

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ BÖLGESİNDEKİ GENÇ YAŞ ve İLERİ YAŞ SPORADİK KOLOREKTAL
ADENOKARSİNOMLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Klinik Bulgular, Prognoz ve Prognozu Belirleyen Faktörler

Dr.Emre GÖNÜLLÜ

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Uzmanlık Tezi**

2005

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ BÖLGESİNDEKİ GENÇ YAŞ ve İLERİ YAŞ SPORADİK KOLOREKTAL
ADENOKARSİNOMLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Klinik Bulgular, Prognoz ve Prognozu Belirleyen Faktörler

Dr.Emre GÖNÜLLÜ

Genel CERRAHİ A.D.

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet ALPONAT

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Mustafa DÜLGER

SAYI: AEK 195/43

Proje No: 87

2005

TEŐEKKÜR

Asistanlığım ve tezım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocam, tez danıőmanım Prof. Dr. Ahmet ALPONAT'a

Genel Cerrahi A.D. değerli hocaları; Prof. Dr. Mustafa DÜLGER'e, Prof. Dr. Ođuz ÖZBAY'a, Prof. Dr. Zafer UTKAN'a, Prof. Dr. Zafer CANTÜRK'e, Doç. Dr. Nuri GÖNÜLLÜ'ye, Doç. Dr. Anıl ÇUBUKÇU'ya, Doç. Dr. Ođuzhan BÜYÜKGEBİZ'e, Yrd. Doç. Dr. Erdem OKAY'a, Yrd. Doç. Dr. Oktay YİRMİBEŐOđLU'na, tezım sırasında istatistik bilgisinden yararlandığım Yrd. Doç. Dr. Cavit IŐIK YAVUZ'a, Patoloji A.D.'dan Doç. Dr. Yeőim SALİHA GÜRBÜZ'e

Onlarla birlikte olmaktan her zaman mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma, hastalara ulaőmamda bana yardımcı olan Dr. Recayi ÇAPOđLU ve Dr. Çağrı TİRYAKİ'ye , anlayıőlı ve ilgili aileme, sevgili eőim Emel GÖNÜLLÜ'ye

Teőekkür Ederim

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<i>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</i>	iii
<i>Şekiller Dizini</i>	iv
<i>Tablo Dizini</i>	v
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kolorektal kanserlerin etyolojisi	2
2.2 Kolorektal kanserlerin lokalizasyonu	4
2.3 Kolorektal kanserlerin semptomları	4
2.4 Kolorektal kanserler için teşhis araçları	5
2.5 Kolorektal kanserlerin evrenmesi ve prognozu	6
2.6 Kolorektal kanserlerin tedavisi	7
2.7 Kolorektal kanserlerin prognozu ve tümör yinelemesi	8
3. GİRİŞ	11
4. HASTALAR ve YÖNTEM	12
5. BULGULAR	14
6. TARTIŞMA	22
7. SONUÇLAR	28
8. ÖZET	30
9. ABSTRACT	31
10. KAYNAKLAR	32

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

KRK	Kolorektal Kanser
FAP	Ailesel Adenomatöz Polipozis
HNPCC	Hereditör non polipozis kolon kanseri
GGK	Dışkıda Gizli kan
ÇKBE	Çift kontrastlı baryum enema
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
CEA	Karsinoembriojenik antijen
UICC	International Union Against Cancer
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ICD-9	International Classification of Diseases
ACSG	American Cancer Society Guidelines

ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Şekil Alt Yazısı	Sayfa
1	Kolorektal mukozanın malign transformasyonunda rol oynayan genetik olaylar	3



TABLO DİZİNİ

Tablo	Tablo Üst Yazısı	Sayfa
1	KRK'lerin tarama ve takibi için kılavuz (American Cancer Society Guidelines).	5
2	1997 yılında güncelleştirilen AJCC/UICC TNM Evreleme sistemi	7
3	Elli yaş altı ve üstü hastaların cinsiyete göre dağılımı	14
4	50 yaş altındaki ve 50 yaş üstündeki hastaların başvuru şikayetleri, tümörün lokalizasyonu, klinik evresi	15
5	Hastaların başvuru sırasındaki CEA seviyeleri.	16
6	50 yaş üzerindeki ve altındaki hasta gruplarında yapılan ameliyatlarda	17
7	Hastalarda görülen ameliyat sonrası komplikasyonlar	17
8	Tümörün histopatolojik özellikleri.	19
9	Tümör diferansiyasyonu ile evreler arasındaki ilişki.	20
10	Evrelere göre uzak/lokorejyonel tümör yinelenmesi	21
11	Elli yaş altı ve üstü gruplarda evrelere göre dağılım ve sağ kalım	21

1. AMAÇ ve KAPSAM

Kolorektal kanserli (KRK) olguların % 90' dan fazlası elli yaş üzerindedir. Genellikle literatürde genç yaş kolorektal kanseri tanımlaması için 40 yaş ve altı sınır olarak kabul edilirken 41-50 yaş arasında da anlamlı sayıda olgu birikmesi nedeniyle sınırı elli yaş ve altı olarak belirleyen çalışmalarda vardır. Kliniğimiz, Kocaeli ili merkez Devlet Hastanesi ve SSK hastanelerinde tedavi edilmiş olan toplam 250 kolorektal kanser hastasının sınırlı sayıda parametreye dayanan retrospektif ön incelemesinde 40 yaşın altındaki hastaların tüm hasta grubunun % 12' sini oluşturduğu saptanmıştır. Yaş sınırı 50 olarak alındığında ise bu oran % 24' e ulaşmaktadır. Bu oranlar Batı dünyasından gelen oranların yaklaşık 3-5 katı kadardır. Bu çalışmada ise başka merkezlerde tedavi edilen hastaların bilgilerine sağlıklı olarak ulaşmanın güçlüklerinden dolayı sadece kliniğimizde KRK nedeniyle ameliyat edilen hastalar dikkate alındı.

Genç yaş KRK' li hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülmektedir ve buna gerekçe olarak da geç teşhis, daha agresif tümör histolojisi gösterilmektedir. Buna karşın bazı araştırmacılar ise genç yaş tümörleri ile yaşlılarda rastlanan kolorektal kanserlerin prognozunda bir fark olmadığını, kritik noktanın riskli genç yaş olguları belirleyerek bunları sıkı takip etmek ve teşhiste gecikmenin önlenmesi olduğu vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada Kocaeli ili ve çevresinde teşhisi konularak hastanemize tedavi için yollanan KRK' li hastalardan elli yaş ve altında olanların prognoza etki edebilecek özellikler açısından elli yaş üstündeki hastalardan farklılık gösterip göstermediğinin araştırılması hedeflendi.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 2001 Ocak-2005 Eylül tarihleri arasında ameliyat edilmiş KRK' li tüm hasta bilgileri prospektif olarak kayıt altına alınarak ameliyat sonrası takipleri periyodik şekilde yapıldı. Çalışma grubu olarak elli yaş ve altındaki hastalar belirlendi ve bu gruptaki hastalar elli yaş üstündeki hastalarla karşılaştırıldı. Sadece sporadik geliştiği düşünülen KRK olguları değerlendirmeye alındı.

2. GENEL BİLGİLER

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda tüm kanserler içerisinde KRK erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü

sırada görüldüğü saptanmıştır (1). Bazı ülkelerde ise her iki cinste de ilk sırada görülebilmektedir (2). Tüm yaşam boyunca bir kişide KRK gelişme ihtimali %6 olarak saptanmıştır. Yaşla beraber görülme ihtimali artmaktadır. Risk sanayileşmiş ülkelerde daha fazladır. Doğu Avrupa, Asya, Afrika, Güney Amerika'da ise daha düşük oranda görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ne göç eden Japonlar, İsrail'e göç eden Asyalı Yahudiler, Avustralya'ya göç eden Doğu Avrupalılar incelendiğinde, bu kişilerde KRK görülme sıklığı göç ettikleri toplumdaki düzeye çıkmaktadır. Bu da diyet ve çevresel faktörlerin KRK gelişiminde nasıl önemli bir pay sahibi olduğunu göstermektedir (1).

2.1 Kolorektal kanserlerin etyolojisi

KRK olgularının %65-85' i sporadiktir. Olguların %10-30' unda ailevi yük sorumlu tutulurken %5 olguda ise familiyal adenomatöz polipozis (FAP), herediter non polipozis kolon kanseri (HNPCC) gibi herediter hastalıklar, %1' den az olguda ise ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıkları ve diğer nadir sendromlar hazırlayıcı faktör olarak göze çarpmaktadır (1).

Hazırlayıcı faktör ne olursa olsun KRK' lerin büyük çoğunluğu adenomatöz poliplerden gelişmektedir. Bu yüzden tüm populasyonda bağırsak kanserinin en sık premalign fenotipi poliptir. Kolonda polip saptandığı zaman diğer tüm kolorektal mukozanın incelenmesi ve polipektomi sonrasında düzenli takip gerekmektedir. Ayrıca sporadik KRK saptanıp tedavi edilen hastalar senkron (%2-6) yada metakron (%2) kanser yönünden risk altındadırlar. Dolayısıyla bu hastalar rutin endoskopik incelemeye alınmalıdırlar. Ulusal polip çalışması endoskopik polipektomi uygulanan adenomlu hastalarda, uygulanmayanlara göre daha düşük oranla KRK geliştiğini göstermiştir (4). Bu çalışma kolorektal adenomdan adenokarsinom gelişimini etkili bir biçimde ortaya koymuştur. Normal kolorektal mukozadan adenom gelişmesi ve bu adenomda malign değişimin oluşmasında rol oynayan genetik olaylar açığa kavuşmuştur (Şekil 1).

gelişme riski kolitin saptandığı ilk 10 yıl göreceli olarak daha düşük olup, sonraki her yıl için biriken tarzda olmak üzere %1-2' dir. Ek olarak hastalığın seyri boyunca kolonik tutulumun uzunluğu ve hastalığın şiddeti ile orantılı olarak kanser gelişim riski artmaktadır (7). Crohn hastalığı da bağırsak kanseri için predispozan olarak saptanmıştır. Risk yaşla beraber artmaktadır.

2.2 Kolorektal kanserlerin lokalizasyonu

KRK en sık bağırsağın distalinde görülür. Ancak rektal muayene ve rijid proktosigmoidoskopi ile KRK' lerin %75'inin tespit edilebileceğini söyleyen kural artık geçerliliğini korumamaktadır. Tüm poliplerin ancak %25'ine rijit proktoskop ile ulaşılabilirken, 60 cm uzunluğunda bir flexibel sigmoidoskop ile %60'ına ulaşılabilir. Orandaki bu değişikliğin nedenini açıklayabilecek tatmin edici bir açıklama bulunmamakla birlikte bir kaç olasılık vardır: Öncelikle endoskopik tekniklerin gelişmesiyle sağ kolon daha ulaşılabilir olmuştur ve çift kontrast baryumlu tetkiklerle önceden daha zor tanı konulan sağ kolon yerleşimli lezyonlar daha kolayca saptanabilmektedir. İkinci bir olasılık ise günümüzde daha çok sayıda çevresel etkenlere maruz kalınmasının sol kolon tümöründen çok sağ kolon tümöründe ki artışa neden olabileceğidir (1).

2.3 Kolorektal kanserlerin semptomları

Tümörün kolondaki yerleşim yerine bağlı olarak yol açtığı semptomlar değişmektedir. Rektum ve rektosigmoid bölgede yerleşen tümörlerde sıklık sırasıyla; Rektal kanama, konstipasyon, tenesmus, diyare ve karın ağrısı görülür. Rektum tümürlü hastaların bir kısmında tanı konulmadan önce rektal kanamanın bir yıla yakın süredir olduğu anamnezi alınmaktadır. Tanıdaki bu gecikmenin nedeni hastanın ihmali olabildiği gibi klinisyenin hatasına da bağlı olabilir. Hatta ameliyat öncesi eksik değerlendirme nedeniyle hemoroidektomi yapılması ve şikayetlerin geçmemesi sonucu rektal tümörün saptanması iyi bilinen bir senaryodur. Bunun nedeni rektal kansere bağlı kanamanın hemoroidlere bağlı olduğunun düşünülüp, tedavinin buna göre düzenlenmesidir. Bu nedenle 40 yaş üzerinde rektal kanama nedeni ile başvuran hastalar hemoroid tedavisi verilmeden önce veya sonra mutlaka kolon kanseri yönünden araştırılmalı, hemoroid tedavi edildikten sonra rektal kanama tamamen kesilene kadar hasta takip edilmelidir. Sol kolon tümörlerinde; karın ağrısı, rektal kanama, konstipasyon, mide bulantısı, kusma görülür. Sağ kolon tümörlerinde ise sırasıyla karın ağrısı, halsizlik, melena, bulantı ve abdominal kitle görülür.

2.4 Kolorektal kanserler için teşhis araçları

“The American Cancer Society” 1997 yılında hangi tetkiklerin kime ve ne zaman yapılacağı hakkında önerilerde bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. KRK’ lerin tarama ve takibi için kılavuz (ACSG).

	İşlem	Başlama Yaşı	Aralık
Az Riskli Grup	GGK,	50 yaş	GGK* ve sigmoidoskopi 5
Yaş ≥ 50	Sigmoidoskopi ya da kolonoskopi		yılda bir kez ÇKBE** 5-10 yılda bir Kolonoskopi 10 yılda bir kez
Orta Risk			
Eski adenomatöz polip	Kolonoskopi ya da ÇKBE	Tanı anında	Her 3 yılda 1 kez
Eski kanser		Postop1. yılda	
Ailede 60 yaşın altında görülen kanser hikayesi		40 Yaşında	
Yüksek Risk			
Ailesel Polipozis	Endoskopi	Puberte	Her 1-2 yılda bir kez
HNPCC***	Kolonoskopi	21 Yaşında	
İBH****	Kolonoskopi	Tanıdan 10 yıl sonra	

*: Dışkıda gizli kan, **: Çift kontrastlı baryum enema, ***: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser, ****: İnflamatuvar barsak hastalığı.

Hastada görülen semptomlara bağlı olarak rutin rektal muayene ile beraber dışkıda gizli kan testi, proktosigmoidoskopi ya da kolonoskopi, çift kontrastlı lavman opak ile kolon grafisi yapılmalıdır. Karsinoembriojenik antijen (CEA) solid tümör belirteçlerinin prototipi olarak görülmektedir. CEA ve diğer deneysel tümör belirteçleri tümör spesifik olmamaları, yanlış pozitiflik ve negatifliklerinin olması nedeni ile kanser taramasında kullanılmaları uygun değildir. Ancak tümörün rezeksiyonu sonrasında hem rezeksiyonun etkinliğini hem de tümör yinelemesi olup olmadığını tespit etmek için kullanılırlar. CEA seviyesi tümörün rezeksiyonundan önce çalışılmışsa, nodal tutulumu olan hastalarda ek bir prognostik faktör

olarak kullanılabilir. Ameliyat sonrası dönemde çalışılan CEA değerleri, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde anlamlıdır. Tümör rezeksiyonunun tam olup olmadığı hakkında bilgi verir. Ameliyat öncesi dönemde yükselmiş olan CEA değeri postoperatif 3. haftaya kadar düşmüyorsa, ya rezeksiyon tam olarak yapılamamıştır, ya da gizli bir metastaz vardır. Ameliyat sonrası dönemde düşen CEA seviyesinin yükselme eğiliminde olması tümör yinelemesinin habercisi olabilir.

2.5 Kolorektal kanserlerin evrelenmesi ve prognozu

Dukes tarafından 1932 yılında ve UICC tarafından 1978 yılında tanımlanan evreleme sistemleri günümüze kadar modifiye edilmiştir. Dukes evrelemesinde esas olarak tümörün submukozaya sınırlı olması (A), submukozayı aşması (B), duvar tutulumunun seviyesine bakılmaksızın lenf düğümü tutulumu olması (C) ve uzak metastaz olması (D) evresi olarak tanımlanmaktadır. TNM sınıflamasında ise bağırsak duvarındaki tümör invazyonunun seviyesi (T), lenf nodu tutulumu (N) ve metastazın (M) olup olmadığı esas alınmıştır. AJCC/UICC TNM evreleme sistemi 1997 yılında güncelleştirilmiştir (Tablo 2).

KRK' in tedavisi cerrahidir. Hastalığın evresi ve lokalizasyonuna göre bazı olgularda sadece ameliyat sonrası, bazı olgularda ise hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası kemoterapi ve radyoterapi verilir. Rezeksiyon planı tümörün lokalizasyonuna göre yapılır.

Tablo 2. 1997 yılında güncelleştirilen AJCC/UICC TNM Evreleme sistemi

Kolorektal kanserlerde TNM ve Dukes Sınıflaması, evreleme				
AJCC/UICC				Dukes
Evre 0	Tis	N0	M0	A
Evre I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	A
Evre II	T3	N0	M0	B
	T4	N0	M0	B
Evre 3	Herhangi bir T	N1	M0	C
	Herhangi bir T	N2	M0	C
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	

2.6 Kolorektal kanserlerin tedavisi

Kolonun sağ yarısına yerleşen tümörler için sağ, sol yarısına yerleşenler için sol hemikolektomi, sigmoid kolona yerleşenler için segmenter sigmoid kolon rezeksiyonu yapılır. Rektumun üst 2/3' üne yerleşen tümörlerde ameliyat tipi anterior yada low anterior rezeksiyondur. Rektumun distal 1/3'ünde yerleşen tümörlerde ise sfinkter korunamaz ve abdominoperineal rezeksiyon yapılır. Staplerlar ile orta ve distal rektum yerleşimli tümörlerde low anterior rezeksiyon yapma imkanı doğmuştur. Rektum tümörlerinde rezeksiyon yapılırken sağlam cerrahi sınırın ne kadar olması gerektiği hakkında çeşitli fikirler vardır. Cerrah ve patolog tarafından tanımlanacak olan tümörsüz 1 cm' lik distal sınırın, rektal kanserin yayılabileceği distal intramural lenfatikleri içermek için yeterli olacağını gösterilmiştir (8). Ancak tümör barsak duvarı boyunca yayılmanın yanısıra radial olarak yayılabilir. Bu nedenle distal sınırın yeterli olmasının yanı sıra mezorektal fasyanın da bütünlüğü bozulmamalıdır (9). Rektal kanser ameliyatlarında uygulanan cerrahi tekniğin kalitesi, lokal/bölgesel yineleme yönünden önemli role sahiptir. Elle kör diseksiyon sonrası lokal yineleme oranı %35'e kadar çıkmaktayken, mezorektal eksizyon sonrası %5-10 arasında değişmektedir (10-12). Dikkatli mezorektal eksizyon sonrası yineleme oranlarının düşük olması, evre II/III rektum kanserlerinde rutin adjuvan radyoterapinin gerekli olmayabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın lokal ileri tümörlerde rutin kısa dönem preoperatif radyoterapiyle lokorejiyonel yinelemenin %2 düzeylerine inebileceği de bildirilmektedir (13).

Kolon kanseri olduğunu öğrenen hastaların korktuklarının aksine ancak %5'den daha az bir hasta grubunda kalıcı kolostomi açılması gerekmektedir. Bazı çalışma grupları distal rektum lokalizasyonlu yüzeysel adenokarsinomlarda, transanal, transkoksigeal ve transsfinkterik yaklaşımla lokal rezeksiyon teknikleri uygulamakta ve T2 yada erken T3 olan olgulara adjuvant radyoterapi ve kemoterapi vermektedirler. Bu çalışmalar hayatta kalım süresini değiştirmeden sfinkterin korunmasının mümkün olabileceğini düşündürmektedir (14). Lokal eksizyon yapılabilmesi için kitlenin 4 cm'den küçük olması, rektum duvarının %40'ından azını tutmuş olması, anal kanaldan en fazla 6 cm uzaklıkta olması, evresinin T1 ya da T2 olması, iyi ya da orta derecede diferansiye olması, vasküler ya da lenfatik invazyonun olmaması, preoperatif yapılan ultrasonografide ya da manyetik rezonans görüntüleme nodal tutulumunun olmaması gerekmektedir. Bu ilkelere bağlı kalındığında, abdominoperineal rezeksiyonla karşılaştırıldığında kabul edilebilir oranlarda lokal yineleme oranları görülmektedir (1).

Ameliyat sonrası kemoterapi, invaziv tümörü olan vakalarda ya da lenf nodu metastazı olan hastalarda önerilmektedir. Kolon kanserlerinde retroperitoneuma invazyon yoksa, ince barsak mukoza hasarına neden olmamak için ameliyat sonrası dönemde radyoterapi verilmemektedir. Rektum kanserlerinde ise radyoterapi lokal yinelemeyi azaltacağı ve ameliyat sonrası hastalısız yaşam süresini uzatacağı için verilmelidir. Rektum kanserinde ameliyat öncesi dönemde radyoterapi verilerek hastaların %70'inde tümör kitlesi küçültülebilmekte, duvar invazyonu ve lenf nodu tutulumu geriletilebilmektedir (1). Kemoterapi verilsin yada verilmesin rektal muayenede fikse yada büyük kitlesi olan hastalar ameliyat öncesi radyoterapiden fayda görürler. Sonraki takiplerinde bu hastalar 45 Gy 'e yanıt verilerse, muayenede kitle mobil hale gelmişse rezeksiyon yapılabilir. Bu hastaların ameliyat sonrası dönemde 4-6 kür ek sistemik 5-Fluorouracil ağırlıklı kemoterapi almaları önerilmektedir.

2.7 Kolorektal kanserlerin prognozu ve tümör yinelemesi

KRK'in prognozu tanı sırasında hastalığın evresine, histolojik diferansiyasyonuna, damar (venöz, lenfatik) ve sinir invazyonuna ve tümörün rezeksiyon sınırına uzaklığına bağlı olarak değişir. Bunun dışında, moleküler genetik belirteçleriyle tümörün yineleme riskinin fazla olduğu hasta grupları tanımlanmakta ve dolayısıyla daha etkin bir adjuvan tedavinin verilmesini sağlanabilmektedir (15,16). Ayrıca, primer tümör üzerinde, belirli bölgelere metastaz yapma açısından predispozisyon oluşturan hücre grupları tanımlanmıştır (17,18). Diğer solid tümörlere zıt olarak KRK' de prognoz, primer tümöral kitlenin boyutu ile ilişkili olmamakla beraber belki bir ters orantı da söz konusu olabilir (19).

Ameliyatın küratif olması halinde 5 yıllık sağ kalım oranları evre I için %90, evre II için %80, evre III için %60 ve evre IV için %10 civarında bildirilmektedir (1). Geleneksel cerrahi yöntemleri uygulandığında rezektabl tümörü olan hastalardan kolon kanseri olanların %50'si, rektum kanserleri olanların %45'i 5. yıl sonunda hayatta olacaklardır (20). Son 40 yılda bu beklenen hayatta kalım oranları değişmemiştir. Bazı çalışmalarda, yüksek riskli rektal kanser olgularında, yeterli cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi ile beraber kemoterapi verilmesi ile hastalısız sağ kalım süresinin uzatılabileceği gösterilmiştir.

Tümör yinelemesi oranları, tutulan lenf nodu sayısı ve serozal penetrasyon ile doğru orantılıdır. Metastazın klinik olarak saptanmasından sonraki ortalama sağ kalım süresi 6-8 aydır (1). Bununla beraber az sayıda KRK' li hasta üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, izole akciğer yada karaciğer metastazı varsa tedaviye yanıt ne olursa olsun sağ kalım süresinin uzun olduğu belirtilmektedir. Eğer tanı sırasında hastada sadece tek organ metastazı var ve organda

disfonksiyon yoksa, bu hastaya tedavi uygulanmadığı takdirde sağ kalım süresi 2-3 yıl arasında değişebilir (21).

KRK' li hastalarda küratif rezeksiyon sonrası tümör yinelemeleri %80 oranda ilk 3 yıl içinde olmaktadır. Bu nedenle takip planında ilk 3 yıl içindeki kontroller arası daha kısa olmalıdır. Takip sırasında saptanan rezektabl karaciğer ve akciğer metastazları, anastomoz hattında tümör yinelemeleri, izole bölgesel yinelemeler tekrar rezeksiyondan fayda görmektedirler. Avustralya'da yapılan bir prospektif, randomize çalışmada KRK nedeniyle küratif rezeksiyon yapılan hastalarda rutin izlem ile (hikaye ve fizik muayene 2 yıla kadar her 3 ayda bir, sonrasında 5 yıla kadar 6 ayda 1 kez) daha yoğun takip (rutin takibe ek olarak yıllık kolonoskopi, bilgisayarlı tomografi ve akciğer grafisi) karşılaştırılmış ve uygulanan bu sıkı takip yöntemi ile hayatta kalım oranının değişmediği görülmüştür (22). Buna karşın yoğun takip taraftarlarına göre eğer bir hastada tümör yinelemesi saptandığında tekrar ameliyat düşünülecekse, 2-3 yıla kadar her 3 ayda 1 kez serum CEA seviyesine bakılması gerekir. Rutin karaciğer fonksiyon testlerinin, dışkıda gizli kan testinin, bilgisayarlı tomografinin, akciğer grafisinin takipte kullanımının, KRK yinelemesinde, hayatta kalımı değiştirmediğinden kullanılması önerilmemektedir. Takip sırasında hastanın fizik muayenesinde veya hastayı doktora getiren şikayetlerde şüphe uyandıran bir bulgu varsa, uygun ileri tetkikler yapılabilir (23).

3. GİRİŞ

Kolorektal kanserlerin ancak %10' dan az bir kısmı elli yaş altında ortaya çıkar. Olasılık 40 yaş altında % 2-8 ve 30 yaş altında ise % 1' den azdır. (24). Singapur' da yapılan bir çalışmada 40 yaş altı tümör oranı familiyal polipozis ve ülseratif kolit dışlandığında %3 civarında bildirilmiştir (2). Buna karşın Mısır ve Suudi Arabistan'dan % 35 gibi Batı dünyasına göre çok daha yüksek oranlar bildirilmektedir (25). Bu yüksek oranlara gerekçe olarak genç jenerasyonda beslenme şeklinin değişmesi ve endüstriyel çevre koşullarına daha fazla maruz kalmak gösterilmektedir. Literatürde ülkemizden tek bir çalışma göze çarpmaktadır. Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesinden Zorluoğlu ve ark., Bursa ve çevresinden kendilerine gelen KRK' li hastalardan %20' sinin 45 yaş altında olduğunu belirtmektedirler (26). Bizim hasta grubumuzda da bilgilerine tam ulaşılarak çalışmaya alınan hastaların %23.5' ini elli yaş ve altı hastalar oluşturmaktadır.

Bir çok çalışma bu genç grup hastanın daha kötü prognoza sahip olduğunu bildirmektedir ve buna gerekçe olarak da geç teşhis, daha agresif tümör histolojisini göstermektedirler (27-31). Buna karşın bazı çalışmalarda da genç yaş tümörleri ile yaşlılarda rastlanan kolorektal kanserlerin prognozunda bir fark olmadığı, kritik noktanın riskli genç yaş olguları belirleyerek bunları sıkı takip etmek ve teşhiste gecikmenin önlenmesi olduğu vurgulanmaktadır (2,32,33).

Bu çalışmada Kocaeli ili ve çevresinde teşhisi konularak hastanemize tedavi için yollanan KRK' li hastalardan elli yaş ve altında olanların prognoza etki edebilecek özellikler açısından elli yaş üstündeki hastalardan farklılık gösterip göstermediğinin araştırılması hedeflendi.

4. HASTALAR ve YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 2001 Ocak-2005 Eylül tarihleri arasında ameliyat edilmiş KRK' li tüm hasta bilgileri prospektif olarak kayıt altına alınarak ameliyat sonrası takipleri periyodik şekilde yapıldı. 1999 Ağustos depremi öncesi hasta dosyalarının retrospektif olarak çalışmaya katılması planlandı. Ancak kayıp veri sayısının çok olması nedeniyle çalışmanın hassasiyetinin bozulabileceği kaygısıyla bu döneme ait hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubu olarak elli yaş ve altındaki hastalar belirlendi ve bu gruptaki hastalar elli yaş üstündeki hastalarla karşılaştırıldı. Sadece sporadik geliştiği düşünülen tümör olguları değerlendirmeye alındı.

Cinsiyet, teşhis esnasındaki yaş, aile hikayesi gibi demografik bilgiler, semptomlar (rektal kanama, dışkılama alışkanlığında değişiklik, karın ağrısı, obstrüksiyon işaretleri) semptomların süresi, muayene bulguları gibi klinik bilgiler kayıt edilerek klinik evreleme yapıldı. Tümör lokalizasyonu "Hastalıkların Uluslar arası Sınıflandırılma sisteminin (International Classification of Diseases)" 9. revizyonu (ICD-9) esas alınarak sağ kolon (apendiks, çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolon), sol kolon (splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon) ve rektum (rektosigmoid köşe ve rektal ampulla) olarak belirlendi. Anal kanser olguları çalışma dışı bırakıldı. Hastalar kolon ve rektum kanserlerinde kullanılan American Joint Committee on Cancer TNM evreleme sistemine göre evrelendi.

Radyolojik evreleme; tüm hastalarda Bilgisayarlı Tomografi yada Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemi kullanılarak uzak metastaz, tümörün büyüklüğü, lokal yayılımı ve patolojik boyutlu lenf nodu olup olmadığı dikkate alınarak yapıldı. Ameliyat bulguları ve buna göre yapılan peroperatif evreleme ekipteki kıdemli cerrahın ifadesine göre yapıldı. Ayrıca ameliyat sonrası erken döneme ait morbidite ve mortalite kaydedildi. Patolojik incelemede; tümör subgrubu, lenfatik, venöz, perinöral invazyon gibi mikroskopik bulgular, tümörün büyüklüğü, duvar katmanlarının tutulumu (T), lenf nodu tutulumu (N) dikkate alındı ve bu verilere göre de patolojik evreleme yapıldı. Histolojik olarak sadece adenokarsinom olguları dikkate alınırken karsinoid, yassı epitel hücreli tümör gibi nadir histolojisi olan olgular çalışma grubuna dahil edilmedi.

Uzun dönemde hastalığın klinik takibi ve sağ kalımın takibinde, hastalar ilk iki yılda her üç ayda bir daha sonra beşinci yıla kadar altı ayda bir laboratuvar (karaciğer fonksiyon testleri, CEA, Hemogram) ve klinik muayene ile ayrıca ilk iki yılda iki kez, sonraki üç yılda ise yılda bir kez kolonoskopi ile yapıldı.

Yaşam istatistikleri yapılarak elli yaş altı ve üstü hasta gruplarında sağ kalımda farklılık olup olmadığı incelendi. Cerrahi tedavi, R0 rezeksiyon (rezeksiyon sınırında mikroskopik düzeyde dahi tümör bırakmadan) yapılan olgularda küratif olarak değerlendirildi. Rejiyonel tümör yinelemeleri; anastomoz hattında ve tümör yatağında olarak değerlendirildi. Tümör yinelemesi için risk faktörü olarak ameliyat öncesi semptomlar, teşhisteki gecikme, aile öyküsü, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör evresi, perinöral, lenfatik, venöz invazyon, müsinöz tümör, metastatik tümör, ameliyat tipi, ameliyatın küratif olup olmadığı, adjuvan tedavi alıp almadığı değerlendirilmeye alındı.

İstatistiksel Analizler: Veri takip formları Microsoft Access programı ile hazırlanan bir veri tabanı aracılığı ile bilgisayar ortamına aktarılıp, istatistiksel analizler bu veri tabanının SPSS programına aktarımı ile SPSS for Windows ver. 10.1 kullanılarak gerçekleştirildi. Analizlerde incelenen verinin uygunluğuna göre Ki-Kare Student F ve Mann-Whitney U testi kullanılmış, elde edilen sonuçlar %5 anlamlılık düzeyi ($p < 0.05$) esas alınarak değerlendirildi.

5. BULGULAR

Bu dönem içinde toplam 327 yeni kolorektal adenokarsinom olgusu saptandı. Bunlardan FAP zemininde tümör gelişmiş 3 olgu ve HNPPC olduğu düşünülen 2 olgu çalışma dışında bırakıldı. Kontrole gelmeyen ve bilgilerine tam olarak ulaşılamayan 152 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 170 olgudan 40'ı (%23.5) elli yaş ve altında, 130'u (%76.5) elli yaşın üstünde idi. Elli yaş altındaki grupta ortalama yaş 42.5 (21-50), elli yaş üstündeki grupta ise 64.8 (51-83) idi. Elli yaş altı grubun 23'ü erkek (%57.5), 17'si kadın (%42.5), elli yaş üstü grubun 77'si erkek (%59.2), 53'ü kadındı (%40.8). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 3)

Tablo 3. Elli yaş altı ve üstü hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	≤ 50 yaş (%)	> 50 yaş (%)	Anlamlılık (p)
Erkek	23 (%57.5)	77 (%59.2)	0.846
Kadın	17 (%42.5)	53 (%40.8)	
Toplam	40	130	

Genç hasta grubunda rektal kanama en sık başvuru nedeniydi (%72.5). Dışkılama alışkanlığında değişiklik %47.5, karın ağrısı %32.5 ve obstrüksiyon işaretleri ise %17.5. hastada görüldü. Bu sonuçlar elli yaş üstü grupta sırasıyla %64.6, %43.8, %40.7 ve %21.5 idi ve her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Semptomların süresi de elli yaş altı hastalarda 9.8 ± 13.39 ay ve elli yaş üstü grupta 12.63 ± 24.49 ay olup farklılık anlamlı değildi.

Elli yaş altında ki olgularda tümörlerin %15' i sağ kolon, %27.5' i sol kolon ve %57.5' i rektumda lokalize olurken elli yaş üstü grupta bu dağılım sırasıyla %20.7, %36.9 ve %42.3 oranlarında bulundu. İki grup arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4).

Kliniğimize başvuruları sırasında elli yaş altındaki hastaların 5'i (%12.5) klinik olarak evre I, 23'ü (%57.5) evre II, 8'i (%20) evre III, 4'ü (%10) olarak değerlendirildi. elli yaş üstündeki hastaların ise 12'si (%9.2) evre I, 71'i (%54.6) evre II, 25'i (%19.2) evre III, 22'si (%16.9) evre IV olarak değerlendirildi. Elli yaş üstü ve altı grup başvuru sırasındaki evrelerine göre karşılaştırıldığında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.72) (Tablo 4)

Hastaların başvuru sırasındaki CEA değerleri incelenirken değerler; 3.5 ng/dl altı, 3.5-10 ng/dl arası, 10 ng/dl'den daha yüksek olmak üzere 3 gruba ayrılarak sınıflandırıldı. Elli yaş altı grupta CEA değeri 3.5 ng/dl altında olan 19 hasta (%47.5), 3.5-10 ng/dl arasında 9 hasta (%22.5), 10 ng/dl'den daha yüksek olan 12 hasta (%30) varken, elli yaş üzerindeki hasta grubunda bu değerler sırasıyla 52 (%40), 41 (%31.5), 37 (%28.4) olarak bulundu Elli yaş üstü ve altı hasta grupları başvuru sırasındaki CEA değerlerine göre karşılaştırıldığında aradaki, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 5)

Tablo 4. Elli yaş altındaki ve elli yaş üstündeki hastaların başvuru şikayetleri, tümörün lokalizasyonu, klinik evresi.

Semptomlar	≤ 50 yaş	> 50 yaş	Anlamlılık (p)
Rektal kanama	29 (%72.5)	84 (%64.6)	0.40
Dışkılama alışkanlığında değişiklik	19 (%47.5)	57 (%43.8)	0.74
Karın ağrısı	13 (%32.5)	53 (%40.7)	0.35
Obstrüksiyon işaretleri	7 (%17.5)	28 (%21.5)	0.58
Kilo kaybı	12 (%30)	22 (%16.9)	0.5
Ortalama semptom süresi (ay)	9.8±13.39	12.63±24.49	0.49
Senkron polip varlığı	9	31	0.86
Tümör lokalizasyonu			
Sağ kolon	6 (%15)	27 (%20.7)	0.24
Sol kolon	11 (%27.5)	48 (%36.9)	
Rektum	23 (%57.5)	55 (%42.3)	
Klinik Evre			
I	5 (%12.5)	12 (%9.2)	0.72
II	23 (%57.5)	71 (%54.6)	
III	8 (%20)	25 (%19.2)	
IV	4 (%10)	22 (%16.9)	

Tablo 5. Hastaların başvuru sırasındaki CEA seviyeleri.

CEA seviyesi (ng/dl)			Anlamlılık (p)
< 3.5	19 (%47.5)	52 (%40)	0.53
3.5-10	9 (%22.5)	41 (%31.5)	

> 10	12 (%30)	37 (%28.4)	
------	----------	------------	--

Hastaların tümüne laparotomi yapıldı. Ameliyat edilen elli yaş altı grupta radikal cerrahi 36 hastaya (%90) yapılabilirken elli yaş üstü grupta 110 hastaya (%84.6) yapılabilirdi. Bu farklılık anlamlı değildi ($p=0.603$). Elli yaş ve altı grupta 5 sağ hemikolektomi, 1 transvers kolektomi, 2 segmenter sigmoid kolon rezeksiyonu, 5 anterior ve 12 aşağı anterior rezeksiyonu, 10 abdominoperineal rezeksiyon, 1 total kolektomi, 2 Hartmann operasyonu, 1 lokal eksizyon ve 1 hastaya ise saptırıcı kolostomi açılırken bu grupta hiç sol hemikolektomi yoktu. Elli yaş üstü grupta ise 25 sağ hemikolektomi, 10 sol hemikolektomi, 11 segmenter sigmoid kolon rezeksiyonu, 10 anterior, 32 aşağı anterior rezeksiyon, 23 abdominoperineal rezeksiyon, 3 total kolektomi, 14 Hartmann operasyonu yapılırken 2 hastaya saptırıcı kolostomi açıldı. (Tablo 6)

Radikal cerrahi yapılan 146 hastanın 8'inde ise ek olarak segmenter ince barsak rezeksiyonu, 2'sinde ooforektomi, 5'inde ooforektomi + histerektomi ve 5'inde ise parsiyel sistektomi yapıldı.

Ameliyat sonrası erken dönemde ölüm görülmedi. Erken ameliyat sonrası komplikasyonlar akciğer infeksiyonu (2 hasta), yara yeri infeksiyonu (6 hasta), evisserasyon (11 hasta), anastomoz kaçağı (2 hasta) ve erken ameliyat sonrası ileus (11 hasta) olup elli yaş altı ve üstü gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. (Tablo 7).

Tablo 6. Elli yaş üzerinde ve altında ki hasta gruplarında yapılan ameliyatlara

Ameliyat tipi	Radikal		Paliyatif		Toplam		Toplam
	Sayı	Oran(%)	Sayı	Oran(%)	Sayı	Oran(%)	
	≤ 50	>50	≤ 50	>50	≤ 50	>50	
Sağ hemikolektomi	4	19	1	6	5	25	30

Transvers kolektomi	1	0	0	0	1	0	1
Sol hemikolektomi	0	9	0	1	0	10	10
Sigmoidektomi	2	9	0	2	2	11	13
Anterior rezeksiyon	5	8	0	2	5	10	15
Low ant.rezeksiyon	12	31	0	1	12	32	44
Abdominoperineal rezeksiyon	8	20	2	3	10	23	33
Total kolektomi	1	3	0	0	1	3	4
Saptırıcı kolostomi	0	0	1	2	1	2	3
Hartmann operas.	2	11	0	3	2	14	16
Lokal eksizyon	1	0	0	0	1	0	1
Total	36	110	4	20	40	130	170

Tablo 7. Hastalarda görülen ameliyat sonrası komplikasyonlar

Komplikasyonlar	50 yaş ve altı	50 yaş üstü	Anlamlılık (p)
Akciğer infeksiyonu	0 (%0)	2 (%1.5)	0.58
Yara yeri infeksiyonu	1 (%2.5)	5 (%3.8)	0.57
Eviserasyon	1(%2.5)	10 (%7.6)	0.46
İleus	2 (%5)	9 (%6.9)	0.50
Anastomoz kaçağı	0 (%0)	2 (%1.5)	0.58

Tümörün makroskopik görünümüne bakıldığında elli yaş altında 35 hastada (%87.5) ülseratif, 4 hastada (%10) polipoid, 1 hastada (%2.5) skirröz özellikte, elli yaş üzerindeki hasta grubunda ise 118 hasatada (%90.7) ülseratif, 8 hastada (%6.1) polipoid, 4 hastada (%3.0) skirröz görünümde olduğu saptandı. İki grup tümör makroskopisine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı [p= 0.80(Tablo 8)].

Tümörün yaptığı duvar tutulumuna bakılarak hastalar incelendiğinde elli yaş altı grupta 2 hastada (%5) T1, 2 hastada (%20) T2, 25 hastada (%62.5) T3, 5 hastada (%12.5) T4 tümör saptandı. Elli yaş üzeri grupta ise sırasıyla 4 hastada (%3.07), 18 hastada (%13.84) T2, 89

hastada (%68.46) T3, 19 hastada (%14.61) T4 tümör olduğu görüldü. İki grup tümörün yaptığı duvar tutulumuna göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı [p=0.72 (Tablo 8)].

Elli yaş altındaki grupta tümörün 14 hastada (%35) iyi diferansiye, 24 hastada (%60) orta derecede diferansiye, 2 hastada (%5) kötü diferansiye olduğu görüldü. Elli yaş üzerindeki grupta ise aynı değerler sırası ile 38 (%29.23), 88 (%67.69), 4 (3.07) olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında tümör diferansiyasyonlarına göre anlamlı bir farklılık görülmedi [p=0.63 (Tablo 8)].

Müsinöz karsinom oranı elli yaş altı grupta 9 (%22.5) iken elli yaş üstü grupta 14(%10.76) olarak bulunmuş olup istatistiki olarak farklılık saptanmadı [p=0,058, (Tablo 8)].

Elli yaş altındaki hastaların 5'inde (%12.5) damar invazyonu görülürken sinir invazyonu 1 hastada (%2.5), lenfositik invazyon ise yine 1 hastada (%2.5) görüldü. Elli yaş üzerindeki grupta ise damar invazyonu 10 hastada (%7.69), sinir invazyonu 5 hastada (%3.84), lenfositik invazyon 3 hastada (%2.30) görüldü. İki grup karşılaştırıldığında damar, sinir ya da lenfositik invazyonun görülme sıklığı arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.. [p=0.35, (Tablo 8)].

TNM sistemi esas alınarak yapılan evrelemeye göre elli yaş altı olgularda 7 (% 17.5) Evre I, 14(%35) Evre II, 17(%42.5) Evre III ve 2(%5) Evre IV bulunurken, elli yaş üstü olgularda evrelere göre dağılım sırasıyla 18(%13.8), 59(%45.4), 35(%26.9) ve 18(%13.8) olarak saptandı. Evrelere göre dağılımda farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0.14).

Tablo 8. Tümörün histopatolojik özellikleri.

	≤ 50 yaş (Sayı=....)	> 50 yaş (Sayı=....)	Anlamlılık (p)
Makroskopik tip			
Ülseratif	35 (%87.5)	118 (%90.7)	0.80
Polipoid	4 (%10)	8 (%6.1)	
Skirrö	1 (%2.5)	4 (%3.0)	
Ortalama tümör çapı	4.86±2.23	5.16±2.27	0.46
Duvar tutulumu (T)			
T 1	2 (%5)	4 (%3.07)	0.72
T 2	8 (%20)	18 (%13.8)	
T 3	25 (%62.5)	89 (%68.5)	

T 4	5 (%12.5)	19 (%14.6)	
Differansiyasyon			
İyi	14 (%35)	38 (%29.2)	0.63
Orta	24 (%60)	88 (%67.7)	
Kötü	2 (%5)	4 (%3.07)	
Müsin üretimi	9 (%22.5)	14 (%10.8)	0.058
Damar (venöz, lenfatik) invazyonu	5 (%12.5)	10 (%7.7)	0.35
Sinir invazyonu	1 (%2.5)	5 (%3.8)	1.0
Lenfositik invazyon	1 (%2.5)	3 (%2.3)	1.0
Senkron tümör			
Kolonik	0 (%0)	3 (%2.3)	0.62
Ekstrakolonik	1 (%2.5)	3 (%2.3)	
Metakron tümör			
Kolonik	0	3 (%2.3)	0.38
Ekstrakolonik	0	3 (%2.3)	
Patolojik evre			
I	7 (%17.5)	18 (%13.8)	0.14
II	14 (%35)	59 (%45.4)	
III	17 (%42.5)	35 (%26.9)	
IV	2 (%5)	18 (%13.8)	

Evrelere göre tümör diferansiyasyonu incelendiğinde, iyi-orta derecede diferansiye tümör görülen, elli yaş altındaki hastaların 7'sinin evre I, 13'ünün evre II, 16'sının evre III, 2 sinin ise evre IV'de olduğu görülürken, kötü diferansiye tümörlere bakıldığında elli yaş altındaki hastaların 1'inin evre II, 1'inin evre III 'de olduğu görülmektedir. Elli yaş üzerindeki hasta grubunda ise iyi-orta derecede diferansiye tümörü olan hastaların 17'si evre I, 58'i, evre II, 34'ü evre III, 17'si ise evre IV olarak saptanmıştır. Kötü diferansiye tümörlere bakıldığında her evrede 1'er kötü diferansiye tümörlü hasta olduğu görüldü. Elli yaş altı ve üstündeki hastalar evrelere göre tümör diferansiyasyonuna yönünden incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.27) (Tablo 9).

Tablo 9: Tümör diferansiyasyonu ile evreler arasındaki ilişki.

Diferansiyasyon/ Evre	İyi-orta		Kötü		Müsinöz	
	≤ 50	> 50	≤ 50	> 50	≤ 50	> 50

I	7	17	0	1	2	1
II	13	58	1	1	2	7
III	16	34	1	1	4	5
IV	2	17	0	1	1	1

Ortalama takip süresi elli yaş altı grupta 22.6, elli yaş üzerindeki grupta 24.8 olup, iki grup beraber değerlendirildiğinde ortalama takip süresi 24 aydı (3 ay – 105 ay). Radikal ameliyat yapılan 20 hastada (%11.8) lokorejiyonel, 30 hastada ise (%17.6) uzak organ tümör yinelemesi oldu. Uzak organ tümör yinelemeleri 26 hastada karaciğer ve 4 hastada ise akciğerde görülürken lokorejiyonel yinelemelerin 4 tanesi anastomoz hattında ve 16 tanesi de primer tümör cerrahisinin yapıldığı bölgede gelişti. Yineleme için geçen ortalama süre elli yaş ve altı grup için 18.3 ay (11- 29 ay) iken elli yaş üstü grupta 17 ay (2–48 ay) olup aradaki farklılık anlamlı değildi. Yineleme ile tümör diferansiyasyonu arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmadı [p=0.085, (Tablo 10)].

Tablo 10. Evrelere göre uzak/lokorejiyonel tümör yinelemesi

Evre	Hasta sayısı		Yineleme ≤ 50		Yineleme > 50	
	≤ 50	> 50	Ekstra Kolonik	Kolonik	Ekstra Kolonik	Kolonik
I	7	18	0	0	0	0
II	14	59	1	1	7	5
III	17	35	3	1	3	2
IV	2	18	0	0	1	1
Toplam	40	130	4	2	11	8

Bunun dışında takip edilen hastaların 40 tanesinde adenomatöz polip bulunarak endoskopik olarak çıkarıldı. Tümör yinelemesi görülen hastalardan 2 tanesine metastazektomi, 4 tanesine segmenter kolon rezeksiyonu yapıldı. Evrelere göre lokorejiyonel tümör yinelemesi elli yaş altı ve üstü gruplar arasında farklılık göstermedi (p=0,8). Tümör yinelemesi saptanan hastalarda median sağ kalım süresi 11 ay (1–48 ay) idi. Tekrar

rezeksiyon yapılabilen 6 Hastanın 5 tanesinde median yaşam süresi 24 ay (16- 48 ay) olurken kalan 1 hasta ilk yıl içinde öldü.

Evrelere göre elli yaş ve altındaki grupta (ortalama 24 aylık takipte) sağ kalım; Evre I için %100, Evre II için %85.7, Evre III için %100 ve Evre IV için %100 idi. Elli yaş üstündeki grupta aynı değerler sırasıyla %94.4, %94.9, %94.2 ve %72.2 olarak saptandı. (Tablo 11)

Tablo 11. Elli yaş altı ve üstü gruplarda evrelere göre dağılım ve sağ kalım

Evre	Hasta sayısı (%) [ortalama takip süresi (ay)]		Ölüm (%)		Teşhiste gecikme (ortalama \pm SD) ay	
	≤ 50	> 50	≤ 50	> 50	≤ 50	> 50
I	7 (%17.5) [20/5-31]	18 (%13.8) [30/4-88]	0	1	17	15
II	14 (%35) [22/6-55]	59 (%45.4) [23/3-65]	2	3	6	11
III	17 (%42.5) [26/4-60]	35 (%26.9) [18/1-105]	0	2	11	8
IV	2 (%5) [8/3-12]	18 (%13.8) [10/1-30]	0	5	3	25

6. TARTIŞMA

Genç yaş kolon tümörü oranları Batı dünyasında yaklaşık %5 civarında olmakla beraber dünyanın bazı bölgelerinde daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Soliman ve ark. Mısır' da dört büyük merkezde topladıkları 1600 olguluk seride 40 yaş altı tümörlerin tüm grubun %36'sını, elli yaş altı tümörlerin ise %60'ını oluşturduğunu, genç grupta tümör evrelerine göre dağılımın yaşlılardan farkı olmamakla beraber müsinöz adenokarsinomların gençlerde görülme sıklığının yaşlılara göre üç kat daha fazla olduğunu saptamışlardır (25). Bu oranlar Batı dünyasında verilenlerden yaklaşık beş kat fazladır. Ayrıca bu çalışmada erkek/kadın oranı 1.3 olarak Batı dünyasının oranlarından anlamlı olarak fazla saptanmış ve bunun erkeklerin daha fazla çalışma ortamında olup, kanserojenlere daha fazla maruz kalmalarından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Genç olguların yarısında tümör rektum kaynaklı iken Batı kaynaklı raporlarda rektum kaynaklı tümörler olguların 1/3'ünü oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda tüm hastaların 40'ının (%23.5) elli yaş ve altında, 10'unun (%5.9) 40 yaş ve altında olduğu görüldü. Erkek/Kadın oranı 7/10 olup fark anlamlı değildi. Rektum kaynaklı

tümörler tüm grubun %57.5'ini oluşturmaktaydı. Tüm hastalarda çalıştığı iş kolu ve beslenme şekli gibi tümör gelişimine neden olabilecek faktörler sorgulanarak özellikle genç yaş grubunda öne çıkan bir unsur olup olmadığı araştırılmak istendi. Ancak hasta sayısı az olduğu için anlam ifade edebilecek bir sonuca ulaşmanın zor olacağına karar verildi ve bu konu hakkında yorum daha sonraki daha çok hasta içeren çalışmalara bırakıldı.

Genç yaş grubunda KRK'lerin yüksek oranda bildirilmesi bu merkezlerin tersiyer referans merkezi olmasından kaynaklanabilir. Ancak bu özellikte olmayan merkezlerden de yüksek oranlar bildirilmeye başlanmıştır (34). Diyet ve yaşam biçimi gibi faktörlerin değişmesi ve bu yaş grubunda tarama testlerinin rutinde kullanılmaması gibi nedenlerle oran gerçekten artıyor olabilir. Dolayısıyla bu grupta yüksek radikal rezeksiyon şansını yakalamak; teşhiste gecikmeyi önlemek için şüpheli olmak, özellikle predispozan faktörleri ve KRK açısından aile anamnezi olan yüksek riskli grubu taramaya almak ile mümkündür. Zira genç yaş tümörleri irdelendiğinde bu grubun yaklaşık %20'inde predispozan faktörlerin olduğu görülmektedir (35).

Genç yaş KRK'lerin büyük kısmı sporadiktir. Genetik bazda ele alındığında bu grupta meydana gelen genetik hasar sonucu oluşan mikrosatellit instabilitenin dış etkenlerle meydana geldiği söylenebilir. Bu yorumu desteleyecek diğer bir bulguda sporadik genç yaş tümörlerinde yüksek oranda "mismatch repair gene" inaktivasyonu ile sonuçlanacak mutasyonunun gösterilmiş olmasıdır (27). Bu tür epigenetik hatta genetik değişiklikler genellikle çevre faktörlerinden kaynaklanır. Dolayısıyla, muhtemelen değişen diyet alışkanlıkları ve endüstri kaynaklı bilinmeyen çevre faktörlerine maruz kalma genç yaşta görülen sporadik tümör olgularının genetik zeminini hazırlayan baş rol oyuncularındır. Buna karşın genç yaş grubu tümörlerin %25'inden daha azında risk faktörü belirlenebilir. Çevresel risk faktörü olarak tahta ve metal tozları gibi kimyasalları ve tarım ilaçlarını gösteren çalışmalar mevcuttur (36). Diğer taraftan sebze, meyveden fakir az lifli, kızartma ağırlıklı gıda ile kötü beslenme yine erken yaş tümörlerine hazırlayıcı bir risk faktörü olarak gösterilmektedir.

Geleneksel olarak KRK'li genç hastalarda prognozun yaşlı hasta grubuna göre daha kötü olduğu kabul edilir. Bunun gerekçesi olarak ise genç yaşlarda teşhisin geç konulması, tümörlerin daha agresif olması, ve dolayısıyla ileri evrede tespit edilebilmesi gösterilir (27-31).

Semptomların bir yıldan daha kısa hikayesi olmasının sağ kalımı etkileyen bir faktör olmadığını vurgulayan çalışmalar olduğu gibi uzamış hikayelerin kötü prognostik faktör olduğunu belirten çalışmalar da vardır (37). Bizim çalışmamızda semptomların başlangıcı ile

teşhisin konulması arasında geçen süre elli yaş altı ve üstü gruplar için 10 ve 13 ay olup farklılık anlamlı değildi. Elli yaş ve altı hasta grubunda en sık semptom rektal kanama olup (%72.5), bunu sırasıyla; dışkılama alışkanlığında değişiklik (%47.5), karın ağrısı (%32.5), kilo kaybı (%30), obstrüksiyon işaretleri (%17.5) izledi. Bu oranlar elli yaş üstü grupla kıyaslandığında anlamlı fark izlenmedi.

Diğer bir tartışma konusu ise genç yaş tümörlerinin daha agresif olduğudur. Bedikian ve Adkins'in ayrı ayrı yayınladıkları çalışmalarında kötü prognoz tayininde kötü diferansiyasyonun özellikle genç hastalarda en önemli belirleyici olduğu belirtilirken bir başka çalışmada Adloff ve ark. teşhis esnasındaki evrenin en iyi prognoz tayin eden faktör olduğunu vurgulamaktadır (38-40). Bizim genç hasta grubunda %35 hastada tümör diferansiyasyonu iyi, %60 hastada orta ve %5 hastada ise kötüydü. Bu oranlar yaşlı hasta grubunda ise sırasıyla %29.2, %67.7, ve %3.1 olup gruplar arasındaki farklılık ise anlamlı değildi.

Genç yaş tümörlerinde müsinöz adenokarsinom oranları %15 ile %40 arasındadır. Yaşlı grupta ise bu oran %5 ile %15 arasındadır. Genç grupta bu tip histolojiye sahip olan olgularının yaklaşık %40'ında Dukes C olgu varken diğer tip histolojilerde bu oran %20 civarında bildirilmektedir (41). Bu rakamların 5 yıl sağ kalıma yansımaya bakıldığında müsinöz rektal yerleşimli tümörlerde oran %10 iken diğer histolojik tiplerde %60 civarında anlamlı olarak rapor edilmekle beraber müsinöz adenokarsinom oranı yüksek ancak sağ kalım oranı istatistik olarak anlamsız bildirilerde vardır (42). Müsinöz karsinogenezisin mekanizmasının detayı bilinmemektedir. Ancak genç yaş grubunda önemli bir yer tuttuğundan spesifik karsinojenler yada immün bir yetersizlik söz konusu olabilir. Bunu açıklayabilmek için de epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Geçmişte müsin molekülü tümör immünoterapi için hedef olarak kullanılmıştır. Ayrıca, çalışmalar kolon karsinomunda müsin diferansiyasyonunun tümör infiltre eden lenfositlerin sayısının azalttığına ve tümör hücrelerinin müsin gen ürünlerinin modülasyonu ile sitotoksik lenfositlerin etkisinden kaçabildiğini göstermiştir (43,44). Bu önemli deliller müsinöz adenokarsinoma bağlı oluşan immün yetersizliğin genç hastalarda yeterli bir antitümör immün cevabın oluşmasını engellediğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda müsinöz adenokarsinom oranları ise genç ve yaşlı hasta grupları için sırasıyla %22.5 ve %10.8 idi. Her ne kadar müsinöz adenokarsinom oranı gençlerde iki kat fazla isede farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.058$). Bunun çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olmasından kaynaklandığı, daha fazla sayıda hasta toplandığı takdirde anlamlı bir fark bulunabileceği düşünüldü.

Liang ve ark. Tayvan' da sporadik kolorektal kanser olduğunu düşündükleri 40 yaş altı 139 hastayla 60 yaş üstü 339 hastanın sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Genç hasta grubunda diğer gruba göre müsinöz tümörlerin üç kat, kötü diferansiye tümörlerin ise iki kat daha fazla olduğunu, bu grupta daha fazla senkron ve metakron tümöre ve daha büyük oranda ileri evre tümöre rastlandığını saptamışlardır (27). Sağ kalımda gruplar arasında ilk üç evrede farklılık olmadığı ancak evre IV hastalarda genç grupta daha iyi sonuçlar olduğunu belirtmişlerdir. Moleküler bazda yaptıkları incelemelerde genç grup tümörlerinde yüksek frekanslı mikrosatellit instabilite oranının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Makela ve ark. Finlandiya' da elli yaş ve altı 102 hastalık çalışmalarında genç yaşın kötü bir prognostik faktör olmadığını, lenfatik ve venöz invazyonun, tümör evresinin tümör yinelemesini belirleyen faktörler olduğu buna karşın radikal operasyonun yapılabilmesinin, venöz invazyonun varlığının ve histolojik greydin sağ kalım için bağımsız prognostik belirleyiciler olduğunu vurgulamışlardır (45).

Genç kolorektal kanserli hastaların yaşlı hasta grubuyla karşılaştırıldığında daha ileri evrelerde (Dukes C ve D) teşhis edildikleri yönünde çok sayıda çalışma vardır (28). Bunun muhtemel gerekçeleri ise; hastanın yaşının genç olmasından dolayı hekim tarafından dikkate alınmaması yada hasta tarafından ihmal edilmesi, genç hastaların tümörlerinin daha agresif histolojiye sahip olması, genç yaş grubuna tarama testlerinin uygulanmaması ve gençlerde fiziksel aktivitenin azalması, çabuk hazırlanan kızartmalı yiyeceklerin ağırlıkta olduğu bir hayat tarzının hakim olması olarak gösterilmektedir. Yaşın ileri olmasının tümörün davranış biçimine nasıl iyi yönde yansıdığı henüz açık değildir. Tümör diferansiyasyonunun, tümörün müsin komponenti gibi intrinsik tümör faktörlerindeki değişikliklerin ve yaşın ilerlemesiyle tümörle vücudun immün sistemi arasındaki etkileşimlerin iyi yönde etkilenmesi muhtemel mekanizmalar olabilir (29). Genç yaş kolorektal kanserli olgularda kötü prognozdan sorumlu olabilecek daha fazla müsin üreten tümör oranı çok sayıda çalışmada ortak bulgudur ve bunun sorumlusunun da çevresel risk faktörleri olabileceği vurgulanmaktadır (25). ABD' den diğer bir epidemiyolojik çalışmada Connell ve ark. ülke çapında 26 yılda kayda giren 256.000 kolorektal kanserli hastada genç ve yaşlı gruplardaki farklılıkları incelemişlerdir (34). Buna göre; tümör sıklığının gençlerde anlamlı şekilde arttığı, gençlerde kötü diferansiye tümör oranının daha fazla olduğu ve teşhis konulduğunda genç yaş tümörlerinin yaşlılara göre daha ileri evrede olduğu tespit edilmiştir. Ming ve ark. Tayvan' da sporadik kolorektal kanserlerden oluşan 5400 olguluk serilerinde genç yaş grubunda teşhis esnasında evrenin daha ileri, tümör histolojisinin daha agresif ve daha çok müsin üreten tümör oranı olduğunu vurgulamışlardır (29).

Behbehani ve ark. ameliyat ettikleri kolorektal kanserli hasta grubu içindeki 40 yaş altı olguların özelliklerini dikkate alarak bunları genel kolorektal kanserli hastaların sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Kırk yaş altı grupta 5 yıl sağ kalım %23 ve kötü diferansiye tümör oranı %21 iken genel popülasyonda sağ kalım %61 ve kötü diferansiye tümör oranı %8 bulunmuş ve genç yaş grubundaki düşük sağ kalım oranının bu grupta daha çok kötü diferansiye ve müsinöz tümör olmasına dolayısıyla da daha yüksek tümör yinelemesi görülmesine bağlanmıştır (30). Marble ve ark. 50 hastalık 40 yaş altı tümör serilerinde, bu grup 40 yaş üstü grupla kıyaslandığında daha kötü 5 yıl sağ kalım olduğunu belirterek buna gerekçe olarak 40 yaş altı grupta kötü diferansiye tümör sayısının daha fazla olmasını ve tümörlerin daha büyük kısmının sağ kolondan kaynaklanmasını göstermişlerdir. Bu çalışma grubunda genç hasta grubunda anlamlı bir şekilde teşhiste gecikme saptanmışsa da bunun kötü prognozda rolü olmadığı belirtilmiştir (31). Domergue ve ark. 40 yaş altı olguların tüm serilerinin %3.6' sını oluşturduğunu ve tüm seride 5 yıllık sağ kalım %50' den fazla iken bu grupta oranın %30 olduğunu bildirmişlerdir(32). Genç grupta kötü diferansiye ve müsinöz tümörlerin daha çok olmasına karşın kötü prognozu belirleyen tek anlamlı faktörün başvuruda hastalığın evresi olduğu ve ayrıca düşük sağ kalımın yüksek tümör yinelemesinden kaynaklandığını vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızdaki genç yaş hasta grubunda ileri evre tümör oranı %47.5 iken yaşlı grupta bu oran %40.8 idi ve farklılık anlamlı değildi.

Genç yaş tümörlerinde değişik çalışmalarda % 10 ile % 57 gibi geniş bir aralıkta hastaliksız sağ kalım bildirilmektedir (41). Cozart ve ark. ABD' de ortak bir form oluşturarak ülke genelinde yaptıkları yazışma sonucu ilk altı ayda 24 merkezde 30 yaş altı 55 olgunun bilgilerine ulaşmış ve bu hastaların %62' sinin Dukes C ve D olduğunu ve 5 yıllık sağ kalım oranının ise diğer serilerde verilen oranlardan daha yüksek olduğuna (%57) dikkat çekmişlerdir. Bu farklılığın son zamanlardaki teknik, teknolojik ve terapötik gelişmelerden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (46).

Chung ve ark. Singapur' da 110 genç hastayı 2064 40 yaş üstü hasta grubuyla karşılaştırmış ve genç yaş grubunda tümör karakteristiği ve sağ kalım açısından yaşlı gruptaki hastalarla aralarında bir fark olmadığını gözlemlemişlerdir (2). Emmanuel ve ark. Fransa' da bölgedeki tüm nüfusu kapsayan çok merkezli 4643 olguyu içeren çalışmada genç yaş tümörlerinde cinsiyet ve teşhis esnasındaki evrenin anlamlı prognostik faktörler olduğunu saptamışlar ve genç yaşın tek başına kötü bir predispozan faktör olmadığını vurgulamışlardır (33).

Bizim çalışma grubumuzda ise ortalama takip süresi olan 24 ay dikkate alındığında genç yaş grupta sağkalım %95 iken hastalısız sağkalım % 70 olup oranlar yaşlı hasta grubunda %91.5 ve %70.8 idi.

Bu çalışmanın irdelenen konu hakkında sağlıklı sonuçlara ulaşması açısından bazı dezavantajları vardır; Öncelikle çalışma sadece Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinin hastalarını esas aldığından Kocaeli bölgesine ait yapıyı tam olarak yansıtmayabilir. Bir başka deyişle bölgenin referans hastanesi olması itibariyle sadece bu hasta grubu seçilmiş olabilir ki bu çalışmayı ön yargılı hale getirebilir. Diğer sorun, ortalama takip süresi kısa olduğundan sağ kalım ve bu hastaların takip eden yıllarda nasıl bir prognoz izleyecekleri hakkında sağlıklı bilgi verilmesinin bugün için mümkün olmamasıdır. Dolayısıyla bu çalışmada uygulanan kriterlere uyularak daha uzun süreli takibe gereksinim vardır.



7. SONUÇLAR

1. Bu çalışma prospektif olarak planlanmasına rağmen takibe alınan 327 olgudan 152 (%46) hastanın bilgileri aşağıdaki nedenlerden dolayı tamamlanamadı;
 - a. İkamet ettikleri şehri değiştirmeleri,
 - b. Adres ve telefon bilgilerinde tarafımıza bildirilmeyen değişiklikler olması yada kayıt hataları,
 - c. Hastanın mevcut hastalığından yada araya giren başka bir patoloji neticesi ölümü sonucu hasta ve hasta yakınlarıyla iletişimin kaybedilmesi,
 - d. Merkezimizde ve Kocaeli ilinde devamlılık arz eden bir Medikal Onkoloji ve Radyoterapi hizmetinin olmaması nedeniyle hastaların sevk edilmeleri. Diğer şehirlerdeki merkezlerde tedavilerine devam etmeleri ve taburcu olduklarında kendilerine ne sıklıkta merkezimize kontrole geleceklerini gösteren bir program verilmesine rağmen cerrahi ile ilgilerinin bittiğini zannetmeleri,
 - e. Bu tür ciddi bir hasta takip programının Araştırma Görevlisi Tezi bazında bireysel çabalarla sürdürülmeye çalışılması, dolayısıyla hastanın ilgili kişiye ulaşamaması halinde oluşan takip aksaklıkları.
2. Bilgilerine tam olarak ulaşılabilen toplam 170 olgunun 40 tanesi (%23.5) genç yaş, 130 tanesi (%76.5) ise yaşlı gruptaydı;
 - a. Her iki grup arasında kadın erkek oranında farklılık yoktu,
 - b. Semptomların tipleri, teşhise kadar geçen süre, klinik evre, tümörlerin lokalizasyonları, histolojik tipleri arasında da gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Müsinöz tip histopatolojik yapı genç grupta yaşlılara göre iki kat fazla gözükmeyle beraber farklılık istatistikî anlamlılık ifade etmedi. Bunun, daha ileride takibe alınan olgu sayısının artmasıyla daha net ortaya çıkabileceği düşünüldü.
 - c. Ortalama takip süreleri ve sağ kalım da her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi.
3. Bu çalışmanın önemli eksikleri vardır;
 - a. Böyle bir çalışmadan güvenilir veriler alabilmek için sağ kalımı belirleyen en önemli faktör olan tümör yinelemesi ilk üç yılda ortaya çıktığından en az ortalama takip süresinin 3 yıl olması gerekmektedir. Oysa bu çalışmada bu süre 24 aydır,

- b. Hastaların tamamının bilgilerine ulaşabilecek güvenli bir iletişim ağı kurulmalı ve özellikle hasta Onkoloji ve Radyoterapi ile beraber multidisipliner olarak takip edilmelidir. Oysa bu çalışmada hastaların hemen hemen yarısının ya bilgilerine tam olarak ulaşılammış ya da çeşitli nedenlerle takipten kaybedilmişlerdir,
 - c. Bu çalışmada genç yaş tümörleri oran olarak Batı dünyasından fazla gözükmele beraber bu durum hastanemizin referans hastanesi olmasından kaynaklanabilir ve tüm Kocaeli ili sınırları içinde saptanan kolorektal kanser olguları değerlendirmeden bu çalışmada elde edilen oranların bu şehri yansıttığı söylenemez.
 - d. Özellikle genç yaş tümörlerinde çevre faktörlerinin önemini ortaya koyabilmek için özellikle iş kollarının ve varsa karşı karşıya kaldıkları muhtemel kanserojen maddelerin ortaya konulması gerekir. Oysa bu çalışmada değerlendirmeye alınan genç yaş hasta sayısı bu tür muhtemel etkenleri belirleyebilmek için yetersizdir, dolayısıyla bu konuda hasta formlarında sorgulama yapılmasına karşın veriler tartışılmamıştır.
4. Bu tür onkolojik cerrahi olguların konu olduğu çalışmalardan güvenilir veriler alabilmek için;
- a. Konu hakkında spesyalize olmuş ekipler tarafından, multidisipliner çalışma,
 - b. Uluslararası, üzerinde konsensus oluşmuş takip esaslarıyla uzun süreli takip,
 - c. Konuyla ilgili gelişmelere paralel proje üretimi, uygulaması ve takibi,
 - d. Bilgi akışının güvenilirliği için Sağlık Bakanlığı, İl Sağlık Müdürlüğü ve İl içindeki tüm sağlık kurumlarıyla iletişim içinde olmak,
 - e. Tedavi ve takip uygulamalarının kurumlar arasında standardize edilebilmesi için periyodik toplantı ve kursların düzenlenmesi .

8. ÖZET

Genç yaş kolorektal kanserlerin özellikleriyle ilgili halen süregelen tartışmalar vardır. Yaş, kanser davranışını hem olumlu hem de olumsuz etkileyebilen bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada yaşın sporadik kolorektal kanserlerin klinikopatolojik karakteristikleri üzerine etkisi prospektif olarak incelendi. Sporadik kolorektal kanserlerin klinik ve histopatolojik özellikleri özel olarak dizayn edilmiş bir form ve tıbbi kayıtlardan toplandı. Ocak 2001-Eylül 2005 arasında adenokarsinom nedeniyle Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde kolektomi yapılan toplam 327 olgu prospektif olarak incelendi. Sadece sporadik gelişen kolorektal kanserler incelemeye alındığından, FAP zemininde tümör gelişmiş 3 olgu ve HNPPC olduğu düşünülen 2 olgu çalışma dışında bırakıldı. Kontrole gelmeyen ve bilgilerine tam olarak ulaşılamayan 152 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 170 olgudan 40'ı (%23.5) elli yaş ve altında, 130'u (%76.5) elli yaşın üstünde idi. Ortalama takip süresi 24 aydı. Erkek/Kadın oranı her iki grupta anlamlı fark göstermedi. Her iki grup arasında semptomlar, semptomların süresi, tümör lokalizasyonu, klinik evre, yapılan rezeksiyon tipleri, patolojik evre, tümör differansiyasyonu ve sağ kalım arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. Elli yaş ve altı grupta müsinöz tümör sıklığı (%22.5), elli yaş üstü gruptan (%10.8) iki kat daha fazla olmakla beraber farklılık anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0.058$). Sonuç olarak bu çalışma yaklaşık 5 yıllık bir süreci kapsamakla beraber hem tüm bilgilerine ulaşılabilen olgu sayısı hem de ortalama takip süresi açısından sınırlı bilgi verebilmektedir. Olgu sayısının artması ve takip süresinin uzamasıyla daha sağlıklı bilgilere ulaşılabilmesi mümkün olacaktır.

9. ABSTRACT

There is still considerable controversy and debate regarding the features of colorectal cancer in young patients. Age is reported as a risk factor for carcinogenesis which may affect cancer behavior both positively and negatively. In the present study, the influence of age on clinicopathological characteristics of sporadic colorectal cancer was analyzed prospectively. Data on clinical and histopathologic features of colorectal cancer were collected from the specially designed cancer registry and medical records. A total of 327 cases who underwent colectomy for adenocarcinoma in Kocaeli University Medical School, Department of Surgery between January 2001 and September 2005 were studied. Since only sporadic cases were taken into account, three cases with familial adenomatous polyposis and two cases with hereditary non polyposis colorectal cancer were excluded from the study. Another 152 patients in whom all the data could not be reached or lost to follow-up were also excluded from the study. In the remaining 170 patients, 40 (23.5%) were at or under the age of 50 and 130 (76.5%) were over the age of 50. The average follow-up was 24 months, respectively. Male/female ratio was similar in both groups. There was no statistically significant difference between the groups in terms of symptoms, time to diagnosis, localization of the tumors, clinical stage at diagnosis, types of resections, pathological features and stage, differentiation and survival. Although the frequency of mucinous type of differentiation was twice as high as in young age group (22.5% versus 10.8%), difference did not reach the clinical significance ($p=0.058$). As a result, this study covers nearly a 5-year period, however, the number of cases with full data is small and the average follow-up time is short to make strong comments. With the bigger number of cases and longer follow-up period better results could be reached.

10. KAYNAKLAR

1. Rolando HR, Joel JR. Colon and Rectum. In: Courtney M. Townsend Jr, ed. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice (16. edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2001;961-973.
2. Chung YF, Eu KW, Machin D, et al. Young age is not a poor prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Surg* 1998;**85(9)**:1255-9.
3. Haenszel, W. Migrant studies in Schottenfeld D. In: Fraumeni FJ Jr, ed. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1982;194-207.
4. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MH, et al, and the National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; **30**:1977-81.
5. Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, and Lynch HT. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991;**34**:424-5
6. Lavery IC, Chiulli RA, Jagelman DG, et al. Survival with carcinoma arising in mucosal ulcerative colitis. *Ann Surg* 1982;**195**:508-12
7. MacDougall IP. The cancer risk in ulcerative colitis. *Lancet* 1964;**19**:655-8
8. Andreola S, Ermanno L, Belli F, Bonfanti G. Adenocarcinoma of the lower rectum surgically treated with a <10 mm distal clearance: Preliminary results in 35 N0 patients. *Ann J Surg Oncol* 2001;**8**:611-615.
9. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003;**4**:695-702.
10. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995;**181**:335-46.
11. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal Cancer: The Basingstoke experience of total mesorectal excision. 1978-1997. *Arch Surg* 1998;**133**:894-9.
12. Heald RJ, Smedh RK, Kald A, et al. Abdominoperineal excision of the rectum- an endangered operation. Norman Nigro Lectureship. *Dis Colon Rectum* 1997;**40**:747-51.

13. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJH. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands. *B J Surg* 2002;**89**:1142-9.
14. Steele GD Jr, Tepper J, Herndon J, et al. Failure and salvage after sphincter sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma-A GALGB coordinated intergroup study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;**18**:903-8.
15. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;**331**:213-21.
16. Shibata D, Reale MA, Lavin P, et al. The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1996;**335**:1727-32.
17. Fidler IJ, Morikawa K, Pathek S, et al. Development of an in vivo model to study the biology of human colorectal carcinoma metastasis. In: Levin B, ed. *Gastrointestinal Cancer: Current Approaches to Diagnosis and Treatment*. Austin, University of Texas Press. 1988;87-105.
18. Steele G Jr, Thomas P. Biologic perspectives and new treatment approaches for hepatic metastases of colorectal carcinoma. In Levin B, ed. *Gastrointestinal Cancer: Current Approaches to Diagnosis and Treatment*. Austin, University of Texas Press. 1988;211-21
19. Wolmark N, Cruz I, Redmond CK, et al. Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer: A preliminary analysis from the NSABP clinical trials. *Cancer* 1983;**57**:1315-22.
20. Olson RM, Perencevich NP, Malcolm AW, et al. Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1980;**45**:2969-74.
21. Ravikumar TS, Olsen CO, Steele G : Resection of pulmonary and hepatic metastasis in the management of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990;**10**:111-30.
22. Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;**114**:7-14.
23. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;**93**: 583-596.
24. Parramore JB, Wei JP, Yeh KA. Colorectal cancer in patients under forty: presentation and outcome. *Am Surg* 1998;**64**:563-7

25. Soliman AS, Bondy ML, Levin B, et al. Colorectal cancer in Egyptian patients under 40 years of age. *Int J Cancer* 1997;**71**:26-30.
26. Zorluoglu A, Yilmazlar T, Ozguc H, et al. Colorectal cancers under 45 years of age. *Hepatogastroenterology* 2004;**51**:118-20.
27. Liang JT, Huang KC, Cheng AL, et al. Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age. *Br J Surg* 2003;**90**:205-14
28. Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, et al. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. *Gastroenterology* 1991;**100**:1033-40.
29. Chiang JM, Chen MC, Changchien CR, 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**:904-910
30. Behbehani A, Sakwa M, Ehrlichman R, et al. Colorectal carcinoma in patients under age 40. *Ann Surg* 1985;**202**:610-4.
31. Marble K, Benerjee S, Greenwald L. Colorectal carcinoma in young patients. *J Surg Oncol* 1992;**51**:179-182.
32. Domergue J, Ismail M, Astre C, et al. Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age. Montpellier Cancer Institute experience with 78 patients. *Cancer* 1988;**61**:835-40.
33. Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, et al. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in a well-defined French population. *Dis Colon Rectum*. 2001;**44**:380-7.
34. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, et al. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg* 2003;**69**:866-72.
35. Jarvinen HJ, Turunen MJ. Colorectal carcinoma before 40 years of age: prognosis and predisposing conditions. *Scand J Gastroenterol* 1984;**19**:634-8.
36. Peters RK, Garabrant DH., Yu MC. et al. A case control study of occupational dietary factors in colorectal cancer in young men by subsite. *Cancer Res* 1989;**49**:5459-5468.
37. Polissar L, Sims D, Francis A. Survival of colorectal cancer in relation to duration of symptoms and other prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1981;**24**:364-9.

38. Bedikian AY, Kantarjian H, Nelson RS, et al, Colorectal carcinoma in young adults. *South Med J* 1981;**74**:920-3.
39. Adkins RB, Delozier JB, McKnight WG, et al. Carcinoma of the colon in patients 35 years of age and younger. *Am Surg* 1987;**53**:141-5.
40. Adloff M, Arnould JP, Schloegal M, et al. Colorectal Cancer in patients under 40 years of age. *Dis Colon Rectum* 1986;**29**:322-5.
41. Minardi AJ, Sittig KM, Zibari GB, et al. Colorectal cancer in the young patient. *Am Surg* 1998;**64**:849-53.
42. Gren JB, Timmeke AE, Mitchell WT, et al. Mucinous carcinoma –just another colon cancer.? *Dis Colon Rectum* 1993;**36**:49-54.
43. Millar E., Bretov J, Sarris M. et al. Mucinous differentiation in colonic adenocarcinoma is associated with a reduction in tumor-infiltrating lymphocytes. *Eur J Surg Oncol* 2001;**27**:273-7.
44. Kontani K, Taguchi O, Narita T, et al. Modulation of MUCI mucin as an escape mechanism of breast cancer cell from autologous cytotoxic T-Lymphocytes. *Br J Cancer* 2001;**84**:1258-64.
45. Makela J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patients younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002;**49**:971-5.
46. Cozart DT, Lang NP, Hauer-Jensen M. Colorectal cancer in patients under 30 years of age. Contributors to the Southwestern Surgical Congress Unusual Case Registry. *Am J Surg* 1993;**166**:764-7.