

## Kolorektal kanserler: Tek merkez 12 yıllık sonuçları

### *Colorectal cancers: 12 year-results of a single center*

Mehmet Küçüköner<sup>1</sup>, M. Ali Kaplan<sup>1</sup>, Ali İnal<sup>1</sup>, Zuhat Urakcı<sup>1</sup>, Necip Nas<sup>2</sup>,  
Akın Önder<sup>3</sup>, Ayşenur Keleş<sup>4</sup>, Hüseyin Büyükbayram<sup>4</sup>, Abdurrahman Işıkoğlan<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmamızda kliniğimizde takibi yapılmış olan kolorektal kanserli hastaların demografik, epidemiyolojik, klinik özellikleri ve sağkalımını etkileyen faktörlerin retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2000- 2012 tarihleri arasında takip edilmiş 767 kolorektal kanser tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmada hastaların 432'si (%56,3) erkek, 335'i (%43,7) kadın olup ortanca yaş 54 (11-94) idi. Evresine bakılan 725 hastanın 57'si (%7,9) evre I, 230'u (%31,7) evre II, 248'i (%34,2) evre III ve 190'u (%26,2) evre IV olarak tespit edildi. Tüm hastaların ortanca takip süresi 24.8 (1.5-154.1) aydı. Hastaların 275'inde (%35.9) nüks veya progresyon, 184'ünde (%24) ölüm gözlemlendi. Hastalıksız sağkalım oranları (HSK) %1,3 ve 5 yıllık %81, %62 ve %29 iken, genel sağkalım (GSK) oranları 1,3 ve 5 yıllık %88, %74 ve %49 idi. Yaş grubuna göre değerlendirildiğinde 60 yaş ve altında olan hasta grubunda 60 yaş üstü gruba kıyasla hem HSK hem de GSK daha iyiydi ( $p=0.053$  ve  $p=0.024$ ). Evre ile HSK ve GSK arasında anlamlı farklılıklar görüldü ( $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ). Tümör diferansiyasyon derecesi de HSK üzerinde etkiliydi ( $p=0.027$ ). Yapılan multivaryant cox regresyon analizde evrenin hem HSK hem de GSK açısından bağımsız prognostik faktör olduğu görüldü ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Bölgemizde başvuran hastaların çoğunluğu %60,4 ile lokal ileri ve metastatik evredeydi. Evre, histolojik grade ve ileri yaş, hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler olarak bulundu. Multivariyent analizde evre hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Kolon kanseri, prognoz, tek merkez

#### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to investigate retrospectively demographic, epidemiological, clinical features, and the factors affecting survival of patients with colorectal cancer who were followed up in our clinic.

**Methods:** A total of 767 patients diagnosed with colorectal cancer, treated and followed up in Dicle University Medical Faculty, Department of Medical Oncology, between 2000 and 2012 were retrospectively evaluated.

**Results:** A total of 767 patients [335 women (43.7%) and 432 men (56.3%)] were included in the study. The median age of the patients was 54 (range, 11-94). According to the stage of the tumor in 725 patients, 57 (7.9%) patients were in stage I, 230 (31.7%) were in stage II, 248 (34.2%) were in stage III and 190 (26.2%) were in stage IV. The median follow-up time for all the patients was 24.8 months (range: 1.5-154.1 months). There were recurrence or progression in 275 patients (35.9%) and there were death in 184 patients (24%). Disease free survival (DFS) rates of 81%, 62% and 29%, respectively. The 1, 3 and 5 yearly overall survival (OS) rates were 88%, 74% and 49%, respectively. When we evaluated the patients according to the age group, under 60 years of age was better than over 60 years in term of DFS and OS ( $p=0.053$  and  $p=0.024$ ). A statistically significant difference was observed in the survival rates (DFS and OS) related to the stage of the disease. ( $p<0.001$  and  $p<0.001$ ). Degree of tumor differentiation was effective on DFS ( $p=0.027$ ). In the multivariate cox analysis, the stage was seen as a significant independent factor in both OS and DFS ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** The majority of the patients diagnosed with colorectal cancer consisted of locally advanced patients and metastatic stage (60.4%) in our region. Stage, histological grade and age were found as effective prognostic factor on both overall and disease-free survival. In multivariate analysis, the stage was found as independent prognostic factor on both overall and disease-free survival. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (2): 208-212

**Key words:** Colon cancer, prognosis, single center

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Diyarbakır, Türkiye

<sup>3</sup> Dicle Üniversitesi Genel Cerrahi AD, Diyarbakır, Türkiye

<sup>4</sup> Dicle Üniversitesi Patoloji AD, Diyarbakır/Türkiye

**Correspondence:** Mehmet Küçüköner,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, Diyarbakır, Türkiye Email: drmehmetonko@hotmail.com

Received: 19.04.2013, Accepted: 01.07.2012

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

## GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK), gastrointestinal sistem kanserleri arasında sıklık açısından ilk sırada yer almaktadır. Kolorektal kanserler, Amerika birleşik devletlerin'de kanser sıklığına göre 3. sıklıkta görülürken, kanserden ölümden de 3. sıklıkta, ülkemizde kadınlar arasında 3. sıklıkta, erkekler arasında 4. sıklıkta görülen bir hastalıktır [1,2].

Kolon kanseri erken evrede tanı aldığı zaman mortalitesi ve morbiditesi daha düşük olan cerrahi müdahale ile sıklıkla küratif tedavi olabilen bir hastalıktır [3]. Fakat vakaların bir bölümü tanı anında ileri evrededir ve bunlarda 5 yıllık yaşam süresi %8'i geçmemektedir. 5 yıllık sağ kalım oranları evre I tümörlerde %93, evre II tümörlerde %78, evre III tümörlerde ise %64 olarak tespit edilmiştir [4]. Tanı anında evre, obstrüksiyon veya perforasyon varlığı ve tümör grade opere kolon kanserinde nüks gelişiminde etkilidir; bunlar dışında prognostik faktörler arasında, histolojik tip, vasküler ve perinöral invazyon yer almaktadır [5,6].

Bu retrospesifik çalışmamıza 1996-2012 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine kolorektal kanser tanıları ile başvuran 767 hasta alındı. Bu hastaların klinik- patolojik özellikleri, sağkalım sonuçları ve prognostik faktörleri incelendi.

## YÖNTEMLER

Çalışmamıza 1996-2012 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine kolorektal kanser tanıları ile başvuran 767 hasta alındı. Bu hastaların verileri retrospektif olarak dosya kayıtlarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Klinik kayıtlardan; yaş, cinsiyet, tanı tarihleri, başvuru semptomları, histopatoloji, histolojik grade, k-ras, tümör lokalizasyonu, TNM evrelemesine, evre, nüks-progresyon durumu ve yaşam durumu verileri toplandı. Hastaların evrelemesi Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)'nin tümör, lenf düğümü ve metastaz durumunu kullanarak oluşturduğu TNM evrelemesi ile yapıldı. Evreleme işlemi için toraks BT veya MR ve gerekli durumlarda kemik sintigrafisi veya PET BT kullanıldı. Veriler SPSS 16 yazılım programı yardımıyla analiz edildi. P değerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Çalışmada sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Univaryant analizde  $p < 0.1$  olan değişkenler multivaryant cox analizle incelendi.

## BULGULAR

Çalışmada 767 hastanın 432'si (%56,3) erkek 335'i(%43,7) kadın olup ortanca yaş 54 (11-94) idi. Hastaların başvuru semptomları incelendiğinde, 224 (%29,2)'ü karın ağrısı ve kanama, 178 (% 23,2)'i sadece karın ağrısı, 137 (%17,9)'i sadece kanama, 79'ü (%10,3)'ü sadece ileus, 53 (%6,9)'u karın ağrısı ve kilo kaybı, 96 (%12,5) diğer semptomlar ile gelmektedir. Histolojik grade göre değerlendirilen 422 hastanın 227'si (%53,8) orta diferansiye 155'i (36,7)'ü iyi diferansiye geriye kalan 40'ı (%9,5)'si az diferansiye olarak değerlendirildi. Tümör yerleşim yerine göre 699 hastadan 363'ü (%51,9)'u rektum ve sigmoid kolona lokalize, 165'i (%23,6) sağ kolona lokalize, 153'ü (%21,9)'u sol kolona lokalize ve geriye kalan 18'i (%2,6) transvers kolona lokalizedi. Evresine bakılan 725 hastanın 57'si (%7,9) evre I, 230'u (%31,7) evre II, 248'i (%34,2) evre III ve 190'u(%26,2) evre IV olarak tespit edildi. K-RAS mutasyonu bakılan 64 hastanın 40'ı (%62,5) wild tip, 24'ü (%37,5) mutant tipti. Hasta özellikleri ve sağkalım özellikleri Tablo 1-2 de verilmiştir.

**Tablo 1.** Hasta özellikleri ve sağkalım üzerine etkili faktörlerin analizi

Özellikler	n (%)	HSK p değeri	GSK p değeri
Cinsiyet (n=767)			
Kadın	335 (43,7)	0,130	0,327
Erkek	432 (56,3)		
Yaş (n=760)			
60 ≤	491 (64,6)	0,053	0,024
60 >	269 (35,4)		
Tm lokalizasyon(n=699)			
Sağ kolon	165 (23,6)		
Transvers kolon	18 (2,6)	0,849	0,754
Sol kolon	153 (21,9)		
Rektum ve sigmoid	363 (51,9)		
Tümör Grade (n=422)			
Grade I	155 (36,7)		
Grade II	227 (53,8)	0,027	0,112
Grade III	40 (9,5)		
Evre (n=725)			
Evre I	57 (7,9)		
Evre II	230 (31,7)	<0,001	<0,001
Evre III	248 (34,2)		
Evre IV	190 (26,2)		

HSK: Hastalısız sağkalım, GSK: Genel Sağkalım

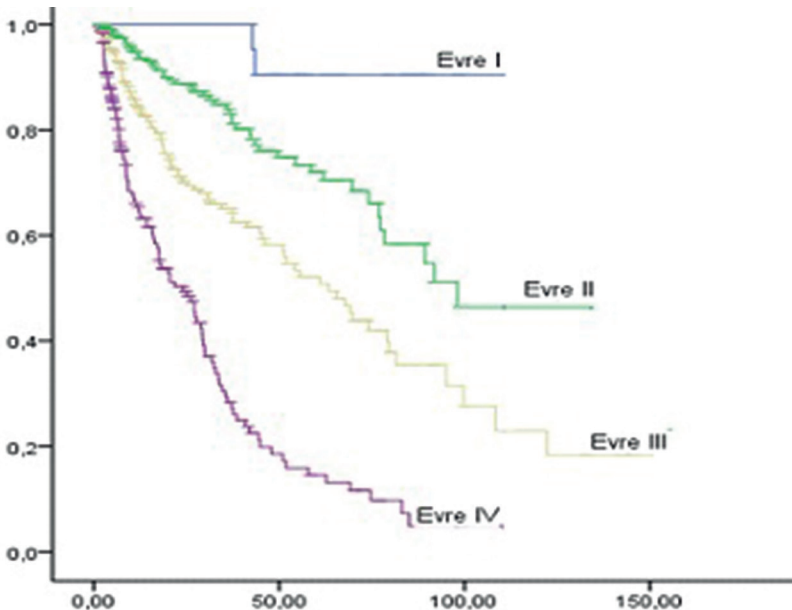
**Tablo 2.** Sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler

Özellikler	HSK		GSK	
	Hazard oranı(GA) (95%CI)	p değeri	Hazard oranı(GA) (95%CI)	p değeri
Evre II-I	3,963 (0,937-16,761)	0,061	3,850 (0,501-29,576)	0,195
Evre III-I	9,787(2,372-40,381)	0,002	11,062 (1,498-81,67)	0,018
Evre IV-I	21,875 (5,232-91,455)	<0,001	26,771 (3,582-200,0)	<0,001
Grade II-I	1,270 (0,845-1,909)	0,251	1,126 (0,662-1,915)	0,662
Grade III-I	1,420 (0,735-2,744)	0,297	1,147 (0,473-2,783)	0,473
Yaş (>60 - >60)	0,917 (0,624-1,346)	0,657	1,049 (0,627-1,755)	0,855

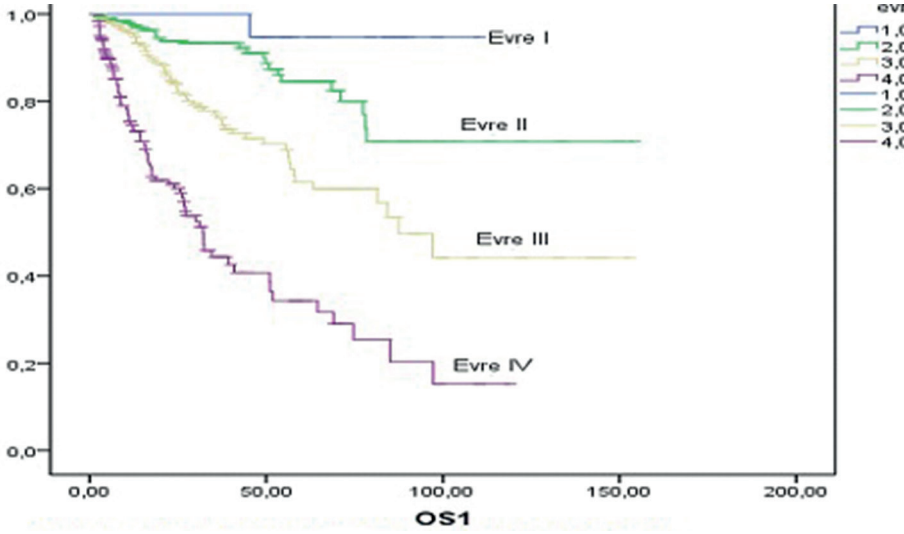
HSK: Hastalısız sağkalım, GSK: Genel Sağkalım

Tüm hastaların ortanca takip süresi 24,8 (1,5-154,1) ay idi. Hastaların 275'inde (%35,9) nüks veya progresyon, 184'ünde (%24) ölüm gözlemlendi. Hastalısız sağkalım (HSK) oranları 1,3 ve 5 yıllık %81, %62 ve %29 iken genel sağkalım (GSK) oranları 1,3 ve 5 yıllık %88, %74 ve %49 idi. Cinsiyete göre sağkalıma analizinde hastalısız ve genel sağkalım süresi bakımından farklılık görülmedi ( $p=0,130$ ,  $p=0,327$ ). Evre ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı farklılıklar vardı ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ) (Şekil 1 ve 2). Evrelere göre hastalısız sağkalımın ve genel sağkalımın Kaplan Meier eğrileri Şekil 1 ve 2 de görülmektedir. Evreye göre 5 yıllık HSK oranları; evre I (%90,5), evre II (%72,7), evre III (%51) ve evre IV (%14) şeklindedir. GSK oranlar evre I (%94), evre II (%84,6), evre III (%61,3) ve evre IV (%33) olarak hesaplandı. Tümör diferansiyasyonuna göre HSK incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık vardı ( $p=0,027$ ). GSK açısından ise arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark yoktu ( $p=0,112$ ). Yaş grubuna göre sağkalım analizi incelendiğinde 60 yaş ve altında olan hasta grubunda 60 yaş üstü gruba kıyasla hem HSK hem de GSK daha iyiydi ( $p=0,053$  ve  $p=0,024$ ). KRAS mutasyonuna göre incelenen az sayıda hastamızda HSK ve GSK açısından anlamlılık yoktu ( $p=0,708$  ve  $p=0,898$ ). HSK ve GSK üzerine etkil faktörlerden univaryant analiz ile p değeri  $<0,1$  in altında bulunanlar, yaş grubu, tümör grade ve evre değişkenleri multivaryant analize alındı. Yapılan multivaryant cox regresyon analizde evrenin hem HSK hem de GSK açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu saptadık ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Evre II de ölüm riskinin evre I e göre 3,8 kat yüksek olduğu, evre III'de evre I'e göre 11 kat yüksek olduğu, evre IV'de ölüm riskinin evre I'e göre 26,7 kat yüksek olduğu görüldü. Evre II'de nüks riskinin evre I'e göre 3,9 kat yüksek olduğu, evre III'de evre I'e göre 9,7 kat yüksek olduğu, evre IV 'de nüks riskinin evre I'e göre 21,8 kat yüksek olduğu görüldü.



**Şekil 1.** Tümör evresine göre Hastalısız sağkalım Kaplan Meier eğrisi



**Şekil 2.** Tümör evresine göre Genel sağkalım Kaplan Meier eğrisi

## TARTIŞMA

Kolorektal kanserler kansere bağlı morbidite ve mortalitede üst sıralarda olduğundan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde kadınlar arasında 3. sıklıkta, erkekler arasında 4. sıklıkta görülen bir hastalıktır [2].

Erkeklerde kolorektal kanserlerin kadınlara göre biraz daha sık rastlandığı ifade edilmektedir. Çalışmaların büyük bir kısmında cinsiyetin prognoz açısından anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür [7,8]. Bizim çalışmamızda, hastaların çoğu erkek cinsiyette (%56,3). Cinsiyete göre sağkalım analizinde sağkalım bakımından farklılık görülmedi. Kolorektal kanserler ensik rektum ve rektosigmoid bölgede gelişmektedir. Çalışmamızda da hastaların %51'de rektum ve sigmoid bölgeden tümör gelişmişti. Hastalarımızın %60,4'ünün tanı anında evresi lokal ileri ve metastatik evredeydi. Batı da durum biraz daha iyi olmasına rağmen yine daha çok lokal ileri (%36) evre ve metastatik evrede (%20) başvuru olmaktadır [9].

Kolorektal kanserlerde en önemli prognostik faktör, tanı anında tümörün evresidir [10-12]. Bizim çalışmamızda evre, gerek genel sağkalım ve gerekse hastalısız sağkalımda anlamlı farklılık yaratmaktaydı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Prognoz ile ilişkili önemli faktörlerden biri tümörün diferansiyasyon derecesidir.[13-15]. Tümörün histolojik grade; tümörün diferansiyasyon derecesini gösteren belirteçlerdir. Bizim çalışmamızda HSK üzerinde anlamlı farklılık oluşturmaktaydı ( $p = 0,027$ ). Ancak bu farklılık genel sağkalıma yansımamıştı. Tümörün lokalize olduğu bölge ile genel sağkalım ve hastalısız sağkalım arasındaki ilişkiye yönelik bir çok çalışma mevcuttur [11,16]. Çalışmaların genelinde tümör lo-

kalizasyonu ile prognoz arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir [17]. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada tümör lokalizasyonunu gerek genel sağkalım ve gerekse hastalısız sağkalım süresi bakımından anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi.

Sonuç olarak kolorektal kanserler ensik rektum ve rektosigmoid bölgede gelişmektedir. Bölgemizde başvuran hastaların çoğunluğu % 60,4 ile lokal ileri ve metastatik evredeydi. Evre, histolojik grade ve ileri yaş, hem hastalısız sağkalım hem de genel sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler olarak bulundu. Multivaryant analizde evre hem genel sağkalım hem de hastalısız sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu görüldü.

## KAYNAKLAR

1. <http://www.kanser.thsk.gov.tr>. 04.04.2013.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA CANCER J CLIN 2013;63:11-30.
3. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2003;16:376-88.
4. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new AJCC sixth edition staging. JNCI 2004;96:1420-1424.
5. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri J Surg 2004;9:57-65.
6. Dennis A.Casciato, Mary C. Terriato, Çeviri Editörü; Yalçın B. Klinik onkoloji el kitabı, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara,2012,s;198-214.
7. Park YJ, Park KJ, Park JG, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. World J Surg 1999;23:721-726.
8. Steven K. Libutti, Leonard B. Saltz, Christopher G. Willett. Cancer of the Colon. In Devita VT, Lawrence T, and Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and

- Practise of Oncology. 9th edition. Philadelphia Lippincott Williams &Wilkins;2011:1074-1127.
9. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.04.04.2013.
  10. Storli KE, Sondena K, Bukholm IR, et al. Overall survival after resection for colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1299-1307.
  11. Quirke P, Williams GT, Ectors N, et al. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate? *Lancet Oncol* 2007;8:651-657.
  12. Olariu A, Bartoş A, Bartoş D, et al. Evaluation of prognostic factors for colon cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2012;107:174-179.
  13. Janick Selves. Histological types and prognostic factors in colorectal cancer. *Med Sci (Paris)* 2009;25:9-12.
  14. Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002;49:971-975.
  15. Burton S, Norman AR, Brown G, et al. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;5:71-78.
  16. National Cooperative Group on Pathology and Prognosis of Colorectal Cancer. Pathology and prognosis of colorectal cancer in Chinese young patients--an analysis of 319 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1996;8:146-148.
  17. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1590-1594.