fazlası bez benzeri yapı içerir (15,21).

Orta derece diferansiye (Grad II): Tümörde bez benzeri yapı %25-75 oranındadır (15,21).

Kötü diferansiye tümörler (Grad III): Bez benzeri yapı %25'ten azdır (15,21).

Müsinöz adenokarsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar genellikle grad III'tür (70). Müsinöz karsinom kolorektal karsinomların %10-15'ini ve rektal kanserlerin %33'ünü oluşturur (15,71). DSÖ'ye göre müsinöz karsinom tanımlaması için tümörün %50'den fazlasının müsin içermesi gereklidir (70-72). Müsinöz karsinom en sık rektumda (%61,5) ve sigmoid kolonda (%15,3) gözlenir (73).

Taşlı yüzük hücreli karsinom genelde genç hastaları tutar. Kolorektal kanserin nadir bir tipidir (15,71). Kolorektal kanserlerin yaklaşık %1,1'ini oluşturur. Taşlı yüzük hücreli karsinomu olan hastalar, klasik adenokarsinoma göre tanı anında daha yaygın hastalık oluştururlar (15,71).

Histolojik gradın sağ kalıma etkisi olduğu belirlenmiştir (74).

## **2.9 Tümör Yayılımı ve Metastaz**

Kolorektal adenokarsinomlar; perinöral, lenfatik, venöz invazyon, direk ekstansiyon ile bitişik yapılara, ekilme ile periton ve serozal membranlara, implantasyon ile cerrahi yaralara ve anastomoz alanlarına yayılırlar (71,75).

Metastatik yayılım en sık bölgesel lenf nodları ve karaciğere olur. Diğer sık görülen metastaz bölgeleri; periton, akciğer ve overlerdir (14).

## **2.10 Evreleme**

Sağkalım, nüks ya da rekürens oluşumu için pek çok faktör tanımlanmış olmasına rağmen, prognostik önem açısından hiçbiri hastalığın evresini geçememiştir (76).

Kolorektal karsinom için çok sayıda evre şeması geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları Dukes sınıflaması, Astler-Coller sınıflaması ve TNM sınıflamasıdır.

Kolorektal kanserlerinin evrelemede Amerikan Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tümör, lenf nodu, metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla ortaya koyulan TNM sınıflaması ve evreleme sistemi daha ayrıntılı bir sınıflama olup, daha yaygın kabul görmekte ve uygulanmaktadır (77). Aşağıda TNM sınıflaması ve evrelemesi tablo şeklinde gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Kolon kanserinde TNM Sınıflaması

T: Primer Tümör Boyutu

TX	Primer tümörün olmaması
T0	Primer tümör için hiçbir kanıt yoktur
Tis	Karsinoma insitu ( intraepitelyal ve intramural)
T1	Tümör submukozayı invaze etmiş
T2	Tümör muskularis propriyayı invaze etmiş
T3	Tümör muskularis propriyadan geçerek subserozaya veya periton ile kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokuyu invaze etmiş
T4	Tümör diğer organları veya yapıları invaze etmiş veya viseral peritonu perforé etmiş

N: Rejyonel Lenf Nodu

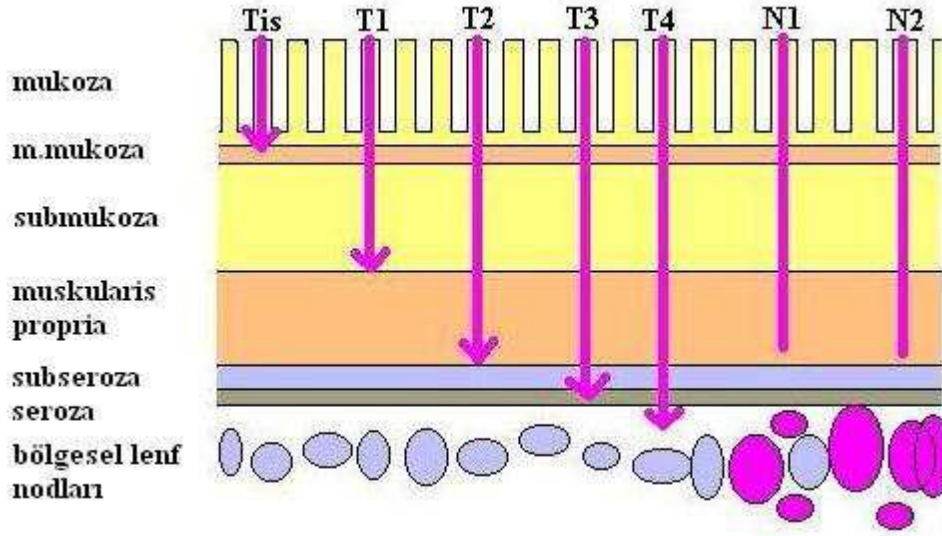
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz olmayan
N1	Perikolik veya perirektal lenf nodlarına 1- 3 metastaz
N2	Perikolik veya perirektal lenf nodlarına $\geq 4$ invazyon

M: Metastaz

MX	Metastaz varlığı değerlendirilememiş
M0	Uzak metastaz yoktur
M1	Metastaz vardır

Evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Evre 2	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Evre 3	Herhangi bir T	N1	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1



Şekil 1. TNM evreleme sisteminin şematik gösterimi (78).

## 2.11 Tedavi

### 2.11.1 Cerrahi Tedavi

Cerrahi, kolorektal kanserlerin tüm dünyada kabul edilen tek potansiyel olarak küratif tedavi şeklidir. Küratif cerrahide, tümör geniş sınırlarla çıkarılmalı ve maksimum bölgesel lenfadenektomi yapılmalı, patolojik değerlendirme için en az 12 lenf nodu çıkarılmalıdır. Laparoskopik kolektominin, evreleme ve tedavi yaklaşımı olarak açık kolektomiye eşit sonuç sağladığı görülmüştür. Ayrıca hastanede kalma süresi ve ağrı tedavisi kullanımı daha kısadır ve kozmetik sonuçları daha iyidir (26). Tümörün anatomik lokalizasyonuna göre rezeksiyon yapılır. Sağ ve sol kolon tümörlerinde sırasıyla sağ veya sol hemikolektomi, sigmoid kolon tümörleri için geniş sigmoid rezeksiyon yapılır (79,80).

Soliter akciğer ve karaciğer lezyonlarında küratif rezeksiyon yapılması doğru bir yaklaşımdır. Peritoneal yayılım, batında asit varlığı, çok sayıda hepatik metastaz varlığı ve çok sayıda pulmoner metastaz varlığında palyatif cerrahi tedavi yapılabilir (26). Karaciğerde sınırları belli tek veya birden fazla metastaz varlığında fokal cerrahi rezeksiyon veya kama rezeksiyonu yapılabilir. Bu yöntemle ileri derecede karaciğer hastalığı veya başka komorbiditeleri bulunmayan hastalarda %25-30 düzeyinde 5 yıllık sağ kalım oranları elde edilebilmektedir (24).

Soliter pulmoner metastazektomi için lezyon, tam rezeksiyona uygun olmalı, primer tümör de çıkarılmalıdır. Rezektabl ekstrapulmoner metastazlar pulmoner rezeksiyon için kontraendikasyon oluşturmaz (81).

Karaciğer ve akciğerde rezektabl metastaz gelişmiş olan seçilmiş hastaların %25-40'ında cerrahi küratiftir. Günümüzde kolon tümörlerinin rezektabilitesi %92, kür amaçlı yapılan operasyonlarda ölüm oranı %2'dir. Cerrahi sonrası 1. yıl içindeki endoskopik kontrol, olası cerrahi sınır nükslerinin saptanmasında önemlidir (79,80).

### **2.11.2 Radyoterapi**

Hem preoperatif hem de postoperatif tek başına radyoterapi ile yapılan birçok çalışmada sağ kalımda artış görülmemiştir. Radyoterapinin esas kullanımı rektum kanserindedir. Evre III rektum kanserlerinde standart tedavi, preoperatif 5-FU kemoterapisi ve radyoterapi, arkasından cerrahi ve adjuvan kemoterapidir (26).

Nüks açısından yüksek riskli kolon kanseri hastalarında yapılan retrospektif çalışmalarda, oluşan yan etkiler nedeniyle adjuvan radyoterapinin küratif rezeksiyon sonrası standart olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak uygun lokalizasyonda irrezektabl rezidüel hastalığı olanlarda hasta bazlı düşünülebileceği yönünde görüşler vardır (82).

### **2.11.3 Adjuvan Kemoterapi**

#### **2.11.3.1 Evre 0 kolon kanseri**

Lamina propriya invazyonu göstermeden mukozaya sınırlı hastalık vardır. Cerrahi, temiz sınırlar sağlanabilecek ise lokal eksizyon veya basit polipektomi; lokal eksizyona uygun olmayan geniş lezyonlarda ise kolon rezeksiyonu şeklinde yapılır. Adjuvan tedavi gereksizdir (83).

#### **2.11.3.2 Evre I kolon kanseri**

Lokalize kalma eğilimi nedeniyle yüksek kür oranı vardır (83). Bu evrede adjuvan tedaviye gerek yoktur (79).

### 2.11.3.3 Evre II kolon kanseri

Evre II kolon kanserinde adjuvan kemoterapi tartışmalıdır. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology), evre II kolon kanseri hastalarında adjuvan kemoterapinin rutin kullanımını önermemektedir (82,85). Lenf bezi tutulumu olmayan Evre II hastalıkta sadece cerrahi ile 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %75-80'dir. Bu gruba sistemik kemoterapi verildiğinde bu oran %4-8 artış göstermiştir (84).

Yapılan araştırmalar, nüks riski yüksek olan T4 tümör, kötü histolojik grad (Grad III) ya da müsinöz komponent içeren patoloji, peritümöral lenfovasküler tutulum, obstrüksiyon veya perforasyon görülen lezyonlar, cerrahi sınırların tümöre çok yakın oluşu, 12 reyonel lenf nodundan daha az sayıda örnekleme yapılmış olması gibi kötü prognostik göstergelere sahip hastalara adjuvan tedavi verilmesini desteklemektedir (86,87). Ancak bu konu halen tartışmalı ve açıklık kazanmamış olup, ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (83,85). NSABP araştırmacıları adjuvan tedaviyi savunmaktadır, çünkü NSABP'nin bir seri çalışmasında adjuvan tedavinin evre II hastalarda küçük ama sürekli bir yarar sağladığı gösterilmiştir. Bunun tersine, yaklaşık 1000 hastayı kapsayan 5 çalışmanın meta analizinde, evre II hastalarda adjuvan tedavi alanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı %82, almayanlarda %80 ve istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. QUASAR grubu tarafından, çalışmaya alınan 3200 hastadan 5-FU/Lökovorin tedavisi alan grupta, almayanlarla karşılaştırıldığında 5 yılda %3 sağ kalım avantajı gösterilmiştir. MOSAIC çalışmasındaki evre II hastalarda sağ kalım avantajı bulunmuştur. ASCO, evre II kolon kanserinde kemoterapinin rutin kullanılmasını önermemektedir (26).

Son yıllarda adjuvan kemoterapi ile ilgili bazı tartışmalar gündeme gelmektedir. Mikrosatellit instabilite (MSI) denen ve DNA onarım genini eksprese eden proteinde eksiklik ile tanımlanan kolon tümörlerinde (deficient MMR), 5-FU'ya karşı direnç mevcuttur. Bu tümörlerde sağ kalım %80 olduğu için adjuvan tedavi gerekmemektedir. Son çalışmalarda MMR değerinin prognostik ve prediktif bir faktör olarak tanımlanması düşünülmekte, özellikle Evre II tümörlerde MMR tayini yapılması, negatif çıkarsa (deficient MMR) 5-FU bazlı tedavi uygulanmaması önerilmektedir. Genetik eksikliği olmayan (proficient MMR) bir hastada, sağ kalım %56 civarındadır; erken evre tümör ihtimali olduğunda dahi bu gruba mutlaka adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır (88).

#### **2.11.3.4 Evre III kolon kanseri:**

Tümör nüksünü önlemek ve hastalıksız sağ kalımı uzatmak için, rejyonel lenf nodu tutulumu olan hastaların tümüne 6 ay süreyle sistemik kemoterapi uygulanmaktadır. Tedavi seçenekleri: 5FU/Lökovorin/Oksaliplatin, tek ilaç Capesitabine veya 5-FU/LV kombinasyonudur. Bu konuda ilk kapsamlı çalışma MOSAIC çalışmasıdır. 2500 kişide (Evre II/III) adjuvan tedavi sonuçları 60 aylık takip ile incelenmiş ve Evre III'te en etkili 4 yıllık hastalıksız sağ kalımı %69,7 oranı ile oxaliplatin ve 5-FU/LV infüzyonunu içeren FOLFOX-4 rejimi sağlamıştır. MOSAIC çalışması ile FOLFOX-4 rejimi rezeke evre III kolon kanseri hastalarında standart tedavi haline gelmiştir (89).

NSABP çalışmasında, Evre II ve III içeren 2400 hastada 5-FU/LV ve FLOX (haftalık bolus FU/LV ve Oksaliplatin) etkisini karşılaştırmıştır. FLOX tedavisi 5-FU/LV'ye göre sağ kalım avantajı göstermektedir. FLOX tedavisi ile 5 yıllık sağ kalım %76,5 iken, FU/LV tedavisi ile 5 yıllık sağ kalım %71,6 bulunmuştur (90,91).

Çok merkezli bir çalışmada ise evre III kolon kanserli hastalarda oral kullanılan Capesitabin ile standart 5-FU/Lökovorin rejimi karşılaştırmıştır. Çalışma sonucu her iki koldaki ilaçların eşit etkinlikte olduğunu göstermiştir (92).

#### **2.11.2.5 Evre IV kolon kanseri**

Evre IV kolon kanserli hastaların tedavisi hastalığın lokalizasyonuna bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Yalnız karaciğer veya soliter akciğer metastazı olanlarda cerrahi, tek potansiyel küratif tedavi seçeneğidir (79,83). Sınırlı sayıda lezyon, yeterli karaciğer fonksiyonu ve ana vasküler yapılardan uzak olması durumlarında karaciğer metastazları rezeke edilebilir kabul edilmektedir. Cerrahi sınırın negatif olması durumunda 5 yıllık yaşam süresinin %25-40 olması sağlanabilmektedir (79). Metastatik kolon kanseri için 5-FU, Kapesitabine, İrinotekan, Oksaliplatin ile bu ilaçların kombinasyonları standart olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Bevasizumab, Cetuksimab, Panitumumab hedefe yönelik ajanlar olarak onaylanmış ve aktif olarak kullanılan ilaçlardır. ABD'de onkologların çoğu, birinci basamak tedavide FOLFOX ya da FOLFİRİ (irinotekan, 5-FU/LV) ile birlikte bevacizumab başlama eğilimindedirler. 2 rejimin yan etki profili farklıdır. FOLFOX daha çok nötropeni ve nöropatiye neden olurken, FOLFİRİ daha çok gastrointestinal yan etki ve alopesiye neden olur (26).



## **2.12 Prognoz**

Kolorektal karsinomlu hastalarda küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %40-60 arasındadır. Reküransların %70'i ilk 2 yılda, %90'ı ise ilk 5 yılda meydana gelir (74,93).

Uzak metastaz saptandıktan sonra ortalama sağ kalım süresi tedavi almayan hastalarda 6-9 ay arasındadır. Günümüzde yeni kullanıma giren kemoterapötik ve hedefe yönelik tedavi uygulamaları ile ortalama sağ kalım süreleri 2,5 yılı aşmış bulunmaktadır (74,93).

Kolorektal kanser prognozunu birçok faktör etkilemektedir. Kolon kanserinde klinikopatolojik prognostik faktörler aşağıda sıralanmıştır.

### **2.12.1 Evre**

En önemli prognostik faktör tümörün evresidir (71,94).

Evrelere göre 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında evre I için %99, evre II için %85, evre III için %67 ve evre IV için %14'tür (74,83).

### **2.12.2 Yaş**

Kolon kanserinde gençler, özellikle çocuklar ile çok yaşlılar kötü prognozludur. Bunda yaşlılara göre daha ileri evrede tanı konulabiliyor olması önemli bir etkidir. Genç hastalarda yüksek gradlı tümör oranı %53 civarında iken; yaşlılarda bu oran %20 idi. Ayrıca, aynı evredeki hastalarda bile prognoz, gençlerde yaşlılardan daha kötüdür (22).

Çok yaşlı hastalarda ise sıklıkla acil yaklaşımlar uygulandığından yüksek mortalite oranı vardır. 40 yaş altındaki hastalar yaşlı hastalardan daha iyi prognozludur (15).

### **2.12.3 Cinsiyet**

Birçok çalışmada prognozun kadınlarda erkeklerden daha iyi olduğu görülmüştür. Bunun nedeni kesin olarak belirlenmiş değildir (95).

#### **2.12.4 Serum CEA Düzeyi**

Sigara içmeyen sağlıklı bireylerde CEA düzeyi 5 ng/ml'nin altındadır (96). CEA seviyesinin >5 ng/ml olması prognozla ters ilişkilidir ve tümörün evresinden bağımsızdır (97). Yalancı pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle tanı veya tarama amacıyla kullanılamaz. Kolon kanserinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve nükslerin belirlenmesinde kullanılır. Tedavinin başlangıcında ve aktif tedavi süresince 2-3 ayda bir ölçülmektedir (96,98).

Kolorektal kanserde güvenilir prognostik ya da prediktif başka hiçbir serum markırı kanıtlanmamıştır. Pankreas kanserinde yaygın olarak kullanılan CA19-9'un rutin kolorektal kanser tedavisi ve izleminde rolü yoktur (24).

#### **2.12.5 Tümör Lokalizasyonu**

Sol kolon veya sağ kolon tümörlerinin daha iyi prognoza sahip olabileceğini bildiren çeşitli çalışmalar varsa da; primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olduğu konusu kesinlik kazanmamıştır (99).

#### **2.12.6 Lokal Yayılım**

Polipte insidental olarak yakalanmış fokal mikroskopik karsinomda, tümör mukoza ve submukozaya sınırlı olduğundan prognoz çok iyidir. Tümör, serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf bezlerini tuttuğunda prognoz kötüleşir (14,74).

#### **2.12.7 Obstrüksiyon**

Bazı çalışmalarda obstrüksiyon, bağımsız kötü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Obstrüksiyonun etkisi sağ kolonda olduğu zaman daha belirgindir. Çıkan kolonun tamamen bloke olması için tümör boyutunun daha büyük olması gereklidir ve inen kolonda yerleşen tümörlere kıyasla, büyümek ve yayılmak için daha uzun zamana ihtiyaç vardır (100).

#### **2.12.8 Perforasyon**

Tümörün barsak duvarına yaygın invazyonu neticesinde perforasyon geliştiğinde, prognoz kötüdür. Peritoneal kaviteye serbest perforasyon olduğunda kür sağlanamamaktadır, çünkü barsak lümeninden periton yüzeyine tümör hücreleri implante olmaktadır (74,79).

### **2.12.9 Vasküler İnvazyon**

Vasküler invazyon varlığında, 5 yıllık sağ kalım süresinde belirgin azalma olduğu öne sürülmüştür. Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte, ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir (74,101).

### **2.12.10 Perinöral İnvazyon**

Perinöral invazyon, genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve azalmış sağ kalım ile birlikte. Diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir (74,99).

### **2.12.11 Tümör Patolojisi**

Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiyasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Histolojik grad arttıkça ve diferansiyasyon azaldıkça prognoz azalmaktadır (68,101). Ancak mikroskopinin skorlanmasında önemli bir subjektiflik mevcuttur ve grad belirlenmesi için hiçbir kriter evrensel olarak kabul edilmemiştir (102). Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlara göre kötü prognozludur (68,101).

### **2.12.12 Nöroendokrin Hücre Varlığı**

Adenokarsinomlarda nöroendokrin hücre varlığının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (13).

### **2.12.13 Lenf Nodu Tutulumu**

Tümör lenf nodlarına yayıldığında 5 yıllık sağ kalım oranı belirgin bir şekilde düşmektedir (71). Tutulan lenf bezi sayısının fazla olması, bunların mezenter damar köklerinde olması veya perikapsüler yayılım bulunması kötü prognoz göstergesidir. 4'ten az lenf nodu tutulanlarda 5 yıllık sağ kalım %44 iken, daha fazla lenf nodu tutulan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %6'dır (99,101).

İmmunhistokimyasal ya da moleküler tekniklerle tespit edilen mikro metastazlar da kötü prognozla ilişkilendirilmekle birlikte bu konu halen tartışmalıdır (74).

#### **2.12.14 Tümör apı**

alışmalar kolorektal kanserde primer tümör byklgnn prognostik bir önem taşımadığını göstermiştir. Tümör byklg ile 5 yıllık sağ kalım arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir (101).

#### **2.12.15 Cerrahi Sınırlar**

Cerrahi sınırlarda tümör varlığı prognozda çok önemlidir (15,103). Rektal tümörler genellikle makroskopik olarak normal dokuya benzediğinden, kısa cerrahi sınırla çıkarılabilmektedir. Fakat lokal tekrar ihtimali fazladır (15).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya, evre II kolon kanseri nedeniyle Ocak 2006- Aralık 2011 tarihleri arasında opere edilmiş olup Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Bu tarihler arasında 637 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2012/79 no'lu 16.9.13 tarihli)

Bu hastaların içinde, tanı anında Evre II olan 116 kolorektal kanserli hasta tespit edildi. 116 kolorektal kanser hastasının 37'sinin rektum kanseri olduğu görüldü. Rektum kanseri ayrı bir antite olup tedavisinde radyoterapi, neoadjuvan tedavi çeşitleri kullanıldığından, geriye kalan 79 evre II kolon kanserli hastanın dosya verileri son analizde değerlendirmeye alındı.

Hastaların, tanı anındaki yaş, cinsiyet, medyan takip süreleri, komorbid hastalık varlığı, başvuruda obstrüksiyon veya perforasyon durumu, operasyon tarihi, operasyonun tipi, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, tümör gradı ve diferansiyasyonu, tümörde lenfovasküler veya perinöral invazyon varlığı, tümörün cerrahi sınırdaki devamlılığı, çıkarılan pozitif reyonel lenf nodu sayısı, preoperatif CEA tümör belirtecinin kandaki düzeyi ve adjuvan kemoterapi alıp almadıkları incelendi. Hastalar kemoterapi almışlar ise, kemoterapinin tipi, uygulanan kür sayısı değerlendirilmek üzere kaydedildi.

Yaşayan hastaların son durumları yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlenmiştir. Hastaların exitus olup olmadıkları bilgisi nüfus müdürlüğünden kesin olarak tespit edilmiştir. Son kontrol tarihleri 6 aydan fazla olan hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları (nüks, genel sağlık durumu, kemoterapi alıp almadığı) hakkında bilgi alınmıştır. Hastaların son durumlarının belirlendiği tarih 1.7.2012'dir.

Evre II hastalığı olup kötü prognostik faktör tespit edilen ve primer hekim tarafından kemoterapi almaya genel sağlık durumu açısından uygun görülen hastalara, adjuvan olarak 5-florourasil ve folinik asit içeren FUFA rejimi (folinik asit 20 mg/m<sup>2</sup> ve 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> 28 günde bir 5 gün, 6 kür olarak) planlandığı ve hastaların bu tedavileri büyük ölçüde tamamladığı görülmüştür.

Çalışmada kötü prognostik faktörler; T4 tümör boyutu, az diferansiye histoloji veya müsinöz komponent, lenfovasküler veya perinöral invazyon, barsak obstrüksiyonu veya perforasyonu, yetersiz lenf nodu diseksiyonu, yüksek preoperatif CEA düzeyi ve pozitif cerrahi sınır olmak üzere 7 faktör olarak değerlendirilmiştir. Ancak patoloji raporunda cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı olduğu belirtilen kolon kanseri hastası olmadığından, bu risk faktörü çalışmamızda sağ kalım karşılaştırmalarında değerlendirilememiştir.

79 hasta öncelikle, risk faktörü dikkate alınmadan; kemoterapi verilen (33 hasta) ve kemoterapi verilmeyen (46 hasta) olarak 2 gruba ayrılarak bu hastaların sağ kalım süreleri araştırılmıştır. Ayrıca kemoterapi verilmeyen gruptan 8 hastada; komorbid hastalık, ek malignite ve ileri yaş nedeniyle kemoterapi almayıp altta yatan hastalığa bağlı kısa zamanda exitus veya ek maligniteye bağlı nüks (6 aydan kısa sürede) görüldüğünden, bu hastalar yüksek risk faktörlerinin sağ kalım üzerine etkisi değerlendirilirken çalışma dışında tutulmuştur. Geriye kalan 71 hastanın hepsinin tümör gradı, çıkarılan lenf nodu sayısı, perforasyon veya obstrüksiyon nedeni ile cerrahi alıp almadığı bilinmektedir. 64 hastanın diferansiyasyon durumu patoloji raporunda belirtilmiştir. Hastaların çoğunda patoloji raporunda perinöral ve vasküler invazyon değerlendirmesi belirtilmemiştir. Hastaların çoğunda preoperatif CEA düzeyi bakılmamıştır.

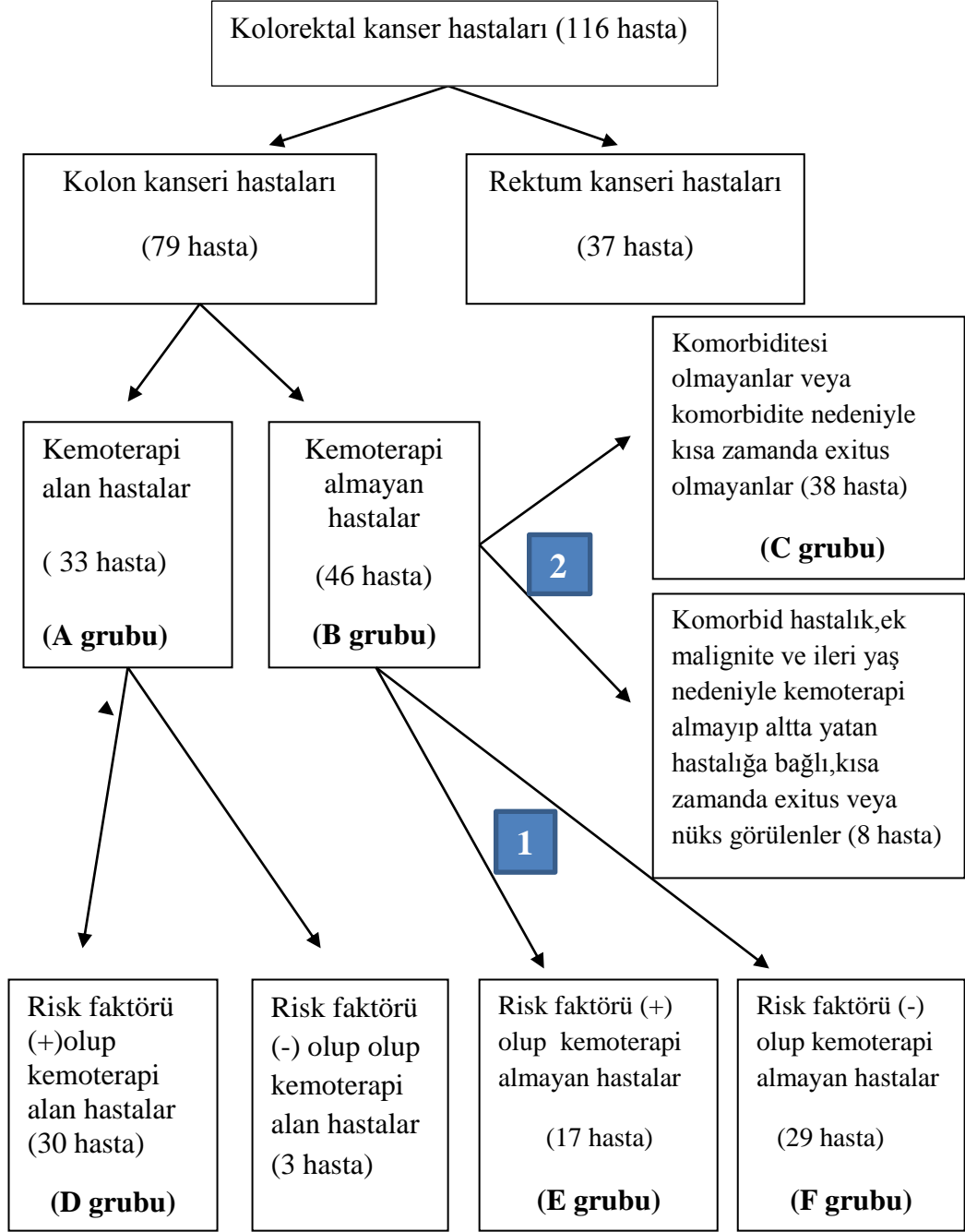
Çalışmamızda kötü risk faktörlerinden en az 1 tanesine sahip olan hastalar yüksek riskli grup olarak değerlendirilerek verilen kemoterapinin, bu hastaların toplam sağ kalımı üzerine etkisinin araştırılması planlanmıştır. Kemoterapinin etkinliğini göstermek için hastalar yeniden gruplandırılmıştır. 79 evre II kolon kanserli hastadan kemoterapi alan hasta sayısı 33 idi. Ancak bu hastaların hepsi 6 risk faktöründen en az birine sahip hastalardan oluşmamaktaydı. 3 hastanın hiçbir risk faktörü olmadığı halde, kemoterapi aldığı görülerek doğru bir karşılaştırma için kemoterapi kolunda hasta sayısı, bu hastalar ayrılarak 30 hasta olarak değerlendirilmiştir. Kemoterapi almayan hasta sayısı 46 idi. Ancak kemoterapi almayan hastaların bir bölümünün en az 1 risk faktörüne sahip olmasına rağmen; ileri yaş, genel sağlık durumu, komorbid hastalıklar, hekim öngörüsü veya hasta istememesi gibi nedenlerle poliklinik değerlendirmesi sonrası kemoterapi verilmeden takip edildiği görülmüştür. Bu nedenle 46 hasta; belirtilen risk faktörlerinden en az

birine sahip olup ileri yaş ve komorbid hastalıklar ve hekim tercihine bağı olarak kemoterapi verilmeyen grup (17 hasta) ve risk faktörlerinin hiçbirine sahip olmayıp kemoterapi verilmeyen grup (29 hasta) olarak 2 'ye ayrıldı.

Kemoterapinin etkinliğini objektif olarak gösterebilmek için ayrıca 2 karşılaştırma yapıldı. 1. karşılaştırmada, risk faktörü olan hastalardan; kemoterapi alanlarla (30 hasta), almayanlar (17 hasta) sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Böylelikle risk faktörü olan hastalarda kemoterapinin etkisi araştırıldı. Ancak kemoterapi almayan hastalar içinde ek maligniteli ileri yaşlı hastalar mevcuttu. Yani 2 grup arasında kolon kanseri dışında mortalite sebebi olabilecek durumlar açısından eşit dağılım yoktu. Bu nedenle 2. karşılaştırma yapıldı. 2. karşılaştırmada; risk faktörü olup kemoterapi alan hastalarla (30 hasta), risk faktörü olmayıp kemoterapi almayan hastalar (29 hasta) karşılaştırıldı. Bu iki grup içinde ek maligniteli veya ileri yaş nedeniyle kemoterapi verilemeyecek durumda olan hastalar yoktu ve bu nedenle eşit dağılım söz konusuydu.

Hastaların özelliklerine göre yapılan sınıflama aşağıda şematize edilmiştir.

Kemoterapi almayan hastalar, risk faktörüne göre 1 nolu kolda, komorbiditeye bağlı kısa zamanda exitus veya nüks olup olmamasına göre 2 nolu kolda 2'ye ayrılmıştır.



**Şekil 2.** Kolorektal kanserli hastaların çeşitli özelliklerine göre yapılan alt gruplandırmalar



Evre II kolon kanserli hastalar kemoterapinin etkinliği değerlendirilirken, genel sağ kalım açısından 4 farklı Şekilde karŐılaŐtırılmıŐtır:

1. Adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastaların karşılaştırılması (A ve B grupları arasındaki karşılaştırma)

2. Hastaların risk faktörü ve kemoterapi durumu birlikte değerlendirilerek yapılan değerlendirme ile oluşturulan 3 grubun karşılaştırılması ( A, E ve F grupları arasındaki karşılaştırma)

3. Risk faktörü olup kemoterapi alan hastalarla, risk faktörü olup kemoterapi almayan hastaların karşılaştırılması ( D ve E grupları arasındaki karşılaştırma)

4. Risk faktörü olup kemoterapi alan hastalarla, risk faktörü olmayıp kemoterapi almayan hastaların karşılaştırılması ( D ve F grupları arasındaki karşılaştırma)

### **3.2 İstatiksel Yöntemler**

Genel sağ kalım süresi (GSK), tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak tanımlanmıştır. Gruplar arası homojenite karŐılaŐtırmaları Fisher'in ki-kare testi ile, genel sağ kalım analizi ise Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıŐtır. Sağkalım eğrilerinin karŐılaŐtırmaları Log-rank testi ile yapılmıŐtır. Güvenirlik aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değerini <0,05 olarak kabul edilmiŐtır. İstatistiksel analizler 'Statistica' paket programı kullanılarak yapılmıŐtır.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Kemoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesi

#### 4.1.1 Evre II kolorektal kanser hastalarının risk faktörü ve kemoterapi durumu birlikte değerlendirilerek, 3 gruba ayrılarak yapılan değerlendirme

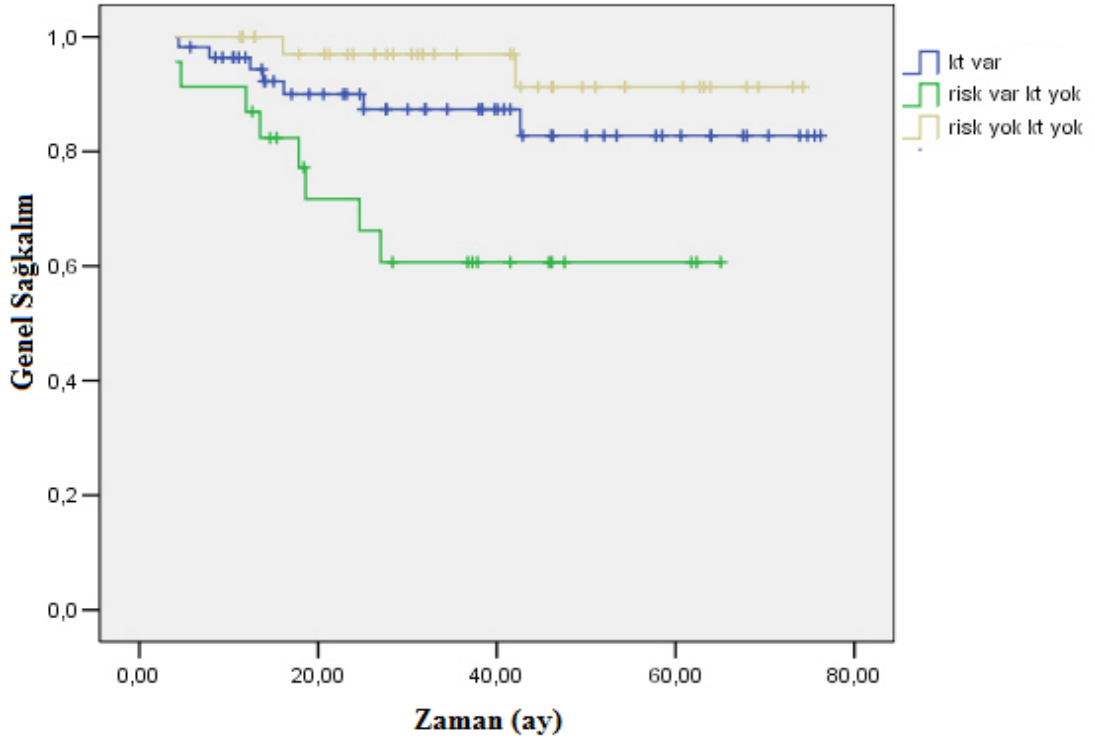
Bu değerlendirmeye tüm kolorektal kanserli hastalar dahil edildi. Hastalar 3 gruba ayrıldı:

1. 6 risk faktörünün hiçbirine sahip olmadan kemoterapi verilmeyen grup (37 hasta),
2. Risk faktörlerinden birine sahip olduğu halde ileri yaş ve komorbid hastalıklar ve hekim tercihinin bağlı olarak kemoterapi verilmeyen grup (23 hasta) ve
3. Kemoterapi verilen grup (56 hasta).

Bu değerlendirmeye göre aşağıda tablo 3'te ve şekil 3'te de görüldüğü üzere, yüksek risk faktörlerinden herhangi birine sahip olmasına rağmen çeşitli nedenlerle kemoterapi almayan grubun genel sağ kalımı belirgin olarak düşüktü ( $p<0,05$ ).

**Tablo 3.** Kolorektal kanserde risk faktörü ve kemoterapi durumuna göre sağ kalım analizi

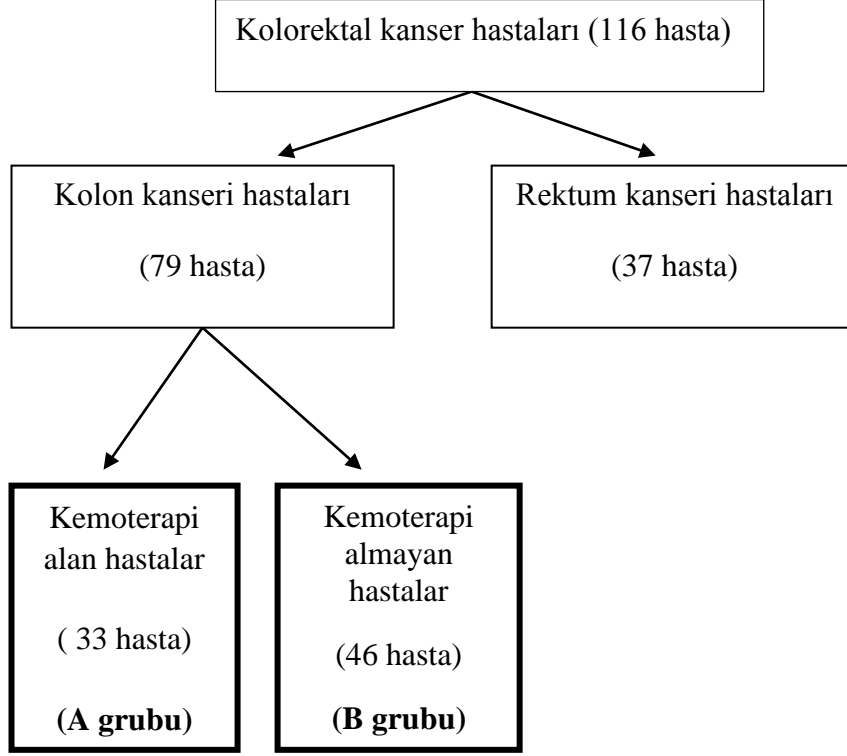
Adjuvan kemoterapi (KT) aldı mı?	Toplam Hasta	Ex	G.Sağkalım Yüzdesi	5 yıllık sağ kalım	Ortalama takip (ay)
Risk olmayıp KT almayan grup	37	2	%94,6	%91,3	70,6±2,4
Risk olup KT almayan grup	23	8	%65,2	%60,7	45,7±5,4
KT alan grup	56	7	%87,5	%82,8	66,8±3,2
Toplam	116	17	%85,3		65,7±2,3



**Şekil 3.** Kolorektal kanserde risk faktörü ve kemoterapi durumuna göre sağ kalım grafiği

#### 4.1.2 Evre II kolon kanseri hastalarından, adjuvan kemoterapi alan ve almayanların genel sağ kalımlarının karşılaştırılması (A ve B gruplarının karşılaştırılması)

Bu değerlendirmede hastalar aşağıda şekil 4'te görüldüğü üzere, kemoterapi alan (A grubu- 33 hasta) ve almayan (B grubu- 46 hasta) hastalar olarak 2' ye ayrıldı.

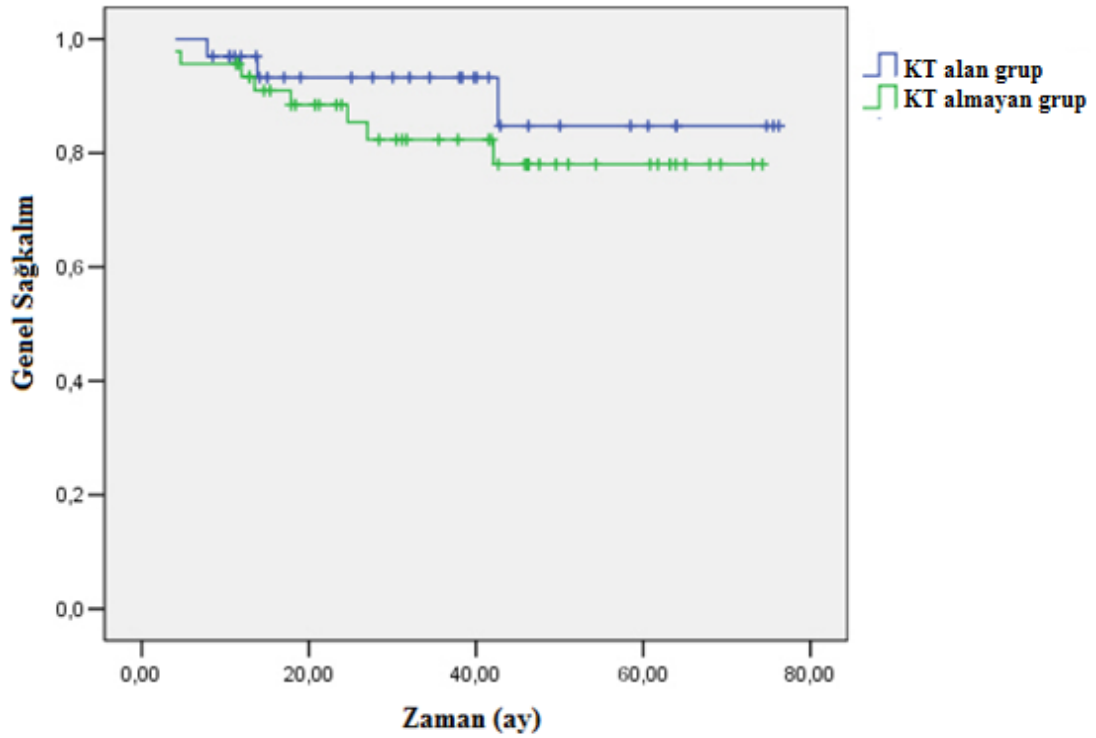


Şekil 4. Adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastaların karşılaştırılması

Aşağıda tablo 4'te ve şekil 5'te görüleceği üzere kemoterapi alan ve almayan grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,653$ ). Kemoterapi alan hastalarda exitus oranı %9,1 almayan hastalarda %17,4 idi. 5 yıllık sağ kalım oranı kemoterapi alanlarda %82,8  $\pm$  6,4 almayanlarda %79,3  $\pm$  6,1 idi. Toplam 11 exitus olup, exitus oranı %13,9 idi.

**Tablo 4.** Evre II kolon kanseri hastalarında adjuvan kemoterapi durumuna göre sağ kalım analizi

Adjuvan KT aldı mı?	Toplam Hasta	Ex	G.Sağkalım Yüzdesi	5 yıllık sağ kalım	Ortalama takip(ay)
KT alan hasta (A grubu)	46	8	% 82,6	%79,3 ± 6,1	62,5 ±3,7
KT almayan hasta (B grubu)	33	3	% 90,9	%82,8 ± 6,4	68,9 ±3,9
Toplam	79	11	% 86,1		66,1 ±2,7

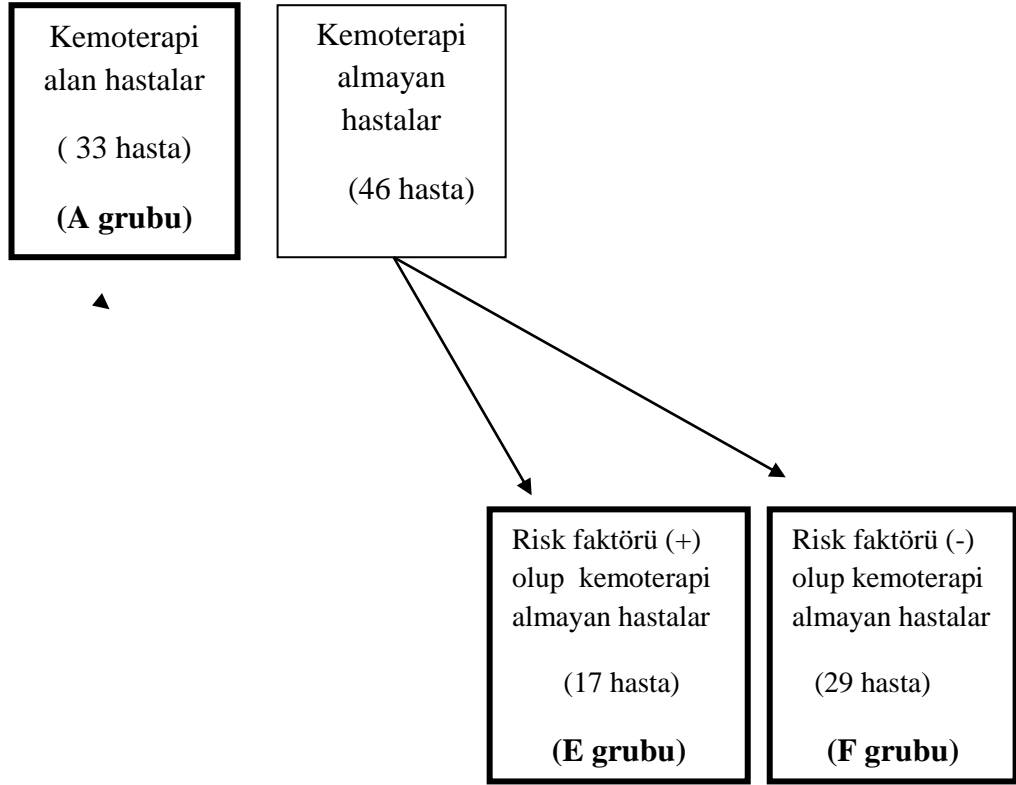


**Şekil 5.** Adjuvan kemoterapi alan ve almayan evre II kolon kanseri hastalarının genel sağ kalım grafiği

#### 4.1.3 Evre II kolon kanseri hastalarının risk faktörü ve kemoterapi durumu birlikte değerlendirilerek yapılan değerlendirme ile 3 gruplu sağ kalım karşılaştırması (A, E ve F gruplarının karşılaştırılması)

Bu değerlendirmede hastalar aşağıda görüldüğü üzere 3 gruba ayrıldı:

1. Kemoterapi verilen grup (A grubu-33 hasta)
2. Risk faktörlerinden birine sahip olduğu halde, ileri yaş, komorbid hastalıklar ve hekim tercihinin bağlı olarak kemoterapi verilmeyen grup (E grubu-17 hasta) ve
3. 6 risk faktörünün hiçbirine sahip olmayıp kemoterapi verilmeyen grup (F grubu-29 hasta).

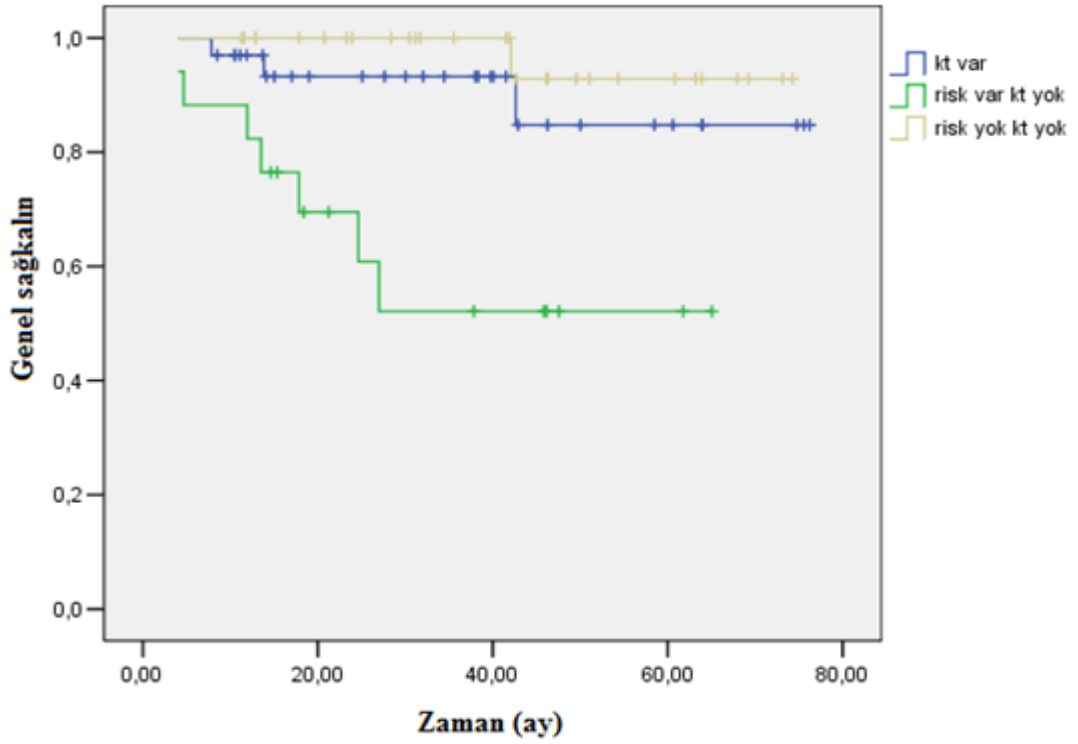


**Şekil 6.** Hastaların risk faktörü ve kemoterapi durumu birlikte değerlendirilerek yapılan değerlendirme ile oluşturulan 3 grubun gösterimi (A, E ve F grupları)

Aşağıda tablo 5 ve şekil 7’de görüleceği üzere, yapılan analize göre yüksek risk faktörlerinden herhangi birine sahip olmasına rağmen, çeşitli nedenlerle kemoterapi almayan grubun genel sağ kalımı anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0,05$ ). Risk faktörü olup kemoterapi almayan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %  $52,1 \pm 13,7$  idi. 6 risk faktörünün hiçbirine sahip olmadan kemoterapi verilmeyen grup en yüksek 5 yıllık sağ kalım oranına sahipti (%  $92,9 \pm 6,9$ ).

**Tablo 5.** Risk faktörü ve kemoterapi durumuna göre sağ kalım analizi

Adjuvan kemoterapi (KT) aldı mı?	Hasta sayısı	Ex	G.Sağkalım Yüzdesi	5 yıllık Sağkalım	Ortalama takip (ay)
KT alan grup (A grubu)	33	3	% 90,9	% 84,8 ±9,1	68,9 ±3,9
Riski olup KT almayan grup (E grubu)	17	7	% 58,8	% 52,1 ±13,7	41,6 ±6,6
Riski olmayıp KT almayan grup (F grubu)	29	1	% 96,6	% 92,9 ±6,9	71,9 ±2,2
Toplam	79	11	% 86,1		66,1 ±2,7

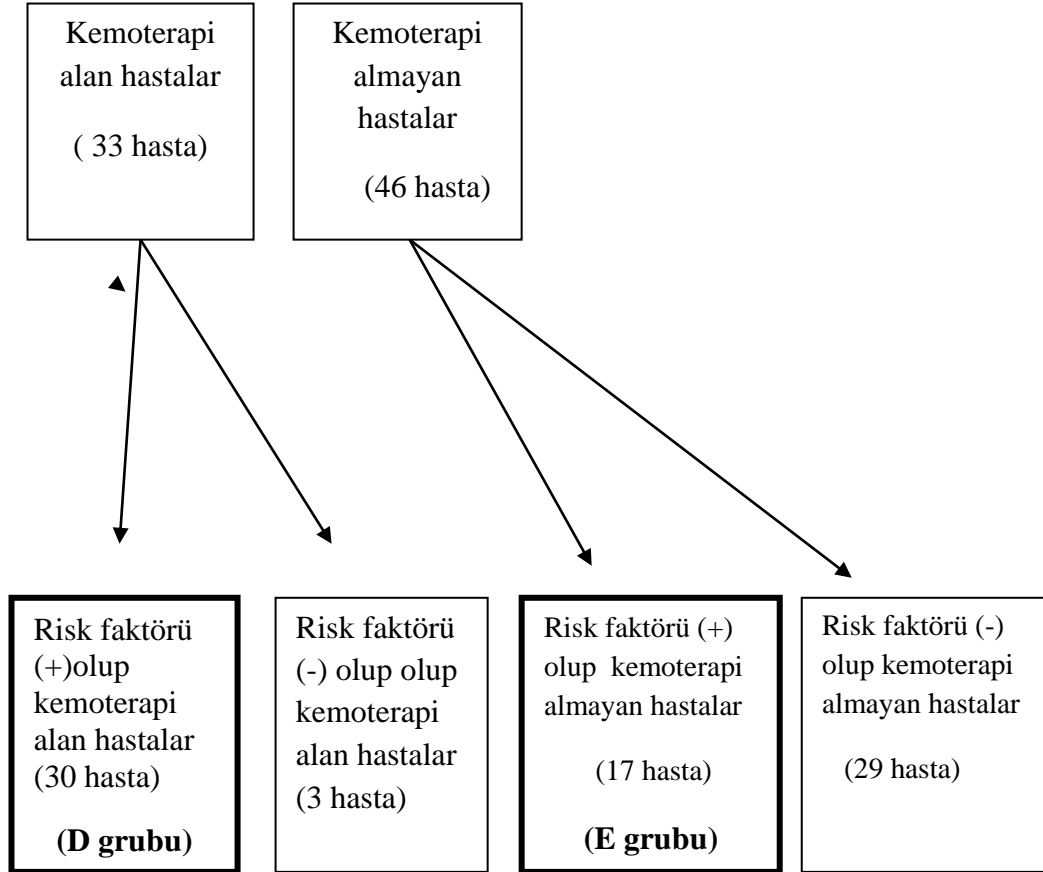


**Şekil 7.** Risk faktörü ve kemoterapi durumuna göre hastaların sağ kalım analizi

#### 4.1.4 Risk faktörü olup kemoterapi alan hastalarla risk faktörü olup kemoterapi almayan hastaların karşılaştırılması (D ve E gruplarının karşılaştırılması)

Bu değerlendirmede hastalar risk faktörü olan hastalardı. Bu hastalar aşağıda şekil 8’de gösterildiği gibi 2 gruba ayrıldı:

1. Risk faktörü olup kemoterapi alan hastalar (D grubu- 30 hasta)
2. Risk faktörü olup kemoterapi almayan hastalar (E grubu- 17 hasta)



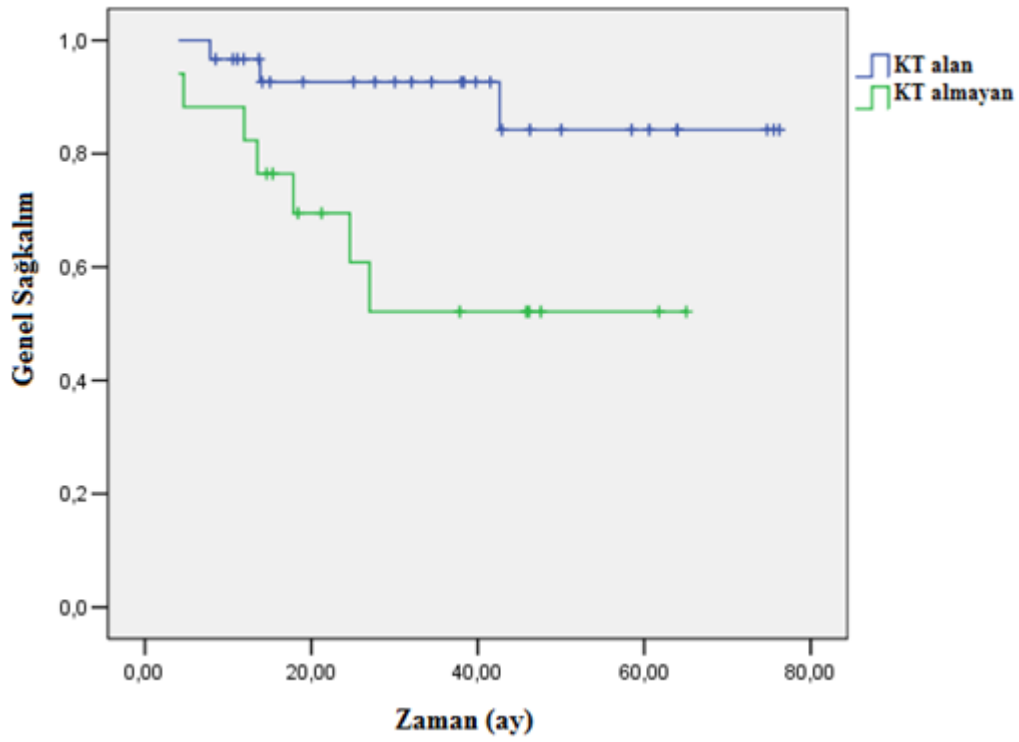
**Şekil 8.** Risk faktörü olup kemoterapi alan hastalarla, risk faktörü olup kemoterapi almayan hastaların gösterimi

Bu değerlendirmeye göre, aşağıda tablo 6 ve şekil 9’da görüleceği üzere, risk faktörü olup kemoterapi alan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %84,2±9,2 idi. Risk faktörü olup kemoterapi almayan hastaların genel sağ kalım oranı %52,1±13,7 idi. 2 grup arasında genel sağ kalım açısından anlamlı fark mevcuttu (p=0,014).



**Tablo 6.** Risk faktörü olan hastaların kemoterapi durumuna göre sağ kalım analizi

	Hasta sayısı	Ex	G.Sağkalım Yüzdesi	5 yıllık sağ kalım	Ortalama takip(ay)
1.Risk(+) kemoterapi(+) (D grubu)	30	3	%90	% 84,2±9,2	68,6±4,1
2.Risk(+) kemoterapi(-) (E grubu)	17	7	%58,8	% 52,1±13,7	41,6±6,6
Toplam	47	10	%78,7		60,9±4,2

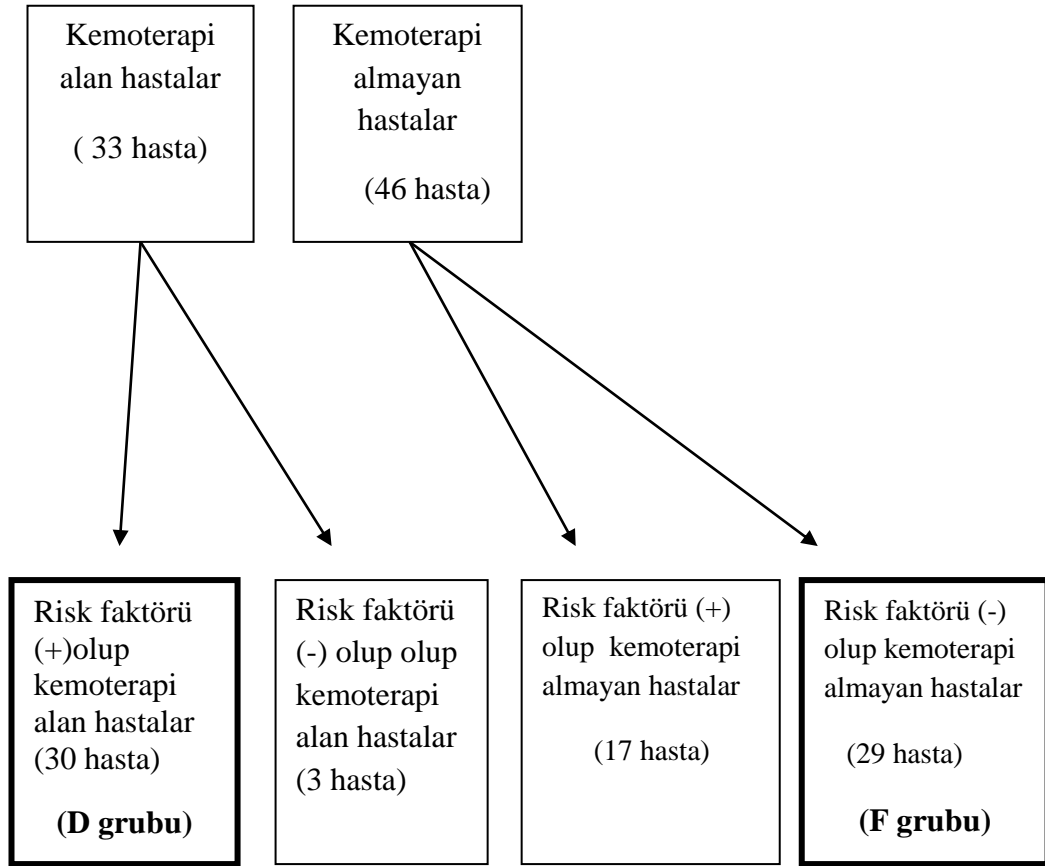


**Şekil 9.** Risk faktörü olan hastaların, kemoterapi durumuna göre sağ kalım analizi

#### 4.1.5 Risk faktörü olmayıp kemoterapi almayan hastalarla, risk faktörü olup kemoterapi alan hastaların sağ kalım karşılaştırması (D ve F grupları)

Bu değerlendirmeye göre hastalar aşağıda şekil 10’da gösterildiği gibi 2 gruba ayrıldı. Böylelikle kemoterapinin, kötü risk faktörüne sahip hastalarda sağ kalım üzerine olan etkisi doğru olarak gösterilebilecekti.

1. Risk faktörü olup kemoterapi alanlar (D grubu- 30 hasta)
2. Risk faktörü olmayıp kemoterapi almayanlar (F grubu- 29 hasta)



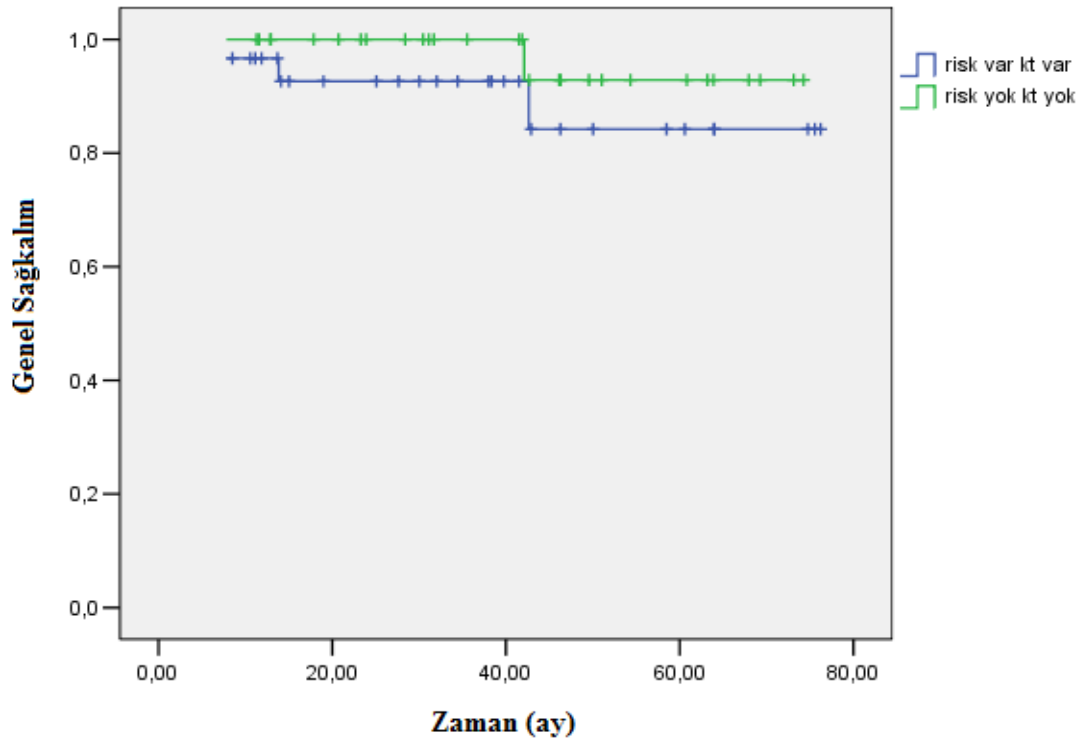
**Şekil 10.** Risk faktörü olup kemoterapi alan hastalarla risk faktörü olmayıp kemoterapi almayan hastaların gösterimi

Yapılan değerlendirmede aşağıda tablo 7 ve şekil 11’de görüldüğü üzere, 2 grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,269$ ). Ancak risk faktörü olmayıp kemoterapi almayan grupta, 5 yıllık sağ kalım oranı biraz daha yüksekti ( $\%92,9 \pm 6,9$ ). Risk faktörü olup kemoterapi alan grupta ise  $\%84,2 \pm 9,2$  idi.

Ayrıca 2 grup arasında homojen dağılımı göstermek için yapılan değerlendirmede (tablo şeklinde gösterilmedi), 2 grubun yaş dağılımında fark mevcuttu ( $p=0,01$ ). D grubunda ortalama tanı yaşı 62,5 iken, F grubunda 53 idi. D grubunda erkek oranı % 70 iken F grubunda % 51,7 idi. Medyan takip süreleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,375$ ).

**Tablo 7.** Yüksek risk durumu olup kemoterapi alan ve yüksek risk durumu olmayıp kemoterapi almayan evre II kolon kanseri hastalarının sağ kalım analizi

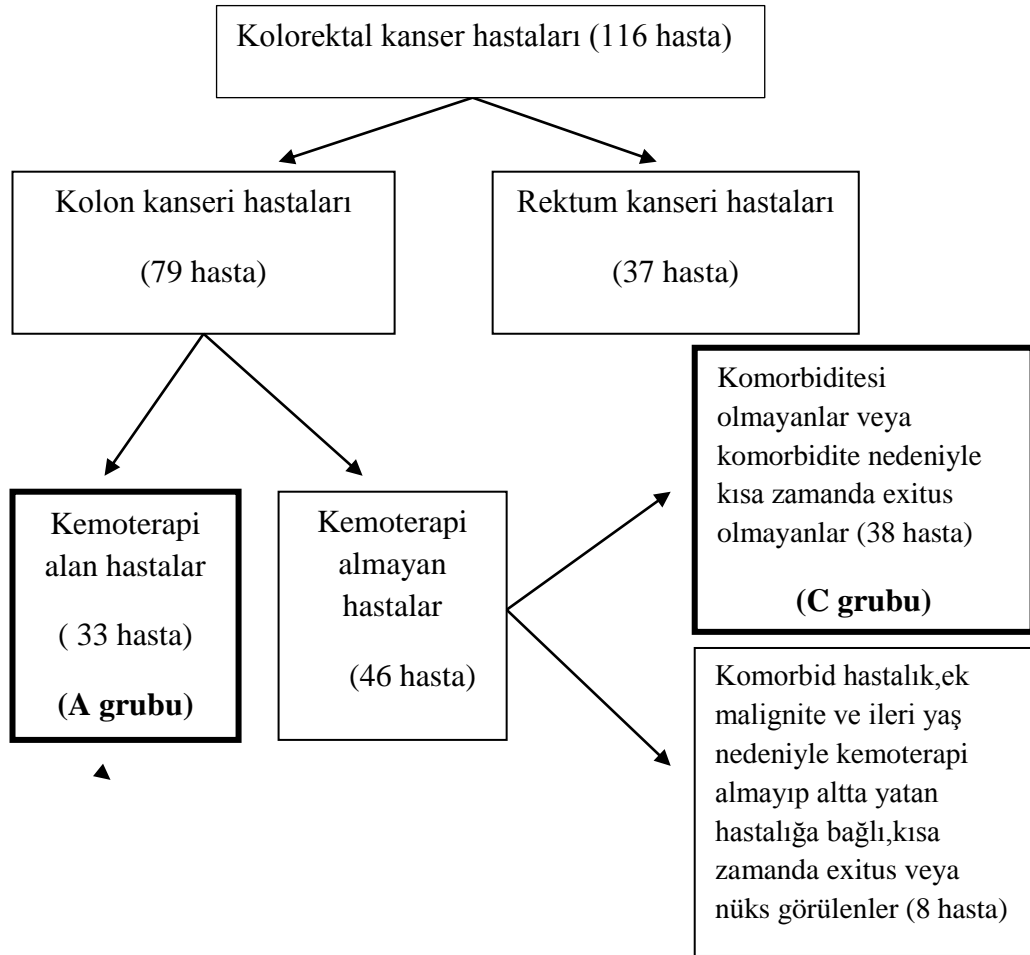
	Hasta sayısı	Ex	G.Sağkalım Yüzdesi	5 yıllık sağ kalım	Ortalama takip(ay)
Risk (-) kemoterapi(-) (F grubu)	29	1	%96,6	%92,9 ±6,9	71,9±2,2
Risk(+) kemoterapi(+) (D grubu)	30	3	%90,0	%84,2± 9,2	68,6±4,1
Toplam	59	4	%93,2		71,2±2,3



**Şekil 11.** Risk faktörü olup kemoterapi alan hastalarla risk faktörü olmayıp kemoterapi almayan hastaların sağ kalım grafiği

#### 4.2 Yüksek Risk Faktörlerinin Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirmesi ( A ve C gruplarındaki hastaların birlikte değerlendirilmesi)

Yüksek risk faktörlerinin sağ kalım üzerine etkisi değerlendirilmek üzere alınan hastaların karakteristik özellikleri sınıflandırıldı. Burada risk faktörlerinden bağımsız olarak kısa sürede exitus veya nüks olan 8 hasta dışlandı. Buna göre, geriye kalan 71 hasta değerlendirildi. Böylelikle kemoterapi alsın ya da almasın, mevcut 6 risk faktörünün sağ kalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlandı. A grubundaki 33 hasta (kemoterapi alan hastalar) ve C grubundaki 38 hasta (kemoterapi almış olup komorbiditesi olmayan veya komorbidite nedeniyle 6 aydan kısa zamanda exitus olmayan hastalar) birlikte değerlendirildi.



Şekil 12. Risk faktörlerinin sağ kalıma etkisinin değerlendirildiği hastaların gösterimi

Hastaların klinikopatolojik özellikleri, yüksek risk faktörü dağılımları aşağıda 3 farklı tabloda gösterildi.

**Tablo 8.** Evre II kolon kanserli 71 hastanın klinikopatolojik özellikleri

	Takip Grubu (38 hasta)	Kemoterapi Grubu(33hasta)	p değeri
Ortalama yaş	64,2	54,2	0,02
Medyan takip süresi(ay)	41,9	34,4	
Cinsiyet			0,135
Erkek	20	24	
Kadın	18	9	
Tümör boyutu			0,59
T3	37	31	
T4	1	2	
Tümör Diferansiyasyonu			0,03
Müsinöz komponent	0	3	
Az diferansiye	0	4	
Orta diferansiye	5	10	
İyi diferansiye	29	12	
Çıkarılan Lenf Nodu			0,092
12 den az	9	15	
12 ve üstünde	29	18	
Lokalizasyon			0,636
Sağ kolon	21	21	
Sol kolon	17	12	

Takip grubu ve kemoterapi grubu arasında yaş, tümör diferansiyasyonu ve çıkarılan lenf nodu sayısı dağılımları açısından anlamlı fark mevcuttu. Medyan takip süresi takip grubunda 41,9 ay ve kemoterapi grubunda 34,4 ay idi.

**Tablo 9.** Evre II kolon kanserli 71 hastada takip ve tedavi grubunda değerlendirilebilen risk faktörleri

Yüksek Risk Faktörleri	Takip grubu (38 hasta)	Kemoterapi Grubu(33hasta)
Obstrüksiyon-perforasyon durumu	38	33
Perinöral veya lenfovasküler invazyon durumu	7	11
Primer tümör boyutu	38	33
Diferansiyasyon	30	33
Lenf nodu sayısı	38	33
Preop CEA düzeyi	19	14
Cerrahi sınırdaki tümör varlığı	38	27

Hastaların çoğunda preoperatif CEA (Karsinoembriyonik antijen) düzeylerine ulaşmak mümkün olmamıştır. Patoloji raporlarında büyük çoğunlukla invazyon durumu belirtilmemiştir.

**Tablo 10.** Evre II kolon kanserli 71 hastanın yüksek risk faktörlerine göre dağılımı

Yüksek Risk Faktörleri	Takip grubu (38 hasta)	Kemoterapi Grubu(33hasta)
Obstrüksiyon-perforasyon	1	5
Perinöral veya lenfovasküler invazyon	3	5
T4 hasta	1	2
Kötü diferansiye veya müsinöz komponent	0	8
Yetersiz lenf nodu çıkarılması	9	15
Preop CEA>5	1	3
Cerrahi sınırdaki tümör varlığı	0	0

6 risk faktörünün sağ kalım üzerine etkisi araştırılarak aşağıda ayrı ayrı gösterilmiştir. Cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı olan kolon kanseri hastası olmadığından 7. Risk faktörünün etkisi değerlendirilememiştir.

1. Perinöral veya lenfovaskülervasküler invazyonu olan (8 hasta) ve olmayanların (10 hasta) genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması, sadece 1 hastada nüks ya da ex olduğu için yapılamadı.

2. CEA>5 olan (4 hasta) ve olmayanların (29 hasta) genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması, CEA bakılmış hastalarda hiç nüks ya da ex olan hasta olmadığından yapılamadı.

3. Acil operasyon gereken (6 hasta) ve gerekmeyenlerin (65 hasta) sağ kalım sürelerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,301$ ). Obstrüksiyon veya perforasyon nedeniyle acil opere edilenlerde exitus daha fazla görülse de bu istatistiki olarak anlamlı bir fark değildi.

4. İyi veya orta diferansiye histolojik grada sahip olanlarla (57 hasta), kötü diferansiye histolojik grada sahip olan veya müsinöz komponent içeren patolojiye sahip olanların (7 hasta) sağ kalım sürelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,01$ ). Buna göre iyi veya orta diferansiye histolojik grada sahip olan hastaların genel sağ kalım süreleri belirgin olarak daha uzundu.

5. T3(68) ve T4(3) tümör boyutuna sahip hastaların sağ kalım sürelerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,012$ ). Primer tümör boyutu T3 olan hastalarda genel sağ kalım süresinin daha uzun olduğu istatistiksel olarak gösterildi. T4 tümör boyutu olan 3 hastanın 1'inde (%33,3) exitus görülürken T3 tümör boyutu olan 68 hastanın 3'ünde (% 4,4) exitus görüldü.

6. Yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların (<12 reyonel lenf nodu) (24 hasta) ve yeterli lenf nodu çıkarılan( $\geq 12$  reyonel lenf nodu)(47 hasta), genel sağ kalım sürelerinin karşılaştırmasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,671$ ). 12'den az lenf nodu çıkarılanlarda 5 yıllık sağ kalım  $\%88,5\pm 8$  iken  $\geq 12$  lenf nodu çıkarılanlarda  $\% 91,6\pm 6,1$  idi.

### **4.3 Diğer Demografik Özelliklerin Sağ kalım Üzerine Etkileri**

#### **4.3.1 Cinsiyet**

Cinsiyete göre GSK incelendiğinde, kadınlarda 5 yıllık GSK  $\%95,7 \pm 4,3$ ; erkeklerde 5 yıllık GSK  $\%88,7 \pm 6,9$  idi. 5 yıllık genel sağ kalım açısından 2 cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,53$ ).

#### **4.3.2 Yaş**

Hastalar sadece yaş faktörü dikkate alınarak 55 yaş üstü ve altı olarak 2'ye ayrıldığında, sağ kalım değerlendirmesinde  $>55$  yaş hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı  $\%93,8\pm 6,1$  iken  $\leq 55$  yaş hastalarda  $\%88,1 \pm 6,1$ 'dir. Her ne kadar yaşlı hastalarda daha iyi sonuçlar olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ( $p=0,151$ ).

#### **4.3.3 Tümör Çapı**

Kolorektal kanserli hastalar içinde, patoloji raporunda tümör çapı belirtilen ve komorbidite nedeniyle kısa zamanda ex ya da nüks görülmeyen 104 hasta, tümör çapının sağ kalıma etkisi açısından değerlendirildi. Tümör çapı 5 cm altında olan hasta grubunda GSK süresi  $67,6 \pm 2,9$  ay idi. Tümör çapı  $\geq 5$  cm olan hasta grubunda GSK süresi  $70,1 \pm 2,5$  idi. 2 grup arasında sağ kalım açısından fark saptanmadı ( $p=0,913$ ).



## 5.TARTIŞMA

Bugünkü verilerle, evre II kolon kanseri hastalarında adjuvan kemoterapinin rutin olarak kullanımı önerilmemektedir. Evre II kolon kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi rejimlerinin yararı, evre II ve III kolon kanseri hastalarının dahil edildiği çalışmalarda gösterilmiş ancak sadece evre II kolon kanserli hastaları içeren çalışmalar sınırlı sayıda kalmıştır. Sınırlı çalışmalardan elde edilen verilere göre kötü prognostik faktörler; T4 tümör, az diferansiye histoloji, müsinöz komponent varlığı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, barsak obstrüksiyonu veya perforasyonu ile prezantasyon, yakın ya da pozitif cerrahi sınır, yetersiz lenf nodu diseksiyonu ve yüksek preoperatif CEA düzeyi olarak belirlenmiştir (4,11). Biz çalışmamızda bu risk faktörlerinden herhangi birine sahip olan hastaları yüksek riskli kabul ederek, bu hastalarda kemoterapinin etkinliğini retrospektif olarak araştırdık.

Evre II kolon kanserli hastalardan hangilerine kemoterapi verileceği ile ilgili kesin bilgiler olmadığından hekim tercihleri ve yorumları ön plana çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalara kemoterapi verilmesinde yüksek risk faktörleri olarak tanımlanan durumların öncelikle dikkate alındığı gözlemlendi. Ancak bazı hastalarda komorbid hastalıklar, ek maligniteler, yaş ve performans durumu ile hasta tercihlerinin ön planda tutulduğu gözlemlendi. Bu nedenle çalışmamızda ilk olarak evre II kolon kanseri hastaları risk faktörü ve kemoterapi durumu birlikte değerlendirilerek 3 gruba ayrıldı. Çalışmada değerlendirilen 6 yüksek risk faktörünün hiçbirine sahip olmadan kemoterapi verilmeyen grup(29 hasta), risk faktörlerinden birine sahip olduğu halde ileri yaş ve komorbid hastalıklar ve hekim tercihinine bağlı olarak kemoterapi verilmeyen grup (17 hasta) ve kemoterapi verilen grup (33 hasta) arasındaki değerlendirmede, yüksek risk faktörlerinden herhangi birine sahip olmasına rağmen çeşitli nedenlerle kemoterapi almayan grubun genel sağ kalımı belirgin olarak düşük olduğu görüldü.

Hastalar adjuvan tedavi durumlarına göre 2 grup olarak değerlendirildiğinde, kemoterapi alan(33 hasta) ve almayan grup(46 hasta) arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak kemoterapi alan hastalarda exitus oranı daha azdı ve 5 yıllık sağ kalım oranı daha yüksekti. Bu durum kemoterapinin sağ kalımı uzattığı sonucunu göstermemektedir. Çünkü, kemoterapi

almayan hastalar içinde risk faktörü olduğu halde komorbidite, ek malignite nedeniyle kemoterapi alamayacak durumda olan hastalar bulunmaktadır.

Çalışma sürelerinin evre II kolon kanserinin uzun sağ kalım oranları nedeniyle uzun tutulması gerekliliği de ayrı bir sorundur. Kolon kanserinde 5 yıllık genel sağ kalım (GSK) oranları kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda yaşam süresini tahmin etmede istatistiksel olarak geçerli olacak takip zamanına ulaşıyordu. Evre II kolon kanserli hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları kemoterapi alan grupta %  $82,8 \pm 6,4$  kemoterapi almayan grupta ise %  $79,3 \pm 6,1$  idi. Bu oran daha önce yapılmış çalışmalarla benzerdir. Yapılan çalışmalarda evre II için 5 yıllık sağ kalım oranı %85 bulunmuştur (74,83).

Yüksek risk faktörlerinin sağ kalım üzerine etkisini değerlendirmek amaçlı olarak risk faktörü ve kemoterapi durumu dışında, morbidite ve mortaliteye sebep olacak durumlar, yapılan yeni gruplamayla dışlandı. Böylece risk faktörlerinin etkisi daha doğru olarak değerlendirilecekti. Komorbid durumlar nedeniyle, risk faktörü olduğu halde kemoterapi verilmeyip kısa sürede exitus veya nüks olan hastalar çıkarılarak yüksek risk faktörlerinin sağ kalıma etkisi 71 hasta üzerinden değerlendirildi. Bu risk faktörlerinden bir kısmının etkisini araştırmak için yeterli hasta sayısına ulaşmak mümkün olmadı. İnvazyon durumu patoloji raporlarının çoğunda belirtilmemişti. Keza preoperatif CEA düzeyine bakılan hasta sayısı azdı. İyi ve orta diferansiye histolojik grada sahip olan hastalarla, kötü diferansiye histolojik grada veya müsinöz komponent içeren patolojiye sahip hastaların sağ kalım sürelerinin kıyaslanmasında anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ). İyi veya orta diferansiye grada sahip hastalarda sağ kalım daha iyi bulundu. Bu durum diferansiyasyon arttıkça sağ kalımın arttığını gösteren çalışmalarla uyumludur (68,101). T3 ve T4 tümör boyutuna sahip hastaların sağ kalım sürelerinin kıyaslanmasında anlamlı fark bulundu ( $p=0,012$ ). T3 tümör boyutuna sahip hastalarda sağ kalım daha iyiydi. Diğer durumlarda anlamlı fark saptanmadı.

Risk faktörü olmamasına rağmen kemoterapi verilen 3 hasta mevcuttu. Bu durum hekim tercihi ile açıklanabilir. Kemoterapinin etkinliğini objektif değerlendirmek üzere yapılan 2 karşılaştırmada bu hastalar dışlandı ve kemoterapi kolundaki hasta sayısı 30' a düşürüldü. İleri yaş, komorbid durum ve belki de hasta tercihiyle yüksek risk faktörü mevcut olsa da hekim tarafından kemoterapi

verilmeyen toplam 17 hasta mevcuttu. İlk olarak risk faktörüne sahip olan hastalardan; kemoterapi alanlar, almayanlarla sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Bu değerlendirmeye göre, risk faktörü olup kemoterapi alan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %84,2±9,2 idi. Risk faktörü olup kemoterapi almayan hastaların genel sağ kalım oranı %52,1±13,7 idi. 2 grup arasında genel sağ kalım açısından anlamlı fark mevcuttu (p=0,014). Kemoterapi alanlarla almayanların sağ kalım oranlarının belirgin olarak farklı çıkması kemoterapi avantajını gösterebilir. Ancak kemoterapi almayan hastalar içinde ek maligniteli ileri yaşlı hastalar mevcuttu. Yani 2 grup arasında kolon kanseri dışında mortaliteye sebep olabilecek durumlar açısından eşit dağılım yoktu. Bu nedenle 2. karşılaştırma yapıldı. 2. karşılaştırmada risk faktörü olmayan ve kemoterapi almayan 29 hastadan oluşan takip grubu ile risk faktörü olup kemoterapi alan 30 hastadan oluşan kemoterapi grubu, sağ kalım açısından karşılaştırıldı. 2 grup arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak risk faktörü olmayıp kemoterapi almayan grupta 5 yıllık sağ kalım oranı biraz daha yüksekti (%92,9 ±6,9). Risk faktörü olup kemoterapi alan grupta ise %84,2± 9,2 idi. Bu karşılaştırmayla, yüksek riskli hastalarda verilen kemoterapi ile risk faktörü olmayan ve kemoterapi verilmeyen hastalar arasında benzer sağ kalım sürelerine ulaşıldığı görülmüştür. Bu sonuç, daha önce yapılmış çalışmalarla benzer bir durumdur. Yapılan çalışmalarda evre II kolon kanseri hastalarına sistemik kemoterapi verildiğinde hastaliksız sağ kalım %4-8 artış göstermiştir (84). Risk faktörü olup kemoterapi alan grubun sağ kalımının, risk faktörü olmayıp kemoterapi almayan grubun sağ kalımına yakın çıkması nedeniyle, kemoterapiden yarar gördüklerini tahmin etmek mümkündür.

Cinsiyete göre GSK incelendiğinde, kadınlarda 5 yıllık GSK %95,7 ±4,3; erkeklerde 5 yıllık GSK %88,7 ±6,9 idi. 5 yıllık genel sağ kalım açısından 2 cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,53). Birçok çalışmada, nedeni kesin olarak belirlenmiş değilse de prognozun kadınlarda erkeklerden daha iyi olduğu görülmüştür (95). Ancak çalışmamızda bu sonuca ulaşamadık.

Çalışmamızda görülmüştür ki, hekimler ileri yaş durumunu kemoterapi verilmemesinde ana unsurlardan biri olarak görmektedir. Risk durumlarından birine sahip olsa da birçok 70 yaş üstündeki hasta kemoterapi almamıştır. Tabiki hekimin bu hastalarda düşük performans durumu gözlemi de değerlidir. Yapılan çalışmalarda

gösterilmiştir ki aynı evredeki hastalarda bile prognoz gençlerde yaşlılardan daha kötüdür (22). Çalışmamızda hastalar sadece yaşı dikkate alınarak 55 yaş üstü ve altı olarak 2'ye ayrıldığında, sağ kalım değerlendirilmesinde >55 yaş hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %93,8±6,1 iken 55 yaş ve altındaki hastalarda %88,1 ±6,1'dir. Her ne kadar yaşlı hastalarda daha iyi sağ kalım sonuçları olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p=0,151).

Yine tümör çapı <5 cm olan hasta grubu ile tümör çapı ≥5 cm olan hasta grubu arasında sağ kalım açısından fark saptanmadı. Bu da daha önceki çalışmaları destekler nitelikteydi. Çalışmalar kolorektal kanserde primer tümör büyüklüğünün prognostik bir önem taşımadığını göstermiştir (101).

Bu tip uzun sağ kalımı olan hastalıklar için küçük çalışmalarda düşük exitus oranları nedeniyle çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu bu çalışmada da görülmektedir. Ancak bu durumda patolojik subjektifliği de dikkate alınmalıdır. Örneğin tümör diferansiyasyonu için farklı merkezlerde farklı değerlendirmeler yapılabilmektedir. Mikroskopinin skorlanmasında önemli bir subjektiflik mevcuttur ve grad belirlenmesi için hiçbir kriter evrensel olarak kabul edilmemiştir (102). Ayrıca çıkarılan lenf nodu sayısı da cerrahinin başarısı ile ilgili bir durumdur. Hekimin genç hastaların kemoterapi almaya daha uygun olduğu düşüncesi veya çalışmalarda bu durumun desteklenmesi de hekim açısından ayrı bir subjektiflik yaratmaktadır.

Sonuç olarak evre II kolon kanserli ve risk faktörü saptanmış hastalarda verilen adjuvan kemoterapinin, sağ kalım üzerine olumlu etkisi bulunabileceği düşünülmüştür.

## 6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızda değerlendirilen evre II kolon kanseri olan 79 hastanın %41,7'si kemoterapi almıştır. Bu hastaların seçiminde çalışmaya esas teşkil eden ve etkisi araştırılan yüksek risk faktörlerinin (T4 tümör, az diferansiye histoloji, müsinoz komponent, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, barsak obstrüksiyonu veya perforasyonu ile prezantasyon, yakın ya da pozitif cerrahi sınır, yetersiz lenf nodu diseksiyonu ve yüksek preoperatif CEA düzeyi) yanı sıra; komorbid hastalıklar, ek maligniteler, performans durumu, ileri yaş ve hekimin kişisel tercihinin de etkili olduğu görülmüştür. 5 yıllık sağ kalım oranı kemoterapi alan hastalarda %82,8±6,4 iken, kemoterapi almayanlarda %79,3±6,1 idi.

2. Risk faktörüne sahip olan hastalardan; kemoterapi alanlar, almayanlarla sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Kemoterapi alanların sağ kalımı almayanlardan daha uzundu. Bu değerlendirmeye göre, risk faktörü olup kemoterapi alan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %84,2±9,2 idi. Risk faktörü olup kemoterapi almayan hastaların genel sağ kalım oranı %52,1±13,7 idi. 2 grup arasında genel sağ kalım açısından anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,014$ ).

3. En az 1 risk faktörü olup kemoterapi alan 30 hasta ve herhangi bir risk tespit edilmemiş ve kemoterapi almamış 29 hasta arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4. 79 hasta içinden, sağ kalımına olası etkileri olabileceği düşünülen 6 risk faktörünün analiz edilebildiği 71 hasta üzerinden risk faktörlerinin ayrı ayrı sağ kalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir (bu değerlendirmede komorbid hastalık, ek malignite ve ileri yaş nedeniyle kemoterapi almayıp altta yatan hastalığa bağlı kısa zamanda exitus veya nüks görülen 8 hasta dışlanmıştır). Buna göre, iyi ve orta diferansiye histolojik grada sahip olan hastalarla, kötü diferansiye histolojik grada veya müsinoz komponent içeren patolojiye sahip hastaların sağ kalım sürelerinin kıyaslanmasında ve T3 ile T4 tümör boyutuna sahip hastaların sağ kalım sürelerinin kıyaslanmasında anlamlı fark bulundu. İyi ve orta diferansiye histolojik grada sahip olan hastalarda ve T3 tümör boyutuna sahip hastalarda sağ kalım daha iyiydi. Acil operasyon durumu ve çıkarılan yetersiz lenf nodu sayısının sağ kalım üzerine olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. İnvazyon durumu ve

preoperatif CEA düzeyine göre yapılan değerlendirmede hasta ve exitus olan hasta azlığı nedeniyle istatistiki karşılaştırma yapılamadı.

5. Sonuç olarak evre II kolon kanserli ve risk faktörü saptanmış hastalarda verilen adjuvan kemoterapinin sağ kalım üzerine olumlu etkisi bulunabileceği düşünölmüştür.

## 7.ÖZET

### YÜKSEK RİSKLİ EVRE II KOLON KANSERİ HASTALARINDA KEMOTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI

Evre II kolon kanseri hastalarında adjuvan kemoterapinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Yüksek riskli hastalarda (T4 tümör, az diferansiye histoloji, müsinöz komponent varlığı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, barsak obstrüksiyonu veya perforasyonu ile prezantasyon, yakın ya da pozitif cerrahi sınır, yetersiz lenf nodu diseksiyonu ve yüksek preoperatif CEA düzeyi) uygulanacak adjuvan kemoterapinin uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir. Ancak bu konu halen tartışmalı ve netlik kazanmamış olup ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Biz bu çalışmada evre II kolon kanserli hastalarda, tanımlanmış risk faktörlerinin sağ kalım üzerine etkilerini araştırdık.

Çalışmaya Ocak 2006 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran 79 evre II kolon kanseri hastası dahil edildi. Çalışmada, hastalara kemoterapi verilmesinde yüksek risk faktörleri olarak tanımlanan durumların öncelikle dikkate alınmış olduğu gözlemlendi. Ancak bazı hastalarda komorbid hastalıklar, ek maligniteler, yaş, hasta tercihlerinin ön planda tutulduğu gözlemlendi. Evre II kolon kanserli hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları kemoterapi alan ve almayan grupta sırasıyla % 82,8 ± 6,4 ve %79,3 ±6,1 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Risk faktörüne sahip olan hastalardan; kemoterapi alanlar, almayanlarla sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Bu değerlendirmeye göre, risk faktörü olup kemoterapi alan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı, almayanlara göre daha yüksek olup %84,2±9,2 idi. Risk faktörü olup kemoterapi almayan hastaların genel sağ kalım oranı %52,1±13,7 idi. 2 grup arasında genel sağ kalım açısından anlamlı fark mevcuttu (p=0,014).

En az 1 risk faktörü olup kemoterapi alan 30 hasta ve herhangi bir risk tespit edilmeyip kemoterapi verilmeyen 29 hastanın değerlendirildiği 2 grup arasındaki karşılaştırmada, sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 5 yıllık sağ kalım oranları açısından değerlendirildiğinde herhangi bir yüksek risk

faktörü olmayıp kemoterapi almayan hastaların sağ kalım oranı % 92,9 ±6,9 iken en az 1 risk faktörü olup kemoterapi alanların sağ kalım oranı %84,2± 9,2 idi.

Risk faktörlerinin 7'sinden hangilerinin sağ kalım üzerine nasıl etki ettiği incelendiğinde, iyi veya orta diferansiye histolojik grada sahip olan hastalarda prognoz, kötü diferansiye histolojik grada veya müsinöz komponent içeren patolojiye sahip hastalara göre daha iyiydi (p=0,01). T3 ile T4 tümör boyutuna sahip hastaların sağ kalım sürelerinin kıyaslanmasında, T3 lehine anlamlı fark bulundu (p=0,012).

Sonuç olarak evre II kolon kanserli ve risk faktörü saptanmış hastalarda verilen adjuvan kemoterapinin sağ kalım üzerine olumlu etkisi bulunabileceği düşünülmüştür.



## 8.SUMMARY

### RESEARCHING THE EFFICACY OF CHEMOTHERAPY IN HIGH RISK STAGE II COLON CANCER PATIENTS RETROSPECTIVELY

The use of adjuvant chemotherapy in patients with stage II colon cancer is not recommended for routine. It has been reported that applying adjuvant chemotherapy in high-risk patients (T4 tumor, poorly differentiated histology, presence of mucinous component, lymphovascular invasion, perineural invasion, presentation with intestinal obstruction or perforation, close or positive surgical tip, inadequate lymph node dissection and high preoperative CEA levels ) is an appropriate approach. However, this issue is still controversial and not clearly understood, thus further studies are needed. In this study, we investigated the effect of identified risk factors on the survival in stage II colon cancer patients.

In the study, 79 stage II colon cancer patients that referred to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Medical Oncology Clinic, between January 2006 and December 2011 were included. In patients, for the delivery of chemotherapy, the situations defined as high risk factors were to be taken into account primarily. However, in some patients; co-morbid diseases, additional malignancies, age and preferences of the patient were kept in the forefront. 5-year overall survival rate of stage II colon cancer patients that received and that did not received chemotherapy were  $82.8 \pm 6.4$  % and  $79.3\% \pm 6.1$  % respectively, and there was no statistically significant difference.

Of patients with risk factors; chemotherapy receiving patients were compared with those that did not, in terms of survival. According to this assessment, 5-year overall survival rate of chemotherapy receiving patients was  $84.2 \pm 9.2$  % and it's higher when compared to those did not receive chemotherapy. The overall survival rate of patients without the risk factor and chemotherapy was  $52.1 \pm 13.7$  %. There was a significant difference in overall survival between 2 groups ( $p = 0.014$  ).

In between 2 groups; 30 patients that has at least one risk factor and received chemotherapy, and 29 patients without any risk factor and chemotherapy, there was no statistically significant difference in terms of survival. In terms of 5-year survival rates, the patients did not take chemotherapy without any risk factor had the survival

rate of  $92.9 \pm 6.9$  %, and the patients taking chemotherapy with at least one risk factor had survival rate of  $84.2 \pm 9.2$  %.

When 7 risk factors were analyzed about how they impact on the survival, the patients who has a well or moderately differentiated histological grade has better prognosis than patients with poorly differentiated histological grade or mucinous component including pathology ( $p=0,01$ ). In comparison of survival rates of patients with T3 and T4 tumor size, a significant difference in favor of T3 was found ( $p=0.012$ ).

As a result, adjuvant chemotherapy is thought to have a positive effect on survival in patients with risk factors who are diagnosed in stage II colon cancer.

## 9.KAYNAKLAR

1. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, Wolmark N. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1;29(28):3768-74. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4539. Epub 2011 Aug 22.
2. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771. Epub 2009 May 18.
3. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD005390. doi: 10.1002/14651858.CD005390.pub2.
4. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007 Dec 15;370(9604):2020-9.
5. Schippinger W, Samonigg H, Schaberl-Moser R, Greil R, Thödtmann R, Tschmelitsch J, Jagoditsch M, Steger GG, Jakesz R, Herbst F, Hofbauer F, Rabl H, Wohlmuth P, Gnant M, Thaler J; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. A prospective randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with stage II colon cancer. *Br J Cancer*. 2007 Oct 22;97(8):1021-7. Epub 2007 Sep 25
6. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):264-71. Epub 2009 Nov 30.

7. Lurje G, Zhang W, Lenz HJ. Molecular prognostic markers in locally advanced colon cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2007 Nov;6(10):683-90
8. Sinicrope FA, Rego RL, Foster NR, Thibodeau SN, Alberts SR, Windschitl HE, Sargent DJ. Proapoptotic Bad and Bid protein expression predict survival in stages II and III colon cancers. *Clin Cancer Res*. 2008 Jul 1;14(13):4128-33.
9. Inafuku Y, Furuhashi T, Tayama M, Okita K, Nishidate T, Mizuguchi T, Kimura Y, Hirata K. Matrix metalloproteinase-2 expression in stromal tissues is a consistent prognostic factor in stage II colon cancer. *Cancer Sci*. 2009 May;100(5):852-8.
10. Buhmeida A, Bendardaf R, Hilska M, Collan Y, Laato M, Syrjänen S, Syrjänen K, Pyrhönen S. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in stage II colorectal carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2009;40(3-4):91-7.
11. Tournigand C, de Gramont A. Chemotherapy: Is adjuvant chemotherapy an option for stage II colon cancer? . *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Sep 13;8(10):574-6. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.139.
12. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9(1):1-9.
13. Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. In: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). *Principles of Surgery*. New York: Mc Graw Hill Co; 1999.p.1265-382.
14. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş ). *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:505-514.
15. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909-1068.

16. Lee M, Han WS, Kim OK, Sung SH, Cho MS, Lee SN. Prognostic value of p16INK4a and p14ARF gen hypermethylation in human colon cancer. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 415-424.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Smigal C, Thun MJ, et al. Cancer statistic,2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43-66.
18. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistic, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):33-64.
19. <http://www.saglik.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF71BE64510F6CBC92747D9FFFE7A1226>, Sağlık Bakanlığı Web Sitesi.
20. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiyology and prevention of colorectal cancer. *Surg. ClinN Am* 2002; 82: 905-41
21. Christine A. Iacobuzio-D., Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. In: *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 367-394
22. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27.
23. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:57-65
24. Dubois RN. İnce ve Kalın Barsak Tümörleri. Goldman L, Ausiello D(Editörler), Ünal S, Kalyoncu U (Çeviri Editörleri). *Cecil Medicine* . Ankara: Güneş Kitabevi 2011.s.1469-1479.
25. Anne B B, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ*, 2007; 335: 715-8.

26. Alberts SR, Goldberg RM. Gastrointestinal Kanserler. Casciator DA, Territo MC (Editörler), Yalçın B (Çeviri Editörü) Klinik Onkoloji El Kitabı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2012. s.188-236
27. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. İn: Govindan R, Arquette M (Eds.). The Washington Manual of Oncology. Philadelphia: Lippincott WW; 2002. p.191-202.
28. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. J Natl Cancer 2005;97(12):906-16.
29. Bird RP, Yao K, Lasko CM, Good CK. Inability of low-or high-fat diet to modulate late stages of colon carcinogenesis in Sprague-Dawley rats. Cancer Res 1996;56(13):2896-9.
30. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etiyolojisi ve Predispozan Faktörler. Güncel Gastroenteroloji 2007;11:19-26.
31. Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, et al. Height, weight and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. Br J Cancer. 2003;88:1038
32. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML. Vitamin D, calcium supplementation and colorectal adenomas; results of a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95(23):1765-71.
33. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. Am J Epidemiology 1996;143(9):907-17.

34. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241.
35. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609.
36. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1593.
37. Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82:2326.
38. Garcia Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population-based study. *Epidemiology* 2000;11(4):376-81.
39. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. *JAMA* 2005;294(8):914-23.
40. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population based study. *Arch Intern Med* 1999;159(2):161-6.
41. Menteş B, Irkörücu O. Kolon Fizyolojisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.31-8.
42. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, İshihama K, et al. Association of visceral fat accumulation and plazma adiponectin with colorectal adenoma: Evidence for Participation of Insulin Rezistance. *Clin Cancer Res* 2005;11:3642-6.

43. Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2001.p.1216-71.
44. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case–control study. *Gastroenterology* 1998;115(5):1079-83.
45. Gillen CD, Andrew HA, Prior P, Allan RN. Crohn’s Disease and colorectal cancer. *Gut* 1994;35(5):651-5.
46. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology* 1998;115:7.
47. Guillem JG, Forde KA, Treat MR, et al. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992;35:523.
48. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334:82.
49. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900.
50. Kerber RA, Slattery ML, Potter JD, Caan BJ, Edwards SL. Risk of colon cancer associated with a family history of cancer or colorectal polyps: the diet, activity, and reproduction in colon cancer study. *Int J Cancer* 1998;78:157.



51. Michell RJ, Ferrington SM, Dunlop MG and H Campbell. Mismatch repair genes hMLH1 and hMSH2 and colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 2002;156:885-902.
52. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(12):939-40.
53. Lagersstedt RK, Liu T, Vandrovcova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, et al. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):291-9.
54. Hu FB, Manson JE, Liu S, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 542
55. Turunen MJ, Kivilaakso EO. Increased risk of colorectal cancer after cholecystectomy. *Ann Surg* 1991;194(5):639-41.
56. Mercer PM, Reid FD, Harrison M, Bates T. The relationship between cholecystectomy, unoperated gallstone disease and colorectal cancer. A necropsy study. *Scand J Gastroenterology* 1995;30(10):1017-20.
57. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Rossi G, et al. Identification of acromegalic patient at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1351-6.
58. Frattini M, Balestra D, Suardi S, Oggionni M, Alberici P, Radice P, et al. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004;10(12):4015-21.

59. Özbal AN, Karahasanoğlu T. Kolon Kanserinde Klinik. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolonve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.421-5.
60. Menteş B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:36-8.
- 61.Kodner JI, Fry RD, Fiecsman JW, Binnbaum EH, Read TE. Colon rectum and anus. Colon cancer. in: Shwartz SI, ed. Principles of surgery 7th edition. New York: McGraw-Hill, 1999: 1265-382
62. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y (Editörler). Cerrahi Gastroenteroloji. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997.s.142-68.
- 63.Tests for screening for colorectal cancer: Stool tests, radiologic imaging and endoscopy. www.uptodate.com
- 64.Owens CD, Bleday R. Surgery of colorectal cancer. in: Rustgi AK editor. Gastrointestinal cancers. Philadelphia: Elsevier science ltd, 2003: 473-89
- 65.Goligher JC, Graham NC, De Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. Br J Surg 1970; 78: 109-18
66. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem 2001;624-30.
- 67.Gazelle GS, Gaa J, Sami S, Shellito P. Staging of colon carcinoma using water enema CT. J Comput Asist Tomogr 1995; 19: 87-91
68. Küpelioglu AA. Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:25-7.

69. Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.413-20.
70. Figen D. Kolorektal karsinomda sınıflama ve prognostik faktörler. Türk Patoloji Derneği Mezuniyet sonrası Eğitim Toplantısı Gastrointestinal Sistem Patolojisi Günleri, İstanbul. 2005: 47- 56.
71. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby, 2004: 776-855.
72. Silverberg SG, De Lellis RA, Frable WJ, Li Volsi VA, Wick MR. Neoplastic diseases of the small and large intestines. In: Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, Volume 2. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 1419- 1464.
73. Fleiszer D, MacFarlane J. Murray D: Protective effect of dietary fibre against chemically induced bowel tumors in rats. Lancet. 1978; 2: 552
74. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:57-65.
75. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2005: 857- 869.
76. Morales-Gutierrez C, Vegh I, Colina F, Gomez-Camara A, Ignacio Landa J, Ballesteros D, et al. Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. Cancer 1999;86(9):1675-81.

77. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2007. Also available online. Last accessed December 20,2007.

78. Mahapatra AK. (2008) Staging of colorectal cancers. In: On-line seminars and tutorials. <http://www.sgpgi.ac.in/path/seminars/ccastage.html>

79. Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal B lge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.427-50.

80. Terzi C,  nek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. Kolorektal  zel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:71-80.

81. NCCN Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer-v.2.2006: 2A

82. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. J Clin Oncol 2004;22(16):3277-83.

83. Aydın A, Topuz E,  zmen V, Őakar B, Dinçer M. Gastrointestinal Sistem T m rleri. Aydın A, Topuz E (Editörler). Onkoloji El Kitabı. İstanbul: TurgutYayıncılık; 2006.s.199-267.

84. Sarlı L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. Eur J Cancer 2005;41:272-279

85. G ker E, Őanlı UA. Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi, Kolorektal  zel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:81-6.

86. Johnson PM, Poster GA, Ricciardi R and Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-3575
87. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. ASCO recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;16:3408-3419
88. Messersmith WA. Colorectal Cancer. Carducci M( Eds) in ASCO 2008 Annual Meeting Summaries. 41-47 ASCO publ. dept. Alexandria VA, 2008
89. deGramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin 5FU/LV in adjuvant colon cancer. Mosaic trial with six years of follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:18, Abstr.4007
90. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-2204
91. Benson AB: New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. *Oncologist* 2006;11:973-980
92. Twelves C, Wong A, Nowack MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704
93. Alabaz Ö. Kolon Kanserinde Tedavi Sonuçları. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.457-63.
94. Cerottini JP, Caplin S, Pampallona S, Givel JC. Prognostic factors in colorectal cancer. *Oncol Rep*, 1999; 6: 409-414.
95. Mills SE. Intestinal Neoplasms. In: Cooper HS (Ed.). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2004.p.1543-601.

96. Güler N. Tümör Belirleyicileri. İskender Sayek (Editör). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.s.581-90.
97. Buğra D. Kolon Anatomisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.21-30.
98. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2003;16(4):376-88.
99. Aykan NF, Kolorektal Kanser. Topuz E, Karadeniz AN, Aydın A (Editörler). Klinik Onkoloji. İstanbul: Sonuç Tic. Ltd. Şti.; 2000.s.90-5.
100. Osmanoğlu H, Sözbilen M. Tıkayıcı Kolon Kanserlerine Yaklaşım. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.465-72.
101. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-94.
102. Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. Totowa, NJ: Humana Press, 2002:247.
103. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner H. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. Ann Surg, 1983; 198: 743-752.