



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**70 YAŞ ÜSTÜ KOLON KANSERİ TANISI ALAN HASTALAR İLE
50 YAŞ ALTI KOLON KANSERLİ HASTALARIN
KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül ERİŞMİŞ

Ankara - 2011



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**70 YAŞ ÜSTÜ KOLON KANSERİ TANISI ALAN HASTALAR İLE
50 YAŞ ALTI KOLON KANSERLİ HASTALARIN KLİNİK
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül ERİŞMİŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özden ALTUNDAĞ

Ankara - 2011

TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, tüm yoğunluğuna rağmen tez çalışmamda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez hocam sayın Doç. Dr. Özden ÖZEN ALTUNDAĞ'a,

Mesleki bilgi ve deneyiminin yanı sıra, manevi desteğiyle de her zaman yanımda olduğunu bildiğim, yalnızca tıbbi olarak değil hayata dair de her konuda yol göstericim olan sevgili ağabeyim Uzm. Dr. Selami Koçak TOPRAK'a,

Uzmanlık eğitimim süresince benden ve tüm çalışma arkadaşarımdan mesleki bilgi ve manevi desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemizde büyük katkı ve emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığımız ve kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum tüm iç hastalıkları uzmanlarına,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

İyi – kötü her anımda yanımda olup asistanlık hayatıma dair yaşanan ne varsa onları da içinde bulduğum, desteklerini ve dostluklarını her zaman hissettiren değerli dostlarım Uzm. Dr. Vedat Kılıç ve Dr. Sevinç Can'a, çalışmam boyunca varlığıyla desteğini esirgemeyen canım kuzenim Nida Nur Kara'ya,

Ve hayat boyu benden sevgi ve desteklerini hiç esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşime,

Sonsuz şükranlarımı sunarım...

Dr. Betül ERİŞMİŞ

ÖZET

Kolon kanserleri, her iki cinsiyeti de etkileyen organ kanserleri içinde en sık ölüm nedenlerindedir. Sıklığı yaşla artarken 60-75 yaşlarında en sık görülmektedir. Kolon kanserinin tedavisinde esas olarak küratif cerrahi sonrasında, rezeksiyon sonrası nüks ve metastazların önlenmesi amacıyla adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Adjuvan veya metastatik tedavi 70 yaş üstü hastalarda eşlik eden komorbiditeler ve yaş nedeniyle eksik dozda veya daha hafif yan etkiler gösteren kemoterapilerin kullanılmasına yol açar. Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen 70 yaş üstü kolorektal kanserli hastalarla 50 yaş altı kolorektal kanserli hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya 1998-2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilmiş olan toplam 182 kolorektal kanserli hasta dahil edildi. 70 yaş üzerinde kolorektal kanser tanısı alan 91 hastanın verileri, 50 yaş altında tanı almış olan 91 kolorektal kanserli hastanın verileri ile karşılaştırıldı. Evrelemede TNM ve Dukes sistemleri kullanıldı.

Yaş grupları arasında cinsiyet ve cerrahi uygulanma durumu açısından anlamlı fark bulunmazken ($p=0,65$ / $p=0,732$) sistemik hastalık öyküsü 70 yaş üzeri hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). 70 yaş üzeri toplam 38 (%53,5) hastaya, 50 yaş altında ise toplam 66 (%91,7) hastaya adjuvan kemoterapi verildiği gözlemlendi ($p<0,001$). Her iki yaş grubundaki hastalar tüm evreler için progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldı ve tüm evrelerde sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamız ileri yaştaki hastaların, genç yaş hasta grubu kadar adjuvan kemoterapiden yarar gördüğünü doğrulamaktadır. İleri yaş hastaların sistemik hastalık ve performans status durumları göz önünde bulundurularak hasta bazlı tedavi rejimleri uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İleri yaş, kolorektal kanser, adjuvan kemoterapi

ABSTRACT

Colon cancer is one of the most common cause of death among both women and men. The incidence of colon cancer increases with age and generally is diagnosed at the age of between 60-75. Surgery is the most common type of treatment for colon cancer. After surgery, adjuvant chemotherapy is given to prevent recurrences and metastasis. Because of the comorbidities in elderly patients who are over 70 years of age, lower doses of adjuvant or metastatic therapy is given them or the other option can be the chemotherapeutic which has less side effects. We aim to identify clinical and pathological characteristics of elderly colorectal cancer patients over 70 years of age who were followed in Medical Oncology Department in Baskent University Hospital (BUH) and compare with colorectal cancer patients under the 50 years of age.

182 colorectal cancer patients were assigned to the study who were followed in BUH between 1998-2011. We classified the patients into two categories according to the age. Of the 91 participants were over 70 years of age and of the 91 participants were under 50 years of age. For colorectal cancer staging, TNM and Dukes' classification system was used.

There were no significant differences between two groups for gender and percentage of patients having surgery ($p=0,65/0,732$). History of having systemic disease was significantly higher in the elderly group over 70 years of age ($p<0,001$). Adjuvant chemotherapy treatment was given to the 38 (%53,5) patients aged over 70 and 66 (%91,7) patients aged under 50 ($p<0,001$). We compared the both groups for progression free and overall survival time for all stages. But there were no statically significant differences between two groups.

Our study confirms that elderly colorectal cancer patients get benefit from the adjuvant chemotherapy treatment as the same as patients under 50 years of age. Therefore, physicians should consider about performance status and systemic disease in elderly patients and give an individual treatment to them.

Key Words: Elderly people, colorectal cancer, adjuvant chemotherapy

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| ÖZET..... | iii |
| İÇİNDEKİLER..... | v |
| KISALTMALAR..... | vii |
| TABLolar DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Epidemiyoloji | 2 |
| 2.2. Kolon Anatomisi | 3 |
| 2.3. Histoloji | 4 |
| 2.3.1. Tunika Mukoza | 4 |
| 2.3.2. Tunika Submukoza | 4 |
| 2.3.3. Tunika Muskularis | 5 |
| 2.3.4. Tunika Seroza | 5 |
| 2.4. Fizyoloji..... | 5 |
| 2.4.1. Depolama | 5 |
| 2.4.2. Emilim | 5 |
| 2.4.3. Taşıma..... | 6 |
| 2.4.4. Salgılama | 6 |
| 2.5. Etyoloji..... | 6 |
| 2.5.1. Diyet | 6 |
| 2.5.2. Adenomlar | 7 |
| 2.5.3. Yaş | 8 |
| 2.5.4. Cinsiyet..... | 8 |
| 2.5.5. İrk | 9 |
| 2.5.6. Tütün Kullanımı | 9 |
| 2.5.7. Enflamatuvar barsak hastalığı..... | 9 |
| 2.5.8. Genetik Faktörler | 9 |
| 2.6. Diğer Risk Faktörleri | 11 |
| 2.6.1. Üreterokolik anastomozlar | 11 |
| 2.6.2. Önceki pelvik radyasyon öyküsü..... | 11 |
| 2.6.3. Obezite..... | 11 |
| 2.6.4. Streptokokus Bovis bakteriyemisi | 11 |
| 2.6.5. Akromegali | 12 |
| 2.6.6. Diabetes Mellitus | 12 |
| 2.6.7. Aspirin ve Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar | 12 |
| 2.7. Karsinogenez..... | 12 |
| 2.8. Klinik Özellikler | 13 |
| 2.9. Erken Tanı Ve Klinik Tarama Metodları | 15 |
| 2.10. Patoloji..... | 16 |
| 2.11. Histolojik Tipler | 17 |
| 2.12. Tümör Yayılımı Ve Metastaz | 17 |
| 2.13. Evreleme..... | 17 |
| 2.14. Prognoz..... | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 2.14.1. Evre..... | 20 |
| 2.14.2. Lenf Nodu Tutulumu | 21 |
| 2.14.3. Anjiogenez..... | 21 |
| 2.14.4. Yaş..... | 21 |
| 2.14.5. Cinsiyet..... | 21 |
| 2.14.6. Serum CEA düzeyi | 21 |
| 2.14.7. Serum CA 19-9 Düzeyi | 22 |
| 2.14.8. Tümör Lokalizasyonu | 22 |
| 2.14.9. Lokal Yayılım..... | 22 |
| 2.14.10. Obstrüksiyon..... | 22 |
| 2.14.11. Perforasyon..... | 22 |
| 2.14.12. Vasküler İnvazyon | 23 |
| 2.14.13. Perinöral İnvazyon..... | 23 |
| 2.14.14. Mikroskopik Patoloji | 23 |
| 2.14.15. Nöroendokrin Hücre Varlığı..... | 23 |
| 2.15. Tedavi..... | 23 |
| 2.15.1. Cerrahi Tedavi | 23 |
| 2.15.2. Adjuvan Radyoterapi | 24 |
| 2.15.3. Adjuvan Kemoterapi..... | 24 |
| 2.15.3.1. Evre 0 kolon kanseri..... | 24 |
| 2.15.3.2. Evre I kolon kanseri | 24 |
| 2.15.3.3. Evre II kolon kanseri | 25 |
| 2.15.3.4. Evre III kolon kanseri..... | 25 |
| 2.15.3.5. Evre IV kolon kanseri | 25 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 26 |
| 3.1. İstatistik..... | 27 |
| 4. BULGULAR | 28 |
| 4.1. Demografik Özellikler | 28 |
| 4.2. Adjuvan Radyoterapi | 29 |
| 4.3. Evre IV Hastalarda Tanı Anındaki Metastaz Lokalizasyonu | 30 |
| 4.4. Evre IV Hastalarda Birinci Basamak Tedavi | 31 |
| 4.5. Evre IV Hastalarda Tedavi Basamak Sayısı | 31 |
| 4.6. Adjuvan Kemoterapi..... | 32 |
| 4.7. Adjuvan Tedavide Kullanılan Kemoterapi Ajanları | 33 |
| 5. TARTIŞMA..... | 39 |
| 6. SONUÇLAR..... | 46 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 48 |

KISALTMALAR

| | | |
|----------------|---|--|
| APC | : | Adenomatöz polipozis coli |
| AJCC | : | American Joint Committe on Cancer |
| ASCO | : | American Society of Clinical Oncology |
| BEV | : | Bevasizumab |
| CA 19-9 | : | Karbonhidrat antijen 19-9 |
| CEA | : | Karsinoembriyojenik antijen |
| DNA | : | Deoksiribonükleik asit |
| FAP | : | Familyal adenomatöz polipozis |
| FA | : | Folinik asit |
| FOLFIRI | : | 5-Fluorourasil (5-FU) + Folinik asit (FA) + irinotekan |
| FOLFOX | : | 5-Fluorourasil (5-FU) + Folinik asit (FA) + Oksaliptatin |
| 5-FU | : | 5-Fluorourasil |
| GH | : | Growth hormon |
| HNPCK | : | Hereditör nonpolipöz kolorektal kanserler |
| HPCK | : | Hereditör polipöz kolorektal kanserler |
| IGF-1 | : | Insülin Like Growth Factor-1 |
| İMA | : | İnferior mezenterik arter |
| KT | : | Kemoterapi |
| K-RAS | : | V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog |
| KRK | : | Kolorektal Kanser |
| LV | : | Leucovorin |
| NSAİİ | : | Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar |
| SMA | : | Superior mezenterik arter |
| SMAD | : | Mothers against decapentaplegic homolog |

| | | |
|-----------------|---|---------------------------------|
| TCF4 | : | Transkripsiyon faktör 4 |
| TGF beta | : | Transforming Growth Factor beta |
| TERT | : | Telomerik reverse transkriptaz |
| TNF | : | Tümör nekroz faktör |
| TNM | : | Tümör Nod Metastaz |
| XELOX | : | Capecitabine + Oxaliplatin |

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

| | |
|--|----|
| Tablo 4. 1. Yaş Gruplarına Göre Hasta Demografik Özellikleri | 29 |
| Tablo 4.2. Evrelere ve Yaş Grubuna Göre Hasta Sayıları | 29 |
| Tablo 4.3. Radyoterapi Uygulanan Hastaların Evre, Yaş Grubu ve Lokalizasyon Durumu | 30 |
| Tablo 4.4. Evre IV Hastalarda Uygulanan KT Basamak Sayısı | 31 |
| Tablo 4.5. Evrelere ve Yaş Gruplarına Göre Adjuvan Kemoterapi Uygulama Durumu | 32 |
| Tablo 4.6. Evre ve Yaş Gruplarına Göre Ortalama Progresyonsuz Sağkalım Süreleri..... | 34 |
| Tablo 4.7. Evre ve Yaş Gruplarına Göre Ortalama Genel Sağkalım Süreleri | 34 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

| | | |
|-------------------|---|----|
| Şekil 4.1. | Evre II, 50 Yaş Altı ve 70 Yaş Üzeri Hastalarda Genel Sağkalım Eğrisi..... | 35 |
| Şekil 4.2. | Evre III, 50 Yaş Altı ve 70 Yaş Üstü Hastalarda Genel Sağkalım Eğrisi..... | 35 |
| Şekil 4.3. | Evre III, 50 Yaş Altı Hastalarda Uygulanan Kemoterapi Ajanları ve Genel Sağkalım Eğrisi | 36 |
| Şekil 4.4. | Evre IV, 70 Yaş Üzeri Hastalarda Uygulanan Kemoterapi Ajanları ve Genel Sağkalım Eğrisi | 36 |
| Şekil 4.5. | Evre IV, 50 Yaş Altı ve 70 Yaş Üzeri Hastalarda Genel Sağkalım Eğrisi..... | 37 |
| Şekil 4.6. | 50 Yaş Altı Hastalarda Evrelere Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi..... | 37 |
| Şekil 4.7. | 70 Yaş Üzeri Hastalarda Evrelere Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi..... | 38 |
| Şekil 4.8. | 50 Yaş Altı ve 70 Yaş Üzeri Hastalarda Genel Sağkalım Eğrisi..... | 38 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanserleri, hem kadın hem de erkekleri etkileyen organ kanserleri içinde en sık ölüm nedenlerindedir. Sıklığı yaşla artarken 60-75 yaşlarında en sık görülmektedir. Erkeklerde akciğer ve cilt kanserinden sonra 3. sıklıkta; kadınlarda ise, meme, uterus ve cilt kanserinden sonra 4. sıklıkta rastlanan malign tümörlerdir. Patogenezi genetik faktörler, diyet, enflamatuvar barsak hastalıkları, sigara ve alkol rol oynamaktadır. Kolon kanserleri direkt, lenfatik, hematojen, intraluminal ve yer çekimine bağlı olarak yayılırlar. Evreleme TNM, Dukes ve Astler-Coller sistemine göre yapılırken tanı anında hastaların %10-25'inde karaciğerde metastaz vardır ve %10'u unrezektabldır. Kolon kanserinde kemoterapi adjuvan, neoadjuvan ve palyatif olmak üzere üç amaçla verilebilir. Küratif cerrahi sonrası, rezeksiyon sonrasında nüks ve metastazların önlenmesi amacıyla adjuvan kemoterapi uygulanır. Adjuvan veya metastatik tedavi 70 yaş üstü hastalarda eşlik eden komorbiditeler ve yaş nedeniyle eksik dozda veya daha hafif yan etkiler gösteren kemoterapilerin kullanılmasına yol açar.

Bu çalışmayla Üniversitemiz Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen 70 yaş üstü kolon kanserli hastalara uygulanan kemoterapi protokollerinin etkinliğinin araştırılması ve elde edilen verilerin 50 yaş altında tanı alan hasta grubuyla karşılaştırılarak ortalama progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek, tanı anındaki yaş, lenf nodu durumu, tümör lokalizasyonu, tanı anında metastaz varsa lokalizasyonu, sistemik hastalık olup olmaması, cerrahi uygulanıp uygulanmama durumu, radyoterapi verilip verilmeme durumu, adjuvan tedavi verilip verilmeme durumu, adjuvan tedavi verildiyse uygulanan kemoterapi ajanı ve kür sayısı ile beraber tüm hastaların progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri kaydedildi. Tüm özellikler, her yaş grubunun evrelere göre belirlenen kendi subgrupları içerisinde ve her evrenin iki farklı yaş grubunda ayrı ayrı olacak şekilde karşılaştırıldı.

Türkiye'de ve dünyada ileri yaştaki kolon kanserli hastalara verilen kemoterapi protokollerinin etkinliği ile ilgili belirgin bir veri olmaması nedeniyle bu çalışmanın literatüre bu açıdan katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler, kanserden ölüm nedenleri sıralamasında erkeklerde akciğer kanserinden, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sıradadır (1). Kolorektal kanser (KRK), Kuzey Amerika, Batı Avrupa, İskandinavya, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak rastlanan ve kanser ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumludur (2). En yüksek oranda görüldüğü yerler Avustralya, ABD ve Yeni Zelanda; en düşük oranda görüldüğü yerler ise Hindistan, Güney Amerika ve Ortadoğu ülkeleridir (3).

Aynı ülkede yörelere ve topluluklara göre kolorektal kanser sıklığının farklılık göstermesi bu farklılığın diyet ve çevresel faktörlerin etkisinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Yine düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerdeki risk artışı da bu görüşü desteklemektedir (2, 4).

Kolon kanserinin üçte ikisi sol kolonda, üçte biri sağ kolonda görülmekte, %3'ünde ise aynı anda birden fazla odakta birden belirmektedir (2). Kolorektal kanser erkeklerde bir miktar daha sık görülmekle beraber erkek/kadın oranı 1,34'tür. Hayat boyu kolorektal kanser görülme oranı erkeklerde %6,14, kadınlarda ise %5,92 olarak bildirilmesine rağmen mortalite oranları kadınlarda daha yüksektir (2).

Yaş artışıyla kolon kanseri gelişme riski arasında doğru orantı vardır. Genel popülasyonda 40 yaşından sonra kolon kanser gelişme riski artmaya başlar ve bu risk her dekat sonrası katlanarak artar. Kolon kanserlerinin %90'dan fazlası 50 yaşından sonra geliştiğinden, tarama programlarını başlatma yaşı da buna göre belirlenmiştir. En sık hastalık görülme yaşı 60-65'tir ve ortalama tanı yaşı 62'dir (2, 4). Kolorektal kanser gelişiminde çevresel faktörlerle birlikte genetik faktörler de önemli bir rol oynamaktadır. Bugün için hastalığın her iki faktörün karmaşık etkileşimleri sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

2.2. Kolon Anatomisi

İleumun bitiminden itibaren anüse kadar uzanan ve ortalama 150 cm uzunluğunda olan kalın barsak, sindirim kanalının 1/5'ini oluşturur. Periton içinde ve retroperitoneal alanda karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince barsak, böbrekler, üreterler ve mesane gibi organlarla komşuluk gösterir. Kalın barsak ince barsaklardan daha geniştir ve ileum-çekum birleşme yerinde kalın barsak içeriğinin ince barsağa geçişini engelleyen ileoçekal valv olarak adlandırılan bir kapak bulunmaktadır (5).

Çekum, kalın barsağın ilk parçasıdır ve uzunluğu ortalama 6 cm, genişliği 7,5-8,5 cm olup kolonun en geniş kısmıdır. Geniş bir lümeneye sahip olması ve duvarının ince olması nedeni ile intestinal obstrüksiyonlarda kolonun en sık perforasyon olan kısmı yine çekumdur. Çıkan kolon, çekumdan karaciğer sağ alt lobunun alt yüzüne kadar uzanır ve burada hepatik fleksurayı yapar. Ön ve yan yüzleri peritonla örtülü olup yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır. Transvers kolon, hepatik fleksura ile splenik fleksura arasında uzanır ve ortalama 50 cm uzunluğundadır. İnen kolon, splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğunda olup, kolonun en kalın kas tabakasına sahip bölümüdür. Yan ve ön yüzü peritonla örtülüdür. Sigmoid kolon, ortalama uzunluğu 40 cm olup çapı 2,5 cm ile kolonun en dar yeridir (5).

Kalın barsak superior ve inferior mezenterik arterlerden beslenir. Kolonun venöz dönüşü bu arterlere eş giden venlerle olur. Superior ve inferior mezenterik venler, vena lienalis ile birleşerek portal sistemi oluşturur. Arterler boyunca yer alan kalın barsak lenfatikleri dört ana ganglion grubunda toplandıktan sonra sisterna şili aracılığıyla venöz sisteme dökülür (6).

Kalın barsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik lifler T7-12'den çıkar ve submukozal (Meissner) ve myenterik (Auerbach) sinir uçlarında sonlanırlar. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile sol kolonda L1-3'den gelen lifler ile olur. Parasempatik sistem kolon üzerinde uyarıcı etki gösterirken sempatik sistem ise kolon hareketlerini ve sekresyonunu inhibe eder (6).

Kolonun lenfatik drenajı arterler boyunca yer almaktadır ve dört kademedir oluşur. Submukoza ve subseroza tabakalarından çıkan lenf kanalları ilk olarak kolon duvarı komşuluğundaki epikolik lenf bezlerine boşalır. İkinci lenfatik istasyon ise marjinal arter

boyunca yer alan parakolik lenf bezlerinden oluşur. Ara (intermedier) lenf bezleri ise üst ve alt mezenterik arterlerin ana dalları boyunca yer alırlar. Dördüncü grup lenf bezleri ise SMA-IMA (Superior Mezenterik Arter-İnferior Mezenterik Arter)'nın aortadan çıktıkları yere yakın ana (main-prinsipal) lenf bezleridir (7).

2.3. Histoloji

Kalın barsak duvarı dört tabakadan oluşmaktadır: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (perikolik yağ dokusu). Mukoza ise epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır.

2.3.1. Tunika Mukoza

Mukozal yüzey tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitle döşelidir ve absorbtif hücreler ile goblet hücrelerini içerir. Çekum ve proksimal sağ kolon mukozasında yer alan Paneth hücrelerinin çok sayıda eozinofilik sekretuar granülü bulunmaktadır ve lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içerir. Kolonun endokrin hücreleri distal ve proksimal kolonda yerleşmişlerdir (8).

Kollajen lifler, düz kas demetleri, sinirler ve lenfatikler arasında seyrek dağılım gösteren plazma hücresi, lenfosit, histiosit ve mast hücreleri ise lamina propriada yer alır. Yine boyutları yaş ile değişen ve germinal merkezler içeren lenfoid nodüller de bu tabakada yer alır (8). Muskularis mukoza ise kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir liflerini içerir.

2.3.2. Tunika Submukoza

Nöral pleksusu (Meissner pleksusu) bulunan ve gevşek bağ dokusundan oluşmuş, lamina proprianın hücresel içeriğine sahip bir tabakadır (8).

2.3.3. Tunika Muskularis

Dışta longitudinal, içte ise sirküler kas tabakalarından oluşur ve bunların arasında Auerbach pleksusu vardır.

2.3.4. Tunika Seroza

Tek sıralı yassılaştırmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşur. Kan damarları ve lenfatikler içerir. Çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar. İnen ve çıkan kolon peritonun arkasında kalır (8, 9).

2.4. Fizyoloji

Kalın barsakların başlıca görevleri; depolama, emilim, taşıma ve salgılamadır.

2.4.1. Depolama

Kalın barsaklar dışkı ve bazı gazları depolarlar. Normal dışkının %70'i su, %30'u ise katı maddeden oluşur (10).

2.4.2. Emilim

Her gün yaklaşık 600-1000 ml ileum içeriği kolona geçer. Bunun da %90'ı sudur. Ancak dışkı ile atılan su miktarı 180 ml düzeyindedir. Su emiliminin tama yakını çekum ve çıkan kolonda meydana gelir. Ayrıca kolondan sodyum ve klorür gibi bazı elektrolitler ile sakkaroz ve laktoz da emilir (10, 11).

2.4.3. Taşıma

Kalın barsaklarda itici ve itici olmayan tip olmak üzere iki farklı hareket görülür. İtici olmayan hareketlerle haustralar sırayla kasılırken kolon içeriğinin karışması, sıvı elektrolit emilimi ve değişimi için mukozaya teması sağlanmış olur. İtici tip hareketlerle ise içerik distale doğru taşınır. Bu taşınma birden fazla haustranın bir arada kasılması, peristaltik hareketleri ve kütleli itme ile olur. Normalde ağızdan alınan gıda yaklaşık 4,5 saatte çekuma gelir ve 6 saat içinde çıkan kolonu doldurarak sağ fleksuraya ulaşır. 12 saatte sol fleksuraya varır ve yaklaşık 20 saatte ise rektosigmoide ulaşmış olur (11).

2.4.4. Salgılama

Klorür emilimi karşılığında az miktarda bikarbonat lümeneye verilerek ortamın alkali olması sağlanır (pH 8-8,4). Potasyum, salgılanan mukus ile lümeneye geçer (10, 11).

2.5. Etiyoloji

Kolon kanseri gelişimine etkisi olduğu düşünülen faktörler arasında; diyet, çevresel faktörler, yaş, adenom ve karsinom öyküsü, özellikle enflamatuvar barsak hastalığı olmak üzere diğer predispozan hastalıklar ve aile öyküsü sayılabilir (2, 4).

2.5.1. Diyet

Kolon kanseri, yağ tüketimi az olan toplumlarda daha az sıklıkta görülür. Diyetle yağ alımıyla karaciğer tarafından kolesterol ve safra asidi sentezi artar. Kolon bakterileri de bu bileşikleri sekonder safra asitlerine, kolesterol metabolitlerine ve diğer toksik metabolik bileşiklere dönüştürür. Safra asitleri ve serbest yağ asitlerinin kolon mukozasında hasar yaptığı ve epitelyum hücrelerinin proliferatif aktivitesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Safra asitinin barsakta artması ile kolorektal kanser arasında ilişki olduğu görüldükten sonra sekonder safra asiti artışına yol açan kolesistektominin de etken olabileceği ileri sürülmüştür (12). Balık ve tavuk eti yerine kırmızı et tüketiminin artması,

kolon kanseri insidansında artmayla ilişkili bulunmuştur (4, 13, 14). Epidemiyolojik çalışmalarda sebze ve meyvenin bol tüketimi, kolon kanseri riskiyle ters orantılıdır. Diyetteki lif, dışkı hacmini ve buna bağlı transit hızını artırarak intraluminal karsinojenlerin mukoza ile temasını azaltır. Ayrıca lifli gıdalar, barsaktaki karsinojen safra asitlerinin konsantrasyonunu azaltırlar (2, 9, 13).

Sınırlı sayıda veri, vitamin A ve vitamin C'den zengin beslenmenin kolon kanserinden korunmada antioksidan etki yaptığını göstermiştir (15). Diyetteki folat, DNA metilasyonu, sentez ve tamirini etkileyebilir iken kolon mukozası gibi hızlı çoğalan dokularda DNA proçesindeki hasar karsinogenezi artırabilir. Fazla miktarda alkol tüketimi, güçlü antifolat etki göstererek yüksek kolorektal adenokarsinom riskiyle ilişkilidir (16). Folatın diyete eklenmesinin ise kolorektal adenom ve kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Vitamin D ve metabolitlerinin kolonda karsinogenezi önlediğini destekleyen çalışmalar vardır. Kalsiyum ve D vitamini büyük oranda birlikte etki ederek kolonda adenom rekürrens riskini azaltırlar. Yapılan randomize çalışmalarda, kalsiyum eklenmesiyle tekrarlayan kolorektal adenom riskinde azalma olduğu saptanmıştır. Kalsiyumun sekonder safra asitlerini ve iyonize yağ asitlerini bağlayarak etkili olduğu düşünülmektedir (13, 17, 18). Ayrıca, kalsiyum eklenmesiyle adenomatöz polipli yaşlı hastaların mukozasında ornitin dekarboksilazın yükselmesi önlenmiştir. Ornitin dekarboksilaz, poliamin biyosentezinde yer alan ve kanser gelişim süreçlerinde yükselen bir enzimdir (2, 15, 17). Selenyum, dithiothionlar, thioeterler, terpenler ve karotenoidlerin kolon mukozaya yüzeyindeki serbest oksijen radikallerini indirgeyerek antikarsinojen etki gösterdikleri düşünülmektedir (8, 19).

2.5.2. Adenomlar

Kolorektal karsinomların neredeyse tama yakınının adenom zemininden geliştiği kabul edilir. Adenomlar destekleyici stroma ile displastik kalın barsak epiteli içeren benign tümörlerdir. Tek ya da çok sayıda olabilirler. Elli yaş altında sık görülmez iken yetmiş yaş ve üstünde görülme sıklıkları artar(%53-%63). Takipte kanser gelişme sıklığı benzer olmakla birlikte erkeklerde üç kat daha sık görülmektedir (7, 11).

Adenomlar boyutlarına, yapısal oranlarına (tübüler, villöz, tübülovillöz), makroskopik görünümüne (sesil, saplı, düz) ve displazi derecelerine (hafif, orta, ağır) göre sınıflandırılabilirler. Genelde çıkarılan tüm adenomatöz poliplerin %65-80'i tübüler, %10-%25'i tübülovillöz ve sadece %5-10'u pür villöz adenomdur (8). Adenom-karsinom sürecinde kolon mukozası aşamalardan geçerek sonuçta invaziv kansere dönüşür ve bu dönüşüm süresi oldukça değişkendir. Bazı faktörler normal epiteli uyararak bölünmekte olan farklılaşmamış hücrelerin kriptlerden ayrılıp villusların yüzeyine geçmesine neden olur. Bu hücrelerin mukoza yüzeyinde sürekli proliferasyonu sonucunda ise adenomlar oluşur. Proliferasyon sürerken bez yapıları giderek normal dokuyla daha az benzerlik gösterir hale gelirler ve zamanla bu kontrolsüz büyüme muskularis mukozayı geçip submukozayı invaze eder ve sonuçta invaziv kanser haline gelir (8).

Adenomların bu proliferasyon sürecinde kansere dönüşümü için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır; polip çapı, sayısı, histolojik tipi ve atipi derecesi. Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı villöz adenomda %15-%40, tübülovillöz adenomda %15-20, tübüler adenomda ise %5-8 olarak bulunmuştur. Bu oran, çapı 1 cm'nin altında olan tübüler adenomlarda %0,3, tübülovillöz adenomlarda %1,5, villöz adenomlarda %2,5 iken 2 cm'nin üstündeki tübüler adenomlarda %6,5, tübülovillöz adenomlarda %11,4, villöz adenomlarda %17'dir (7, 11, 20).

2.5.3. Yaş

Kolon kanserinin % 90'dan fazlası 50 yaştan sonra görülür. Yaşla birlikte artan kolonik mutasyonlar buna sebep olarak gösterilmektedir (21).

2.5.4. Cinsiyet

Kolon kanseri kadınlarda daha sık görülürken, rektum kanseri erkeklerde daha yaygındır.

2.5.5. Irk

Kanser gelişimi Afro-Amerikan'larda beyazlardan daha yaygındır ve mortalite daha yüksektir.

2.5.6. Tütün Kullanımı

Sigara içenlerde yaklaşık 2,5 kat daha sık olarak adenom geliştiği bildirilmiştir. Japon erkek ve kadınlarını içeren bir çalışmada, sigara öyküsü olan hastalarda adenom gelişme riskinde 1,6-4,5 kat arasında bir artış olduğu bildirilmiştir (22).

2.5.7. Enflamatuvar barsak hastalığı

Özellikle ülseratif koliti olanlarda daha belirgin olmak üzere enflamatuvar barsak hastalığı olanlarda risk artmıştır. Uzun süreli kolit, yaygın tutulum (pankolit), ailede kolorektal kanser öyküsü olması, primer sklerozan kolanjit varlığı ve hastalığın süresi 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 (9, 13, 23).

Kolon kanseri, Crohn hastalığının da önemli bir komplikasyonudur. Crohn hastalığında kalın barsak karsinomu gelişme riski, ülseratif kolitten daha düşük iken normal popülasyondan 2-3 kat daha yüksektir (9, 13).

2.5.8. Genetik Faktörler

Sporadik kolorektal kanserlilerin birinci derece yakınlarında kolorektal kanser görülme riski 2-4 kat artmaktadır. Eğer kanser, aile üyesinin 50 yaşından küçük bir bireyinde ortaya çıkmışsa risk daha da artmıştır (2, 4). Herediter kolorektal kanserler, tüm vakaların %6-10'unu oluşturmaktadır.

Herediter KRK'ler; herediter polipöz kolorektal kanserler (HPKK) ve herediter nonpolipöz kolorektal kanserler (HNPKK) olarak ikiye ayrılarak adlandırılırlar. HPKK;

polipozis zemininden gelişen KRK'lerdir. Sporadik vakalara oranla daha genç yaşlarda ve senkron ya da metakron olarak görülebilen kanserlerdir. Polipozis zemininde gelişen KRK'ler; FAP, Gardner (epidermal inklüzyon kistleri, kemikte osteomalar ve kolonik polipler), Turcot (kolonik polipler ve beyin tümörleri) ve Hereditör flat (yassı) adenom sendromlarında da olduğu gibi otozomal dominant geçiş gösteren sendromlarda daha sık görülmektedirler (19).

2.5.8.1. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

FAP özellikle ergenlik döneminde gelişen, yüzlerce polip şeklinde ortaya çıkan ve otozomal-dominant kalıtılan bir hastalıktır. Zaman içerisinde invaziv kanser gelişme riski %100'dür. Kromozom 5q21 üzerindeki adenomatöz polipozis koli (APC) geninde mutasyonlar tanımlanmıştır. APC geninin eksikliği, yüksek β -katenin transkripsiyon aktivitesiyle birlikte bozuk sinyal iletimine ve böylece kanser gelişimine neden olmaktadır (8).

2.5.8.2. Hereditör Nonpolipöz Kolorektal Kanserler (HNPCK)

Kolorektal kanserlerin %1-6'sını HNPCK oluşturur ve Lynch sendromu olarak adlandırılır. FAP'dan farklı olarak adenomatöz kolonik poliplerle ilişkili değildir. Kolon dışı tümörlerle birlikte olup olmamalarına göre iki alt gruba ayrılırlar. 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 sağ kolon kanseri insidansı daha fazladır (13, 24, 25).

HNPCK tanısı için 1990 yılında alınan ve "Amsterdam Kriterleri" olarak geçen "International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma" (ICG-HNPCC) kriterleri revize edilerek şu şekilde belirlenmiştir:

1. Ailede biri 1. derecede olmak üzere iki ya da üç bireyde histopatolojik olarak tanı almış kolorektal karsinom bulunması.
2. Kolorektal karsinomun en az iki jenerasyonda ortaya çıkması.
3. En az bir vakanın 50 yaş altında tanı alması.
4. Kolorektal karsinoma neden olabilecek Familial Adenomatöz Polipozis sendromlarının olmaması (4, 9, 20, 26).

2.6. Diğer Risk Faktörleri

2.6.1. Üreterokolik anastamozlar

Üreterik stomada artmış neoplaziyle birlikte. Patogeneizde, idrarla atılan karsinojenler ve idrarın oluşturduğu mukozal hasarı onarma dönemindeki proliferasyon suçlanmaktadır (27).

2.6.2. Önceki pelvik radyasyon öyküsü

Radyasyonun indüklediği mutasyonlar sonucunda pelvik bölgeye radyoterapi alanlarda daha yüksek kolorektal kanser oranları izlenmiştir (28).

2.6.3. Obezite

Sağlıksız diyetdeki karsinojenler ve artmış insülin seviyeleri patogeneizde sorumlu tutulmuştur (29).

2.6.4. Streptokokus Bovis bakteriyemisi

Bu bakterinin kolonosit proliferasyonunu arttırabileceği düşünülmektedir (30).

2.6.5. Akromegali

Akromegalili hastalarda, tübülovillöz adenom ve kolorektal kanser riskinin arttığı net olarak bildirilmiştir. Patogeneizde GH / IGF-1 aksının rol aldığı belirtilmektedir. Akromegali hastaları arasında yapılan bir çalışmada adenom sıklığı % 25, kolorektal kanser sıklığı ise % 5 olarak bulunmuştur. Ayrıca kolorektal kanser riskinin normal populusyona göre 13 kat fazla olduğu ve bunun da özellikle 50 yaş üstünde daha sık olduğu g r lm ştir. Hastalığın tedavisi ile IGF-1 düzeylerinin düştüğü ve adenomatöz polip ve kolorektal kanser sıklığının azaldığı gösterilmiştir (31).

2.6.6. Diabetes Mellitus

İnsülinin, kolonik mukozal hücreler için önemli bir büyüme faktörü olduğu ve kolonik tümör hücrelerini uyardığını gösteren çalışmalara dayanılarak etyolojide rol alabileceği belirtilmiştir (32).

2.6.7. Aspirin ve Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların kanserden koruma mekanizması bilinmemekle birlikte, prelinik ve klinik kanıtlar nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların prostogladin sentezini azaltarak kolorektal kanser insidansını azalttığını göstermektedir. Klinik vaka kontrollü çalışmalarda aspirin ve diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçları alanlarda, almanlara göre kolorektal kanserle ilişkili mortalitede %40-50 azalma olduğu gösterilmiştir (33-35).

2.7. Karsinogenez

Kolorektal karsinomların %60-80'inde APC (Adenomatous Polyposis Coli) geninin kaybı vardır. APC, normal hücrelerde  -katenin, farklılaşmış hücrelerde hücre iskeletinin aktin flamanlarına E-kadherin epitelyal adezyon molekülünü bağlar. Azalma, hücre içi  -kateninin miktarını düzenler ve sabit halde tutar. İnsan neoplazilerinde APC fonksiyon

mutasyonlarının kaybı ile bir patolojik inhibisyon ortaya çıkar. Sonuçta hücre içi β -katenin birikir ve çekirdeğe translokasyon oluşur. Nükleer β -katenin TCF4 gibi diğer nükleer faktörlere bağlanır ve transkripsiyonel aktivasyon için çok etkili bir kompleks oluşur. TCF4/ β -katenin transkripsiyonel aktivitesinin hedefindeki ilk genlerden birisi siklin D1'dir. Siklin D1, E2F'den retinoblastom gen ürününün ayrılmasını katalizleyen bir kinazı aktif hale getirir. Sonuçta hücre siklusunun G1-S geçişi için aktive genlerden oluşan nükleer kompleksi meydana gelir ve proliferasyon oluşamaz. Bu bilgiler ışığında β -kateninin kolorektal kanser proliferasyonu için bir faktör ve bir onkogen olduğu varsayılmıştır (36).

K-RAS geni kolon kanseri ve adenomlarda en sık gözlenen aktive onkogendir. Bu gen hücre içi sinyal transdüksiyonunda rol oynar ve 1 cm'den küçük adenomların %10'undan daha azında, 1 cm'den büyük adenomların yaklaşık %50'sinde, karsinomların yaklaşık %50'sinde mutasyona uğramış haldedir (37). SMAD2 ve SMAD4 18q21'de bulunurlar ve TGF-B sinyali içerirler. SMAD4'ün yokluğu gastrointestinal tümör oluşumunu arttırmaktadır (37). Kolon kanserlerinin %70-80'inde 17p kromozomunda kayıp bulunmuştur. Bu kromozomal delesyon p53 genini etkiler. P53 geni hücre siklusunun düzenlenmesinde kritik rol oynar (37).

Telomeraz, kromozom sabitleşmesinde rol oynar. Katalitik bir alt ünite gibi davranan telomerik reverse transkriptaz (TERT) ile bir ribonükleoprotein kompleksi yapısındadır. Telomeraz aktivitesi telomere sabitlenmesini sağlar ve hücrelerin ölümsüzlüğü için gereklidir. Çoğu adenomda telomeraz aktivitesi yok iken kolorektal karsinomu da içeren kanserlerin büyük çoğunluğunda telomeraz aktivitesi artmıştır (37). HNPCK sendromunda ve sporadik vakaların %10-15'inde DNA yanlış yapım tamir geninde genetik lezyon vardır (37).

2.8. Klinik Özellikler

Kolon kanserli hastaların çoğu semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanınmaktadır. Erken evrede hastalar asemptomatiktir ya da şüpheli karın ağrısı, meteorizm, barsak hareketlerinde değişiklik, rektal kanama yakınmaları olabilir (38). Kilo kaybı ve iştahsızlık sıklıkla oluşur. Klinik bulgular genellikle daha çok primer tümörün yerleştiği

lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır. Sağ kolon tümörlerinde barsak alışkanlığında herhangi bir değişiklik olmaması tipiktir. Ancak, mukus sekrete eden büyük tümörler diareye neden olabilir (39). Sağ kolon tümörleri daha çok dışkılamayla birlikte genellikle fark edilmeyen kronik kan kaybı ve buna bağlı yorgunluk, halsizlik ve çarpıntı ile sonuçlanan demir eksikliği anemisi ile kendini göstermektedir (39). Sağ kolon kanserinde ayrıca müphem karın ağrısı, kilo kaybı ve batında kitle görülebilmektedir (38).

Karın ağrısı özellikle sol kolon lokalizasyonlu kanserlerde ve alt kadranlarda ortaya çıkmaktadır. Özellikle tümör serozayı invaze ettiğinde ortaya çıkar (40). Bu hastalarda sıklıkla barsak alışkanlıklarında değişiklik ve hematokezya görülmektedir. Transvers kolonun sağ tarafına yerleşen tümörler, sağ üst kadran ağrısı ve bulantı gibi bilio-pankreatik patolojiyi düşündürecek semptomlar gösterirken, sol tarafta yerleşen tümörler yemek sonrası dolgunluk hissi ve epigastrik ağrı gibi mide patolojilerini taklit eden semptomlar vermektedir. Sol kolonun çapı ve genişleme özelliği sağ kolona göre daha az, barsak içeriği daha şekilli olduğu ve tümörler anüler şekilde büyüdükleri için sol kolon tümörlerinde tıkanma belirtileri daha sık görülür. Hastalarda dışkı çapında incelme, dışkılama sayısında artış ve aşırı gaz şeklinde bulgular gözlenebilir (41).

İleoçekal valvdeki karsinomların %25'i apendiks lümenini tıkayarak apendisite sebep olabilirler (40,42). Rektal kanserlerde tipik olarak rektal kanama, sık dışkılama ihtiyacı ve tam boşalamama hissi görülür. Geç devrede komşu organ tutulumu ile perineal veya sakral bölge ağrıları görülür. Kilo kaybı ve ateş, kolon kanserlerinde daha nadir görülen semptomlardır (41).

Kolorektal kanserli hastaların bir kısmı kolonik tıkanma ve perforasyon gibi akut semptomlarla doktora başvurabilirler. Kolonik tıkanma ileri evre tümörlerde özellikle de yaşlı hastalarda görülmektedir. Tam tıkanma hastaların %10'undan azında ortaya çıkmakta ve bu tablo acil tanı ve cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Bu hastalar gaz-gaita çıkaramama, bulantı, kusma, abdominal distansiyon, kramp tarzındaki karın ağrısı yakınmaları ile acile başvurmaktadır. Hastalar acil operasyona alınmaz ise kolonik perforasyon sonucu fekal peritonit ve sepsis tablosu görülebilir (38). Kolorektal kanserli hastalarda tümör barsak duvarını invaze ettiğinde kolon-kolon fistül meydana gelebilir (40).

Çok nadir olarak, kolon kanserlerinin ilk bulgusu, metastaz yaptığı organa ait klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır. Masif karaciğer metastazı sarılık ve kaşıntıya yol açabilir. Asit nedeniyle distansiyon görülebilir (11, 39).

2.9. Erken Tanı Ve Klinik Tarama Metodları

Son yapılan çalışmalar uygun tarama ve tedavi ile kolorektal kanser ve bu maligniteden ölüm sayılarının azaldığını göstermiştir. Adenomatöz poliplerin bulunması ve çıkarılması kolorektal adenokarsinom gelişimini önleyebilir. Erken evre kanserlerin tanı ve tedavisi kolorektal kanser mortalitesini düşürür. Polip ve erken evre kanserler genelde asemptomatiktir (40, 42, 43).

50 yaşından itibaren çoğu kişi kolorektal kanser açısından ortalama risk taşıdığından malignite ve polip açısından düzenli olarak taranmalıdır. Tavsiye edilen tarama yöntemleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Yılda 1 defa gaitada gizli kan testi
- 2) Her beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi
- 3) Yılda bir gaitada gizli kan testi ve her beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi
- 4) Her beş-on yılda bir çift kontrastlı baryum enema
- 5) Her on yılda bir kolonoskopi

Gaitada gizli kan testi spesifik olmayıp birçok küçük kanser ve prekanseröz lezyonu bulmada yetersizdir. Bazı uzmanlar yılda bir bu teste beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopinin eşlik etmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Fleksibl sigmoidoskopi sonucu adenomatöz polip bulunması tüm barsağın kolonoskopi ile kontrolünü gerektirir (44).

Çift kontrastlı baryumlu grafiler; 1 cm'den küçük polipleri %50-80, 1 cm'den büyük polipleri %70-90 ve evre I ve II adenokarsinomları %50-80 oranında tespit etmektedir (44). Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip hikayesi olanlarda tarama 40 yaşında veya akrabanın tanı aldığı yaştan 10 yıl önce başlamalıdır. Kolonoskopi ile tüm kolonun değerlendirilmesi gerekmektedir (44).

HNPKK'de tarama 21 yaşında başlamalıdır. Bir veya üç yılda bir kolonoskopi, genetik danışma ve genetik testlerin uygulanması gerekmektedir (44). FAP'da tarama pubertede başlamalı; her bir-iki yılda bir fleksibl sigmoidoskopi veya kolonoskopi, genetik danışma ve genetik test yapılması gerekmektedir (44).

Enflamatuvar barsak hastalıklarında, özellikle ülseratif kolitte kolorektal kanser riski artmıştır (40, 42, 44). Crohn hastalığında da risk artmakla beraber iyi bir şekilde tanımlanmamıştır. Ülseratif kolitte pankolit tanısından 7-8 yıl sonra, sol taraf kolitin tanısından 12-15 yıl sonra tarama başlamalıdır. Tarama, her bir-iki yılda bir displazi kontrolü için kolonoskopi ile yapılır ve kolonoskopi sırasında biyopsi alınması önerilir (44).

2.10. 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 (45, 46).

Derecelendirme tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücrel dizilimine göre yapılır. Hastaların %15-20'si grade 1 ya da iyi diferansiye, %60-70'i grade 2 ya da orta diferansiye, %15-20'si ise grade 3 ya da az diferansiyedir (46).

Grade 1 karsinomlar; mikroskopik olarak adenom epiteline benzer, hücreler uniform görünümündedir ve polarite kaybı yoktur veya minimaldir (9). Grade 2 tümörlerde, tübüler yapılar basit olabileceği gibi kompleks ve hafif düzensiz şekilli olabilir. Nükleer polaritede hafif veya orta seviyede kayıp vardır. Grade 3 tümörlerde, tübüler yapı tamamen ortadan kalkmıştır (46). Müsinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar grade 3 olarak kabul edilirler (45). Histolojik derecenin sağkalıma etkili olduğu belirlenmiştir (47).

2.11. Histolojik Tipler

- ADENOKARSİNOMLAR; iyi diferansiye, orta diferansiye, az diferansiye
- MUSİNÖZ ADENOKARSİNOMLAR; taşlı yüzük hücreli karsinom, skiröz tip, lenfangiotik tip
- SKUAMÖZ DİFERANSİYASYON GÖSTEREN KARSİNOM; adenoskuamöz, saf skuamöz, saydam hücre (clear cell) komponentli karsinom, bazaloid karsinom
- KORYOKARSİNOMATÖZ DİFERANSİYASYON GÖSTEREN ADENOKARSİNOM
- NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYON GÖSTEREN ADENOKARSİNOM
- NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER; iyi diferansiye (karsinoid tümör), nöroendokrin karsinom, küçük hücreli karsinom

2.12. Tümör Yayılımı Ve Metastaz

Tüm kolon tümörleri, doğrudan komşu yapılara, lenfatikler ve kan damarları yoluyla uzak organlara yayılabilirler. Metastatik yayılım en sık bölgesel lenf nodları ve karaciğere olur (9). Diğer sık görülen metastaz yerleri; periton, akciğer ve overlerdir. Daha nadir metastaz bölgeleri ise santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavitedir (9).

2.13. Evreleme

Sağkalım ve nüksün tekrarlamasında pek çok faktör tanımlanmış olmasına rağmen, prognostik önem açısından hiçbiri hastalığın evresini geçememiştir (48).

Kolon kanserlerinin evrelenmesinde günümüze kadar 3 farklı sınıflama kullanılmıştır;

-Dukes sınıflaması

-Astler-Coller sınıflaması

-TNM sınıflaması

1932’de Dukes kolon karsinomlarını tümör derinliği, lenf bezi tutulumu ve uzak metastaz bulunmasına göre A, B, C, D olarak sınıflara ayırmıştır (9).

Tablo 2.1. Dukes Evrelemesi

| | |
|---------------|---|
| Evre A | Tümör tüm kolon duvarında (mukoza, submukoza, muskularis propria) sınırlı ve muskularis propriayı aşmamıştır. |
| Evre B | Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış ve serozayı invaze etmiştir, lenf bezi tutulumu yoktur. |
| Evre C | Lenf nodu tutulumu vardır. |
| Evre D | Uzak metastaz mevcuttur. |

1954 yılında Astler ve Coller tarafından geliştirilen evreleme sistemi temelde Dukes sistemine benzemekle beraber, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf düğümü tutulumunu da değerlendirmesiyle farklılık göstermektedir (9).

Tablo 2.2. Astler Coller Sınıflaması

| | |
|-----------------|---|
| Dukes A | Tümör mukozaya sınırlıdır |
| Dukes B1 | Muskularis propria tutulmuştur |
| Dukes B2 | Seroza veya perirektal yağ dokusu tutulmuştur |
| Dukes C1 | B1 + lenf bezi tutulumu |
| Dukes C2 | B2 + lenf bezi tutulumu |
| Dukes D | Uzak metastaz |

TNM sınıflaması, daha ayrıntılı bir sınıflama olup kolaylıkla diğer sınıflama sistemlerine çevrilebilir. Günümüzde halen bu sınıflamaya göre tedavi kararı verilmektedir. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) TNM sınıflamasına göre kolon kanseri evrelemesini 2003 yılında güncellemiştir.

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümörü bilinmeyen

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma insitu

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze

T3: Tümör subseroza veya nonperitonealize perikolik dokuya invaze

T4: Tümör visseral peritona perforan olmuş veya diğer organ ve dokulara direkt invazyon göstermiş

Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Perikolik 1-3 lenf nodunda metastaz

N2: Perikolik 4'ten fazla lenf nodunda metastaz

N3: Ana arter kökünde lenf nodu pozitifliği

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz varlığı değerlendirilememekte

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

Tablo 2.3. TNM sınıflaması

| | | | |
|-----------------|----------------|----------------|----|
| Evre 0 | Tis | N0 | M0 |
| Evre I | T1 T2 | N0 | M0 |
| Evre II | T3 T4 | N0 | M0 |
| Evre III | Herhangi bir T | N1 N2 N3 | M0 |
| Evre IV | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

2.14. Prognoz

Kolorektal karsinomlu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı küratif rezeksiyondan sonra %40-60 arasındadır. Rekürrenslerin %70'i ilk 2 yılda, %90'ı ise ilk 5 yılda meydana gelir (47, 49).

Uzak metastaz saptanmasından sonra ortalama sağkalım süresi tedavi almayan hastalarda 6-9 ay arasındadır. Günümüzde yeni kullanıma giren tedavi uygulamaları ile ortalama sağkalım süreleri 2 yılı geçmiştir (47, 49).

Kolon kanserinde klinikopatolojik prognostik faktörler şunlardır;

2.14.1. Evre

Tanı anındaki evre en önemli prognostik faktördür (9, 13, 47, 50). Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında evre I için %99, evre II için %85, evre III için %67 ve evre IV için %14'tür (47, 51).

2.14.2. Lenf Nodu Tutulumu

En önemli prognostik faktörlerden biridir (9, 47). Tutulan lenf bezi sayısının fazla olması, bunların mezenter damar köklerinde olması veya perikapsüler yayılım bulunması kötü prognostik göstergelerdir. Tümör lenf düğümlerine yayıldığında 5 yıllık sağkalım belirgin olarak düşer.

2.14.3. Anjiogenez

Tümör büyümesinde etkili olan neovaskülarizasyon kritik bir öneme sahiptir. Aşırı damarlanmanın saptanması, lokal rekürrens ve metastaz görülme sıklığında artış ve sağkalımda azalma ile birlikte (52).

2.14.4. Yaş

Kolon kanseri aynı evredeki hastalarda bile genç yaşta daha kötü prognoza sahiptir (2).

2.14.5. Cinsiyet

Yapılan birçok çalışma, nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber prognozun kadınlarda erkeklere göre daha iyi olduğunu göstermiştir (53).

2.14.6. Serum CEA düzeyi

5 ng/ml'den yüksek serum CEA düzeyi, tümör evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkilidir (47, 54). Serum CEA düzeyi, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle tanı veya tarama amacıyla kullanılamazken tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve nükslerin belirlenmesinde kullanılır. Tedavinin başlangıcında ve aktif tedavi süresince 3 ayda bir ölçülmesi önerilir (55, 56).

2.14.7. Serum CA 19-9 Düzeyi

Operasyon sonrası dönemde hasta izleminde ve nüks durumlarında yararlıdır (56, 57).

2.14.8. Tümör Lokalizasyonu

Primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi kesinlik kazanmamıştır (58).

2.14.9. Lokal Yayılım

Polipte insidental olarak yakalanmış fokal mikroskopik karsinomda tümör genelde mukoza ve submukozaya sınırlı olduğundan prognoz çok iyidir. Tümör, serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf bezlerini tuttuğunda ise prognoz kötüleşir (9, 47).

2.14.10. Obstrüksiyon

Obstrüksiyon nedeniyle acil koşullarda ameliyata alınan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının daha kötü olduğu belirlenmiştir (39).

2.14.11. Perforasyon

Barsak duvarında yaygın tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyonda prognoz kötüdür. Peritoneal kaviteye serbest perforasyon olduğunda barsak lümeninden periton yüzeyine tümör hücreleri implante olacağından kür şansı yoktur (47, 58).

2.14.12. Vasküler İnvazyon

Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir. Vasküler invazyon varlığında, 5 yıllık sağkalım süresi belirgin azalma gösterir (46, 47, 50).

2.14.13. Perinöral İnvazyon

Genellikle ilerlemiş hastalığı gösterir ve azalmış sağkalım ile birlikte. Diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir (13, 47, 58).

2.14.14. Mikroskopik Patoloji

Tümör prognozu ile histopatolojik tip ve diferansiyasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlara göre daha kötü prognozludur. Yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki grade 1 kolon tümörlerinde prognoz grade 2-3 tümörlere göre daha iyidir (45, 50).

2.14.15. Nöroendokrin Hücre Varlığı

Prognoz üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (8).

2.15. Tedavi

2.15.1. Cerrahi Tedavi

Kolon adenokarsinomlarının primer tedavisi tümürlü barsak anısı ile beraber komşu mezenterin ve drene olan lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır (59, 60). Yeterli bir lenf nodu diseksiyonu için ortalama 12-14 lenf nodu rezeke edilmelidir. Sağ ve sol kolon tümörlerinde sırasıyla sağ veya sol hemikolektomi, sigmoid kolon tümörleri için geniş

sigmoid rezeksiyon yapılır (59, 60). Cerrahi tedavi radikal ve palyatif olmak üzere iki gruba ayrılır. Radikal cerrahi, tümörün sağlam barsak kısmı ve mezosu ile birlikte geniş bir şekilde çıkarılması iken palyatif cerrahi, sınırlı rezeksiyon, by-pass veya kalıcı stoma uygulamalarını kapsar (62-64). Soliter karaciğer ve akciğer lezyonlarında kütatif rezeksiyon yapılması uygun olur. Karaciğer ve akciğerde rezektabl metastaz gelişmiş olan bu seçilmiş hastaların %25-40'ında cerrahi kütatiftir. Bunun haricinde peritoneal yayılım, batında asit varlığı, çok sayıda hepatik metastaz ve çok sayıda pulmoner metastaz varlığında palyatif cerrahi yapılır.

2.15.2. Adjuvan Radyoterapi

Nüks açısından yüksek riskli kolon kanseri hastalarında yapılan retrospektif çalışmalarda, oluşan yan etkiler nedeniyle adjuvan radyoterapinin kütatif rezeksiyon sonrası standart olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak uygun lokalizasyonda unrezektabl rezidüel hastalığı olanlarda hasta bazlı düşünülebileceği belirtilmiştir (65).

2.15.3. Adjuvan Kemoterapi

2.15.3.1. Evre 0 kolon kanseri

Lamina propria invazyonu göstermeden mukozaya sınırlı hastalık vardır. Temiz sınırlar sağlanabilecek ise lokal eksizyon veya basit polipektomi; lokal eksizyona uygun olmayan geniş lezyonlarda ise kolon rezeksiyonu yapılır. Ek adjuvan tedavi gereksizdir (51).

2.15.3.2. Evre I kolon kanseri

Lokalize kalma eğiliminde olması nedeniyle kür oranı yüksek olan bu evrede ek adjuvan tedaviye gerek yoktur (51, 60).

2.15.3.3. Evre II kolon kanseri

Amerikan Klinik Onkoloji Derneğince (American Society of Clinical Oncology), evre II kolon kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin rutin kullanımı desteklenmemektedir. Ancak evre II kolon kanserinde, genç yaş, yetersiz lenf nodu çıkarılması, T4 hastalık varlığı, barsak tıkanıklığı veya perforasyonu nedeni ile operasyona girilmiş olması, az differansiye histolojiye sahip olma gibi yüksek riskli durumlarda adjuvan kemoterapinin uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir (42, 51, 66).

2.15.3.4. Evre III kolon kanseri

Evre III hastalarda adjuvan kemoterapi standart olarak kullanılır. Adjuvan kemoterapide 5-FU-Leucovorin ile 6 aylık post-op kemoterapi bir seçenektir. Çok merkezli Avrupa kökenli bir çalışmada evre III kolon kanserli hastalarda peroral kullanılan bir kemoterapi ajanı olan kapesitabin ile standart 5-FU-Leucovorin rejimi karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda her iki koldaki ilaçların eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (67). MOSAIC çalışmasının 60 aylık takip sonuçlarına göre, adjuvan FOLFOX 4 (5-FU, Leucovorin, Oksaliplatin) rejimi, 5-FU-Leucovorin kombinasyonundan üstün bulunmuştur (68). MOSAIC çalışması ile FOLFOX 4 rejimi evre III kolon kanserli hastalarda standart tedavi haline gelmiştir.

2.15.3.5. Evre IV kolon kanseri

Karaciğer veya akciğer metastazı olan hastalarda cerrahi, tek potansiyel küratif tedavi seçeneğidir (51, 60). Sınırlı sayıda lezyon, yeterli karaciğer fonksiyonu ve ana vasküler yapılardan uzak olması durumlarında karaciğer metastazları rezeke edilebilir kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda yaşam süresinin uzunluğu cerrahi sınırın negatif olması ile ilişkili bulunmuştur. Metastatik kolon kanseri için 5-FU, kapesitabin, irinotekan, oksaliplatin, bevasizumab, setuksimab ve pannitumumab yurtdışında onaylanmış ve aktif olarak kullanılan kemoterapi ajanlarıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1998-2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilmiş olan toplam 182 kolorektal kanserli hasta dahil edilmiştir. Evrelemede TNM ve Dukes sistemleri kullanılmıştır.

70 yaş üzerindeki 91 hasta, ileri yaş kolorektal kanserli hastalarda uygulanan kemoterapi ajanları ve etkinliklerini değerlendirmek üzere çalışmaya dahil edilmiş ve elde edilen veriler 50 yaş altında toplam 91 hastanın verileri ile karşılaştırılmıştır. Her iki gruptaki hastalar TNM ve Dukes evreleme sistemine göre ayrı ayrı alt gruplara ayrılmıştır. Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, sistemik hastalık durumu, tümör lokalizasyonu, cerrahi uygulanıp uygulanmama durumu, radyoterapi verilip verilmemiş olması, tanı anındaki evresi, tanı anındaki metastaz durumu, tanı anında metastaz varsa lokalizasyonu, adjuvan tedavi uygulanıp uygulanmamış olması gibi özellikleri incelenmiştir. Adjuvan tedavi alan hastalarda kemoterapinin tipi, uygulanan kür sayısı gibi değişkenler değerlendirilmek üzere kaydedilmiştir. Tanı anında metastatik olan hastalarda ise kullanılan ilk basamak kemoterapi tipi ve izlem boyunca toplamda kaç basamak kemoterapi verildiği kaydedilmiştir. Tanı tarihi, patolojik tanı zamanı olarak alınmıştır. Yaşayan hastaların son durumları yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlenmiştir. Genel sağkalım süresi tanı tarihinden ölüm tarihine ya da tanı tarihinden son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Progresyonsuz sağkalım süresi ise tanı tarihinden itibaren ilk nüksün ya da metastazın saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

50 yaş altında ve 70 yaş üzerinde tanı almış olan kolorektal kanserli hastalar kendi içlerinde de evrelere göre alt gruplara ayrılmıştır. Her evredeki hastaların progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri kendi içlerinde ve her iki yaş grubunda karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

3.1. İstatistik

Gruplar arası karşılaştırmalar kategorik veriler için Ki-kare ve Fisher's Exact testiyle, sürekli veriler için iki grup arasındaki karşılaştırma Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırma ise Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kruskal Wallis sonucu p değeri anlamlı olarak bulunduğunda ikili grup karşılaştırmaları yapıldı. Gruplar arası survival zamalarını karşılaştırmak için ise Kaplan Meier Long-Rank testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak kategorik veriler için yüzdeler, sürekli veriler için ise ortanca (minimum-maksimum) kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler PASW Statistics 18.0 for Windows kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan toplam 182 hastanın yarısı 50 yaş altında, diğer yarısı ise 70 yaş üzerinde idi. İki yaş grubundaki hastalar, kendi grupları içinde de evrelere göre subgruplara ayrıldı. 50 yaş altındaki hastaların 5'i evre I, 27'si evre II, 40'ı evre III ve 19'u evre IV olarak değerlendirildi. 70 yaş üzerindeki hastaların ise 9'u evre I, 31'i evre II, 31'i evre III ve 20'si evre IV olarak değerlendirildi. 50 yaş altı gruptaki tüm hastaların 43'ü kadın (%47,3), 48'i erkek (%52,7) idi. 70 yaş üzeri gruptaki tüm hastaların ise 40'ı kadın (%44), 51'i erkek (%54) idi. Her iki grup, yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi ($p:0,655$). Yine evrelere göre belirlenen subgruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından herhangi bir farklılık gözlenmedi.

70 yaş üzeri hasta grubundaki hastaların 63 tanesinde sistemik hastalık mevcut iken yalnızca 28'inde sistemik hastalık öyküsü yok idi. 50 yaş altı grupta ise yalnızca 7 hastanın sistemik hastalığı var iken 84 hastada sistemik hastalık öyküsü yok idi. Sistemik hastalık varlığı açısından her iki grup karşılaştırıldığında yaşla sistemik hastalık oranının belirgin olarak arttığı gözlemlendi ($p<0,001$).

50 yaş altı gruptaki hastaların 86'sına cerrahi girişim yapılmış iken yalnızca 5 hastaya cerrahi uygulanmamış idi. 70 yaş üstü hastaların ise 87'sine cerrahi uygulanmış olup 4'ünde cerrahi öyküsü yok idi. Her iki grupta da operasyona alınmayan hastaların tamamı metastatik evrede idi. İki yaş grubu arasında ve yine her yaş grubunun evrelere göre belirlenen subgruplarında cerrahi uygulanıp uygulanmama durumu karşılaştırıldığında bir farklılık gözlenmedi.

Tıbbi Onkoloji bölümünce yapılan takipleri sırasında her iki gruptaki hastalar son kontrollerinde sağ olup olmama durumlarına göre değerlendirildi. 50 yaş altı gruptaki hastaların 9'u takip süresinde eksitus olarak kabul edilirken 82'si son kontrolde sağ olarak değerlendirildi. 70 yaş üzeri grupta ise 91 hastanın 30'u eksitus olarak kabul edilirken 61'i son kontrolde sağ idi. Her iki grup karşılaştırıldığında 50 yaş altı hastalarda son kontrolde sağ olma durumu anlamlı olarak yüksek görünse de, 70 yaş üzeri hastalarda yaş ve diğer

sistemik hastalıklardan ötürü eksitus durumları da göz önüne alındığında böyle bir değerlendirme yapılması doğru bulunmadı.

Tablo 4.1. Yaş Gruplarına Göre Hasta Demografik Özellikleri

| | < 50 yaş N = hasta sayısı - % oran (Toplam 91 hasta) | >70 yaş N= hasta sayısı - %oran (Toplam 91 hasta) | p değeri |
|--|---|--|----------|
| Kadın | 43 - %47,3 | 40 - %44 | 0,655 |
| Erkek | 48 - %52,7 | 51 - %56 | |
| Sistemik hastalık varlığı | 7 - % 7,7 | 63 - %69,2 | <0,001 |
| Cerrahi uygulanma durumu | 86 - %94,5 | 87 - %95,6 | 0,732 |
| Son kontrolde sağ olan hastalar | 82 - %90,1 | 61 - %67 | <0,001 |

Tablo 4.1. Evrelere ve Yaş Grubuna Göre Hasta Sayıları

| | <50 yaş N= hasta sayısı | >70 yaş N= hasta sayısı |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Evre I = Dukes A | 5 | 9 |
| Evre II = Dukes B | 27 | 31 |
| Evre III = Dukes C | 40 | 31 |
| Evre IV = Dukes D | 19 | 19 |
| Toplam | 91 | 91 |

4.2. Adjuvan Radyoterapi

Her iki gruptaki hastalar evrelere ve radyoterapi alıp almama durumlarına göre incelendi. 50 yaş altı evre I hastaların 4'üne radyoterapi verildiği görüldü. Radyoterapi verilen tüm hastaların tümör lokalizasyonu rektosigmoidde idi. 70 yaş üzeri evre I hasta grubunda ise yalnızca 1 hastaya radyoterapi verildiği ve yine bu hastanın da rektosigmoid

bölgede tümörünün olduğu görüldü. Evre II 50 yaş altı toplam 11 hastaya, 70 yaş üzeri ise yalnızca 3 hastaya radyoterapi uygulanmış olduğu görüldü. Bu evrede radyoterapi uygulanan toplam 14 hastadan 13'ünde tümör lokalizasyonunun rektosigmoidde olduğu görülürken 50 yaş altı grupta yalnızca 1 hastanın tümör yerleşiminin kolonda olduğu görüldü. Evre III 50 yaş altı toplam 23 hastaya, 70 yaş üzerinde ise toplam 10 hastaya radyoterapi uygulanmış idi. 50 yaş altı radyoterapi uygulanan hastaların tamamında tümör rektosigmoid yerleşimli iken 70 yaş üzerinde yalnızca 1 hastada kolon yerleşimli, kalan 9 hastada ise yine rektosigmoid yerleşimli idi. Metastatik evredeki hastalara bakıldığında 50 yaş altı 4 hastaya, 70 yaş üzeri yalnızca 1 hastaya radyoterapi uygulanmış olduğu ve radyoterapi uygulanan tüm hastalarda tümör lokalizasyonunun yine rektosigmoidde olduğu görüldü. Sonuçta toplam 182 hastanın 57'sine radyoterapi uygulanırken bu hastaların da 55'inde (%94,8) tümörün rektosigmoid yerleşimli olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda evrelere ve yaş gruplarına göre tümör lokalizasyonları homojenite göstermediğinden ve adjuvan radyoterapi tedavisi öncelikle rektosigmoid yerleşimli tümörlerde uygulandığından, radyoterapinin evrelere ve yaş gruplarına göre etkileri değerlendirilememiştir.

Tablo 4.2. Radyoterapi Uygulanan Hastaların Evre, Yaş Grubu ve Lokalizasyon Durumu

| | <50 yaş, N=hasta sayısı Lokalizasyon | | >70 yaş, N= hasta sayısı Lokalizasyon | |
|-----------------|---|--------------|--|--------------|
| | Kolon | Rektosigmoid | Kolon | Rektosigmoid |
| Evre I | - | 4 | - | 1 |
| Evre II | 1 | 10 | - | 3 |
| Evre III | - | 23 | 1 | 9 |
| Evre IV | - | 4 | - | 1 |
| Toplam | 42 | | 15 | |

4.3. Evre IV Hastalarda Tanı Anındaki Metastaz Lokalizasyonu

Metastatik evrede tanı anındaki metastaz yerleri incelendiğinde, 50 yaş altı hasta grubunda 10 hastada yalnızca karaciğer, 3 hastada yalnızca akciğer, 2 hastada peritoneal karsinomatozis, 1 hastada mesaneyle beraber kemik, 1 hastada karaciğer ve akciğer, 1

hastada yalnızca kemik ve 1 hastada da karaciğer, sağ-sol over ve omentum tutulumu olduğu gözlemlendi. 70 yaş üstü hasta grubunda ise 13 hastada yalnızca karaciğer, 4 hastada karaciğer tutulumu ile beraber peritoneal karsinomatozis, 2 hastada yalnızca akciğer ve 1 hastada karaciğerle beraber akciğer tutulumu olduğu görüldü.

4.4. Evre IV Hastalarda Birinci Basamak Tedavi

Her iki yaş grubunda metastatik hastalarda ilk basamak tedavide hangi kemoterapi ajanının kullanıldığına bakıldı. 50 yaş altı grupta 5 hastada FOLFOX4, 5 hastada FOLFOX6, 4 hastada FOLFIRI-BEV, 3 hastada FOLFIRI, 1 hastada XELOX ve 1 hastada 5FU+FA kullanıldığı görüldü. 70 yaş üzeri hasta grubunda ise 6 hastaya FOLFOX4, 3 hastaya FOLFIRI, 3 hastaya FOLFOX6, 2 hastaya FOLFIRI-BEV, 2 hastaya capecitabine, 1 hastaya UFT ve 1 hastaya 5FU+FA tedavilerinin verildiği görüldü. 70 yaş üzeri grubundaki 2 hastaya ise genel durumlarının uygun olmaması nedeniyle tedavi verilmediği görüldü.

4.5. Evre IV Hastalarda Tedavi Basamak Sayısı

Her iki yaş grubundaki metastatik evredeki hastaların toplamda kaç basamak kemoterapi tedavisi aldığı incelendi. 50 yaş altındaki grupta ortalama 3 (1-7), 70 yaş üzeri grupta ise ortalama 2 (1-6) basamak kemoterapi verildiği gözlemlendi. Gruplar arasında tedavi basamak sayısı açısından herhangi bir farklılık saptanmadı (p:0,544).

Tablo 4.3. Evre IV Hastalarda Uygulanan KT Basamak Sayısı

| | <50 yaş (19 hasta) | >70 yaş (19 hasta) | p değeri |
|--|--------------------|--------------------|----------|
| Metastatik hastalarda uygulanan ortalama KT basamak sayısı | 3 (1-7) | 2 (1-6) | 0,544 |

4.6. Adjuvan Kemoterapi

Her iki yaş grubundaki hastalar evrelere göre ve genel olarak adjuvan tedavi verilip verilmeme durumuna göre incelendi. 50 yaş altı evre I hastaların 4'üne adjuvan kemoterapi uygulanmış idi. Ancak bu hastalara bakıldığında cerrahi sonrası yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış olduğu görüldü. Evre II subgrubunda 23 hastaya adjuvan kemoterapi verilmişken yalnızca 4 tanesine verilmediği, evre III subgrubunda ise 39 hastaya adjuvan kemoterapi verilmişken yalnızca 1 tanesine verilmemiş olduğu görüldü. Evre III adjuvan kemoterapi verilmeyen hastanın postoperatif genel durumu nedeniyle yakın takip edilmesi daha uygun bulunmuş idi. Evre II subgrubunda adjuvan kemoterapi verilen hastalar incelendiğinde, bunların 5'inin acil şartlarda operasyona alınmış olduğu, 5'inde yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış olduğu, 4 hastada cerrahi sınır pozitifliği olduğu ve 3 hastanın da müsinöz tipte tümöre sahip olduğu görüldü. 70 yaş üstü grupta ise, evre I hastaların yalnızca 1 tanesine yetersiz lenf nodu diseksiyonu nedeniyle adjuvan kemoterapi verildiği gözlenirken diğer 8 hastaya adjuvan kemoterapi verilmediği görüldü. Evre II hasta subgrubunda 11 hastaya adjuvan kemoterapi verilirken 20'sine verilmediği ve evre III hasta subgrubunda ise 26 hastaya adjuvan kemoterapi verilirken 5 hastaya verilmediği gözlemlendi. Genel olarak her iki grup karşılaştırıldığında 50 yaş altındaki hastaların %91,7'sine adjuvan kemoterapi tedavisi verilmiş iken 70 yaş üstü hastaların yalnızca %53,5'ine verilmiş idi ($p < 0,001$). Bu farkın ortaya çıkmasında özellikle hastaların yaş, genel durum ve sistemik hastalık durumunun etkili olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.4. Evrelere ve Yaş Gruplarına Göre Adjuvan Kemoterapi Uygulama Durumu

| | <50 yaş, N=hasta sayısı | >70 yaş, N=hasta sayısı |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Evre I = Dukes A | 4 | 1 |
| Evre II = Dukes B | 23 | 11 |
| Evre III = Dukes C | 39 | 26 |
| Toplam | 66 (%91,7) | 38 (%53,5) |
| p değeri | <0,001 | |

4.7. Adjuvan Tedavide Kullanılan Kemoterapi Ajanları

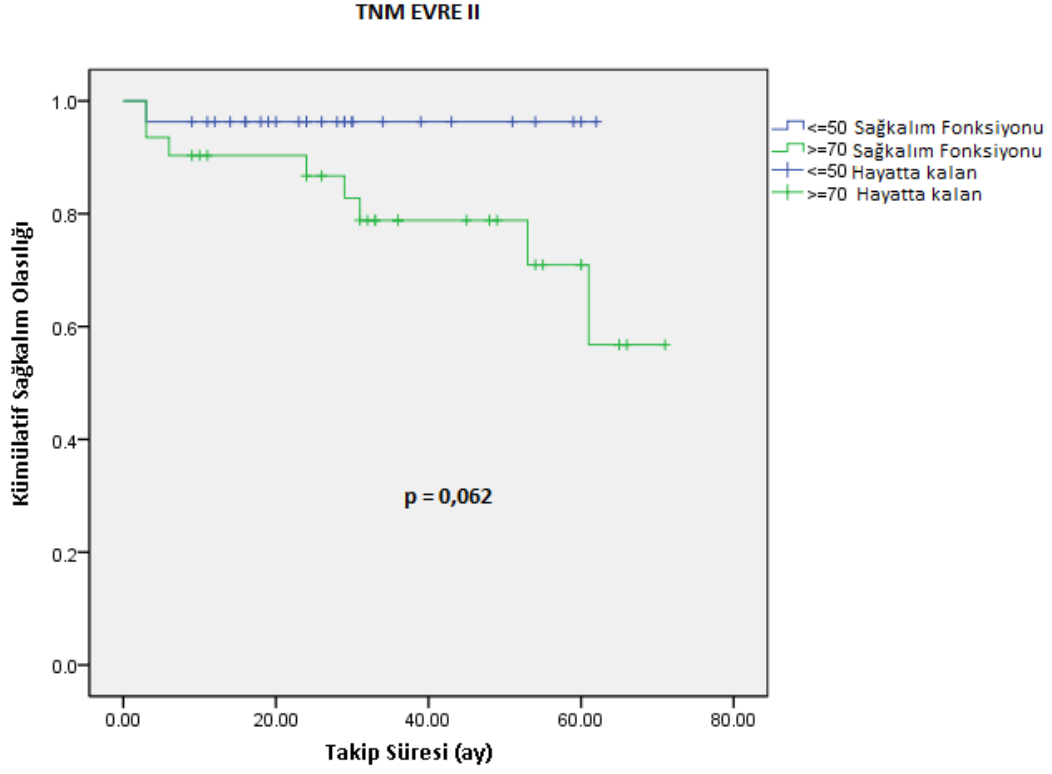
Her iki gruptaki evre I adjuvan kemoterapi alan hastalara, kemoterapi ajanı olarak 5FU+FA verildiği gözlemlendi. 50 yaş altı evre I hastaların ortalama progresyonsuz ve genel sağkalım süresi 21 (11-53) ay olarak hesaplandı. 70 yaş üzeri hastalarda ise ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 42 (14-59) ay, genel sağkalım süresi 47 (20-86) ay olarak hesaplandı. Her iki grubun progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0,298, p:0,060). Evre II 50 yaş altı hastaların 19 tanesine 5FU+FA tedavisi verilirken 4 tanesine FOLFOX6 tedavisi verildiği gözlemlendi. FOLFOX6 tedavisi verilen hastalardan 2'sinde yetersiz lenf nodu diseksiyonu saptanırken 1 tanesinde de müsinöz tipte tümör olduğu görüldü. Bu evredeki hastaların sağkalım sürelerine bakıldığında, ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 23 (0-62) ay, genel sağkalım süresi ise 26 (3-62) ay olarak hesaplandı. Evre II 70 yaş üstü 11 hastanın tamamına 5FU+FA tedavisi verildiği görüldü. 70 yaş üstü evre II hastaların ortalama progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri 26 (0-71) ay ve 36 (3-71) ay olarak hesaplandı. Her iki gruptaki evre II hastaların progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, p değerleri sırasıyla 0,981 ve 0,62 olarak bulundu. Evre III 50 yaş altı hastaların 16'sına 5FU+FA, 15'ine FOLFOX6 ve 8'ine FOLFOX4 kemoterapi protokolü verildiği görüldü. Bu grupta ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 26,5 (4-80) ay, genel sağkalım süresi ise 31,5 (4-80) ay olarak hesaplandı. Evre III 70 yaş üzeri hasta grubunda hastaların 16'sına 5FU+FA, 7'sine FOLFOX6, 1 hastaya infüzyoneal 5FU, 1 hastaya capecitabine ve 1 hastaya da UFT tedavisi verildiği görüldü. Bu gruptaki hastaların ortalama progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri ise sırasıyla 17,5 (0-124) ay ve 25 (4-148) ay olarak hesaplandı. Her iki grubun ortalama progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0,127, p:0,931). 50 yaş altı metastatik evredeki hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 10 (3-33) ay, genel sağkalım süresi ise 19 (7-56) ay olarak hesaplandı. 70 yaş üzerindeki grupta ise ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 11 (0-51) ay ve genel sağkalım süresi 18 (1-64) ay olarak hesaplandı. Bu iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri açısından herhangi bir farklılık saptanmadı (p:0,424, p:0,531).

Tablo 4.5. Evre ve Yaş Gruplarına Göre Ortalama Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

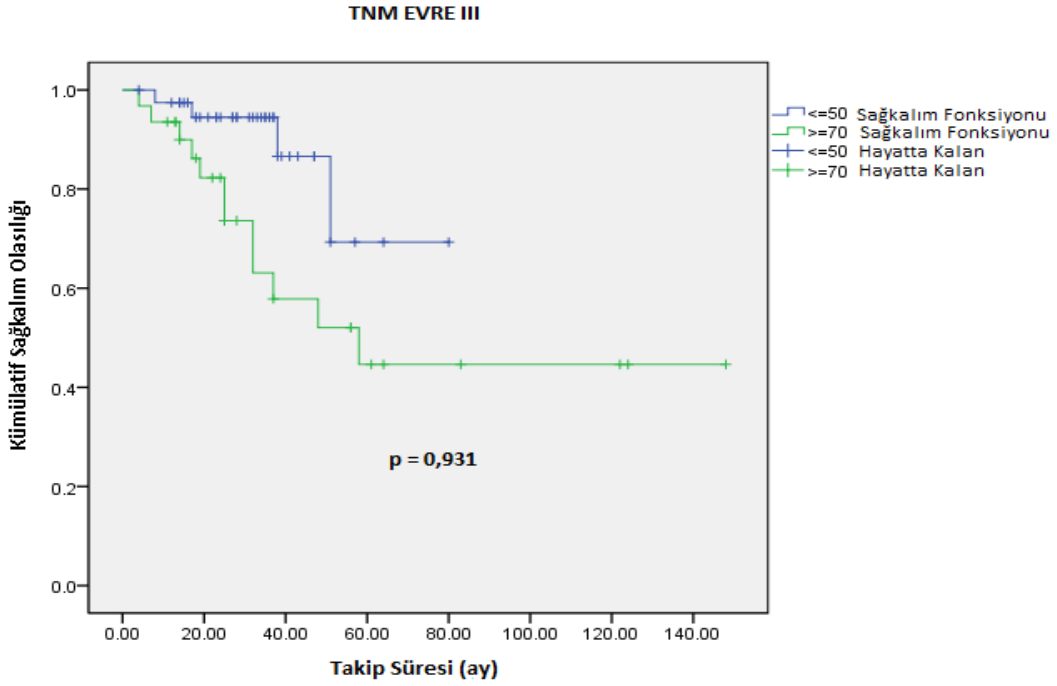
| | <50 yaş Ortalama Progresyonsuz Sağkalım Süresi (ay) | >70 yaş Ortalama Progresyonsuz Sağkalım süresi (ay) | p değeri |
|-------------------------|---|---|-----------------|
| Evre I=Dukes A | 21 (11-53) | 42 (14-59) | 0,298 |
| Evre II=Dukes B | 23 (0-62) | 26 (0-71) | 0,981 |
| Evre III=Dukes C | 26,5 (4-80) | 17,5 (0-124) | 0,127 |
| Evre IV=Dukes D | 10 (3-33) | 11 (0-51) | 0,424 |

Tablo 4.6. Evre ve Yaş Gruplarına Göre Ortalama Genel Sağkalım Süreleri

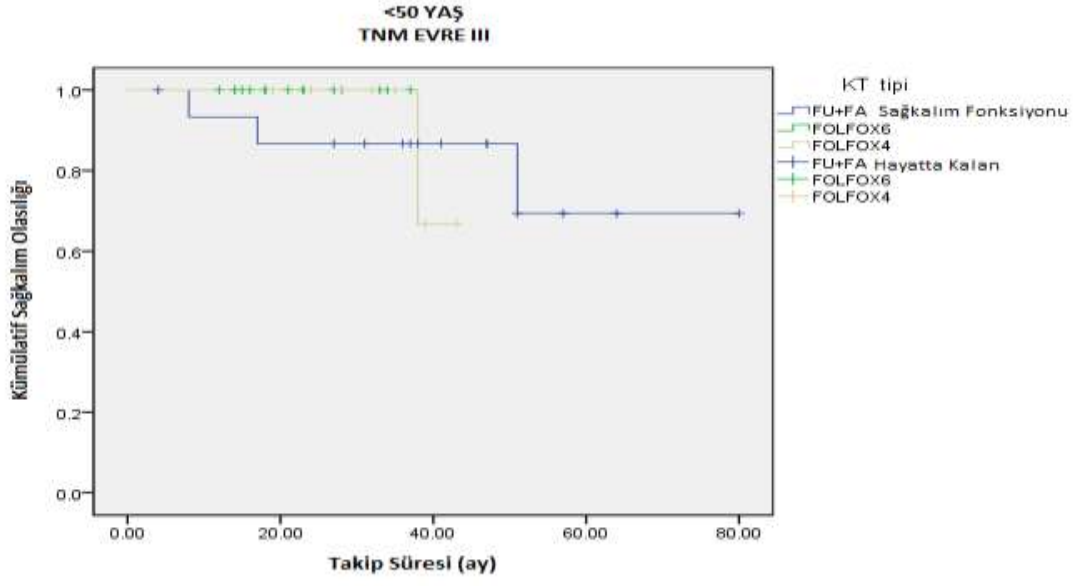
| | <50 yaş Ortalama Genel Sağkalım Süresi (ay) | >70 yaş Ortalama Genel Sağkalım Süresi (ay) | p değeri |
|---------------------------|---|---|-----------------|
| Evre I = Dukes A | 21 (11-53) | 47 (20-86) | 0,060 |
| Evre II = Dukes B | 26 (3-62) | 36 (3-71) | 0,062 |
| Evre III = Dukes C | 31,5 (4-80) | 25 (4-148) | 0,931 |
| Evre IV = Dukes D | 19 (7-56) | 18 (1-64) | 0,531 |



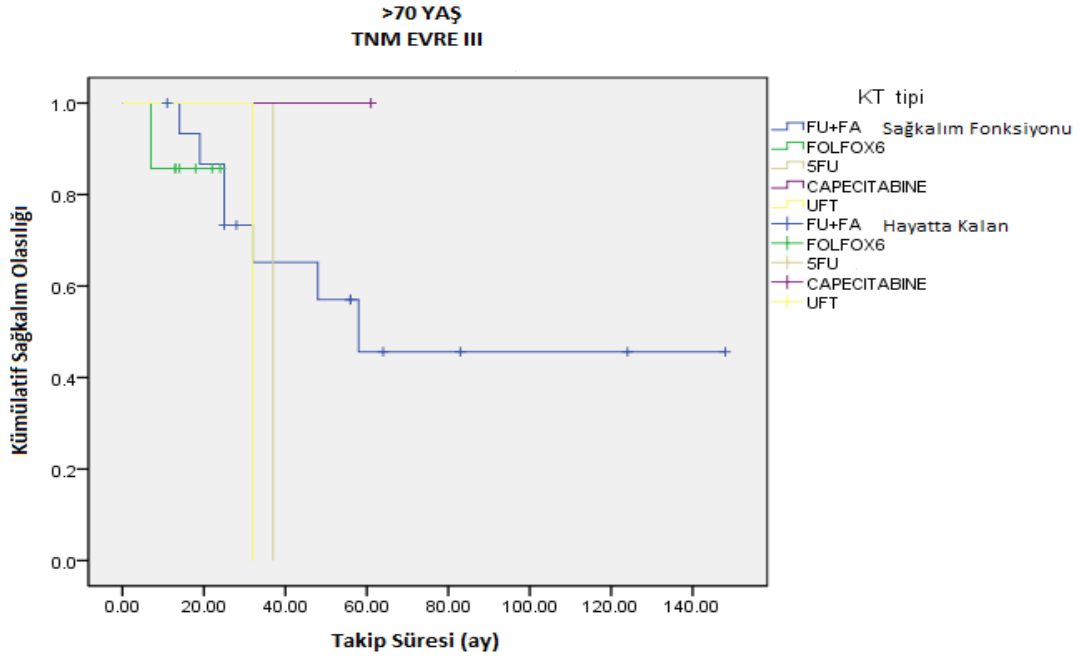
Şekil 4.1. Evre II, 50 Yaş Altı ve 70 Yaş Üzeri Hastalarda Genel Sağkalım Eğrisi



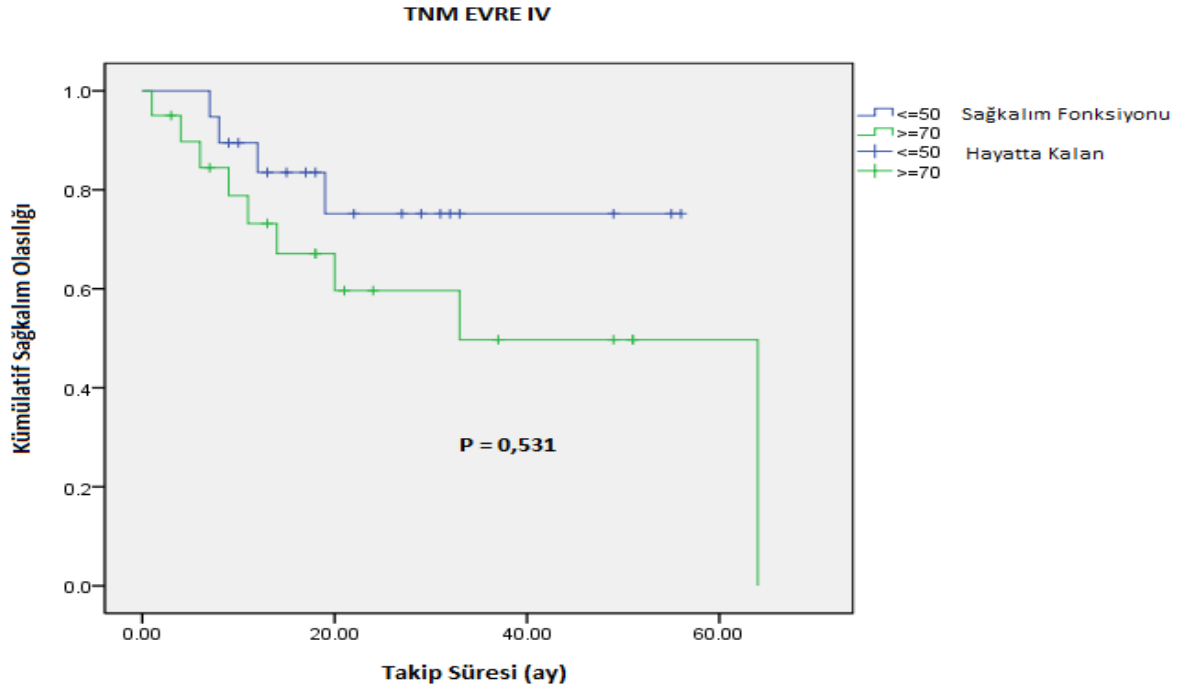
Şekil 4.2. Evre III, 50 Yaş Altı ve 70 Yaş Üstü Hastalarda Genel Sağkalım Eğrisi



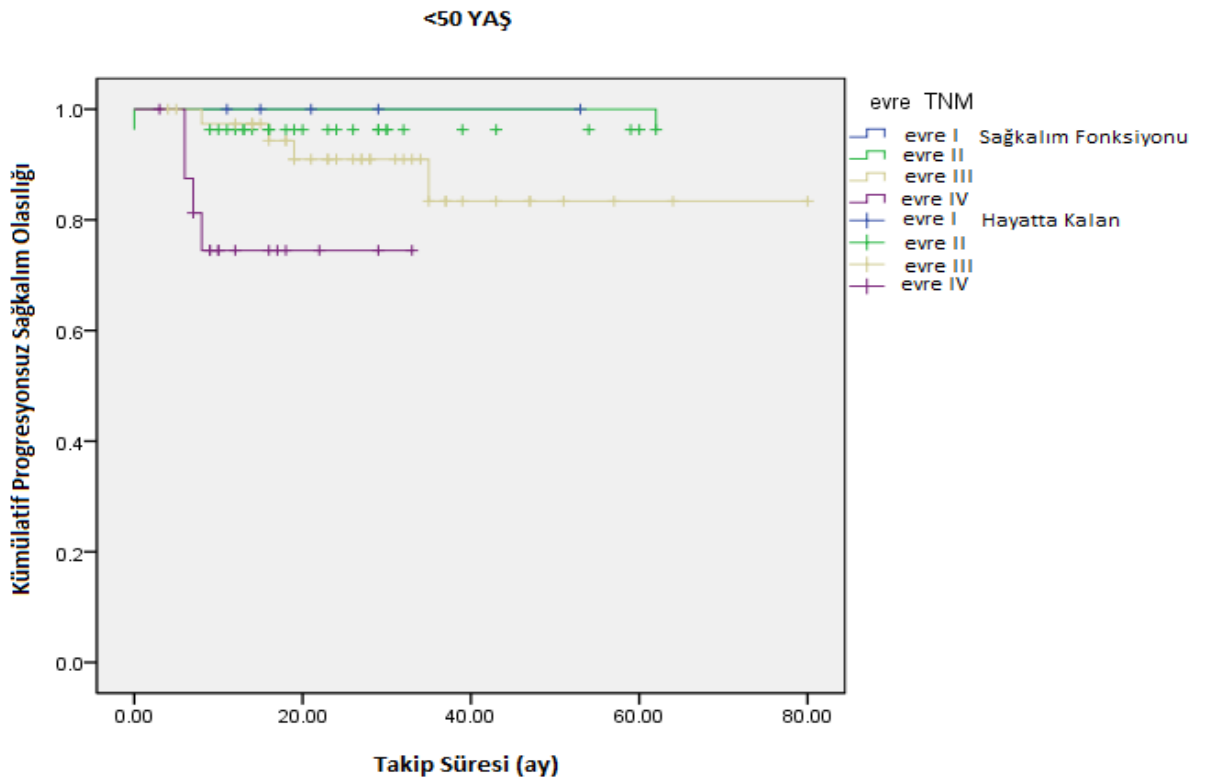
Şekil 4.3. Evre III, 50 Yaş Altı Hastalarda Uygulanan Kemoterapi Ajanları ve Genel Sağkalım Eğrisi



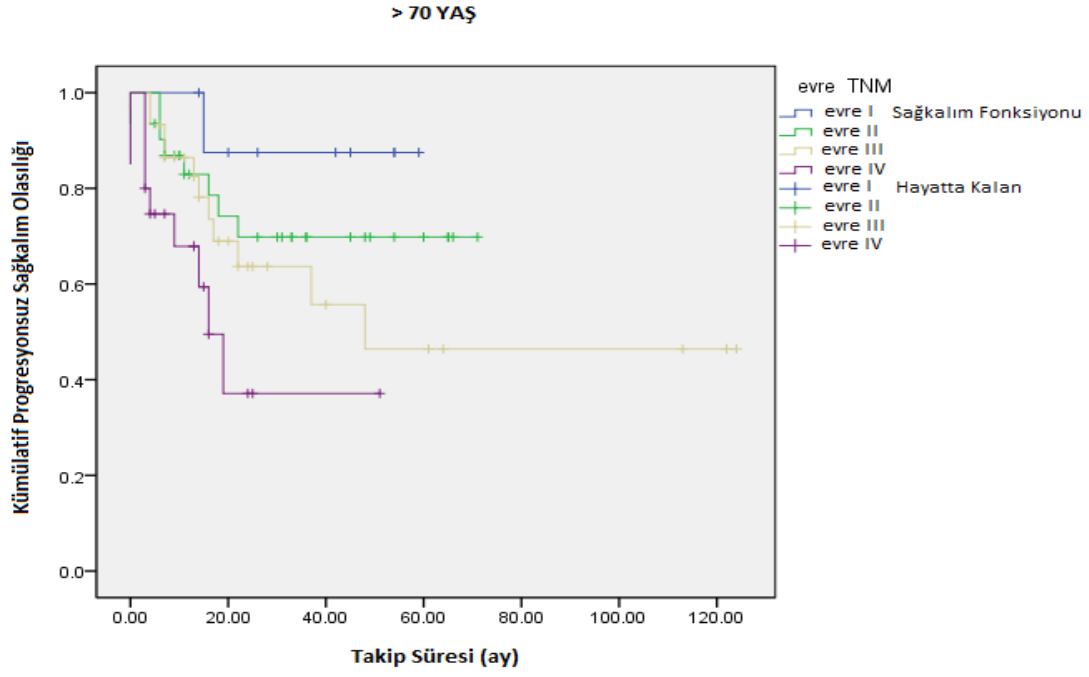
Şekil 4.4. Evre IV, 70 Yaş Üzeri Hastalarda Uygulanan Kemoterapi Ajanları ve Genel Sağkalım Eğrisi



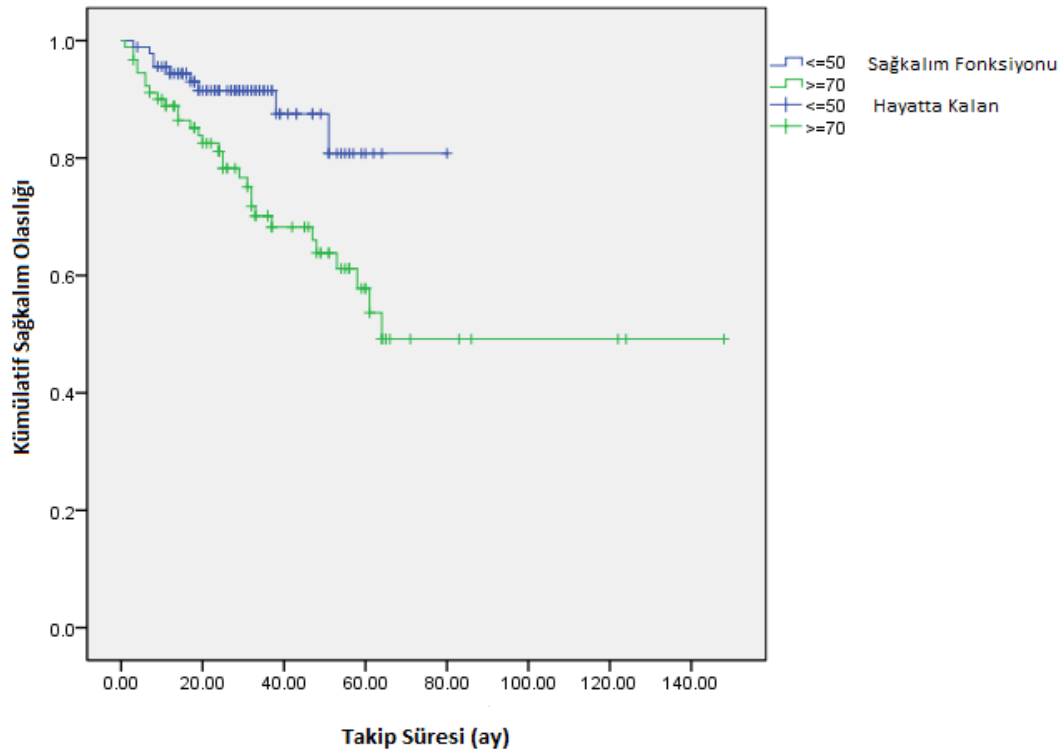
Şekil 4.5. Evre IV, 50 Yaş Altı ve 70 Yaş Üzeri Hastalarda Genel Sağkalım Eğrisi



Şekil 4.6. 50 Yaş Altı Hastalarda Evrelere Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi



Şekil 4.7. 70 Yaş Üzeri Hastalarda Evrelere Göre Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi



Şekil 4.8. 50 Yaş Altı ve 70 Yaş Üzeri Hastalarda Genel Sağkalım Eğrisi

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kolon kanseri, gastrointestinal sistem kanserleri içinde görülme sıklığı açısından birinci sırada yer almaktadır (1). Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almasına rağmen kolon kanserleri erken tanı ile kür sağlanan tümörlerdir (47). Son yıllarda tanıda kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının yaygın şekilde uygulanmaya başlanması, yeni cerrahi teknikler ile radyoterapi ve sistemik tedavide yeni yöntemlerin kullanılması, kolon kanserinin daha erken evrelerde yakalanmasını ve daha yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesini sağlamıştır (49, 60, 62).

Kolorektal kanser erkeklerde daha sık görülmektedir. Hayat boyu kolorektal kanser görülme oranı erkeklerde %6,14, kadınlarda %5,92 olarak bildirilmesine rağmen mortalite oranları kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (2). Han-Shiang ve arkadaşları (63) tarafından 2082 hasta ile yapılan çalışmada ise erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyetler arasında prognoz açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür. Almanya’da Frank T. Kolligs ve arkadaşları (69) tarafından yapılan bir çalışmaya göre, kolonoskopi yapılan toplam 625918 kişide yaş ve cinsiyete göre tümör saptanma oranlarına bakılmış olup, tümör saptanan 39424 kişi arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da 50 yaş altı gruptaki tüm hastaların 43’ü kadın (%47,3), 48’i erkek (%52,7) idi. 70 yaş üzeri gruptaki tüm hastaların ise 40’ı kadın (%44), 51’i erkek (%54) idi. Her iki yaş grubu, cinsiyet ve prognoz açısından karşılaştırıldığında kolorektal kanser ile cinsiyet ve prognoz arasında literatürle benzer şekilde anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p:0,655).

İleri yaş ile kolon kanseri gelişme riski arasında doğru orantı vardır. Genel popülasyonda 40 yaşından sonra kolon kanseri gelişme riski artmaya başlar ve bu risk her dekat sonrası katlanarak artar. Bazı araştırmacılar, genç yaşın kötü prognostik faktör olduğunu belirtmektedirler (58). Bunda, genç hastaların bir kısmında hastalığın daha agresif seyrettiği düşünülen herediter kolon kanserlerinin daha sık bulunmasının yanı sıra, başvuru esnasında semptomların çok belirgin olmaması ve bulguların daha geç ortaya çıkması nedeniyle genç hastaların genellikle daha ileri evrelerde tanı almasının da etkisinin

olabileceği belirtilmiştir (70). Bazı araştırmacılar ise yaşlılarda görülen kolon kanserinin yerleşim, evre ve prognoz açısından gençlerde görülen kolon kanserinden belirgin bir farkı olmadığını belirtmişlerdir (47, 71-75). Chung ve arkadaşları (74) tarafından 2064 hasta ile yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı, 40 yaş öncesi grupta %54,8 olarak bulunurken 40 yaş üzeri grupta %54,1 olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Mitry ve arkadaşları (70) tarafından 4643 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise 45 yaş öncesi ve üzeri hastalar karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda genç yaşın kolon kanseri için kötü prognostik faktör olmadığı; ancak genç yaş hasta grubunda predispozan faktör varlığına daha sık rastlanıldığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde yaşın prognozu ve ortalama sağkalım sürelerini (progresyonsuz ve genel sağkalım süresi) belirgin olarak etkilemediği gözlenmiştir.

Çalışmamızda, 50 yaş altı gruptaki hastaların 86'sına cerrahi girişim yapılmış iken yalnızca 5 hastaya cerrahi uygulanmadığı görülmüştür. 70 yaş üstü hasta grubunda ise 87 hastaya cerrahi uygulanmış olup 4'ünde cerrahi öyküsü yok idi. Her iki grupta da operasyona alınmayan hastaların tamamı metastatik evrede idi. İki yaş grubu arasında ve yine her yaş grubunun evrelere göre belirlenen subgruplarında cerrahi uygulanıp uygulanmama durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Ayrıca her iki yaş grubundaki hastalar, Tıbbi Onkoloji Bölümünce yapılan takipleri sırasında son kontrollerinde sağ olup olmama durumlarına göre değerlendirildi. 50 yaş altı gruptaki hastaların 9'u takip süresinde eksitus olarak kabul edilirken 82'si son kontrolde sağ olarak değerlendirildi. 70 yaş üzeri grupta ise 91 hastanın 30'u eksitus olarak kabul edilirken 61'i son kontrolde sağ idi. Her iki grup karşılaştırıldığında 50 yaş altı hastalarda son kontrolde sağ olma durumu anlamlı olarak yüksek gibi görünse de, 70 yaş üzeri hastalarda yaş ve diğer sistemik hastalıklardan ötürü eksitus durumları da göz önüne alındığında böyle bir değerlendirme yapılması doğru bulunmamıştır.

Her iki gruptaki hastalar, evrelere ve radyoterapi alıp almama durumlarına göre incelenmiş ve 50 yaş altı evre I hastaların 4'üne radyoterapi verildiği görülmüştür. Radyoterapi verilen tüm hastalarda tümör lokalizasyonunun rektosigmoid yerleşimli olduğu görülmüştür. 70 yaş üzeri evre I hasta subgrupunda yalnızca 1 hastaya radyoterapi verildiği ve yine bu hastanın da rektosigmoid bölgede tümörünün olduğu görülmüştür. Evre II 50 yaş altı toplam 11 hastaya, 70 yaş üzeri ise yalnızca 3 hastaya radyoterapi uygulanmış olduğu gözlemlenmiştir. Radyoterapi uygulanan toplam 14 hastadan 13'ünde

tümör lokalizasyonunun rektosigmoidde olduğu görülürken 50 yaş altı grupta yalnızca 1 hastanın tümör yerleşiminin kolonda olduğu görülmüştür. Evre III 50 yaş altı toplam 23 hastaya, 70 yaş üzerinde ise toplam 10 hastaya radyoterapi uygulanmış idi. 50 yaş altı radyoterapi uygulanan hastaların tamamında tümör rektosigmoid yerleşimli iken 70 yaş üzerinde yalnızca 1 hastada kolon yerleşimli, kalan 9 hastada ise yine rektosigmoid yerleşimli idi. Metastatik evredeki hastalara bakıldığında, 50 yaş altı 4 hastaya, 70 yaş üzeri yalnızca 1 hastaya radyoterapi uygulanmış olduğu ve radyoterapi uygulanan tüm hastalarda tümör lokalizasyonunun rektosigmoidde olduğu görüldü. Sonuçta toplam 182 hastanın 57'sine radyoterapi uygulanırken bu hastaların da 55'inde (%94,8) tümörün rektosigmoid yerleşimli olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda evrelere ve yaş gruplarına göre tümör lokalizasyonları homojenite göstermediğinden ve adjuvan radyoterapi tedavisi öncelikle rektosigmoid yerleşimli tümörlerde uygulandığından radyoterapinin evrelere ve yaş gruplarına göre etkileri değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda metastatik evrede tanı anındaki metastaz yerleri incelendiğinde, 50 yaş altı grubunda 10 hastada yalnızca karaciğer, 3 hastada yalnızca akciğer, 2 hastada peritoneal karsinomatozis, 1 hastada mesaneyle beraber kemik, 1 hastada karaciğer ve akciğer, 1 hastada yalnızca kemik ve 1 hastada da karaciğer, sağ-sol over ve omentum tutulumu olduğu gözlenmiştir. 70 yaş üstü hasta grubunda ise 13 hastada yalnızca karaciğer, 4 hastada karaciğer tutulumu ile beraber peritoneal karsinomatozis, 2 hastada yalnızca akciğer ve 1 hastada karaciğerle beraber akciğer tutulumu olduğu görülmüştür.

Günümüzde evre III ve yüksek riskli evre II hastalarda standart tedavi yaklaşımı adjuvan kemoterapi uygulanmasıdır. Yüksek riskli evre II hasta tanımı, barsak obstrüksiyonu, perforasyon, T4 lezyon ve yetersiz lenf nodu diseksiyonu (<12) durumlarından herhangi birini taşıyan hastalar için kullanılmaktadır. Kurtz JE ve arkadaşlarının yaptığı ve 572 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışma sonucunda adjuvan kemoterapi uygulanmasının yaşlı hastalarda yaşam kalitesine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (76). Randomize ve geniş retrospektif çalışmalar da göstermiştir ki, yaşlı hastalar, genç grup hastalardaki kadar kemoterapiden yarar görmektedir (77-80). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser verilerine göre 80000'den fazla hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışma (78), evre III yaşlı hastalarda uygulanan adjuvan kemoterapinin 5 yıllık sağkalım oranlarında %16'lık bir artış sağladığını göstermiştir. Sargent ve arkadaşları (81), evre II/III kolorektal kanserli hastalara 5FU bazlı adjuvan

kemoterapi uygulanan (5FU/LV veya 5FU/levamisole) ve toplam 3351 hastayı içeren 7 randomize çalışmayı değerlendirmiş ve 70 yaş üzeri hastaların genç yaştaki hastalarla aynı oranda tedaviden yarar gördüğünü göstermiştir. Abrams ve arkadaşları (82) tarafından yeni yayınlanan bir çalışmada, Ocak 2004 ve Nisan 2010 tarihleri arasında adjuvan kemoterapi tedavisi alan evre II ve evre III toplam 2560 kolon kanserli hastaya uygulanan kemoterapi rejimleri değerlendirilmiştir. Yalnızca FU/LV veya capecitabine, oxaliplatinli kombinasyonlarıyla (FOLFOX ve CAPEOX) karşılaştırılmış ve sonuçta performans statusu iyi olan, daha genç yaş ve evre III hastalara kombinasyon rejimlerinin daha sık olarak verildiği gözlenmiştir. Çok merkezli ve uluslararası yapılan MOSAIC (83) çalışmasında ise evre II ve evre III toplam 2246 hastaya adjuvan tedavide oxaliplatin/5-FU/LV kullanılmış ve 5-FU/LV tedavisine oxaliplatin eklenmesinin 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranını %67,4'ten %73,3'e, 6 yıllık genel sağkalım oranını ise %76'dan %78,5'e yükselttiği görülmüştür. Buna ek olarak NSABP C-07 (84) (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmasına toplam 2407 hasta dahil edilmiş olup oxaliplatin/5-FU/LV tedavisi, yalnızca 5FU/LV tedavisi ile karşılaştırılmış ve tedaviye oxaliplatin eklenmesinin 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranını %71,8'den %76,1'e, 4 yıllık hastaliksız sağkalım oranını ise %67'den %73,2'ye yükselttiği görülmüştür. Ayrıca yine evre III toplam 1886 hastayı içeren XELOXA çalışmasında (85) ise 5-FU/LV tedavi etkinliği oxaliplatin ve capecitabine içeren kemoterapi rejimiyle karşılaştırılmış ve oxaliplatinli kolda 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranının %66,5'den %70,9'a, 5 yıllık genel sağkalım oranının ise %74,2'den %77,6'ya yükseldiği görülmüştür. Tüm bu çalışmalar evre III ve yüksek riskli evre II hastalarda 6 ay süreyle oxaliplatin bazlı tedavi rejimlerinin kullanılmasını güncel tedavi yaklaşımı yapmıştır (86). NSABP C-07 çalışmasının ikincil sonuçlarında ileri yaş hastalarda adjuvan kemoterapi rejimine oxaliplatin eklenmesinin belirgin bir fayda sağlamadığı bildirilirken, SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veritabanındaki sonuçlara göre XELOXA çalışmasının (85) ikincil analizleri ise ileri yaş hastalarda fluoropyrimidin tedavisine oxaliplatin eklenmesinin fayda sağladığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda 70 yaş üzeri hasta grubunda, hastaların 63 tanesinde sistemik hastalık mevcut iken yalnızca 28'inde sistemik hastalık öyküsü olmadığı, 50 yaş altı grupta ise yalnızca 7 hastanın sistemik hastalığı var iken 84 hastada sistemik hastalık öyküsü olmadığı görülmüştür. Sistemik hastalık varlığı açısından her iki grup karşılaştırıldığında, yaşla sistemik hastalık oranının belirgin olarak arttığı ($p<0,001$) ve bu durumun yaşlı hasta popülasyonunda adjuvan tedavi verilmesi kararını etkilediği gözlenmiştir. Çalışmamızda 50 yaş altı evre II subgrubunda 23 hastaya adjuvan kemoterapi

verilmişken yalnızca 4 tanesine verilmediği, evre III subgrubunda ise 39 hastaya adjuvan kemoterapi verilmişken yalnızca 1 tanesine verilmemiş olduğu görüldü. Evre III adjuvan kemoterapi verilmeyen hastanın postoperatif genel durumu nedeniyle yakın takip edilmesi daha uygun bulunmuş idi. Evre II subgrubunda adjuvan kemoterapi verilen hastalar incelendiğinde, bunların 5'inin acil şartlarda operasyona alınmış olduğu, 5'inde yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış olduğu, 4 hastada cerrahi sınır pozitifliği olduğu ve 3 hastanın da müsinöz tipte tümöre sahip olduğu görüldü. Genel olarak bakıldığında evre II adjuvan kemoterapi verilen hastaların 'yüksek risk' kriterlerini taşıdığı görüldü. 70 yaş üstü evre II hasta subgrubunda 11 hastaya adjuvan kemoterapi verilirken 20'sine verilmediği ve evre III hasta subgrubunda ise 26 hastaya adjuvan kemoterapi verilirken 5 hastaya verilmediği gözlemlendi. Genel olarak her iki grup karşılaştırıldığında 50 yaş altı hastaların %91,7'sine, 70 yaş üstü hastaların ise %53,5'ine adjuvan kemoterapi tedavisi verildiği görüldü ($p < 0,001$). Bu farkın ortaya çıkmasında özellikle hastaların genel durum ve sistemik hastalık durumunun etkili olduğu görülmüş; bu yaş ve kanser bağımsız dış etkenlerden dolayı adjuvan tedavinin genç yaş hasta grubunda daha yaygın ve etkin olarak kullanıldığı sonucuna varılması doğru bulunmamıştır. Yine çalışmamızda evre II 50 yaş altı hastaların 19 tanesine 5FU+FA tedavisi verilirken 4 tanesine FOLFOX6 tedavisi verildiği gözlemlendi. FOLFOX6 tedavisi verilen hastalardan ikisinde yetersiz lenf nodu diseksiyonu saptanırken 1 tanesinde de müsinöz tipte tümör olduğu görüldü. Bu evredeki hastaların sağkalım sürelerine bakıldığında ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 23 (0-62) ay, genel sağkalım süresi ise 26 (3-62) ay olarak hesaplandı. Evre II 70 yaş üstü 11 hastanın tamamına 5FU+FA tedavisi verildiği görüldü. 70 yaş üstü evre II hastaların ortalama progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri ise 26 (0-71) ay ve 36 (3-71) ay olarak hesaplandı. Her iki gruptaki evre II hastaların progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, p değerleri sırasıyla 0,981 ve 0,62 olarak bulundu. Evre III 50 yaş altı hasta grubunda ise 16 hastaya 5FU+FA, 15'ine FOLFOX6 ve 8'ine FOLFOX4 kemoterapi protokolü verildiği görüldü. Bu grupta ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 26,5 (4-80) ay, genel sağkalım süresi ise 31,5 (4-80) ay olarak hesaplandı. Evre III 70 yaş üzeri hasta grubunda hastaların 16'sına 5FU+FA, 7'sine FOLFOX6, 1 hastaya infüzyoneal 5FU, 1 hastaya capecitabine ve 1 hastaya da UFT tedavisi verildiği görüldü. Bu gruptaki hastaların ortalama progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri ise 17,5 (0-124) ay ve 25 (4-148) ay olarak hesaplandı. Her iki grubun ortalama progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p:0,127$, $p:0,931$). Bu bulgular eşliğinde çalışmamızda adjuvan kemoterapi verilen evre II ve evre

III hastalar, literatüre benzer şekilde genç hasta grubuyla karşılaştırıldığında adjuvan kemoterapiden eşit derecede fayda görmüştür. Ancak 50 yaş altı ve 70 yaş üzerindeki hastalar ayrıca evrelere göre kendi içinde subgruplara ayrıldığından ve her subgrupta da farklı kemoterapi ajanlarını içeren rejimler uygulanmış olduğundan, uygulanan kemoterapi ajanlarının etkinlikleri konusunda yorum yapılamamıştır.

Metastatik evredeki yaşlı hastaların genel durum ve özellikler açısından homojenite göstermemesi -bazı hastaların performans statusu çok iyi iken diğer bazı hastaların komorbid hastalıklara sahip olması ve performans statuslarının daha kötü olması gibi-nedeniyle kemoterapi verilip verilmemesi konusunda net bir bilgi yoktur. Nguyen ve Hwang'ın ileri yaştaki metastatik evre kolorektal kanserli hastalarda uygulanan tedavileri inceledikleri çalışmada (87) fluoropyrimidinler, oxaliplatin, irinotekan ve hedefe yönelik terapiler değerlendirilmiş ve oxaliplatinin 5FU ile kombinasyon rejimi olan FOLFOX4 tedavisinin ilk aşamada kabul gören ve kullanılan en sık kemoterapi rejimi olduğu belirtilmiş olsa da, sonuç olarak hasta bazlı, hastanın yaş ve performans statusunun izin verdiği ölçüde kemoterapi rejimi seçilmesi önerilmiştir. Bizim çalışmamızda da metastatik evredeki yaşlı hastalarda tedavi seçimi hasta bazlı olarak yapılmıştır. 50 yaş altı grupta 5 hastada FOLFOX4, 5 hastada FOLFOX6, 4 hastada FOLFIRI-BEV, 3 hastada FOLFIRI, 1 hastada XELOX ve 1 hastada 5FU+FA kullanılmıştır. 70 yaş üzeri hasta grubunda ise 6 hastaya FOLFOX4, 3 hastaya FOLFIRI, 3 hastaya FOLFOX6, 2 hastaya FOLFIRI-BEV, 2 hastaya capecitabine, 1 hastaya UFT ve 1 hastaya 5FU+FA tedavilerinin verildiği görülmüştür. 70 yaş üzeri hasta grubundaki 2 hastaya ise genel durumlarının uygun olmaması nedeniyle tedavi verilmediği görülmüştür. Sonuç olarak metastatik evredeki hastalara 5 FU+FA, FOLFOX4, FOLFOX6, FOLFIRI, FOLFIRI-BEV, XELOX, UFT, Capecitabine gibi değişik kemoterapi rejimleri uygulanmıştır. Ancak, uygulanan kemoterapi rejimlerinin farklılığı ve yetersiz hasta sayısı nedeni ile etkinlik değerlendirilmesi yapılamamıştır. 50 yaş altı metastatik evredeki hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 10 (3-33) ay, genel sağkalım süresi ise 19 (7-56) ay olarak hesaplanmış, 70 yaş üzerindeki hasta grubunda ise ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 11 (0-51) ay ve genel sağkalım süresi 18 (1-64) ay olarak hesaplanmıştır. Bu iki yaş grubu birbiriyle karşılaştırıldığında progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p:0,424, p:0,531). Yine her iki yaş grubundaki metastatik evredeki hastaların toplamda kaç basamak kemoterapi tedavisi aldığı incelenmiş; 50 yaş altındaki grupta ortalama 3 (1-7), 70 yaş üzeri grupta ise ortalama 2 (1-6) basamak

kemoterapi verildiği gözlenmiştir. Gruplar arasında tedavi basamak sayısı açısından herhangi bir farklılık olmadığı görülmüştür (p:0,544).

Sonuç olarak, çalışmamız literatürle benzer şekilde ileri yaştaki hastaların, genç yaş hasta grubu kadar adjuvan kemoterapiden yarar gördüğünü doğrulamaktadır. Bu nedenle ileri yaş hastalarda sistemik hastalık ve performans status durumları göz önünde bulundurularak hasta bazlı tedavi rejimleri uygulanmalıdır.

6. SONUÇLAR

1998-2011 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde takip edilen toplam 182 kolorektal kanserli hasta çalışmaya alındı. 70 yaş üzerinde 91 hastanın verileri 50 yaş altındaki 91 hastanın verileri ile karşılaştırıldı. Bu hastalarda çeşitli faktörlerin (yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, cerrahi uygulanma durumu, adjuvan radyoterapi, evre, adjuvan kemoterapi) progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca metastatik evredeki hastalarda tanı anındaki metastaz yerleri, uygulanan kemoterapi protokolleri ve toplamda kaç basamak tedavi aldıkları kaydedildi.

Aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

- 1) 50 yaş altı gruptaki tüm hastaların 43'ü kadın (%47,3), 48'i erkek (%52,7) idi. 70 yaş üzeri gruptaki tüm hastaların ise 40'ı kadın (%44), 51'i erkek (%54) idi. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi (p:0,655).
- 2) 70 yaş üzeri hasta grubundaki hastaların 63 (%69,2) tanesinde sistemik hastalık mevcut iken 50 yaş altı grupta ise yalnızca 7 (%7,7) hastada sistemik hastalık vardı. Sistemik hastalık varlığı açısından her iki grup karşılaştırıldığında yaşla sistemik hastalık oranının belirgin olarak arttığı gözlemlendi (p<0,001).
- 3) 50 yaş altı gruptaki hastaların 86'sına (%94,5) cerrahi girişim yapılmış iken 70 yaş üstü hastaların ise 87'sine (%95,6) cerrahi uygulanmış idi. Her iki grupta da operasyona alınmayan hastaların tamamı metastatik evrede idi. İki yaş grubu arasında ve her yaş grubunun evrelere göre belirlenen subgruplarında cerrahi uygulanıp uygulanmama durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,732).
- 4) Adjuvan radyoterapi tedavisinin uygulanma durumuna bakıldığında 50 yaş altında toplam 42 hastaya, 70 yaş üzerinde ise toplam 15 hastaya adjuvan radyoterapi verildiği görüldü. Her iki grupta da birer hasta dışında tümör lokalizasyonlarının rektosigmoid yerleşimli olduğu saptandı. Evre, yaş grupları

ve tümör lokalizasyonları homojenite göstermediğinden adjuvan radyoterapinin evrelere ve yaş gruplarına göre etkileri değerlendirilemedi.

- 5) Evrelere ve yaş gruplarına göre uygulanan kemoterapi ajanları farklılık gösterdiğinden ve karşılaştırma yapabilmek için her evrede yeterli sayıda hasta olmadığından yaş grupları arasında kemoterapi ajanlarının etkinliğine yönelik bir karşılaştırma yapılamadı.
- 6) Her iki yaş grubundaki metastatik evredeki hastaların toplamda kaç basamak kemoterapi tedavisi aldığı incelendi. 50 yaş altındaki grupta ortalama 3 (1-7), 70 yaş üzeri grupta ise ortalama 2 (1-6) basamak kemoterapi verildiği gözlemlendi. Gruplar arasında tedavi basamak sayısı açısından herhangi bir farklılık saptanmadı (p:0,544).
- 7) Yaş grupları, evrelere göre adjuvan kemoterapi sonrası progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldı. Tüm evrelerde sağkalım süreleri açısından iki yaş grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Smigal C, Thun MJ, et.al. Cancer statistic,2007. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43-66.
2. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1- 27.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J, Global cancer statistic, 1999. CA Cancer J Clin 1999;49: 33-64.
4. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9: 57-65
5. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal bölge Anatomisi. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:1-9.
6. 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.
7. Pedro LP, Efrain BC, Isabel A, Antonio M et al: Prognostic significance of circumferential margin involvement in Rectal Adenocarcinoma Treated With preoperative Chemoradiotherapy and Low Anterior Resection. J Surg Oncol 2005;90: 20-25
8. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Principles of Surgery (Cerrahinin İlkeleri). Türkçe çeviri editörü; Geçim İ.Ethem. 7th ed. Antıp. 2004:1283-1394
9. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000: 505-514.

10. Menteş B, Irkörüçü 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
11. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M: Cerrahi Gastroenteroloji. Edit.:Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y. Kolon Hastalıkları. 4. baskı, İstanbul: Nobel tıp Kitabevi, 1997:142-168.
12. Dahl J, Greenson JK. Histology for Pathologist. In: Mills S.E. Colon. 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 2007: 627- 643.
13. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). The Washington Manual of Oncology. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.
14. 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: 906-916.
15. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler. Güncel Gastroenteroloji 2007; 11: 19-26.
16. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. J Nutr 2002; 132: 2350-2355.
17. 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: 1765-1771.
18. 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: 907-17.
19. J. Ackerman's Surgical Pathology. In Rosai J. Gastrointestinal Tract, Large Bowel. 9th ed, Mosby Company; China, 2004:776- 823.

20. Cooper HS: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. In: Mills SE. Intestinal Neoplasms. Vol 2, 4 th ed: Lippincott Williams &Wilkins, 2004: 1543- 1601.
21. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. Surg Clin North Am, 2002; 82: 905-941.
22. Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Cancer of the colon. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). Cancer, Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2001.p.1216-71.
23. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterology 1998; 115: 1079-83.
24. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Instute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 939-40.
25. 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: 291-299.
26. Rutsgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. Genes Dev 2007;21: 2525-2538.
27. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. Br J Surg, 1982; 69: 414-416.
28. Sandler RS, Sandler DP. Radiation-induced cancers of the colon and rectum: assessing the risk. Gastroenterology 1983; 84: 51-57.
29. Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. Am J Gastroenterol 2003. 98: 2648-2654.

30. Klein RS, Catalano MT, Edberg SC, Casey JJ, Sreigbiqel NH. Streptococcus bovis septicemia and carcinoma of the colon. *Ann Intern Med*, 1979; 91: 560-562.
31. Jenkins PJ, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 17-22.
32. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor I stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 51-58.
33. 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.
34. 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: 914-923.
35. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population based study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 161-166.
36. Thomas K. Molecular pathology and morphogenesis of colorectal cancer. *Türk Patoloji Derneği Sonrası Eğitim Toplantısı Gastrointestinal Sistem Patolojisi Günleri, İstanbul*. 2005: 38-46.
37. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2005:857-869.
38. Özbal AN, Karahasanoğlu T. Kolon Kanserinde Klinik. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.421- 5.

39. Menteş B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004; 9: 36-38.
40. 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.
41. Gönen Ömür. Kolon ve ince barsak tümörleri. Temel İç Hastalıkları 1999; 1: 1023- 33.
42. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In: Rosai J. Gastrointestinal Tract, Large Bowel. Mosby, 2004:1:776- 855.
43. Christine A, Lacobuzio D, Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. In: Gastrointestinal and Liver Pathology. Churchill Livingstone Elsevier, 2005; 367-394.
44. Thomas ER, Ira JK. Colorectal cancer: Risk factors and recommendations for early detection. American Family Physician, 1999: 1-12.
45. Küpelioğlu AA. Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004; 9: 25-27.
46. 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.
47. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004; 9: 57-65.
48. Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. Totowa, NJ: Humana Press, 2002:247.

49. 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.
50. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 979-994.
51. Aydın A, Topuz E. "Onkoloji El Kitabı", Turgut Yayıncılık, İstanbul, Kasım 2006, s: 217-234.
52. Sarıoğlu S, Sökmen S, Terzi C, Özer E, Füzün M, Küpelioglu A. Relationship of angiogenesis and p53 protein expression in colorectal carcinomas. Colorectal Dis 2001; 3: 38-41.
53. Mills SE. Intestinal Neoplasms. In: Cooper HS (Ed.). Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004.p.1543-1601.
54. Türkçapar N, Özden A. Tümör Markerları ve Klinik Önemi. Güncel Gastroenteroloji 2005; 9: 271-281.
55. Campton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2003; 16: 376-388.
56. Güler N. Tümör Belirleyicileri. İskender Sayek (Editör). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.s.581-90.
57. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. Anticancer Res. 2000; 20: 5195-8.
58. Aykan NF, Kolorektal Kanser. Topuz E, Karadeniz AN, Aydın A (Editörler). Klinik Onkoloji. İstanbul: Sonuç Tic. Ltd. Şti.; 2000.s.90-5.

59. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):583-96.
60. Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul:Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.427- 50.
61. Terzi C, Ünek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004; 9: 71-80.
62. Tankurt E. Kolorektal Kanser Tanısında Endoskopi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004; 9: 54-56.
63. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World J Surg* 1999; 23: 1301-1306.
64. Asaad SM, Jubelirer SJ, Welch CA. Prognostic indicators for stage II (Dukes' stage B) adenocarcinoma of the colon. *W V Med J* 2005; 101: 210-213.
65. Martenson JA, Willet 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: 3277-3283.
66. Göker E, Şanlı UA. Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi, *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004; 9: 81-86.
67. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Caarrato A, Cassidy J, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704.

68. Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4007.
69. Kolligs FT, Crispin A, Munte A, Wagner A, Mansmann U, Göke B. Risk of advanced colorectal neoplasia according to age and gender. *PLoS One*. 2011;6:e20076.
70. Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in well-defined French population. *Dis Colon Rectum* 2001;44: 380-387.
71. Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Tohoku J Exp Med* 2003; 199:85-93.
72. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000;47: 1590-1594.
73. Fietkau R, Zettl H Klöcking S, Kundt G. Incidence, therapy and prognosis of colorectal cancer in different age groups. A population-based cohort study of the Rostock Cancer Registry. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 478-487.
74. Chung YF, Eu KW, Machin D, Ho JM, Nyam DC, Leong AF, et al. Young age is not poor prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1255-1259.
75. Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 971-975.

76. Kurtz JE, Heitz D, Serra S, Brigand C, Juif V, Podelski V, Meyer P, Litique V, Bergerat JP, Rohr S, Dufour P. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. Aretrospective analysis of the implementetation of tumor board recommendations in a single instution. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2010;74: 211-217.
77. Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS, et al. Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 349-357.
78. Jessup JM, Stewart A, Greene FL, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *Jama.* 2005; 294: 2703-2711.
79. Bouvier AM, Jooste V, Bonnetain F, et al. Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer: a population-based study. *Cancer.* 2008; 113: 879-886.
80. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8671-8678.
81. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1091-1097.
82. Abrams T, Brightly R, Mao J, et al. Patterns of Adjuvant Chemotherapy Use in a Population-Based Cohort of Patients With Resected Stage II or III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3255-3262.
83. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. 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; 27: 3109-3116.

84. 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.
85. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29:1465-1471, 2011.
86. <http://www.nccn.org/index.asp>; last accessed May 2, 2011.
87. Nguyen HL, Hwang J. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in the Elderly. *Current Treatment Options in Oncology*. 2009;10: 287-295.