



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

# ERKEN BAŞLANGIÇLI KOLOREKTAL KANSERİN RİSKLERİ VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

ELİF SİTRE KOÇ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Arzu TİFTİKÇİ

İSTANBUL-2023

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları  
Program: Tıpta Uzmanlık  
Tez Başlığı: Erken Başlangıçlı Kolorektal Kanserin  
Riskleri ve Histopatolojik Özellikleri  
Öğrencinin Adı-Soyadı: Elif Sitre Koç  
Savunma Sınavı Tarihi: 15/02/2023

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Dr. Elif Sitre Koç'un tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye (Jüri Başkanı)

Üye (Tez Danışmanı)

Üye

Üye

Üye

---

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Tarih: .../.../...

‘Adı Soyadı’

(İmza)

Dr. Elif Sitre KOÇ

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca öğrencisi olmaktan büyük bir onur ve mutluluk duyduğum, her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, kendimin en iyi versiyonu olmamı hedeflememi sağlayan, tıp sanatının en iyi sanatçısı Prof. Dr. Nurdan Tözün'e

Tez çalışmam süresince bilgisi, deneyimi ve yol göstericiliği ile kendimi güvende hissetmemi sağlayan, etik duruşu ve karakteri ile her zaman örnek olan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Arzu Tiftikçi'ye,

Kendisinden hem mesleki hem kişisel gelişimimde çok faydalandığım, her zaman bana rehber olan sevgili Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sevgi Şahin'e,

Sadece beraber çalışma şansı yakaladığım süre içerisinde değil asistanlığımın hiçbir döneminde desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiğim, birer eğitmenin yanı sıra bana bir abla-anne şefkati ile yaklaşan canım hocalarım Prof. Dr. Özlem Er'e, Prof. Dr. Özlem Sönmez'e ve Doç. Dr. Suna Yapalı'ya,

Prof. Dr. Cem Aygün ve Prof. Dr. Fatih Oğuz Önder başta olmak üzere üzerimde emeği olan bütün hocalarıma, asistanlık sürecini yanyana büyük bir keyifle geçirdiğim bütün asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemşirelerine ve personellerine,

Son olarak bana her konuda sonsuz destek olan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, sevgimi kelimelerle ifade etmekte zorlandığım canım aileme sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Elif Sitre Koç

## İÇİNDEKİLER

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| BEYAN .....                                                       | iii  |
| ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....                                           | iv   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                 | v    |
| KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ .....                                | viii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                            | x    |
| TABLolar LİSTESİ .....                                            | xi   |
| ÖZET .....                                                        | xiii |
| SUMMARY .....                                                     | xv   |
| 1 GİRİŞ VE AMAÇ .....                                             | 1    |
| 2 GENEL BİLGİLER .....                                            | 3    |
| 2.1 Epidemiyoloji .....                                           | 3    |
| 2.2 Etiyoloji .....                                               | 5    |
| 2.2.1 Herediter Kolorektal Kanser Sendromları .....               | 6    |
| 2.2.2 Ailede veya Kişide Kolorektal Kanser ve Adenom Öyküsü ..... | 9    |
| 2.2.3 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı .....                       | 9    |
| 2.2.4 Radyasyon .....                                             | 10   |
| 2.2.5 Yaş .....                                                   | 10   |
| 2.2.6 Irk ve Cinsiyet .....                                       | 10   |
| 2.2.7 Obezite .....                                               | 10   |
| 2.2.8 Diyabet ve İnsülin Direnci .....                            | 10   |
| 2.2.9 Diyet .....                                                 | 11   |
| 2.2.10 Tütün .....                                                | 11   |
| 2.2.11 Androjen Deprivasyon Tedavisi .....                        | 12   |

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.12 Kolesistektomi.....                                          | 12 |
| 2.2.13 Diğer Faktörler .....                                        | 12 |
| 2.3 Klinik Bulgular .....                                           | 13 |
| 2.4 Tanı Yöntemleri .....                                           | 14 |
| 2.4.1 Anamnez .....                                                 | 14 |
| 2.4.2 Fizik Muayene.....                                            | 14 |
| 2.4.3 Laboratuvar Bulguları.....                                    | 15 |
| 2.4.4 Görüntüleme Yöntemleri .....                                  | 16 |
| 2.5 Tarama Yöntemleri ve Tarama Programları.....                    | 18 |
| 2.6 Moleküler Genetik ve Karsinogenez .....                         | 23 |
| 2.7 Kolorektal Kanser Histopatolojisi .....                         | 26 |
| 2.8 Evreleme ve Prognoz.....                                        | 26 |
| 2.9 Tedavi.....                                                     | 30 |
| 2.9.1 Cerrahi Tedavi.....                                           | 31 |
| 2.9.2 Neoadjuvan Tedavi.....                                        | 31 |
| 2.9.3 Adjuvan Tedavi .....                                          | 32 |
| 2.9.4 Metastatik Hastalık .....                                     | 32 |
| 3 GEREÇ VE YÖNTEM.....                                              | 34 |
| 4 BULGULAR .....                                                    | 37 |
| 4.1 Kolorektal Kanser (KRK) Tanısı Alan Hastaların Özellikleri..... | 37 |
| 4.2 Hastalarda Ortaya Çıkan Tümörlerin Özellikleri .....            | 39 |
| 4.3 KRK Tanısı Alan Hastaların Semptomlarının Dağılımları .....     | 42 |
| 4.4 KRK Tanısı Alan Hastaların Operasyon Öyküsünün Dağılımı .....   | 43 |
| 4.5 KRK Tanısı Alan Hastaların Tedavi Dağılımı.....                 | 43 |

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.6 KRK Tanısı Alan Hastaların ASA Kullanımı, Takip Durumu, Helikobakter<br>piloni Varlığı ve Semptom Sürelerinin Dağılımı ..... | 44 |
| 4.7 Grup A'daki ve Grup B'deki Hastaların Karşılaştırılması .....                                                                | 45 |
| 5 TARTIŞMA .....                                                                                                                 | 54 |
| 6 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI .....                                                                                                | 59 |
| 7 SONUÇ .....                                                                                                                    | 60 |
| 8 KAYNAKLAR.....                                                                                                                 | 62 |
| 9 EKLER.....                                                                                                                     | 76 |
| EK 1 Etik Kurul Kararı.....                                                                                                      | 76 |

## KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

|               |                                                         |
|---------------|---------------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>    | Amerika Birleşik Devletleri                             |
| <b>ACS</b>    | American Cancer Society                                 |
| <b>ACP</b>    | American College of Physicians                          |
| <b>ACG</b>    | American College of Gastroenterology                    |
| <b>ADT</b>    | Androjen Deprivasyon Tedavisi                           |
| <b>AFAP</b>   | Atenüe Familyal Adenomatöz Polipozis                    |
| <b>APR</b>    | Abdominoperineal rezeksiyon                             |
| <b>ASCO</b>   | Amerikan klinik onkoloji derneği                        |
| <b>BT</b>     | Bilgisayarlı tomografi                                  |
| <b>CEA</b>    | Karsinoembriyogenik antijen                             |
| <b>CIMP</b>   | CpG ada Metilatör Fenotip                               |
| <b>CIN</b>    | Kromozomal instabilite                                  |
| <b>CK1</b>    | Kazein kinaz                                            |
| <b>CTLA-4</b> | Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4                |
| <b>DM</b>     | Diabetes Mellitus                                       |
| <b>dMMR</b>   | DNA uyumsuzluk onarım eksikliği                         |
| <b>EGFR</b>   | Epidermal büyüme faktör reseptörünü                     |
| <b>ERUS</b>   | Endorektal ultrasonografi                               |
| <b>FAP</b>    | Ailesel Adenomatöz Polipozis                            |
| <b>FİT</b>    | Fekal immunokimyasal test                               |
| <b>FS</b>     | Fleksible sigmoidoskopi                                 |
| <b>Fz</b>     | Frizzled                                                |
| <b>GGK</b>    | Gaitada gizli kan                                       |
| <b>GI</b>     | Gastrointestinal                                        |
| <b>Grup A</b> | 18-49 yaş arası tanı alan kolorektal kanser hasta grubu |
| <b>Grup B</b> | 50 yaş ve üzeri tanı alan kolorektal kanser hasta grubu |
| <b>GSK 3</b>  | Glikojen sentaz kinaz                                   |
| <b>HNPCC</b>  | Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser                |
| <b>Hp</b>     | Helikobakter pilori                                     |

|                 |                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>HPV</b>      | İnsan Papilloma Virüsü                                       |
| <b>IHC</b>      | İmmunohistokimya                                             |
| <b>İBH</b>      | İnflamatuar bağırsak hastalığı                               |
| <b>JPS</b>      | Juvenil polipozis sendromu                                   |
| <b>KAH</b>      | Koroner Arter Hastalığı                                      |
| <b>KİDEM</b>    | Kanser İzleme ve Denetleme Merkezi                           |
| <b>KRK</b>      | Kolorektal kanser                                            |
| <b>KRT</b>      | Kemoradyoterapi                                              |
| <b>LAR</b>      | Aşağı anterior rezeksiyon                                    |
| <b>LRP5/6</b>   | Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein       |
| <b>MAP</b>      | MUTHY ilişkili polipozis                                     |
| <b>MSI</b>      | Mikrosatellit instabilite                                    |
| <b>MSI-H</b>    | Yüksek düzeyde mikrosatellit instabilite                     |
| <b>MMR</b>      | DNA yanlış eşleşme tamiri                                    |
| <b>MR</b>       | Manyetik rezonans görüntüleme                                |
| <b>NCCN</b>     | National Comprehensive Cancer Network                        |
| <b>PCR</b>      | Polimeraz Zincir Reaksiyonu                                  |
| <b>PET</b>      | Pozitron emisyon tomografisi                                 |
| <b>PJS</b>      | Peutz–Jeghers sendromu                                       |
| <b>PP2A</b>     | Protein fosfotaz 2a                                          |
| <b>PSK</b>      | Primer Sklerozan Kolanjit                                    |
| <b>RT</b>       | Radyoterapi                                                  |
| <b>UICC</b>     | Uluslararası kanser kontrol örgütü                           |
| <b>USPSTF</b>   | U.S. Preventive Services Task Force                          |
| <b>VEGF</b>     | Vasküler endotelyal büyüme faktörü                           |
| <b>VKİ</b>      | Vücut kitle indeksi                                          |
| <b>WHO-IARC</b> | Dünya Sağlık Örgütü-Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 2020 yılında ülkemizde en sık görülen ilk 5 kanser türü

Şekil 2. Anatomik bölgeye göre her iki cinsiyette KRK yüzde dağılımı

Şekil 3. Wnt sinyalinin varlığında Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal mekanizması



## **TABLolar LİSTESİ**

Tablo 1: KKK gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

Tablo 2: Kalıtsal KKK sendromları ve özellikleri

Tablo 3. Yerleşim yerine göre KKK semptomları

Tablo 4. Rutin klinik tanıda kullanılan KKK'nin non-enzimatik tümör markerleri

Tablo 5. Kılavuzlara göre KKK tarama programları

Tablo 6. Ailevi sendromlarda tarama önerileri

Tablo 7. Modifiye Dukes evrelemesi

Tablo 8. Modifiye Astler-Coller Evrelemesi

Tablo 9. Kolorektal kanserlerde TNM, Dukes ve Astler-Coller Evrelemesi

Tablo 10. Kolorektal Kanser (KKK) Tanısı Alan Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri

Tablo 11. Hastalarda Ortaya Çıkan Tümörlerin Özellikleri

Tablo 12. Tümörlerin Histopatolojik Özellikleri

Tablo 13. Kolorektal Kanser Tanısı Alan Hastaların Başvuruda Görülen Semptomların Dağılımları

Tablo 14. Kolorektal Kanser Tanısı Alan Hastaların Daha Önce Geçirdiği Operasyonların Dağılımları

Tablo 15. Kolorektal Kanser Tanısı Alan Hastaların Tedavi Dağılımları

Tablo 16. Kolorektal Kanser Tanısı Alan Hastaların ASA Kullanımı, Takip Durumu, Helikobakter pilori Varlığı ve Semptom Sürelerinin İncelenmesi

Tablo 17. Grup A ve Grup B'deki Hastaların Sosyo-demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 18. Grup A ve Grup B'deki Hastaların Tümör Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Tablo 19. Grup A ve Grup B'deki Hastalarda Tümörlerin Histopatolojik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Tablo 20. Grup A ve Grup B'deki Hastaların Başvuru Semptomlarının Karşılaştırılması

Tablo 21. Grup A ve Grup B'deki Hastaların Daha Önce Geçirdiği Operasyon Dağılımlarının Karşılaştırılması

Tablo 22. Grup A ve Grup B'deki Hastaların Tedavi Dağılımlarının Karşılaştırılması

Tablo 23. Grup A ve Grup B'deki Hastaların ASA Kullanım, Takip Durumu, Helikobakter pilori Varlığı ve Semptom Sürelerinin Karşılaştırılması

## ÖZET

### Amaç:

Kolorektal kanser (KRK), görülme sıklığı ve yüksek mortalite oranları ile küresel bir sağlık sorunudur. Sıklık olarak üçüncü, mortalite açısından ise ikinci sıradadır. Uygulanan tarama programları ile görülme sıklığı özellikle tarama programına dahil edilen grupta azalmış olsa da mortalite oranı yılda yaklaşık % 1,6 - 2,0 arasındadır. Son çalışmalar, erken başlangıçlı (<50 yaş) KRK insidansında, 50 yaş ve üzerindeki hastalardaki düşüşün aksine istikrarlı bir artış olduğunu göstermiştir. Erken başlangıçlı KRK'nin daha progresif bir seyre sahip olduğu ve genetik ve epigenetik altyapıya sahip olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada 50 yaş altında ve 50 yaş üzerindeki KRK tanısı almış hasta grubunda kolorektal kanser için hastalık özelliklerini ve risk faktörlerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

### Yöntem:

Araştırma grubu retrospektif olarak incelenen ve hastanelerimizin gastroenteroloji, onkoloji ve genel cerrahi bölümlerinde Ocak 2009-Ocak 2022 tarihleri arasında kolorektal adenokarsinom tanısı almış, takip altında olan hastalardan oluşturuldu. 1998 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastalar tanı anındaki yaşına göre 50 yaş altı ve 50 yaş ve üzeri olmak üzere sırasıyla Grup A ve B olarak iki gruba ayrıldı. Hastane bilgi sistemi kullanılarak hastaların kayıtlarından geriye dönük olarak demografik verileri, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım öyküsü, semptomları, H. pilori enfeksiyonu varlığı, kronik hastalık ve kullanılan ilaç öyküsü analiz edildi. Tümör özellikleri, lokalizasyonu, boyutu, TNM evresi, kullanılan tedavi yöntemleri de analiz edilerek karşılaştırmalı olarak incelendi.

### Bulgular:

Çalışmaya 1998 hasta dahil edildi. TNM evresi ve tanı öncesi semptom süresi her iki grupta benzerdi ancak evre 1 hastalık oranı Grup B'de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Metastatik hastalık ve rektum yerleşimli kanser oranı Grup A'da daha fazlaydı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Semptomlar arasında karın ağrısı Grup A'da daha fazla iken anemi Grup B'de daha fazla saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,01$ ). Grup A'daki hastalarda daha düşük DM ve HT oranları saptanırken, IBH ( $p=0,004$ ), ailede

kolorektal kanser öyküsü ( $p=0,035$ ), müsinöz adenokanser ( $p=0,003$ ), yüksek histolojik grade ( $p<0,01$ ), kötü diferansiyasyon ( $p<0,01$ ) ve MSI-H ( $p<0,01$ ) oranı daha yüksek görüldü. Perinöral ve lenfatik invazyon oranları her iki grupta benzer saptandı ancak vasküler invazyon Grup B'de daha yüksekti ( $p<0,01$ ).

### **Sonuç:**

Çalışmamız daha çok ileri evrede teşhis edilen erken başlangıçlı KRK'nin daha sık müsinöz hücre varlığı, kötü diferansiye histoloji ve mikrosatellit instabilite ile karakterize olduğunu gösterdi.

**Anahtar Sözcükler:** ailesel kolorektal kanser, genç erişkinler, herediter kolorektal kanser, kolorektal kanser, sporadik erken başlangıçlı kolorektal kanser

## **SUMMARY**

### **Risk Factors and Hispathological Characteristics of Early-Onset Colorectal Cancer**

#### **Background:**

Colorectal cancer (CRC) is a global health problem with high incidence and high mortality rates. It is the third most common cancer and the second leading cause of cancer-related deaths. Although the incidence has decreased with the use of screening tests, the mortality rate is approximately 1,6 – 2,0 % per year. Recent studies have shown a steady increase in the incidence of early onset (<50 years) CRC in contrast to a decline in that of patients >50 years of age. Early-onset CRC cancer is reported to have a more progressive course and may have a genetic and epigenetic background. In this study, we aimed to investigate the disease characteristics and risk factors for colorectal cancer in patients <50 years old and compare them with patients over 50 years of age.

#### **Method:**

Patients younger than 50, who were diagnosed with colorectal adenocarcinoma and followed in our hospitals' gastroenterology, oncology, or general surgery department between January/2009 and June/2022 were included in the study. 1998 cases were included. Patients were divided into Group A (<50 years) and B ( $\geq$  50 years) according to the age at diagnosis. Retrospectively from the detailed records of the patients; demographic characteristics, body mass index, history of cigarette smoking and alcohol use, symptoms, history of H. pylori infection, chronic disease and medication were analyzed. Characteristics of the tumor, localization, size, TNM stage, and treatment methods were also analyzed and the relationship with each other was examined comparatively.

#### **Results:**

We included 1998 patients in the study. TNM stages and the duration of symptoms before the diagnosis were similar between the groups but the rate of stage 1 diseases was higher in group B. The rates of metastatic disease and rectal cancer were higher in Group A, but statistically non-significant. Among symptoms, abdominal pain was significantly more in Group A, while anemia was significantly more in Group B ( $p<0,01$ ).

Patients in Group A had a lower frequency of hypertension and diabetes on the other hand higher rates of inflammatory bowel disease ( $p=0,004$ ), family history of CRC ( $p=0,035$ ), mucinous adenocarcinoma ( $p=0,003$ ), poorly differentiated tumor ( $p<0,01$ ), higher histological grade ( $p<0,01$ ) and MSI-H ( $p<0,01$ ). Although perineural and lymphatic invasion rates were similar in both groups, vascular invasion was higher in group B ( $p<0,01$ ).

**Conclusions:**

Our study revealed that EOCRC which is diagnosed more at the metastatic stage is characterized by a more frequent presence of mucinous cells, poorly differentiated histology, and microsatellite instability.

**Keywords:** colorectal cancer, familial colorectal cancer, hereditary colorectal cancer, sporadic early-onset colorectal cancer; young adults.

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), görülme sıklığı ve mortalite oranları ile küresel bir sağlık sorunudur. Her iki cinsiyette de en sık görülen kanser akciğer kanseridir (toplam vakaların % 11,6'sı). Bunu kadınlarda meme kanseri (% 11,6) ve erkeklerde prostat kanseri (% 7,1) izlemektedir. KRK sıklık olarak üçüncü (% 6,1), mortalite açısından ise ikinci (% 9,2) sıradadır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yaklaşık 149.500 yeni kalın bağırsak kanseri vakasının teşhis edildiği tahmin edilmektedir (2). KRK mortalitesi tarama yöntemlerinin yaygın kullanılmaya başlanması ile 1990'dan bu yana kademeli olarak azalsa da, günümüzde mortalite oranı yılda yaklaşık % 1,6 - 2,0 arasındadır (3).

Bu düşüşün aksine, 50 yaşın altındaki erkek ve kadınlarda KRK insidansının ABD'de 1992'den beri arttığı görülmektedir (4). Asya'da da benzer bir trend görülmüş ve erken başlangıçlı KRK'de artan eğiliminin Batı dünyasıyla sınırlı olmayabileceği ve KRK tarama stratejileri oluştururken genç nüfusa daha fazla öncelik verilmesi gerektiği önerilmiştir. Bu artışlar ağırlıklı olarak sol taraflı kanserler ve özellikle rektal kanserden kaynaklanmaktadır (5). Mevcut literatür, 50 yaş altında tanı koyulanların yüzde 86'sından fazlasının tanıda semptomatik olduğunu ve bunun daha ileri evre ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (6).

KRK çok faktörlü bir hastalık sürecidir. Gelişmesinde büyük korelasyona sahip olduğu bilinen genetik faktörlerin yanı sıra, diyet dahil çevresel maruziyet, sindirim sisteminin enflamatuar hastalıkları rol oynar. KRK genellikle adenomatöz polip zemininde gelişir. Hemen hemen tüm kanserlerin (yaklaşık % 95'i) adenomlardan kaynaklanmasına rağmen, poliplerin sadece % 5'inin kolorektal kansere ilerlediği tahmin edilmektedir (7,8). Adenomatöz poliplerin invaziv adenokarsinoma geçiş süresi 5-15 yıl arasındadır. Malign transformasyon sürecinde hastaya uygun tarama yöntemleri ile (dışkı testleri, sigmoidoskopi, kolonoskopi) tümörü erken evrede saptamak, tedavi başarısını arttırmak için çok önemlidir.

Bugüne kadar çoğu kılavuzda aile öyküsü olmayan kişilerde tarama başlangıç yaşı olarak 50 yaş önerilse de artan erken başlangıçlı KRK vakaları göz önüne alındığında Amerika Birleşik

Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) tüm yetişkinlerde 45 yaşında taramayı başlatmak için güncellenmiş bir öneri yayınlamıştır (9).

Bu retrospektif araştırmada, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, kolorektal adenokarsinom tanısı olan 1998 hasta tanı yaşına göre  $<50$  yaş ve  $\geq 50$  yaş olmak üzere iki gruba ayrılarak demografik özellikleri, hastalık öyküsü, semptomları, sigara ve alkol kullanım öyküsü, VKİ, H. pilori enfeksiyonu, tümör özellikleri, lokalizasyonu, büyüklüğü, TNM evresi ve histolojik özelliklerinin de analiz edilmesi planlanarak, erken başlangıçlı ( $<50$  yaş) ve ileri başlangıçlı kolorektal kanser hastaları arasındaki farklılıkları tanımlamak amaçlanmıştır.

## 2 GENEL BİLGİLER

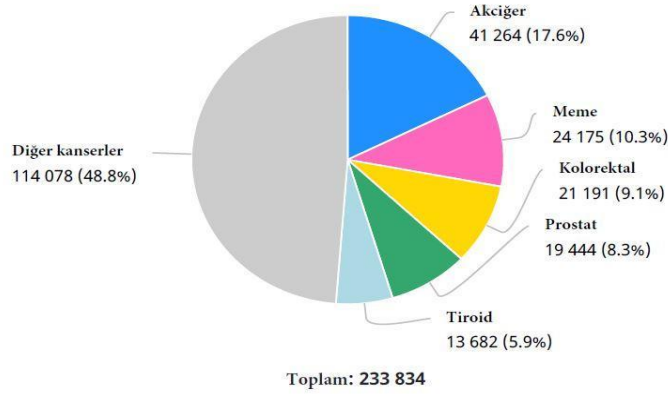
### 2.1 Epidemiyoloji

Kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi farklı olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Genel olarak tüm dünyada yıllık 1,93 milyon yeni vaka ile yeni tanı kanser vakalarının % 10'unu oluşturmakta ve yılda 0,94 milyon KRK'ye bağlı ölüm meydana gelmektedir.

ABD'de yıllık ortalama 151030 adet KRK vakası teşhis edilmekte, bunların % 70,3'ünü (106.180 vaka sayısı ile) kolon, geri kalanını rektal kanser oluşturmaktadır (10). KRK, kansere bağlı ölümlerin ise kadın ve erkeklerde üçüncü en sık nedeni iken erkek ve kadınlar birleştirildiğinde ikinci en sık nedenidir.

KRK'de bölgesel insidans 10 kata yakın farklılık göstermektedir. En sık görüldüğü ülkeler Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika iken en az sıklıkla görüldüğü bölgeler ise Afrika ve Güney-Orta Asya'dır (Şekil 1) (11). Ülkemizde, Kanser İzleme ve Denetleme Merkezi'nin (KİDEM) 2017 verilerine göre KRK tüm yaş gruplarındaki kadın ve erkeklerde sırasıyla % 8,1 ve % 9,8 oranları ile en sık görülen 3. kanser türüdür (12).

Dünya Sağlık Örgütü-Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (WHO-IARC) GLOBOCAN 2020 verilerine göre KRK 21.191 (% 9,1) yeni vaka sayısı ile akciğer ve meme kanserinden sonra en sık görülen 3. kanser türüdür. Erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra, kadınlarda ise meme ve tiroid kanserinden sonra sırasıyla % 9 ve % 9,1 görülme yüzdesi ve 11.989 ve 9.202 yeni tanı vaka sayısı ile en sık görülen 3. kanserdir (13).



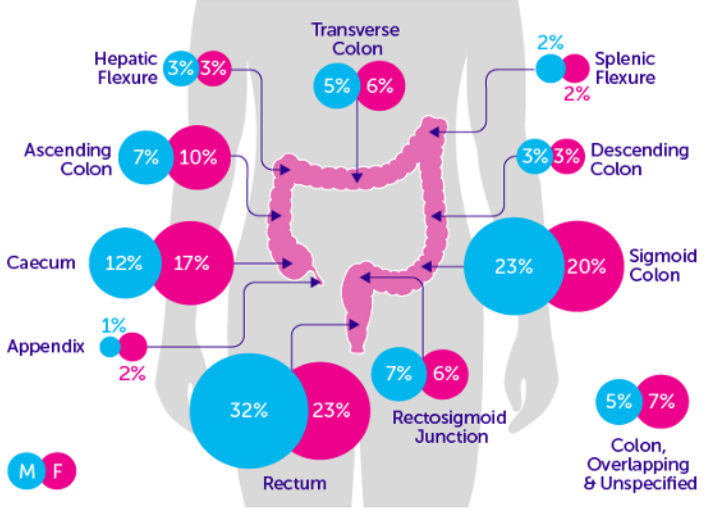
Şekil 1.

2020 yılında ülkemizde en sık görülen ilk 5 kanser türü (13)

KRK her yaşta görülebilen bir kanser türü olmasına rağmen insidansı yaşla birlikte artmaktadır. En sık 65-74 yaş aralığında görülüp, medyan tanı yaşı 67'dir. Kadınlarda ve erkeklerde en sık görülme yaşı KRK için sırasıyla 69,66; kolon kanseri için 71,67; rektal kanser için 63,62'dir. Son 20 yılda KRK insidansı 50 yaş üstü grupta azalmış, bu da mevcut tarama programlarına uyum ile ilişkilendirilmiştir. Bu düşünüşe ek olarak yapılan istatistiksel analizler KRK insidansının 65 yaş altı popülasyonda arttığını göstermektedir. Örneğin, 2015-2016 döneminde daha önce 72 olan medyan yaş 66 yıla düşmüştür (14).

KRK ve kolon kanseri sıklığı kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak benzer olmakla birlikte, KRK için yaşam boyu geliştirme riski kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla % 4 ve % 4,3'tür, erkeklerde rektum kanseri daha sık görülmektedir (Şekil 2). Fakat kadınlarda özellikle 70 yaş ve üzeri grupta KRK'nin 5 yıllık sağkalım oranı erkeklere göre daha düşüktür, buna neden olarak çoğunlukla rektum ve sigmoid kolonda görülen KRK'nin dışında kadınlarda sağ kolon lokalize tümörlerin görülme sıklığının fazla olması ve bu tümörlerin geç bulgu ve belirti vermesi ile tanı ve tedavide gecikmeye yol açması sayılabilir (15).

## Bowel cancer cases: percentage distribution by anatomical site



Şekil 2. Anatomik bölgeye göre her iki cinsiyette KRK yüzde dağılımı

Ölüm oranları ülkelerin gelişmişlik düzeylerine bağlı olarak tarama programlarının yürütülmesindeki ve gelişmiş tedavi seçeneklerine ulaşım imkanları nedeni ile farklılık göstermekle birlikte, ölüm en sık 65-74 yaş aralığında görülmektedir. Ölüm oranları ise birçok ülkede 1980 yılından itibaren azalmaktadır. Fakat bu düşüş daha genç yaşlarda ortaya çıkan KRK insidansını maskeleyebilmektedir. Genel ölüm oranındaki düşüş devam etse de 55 yaşın altındaki insanlar arasında KRK'ye bağlı ölümler 2008-2017 yılları arasında yılda % 1 artmıştır. Bu artış genetik özelliklere göre artan tarama sıklığı ile açıklanmaya çalışılsa da genç yaşta ortaya çıkan KRK'lerin sadece % 10-20'si kalıtsal faktörlerden kaynaklanmaktadır (13-15).

## 2.2 Etiyoloji

KRK birçok risk faktörü ile ilişkilendirilmektedir (Tablo 1). Çoğu sporadik ortaya çıkan bu kanserde; çevresel faktörler intestinal inflamasyonu tetikleyerek, kalıtsal faktörler ise genetik mutasyonlar sonucu karsinogeneze katkı sağlayabilir. ABD'de tüm KRK'lerin yarısından fazlası (% 55) diyet ve yaşam tarzına bağlıdır (16).

Tablo 1. KRK gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

| Modifiye Edilemez Risk Faktörleri    | Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Yaş                                  | Tütün                               |
| İrk                                  | Alkol                               |
| Erkek cinsiyet                       | Kırmızı ve işlenmiş et tüketimi     |
| İBH, Abdominopelvik radyasyon öyküsü | Fiziksel inaktivite                 |
| Ailede KRK ya da polip öyküsü        | Obezite                             |
| Genetik sendromlar                   |                                     |

### 2.2.1 Herediter KRK Sendromlar

KRK tanısı ya da adenomatöz polip hikayesi olan hastaların yaklaşık % 20'sinde ailede KRK öyküsü olmakla birlikte, tüm KRK'lerin yaklaşık % 5'i kalıtsal KRK sendromlardan oluşmaktadır (17). Son yıllarda genetik özellikleri giderek aydınlatılan, adenomatöz polip oluşumuna neden olan bu kalıtsal sendromlar arasında Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP), Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC, Lynch sendromu), MUTHY ilişkili polipozis (MAP) bulunurken, hamartomatöz polipleri ise Peutz–Jeghers sendromu (PJS), juvenil polipozis (JPS) oluşturur. Bu sendromlarda extrakolonik kanserlerin de görülme sıklığı artmıştır.

### Adenomatöz Polipozis Sendromu

#### FAP:

FAP, en sık görülen ikinci kalıtsal KRK sendromu, en sık görülen adenomatöz polipozis sendromudur. 5. Kromozomda bulunan APC genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan ve otozomal baskın kalıtılan FAP, adölesan yaşlarda tüm kolonda ve çok sayıda ortaya çıkan polipler ile karakterizedir. Eğer takip ve tedavi edilmezse KRK ortalama tanı yaşı 39'dur. Hastaların yaklaşık % 7'si 21 yaşında, yaklaşık yarısı ise 50 yaşında KRK geliştirir (18). FAP varyantlarından olan atenüe FAP (AFAP) ise 25 yaşından sonra çok sayıda ancak klasik FAP'a göre daha az sayıda (100'den az) ortaya çıkan polip ile karakterize olup klasik FAP'a göre KRK daha ileri yaşlarda ve proksimal kolonda ortaya çıkar (19).

**MUTHY-İlişkili Polipozis:**

MUTHY geninde biallel germline mutasyonu sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. AFAP ile benzer polipozis fenotip ile ortaya çıkar ve KRK riskinde artış ile ilişkilidir. Ekstrakolonik özellikleri over, mesane, deri, sebace bez ve meme tümörlerini içerir (18).

**Lynch Sendromu:**

Lynch sendromu MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 genlerini de içeren DNA yanlış eşleşme tamiri (MMR) gen sınıfındaki mutasyon sonucu ortaya çıkar. Tüm KRK'lerin % 2-4'ünü oluşturan, otozomal dominant geçiş gösteren, HNPCC sendromu, çok sayıda ortaya çıkan kolorektal adenom ve artmış ekstra kolonik kanser (endometrium, mide, over, safra yolları) sıklığı ile karakterizedir (20). Yaşam boyu KRK riski % 50-80 olmakla birlikte sporadik KRK'ye göre daha genç yaşta ve proksimal kolonda ortaya çıkar.

Tablo 2. Kalıtsal KRK sendromları ve özellikleri

| Kalıtsal durum                         | Gen     | Yerleşim yeri     | İlgili durumlar                                  |
|----------------------------------------|---------|-------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Lynch sendromu</b>                  | hMLH1   | Kolon             | Keratoakantom                                    |
|                                        | hMLH2   | Endometrium       | Sebase adenoma                                   |
|                                        | hMSH6   | Mide              |                                                  |
|                                        | hPMS2   | Over              |                                                  |
|                                        |         | Hepatobiliyer     |                                                  |
|                                        |         | Üst üriner sistem |                                                  |
|                                        |         | İnce bağırsak     |                                                  |
| <b>Adenomatöz polipozis sendrom:</b>   |         | Beyin             |                                                  |
|                                        |         |                   |                                                  |
|                                        |         |                   |                                                  |
|                                        |         |                   |                                                  |
|                                        |         |                   |                                                  |
|                                        |         |                   |                                                  |
|                                        |         |                   |                                                  |
| <b>FAP</b>                             | APC     | Kolon             | Kolorektal adenom                                |
|                                        |         | Duodenum          | Mide fundik gland polipleri ve duodenal polipler |
|                                        |         | Mide              | Dental anomaliler                                |
|                                        |         | Pankreas          | Desmoid tümör                                    |
|                                        |         | Tiroid            |                                                  |
|                                        |         | Karaciğer         |                                                  |
|                                        |         | Beyin             |                                                  |
| <b>Atenüe FAP</b>                      | APC     | Kolon             | Kolonik adenom                                   |
|                                        |         | Duodenum          | Üst gastrointestinal (GI) sistem polipozis       |
|                                        |         | Tiroid            |                                                  |
| <b>MAP</b>                             | MUTHY   | Kolon             | Duodenal polipozis                               |
|                                        |         | Duodenum          |                                                  |
| <b>Hamartomatöz polipozis sendrom:</b> |         |                   |                                                  |
| <b>PJS</b>                             | STK11   | Meme, over        | Mukokutanöz pigmentasyon                         |
|                                        |         | Kolon, pankreas   | GI hamartomatöz polip                            |
|                                        |         | Mide              |                                                  |
|                                        |         | Akciğer           |                                                  |
|                                        |         | Uterus/serviks    |                                                  |
|                                        |         | Testis            |                                                  |
| <b>JPS</b>                             | SMAD4   | Kolon             | GI hamartomatöz polip                            |
|                                        | BMPRI1A | Mide, pankreas    | Hemorajik telenjektazi                           |

### **2.2.2 Ailede veya Kişide KRK veya Adenoma Öyküsü**

Ailede KRK öyküsü, kişide artmış KRK için bir risk faktörüdür. Ayrıca KRK riski aile bireyinin tanı yaşı ve risk altındaki kişinin yaşına bağlıdır. İsveç'te yapılan bir çalışmada annede veya babada KRK öyküsü olması kişide KRK riskini 2 kat artırırken, ebeveynlerin tanı yaşının 60 yaşından küçük olması bu riski üç katına çıkarmaktadır. Aynı çalışmada, 30-39 yaş aralığındaki kişilerde bu risk dört katı kadar yüksek bulunmuştur (21).

Kişide geçirilmiş kolorektal, endometrium ve over kanseri öyküsü artmış KRK riski ile ilişkilidir. İlgili kolon segmentinin rezeksiyonundan sonra da bu risk kolonun farklı bölgelerinde devam etmektedir.

KRK dışında kişinin kendisinde ya da ailesinde adenomatöz polip hikayesi adenomun boyutu ve histopatolojik özelliklerine bağlı olarak kişide KRK riskini arttırmaktadır. KRK riski büyük çaplı ve villöz, tubülovillöz yapıdaki adenomlarda daha fazladır (22).

### **2.2.3 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gastrointestinal kanalın tekrarlayıcı inflamasyonu ile karakterize kronik bir süreci tanımlar. Kronik intestinal inflamasyonun tetiklediği pro-neoplastik etkinin sonucu olarak İBH hastaları KRK açısından artmış riske sahiptir. İBH ilişkili KRK gelişiminde hastalığın süresi, şiddeti, tutulum yaygınlığı, tanı yaşı, primer sklerozan kolanjit (PSK) varlığı ve ailede KRK öyküsü risk faktörlerindendir (23).

Kılavuzlar bu hasta grubunda kolonoskopi taramalarına tanıdan 8-10 yıl sonra başlanmasını ve 1-2 yıl aralıklarla tekrar edilmesini önermektedir. KRK gelişim riski, tutulum yaygınlığı ile de doğru orantılıdır (24).

Crohn hastalığında KRK riski Ülseratif kolite göre daha sınırlıdır. Fakat yapılan çalışmalar artmış riski desteklemektedir. Sadece ince bağırsak tutulumu olanlarda artmış risk bulunmamaktadır (25).

#### **2.2.4 Radyasyon**

Pelvik maligniteler için radyoterapinin (RT) uzun dönem komplikasyonlarından biri radyosensitif olan gastrointestinal traktta malignite ortaya çıkmasıdır. Abdominopelvik bölgeye 30 Gy (3000 cGy/rads) ya da daha fazla radyasyon almış kişilere kolonoskopi taraması 35 yaşından itibaren en az 5 yılda bir ya da RT'den 10 yıl sonra önerilmektedir (26).

#### **2.2.5 Yaş**

KRK insidansı ve mortalitesi yaşla birlikte artış göstermektedir. Vakaların yarısından fazlası 50 yaş ve üstünde görülmesine rağmen son yıllarda özellikle 40-49 yaş aralığında artan KRK insidansı görülmektedir (27,28).

#### **2.2.6 Irk ve Cinsiyet**

Afrikalı Amerikanlar, Beyaz Amerikalılara göre yaklaşık % 20 artmış KRK riski ile ABD'de en yüksek KRK oranına sahip ırktır (29). Irksal farklılıklarda genetik komponentin yanında kaliteli sağlık hizmetine, tarama programlarına, sağlıklı gıdalara erişim de rol oynamaktadır (30,31).

Tüm yaş ve ırklarda KRK erkek cinsiyette kadınlara oranla 1,5 kat daha sık görülmektedir ve mortalitesi yaklaşık % 25 daha fazladır. Kadınlarda özellikle postmenopozal dönemde sağ kolon tümörü gelişme oranı daha yüksek olup, 70 yaş üzerinde sağ kalım erkeklere göre daha düşüktür (36,37).

#### **2.2.7 Obezite**

Obezite kadın ve erkeklerde tüm yaş gruplarında KRK gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (33). Erken başlangıçlı KRK'de ise maternal obezite bir risk faktörü olarak değerlendirilmekte, özellikle gebeliğin erken dönemindeki kilo artışı artmış doğacak nesillerde artmış KRK insidansı ile ilişkilendirilmiştir (34).

#### **2.2.8 Diyabet ve İnsülin Direnci**

Diabetes Mellitus (DM) tanılı bireyler KRK gelişimi açısından sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında yaklaşık % 30-40 daha yüksek riske sahiptir (35). Ayrıca KRK tanılı hastalarda

DM genel sağkalım üzerinde negatif bir etkiye sahiptir. KRK ve öncesinde Tip 2 DM tanılı kişiler non-diyabetik kontrol grubuna göre ortalama 5 yıl daha az yaşamaktadır. Hiperinsülinemi risk faktörü olarak değerlendirilmesiyle birlikte verilen insülin tedavisi ve insülin düzeylerinin KRK mortalitesi üzerine etkisi bulunamamıştır.

### 2.2.9 Diyet

Diyet, KRK riskini doğrudan besin elementleri ile veya dolaylı olarak mikrobiyota ve kilo üzerine etkileri ile etkiler. Her ürün tam açıklanamamış olsa da bazı gıdaların kesin etkisi bilinmektedir.

Rafine nişasta, yumurta, peynir, kırmızı ve işlenmiş et gibi yiyeceklerin sürekli ve fazla miktarda tüketilmesi artmış KRK riski ile ilişkilidir. Haftada dört veya daha fazla kez kırmızı ve işlenmiş et tüketenlerde KRK riski % 20 artmış bulunmuştur. Fakat tüm bireyler için aynı risk bulunmamaktadır. Kalıtsal duyarlılık KRK ile işlenmiş et arasındaki ilişkide rol oynamaktadır (36). Patogeneizde kırmızı etin bileşenleri, reaktif oksijen türlerinin indükleyerek hücrelerin anormal proliferasyonuna neden olur (37).

Etanol metaboliti olan Asetaldahit hücre mukozasına hasar verip hücre profilerasyonunu uyarak karsinogenetik etki gösterir (38). Özellikle ailede KRK öyküsü olması, alkol kullanan kişilerde KRK riskinde daha fazla artışa neden olmaktadır.

Çelişkili veriler olsa da mevcut çalışmalarda lifli gıda, meyve- sebze, folik asit ve folat, vitamin B6, kalsiyum ve süt ürünleri, D vitamini, Magnezyum, Sarımsak ve Omega 3 yağ asitlerinin tüketimi ile neoplazi insidansında azalma tespit edilmiştir.

### 2.2.10 Tütün

Tütün metabolitleri direkt olarak kolon mukozasına hasar vererek genetik ve epigenetik değişikliklere neden olurlar. Tütün kullanımı kolorektal adenomatöz polip, artmış KRK riski ve düşük sağkalım ile ilişkilidir. Uzun süreli sigara içenlerde mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H), BRAF mutasyonu pozitif kolorektal kanser riski artmıştır (39). Sigarayı bırakan kişilerde sigara ile artan KRK riskinin geri çevrilebilirliği gösterilmiştir.

### 2.2.11 Androjen Deprivasyon Tedavisi

Prostat kanseri için uzun dönem androjen deprivasyon tedavisi (ADT) artmış KKK riski ile ilişkilidir (40).

### 2.2.12 Kolesistektomi

Kolesistektomi, intestinal kanser riski ile ilişkilidir. Altta yatan mekanizmanın safraya maruziyetle ilişkili olduğu düşünüldüğünden, bu risk bağırsak kısmının ortak safra kanalına olan uzaklığı ile ters orantılıdır.

### 2.2.13 Diğer Faktörler

**Koroner Arter Hastalığı:** Koroner arter hastalığı (KAH) özellikle 60 yaşından büyük erkeklerde KKK ile, 50 yaş ve altındaki kadınlarda ise kolorektal adenomlarla ilişkili bulunmuştur (41). Anjina ile kolorektal adenomlar arasında ilişki gözlenmemiştir.

**Üreterokolik anastomazlar:** Mevcut kılavuzlarda üreterosigmoidostomisi olan tüm hastalara operasyondan 10 yıl sonra ve sonrasında 1 yıllık aralıklarda fleksible sigmoidoskopi (FS) önermektedir.

**Kafein Tüketimi:** Kafein ve KKK arasındaki ilişki kesin olmamakla birlikte, kahve tüketiminin KKK riskini azalttığı, ileri evre hastalarda progresyonu ve mortaliteyi azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (42).

**Bazı bakteriyel ve viral ajanlar:** Helikobakter pilori (H. pilori) enfeksiyonu olan kişilerde KKK riskinin artmış olduğu söylenmektedir.

**Endometrium kanseri:** Yapılan bir çalışmada endometrium kanseri tanılı 50 yaş ve altındaki kadınların artmış KKK riski olduğu saptanmıştır (43).

**Uzamış oturma süresi:** Fiziksel inaktiviteden ve obeziteden bağımsız olarak özellikle erken başlangıçlı KKK ile ilişkilidir.

**Periodontal Hastalık:** Periodontal hastalıkların tahmini mekanizması periodontal patojenlerin ağız dışı bölgelere yayılıp, endotoksinleri aracılığıyla inflamasyona yol açmalarıdır. Pozitif periodontal hastalık öyküsü bulunan kişilerde yeni tanı KKK oranının 1,45 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (44).

## 2.3 Klinik Bulgular

KRK klinik bulguları halsizlik, müphem karın ağrısı, hafif kilo kaybı gibi nonspesifik bulgulardan, kalın bağırsak obstrüksiyonu, hemorajiyi içeren acil operasyon gerektiren durumlara kadar geniş bir skalayı kapsar. Erken evrede hastaların çoğu asemptomatik olup tarama programları ile saptanırken, daha ileri evrelerde tümörün özelliklerine göre ortaya çıkan şikâyeteye yönelik yapılan tetkiklerde tanı konulur. Metastatik hastalıkta ise örneğin karaciğer metastazlarına bağlı hepatomegali, sarılık; akciğer metastazlarına bağlı nefes darlığı gibi ekstrasolonik belirti ve bulgular ortaya çıkabilir.

Klinik belirti ve bulguların ayırıcı tanısında birçok hastalık bulunması ve KKK'nin sıklıkla 50 yaşından sonra görülmesi nedeni ile genç yaş hasta semptomatik olsa bile kişinin semptomları irritable bağırsak sendromu, hemoroid gibi malign olmayan hastalıklara atfedilmektedir. Bu nedenle genç hastalar tanı aldıklarında kişinin semptomları daha belirgin, ilk semptomun başlangıcı ile tanı konulması arasındaki süre yaşlı hastalara kıyasla daha uzun ve hastalık daha ileri evrededir (45). Ek olarak COVID-19 pandemi döneminde hastalara daha geç evrelerde tanı konmakta ve bu da daha kötü prognoza neden olmaktadır (46).

Belirti ve bulgular özellikle tümörün lokasyonuna bağlı ortaya çıkmakla birlikte KKK için rektal kanama, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, karın ağrısı, bağırsak alışkanlıklarında ve dışkı kalibrasyonunda değişiklikler tipik semptomları oluşturmaktadır (47,48). Yerleşim yerine göre başvuru semptomları Tablo 3'te gösterilmiştir (49). Daha nadir semptomlar ise özellikle ileri evre tümörlerde görülen abdominal kitle ve tümörün bağırsak lümenini tama yakın tıkadığı durumlarda obstrüksiyona işaret eden karında şişkinlik, bulantı ve kusmadır.

Tablo 3. Yerleşim yerine göre KRK semptomları

| Belirti                              | Proksimal KRK | Distal KRK |
|--------------------------------------|---------------|------------|
| Anemi                                | 70            | 47         |
| Halsizlik                            | 31            | 20         |
| Kabızlık                             | 23            | 30         |
| İshal                                | 16            | 27         |
| Kilo kaybı                           | 46            | 34         |
| Defekasyon alışkanlığında değişiklik | 17            | 30         |
| Rektal kanama                        | 43            | 70         |
| Tenezm                               | 4             | 12         |

## 2.4 Tanı Yöntemleri

Kolorektal kanser tanısı öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri ve patolojik incelemeyi içeren bütünsel bir değerlendirme sonucu konulur.

### 2.4.1 Anamnez

Abdominal semptomlar genel popülasyonun % 10'unun hekime başvuru nedenini oluşturmaktadır (50). Bu semptomların KRK ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmede anamnez büyük önem taşımaktadır. Semptomların KRK'yi saptama olasılığını önemli ölçüde değiştirmeyeceğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, koyu kırmızı rektal kanama ve abdominal kitle özgülüğü en yüksek olan semptomlardır (51,52).

### 2.4.2 Fizik Muayene

Fizik muayenede hastalığın erken ya da ileri evre olabileceği göz önünde bulundurularak lokal bulgular ve metastaz yaptığı organ ve sisteme ait bulgular araştırılmalıdır. Hastanın genel durumunda bozukluk, inspeksiyonda kaşeksi, sarılık, anemiye bağlı solukluk, batin muayenesinde palpasyonla hassasiyet, ele gelen kitle, hepatomegali, asit varlığı, özellikle inguinal bölgede lenfadenomegali, akciğer oskültasyonunda plevral effüzyona bağlı solunum seslerinin azalması saptanabilir. Yapılan bir çalışmada, KRK ön tanısı ile ilgili merkeze sevk edilen 1.069 hastanın

sadece 108 tanesinin birinci basamakta yapılan dijital rektal muayene sonrası rektal tümör ön tanısı ile sevk edildiği gösterilmiştir (53). Yine de KRK'lerin % 10-30'u parmak mesafesinde olduğu göz önüne alındığında rektal tuşe fizik muayenenin bir parçasını oluşturmaktadır (64).

### 2.4.3 Laboratuvar Bulguları

**Tam kan sayımı:** Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda aneminin en sık nedeni kronik gastrointestinal kan kayıplarıdır. Yapılan bir çalışmada KRK tanısı ile başvuran hastaların retrospektif incelenmesi sonucu hastaların yaklaşık % 50'sinde tanı anında mikrositer anemi olduğu ve % 60'ında serum ferritin değerlerinin düşük saptandığı gösterilmiştir (55).

**KC fonksiyon testleri:** Karaciğer enzim yüksekliği metastatik bir hastalığı işaret edebilir. Kişide bu enzimlerin normal aralıkta olması metastatik hastalığı dışlamaz.

**Tümör belirteçleri:** Tümör belirteçlerinin kullanılmaya başlanmasından itibaren KRK ile birçok tümör belirteci ilişkilendirilmiştir. Serum CEA, CA-125, CA 19-9, CA 72-4 KRK ile ilişkilendirilen belirteçler olmakla birlikte, bu belirteçlerin kombine kullanılması daha etkin sonuçlar sağlayabilir. Karsinoembriyogenik antijen (CEA), KRK için en sık kullanılan belirteçtir. Fakat erken hastalık tanısında düşük özgüllük ve duyarlılığa sahip olması, KRK dışında ileri adenokarsinomlarda ve benign birçok hastalıkta da yüksek bulunması ve klinik kullanımını sınırlandırmaktadır.

CEA dahil tümör belirteçlerinin tanı ya da KRK'yi dışlama amacıyla kullanılması önerilmemektedir (56). Bununla birlikte, CEA düzeyleri, yeni tanı KRK hastaların prognozu ve takibinde değer taşır ve yeni tanı almış KRK hastalarının hepsinde ölçülmelidir. Preoperatif CEA değerleri, lenf nodu invazyonunu ve uzak metastazı ön görmede yararlıdır (57). Bu nedenle tanı anındaki yüksek CEA değeri ileri evre KRK ve prognoz ile ilişkilidir. Metastatik hastalıkta da KC metastazektomi öncesi ölçülen yüksek CEA değeri hastalık artmış nüks riski ve azalmış gene sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (58).

CEA değerinde düşüş tümörün KT tedavisine yanıtını değerlendirmede kullanılsa da görüntülemeye progresif hastalık olmasına rağmen CEA değerinde düşüş ya da dalgalanmalar saptanan vakalar nedeni ile güvenilir bir yöntem değildir.

CEA esas olarak KRK hastalarında rekürrensi saptamada kullanılmaktadır. Postoperatif artan CEA değerleri hastalık nüksünü gösterir ve görüntüleme endikasyonu oluşturur (59).

*Tablo 4. Rutin klinik tanıda kullanılan KRK'nin non-enzimatik tümör markerleri (60)*

| Marker  | Tam adı                          | KRK'de kullanımı                                                                                                                                    | KRK dışı arttığı durumlar                       |
|---------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| CEA     | Karsinoembriyjenik antijen       | KRK'de en yüksek tanısal değere sahip; tümör rezeksiyonu sonrası nüks belirtisi olarak hastaların % 50'sinde artar; KRK'ların % 15'i CEA salgılamaz | İnflamasyon; KC, pankreas, akciğer meme kanseri |
| Ca 19-9 | Karbonhidrat antijen             | KRK tanılı hastalarda tümör ve sağkalım değerlendirmede prognostik faktör                                                                           | Pankreatik ve mide tümörleri, pankreatit        |
| Tps     | Doku polipeptid spesifik antijen | KRK'de KT süresini izlemeye, tümör büyümesini öngörmeye kullanılır                                                                                  | Pankreatik ve bronşial tümörler                 |
| Tag-72  | Tümör ilişkili glikoprotein-72   | KRK'de tanısal duyarlılık % 28-67                                                                                                                   | Gastrit ve kolanjit                             |

#### 2.4.4 Görüntüleme Yöntemleri

**Endoskopi:** KRK tanısında en sık uygulanan ve en etkili yöntem endoskopi, sigmoidoskopi ve kolonoskopidir. Endoskopik muayeneler şüpheli görülen alanlardan biyopsi, fırçalama gibi yöntemlerle örnek alınıp patolojik tanı sağlamaktadır. Rektumda tuşe ile palpe edilen bir kitle olmadıkça kolonoskopi sigmoidoskopiye tercih edilir. Son yıllarda artan sağ lokalize KRK artışı göz önüne alındığında, özellikle herediter sendromlarda görülen senkron tümörleri saptama imkânı sunması nedeni kolonoskopi, sigmoidoskopiye tercih edilir.

Obstrüktif lezyonlar nedeni ile kolonoskopi yapılamaması durumunda sanal kolonoskopi kullanılabilir, fakat rezeksiyon sonrası kolonoskopi ile tüm kolonun değerlendirilmesi önerilmektedir.

**Çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi:** Daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan endoskopik yöntemlerin artan kullanımı ile baryumlu kolon grafisi artık KRK taraması için önerilmemektedir. (61).

**Endorektal ultrasonografi (ERUS):** Rektal kanserin preoperatif evrelemesinde kullanılır. Standart ERUS'un KRK evrelemesinde doğruluğunu değerlendirmek için yapılan çalışmalarda, T ve N evrelemesi için doğruluk oranları sırasıyla % 67-94, % 80-90 arasında değişmektedir.

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Klinik uygulamada BT, özellikle akciğer ve karaciğerde metastatik lezyonları saptamada kullanılmaktadır. Yalnızca metastaz tespitinde değil, tümörün damarlar ya da komşu organlar ile anatomik ilişkilerini değerlendirmede, lenf nodu tutulumu hakkında bilgi edinme amacıyla da kullanılır. Preoperatif evrelemede doğruluğu % 48-77 arasında olmakla birlikte, tümör invazyon derinliğini saptamada yetersizdir (62).

**Manyetik rezonans görüntüleme (MR):** MR'ın görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü mesorektal fasyayı değerlendirmeye imkân sağlayarak, preoperatif cerrahi eksizyonun mümkün olup olamayacağını tanımlamayı sağlar (63). Bunun yanında vasküler yapıların ve lenf nodlarının büyüklük ve morfolojik olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. Rektal kanserin T ve N evrelemesinin değerlendirilmesinde MR'ın duyarlılığı sırasıyla % 75 ve % 71 olarak gösterilmiştir (64).

**Pozitron emisyon tomografisi (PET):** Tümörün metabolik aktivitesine dayanarak nüks ve metastazların değerlendirilmesine olanak sağlar. T evrelemesinde yetersiz olsa da lenf nodu ve uzak metastaz değerlendirmesinde en iyi görüntüleme yöntemidir. Günümüzde yaygın olarak ileri evre KRK hastalarında RT-KT yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır (65).

## 2.5 Tarama Yöntemleri ve Tarama Programları

Tarama testleri ile birey semptomatik olmadan premalign lezyonların kansere dönüşmeden tespit edilip çıkarılması, kanserlerin ise erken evrede saptanması, küratif tedavi edilmesi amaçlanmaktadır. Tarama başlangıç yaşı ülkelerin kılavuzlarına göre değişiklik gösterse de bizim ülkemizde tarama programlarına erkeklerde 45, kadınlarda ise yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, VKİ ve ailede KRK varlığını içeren risk skorlama sistemi ile risk skoru 4 ve üzerinde olanlarda 45, 4'ten düşük olanlarda ise klasik bilgi ile 50 yaşında başlanması önerilmektedir (66).

KRK tarama testleri dışkı bazlı testleri (dışkıda gizli kan testi, fekal immunokimyasal test, dışkıda DNA testi), endoskopik yöntemleri (kolonoskopi, sigmoidoskopi, kolon kapsül endoskopi) ve radyolojik görüntüleme yöntemi olan sanal kolonoskopiyi içermektedir.

Gaitada gizli kan (GGK) testi yılda bir kere yapılması önerilen, dışkılamadan sonra tuvalette ya da tuvalet kağıdında çıplak gözle görülemeyen az miktardaki kanın kimyasal yöntemler ile tespit edilmesi yöntemidir. Testin pozitif olması GI sistemde bir kanamaya işaret eder fakat direkt olarak KRK tanısını koydurmaz. İleri inceleme için kolonoskopi yapılması gerekir. Pozitif GGK kolonoskopide gecikme ileri evre KRK ile ilişkili bulunmuş, gecikme ile yüksek KRK insidansı arasındaki ilişki 9 ayı aşan gecikmelerde anlamlı bulunmuştur (67). Randomize kontrollü çalışmalarda GGK testi ile taramanın KRK'ye bağlı mortaliteyi % 30 azalttığı gösterilmiştir (68).

Diğer testlere kıyasla daha yeni ve henüz tarama programında olmayan dışkı testi ise fekal DNA testidir. Dışkı örneğindeki KRK ya da kolon polipi ile ilişkili DNA anormalliklerini saptar. USPSTF tarafından üç yılda bir yapılmasının önerilmesi, noninvaziv bir test olması, test öncesi herhangi bir diyet gerektirmemesi avantajları arasında iken yüksek maliyetli olması tarama programlarında yaygınlaşmasını sınırlandırmaktadır (7).

İnvaziv tarama testleri arasında kolonoskopi ve FS bulunmaktadır. Diğer tarama testlerinde anormal bir bulgu saptanması halinde önerilen, KRK tanısında altın standard kabul edilen görüntüleme yöntemi kolonoskopidir. Etkinliği, yapılan çalışmalarda insidans ve mortalite üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Diğer tarama testleri ile karşılaştırılmalı

yapılan çalışmalarda, kolonoskopinin KRK'ye bağlı mortaliteyi azalttığını göstermektedir. Tüm kolonu görüntüleme imkânı sebebiyle kolonoskopi ile tarama, sigmoidoskopiye oranla % 40-60 daha insidans ve düşük ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (69).

Diğer tüm tarama yöntemleri gibi endoskopik taramanın da komplikasyonları bulunmaktadır. İnvaziv bir işlem olması, oldukça nadir ama ciddi komplikasyonlarının olması, özellikle küçük boyutlu adenomlarda operatörler arası değişkenliğin yüksek olması, sedasyon ve bağırsak temizliği gerektirmesi dezavantajları arasındadır.

Kolonoskopiye kıyasla daha sınırlı kolon görüntülemesi sağlayan bir diğer endoskopik tarama yöntemi ise sigmoidoskopidir. Sigmoidoskopi, rektumdan splenik fleksuraya kadar görüntüleme, bu alanda saptanan lezyonlardan biyopsi alınma ve polip çıkartma imkânı sağlar. Sedasyon ve yoğun bağırsak hazırlığı gerektirmeme sebebiyle daha tercih edilebilir olarak görünse de KRK'lerin yaklaşık % 40-45'inin sağ lokalize olduğunun göz önünde bulundurulması gerekir (70).

Tek veya çift kontrastlı baryum lavmanı ise düşük riskli ve daha az maliyetli bir yöntem olmasına rağmen günümüzde tamamlanamayan kolonoskopi için bir alternatif olarak kullanılmakta ancak KRK taramasında kullanılmamaktadır. Kolorektal kanser tarama programları ile prekanseröz lezyonun tespiti, çıkartılması ve tümörün erken evrede teşhisi ile tedavisi mümkün olmaktadır.

Çeşitli kuruluşlar birey bazlı değerlendirmeyi göz önüne alarak KRK tarama kılavuzları oluşturmuşlardır. Bu değerlendirme ile kişiye risk değerlendirilmesi yapılmaktadır. Herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan kişiler ortalama risk grubu kabul edilmekte ve belirlenen tarama programlarına dahil edilmektedir. Önceki yıllarda tarama başlangıç yaşının 50 olması konusunda genel bir fikir birliği olmasına rağmen, yakın tarihte güncellenen kılavuzlara 45 yaşında taramaya başlanması Grup B öneri olarak eklenmiştir (27). Tarama sonlandırma yaşında ise 85 kılavuzların hepsi tarafından kabul görmüştür (27, 71-73).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen KRK tarama programı uygulanmaktadır. Bu program ile 50-70 yaş arası popülasyonun taranması hedeflenmektedir.

Tarama yöntemi olarak bu yaş grubundaki bireylere 2 yılda bir GGK, eğer pozitif çıkar ise kolonoskopi ile ileri değerlendirme, her 10 yılda bir ise kolonoskopi önerilmektedir. 70 yaşında ve son iki GGK testi negatif olan bireylerde taramanın sonlandırılması bildirilmektedir. Yüksek riskli olarak tanımlanan bireylerde tarama yaşı 40 olarak belirlenmiştir (74).



Tablo 5. Kılavuzlara göre KRK tarama programları (75)

| Kılavuz              | Tarama başlangıç yaşı                                           | Tarama sonlandırma yaşı | Tarama yöntemi                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACG (2021)           | 45                                                              | 75                      | Yılda bir FIT veya<br>Her 10 yılda bir kolonoskopi                                                                                                                                                                                                             |
| ACS (2018)           | 45                                                              | 76-85                   | Her 5 yılda bir FS veya<br>Her 10 yılda bir kolonoskopi veya<br>Her 5 yılda bir çift kontrastlı baryum lavmanı veya<br>Her 5 yılda bir sanal kolonoskopi veya<br>Yılda bir GGK (FIT veya guaiac bazlı) veya<br>Her 3 yılda 1 dışkıda DNA testi                 |
| USPSTF (2021)        | 50<br>45-49 (Grade B öneri)<br>45 (Afrika kökenli Amerikalılar) | 76-85                   | Yılda bir GGK (FIT veya guaiac bazlı) veya<br>Her 1 veya 3 yılda bir dışkıda DNA veya<br>Her 10 yılda 1 kolonoskopi veya<br>Her 5 yılda bir sanal kolonoskopi veya<br>Her 5 yılda bir FS veya<br>FS+FIT birlikte yapıldığında her 10 yılda bir FS, her yıl FIT |
| NCCN (2021)          | 45                                                              | 76-85                   | Her 10 yılda 1 kolonoskopi veya<br>Her 5-10 yılda bir FS veya<br>Her 5 yılda bir sanal kolonoskopi veya<br>Her 3 yılda bir Dışkıda DNA testi veya<br>Yılda bir GGK                                                                                             |
| T.C Sağlık Bakanlığı | 50                                                              | 71                      | Her 2 yılda bir GGK veya<br>Her 10 yılda bir kolonoskopi                                                                                                                                                                                                       |

1

(ACG: American College of Gastroenterology; ACS: American Cancer Society; USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force; ACP: American College of Physicians; NCCN: National Comprehensive Cancer Network)

Sendromik olmayan ailesel KRK öyküsü olan kişilerde, birden fazla aile üyesinde, özellikle 1. derece akrabalarda, 50 yaşından önce ortaya çıkan KRK olması halinde risk en fazladır (75).

Kişide İBH öyküsünün olması tek başına KRK gelişimi için risk faktörüdür. İBH'ya ek olarak ailede KRK öyküsü olması, ÜK ile PSK olması bu riski kümülatif bir şekilde arttırmaktadır (76). İBH öyküsü olan kişilerde KRK taramasının tanıdan 8-10 yıl sonra her 1-2 yılda bir kolonoskopi ile yapılması önerilmektedir. Kolonoskopinin hastalık remisyondayken yapılması ve displazi varlığına göre tarama sıklığının arttırılması malignitenin erken tanınmasında fayda sağlayacaktır.

Birinci derece akrabalarda KRK tanısı olan bireylerin tarama başlangıç yaşı, aile bireyinin KRK tanı yaşından bağımsız olarak 40 olarak belirlenmiş ve her 5 yılda bir kolonoskopi ile taranması önerilmiştir (77).

KRK'lerin çoğu sporadik ortaya çıkmakla birlikte, bütün KRK'lerin % 5'ini, 50 yaşından önce ortaya çıkan KRK'lerin ise %10-15'ini ailesel KRK sendromları oluşturmaktadır (78). Henüz tam olarak aydınlatılamayan çeşitli tümör supresör ve DNA onarım genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan hereditör KRK sendromları, kişide erken yaşta gelişen malignite riski ile ilişkilidir. Bu bireylerin ve ailelerinin erken yaşta tarama programına alınması büyük önem taşımaktadır.

Yüksek riskli bireylerde tarama stratejisi 2021 NCCN kılavuzunda değerlendirilmiştir. Bu kılavuza göre 1. derece akrabalarında KRK, ileri evre adenomatöz lezyon ( $\geq 1$  cm, yüksek derece displazi veya villöz komponent) veya ileri evre serrated lezyon ( $\geq 1$  cm sesil serrated polip,  $\geq 1$  cm klasik serrated adenoma, sitolojik displazi içeren sesil serrated polip) olan kişiler 40 yaşından itibaren ya da en genç tanı alan aile üyesinin yaşından 10 yaş önce her 5 yılda bir kolonoskopi ile taranmalıdır. Kolonoskopinin istenmemesi durumunda yıllık Fekal immunokimyasal test (FİT) ile tarama önerilir (73). Hereditör GI kanser sendromları için önerilen tarama stratejileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Ailevi sendromlarda tarama önerileri (79)

| Sendrom        | Tarama yaşı                                                                       | Tarama aralığı                                                            | Tarama önerilen diğer kanserler                                              |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Lynch sendromu | 20-25 veya ailede en genç KRK tanısının yaşından 2-5 yıl önce (hangisi erken ise) | 1-2 yıl                                                                   | Mide, Cilt, Mutasyon analizine göre (İdrar yolu ve pankreas kanser taraması) |
| FAP            | 10-12                                                                             | 1 yıl                                                                     | Üst GI sistem, Tiroid                                                        |
| AFAP           | 25-30                                                                             | 1-3 yıl                                                                   | Üst GI sistem                                                                |
| Li-Fraumeni    | 20-25                                                                             | 2-5 yıl                                                                   | Meme, Yumuşak doku ve kemik sarkomu, Beyin                                   |
| MAP            | 25-30                                                                             | 1-3 yıl                                                                   | Üst GI sistem, Duodenum, Tiroid                                              |
| JPS            | 12-15                                                                             | 1-3                                                                       | Üst GI sistem                                                                |
| PJS            | 8                                                                                 | Polip varsa 2-3 yıl aralıklarla, Yoksa 18 yaşından itibaren 2-3 yılda bir | Pankreas, Meme, Üst GI sistem, Serviks, Endometrium, Testis                  |

## 2.6 Moleküler Genetik ve Karsinogenez

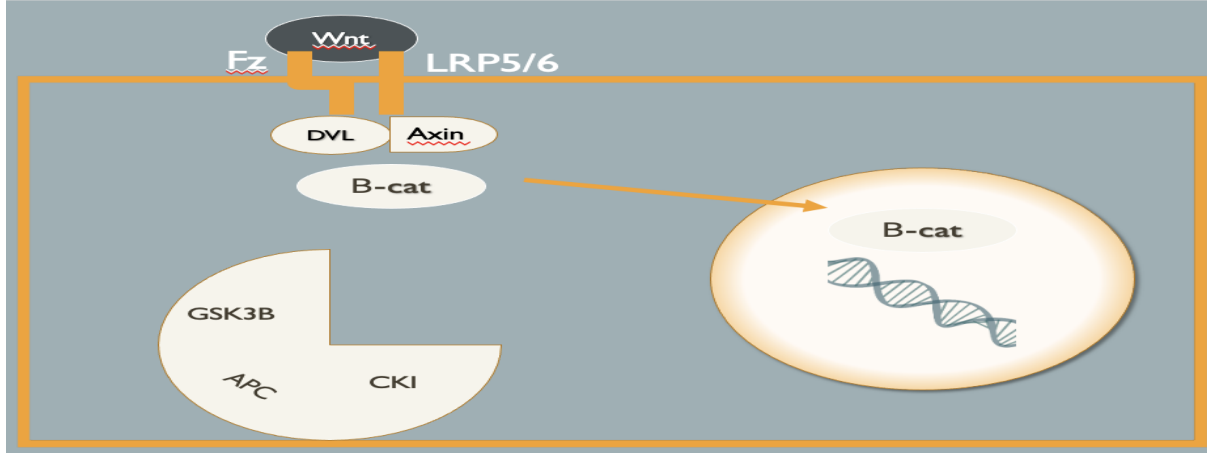
Kolorektal kanserle sporadik, ailesel ve kalıtsal olarak meydana gelmektedir. Büyük çoğunluğu sporadik olmakla birlikte kalan olgular genetik duyarlılık ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Günümüzde net olarak aydınlatılmayan bir dizi somatik ya da genetik mutasyonların neden olduğu genomik ve epigenomik instabilite sonucu normal epitel displaziye ve kansere dönüşmektedir.

KRK'lerin büyük bir kısmının var olan adenom zemininde geliştiği kabul görmektedir. Normal epitelden metastatik kansere dönüşüm basamakları ilk olarak Vogelstein ve arkadaşları tarafından 'adenom-kanser dizisi' terimi ile, bir tümör baskılayıcı gen olan APC geninde meydana gelen öncü bir mutasyon sonrası, sıralı genetik değişiklikler sonucu kanser gelişimi olarak tanımlanmıştır (80).

Karsinogenezde temel basamak olan, kromozomal instabilite (CIN), mikrosatellit instabilite (MSI), CpG ada Metilatör Fenotip (CIMP) ve yaygın DNA hipo-metilasyonundan oluşan 4 temel genomik ve epigenetik instabilite tanımlanmıştır (81). Moleküler sınıflama, hastalığın klinik, patolojik ve biyolojik özelliklerinin anlaşılmasına ve heterojen yapıya sahip KRK'nin bireyselleştirilmesine yardımcı olur.

Kromozomal instabilite KRK'lerin % 85'inde görülen instabilite olup tümör baskılayıcı gen ve onkogenlerde meydana gelen mutasyonlarından kaynaklanır ve kötü prognoz ile ilişkilidir (82). Mutasyonlardan en sık etkilenen kromozomlar ve ilişkili oldukları tümör supresör genler sırasıyla kromozom 5q, kromozom 17q, kromozom 18q ve APC, TP53, SMAD4, SMAD2, DCC; onkogenler ise KRAS, CTNNB1, PIK3CA genleridir (83). APC bu yolda majör rol sahibi tümör baskılayıcı gendir.

APC proteinindeki mutasyonlar  $\beta$ -catenin ile bağlanmasını ve wnt sinyal yolunu baskılar. Wnt, hücre migrasyonunda, embriyonik gelişimde, büyüme ve gelişme için gerekli sinyal iletimlerinde görevli bir glikoproteindir. Bu proteinin hücre zarında lokalize Frizzled (Fz) ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein (LRP5/6) ile bağlanması, wnt/ $\beta$ -catenin sinyal mekanizmasının başlatıcı olayıdır (84). Wnt-Fz-LRP5/6 kompleksi, axin, APC, protein fosfotaz 2 A (PP2A), glikojen sentaz kinaz (GSK 3), kazein kinaz 1 (CK1) ve  $\beta$ -catenin'den oluşan yıkım kompleksini yıkar. Parçalanamayan  $\beta$ -catenin sitoplazmada akümüle olur ve nukleusa geçerek transkripsiyon sinyallerinin çekirdeğe ulaşmasını sağlar (Şekil 3). APC geninde ortaya çıkan mutasyon sonucu APC,  $\beta$ -catenin ile bağlanamaz. Bu durum genlerin anormal transkripsiyonu ile sonuçlanan, wnt/ $\beta$ -catenin sinyal yolağının kontrolsüz aktive olmasına neden olur (85).



Şekil 3. Wnt sinyalinin varlığında Wnt/β-katenin sinyal mekanizması

Mikrosatellit instabilite (MSI) ise esas olarak Lynch sendromu için karakteristik olup, bu sendrom ile ilişkili KRK'lerin % 95'inde, sporadik KRK'ların ise %15'inde rol oynamaktadır (86). Bu yolda DNA yanlış eşleşme tamir (MMR) genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu MMR enzimlerinin fonksiyonunda bozulma ortaya çıkar. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi genlerde defektin neden olduğu MMR enzim disfonksiyonu kişinin genomunda mikrosatellit olarak adlandırılan anormal baz dizilerinin birikmesine neden olur.

İmmunohistokimya (IHC) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanabilen MSI, lokusta tespit edilen instabilite oranına göre yüksek düzey (% 30 ve daha fazla), düşük düzey (% 30 altı) ve stabil (% 0) olmak üzere 3 fenotipte sınıflandırılır (87). Kötü diferansiye tümörlerde, tümörün yüksek düzeyde mikrosatellit instabiliteye (MSI-H) sahip olması iyi prognoz ile ilişkilidir (88).

Bir diğer epigenetik instabilite yolağı olan CIMP, gen promotöründeki CpG adacıklarında anormal metilasyon artışı (hipermetilasyon) ile ortaya çıkar ve tümör supresör ve MMR genlerde inaktivasyona neden olur (89). Serrated poliplerin KRK'ye dönüşümü bu yolağı ile karakterizedir. Kantitatif metilasyon ile değerlendirme sonucu CIMP pozitif olarak sınıflandırılan kanserler ile BRAF mutasyonu arasında ilişki bulunmuştur (90). Toyota ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu yolağı ile gelişen KRK'lerin özellikleri arasında proksimal yerleşimli, kötü diferansiye, müsinöz histolojik tipte, kötü prognozlu olmaları ve BRAF mutasyonlarının sık görülmesi bulunmaktadır (91).

## 2.7 Kolorektal Kanser Histopatolojisi

Makroskopik olarak KRK'lar fungatif, ülseratif, diffüz infiltrative, polipoid ve annüler olarak tanımlanmakla birlikte sağ kolon tümörlerinde ülseröz ve polipoid tip yaygın olarak görülürken, sol kolon tümörlerinde duvarı çepeçevre sararak obstrüksiyona neden olan annüler tip yaygın olarak görülmektedir.

Patoloji dernekleri federasyonu tarafından histolojik özelliklerine göre KRK'lar aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (92):

- Adenokarsinom: KRK'ların % 90'ını oluşturmaktadır. Klasik tip adenokarsinom gland oluşumu ile karakterizedir. Müsinöz komponenti % 50'den az olan tümörler müsinöz bileşenli adenokanser olarak tanımlanmaktadır (93).
- Müsinöz adenokarsinom: % 50'den fazla müsinöz komponente sahip olan bu tümörler Lynch sendromunda sık görülmektedir (94). Müsinöz komponent ile prognoz arasında bir ilişki bulunmamaktadır.
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Küçük hücreli karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Meduller karsinom
- İndiferansiye karsinom
- Tiplendirme yapılamayan karsinom

Histolojik grade sınıflamasında ise gland oluşumu % 50 ve üzerinde olanlar düşük dereceli, %50'den az olanlar yüksek dereceli olarak sınıflandırılmaktadır

## 2.8 Evreleme ve Prognoz

Evreleme hastalıkla ilgili kritik bilgiler sağlar ve bu bilgiler prognozu belirlemek, tedaviyi yönlendirmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılır. Günümüze kadar kolorektal

kanserlerin evrelemesinde üç farklı sınıflama öne çıkmaktadır. Bunlar Dukes, Astler-Coller ve Tümör, Nod ve Metastaz (TNM) sınıflamalarıdır.

Rektal kanser için geliştirilen fakat kolon kanserinin evrelemesi için de kullanılan Dukes sınıflaması 1932 yılında patolog Cuthbert Dukes tarafından geliştirilen basitleştirilmiş bir anatomik yaklaşımdır. Dukes, KRK evrelerini aşağıdaki gibi A, B ve C olmak üzere üç gruba ayırmıştır (95):

- A: Tümör invazyonunu sadece bağırsak duvarı ile sınırlı
- B: Bağırsak duvarında tümör invazyonu, ancak lenf nodlarını içermez
- C: Lenf nodlarının tutulumu

Dukes, en erken evrelerinde rektum kanserinin yüzeyden yükselen bir epitel proliferasyonu olarak başladığını ve karsinomun önceden var olan bir adenomdan geliştiğini belirterek görüşünü özetlemiştir (96).

1936'da ise Dukes kendi evrelemesinde bazı değişikliklere gitmiştir. Tablo 7'de modifiye Dukes evrelemesi görülmektedir (95).

*Tablo 7. Modifiye Dukes evrelemesi*

|         |                                                                                                                                          |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evre A  | Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış                                                                              |
| Evre B  | Tümör kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiş, lenf bezi tutulumu yok |
| Evre C1 | Bölgesel lenf bezlerinde metastaz yok                                                                                                    |
| Evre C2 | Mezenterik kan damarları etrafındaki lenf bezlerinde metastaz mevcut                                                                     |
| Evre D  | Uzak organ metastazı                                                                                                                     |

1954 yılında Astler ve Coller'in ameliyatta çıkarılan rektum ve kolon örneklerine ilişkin rapor vermesi ve bunları Dukes sınıflamasını baz alarak sınıflamasıyla Astler-Coller evrelemesi ortaya çıkmış ve bu sınıflama çeşitli değişikliklere uğramıştır (97).

*Tablo 8. Modifiye Astler-Coller Evrelemesi (98)*

|         |                                                                                                   |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evre A  | Mukoza ile sınırlı lezyonlar                                                                      |
| Evre B1 | Muskularis propriaya uzanan, ancak onu geçmeyen, negatif lenf nodları                             |
| Evre B2 | Negatif lenf nodları ile birlikte muskularis propriaya penetre olan lezyonlar                     |
| Evre B3 | Etraf dokularda tutulum mevcut (rektal kanserlerde pelvik organ tutulumu). Lenf nodu tutulumu yok |
| Evre C1 | Muskularis propriaya uzanan, ancak onu penetre etmeyen, pozitif lenf nodları                      |
| Evre C2 | Muskularis propriaya pozitif nodlarla penetre olan lezyonlar                                      |
| Evre C3 | Etraf dokularda tutulum (rektal kanserlerde pelvik organ tutulumu) ile lenf nodu tutulumu         |
| Evre D  | Yaygın metastaz                                                                                   |

Son olarak, 1987’de Amerikan Kanser Birliği (Commission of Cancer, AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (Union Internationale Contrele Cancer, UICC) Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemini geliştirmiştir. Periyodik olarak güncellenen sistem en son 2018 yılında revize edilmiştir. Bu sınıflamada lokal tümör invazyon derinliğine (T), nodal metastazların varlığına ve sayısına (N) ve uzak metastazların varlığına (M) bakılmaktadır (99). TNM sınıflamasına göre:

#### **T-Primer tümör**

Tx: Primer tümör değerlendirilemez

T0: Primer tümör kanıtı yok

Tis: Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu

T1: Tümör submukozayı invaze etmiş

T2: Tümör muskularis propriaya invaze etmiş

T3: Tümör serozaya kadar ulaşmış veya peritonla örtülü olmayan perikolik veya perirektal yağ dokusunu invaze etmiş

T4a: Tümör visseral periton yüzeyine kadar uzanmış (seroza tutulmuş)

T4b: Tümör komşu organ ve dokulara invaze

#### **N-Bölgesel lenf nodülleri**

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel 1-3 lenf nodunda metastaz

N1a: Bölgesel 1 lenf nodunda metastaz

N1b: Bölgesel 2-3 lenf nodunda metastaz

N1c: Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter, periton metastazı olmayan perikolik ve perirektal dokularda tümör birikimlerinin bulunması

N2: Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

N2a: 4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz

N2b: 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

### **M-Uzak metastaz**

MX: Uzak metastaz değerlendirilemez

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Bir organ veya bölgeye metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu gibi)

M1b: Birden fazla organ/bölge veya periton metastazı

Aşağıdaki tabloda kolorektal kanserlerde TNM, Astler-Coller ve Dukes evrelemesi görülmektedir (100):

*Tablo 9. Kolorektal kanserlerde TNM, Dukes ve Astler-Coller Evrelemesi*

| Evre | T              | N              | M  | Modifiye Astler-Coller | Dukes |
|------|----------------|----------------|----|------------------------|-------|
| 0    | Tis            | N0             | M0 | N/A                    | N/A   |
| 1    | T1             | N0             | M0 | A Evresi               | A     |
|      | T2             | N0             | M0 | B1 Evresi              | A     |
| 2A   | T3             | N0             | M0 | B2 Evresi              | B     |
| 2B   | T4             | N0             | M0 | B3 Evresi              | B     |
| 3A   | T1-2           | N1             | M0 | C1 Evresi              | C     |
| 3B   | T3-T4          | N1             | M0 | C2, C3 Evresi          | C     |
| 3C   | Herhangi bir T | N2             | M0 | C1, C2, C3 Evresi      | C     |
| 4    | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 | D Evresi               | N/A   |

Kolorektal kanserde cerrahi sonrası prognozu etkileyen en önemli faktör tümörün evresidir. Evrenin tespitini doğru bir şekilde yapılabilmesi için en az 12 lenf nodunun çıkarılması gerekmektedir (101). Tedavideki gelişmelere rağmen metastatik KRK kötü prognoz sergiler; hastaların sadece % 14'ü tanıdan 5 yıl sonra hayattadır (102,103). Patolojik evrenin belirlenmesinde de rol oynayan TNM evreleri prognozu etkileyen unsurlar arasında yer almaktadır. T evresi yüksek, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı olan tümörlerde daha kötü prognoz beklenmektedir (104).

Lenfatik-perinöral-vasküler invazyon, peritümöral 30enfositik infiltrasyon, dokuda mast hücrelerinin varlığı, serum CEA düzeyinin 5 ng/ml'den yüksek olması, obstrüksiyon, nöroendokrin hücrelerin ve müsin ile ilişkili antijenlerin varlığı, asiner morfoloji ve birden fazla tümör odağının varlığı, diğer bir deyişle multifokal tümör kötü prognozla ilişkilidir (105). Tümörün büyüme paterni de dikkat çeken diğer bir parametredir. Ekzofitik ve polipoid şekilde büyüyen tümörler iyi prognoza sahipken infiltratif yayılım kötüdür. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinomun prognozu klasik adenokarsinomlardan daha kötüdür (106). Tümörün lokalizasyonu ve boyutu klinikopatolojik parametreler olarak kaynaklarda yer almalarına rağmen prognoza etkileri tartışılmaktadır (107).

Son olarak, güncel tedavilerle önem kazanan moleküler biomarkerlar da önemli faktörlerdir. P53 mutasyonu, DNA anöploidisi, tümörün müsin üretmesi de kötü prognozla ilişkilidir (107).

## **2.9 Tedavi**

Bütün kanserlerde olduğu gibi KRK tedavisi de hastalığın evresine ve hastanın performansına bağlıdır. Uygun olan tedavi yöntemlerinin kombinasyonu ile mümkün olan en iyi malignite kontrolünü sağlamak amaçlanmaktadır. Kanama, obstrüksiyon, perforasyon gibi tümör ilişkili acil durumlarda amaç ölüm, sepsis gibi tabloları engellemektir. Amerikan Kolon-Rektum Cerrahisinin KRK tedavisi kılavuzunda senkron kanserleri ekarte etmek için preoperatif kolonoskopi, radyolojik evreleme amacıyla toraks, batin ve pelvis BT görüntülemelerinin yapılması ve serum CEA düzeyinin ölçülmesi önerilmekte, PET-BT ise KRK evrelemesinde rutin olarak önerilmemektedir (108).

### 2.9.1 Cerrahi Tedavi

Özellikle erken evre KRK’de esas tedavi olan cerrahi farklı tekniklerle rezeksiyonun genişliğine göre planlanmaktadır. Cerrahi prosedüre, yöntemin avantajları, dezavantajları, hastanın uygunluğu ve cerrahın tecrübesi göz önüne alarak karar vermek gerekmektedir.

Cerrahi tedavinin amacı ilgili kolon segmentinin rezeksiyonu ile, etkilenen vasküler yapıları ve lenf bezlerini çıkarmaktır. Poliplerin büyük çoğunluğunda polipektomi yeterli olurken rezidü ve nodal metastaz için yüksek risk potansiyeli taşıyan poliplerde radikal cerrahi uygulanmalıdır (109). Yapılan bir çalışmada radikal cerrahi yaklaşımlarla T1N0 KRK’lerde daha etkili tümör kontrolü sağlandığı gösterilmiştir (110). Daha ileri evre kanserlerde ise optimal tümör kontrolünü sağlamak ve operasyonun başarı şansını arttırmak için öncesinde kemoradyoterapi gerekmektedir. Uygun olan cerrahi tekniğe pelvik anatomi, performans gibi hastaya ve boyut, invazyon, lenf nodu metastazı, anal sfinktere uzaklığı gibi tümöre ait özellikler değerlendirilerek karar verilmelidir (111). Rektum cerrahisinde de esas amaç negatif cerrahi sınırlarla tümör eksizyonudur. Bu amaçla uygulanan cerrahi teknikler arasında ‘lokal eksizyon, aşağı anterior rezeksiyon (LAR), abdominoperineal rezeksiyon (APR) bulunmaktadır.

### 2.9.2 Neoadjuvan Tedavi

Lokal ileri kolon kanserinde neoadjuvan KT ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Evre 3 kolon kanseri tanımlı hastalara neoadjuvant KT uygulanmasının güvenilir olduğu ve tümör hacminde küçülme sağladığı gösterilmiştir (112,113). Neoadjuvan KT’de Oxaliplatin ve Floropirimidin (Kapesitabin, 5-Fluorourasil) kemoterapileri kullanılan ajanlardır. Neoadjuvan RT uygulanmasıyla ilgili esas çelişkili durum uygulanma süresidir. Hatta 2021 NCCN kılavuzunda neoadjuvant kısa süreli RT T3, T1-2 N1-2 hastalık için uzun süreli RT’ye seçenek olarak sunulmuştur (114).

Günümüzde, özellikle evre 3-4 kanserlerde, negatif cerrahi sınır ile operasyonun mümkün görülmediği hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) sadece cerrahiye kıyasla daha çok kabul gören bir yaklaşımdır. Pozitif cerrahi sınır riski yüksek olan hastalarda total neoadjuvan tedavi (Oxaliplatin bazlı KT ve kısa veya uzun süreli RT kombinasyonu) sadece neoadjuvant RT’ye tercih edilmektedir.

### 2.9.3 Adjuvan Tedavi

Postoperatif KRT tedavisinin amacı mikrometastazları yok ederek daha iyi bir hastalık kontrolü sağlamak ve sağkalımı arttırmaktır. Adjuvan tedavi esas olarak nod pozitifliği olan hasta grubunda fayda sağlamaktadır. Bu nedenle, Uluslararası kanser kontrol örgütü evre 3 tümörlerde (Tn N1-2 M0) 5-FU ve Oxaliplatin adjuvan tedavisini 6 ay önermektedir. Evre 3 hastalarda adjuvan tedavinin yararı kanıtlanmış olsa da evre 2 hastalık için net sonuçlar bulunmamaktadır. Amerikan klinik onkoloji derneği (ASCO) kötü diferansiye histolojik tipte, T4 tümör varlığında, bağırsak perforasyonu ve yetersiz lenf nodu örneklemeinin olduğu durumlarda evre 2 hastalıkta da adjuvan tedaviyi önermektedir (115).

### 2.9.4 Metastatik Hastalık

Yeni tanı KRK hastalarının yaklaşık % 20'si tanı anında metastatik hastalık olarak prezente olmaktadır (116). Metastatik hastalıkta metastaz bölgesine ve yaygınlığına bağlı olarak tedaviye sistemik ya da cerrahi tedavi ile başlanmaktadır. Tüm metastatik hastalıklarda KRAS, NRAS, BRAF biyobelirteçlerin bakılması, her üçünün de negatif olduğu hastalarda HER2 bakılması önerilmektedir. Nonoperable hastalarda tümörün moleküler karakteri tedavi belirlemede önemli bir role sahiptir.

Kolorektal kanserin en sık metastaz yaptığı organlar arasında karaciğer ve akciğer bulunmaktadır. Bu metastazların tedavisinde eğer cerrahi uygun ise ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. 2021 NCCN kılavuzunda da rezeksiyon mümkün olan hastalarda neoadjuvan KT yerine cerrahi ilk seçenek tedavi olarak belirtilmiştir (114).

Nüks riski yüksek, bilobar metastazları ve portal lef nodu invazyonu olan, Ro rezeksiyonu zor ya da mümkün olmayan hastalarda Oxaliplatin bazlı neoadjuvant KT protokolleri önerilmektedir. Neoadjuvan tedaviden 6-8 hafta sonra radyolojik değerlendirme yapılmalı, tümör rezektabl olarak değerlendirildikten sonra ise KT tamamlanmasından en az 4 hafta sonra cerrahi planlanmalıdır. Rezektabl olmayan oligometastatik hastalık için ablatif tekniklerden KT'ye ek olarak faydalanılmaktadır. Küratif cerrahi aday olmayan hastalar ise semptom kontrolü amacı ile palyatif cerrahi için aday olabilirler. Periton metastazı olan hastalarda ise sistemik KT sonrası, sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal KT'nin sağkalıma olumlu etkileri gösterilmiştir (117).

Cerrahi için uygun olmayan hastalarda, tedaviye sistemik tedavi ile başlanmaktadır. Bu grup hastalarda tedavinin amacı kür sağlamak değil, yaşam süresi ve hayat kalitesinde artış sağlamaktır. Progresyon gösteren hastalarda, başlangıçta almış olduğu tedaviye ve tümörün biyolojik özelliklerine bağlı olarak kombinasyon tedavileri önerilmektedir.

KRK tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar arasında 5-FU, Lökoverin, Kapesitabin, Irinotekan, Oxaliplatin, Setuximab, Panitumumab, Bevacizumab, immun check point inhibitörleri bulunmaktadır.

İmmunoterapi, KRK tedavisinde özellikle klasik ajanlara yanıt alınamadığı durumlarda tedavinin bireyselleştirilmesinde giderek artan bir öneme sahiptir. Tedavide monoklonal antikorlar ve immun checkpoint (kontrol noktası) inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar etkilerini immune sistem üzerinden gerçekleştirdikleri için yan etkilerinin de basit bir deri döküntüsünden ensefalit, hipofizite kadar geniş bir spektrumu vardır (118).

Epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) hedef alan monoklonal antikorlar olan Setuksimab ve Panitumumab, Vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) inhibe ederek tümör anjiogenezini engelleyen Bevacizumab, PD-1/PD-L1 etkileşimini inhibe ederek T hücreleri üzerinden bağışıklık sisteminin aktif kalmasını sağlayan Nivolumab ve Pembrolizumab, sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4 (CTLA-4) blokajı ile T hücre aktivasyonu üzerinden bağışıklık yanıtını arttıran Ipilimumab, VEGFR-2 monoklonal antikorlu olan Ramucirumab, VEGF 1-2 reseptörlerini bloke eden rekombinant insan monoklonal antikorlu Aflibercept, tümör büyümesine ve anjiogeneze etkili multikinaz inhibitörü Regorafenib, dMMR veya MSI-H varlığında kullanım onayı olan PD-1 inhibitörü Dostarlimab kullanımda olan immünoteröpatiklerdir.

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan araştırma retrospektif kesitsel tipte bir araştırmadır. Örnekleme Ocak 2009-Ocak 2022 tarihleri arasında hastanelerimize başvuran hastalardan seçilerek yapılmıştır.

Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmaları Değerlendirme Etik Kurulu'nun 14/02/2022 tarihli ve ATADEK-2022/203 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır (Bkz. Ek 1).

Araştırmaya hastanelerimizin Gastroenteroloji, Tıbbi onkoloji ve Genel cerrahi bölümlerinde Ocak 2009-Ocak 2022 tarihleri arasında kolorektal kanser tanısı almış hastalar alınmıştır. Toplam 6102 hasta dosyası incelenmiş olup elde edilen hastaların 1166 tanesi 50 yaş altı iken 4936 tanesi 50 yaş ve üzeri idi. Dışlanma kriterleri olarak; 18 yaşından küçük, geçirilmiş KRK öyküsü, bilinen ailesel KRK sendromu, tanı anında senkron tümörü olan hastalar ve tümör patolojisi adenokarsinom dışı (NET, GİST vb.) olan hastalar belirlendi ve çalışma kapsamına alınmadı.

Dışlanma kriterleri uygulandıktan ve yetersiz veri nedeni ile analiz edilemeyen hastalar dışlandıktan sonra 50 yaş altı grupta kalan 989 hasta çalışmaya dahil edildi. Karşılaştırma grubu olarak dışlanma kriterleri uygulanan 50 yaş ve üzeri 4000 hasta verisi içerisinde rastgele örneklem seçme yöntemi kullanılarak 1009 kişilik veri grubu random şekilde seçildi.

Çalışmaya toplam 1998 hasta dahil edildi ve dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar tanı anındaki yaşına göre 50 yaş altı ve 50 yaş ve üzeri olmak üzere sırasıyla Grup A (<50 yaş) ve B ( $\geq 50$  yaş) olarak iki gruba ayrıldı. Hastane bilgi sistemi kullanılarak hastaların verileri analiz edildi. Hastaların detaylı olarak tutulan kayıtlarından geriye dönük olarak; yaş, cinsiyet, medeni hal, menopoz durumu, VKİ, sigara ve alkol kullanımı, ailede KRK varlığı, ailede KRK dışı kanser varlığı, kişide geçirilmiş kanser, İBH, HT, DM varlığı, geçirilmiş operasyon öyküsü, Asesitalsalisikasit kullanımı, hastaneye başvuru semptomları, semptom süreleri, kolonoskopi ile aynı gün yapılan gastroskopiye saptanan H. Piloni pozitifliği ve KRK nedeni ile aldıkları tedaviler kaydedildi.

VKİ vücut ağırlığı (kg.) / boy uzunluğunun karesi (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı ve VKİ değeri 18,5 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olanlar zayıf, VKİ değeri 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar normal, VKİ değeri 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar hafif kilolu, VKİ değeri  $\geq 30$  olanlar obez olarak sınıflandırıldı.

Sigara kullanımı kullanmıyor, düzenli kullanıyor ve eski kullanıcı olarak üç ayrı grupta incelenirken, alkol kullanımı kullanmıyor, sosyal içici, sosyalden fazla içici olarak üç ayrı grupta incelendi. Sosyal içicilik haftada 3 birim içkiden az içki tüketimi olarak tanımlandı.

Geçirilmiş operasyon öyküsü, kolesistektomi, apendektomi, tonsillektomi/tiroidektomi ve jinekolojik operasyonlar olmak üzere 4 grupta incelendi.

Başvuru semptomları karın ağrısı, rektal kanama, anemi, dispepsi, dışkılama alışkanlığında değişiklik ve asemptomatik olmak üzere 6 grupta incelendi. Hastaların aldıkları tedaviler ise cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi ve immunoterapi olmak üzere 4 grupta değerlendirildi.

Tümör özelliklerinden, tümörün lokalizasyonu, cinsi, TNM sınıflandırması ve TNM Evresi, boyutu, lenfatik-vasküler-perinöral invazyon varlığı, histolojik grade ve diferansiyasyon derecesi, MSI, KRAS, NRAS, BRAF ve HER2 mutasyon varlığı incelendi.

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics Paket Programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Erken ve ileri yaştaki hastaların demografik ve klinik verileri sayı ve yüzde olarak hesaplanmıştır. Sayısal değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Sayısal değişkenlerde normal dağılım çarpıklık değerleri hesaplanarak bulunmuştur. Çocuk sayısının normal dağılım kurallarına uymadığı ve tümör boyutlarının ise normal dağılımın kurallarına uyduğu görülmüştür. Alınan referans değer  $\pm 1,5$  arasındadır. Erken ve ileri yaştaki hastaların demografik ve klinik bulgularının dağılımlarının karşılaştırılmasında ki-kare testleri kullanılmıştır. Ki-kare testlerindeki gözenek ve grup sayısına göre Pearson Chi-Square, Fisher's Exact Test ve Continuity Correction Testleri tercih edilmiştir. Erken ve ileri yaştaki hastaların çocuk sayıları ve tümör boyutlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi

veya İndependent Sample T Testi ile analiz edilmiştir. Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.



## 4 BULGULAR

### 4.1 Kolorektal Kanseri Tanısı Alan Hastaların Özellikleri

Çalışmamızda Ocak 2009-Ocak 2022 tarihleri arasında hastanelerimizin Gastroenteroloji, Tıbbi onkoloji ve Genel cerrahi bölümlerine başvuran, yaşları 13-98 aralığında olan toplam 6102 hasta dosyası incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $60,85 \pm 13,47$  olarak hesaplanmıştır. 6102 hastanın 3503'ü erkek ve 2599'u kadın idi. Hastaların Kadın ve erkek cinsiyetin yaş ortalamaları kadın cinsiyet için  $60,4 \pm 14,06$ , erkek cinsiyet için  $60,9 \pm 13,33$  olarak hesaplanmıştır.

Elde edilen hastaların 1166'sı 50 yaş altı iken 4936'sı 50 yaş ve üzeri idi. 50 yaş altındaki hastalardan 629 tanesi erkek cinsiyet iken, 537 tanesi kadın cinsiyette idi (Kadın/Erkek: 0,85). Hastaların toplam yaş ortalaması  $40,20 \pm 7,34$ , iken kadınların yaş ortalaması  $39,82 \pm 7,66$ , erkeklerin yaş ortalaması  $40,53 \pm 7,05$  olarak hesaplanmıştır.

50 yaş ve üzerindeki hastaların ise 2875 tanesi kadın cinsiyet iken, 2061 tanesi erkek cinsiyette idi (Kadın/Erkek: 1,39). Hastaların toplam yaş ortalaması  $65,73 \pm 9,34$  iken kadınların yaş ortalaması  $65,83 \pm 9,72$ , erkeklerin yaş ortalaması  $65,66 \pm 9,06$  olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen, 18-49 yaş arasında (erken başlangıçlı, Grup A), 50 yaş ve üzerinde (ileri başlangıçlı, Grup B) KKR tanısı alan 1998 hastanın sosyodemografik ve klinik özellikleri incelenmiştir (Tablo 10). Bulgular bölümünden itibaren erken yaş başlangıçlı hasta grubu Grup A, ileri yaş başlangıçlı hasta grubu Grup B olarak ifade edilecektir.

*Tablo 10. KRK Tanısı Alan Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri*

| Sosyo-demografik özellikler                                     |                                  | Sayı | %    |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|------|------|
| Yaş                                                             | 18-49 yaş arası                  | 989  | 49,5 |
|                                                                 | 50 yaş ve üzeri                  | 1009 | 50,5 |
| Cinsiyet                                                        | Kadın                            | 872  | 43,6 |
|                                                                 | Erkek                            | 1126 | 56,4 |
| Medeni Hali                                                     | Bekar                            | 440  | 22,1 |
|                                                                 | Evli                             | 1550 | 77,9 |
| Menopoz                                                         | Premenopoz                       | 430  | 49,4 |
|                                                                 | Postmenopoz                      | 440  | 50,6 |
| VKİ değeri<br>(kg/m <sup>2</sup> )                              | Zayıf (<18.50)                   | 48   | 2,4  |
|                                                                 | Normal (18,5-24,9)               | 585  | 29,3 |
|                                                                 | Hafif kilolu (25-29,9)           | 553  | 27,7 |
|                                                                 | Obez (≥30)                       | 308  | 15,4 |
| Sigara kullanımı                                                | Yok                              | 1134 | 63,5 |
|                                                                 | İçiyor                           | 373  | 20,9 |
|                                                                 | Eski kullanıcı                   | 279  | 15,6 |
| Alkol kullanımı                                                 | Yok                              | 1460 | 83,3 |
|                                                                 | Sosyal (<3 birim/hafta)          | 232  | 13,2 |
|                                                                 | Sosyalden fazla (≥3 birim/hafta) | 60   | 3,4  |
|                                                                 |                                  |      |      |
| Ailede KRK varlığı                                              | Yok                              | 1001 | 50,1 |
|                                                                 | Var                              | 267  | 13,4 |
|                                                                 | Bilinmiyor                       | 730  | 36,5 |
| Ailede KRK dışı kanser varlığı<br>(meme, akciğer, pankreas vb.) | Yok                              | 872  | 43,6 |
|                                                                 | Var                              | 397  | 19,9 |
|                                                                 | Bilinmiyor                       | 729  | 36,5 |
| İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)                           | Yok                              | 1506 | 75,4 |
|                                                                 | Var                              | 23   | 1,2  |
|                                                                 | Bilinmiyor                       | 469  | 23,4 |
| HT                                                              | Yok                              | 1060 | 53,1 |
|                                                                 | Var                              | 462  | 23,1 |
|                                                                 | Bilinmiyor                       | 476  | 23,8 |
| DM                                                              | Yok                              | 1242 | 62,2 |
|                                                                 | Var                              | 280  | 14   |
|                                                                 | Bilinmiyor                       | 476  | 23,8 |

KRK tanısı alan 1998 hastanın yaş ortalaması  $52,2 \pm 13,99$  olarak hesaplanmıştır. Hastaların 872'si kadın, 1126'sı erkek idi. Kadın ve erkek cinsiyetin yaş ortalamaları kadın cinsiyet için  $52,05 \pm 13,93$ , erkek cinsiyet için  $52,7 \pm 14,12$  olarak hesaplanmıştır. Hastaların 989'u (% 49,5) Grup A'ya, 1009'u (% 50,5) Grup B'ye ait olduğu görülmüştür. Hastaların 872'si (% 43,6) kadın ve 1126'sı (% 56,4) erkektir. Hastaların 1550'si (% 77,9) evli ve 440'ı (% 22,1) ise bekardır. KRK tanısı alan 872 kadın hastanın 430'unun (% 49,4) premenopoz ve 440'ının (% 50,6) ise postmenopoz dönemde olduğu görülmüştür. Sigara kullanmayan hastaların sayısı 1134 (% 63,5), kullanan hastaların sayısı 373 (% 20,9) ve daha önce kullanıp, şu an kullanmayan hastaların sayısı 279'dur (% 15,6). Alkol kullanmayan hastaların sayısı 1460 (% 83,3), sosyal alkol kullanımı olan hastaların sayısı 232 (% 13,2) ve sosyalden fazla alkol kullanan hasta sayısı 60'tır (% 3,4). KRK tanısı alan hastaların 267'sinin (% 13,4) ailesinde kolorektal kanser, 397'sinin (% 19,9) ailesinde KRK dışı kanser varlığı, hastaların ise 23'ünde (% 1,2) İBH, 462'sinde (% 23,1) HT ve 280'inde (% 14) DM varlığı görülmüştür.

#### **4.2 Hastalarda Ortaya Çıkan Tümörlerin Özellikleri**

Hastalarda ortaya çıkan tümörlerin özellikleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastalarda Ortaya Çıkan Tümörlerin Özellikleri

| Tümörlerin özellikleri              |                       | Sayı             | %    |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------|------|
| Tümörün lokalizasyonu               | Rektum                | 1021             | 51,2 |
|                                     | Sol kolon             | 618              | 31,0 |
|                                     | Sağ kolon             | 355              | 17,8 |
| Tümörün cinsi                       | Adenokarsinom         | 1777             | 88,9 |
|                                     | Müsinöz adenokarsinom | 221              | 11,1 |
| T sınıfı (tümörün hacmi ve uzanımı) | 1                     | 160              | 8,9  |
|                                     | 2                     | 244              | 13,5 |
|                                     | 3                     | 892              | 49,5 |
|                                     | 4                     | 505              | 28,0 |
| N sınıfı (lenf nodu durumu)         | 0                     | 846              | 46,4 |
|                                     | 1                     | 518              | 28,4 |
|                                     | 2                     | 452              | 24,8 |
|                                     | 3                     | 6                | 0,4  |
| Metastaz durumu                     | Yok                   | 1187             | 69,3 |
|                                     | Var                   | 525              | 30,7 |
| Tümörün TNM-Evresi                  | 1. evre               | 255              | 12,8 |
|                                     | 2. evre               | 398              | 19,9 |
|                                     | 3. evre               | 456              | 22,8 |
|                                     | 4. evre               | 520              | 26,0 |
| Tümörün boyutu (cm)                 | Ort.±S.S. (Min.-Max.) | 4,62±2,52 (0-16) |      |

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart sapma, Min.: Minimum, Max.: Maximum

KRK tanısı alan hastaların tümör lokalizasyonları incelendiğinde; 1021'inin (% 51,2) rektum, 618'inin (% 31) sol kolon ve 355'inin (% 17,8) sağ kolonda olduğu görülmüştür. Tümörlerin 1777'si (% 88,9) adenokarsinom, 221'i (% 11,1) ise müsinöz adenokarsinom'dur. TNM sınıfına göre tümörlerin yaklaşık 1397'sinin (yaklaşık % 75) T sınıfının 3 ve 4 olduğu görülmüştür. N sınıfına göre N0 hasta sayısının 846 (% 46,4), N1 hasta sayısının 518 (% 28,4), N2 hasta sayısının 452 (% 24,8) ve N3 hasta sayısının 6 (% 0,4) olduğu görülmüştür. KRK tanısı alan hastaların 25'inin (% 30,7) metastatik olduğu görülmüştür. Hastaların 255'inin (% 12,8) TNM-Evresine Evre 1 iken, 399'unun (% 19,9) Evre 2, 456'sının (% 22,8) Evre 3 ve 520'sinin (% 26) ise Evre 4 olduğu saptanmıştır. KRK tanısı alan hastaların ortalama tümör boyutu ise 4,62±2,52 cm'dir.

Tablo 12. Tümörlerin Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

| Histopatolojik özellikler |        | Sayı | %    |
|---------------------------|--------|------|------|
| Lenfatik invazyon         | Yok    | 845  | 49,4 |
|                           | Var    | 866  | 50,6 |
| Vasküler invazyon         | Yok    | 1020 | 59,7 |
|                           | Var    | 689  | 40,3 |
| Perinöral invazyon        | Yok    | 1013 | 59,8 |
|                           | Var    | 682  | 40,2 |
| Histolojik grade          | Düşük  | 1100 | 85,9 |
|                           | Yüksek | 181  | 14,1 |
| Diferansiyasyon           | Az     | 261  | 15,2 |
|                           | Orta   | 1181 | 68,6 |
|                           | İyi    | 279  | 16,2 |
| MSI                       | Yok    | 996  | 92,0 |
|                           | Var    | 87   | 8,0  |
| KRAS                      | Yok    | 283  | 57,9 |
|                           | Var    | 206  | 42,1 |
| NRAS                      | Yok    | 211  | 93,0 |
|                           | Var    | 16   | 7,0  |
| BRAF                      | Yok    | 242  | 95,3 |
|                           | Var    | 12   | 4,7  |
| HER2                      | Yok    | 91   | 82,7 |
|                           | Var    | 19   | 17,3 |

KRK tanısı alan hastaların 866'sında (% 50,6) lenfatik invazyon, 689'unda (%40,3) vasküler invazyon, 682'sinde (% 40,2) perinöral invazyon varlığı görülmüştür. Mikrosatellit instabilite bakılan 1083 hastadan 87'sinde (% 8) MSI-H, KRAS mutasyonu bakılan 489 hastanın 206'sında (% 42,1) KRAS pozitif, NRAS mutasyonu bakılan 227 hastanın 16'sında (% 7) NRAS pozitif, BRAF mutasyonu bakılan 254 hastanın 12'sinde (% 4,7) BRAF pozitif ve HER2 mutasyonu bakılan 110 hastanın 19'unda (% 17,3) ise HER2 pozitifliği saptanmıştır. Kolorektal

kanser tanısı alan hastaların 181'inde (% 14,1) yüksek histolojik grade, 261'inde (% 15,2) az diferansiyasyon, 1181'inde (% 68,6) orta diferansiyasyon ve 279'unda (% 16,2) yüksek diferansiyasyon olduğu saptanmıştır.

#### 4.3 KRK Tanısı Alan Hastaların Başvuruda Görülen Semptomların Dağılımları

KRK tanısı alan hastaların başvuruda görülen semptomların dağılımları Tablo 13'te gösterilmiştir.

*Tablo 13. KRK Tanısı Alan Hastaların Başvuruda Görülen Semptomların Dağılımları*

| Semptomlar                          |     | Sayı | %    |
|-------------------------------------|-----|------|------|
| Karın ağrısı                        | Yok | 1451 | 72,6 |
|                                     | Var | 547  | 27,4 |
| Rektal kanama                       | Yok | 1321 | 66,1 |
|                                     | Var | 677  | 33,9 |
| Anemi                               | Yok | 1863 | 93,2 |
|                                     | Var | 135  | 6,8  |
| Dispepsi                            | Yok | 1867 | 93,4 |
|                                     | Var | 131  | 6,6  |
| Dışkılama alışkanlığında değişiklik | Yok | 1492 | 74,7 |
|                                     | Var | 506  | 25,3 |
| Asemptomatik                        | Yok | 1958 | 98,0 |
|                                     | Var | 40   | 2,0  |

KRK tanısı alan hastaların 547'sinde (% 27,4) karın ağrısı, 677'sinde (% 33,9) rektal kanama, 135'inde (% 6,8) anemi, 131'inde (% 6,6) dispepsi, 506'sında (% 25,3) dışkılama alışkanlığında değişiklik olduğu, 40 hastanın (% 2) ise asemptomatik olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre KRK tanısı alan 3 hastanın birinde karın ağrısı, rektal kanama ve dışkılama alışkanlığında değişiklik olduğu saptanmıştır.

#### 4.4 KRK Tanısı Alan Hastaların Daha Önce Geçirdiği Operasyonların Dağılımları

KRK tanısı alan hastaların daha önce geçirdiği operasyonların dağılımları Tablo 14'te gösterilmiştir.

*Tablo 14. KRK Tanısı Alan Hastaların Daha Önce Geçirdiği Operasyonların Dağılımları*

|                            |     | Sayı | %    |
|----------------------------|-----|------|------|
| Geçirilmiş kanser varlığı  | Yok | 1381 | 87,2 |
|                            | Var | 202  | 12,8 |
| Kolesistektomi             | Yok | 1215 | 89,3 |
|                            | Var | 145  | 10,7 |
| Apendektomi                | Yok | 1235 | 90,8 |
|                            | Var | 125  | 9,2  |
| Tonsillektomi/tiroidektomi | Yok | 1245 | 91,5 |
|                            | Var | 116  | 8,5  |
| Jinekolojik operasyon      | Yok | 1243 | 91,9 |
|                            | Var | 109  | 8,1  |

KRK tanısı alan hastaların 202'sinde (% 12,8) geçirilmiş kanser öyküsünün olduğu, 145'inin (% 10,7) kolesistektomi, 125'inin (% 9,2) apendektomi, 116'sının (% 8,5) tonsillektomi ve 109'unun (% 8,1) jinekolojik operasyon geçirdiği görülmüştür.

#### 4.5 KRK Tanısı Alan Hastaların Tedavi Dağılımları

KRK tanısı alan hastaların aldığı tedavilerin dağılımları Tablo 15'te gösterilmiştir.

*Tablo 15. KRK Tanısı Alan Hastaların Tedavi Dağılımları*

| Tedaviler    |     | Sayı | %    |
|--------------|-----|------|------|
| Cerrahi      | Yok | 58   | 3,1  |
|              | Var | 1816 | 96,9 |
| Kemoterapi   | Yok | 130  | 8,5  |
|              | Var | 1405 | 91,5 |
| Radyoterapi  | Yok | 414  | 35,7 |
|              | Var | 745  | 64,3 |
| İmmünoterapi | Yok | 495  | 54,8 |
|              | Var | 408  | 45,2 |

KRK tanısı alan hastaların 1816'sı (% 96,9) cerrahi tedavi, 1405'i (% 91,5) kemoterapi, 745'i (% 64,3) radyoterapi, 408'i (% 45,2) immünoterapi almıştır. Özellikle hastaların tamamına yakınının cerrahi ve kemoterapi aldığı görülmekte birlikte, hastaların yarısının radyoterapi ve immünoterapi aldığı görülmüştür.

#### **4.6 KRK Tanısı Alan Hastaların Asetilsalisilikasit (ASA) kullanımı, Takip Durumu, H. Piloni Varlığı ve Semptom Sürelerinin İncelenmesi**

KRK tanısı alan hastaların ASA kullanımı, takip durumu, H. pilori varlığı ve semptom sürelerinin incelenmesi Tablo 16'da gösterilmiştir.

*Tablo 16. KRK Tanısı Alan Hastaların ASA kullanımı, Takip Durumu, H. Piloni Varlığı ve Semptom Sürelerinin İncelenmesi*

|                      |                       | Sayı                   | %    |
|----------------------|-----------------------|------------------------|------|
| ASA kullanımı        | Yok                   | 983                    | 84,6 |
|                      | Var                   | 179                    | 15,4 |
| Takip durumu         | Ex                    | 229                    | 11,5 |
|                      | Takipte               | 1027                   | 51,5 |
|                      | Takipten çıkmış       | 739                    | 37,0 |
| H. Piloni            | Negatif               | 152                    | 51,2 |
|                      | Pozitif               | 145                    | 48,8 |
| Semptom süresi (gün) | Ort.±S.S. (Min.-Max.) | 119,39±158,32 (1-1500) |      |

KRK tanısı alan hastaların 179'unun (% 15,4) ASA kullandığı, 1027'sinin (% 51,5) takipte olduğu görülmüştür. Kolonoskopi ile aynı gün yapılan 297 gastroskopinin 145'inde (% 48,8) patolojide H. pilori pozitifliği tespit edilmiştir. Hastaların ortalama semptom süresi 119,39 gün olarak hesaplanmıştır.

#### **4.7 Grup A'daki ve Grup B'deki Hastaların Karşılaştırılması**

Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların sosyo-demografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Grup A ve Grup B’deki Hastaların Sosyo-Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

| Demografik özellikler Kategorisi         |                          | Grup A    |      | Grup B    |       | Test istatistiği                 |
|------------------------------------------|--------------------------|-----------|------|-----------|-------|----------------------------------|
|                                          |                          | Sayı      | %    | Sayı      | %     |                                  |
| Cinsiyet                                 | Kadın                    | 440       | 44,5 | 431       | 42,7  | $\chi^2=0,688$                   |
|                                          | Erkek                    | 549       | 55,5 | 578       | 57,3  | $p=0,407$                        |
| Medeni Hali                              | Bekar                    | 208       | 21,2 | 232       | 23,0  | $\chi^2=0,825$                   |
|                                          | Evli                     | 773       | 78,8 | 777       | 77,0  | $p=0,364$                        |
| Menopoz                                  | Premenopoz               | 430       | 97,9 | 0         | 0,0   | $\chi^2=830,82$                  |
|                                          | Postmenopoz              | 9         | 2,1  | 431       | 100,0 | <b><math>p=0,000^{**}</math></b> |
| VKİ değeri                               | Zayıf (<18.50)           | 34        | 5,0  | 14        | 1,7   | $\chi^2=34,265$                  |
|                                          | Normal (18,5-24,9)       | 299       | 44,2 | 286       | 35,0  | <b><math>p=0,000^{**}</math></b> |
|                                          | Hafif kilolu (25-29,9)   | 233       | 34,5 | 320       | 39,1  |                                  |
|                                          | Obez ( $\geq 30$ )       | 110       | 16,3 | 198       | 24,2  |                                  |
| Sigara kullanımı                         | Yok                      | 554       | 65,5 | 580       | 61,7  | $\chi^2=27,689$                  |
|                                          | Kullanıyor               | 198       | 23,4 | 175       | 18,6  | <b><math>p=0,000^{**}</math></b> |
|                                          | Eski kullanıcı           | 94        | 11,1 | 185       | 19,7  |                                  |
| Alkol kullanımı                          | Yok                      | 717       | 86,4 | 743       | 80,6  | $\chi^2=13,833$                  |
|                                          | Sosyal (<3 içecek/hafta) | 96        | 11,6 | 136       | 14,8  | <b><math>p=0,001^{**}</math></b> |
|                                          | Sosyalden fazla          | 17        | 2,0  | 43        | 4,7   |                                  |
| Ailede KRK varlığı                       | Yok                      | 439       | 76,2 | 562       | 81,2  | $\chi^2=4,429$                   |
|                                          | Var                      | 137       | 23,8 | 130       | 18,8  | <b><math>p=0,035^*</math></b>    |
| Ailede KRK dışı                          |                          |           |      |           |       |                                  |
| kanser varlığı<br>(meme, akciğer vb.)    | Yok                      | 399       | 69,2 | 473       | 68,4  | $\chi^2=0,600$                   |
|                                          | Var                      | 178       | 30,8 | 219       | 31,6  | $p=0,807$                        |
| İnflamatuvar bağırsak<br>hastalığı (İBH) | Yok                      | 575       | 97,3 | 931       | 99,3  | $\chi^2=8,133$                   |
|                                          | Var                      | 16        | 2,7  | 7         | 0,7   | <b><math>p=0,004^{**}</math></b> |
| HT                                       | Yok                      | 520       | 88,9 | 540       | 57,6  | $\chi^2=164,97$                  |
|                                          | Var                      | 65        | 11,1 | 397       | 42,4  | <b><math>p=0,000^{**}</math></b> |
| DM                                       | Yok                      | 529       | 90,3 | 713       | 76,2  | $\chi^2=46,776$                  |
|                                          | Var                      | 57        | 9,7  | 223       | 23,8  | <b><math>p=0,000^{**}</math></b> |
| Çocuk sayısı                             | Ort.±S.S.                | 1,46±1,24 |      | 2,27±1,48 |       | $z=-7,023$                       |
|                                          | (Min.-Max.)              | (0-7)     |      | (0-10)    |       | <b><math>p=0,000^{**}</math></b> |

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ ,  $\chi^2$ : Ki-kare testi, z: Mann Whitney U Testi

Grup A ve Grup B’deki hastaların cinsiyet, medeni hal ve ailede KRK dışı kanser varlığı dağılımlarının benzer olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ). Grup A ve Grup B’deki hastaların VKİ değeri, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ailede KRK varlığı, kişide İBH, HT, DM varlığı dağılımlarının

ise farklı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Grup A'daki kadın hastaların 9'unun (% 2,1) postmenopoz dönemde olduğu görülmüştür. Grup A'daki KRK hastalarının VKİ'ye göre normal aralıkta olanların sayısı 299 (% 44,2) ve obez olanların sayısı 110'dur (% 16,3). Grup B'deki hastaların ise VKİ'ye göre normal aralıkta sayısı 286 (% 35), obez olanların sayısı 198 (% 24,2). Bu sonuçlara göre Grup B'de obezite oranı yüksektir. Grup A'da sigara içenlerin sayısı 198 (% 23,4) ve eski kullanıcıların sayısı 94'tür (% 11,2). Grup B'de sigara içenlerin sayısı 175 (% 18,6) ve eski kullanıcıların sayısı ise 185'tir (% 19,7). Bu sonuçlara göre; Grup A'da sigara içme oranı yüksektir. Grup A'da alkol kullanmayanların sayısı 717 (% 86,4) ve alkol kullananların sayısı 113'tür (% 13,6). Grup B'de alkol kullanmayanların sayısı 743 (% 80,6) ve alkol kullananların sayısı 179'dur (% 19,5). Bu sonuçlara göre; Grup A'da alkol kullanmayanların oranı yüksek iken, Grup B'de ise alkol kullananların oranı yüksektir. Ailede KRK öyküsü Grup A'daki hastaların 137'sinde (% 23,8) mevcut iken, Grup B'deki hastaların 130'unda (%18,8) mevcut idi. Kişide IBH varlığı Grup A'da 16 hastada (% 2,7), Grup B'de 7 hastada (% 0,7) mevcut idi. Grup A'da 65 hastada (% 11,1), Grup B'de 397 hastada (% 42,4) kişide HY öyküsü vardı. Kişide DM varlığı grup A'da 57 hastada (% 9,7), Grup B'de 223 hastada (%23,8) saptandı. Bu sonuçlara göre; Grup A'da ailede KRK varlığı ve kişide IBH öyküsü daha sık iken, Grup B'de kişide HT ve DM görülme sıklığı daha fazladır.

Grup A ve Grup B'deki hastaların tümör özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Grup A ve Grup B'deki Hastaların Tümör Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

| Demografik özellikler               | Kategori          | Grup A    |      | Grup B    |      | Test istatistiği                    |
|-------------------------------------|-------------------|-----------|------|-----------|------|-------------------------------------|
|                                     |                   | Sayı      | %    | Sayı      | %    |                                     |
| Tümörün lokalizasyonu               | Rektum            | 520       | 52,6 | 501       | 49,8 | $\chi^2=1,919$<br>$p=0,383$         |
|                                     | Sol kolon         | 293       | 29,7 | 325       | 32,3 |                                     |
|                                     | Sağ kolon         | 175       | 17,7 | 180       | 17,9 |                                     |
| Tümörün cinsi                       | Adenokarsinom     | 858       | 86,8 | 919       | 91,1 | $\chi^2=9,066$<br><b>p=0,003**</b>  |
|                                     | Müsinöz adenokar. | 131       | 13,2 | 90        | 8,9  |                                     |
| T sınıfı (tümörün hacmi ve uzanımı) | 1                 | 60        | 6,9  | 100       | 10,7 | $\chi^2=9,379$<br><b>p=0,025*</b>   |
|                                     | 2                 | 111       | 12,8 | 133       | 14,2 |                                     |
|                                     | 3                 | 447       | 51,7 | 445       | 47,5 |                                     |
|                                     | 4                 | 246       | 28,5 | 259       | 27,6 |                                     |
| N sınıfı (lenf nodu durumu)         | 0                 | 390       | 44,5 | 456       | 48,3 | $\chi^2=7,681$<br><b>p=0,050*</b>   |
|                                     | 1                 | 241       | 27,5 | 277       | 29,3 |                                     |
|                                     | 2                 | 243       | 27,7 | 209       | 22,1 |                                     |
|                                     | 3                 | 3         | 0,3  | 3         | 0,3  |                                     |
| Metastaz durumu                     | Yok               | 577       | 67,8 | 610       | 70,8 | $\chi^2=1,726$<br>$p=0,189$         |
|                                     | Var               | 274       | 32,2 | 251       | 29,2 |                                     |
| Tümörün Evresi                      | TNM- 1. evre      | 104       | 12,9 | 151       | 18,4 | $\chi^2=11,990$<br><b>p=0,007**</b> |
|                                     | 2. evre           | 190       | 23,5 | 208       | 25,3 |                                     |
|                                     | 3. evre           | 242       | 30,0 | 214       | 26,0 |                                     |
|                                     | 4. evre           | 271       | 33,6 | 249       | 30,3 |                                     |
| Tümörün (cm)                        | boyutu Ort.±S.S.  | 4,73±2,57 |      | 4,52±2,46 |      | t=1,772<br>$p=0,077$                |
|                                     | (Min.-Max.)       | (0-15)    |      | (0,15-16) |      |                                     |

\*p<0,05, \*\*p<0,01,  $\chi^2$ : Ki-kare testi, t: Independent Sample T Testi

Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların tümör lokalizasyonunun, boyutunun ve metastaz durumunun benzer olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ). Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların tümör cinsi, T, N sınıflarının ve TNM-Evre dağılımlarının ise farklı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Grup A'daki hastaların 858'inde (% 86,8) adenokarsinom ve 131'inde (% 13,2) müsinöz adenokarsinom görülmüştür. Grup B'deki hastaların 919'unda (% 91,1) adenokarsinom ve 90'ında (% 8,9) müsinöz adenokarsinom görülmüştür. Bu sonuçlara göre, Grup B'de müsinöz adenokarsinom oranı daha yüksektir. Grup A'daki hastaların 60'ında (% 6,9) tümörün T sınıfı 1 iken, Grup B'de T sınıfı 1 olanların sayısının 100 (% 10,7) olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre, Grup B'deki hastaların T1 anında tanı alma oranı daha yüksektir. Grup A'da N2 tümörü olan hastaların sayısı 243 (% 27,7) ve Grup B'de N2 tümörü olan hastaların sayısı 209'dur (% 22,2). Bu sonuçlara göre,

Grup A'daki hastalar daha sık N2 tümör sınıfında tanı almaktadır. Grup A'daki hastalardan tanı anında TNM-Evre 1 tümöre sahip olanların sayısı 104 (% 12,9) ve Grup B'de bu sayı 151'dir (% 18,4). Bu sonuçlara göre, Grup B'deki hastaların daha erken evrede tanı alma olasılığı daha yüksektir.

*Tablo 19. Grup A'daki ve Grup B'deki Hastalarda Tümörlerin Histopatolojik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması*

| Histopatolojik özellikler | Kategori | Grup A |      | Grup B |      | Test istatistiği |
|---------------------------|----------|--------|------|--------|------|------------------|
|                           |          | Sayı   | %    | Sayı   | %    |                  |
| Lenfatik invazyon         | Yok      | 402    | 48,4 | 443    | 50,3 | $\chi^2=0,584$   |
|                           | Var      | 429    | 51,6 | 437    | 49,7 | p=0,445          |
| Vasküler invazyon         | Yok      | 553    | 66,6 | 467    | 53,1 | $\chi^2=31,765$  |
|                           | Var      | 277    | 33,4 | 412    | 46,9 | <b>p=0,000**</b> |
| Perinöral invazyon        | Yok      | 482    | 58,9 | 531    | 60,6 | $\chi^2=0,477$   |
|                           | Var      | 337    | 41,1 | 345    | 39,4 | p=0,499          |
| Histolojik grade          | Düşük    | 428    | 78,7 | 672    | 91,2 | $\chi^2=39,307$  |
|                           | Yüksek   | 116    | 21,3 | 65     | 8,8  | <b>p=0,000**</b> |
| Diferansiyasyon           | Az       | 165    | 19,8 | 96     | 10,8 | $\chi^2=27,920$  |
|                           | Orta     | 549    | 65,8 | 632    | 71,3 | <b>p=0,000**</b> |
|                           | İyi      | 120    | 14,4 | 159    | 17,9 |                  |
| MSI                       | Yok      | 459    | 88,8 | 537    | 94,9 | $\chi^2=12,773$  |
|                           | Var      | 58     | 11,2 | 29     | 5,1  | <b>p=0,000**</b> |
| KRAS                      | Yok      | 148    | 59,0 | 135    | 56,7 | $\chi^2=0,168$   |
|                           | Var      | 103    | 41,0 | 103    | 43,3 | p=0,682          |
| NRAS                      | Yok      | 118    | 95,9 | 93     | 89,4 | $\chi^2=2,721$   |
|                           | Var      | 5      | 4,1  | 11     | 10,6 | p=0,099          |
| BRAF                      | Yok      | 131    | 94,9 | 111    | 95,7 | $\chi^2=0,000$   |
|                           | Var      | 7      | 5,1  | 5      | 4,3  | p=1,000          |
| Her2                      | Yok      | 46     | 85,2 | 45     | 80,4 | $\chi^2=0,174$   |
|                           | Var      | 8      | 14,8 | 11     | 19,6 | p=0,676          |

\*p<0,05, \*\*p<0,01,  $\chi^2$ : Ki-kare testi

Grup A'daki ve Grup B'deki tümörlerin lenfatik invazyon, perinöral invazyon, KRAS, NRAS, BRAF ve HER2 mutasyonlarının varlığı dağılımlarının benzer olduğu görülmüştür (p>0,05). Grup A'daki ve Grup B'deki tümörlerin vasküler invazyon, histolojik grade, diferansiyasyon ve MSI dağılımlarının ise farklı olduğu görülmüştür (p<0,05). Grup A'da vasküler

invazyon görülme sayısı 277 (% 33,4) ve Grup B’de vasküler invazyon görülme sayısı 412’dir (% 46,9). Bu sonuçlara göre, Grup A’da vasküler invazyon görülme oranı, Grup B’ye göre daha düşüktür. Grup A’da yüksek histolojik grade sayısı 116 (% 21,3) ve Grup B’de ise 65’tir (% 8,8). Bu sonuçlara göre, Grup A’da yüksek histolojik grade görülme oranı, Grup B’ye göre daha yüksektir. Grup A’da az diferansiye tümör sayısı 165 (% 19,8) ve iyi diferansiye tümör sayısı 120’dir (% 14,4). Grup B’de az diferansiye tümör sayısı 96 (% 10,8) ve iyi diferansiye tümör sayısı 159’dur (% 17,9). Bu sonuçlara göre, Grup A’da az diferansiye tümör oranı yüksek iken, Grup B’de iyi diferansiye tümör oranı yüksektir.

Grup A’daki ve Grup B’deki hastaların başvuru semptomlarının karşılaştırılması Tablo 20’de gösterilmiştir.

*Tablo 20. Grup A’daki ve Grup B’deki Hastaların Başvuru Semptomlarının Karşılaştırılması*

| Semptomlar                          | Kategori | Grup A |      | Grup B |      | Test istatistiği |
|-------------------------------------|----------|--------|------|--------|------|------------------|
|                                     |          | Sayı   | %    | Sayı   | %    |                  |
| Karın ağrısı                        | Yok      | 677    | 68,5 | 774    | 76,7 | $\chi^2=16,712$  |
|                                     | Var      | 312    | 31,5 | 235    | 23,3 | <b>p=0,000**</b> |
| Rektal kanama                       | Yok      | 643    | 65,0 | 678    | 67,2 | $\chi^2=0,965$   |
|                                     | Var      | 346    | 35,0 | 331    | 32,8 | p=0,326          |
| Anemi                               | Yok      | 942    | 95,2 | 921    | 91,3 | $\chi^2=11,868$  |
|                                     | Var      | 47     | 4,8  | 88     | 8,7  | <b>p=0,001**</b> |
| Dispepsi                            | Yok      | 930    | 94,0 | 937    | 92,9 | $\chi^2=0,933$   |
|                                     | Var      | 59     | 6,0  | 72     | 7,1  | p=0,334          |
| Dışkılama alışkanlığında değişiklik | Yok      | 745    | 75,3 | 747    | 74,0 | $\chi^2=0,377$   |
|                                     | Var      | 244    | 24,7 | 262    | 26,0 | p=0,539          |
| Asemptomatik                        | Yok      | 972    | 98,3 | 986    | 97,7 | $\chi^2=0,540$   |
|                                     | Var      | 17     | 1,7  | 23     | 2,3  | p=0,463          |

\*p<0,05, \*\*p<0,01,  $\chi^2$ : Ki-kare testi

Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların semptomlardan rektal kanama, dispepsi, dışkılama alışkanlığında değişiklik verilerinin dağılımlarının benzer olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ). Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların karın ağrısı ve anemi veri dağılımlarının ise farklı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Grup A'da karın ağrısı ile başvuranların sayısı 312 (% 31,5) ve Grup B'de karın ağrısı ile başvuranların sayısı 235'tir (% 23,3). Bu sonuçlara göre, Grup A'daki hastalarda karın ağrısı görülme sıklığı Grup B'deki hastalara göre yüksektir. Grup A'da anemi ile başvuranların sayısı 47 (% 4,8) ve Grup B'de anemi ile başvuranların sayısı 88'dir (% 8,8). Bu sonuçlara göre, Grup A'daki hastalarda anemi görülme sıklığı Grup B'deki hastalara göre düşüktür.

Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların daha önce geçirdiği operasyonların dağılımlarının karşılaştırılması Tablo 21'de gösterilmiştir.

*Tablo 21. Grup A'daki ve Grup B'deki Hastaların Daha Önce Geçirdiği Operasyon Dağılımlarının Karşılaştırılması*

| Daha önce geçirdiği operasyonlar | Kategori | Grup A |      | Grup B |      | Test istatistiği |
|----------------------------------|----------|--------|------|--------|------|------------------|
|                                  |          | Sayı   | %    | Sayı   | %    |                  |
| Geçirilmiş kanser varlığı        | Yok      | 586    | 89,6 | 795    | 85,6 | $\chi^2=5,234$   |
|                                  | Var      | 68     | 10,4 | 134    | 14,4 | <b>p=0,022**</b> |
| Kolesistektomi                   | Yok      | 489    | 93,1 | 726    | 86,9 | $\chi^2=12,352$  |
|                                  | Var      | 36     | 6,9  | 109    | 13,1 | <b>p=0,000**</b> |
| Apendektomi                      | Yok      | 479    | 91,2 | 756    | 90,5 | $\chi^2=0,114$   |
|                                  | Var      | 46     | 8,8  | 79     | 9,5  | p=0,735          |
| Tonsillektomi/tiroidektomi       | Yok      | 479    | 91,1 | 766    | 91,7 | $\chi^2=0,111$   |
|                                  | Var      | 47     | 8,9  | 69     | 8,3  | p=0,739          |
| Jinekolojik operasyon            | Yok      | 485    | 93,8 | 758    | 90,8 | $\chi^2=3,562$   |
|                                  | Var      | 32     | 6,2  | 77     | 9,2  | p=0,059          |

\*p<0,05, \*\*p<0,01,  $\chi^2$ : Ki-kare testi

Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların geçirilmiş apendektomi, tonsillektomi/tiroidektomi ve jinekolojik operasyon dağılımlarının benzer olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ). Grup A'daki ve

Grup B'deki hastaların geçirilmiş kanser öyküsü ve kolesistektomi operasyonu dağılımlarının ise farklı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Grup A'da geçirilmiş kanser öyküsü olan hastaların sayısı 68 (% 10,4) ve Grup B'de geçirilmiş kanser öyküsü olan hastaların sayısı 134'tür (% 14,4). Bu sonuçlara göre, Grup A'daki hastalarda geçirilmiş kanser varlığı oranı, Grup B'deki hastalara göre düşüktür.

Grup A'da kolesistektomi geçiren hastaların sayısı 36 (% 6,9) ve Grup B'de ise 109'dur (% 13,1). Bu sonuçlara göre, Grup A'daki hastalarda kolesistektomi geçirme oranı, Grup B'deki hastalara göre düşüktür.

Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların tedavi dağılımlarının karşılaştırılması Tablo 22'de gösterilmiştir.

*Tablo 22. Grup A'daki ve Grup B'deki Hastaların Tedavi Dağılımlarının Karşılaştırılması*

| Tedaviler    | Kategori | Grup A |      | Grup B |      | Test istatistiği |
|--------------|----------|--------|------|--------|------|------------------|
|              |          | Sayı   | %    | Sayı   | %    |                  |
| Cerrahi      | Yok      | 42     | 4,5  | 16     | 1,7  | $\chi^2=11,736$  |
|              | Var      | 884    | 95,5 | 932    | 98,3 | <b>p=0,001**</b> |
| Kemoterapi   | Yok      | 79     | 9,6  | 51     | 7,1  | $\chi^2=2,820$   |
|              | Var      | 740    | 90,4 | 665    | 92,9 | p=0,093          |
| Radyoterapi  | Yok      | 241    | 37,3 | 173    | 33,7 | $\chi^2=1,447$   |
|              | Var      | 405    | 62,7 | 340    | 66,3 | p=0,229          |
| İmmünoterapi | Yok      | 289    | 57,0 | 206    | 52,0 | $\chi^2=2,131$   |
|              | Var      | 218    | 43,0 | 190    | 48,0 | p=0,154          |

\*p<0,05, \*\*p<0,01,  $\chi^2$ : Ki-kare testi

Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi tedavi dağılımlarının benzer olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ). Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların cerrahi tedavi dağılımlarının ise farklı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Grup A'daki hastalarda cerrahi tedavi alanların sayısı 884 (% 95,5) ve Grup B'deki hastalarda cerrahi tedavi alanların sayısı 932'dir (% 98,3). Bu sonuçlara göre, Grup A'daki hastalarda cerrahi tedavi alanların oranı, Grup B'deki hastalara göre düşüktür.

Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların ASA kullanımı, takip durumu, H. pilori varlığı ve semptom sürelerinin karşılaştırılması Tablo 23'te gösterilmiştir.

*Tablo 23. Grup A'daki ve Grup B'deki Hastaların ASA Kullanım, Takip Durumu, H. Piloni Varlığı ve Semptom Sürelerinin Karşılaştırılması*

| Çeşitli veriler      | Kategori               | Grup A                 |      | Grup B                 |      | Test istatistiği    |
|----------------------|------------------------|------------------------|------|------------------------|------|---------------------|
|                      |                        | Sayı                   | %    | Sayı                   | %    |                     |
| ASA kullanımı        | Yok                    | 352                    | 92,9 | 631                    | 80,6 | $\chi^2=28,658$     |
|                      | Var                    | 27                     | 7,1  | 152                    | 19,4 | <b>p=0,000**</b>    |
| Takip durumu         | Ex                     | 126                    | 12,8 | 103                    | 10,2 | $\chi^2=116,472$    |
|                      | Takip var              | 391                    | 39,6 | 636                    | 63,1 | <b>p=0,000**</b>    |
|                      | Takipten çıkmış        | 470                    | 47,6 | 269                    | 26,7 |                     |
| H. Piloni varlığı    | Negatif                | 76                     | 51,4 | 76                     | 51,0 | $\chi^2=0,000$      |
|                      | Pozitif                | 72                     | 48,6 | 73                     | 49,0 | p=1,000             |
| Semptom süresi (gün) | Ort.±S.S. (Min.- Max.) | 122,23±156,63 (1-1500) |      | 116,14±160,34 (1-1085) |      | z=-1,281<br>p=0,200 |

\*p<0,05, \*\*p<0,01,  $\chi^2$ : Ki-kare testi, z: Mann Whitney U Testi

Grup A'daki ve Grup B'deki hastalarda kolonoskopi ile aynı gün yapılan gastroskopiye saptanan H. Piloni pozitifliği ve hastaların semptom sürelerinin benzer olduğu görülmüştür (p>0,05). Grup A'daki ve Grup B'deki hastaların ASA kullanımı ve takip durumu dağılımlarının ise farklı olduğu görülmüştür (p<0,05). Grup A'daki hastalarda ASA kullananların sayısı 27 (% 7,1) ve Grup B'deki hastalarda ASA kullananların sayısı 152'dir (% 19,4). Bu sonuçlara göre, Grup A'daki hastalarda ASA kullananların oranı, Grup B'deki hastalara göre düşüktür. Grup A'daki hastalarda takipte olanların sayısı 391 (% 39,6) ve Grup B'deki hastalarda takipte olanların sayısı 636'dır (% 63,1). Bu sonuçlara göre, Grup A'daki hastalarda takipte olanların oranı, Grup B'deki hastalara göre düşüktür.

## 5 TARTIŞMA

Kolorektal kanser, tüm dünyada sık görülme ve yüksek mortalite oranı ile küresel bir sağlık sorunudur. Değiştirilebilir risk faktörlerinin modifikasyonu ve tarama programları ile 50 yaş ve üzeri popülasyonda KRK insidansı azalmasına rağmen 50 yaşın altındaki bireylerde KRK insidansında artış bildirilmiştir (119). Ancak hala KRK en sık 50 yaş üzeri grupta görülmekte olup ortalama görülme yaşı 65'tir.

KRK vakalarının yaklaşık % 11'i 50 yaşından genç popülasyonda görülmekte olup, 55 yaş altı KRK olguları yaş gruplarına bölündüğünde ise en sık 45-54 yaş aralığında görüldüğü gösterilmiştir (120). Daneshvar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise 20-50 yaşları arasında KRK tanısı almış 13800 hasta incelenmiş, KRK prevalansının yaşla birlikte arttığı ve en yüksek oranın 45-49 yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir (121). Benzer olarak You ve arkadaşlarının çalışmasında da erken başlangıçlı KRK vakalarının % 75'i 40-49 yaş aralığında görülmüş ve kadın erkek oranı eşit saptanmıştır (122). Bizim çalışmamızda da 50 yaş altı grupta ortalama yaş 40,7 olup bu grubun % 62,6'sını 40-49 yaş arasındaki bireyler oluşturmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalarda artan yaş ve erkek cinsiyet, KRK için risk faktörüdür (123). Bizim çalışmamızda, her iki grupta da erkek cinsiyet daha fazla oranda görülmüş ancak yaş grupları ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalar, erken başlangıçlı KRK'lerin biyolojik yapısının daha agresif ve tipik olarak müsinöz tip ve kötü differansiyasyon ile karakterize olduğunu göstermektedir (124,125). Burnett-Hartmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, erken başlangıçlı KRK'nin ileri evre, yüksek grade histoloji, rektal ya da sol kolon lokalizasyonu ile ilişkili olduğu görülmüş, yine Gausman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 50 yaş altı KRK olgularında sol kolon ve rektum lokalizasyonu 50 yaş ve üstü gruba göre daha fazla görülmüş, ancak tümör grade'i her iki grupta benzer saptanmıştır (126,127). Ayrıca İBH ve ailede KRK öyküsünün erken başlangıçlı KRK ile ilişkili olduğu gösterilmiş, obezite, sigara ve diyabet dahil risk faktörleri ve K-ras mutasyon oranları benzer saptanmıştır. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ailede kolorektal kanser öyküsü olan popülasyonda erken tarama önerilse de obezite, sigara, alkol gibi

risk faktörüne sahip olan bireyler için tarama önerisi bulunmamaktadır. Çalışmamızda, yaş grupları arasında tümör cinsinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuş, 50 yaş altı hastalarda müsinöz adenokarsinom oranı daha yüksek saptanmıştır. Ancak tümör lokalizasyonu açısından anlamlı bir fark saptanmamış, rektum her iki grupta da yaklaşık % 50 oranında tümörün en sık görüldüğü bölge olarak saptanmıştır.

Ek olarak, çalışmamızda tümör grade ve diferansiyasyonu ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,01$ ). İki grup arasında tümör biyolojisi değerlendirildiğinde erken başlangıçlı grupta histolojik grade daha yüksektir. Buna paralel olarak tümör diferansiyasyonunda yaptığımız değerlendirmede de az diferansiye olan tümörün Grup A'da daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca, çalışmamız literatürde olduğu gibi ailede KRK öyküsünün erken başlangıçlı grubumuzda anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermektedir (121). Ancak ailede KRK dışı kanser öyküsü dikkate alındığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde, geçirilmiş meme kanseri ile erken başlangıçlı KRK arasında ilişki bildirilse de araştırmamızda geçirilmiş kanser öyküsü kanser türüne göre gruplara ayrılmamıştır (121). Geçirilmiş kanser öyküsü 50 yaş ve üzeri grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek saptanmış olup genç yaş grupta geçirilmiş kanser öyküsünde en sık görülen üç kanser meme, tiroid ve over kanseri iken, ileri yaş grupta en sık görülen ilk 3 kanser prostat, meme ve tiroid kanserleridir.

KRK'de cerrahi sonrası prognozu belirleyen en önemli faktör evredir. TNM ve Astler-Coller evrelemede sık kullanılan sınıflandırmalardır. Frostberg ve Rahr'ın 18-40 yaş arası 521 hasta ile yaptığı çalışmada genç grupta kolon kanserinin daha ileri evrede görüldüğü saptanmıştır (128). Genç yaş grupta tümörün agresif biyolojisi ve tanının gecikmesi nedeni ile erken başlangıçlı KRK olgularının daha ileri evre ve mikrosatellit instabilite (MSI-H) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (127,129,130).

Çalışmamızda hastaların TNM sınıfları ve TNM-Evreleri ile yaş grupları arasında bir karşılaştırma yapılmış olup T-N sınıfları ve TNM-Evrelerinin yaş grupları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. T1 sınıfı ve TNM-Evre 1 istatistiksel olarak anlamlı derecede 50 yaş ve üzeri grupta daha sık görülürken N2 sınıfı genç yaş grupta daha sık görülmüştür. Tümörün T1 sınıfında ve TNM-Evre 1'de saptanma oranının ileri yaş grupta anlamlı olarak yüksek bulunması, o yaş

grubuna uygulanan tarama programları ile açıklanabilir. Her iki grupta da metastatik olmayan KRK daha yüksek oranda saptanmış olup, genç yaş grupta metastatik hastalık oranı % 32,2 iken diğer grupta bu oran % 29,2'dir, bu fark istatistiksel anlamlılık oluşturmamaktadır.

Lenfovasküler invazyon TNM-Evre 3 KRK hastalarında kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmekte iken TNM-Evre 1-2 hastalıkla ilgili tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır (131,132). NCCN kılavuzuna göre, lenfovasküler invazyon rektal kanser için yüksek risk göstergesidir. Perinöral invazyonun da lokal rekürrens ve sağkalımda rol oynadığı düşünülmektedir. Chang ve arkadaşlarının 40 yaş altı ve üstü KRK hastalarını karşılaştırdıkları, 128 hasta ile yapılan çalışmada ileri ve genç yaş grupları arasında tümör evresi, boyutu, lenf nodu metastazı sayısı, tümörde lenfatik invazyon ve müsinöz histoloji varlığı açısından fark saptanmamıştır (133). Bizim çalışmamızda, vasküler invazyon görülme oranı 50 yaş üstü grupta daha fazla iken, lenfatik ve perinöral invazyon oransal olarak 50 yaş altı grupta daha fazla görülmüş, sadece vasküler invazyonun yaş grupları ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır. Vasküler invazyon ileri yaş grupta yüksek oranda saptanırken, histolojik grade genç yaş grupta daha yüksek saptanmıştır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da genç grupta lenfatik ve perinöral invazyonun daha yüksek oranda görülmesi ile ilişkili olabilir. Tümör boyutu genç grupta ortalama 4,81 cm diğer grupta ise ortalama 4,63 cm olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Erken başlangıçlı KRK vakalarında, başvuru anında olguların çoğunda kırmızı bayrak semptomları bulunmaktadır. Rektal kanama, erken başlangıçlı KRK'de en sık bildirilen kırmızı bayrak semptomudur (134). İleri yaş başlangıçlı popülasyon ile karşılaştırıldığında erken başlangıçlı KRK hastalarının hematokezya ve karın ağrısı ile daha sık prezente olduğu gösterilmiştir (6,128). Binden fazla genç yaş KRK olgularının incelendiği bir seride, en sık görülen üç semptom sırasıyla rektal kanama, karın ağrısı ve dışkılama alışkanlıklarında değişiklik olarak bildirilmiştir (6). Semptomdan tanıya geçen süre genç grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve ortalama 128 gün olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda rektal kanama her iki grupta da % 35'lik oran ile en sık görülen semptomdur. Yaş grupları ile anemi ve karın ağrısı semptomları arasında bir ilişki saptanmış, anemi 50 yaş ve üstü grupta daha sık görülen bulgu iken, karın ağrısı genç yaş grupta daha yüksek oranda görülmüştür. Buna göre genç yaş grupta birden fazla hastalığa

atfedilebilecek bir şikâyet olmasına rağmen karın ağrısı semptomu, ileri yaş grupta ise anemiye henüz neden olmamış olsa bile demir eksikliği KRK açısından alarme edici bulgu olarak değerlendirilmelidir. Semptomdan tanıya geçen süre genç yaş grupta ortalama  $119,39 \pm 158,32$  gün olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur ancak iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Yaş gruplarından bağımsız olarak VKİ, sigara, alkol, DM ve HT tüm çalışmalarda olmasa da çoğu çalışmada artmış KRK riski ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. İsveç'te yapılan bir çalışmada diyabetli hastalarda kümülatif KRK riskinin, diyabeti olmayan ancak ailede KRK öyküsü olanlara kıyasla benzer olduğunu ortaya koymuştur (135). DM ile genç başlangıçlı KRK ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen Low ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada DM ve genç başlangıçlı KRK arasında bir ilişki gözlemlenmemiş, bunu DM insidansının yaşa özgü oluşu ile açıklamıştır. Çalışmamızda DM, HT, sigara, alkol ve VKİ ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, HT ve DM 50 yaş üstü grupta anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Bu sonuç, artan yaşla birlikte ortaya çıkan komorbiditelere bağlı olabilir. Ayrıca, DM gibi kümülatif KRK riski oluşturan risk faktörlerinde hastalığın süresi önemli bir rol oynamaktadır. La Vecchia ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 10 yıldan uzun süredir DM tanısı ile KRK riski arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, 10 yıldan daha az süredir var olan DM ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (137). Bizim çalışmamızda hastaların kaç yıldır diyabetik olduğu bilinmemektedir.

Frotsberg ve Rahr'ın çalışmasında, genç hastaların yaşlı hastalara göre daha düşük VKİ'ye sahip olduğu, alkol ve tütün tüketiminin de anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (128). Serimizde, genç grupta sigara kullanımı ileri yaş gruba göre anlamlı olarak daha yüksek görülürken, alkol kullanma oranı, ileri yaş grupta genç yaş gruba göre anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür.

Çalışmamızda ayrıca, VKİ ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, 50 yaş ve üzeri grupta obezite genç yaş gruba göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Bu durum aşırı kiloya maruz kalmanın, herhangi bir zamanda ölçülen aşırı kilodan daha güçlü KRK riski ile ilişki göstermesi ile açıklanabilir. Ek olarak genç grupta VKİ değerinin normal-düşük olması, ileri evre

hastalığa bağlı gerçekleşen kilo kaybı ve başvuru anında hastaların düşük ağırlıkta olmaları ile ilgili olabilir.

KRK tedavisinde hedefe yönelik moleküllerin kullanılmaya başlanması ile önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu biyolojik farklılıklar tümör yapılarının ve histopatolojik özelliklerinin farklı olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar genç başlangıçlı KRK olgularının daha yüksek oranda mikrosatellit instabil olduğunu göstermektedir (138,139). Gryfe ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 50 yaş altı toplam 607 KRK olgusu incelenmiş ve MSI-H oranı % 17 bulunmuştur (140). Bizim çalışmamızda 50 yaş altı toplam 989 KRK olgusu incelenmiş olup, bu oran % 11,2 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, genç başlangıçlı KRK hastalarında MSI-H istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek oranda tespit edilmiştir. 50 yaş ve üzeri grupta ise bu oran % 5,1 olarak hesaplanmıştır.

Genç başlangıçlı KRK olgularında KRAS mutasyon oranı ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Gausman ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak bizim serimizde de her iki grubun KRAS mutasyon oranı benzer bulunmuştur (129). Ballester ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada genç yaş grupta BRAF mutasyonu daha az görülürken, çalışmamızda yaş grupları ile NRAS, BRAF, HER2 mutasyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (141).

H. pilori enfeksiyonunun adenomatöz polip ve KRK ile ilişkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (142,143). Ancak erken başlangıçlı KRK popülasyonunda H. pilori pozitifliği değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda gastroskopi ve kolonoskopisi aynı gün yapılan hastaların gastroskopi raporları da incelenmiş olup, yaş grupları ile H. pilori arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

## 6 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Hastaların retrospektif incelemeye tabi tutulmasından dolayı hasta kayıtlarının işlenmesinde hata payı olabilir. Bazı kayıtlarda KRK risk faktörlerinden olan diyet öyküsü ve fiziksel aktivite verileri mevcut değildi veya tıbbi kayıtlarda kolayca bulunamadı. Bu sebeple, belirtilen faktörlerin erken yaş başlangıçlı ve ileri yaş başlangıçlı KRK gelişiminde etkilerine ilişkin yeterli veri toplanamamıştır.

Ayrıca, çalışmamızın retrospektif bir inceleme olması ve hastaların büyük bir çoğunluğunun takipten çıkması nedeni ile her iki grupta sağkalıma etkili faktörler ve aldıkları tedaviler tam olarak değerlendirilememiştir.

Literatürde erken yaş başlangıçlı KRK için yaş sınırı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda 40 yaş sınır yaş kabul edilirken bazı çalışmalarda 50 yaş sınır olarak alınmıştır. Çalışmamızda da 50 yaşından genç KRK tanısı alan grup erken yaş başlangıçlı kabul edilmiştir.

Son olarak, hastanemize kontrol amacı ile çok sayıda bireyin başvurması, genç yaş hastaların erken evrede tanı almasına sebep olmuş olabilir.

## 7 SONUÇ

Bu çalışmada amacımız merkezimizdeki vakalardan yola çıkarak, erken başlangıçlı KRK hastalarının epidemiyolojik, klinik, patolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve literatürdeki veriler ile karşılaştırılmasıdır. Bunun yanında erken başlangıçlı KRK vakalarının ileri başlangıçlı KRK vakaları ile karşılaştırılması, risk faktörlerindeki ve tümör özelliklerindeki farklılıkların değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda, Ocak 2009-Ocak 2022 tarihleri arasında Acıbadem Hastaneleri'nin Gastroenteroloji, Tıbbi onkoloji ve Genel cerrahi bölümlerinde kolorektal adenokarsinom tanısı almış, takip altında olan hastaların verileri kullanıldı. 1998 hasta dosyası retrospektif olarak değerlendirildi, hastaların demografik ve histopatolojik verileri toplandı ve istatistiksel olarak karşılaştırmalı olarak değerlendirildi ve sunuldu.

Çalışmamızda elde edilen verileri kısaca özetlemek gerekirse,

1. Genç grubun büyük bir kısmını 39-49 yaş arasındaki bireyler oluşturmaktadır.
2. Rektum her iki grupta tümörün en sık görüldüğü bölge olarak saptanmıştır.
3. Ailede KRK öyküsü genç yaş grupta anlamlı olarak daha fazla saptanmış ancak ailede KRK dışı kanser öyküsü her iki yaş grubunda da benzer oranlarda görülmüştür.
4. Yaş grupları ile T1, N2 sınıfı ve TNM-Evrelerinin ilişkili olduğu bulunmuştur.
5. Genç yaş grupta metastatik hastalık oranı daha yüksek saptanmış ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
6. Lenfatik ve perinöral invazyonun genç yaş grupta daha sık görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ilişki sadece vasküler invazyon ile ileri yaş grup arasında saptanmıştır.
7. Tümör boyutu ile yaş grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.
8. Semptomlardan rektal kanama her iki grupta da en sık görülen semptomdur. Anemi 50 yaş ve üstü grupta anlamlı olarak daha sık görülürken, karın ağrısı genç grupta anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür.
9. Semptomdan tanıya geçen süre ile yaş grupları arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir.

10. Kişide DM, HT varlığı, sigara, alkol kullanımı ve VKİ ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, HT ve DM 50 yaş üstü grupta anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Genç grupta sigara kullanımı daha fazla ve alkol tüketimi daha az görülmüştür. VKİ, ileri yaş grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır.
11. Erken başlangıçlı KRK hastalarında MSI-H istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek oranda tespit edilmiştir.
12. Her iki grubun KRAS mutasyon oranı benzer bulunmuş, ek olarak yaş grupları ile NRAS, BRAF, HER2 arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Kolorektal kanserin genç bireylerde de ayırıcı tanıya alınması, risk faktörlerinin her hastada sorgulaması ve ülkemizde henüz tarama yaşı, risk faktörü olmayan bireylerde 50 olarak belirlense de güncel kılavuzların da önerileri doğrultusunda 40-50 yaş popülasyona da endoskopik tarama önerilmesi gerekmektedir.

Çalışmamız Türkiye’de erken başlangıçlı KRK olgularını değerlendirmek için yapılan en kapsamlı çalışmadır. Gelecek çalışmalarda prospektif olarak risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve genetik analizin de çalışmaların bir parçası olması, erken başlangıçlı kolorektal kanserlerin patogenezi aydınlatmada yardımcı olacaktır.

## 8 KAYNAKLAR

1. Douaiher, J.; Ravipati, A.; Grams, B.; Chowdhury, S.; Alatis, O.; Are, C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J. Surg. Oncol.* **2017**, 115, 619–630.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33.
3. Islami F, Ward EM, Sung H, Cronin KA, Tangka FKL, Sherman RL, Zhao J, Anderson RN, Henley SJ, Yabroff KR, Jemal A, Benard VB. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 8;113(12):1648–69. doi: 10.1093/jnci/djab131. Epub ahead of print. PMID: 34240195; PMCID: PMC8634503.
4. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS et al (2019) Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a populationbased cancer registry. *Lancet Public Health* 4:e137–ee47
5. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc* 2014; 89:216
6. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:259.
7. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Krist AH, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021 May 18;325(19):1965-1977. doi: 10.1001/jama.2021.6238. Erratum in: *JAMA.* 2021 Aug 24;326(8):773. PMID: 34003218.
8. Thelin, C.; Sikka, S. *Epidemiology of Colorectal Cancer—Incidence, Lifetime Risk Factors Statistics and Temporal Trends*; Intech: London, UK, 2015.
9. Shussman, N.; Wexner, S.D. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol. Rep.* **2014**, 2, 1–15.

10. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72:7.
11. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*. 2021 Oct;14(10):101174. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101174. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34243011; PMCID: PMC8273208.
12. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2017.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf)
13. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
14. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2002.
15. Park HC, Shin A, Kim BW, Jung KW, Won YJ, Oh JH, Jeong SY, Yu CS, Lee BH. Data on the characteristics and the survival of korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. *Ann Coloproctol*. 2013 Aug; 29(4):144-9.
16. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):31-54.
17. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 2005;128(6):1696–1716
18. Jasperson, K. W., Tuohy, T. M., Neklason, D. W., & Burt, R. W. (2010). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2044–2058.
19. Knudsen AL, Bülow S, Tomlinson I, Moslein G, Heinimann K, Christensen IJ. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. *Colorectal Dis*. 2020; 12:243-9.
20. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5783–5788.
21. Leu M, Reilly M, Czene K. Evaluation of bias in familial risk estimates: a study of common cancers using Swedish population-based registers. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Sep 17; 100(18):1318-25.
22. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658.

23. Stidham RW, Higgins PDR. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018 May;31(3):168-178. doi: 10.1055/s-0037-1602237. Epub 2018 Apr 1. PMID: 29720903; PMCID: PMC5929884.
24. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990;323:1228–1233
25. Nebbia, Martina et al. “Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease.” *Clinics in colon and rectal surgery* vol. 33,5 (2020): 305-317. doi:10.1055/s-0040-1713748
26. Daniel CL, Kohler CL, Stratton KL, Oeffinger KC, Leisenring WM, Waterbor JW, Whelan KF, Armstrong GT, Henderson TO, Krull KR, Robison LL, Nathan PC. Predictors of colorectal cancer surveillance among survivors of childhood cancer treated with radiation: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2015 Feb 3.
27. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol.* 2021 Mar 1;116(3):458-479.
28. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
29. Irby K, Anderson WF, Henson DE, Devesa SS. Emerging and widening colorectal carcinoma disparities between Blacks and Whites in the United States (1975-2002) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:792–7.
30. Lansdorp-Vogelaar I, Kuntz KM, Knudsen AB, et al. Contribution of screening and survival differences to racial disparities in colorectal cancer rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:728–36.
31. Kim SE, Paik HY, Yoon H, et al. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol.* 2015;21:5167–75.
32. Park HC, Shin A, Kim BW, et al. Data on the characteristics and the survival of Korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. *Ann Coloproctol.* 2013;29:144–9
33. Elangovan, A., Skeans, J., Landsman, M. et al. Colorectal Cancer, Age, and Obesity-Related Comorbidities: A Large Database Study. *Dig Dis Sci* 66, 3156–3163 (2021).
34. Murphy CC, Cirillo PM, Krigbaum NY, et al Maternal obesity, pregnancy weight gain, and birth weight and risk of colorectal cancer *Gut* Published Online First: 24 August 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325001

35. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1911.
36. Figueiredo JC, Hsu L, Hutter CM, et al. Genome-wide diet-gene interaction analyses for risk of colorectal cancer. *PLoS Genet* 2014; 10:e1004228.
37. E. Byres, A.W. Paton, J.C. Paton, J.C. Lofling, D.F. Smith, M.C. Wilce, U.M. Talbot, D. C. Chong, H. Yu, S. Huang, X. Chen, N.M. Varki, A. Varki, J. Rossjohn, T. Beddoe. Incorporation of a non-human glycan mediates human susceptibility to a bacterial toxin. *Nature*, 456 (2008), pp. 648-653
38. Rossi, Marco et al. "Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules." *Cancers* vol. 10,2 38. 30 Jan. 2018, doi:10.3390/cancers10020038.
39. Limsui, David et al. "Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes." *Journal of the National Cancer Institute* vol. 102,14 (2010): 1012-22. doi:10.1093/jnci/djq201
40. Basaria S. Androgen deprivation therapy, insulin resistance, and cardiovascular mortality: an inconvenient truth. *J Androl.* 2008;29(5):534–539.
41. Hurlstone DP, Wells JM, Bhala N, McAlindon ME. Ureterosigmoid anastomosis: risk of colorectal cancer and implications for colonoscopists. *Gastrointest Endosc.* 2004 Feb;59(2):248-54. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02706-8. PMID: 14745399.
42. Mackintosh C, Yuan C, Ou F, et al. Association of Coffee Intake With Survival in Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1713–1721.
43. Singh H, Nugent Z, Demers A, Czaykowski PM, Mahmud SM. Risk of colorectal cancer after diagnosis of endometrial cancer: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 1;31(16):2010-5.
44. Idrissi Janati, A., Karp, I., Latulippe, JF. et al. Periodontal disease as a risk factor for sporadic colorectal cancer: results from COLDENT study. *Cancer Causes Control* **33**, 463–472 (2022).
45. Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal Cancer in the Young. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018 Mar 28;20(4):15. doi: 10.1007/s11894-018-0618-9. PMID: 29616330.
46. Jeong MA, Kang HW. [Early-onset Colorectal Cancer]. *Korean J Gastroenterol.* 2019 Jul 25;74(1):4-10. Korean. doi: 10.4166/kjg.2019.74.1.4. PMID: 31344768.

47. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39: 329–34.
48. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol*. 1999 Oct;94(10):3039-45. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01454.x. PMID: 10520866.
49. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı Kolorektal Kanser Klinik Protokolü (Versiyon 1.0) ISBN: 978-975-590-710-9
50. Jones R. Primary care research and clinical practice: gastroenterology. *Postgrad Med J* 2008; 84: 454-458 [PMID: 18940946 DOI: 10.1136/pgmj.2008.068361]
51. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1545-1553 [PMID: 18676420 DOI: 10.1136/gut.2008.159723]
52. Jellema P, van der Windt DA, Bruinvels DJ, Mallen CD, van Weyenberg SJ, Mulder CJ, de Vet HC. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c1269 [PMID: 20360221 DOI: 10.1136/bmj.c1269]
53. Ang CW, Dawson R, Hall C, Farmer M. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care for palpable rectal tumour. *Colorectal Dis*. 2008 Oct;10(8):789-92. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01381.x. Epub 2007 Sep 14. PMID: 17868406.
54. [www.turkcerrahi.com/makaleler/kolon-rektum-ve-anus/kolorektal-kanser-kolon-ve-rektumun-adenokanser/kolon-ve-rektum-kanseri-tum-makale/](http://www.turkcerrahi.com/makaleler/kolon-rektum-ve-anus/kolorektal-kanser-kolon-ve-rektumun-adenokanser/kolon-ve-rektum-kanseri-tum-makale/)
55. Ho CH, Yu YB, Wu PH. The prevalence of iron deficiency anemia and its clinical implications in patients with colorectal carcinoma. *J Chin Med Assoc*. 2008 Mar;71(3):119-22. doi: 10.1016/S1726-4901(08)70002-9. PMID: 18364262.
56. Suspected cancer: recognition and referral. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Dec 15. PMID: 32212590.
57. Polat, E et al. “Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer.” *Current oncology (Toronto, Ont.)* vol. 21,1 (2014): e1-7. doi:10.3747/co.21.1711

58. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al: Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 15:938-946, 1997.
59. Lokich J, Ellenberg S, Gerson B, et al: Plasma clearance of carcinoembryonic antigen following hepatic metastatectomy. *J Clin Oncol* 2:462-465, 1984.
60. Swiderska, Magdalena et al. "The diagnostics of colorectal cancer." *Contemporary oncology (Poznan, Poland)* vol. 18,1 (2014): 1-6. doi:10.5114/wo.2013.3999
61. Geiger TM, Ricciardi R. Screening options and recommendations for colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009 Nov;22(4):209-17. doi: 10.1055/s-0029-1242460.
62. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:301–306.
63. Yu, Linzhen et al. "Accuracy of Magnetic Resonance Imaging in Staging Rectal Cancer with Multidisciplinary Team: A Single-Center Experience." *Journal of Cancer* vol. 10,26 6594-6598. 21 Oct. 2019, doi:10.7150/jca.32685
64. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmock S, Brown G, McLeod R, Kennedy E. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jul; 19(7):2212-23.
65. Ignatov, Valentin et al. "Diagnostic Modalities in Colorectal Cancer –Endoscopy, Ct and Pet Scanning, Magnetic Resonance Imaging (Mri), Endoluminal Ultrasound and Intraoperative Ultrasound". *Colorectal Cancer-Surgery, Diagnostics and Treatment*, edited by Jim Khan, IntechOpen, 2014. 10.5772/57508.
66. Erdem L. Kolorektal polip ve kanser taramada türkiye verileri ve önerileri. *Kolorektal Polip, Kanser Tarama, Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. P 9-15.
67. Forbes, Nauzer et al. "Association Between Time to Colonoscopy After Positive Fecal Testing and Colorectal Cancer Outcomes: A Systematic Review." *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* vol. 19,7 (2021): 1344-1354.e8. doi:10.1016/j.cgh.2020.09.048

68. Benard F, Barkun AN, Martel M, von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol*. 2018;24:124-38.
69. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348:g2467.
70. SEER\*Stat Database: Incidence - SEER 21 Regs Limited-Field Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2018 Sub (2000-2016) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2017 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission. <https://seer.cancer.gov/data/> (Accessed on June 05, 2019).
71. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(1):18-33.
72. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):250-281.
73. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colorectal Cancer Screening. NCCN. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colorectal\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf). Version 1.2021 — March 25, 2021; Accessed: April 6, 2021.
74. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. KRKTarama Programı Ulusal Standartları. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/kolorektal-kanser-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>
75. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med* 2015; 17:702.
76. Kim EY, Kim HJ, Lee CK, et al. A case of cholangiocarcinoma and colorectal cancer diagnosed simultaneously in a patient with ulcerative colitis and concurrent primary sclerosing cholangitis. *Intest Res*. 2012;10:392–396.

77. Quintero E, Carrillo M, Gimeno-García AZ, et al. Equivalency of fecal immunochemical tests and colonoscopy in familial colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2014; 147:1021.
78. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ; American Society of Clinical Oncology; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):209-17.
79. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:223.
80. E.R. Fearon, B. Vogelstein. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759-767 (1990).
81. Canbay E, Bugra D. Colorectal cancer: are genetic and molecular biology researches reflected enough in the patient management? *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2011; 27(4): 198-205. DOI: 10.5097/1300-0705.UCD.1256-11.01
82. Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut*. 2008 Jul;57(7):941-50. doi: 10.1136/gut.2007.135004. Epub 2008 Mar 25. PMID: 18364437.
83. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 19 Temmuz 2012;487(7407):330-7.
84. Kikuchi A, Yamamoto H, Kishida S. Multiplicity of the interactions of Wnt proteins and their receptors. *Cell Signal* 2007;19:659-671.
85. Dönmez HG, Demirezen S, Beksaç MS. Cytoplasmic Biomolecules of Wnt/Beta-catenin Signaling Pathway. *DEÜ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ* 2011; 25(3): 189-199
86. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Oct; 135(10):1269-77.
87. Battaglin, Francesca et al. "Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives." *Clinical advances in hematology & oncology* : H&O vol. 16,11 (2018): 735-745.

88. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):609-18. doi: 10.1200/JCO.2005.01.086. PMID: 15659508.
89. Goel A, Nagasaka T, Arnold CN, et al. The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007; 132:127.
90. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet.* 2006 Jul; 38(7):787-93.
91. Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, Levin TR, Sweeney C, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology.* 2005 Sep; 129(3):837-45.
92. Patoloji dernekleri federasyonu Gastrointestinal Patoloji Çalışma Grubu. Gastrointestinal system patolojisi makroskopik değerlendirme kılavuzu. Mart 2012.
93. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. Lyon: IARC Press, 2010:134-46.
94. Renato C, Antonio M, Carlo S, Cristina P, Stefano C, Maurizio T, Luigi R, Cesare B. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, Gabriella DC, Angela Luciana B. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features.. *Ann Surg Oncol.* 2008 May; 15(5):1429-39.
95. Arena, E. A., & Bilchik, A. J. (2013). What is the optimal means of staging colon cancer?. *Advances in surgery*, 47, 199–211.
96. Wu J. S. (2007). Rectal cancer staging. *Clinics in colon and rectal surgery*, 20(3), 148–157.
97. Astler V B, Collier F A. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954;139(6):846–852.
98. Crawford, J. M., Kumar, V., Robbins Temel Patoloji, (Çev: Çevikbaş, U.), Ağız boşluğu ve gastrointestinal sistem, İstanbul, 7. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 563-590, 2003.

99. Chang, K., et al., LYMPHOVASCULAR INVASION HAS DIFFERING PROGNOSTIC IMPLICATIONS IN COLON AND RECTAL CANCER. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2014. 57(5): p. E79-E80.
100. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004 Nov-Dec;54(6):295-308. doi: 10.3322/canjclin.54.6.295. PMID: 15537574.
101. Terzi, C. (2021). *Rektum Kanseri*. TCD CERRAHİ. Retrieved February 28, 2022, from <https://tcdcerrahi.org/bolum/674>
102. Siegel RL, Miller KD and Jemal A (2018) Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 68, 7–30.
103. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, and ESMO Guidelines Working Group (2014) Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25(Suppl 3), iii1–iii9.
104. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88: 1739-1757.
105. Rosai J. *Gastrointestinal Tract, Large Bowel*. “Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology” Volume 1 (Ed. Rosai J.)’de , 9th edition, Edinburgh, 2004, s. 776-855.
106. Harpaz N, Saxena R. Large Intestine. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, eds. *Modern Surgical Pathology*. 1st edition. Philadelphia: Saunders, 2003:749-852.
107. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT et al. Mucinous carcinoma just another colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1993;36:49.
108. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele RS. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 999–1017 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000926
109. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 159:1916.
110. Bader FG, Roblick UJ, Oevermann E, Bruch HP, Schwandner O. Radical surgery for early colorectal cancer--anachronism or oncologic necessity? *Int J Colorectal Dis*. 2008 Apr;23(4):401-7. doi: 10.1007/s00384-007-0410-z. PMID: 18064473.

111. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2013; 56:535.
112. Arredondo J, Pastor C, Baixauli J, Rodríguez J, González I, Vigil C, Chopitea A, Hernández-Lizoáin JL. Preliminary outcome of a treatment strategy based on perioperative chemotherapy and surgery in patients with locally advanced colon cancer. *Colorectal Dis.* 2013 May; 15(5):552-7.
113. Arredondo J, Baixauli J, Pastor C, Chopitea A, Sola JJ, González I, A-Cienfuegos J, Martínez P, Rodriguez J, Hernández-Lizoain JL. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Transl Oncol.* 2017 Mar; 19(3):379-385.
114. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls) (Accessed on November 09, 2021).
115. Benson III, A.B. Schrag D. Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3408-3419
116. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA.* 2021;325(7):669–685. doi:10.1001/jama.2021.0106
117. Kulle CB, Balık E. Kolon kanserinin cerrahi tedavisinde güncel yaklaşımlar. Erdem L, editör. *Kolorektal Polip, Kanser Tarama, Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. P.58-67.
118. Bateman AC. Molecules in cancer immunotherapy: benefits and side effects. *J Clin Pathol.* 2019 Jan;72(1):20-24. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205370. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30275101.
119. Akimoto, N., Ugai, T., Zhong, R. *et al.* Rising incidence of early-onset colorectal cancer — a call to action. *Nat Rev Clin Oncol* 18, 230–243 (2021).
120. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2012. Available from: URL: [http:// seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/)

121. Danial D, Youssef ED, Maryam BM, Mohammad A, Moein BM, Liliane D. Risk Factors of Young-Onset Colorectal Cancer: Analysis of a Large Population-Based Registry. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb 16;2022:3582443. doi: 10.1155/2022/3582443. PMID: 35223684; PMCID: PMC8866030.
122. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med*. 2012;172:287–9. doi:10.1001/archinternmed.2011.602.
123. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. PMID: 31631858
124. LaQuaglia MP, Heller G, Filippa DA, Karasakalides A, Vlamis V, Wollner N, et al. Prognostic factors and outcome in patients 21 years and under with colorectal carcinoma. *J Pediatr Surg*. 1992;27:1085–9. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1403541>
125. Chiang J-M, Chen M-C, Changchien CR, Chen J-S, Tang R, Wang J-Y, et al. Favorable influence of age on tumor characteristics of sporadic colorectal adenocarcinoma: patients 30 years of age or younger may be a distinct patient group. *Dis Colon rectum*. 2003;46:904–10. doi:10.1097/01.DCR.0000075210.01797.11.
126. Tricoli JV, Seibel NL, Blair DG, Albritton K, HayesLattin B. Unique characteristics of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia, breast cancer, and colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:628–35. doi:10.1093/jnci/djr094.
127. Burnett-Hartman AN, Powers JD, Chubak J, Corley DA, Ghai NR, McMullen CK, Pawloski PA, Sterrett AT, Feigelson HS. Treatment patterns and survival differ between early-onset and late-onset colorectal cancer patients: the patient outcomes to advance learning network. *Cancer Causes Control*. 2019 Jul;30(7):747-755. doi: 10.1007/s10552-019-01181-3. Epub 2019 May 17. PMID: 31102084.
128. Frostberg E, Rahr HB. Clinical characteristics and a rising incidence of early-onset colorectal cancer in a nationwide cohort of 521 patients aged 18-40 years. *Cancer Epidemiol*. 2020 Jun;66:101704. doi: 10.1016/j.canep.2020.101704. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234586.
129. Gausman V, Dornblaser D, Anand S, Hayes RB, O'Connell K, Du M, Liang PS. Risk Factors Associated With Early-Onset Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020

- Nov;18(12):2752-2759.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.009. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622737; PMCID: PMC7153971. 173
130. Ballester V, Rashtak S, Boardman L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 7;22(5):1736-44. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1736. PMID: 26855533; PMCID: PMC4724605.
  131. Zhong JW, Yang SX, Chen RP, Zhou YH, Ye MS, Miao L, Xue ZX, Lu GR. (2019). Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Patients with Stage III Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Medical Science Monitor*. 2019;25:6043-6050.
  132. Yuan H, Dong Q, Zheng B, Hu X, Xu JB, Tu S. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46565-46579. doi: 10.18632/oncotarget.15425. PMID: 28430621; PMCID: PMC5542293.
  133. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, Dimaio MA, Limaye M, Jayachandran P, Koong AC, Kunz PA, Fisher GA, Ford JM, Welton M, Shelton A, Ma L, Arber DA, Pai RK. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol*. 2012 Aug;25(8):1128-39.
  134. Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1041-1049.
  135. Ali Khan U, Fallah M, Sundquist K, Sundquist J, Brenner H, Kharazmi E. Risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: A Swedish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020 Nov 13;17(11):e1003431.
  136. Low EE, Demb J, Liu L, Earles A, Bustamante R, Williams CD, Provenzale D, Kaltenbach T, Gawron AJ, Martinez ME, Gupta S. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):492-501.e7.
  137. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997 Dec;6(12):1007-10.
  138. Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, Lam M, Morris JS, Raghav KPS, Morris VK, Menter D, Broaddus R, Meric-Bernstam F, Hayes-Jordan A, Huh W, Overman MJ, Kopetz S,

- Loree JM. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer*. 2019 Jun 15;125(12):2002-2010. doi: 10.1002/cncr.31994. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30854646; PMCID: PMC6583775.
139. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58:5248–57.
140. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;342:69–77. doi:10.1056/NEJM200001133420201.
141. Ballester V, Rashtak S, Boardman L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(5):1736–44 doi 10.3748/wjg.v22.i5.1736.
142. Teimoorian F, Ranaei M, Tilaki KH, Shirvani JS, Vosough Z. Association of *Helicobacter pylori* Infection With Colon Cancer and Adenomatous Polyps. *Iran J Pathol*. 2018 Summer; 13(3): 325–332.
143. Epplein M, Pawlita M, Michel A, Peek RM Jr, Cai Q, Blot WJ. *Helicobacter pylori* protein-specific antibodies and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Nov;22(11):1964-74.

## 9 EKLER

### EK1 Etik Kurul Kararı



**ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ**  
**TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)**

**Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:**

Erken ve Geç Başlangıçlı Kolorektal Kanseri Tanılı Hastalarda Risk ve Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

**Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):**

Prof. Dr. Arzu Tiftikçi

**Karar:**

**Kabul (Etik olarak uygun) (x)      Revizyon ( )\*      Etik olarak uygun değil ( )\*\***

**Toplantı Tarihi: 14.02.2022**

**Karar Numarası: 2022-02/16**

| Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad                   | İmza | Karara      |                 |
|----------------------------------------------|------|-------------|-----------------|
|                                              |      | Katılıyorum | Katılmıyorum*** |
| Prof. Dr. Murat BAŞ (Başkan)                 |      | (x)         | ( )             |
| Prof. Dr. Ükke KARABACAK (Başkan Yrd.)       |      | (x)         | ( )             |
| Prof. Dr. Yasemin ALANAY                     |      | (x)         | ( )             |
| Prof. Dr. Şeyda TÜRK                         |      | ( )         | ( )             |
| Prof. Dr. A. Yiğit ÇAKIROĞLU                 |      | (x)         | ( )             |
| Doç. Dr. Figen DEMİR                         |      | ( )         | ( )             |
| Doç. Dr. Erman AYTAÇ                         |      | ( )         | ( )             |
| Doç. Dr. Fatih ARTVİNLİ                      |      | (x)         | ( )             |
| Dr. Öğr. Üyesi Sinem Burcu ERDOĞAN           |      | (x)         | ( )             |
| Dr. Öğr. Üyesi Zekiye Kübra YILMAZ           |      | (x)         | ( )             |
| Dr. Öğr. Üyesi Ceren Gülser İLİKAN RASİMOĞLU |      | (x)         | ( )             |
| Dr. Öğr. Üyesi Nazlı KESKİN TOKLU            |      | (x)         | ( )             |
| Melisnaz ÇOLAK                               |      | ( )         | ( )             |