

GİRİŞ VE ÖNEMİ

Kolorektal kanserler başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere kansere bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Kolorektal kanserler, tüm dünya genelinde en sık yeni tanı konulan kanserler arasında akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır ve yılda yaklaşık 2 milyon kişiye kolorektal kanser tanısı konulmaktadır. Kansere bağlı mortalitede ise kolorektal kanserler akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Yılda 1 milyona yakın kişinin kolorektal kanser nedeni ile hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (1). 2040 yılına gelindiğinde bu rakamların insidans için 3,2 milyona, mortalite için ise 1,6 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2). Görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve yaşla birlikte artmaktadır (3). Yüksek gelirli ülkelerde yaşlanan nüfus ve beslenme alışkanlıklarının yanı sıra obezite, fiziksel egzersiz eksikliği ve sigara kullanımı gibi olumsuz risk faktörleri de kolorektal kanser riskini arttırmaktadır (4). Tüm vakaların ve ölümlerin yarısından fazlası sigara içme, sağlıksız beslenme, yüksek alkol tüketimi, fiziksel hareketsizlik ve vücut ağırlığı gibi değiştirilebilir risk faktörlerine atfedilebilir ve dolayısıyla potansiyel olarak önlenabilir (5). Güçlü

kalıtsal bileşenlere rağmen kolorektal kanser vakalarının çoğu sporadiktir ve adenom-karsinom sırasıyla birkaç yıl içinde yavaş yavaş gelişir (3). Erken evrede tanı aldığında 5-yıllık sağkalım oranı %90 olsa da, vakaların %40'ından azı lokalize hastalık evresinde tanı almaktadır (6).

Kolorektal kanserin moleküler ve biyolojik özelliklerine ilişkin bilgilerin gün geçtikçe artması, bu neoplazmların patogeneze ilişkin yararlı bilgiler sağlamıştır. Patofizyolojik sürecin anlaşılmasındaki ilerlemeler, lokal ve ilerlemiş hastalık için tedavi seçeneklerinin çeşitliliğini arttırmış ve bireysel tedavi planlarına imkan sağlamıştır. İleri evre hastalığı tedavi etmek için sınırlı seçeneklerin olduğu onlarca yılın ardından, şimdi birçok yeni kemoterapi seçeneği bulunmaktadır (7). Hastalık ancak ileri evrede semptomatik hale geldiğinden erken tanıyı sağlayacak tarama programları önem arz etmektedir (4).

EPİDEMİYOLOJİ

2022'de dünya çapında 1,9 milyondan fazla yeni kolorektal kanser vakasının ve 904.000 ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir; bu da her 10 kanser vakası ve ölümünden birine yakın bir

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, ockilinc@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1692-5094

² Doç. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, sedat-cif@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4905-1944

kolorektal kanserlerde birinci basamak tedavide anti-EGFR ajanları (setuksimab veya panitumumab) veya anti-VEGF ajanları (bevacizumab) kullanılabilmektedir. BRAF-V600E mutant kolorektal kanseri daha agresiftir ve sistemik tedaviye çok iyi yanıt vermez.

Metastatik Hastalıkta Tedavi

Yeni tanı alan kolon kanserlerinin yaklaşık %20 ila %25'i başlangıçta metastatiktir. Bazıları da lokalize hastalığın potansiyel olarak küratif tedavisinden sonra metastatik hastalık geliştirebilir. En yaygın uzak metastatik bölgeler karaciğer, akciğerler, lenf düğümleri ve peritondur. Kemoterapi, immüno-terapi ve hedefli ajanlar dahil olmak üzere birçok sistemik tedavi, bu hastalık için genel sağkalımı iyileştirmiştir. Sistemik kemoterapideki önemli ilerlemeler bu hastalar için tedavi seçeneklerini genişletmiş olmakla beraber karaciğer ve akciğer gibi organlarda sınırlı metastazlarda metastazektomi ile uzun vadeli sağkalım sağlanabilir.

Kemoterapi ve radyasyon tedavisinin faydalırının ötesinde, erken evre kolorektal kanserlerin tedavisinden sonra yardımcı faktörler, aspirin (59) ve non-steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların alımı (60), D vitamini durumu (61) ve kahve tüketimi, obezite müdahalesi gibi kolorektal risk faktörlerine yönelik müdahaleler iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023;72(2): 338-344. doi:10.1136/gutjnl-2022-32773
3. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927): 1490-1502. doi:10.1016/S0140-6736(13)61649-9
4. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207): 1467-1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0
5. 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: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(1): 31-54. doi:10.3322/caac.21440
6. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(3): 145-164. doi:10.3322/caac.21601
7. Bresalier RS. Colorectal Cancer. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds.) *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 2108-2152.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Türkiye Kanser İstatistikleri 2018*. (30/07/2024 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf adresinden ulaşılmıştır).
9. Baidoun F, Elshiw K, Elkerai Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Current Drug Targets*. 2021;22(9): 998-1009. doi: 10.2174/1389450121999201117115717
10. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2): 87-108. doi:10.3322/caac.21262
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6): 394-424. doi:10.3322/caac.21492
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660
13. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer*. 1999;85(8): 1670-1676.
14. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surgery*. 2015;150(1): 17-22. doi:10.1001/jamasurg.2014.1756
15. Ashktorab H, Ahuja S, Kannan L, et al. A meta-analysis of MSI frequency and race in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(23): 34546-34557. doi:10.18632/oncotarget.8945
16. Guindalini RSC, Win AK, Gulden C, et al. Mutation spectrum and risk of colorectal cancer in African American families with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2015;149(6): 1446-1453. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.052
17. Safiri S, Sepanlou SG, Ikuta KS, et al. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019;4(12): 913-933. doi:10.1016/S2468-1253(19)30345-0
18. Stattin P, Palmqvist R, Söderberg S, et al. Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden. *Oncology Reports*. 2003;10(6): 2015-2021.
19. Tabung FK, Brown LS, Fung TT. Dietary Patterns and Colorectal Cancer Risk: A Review of 17 Years of Evidence (2000-2016). *Current Colorectal Cancer Reports*. 2017;13(6): 440-454. doi:10.1007/s11888-017-0390-5

20. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(24): 1664-1672. doi:10.1056/NEJM199012133232404
21. Reddy BS. Dietary fat and colon cancer: animal model studies. *Lipids*. 1992;27(10): 807-813. doi:10.1007/BF02535855
22. Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10170): 434-445. doi:10.1016/S0140-6736(18)31809-9
23. Chan DSM, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6(6): e20456. doi:10.1371/journal.pone.0020456
24. Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, et al. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2022;32(2): 195-213. doi:10.1016/j.giec.2021.12.008
25. Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Cancer Research and Treatment*. 2018;50(2): 474-487. doi:10.4143/crt.2017.094
26. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*. 2011;22(9): 1958-1972. doi:10.1093/annonc/mdq653
27. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62(6): 933-947. doi:10.1136/gutjnl-2013-304701
28. Kaklamani VG, Wisinski KB, Sadim M, et al. Variants of the adiponectin (ADIPOQ) and adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) genes and colorectal cancer risk. *JAMA*. 2008;300(13): 1523-1531. doi:10.1001/jama.300.13.1523
29. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncology*. 2017;18(8): e457-e471. doi:10.1016/S1470-2045(17)30411-4
30. Zheng Q, Cui G, Chen J, et al. Regular Exercise Enhances the Immune Response Against Microbial Antigens Through Up-Regulation of Toll-like Receptor Signaling Pathways. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;37(2): 735-746. doi:10.1159/000430391
31. Wong SH, Zhao L, Zhang X, et al. Gavage of Fecal Samples From Patients With Colorectal Cancer Promotes Intestinal Carcinogenesis in Germ-Free and Conventional Mice. *Gastroenterology*. 2017;153(6): 1621-1633.e6. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.022
32. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017;358(6369): 1443-1448. doi:10.1126/science.aal5240
33. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorectal cancer: a review of Helicobacter pylori, Streptococcus bovis, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2008;17(11): 2970-2979. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0571
34. Berkel HJ, Holcombe RF, Middlebrooks M, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. *Epidemiologic Reviews*. 1996;18(2): 205-217. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a017926
35. Smalley WE, DuBois RN. Colorectal cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Advances in Pharmacology*. 1997;39: 1-20. doi:10.1016/s1054-3589(08)60067-8
36. Papadopoulos V, Michalopoulos A, Basdanis G, et al. Synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Techniques in Coloproctology*. 2004;8(Suppl 1): s97-s100. doi:10.1007/s10151-004-0124-y
37. Ying R, Wei Z, Mei Y, et al. APC gene 3'UTR SNPs and interactions with environmental factors are correlated with risk of colorectal cancer in Chinese Han population. *Bioscience Reports*. 2020;40(3): BSR20192429. doi:10.1042/BSR20192429
38. Saeed O, Lopez-Beltran A, Fisher KW, et al. RAS genes in colorectal carcinoma: pathogenesis, testing guidelines and treatment implications. *Journal of Clinical Pathology*. 2019;72(2): 135-139. doi:10.1136/jclinpath-2018-205471
39. Gryfe R, Bapat B, Gallinger S, et al. Molecular biology of colorectal cancer. *Current Problems in Cancer*. 1997;21(5): 233-300. doi:10.1016/s0147-0272(97)80003-7
40. Battaglin F, Jayachandran P, Strelez C, et al. Neurotransmitter signaling: a new frontier in colorectal cancer biology and treatment. *Oncogene*. 2022;41(43): 4769-4778. doi:10.1038/s41388-022-02479-4
41. Bradbury KE, Murphy N, Key TJ. Diet and colorectal cancer in UK Biobank: a prospective study. *International Journal of Epidemiology*. 2020;49(1): 246-258. doi:10.1093/ije/dyz064
42. Lee JY, Cevallos SA, Byndloss MX, et al. High-Fat Diet and Antibiotics Cooperatively Impair Mitochondrial Bioenergetics to Trigger Dysbiosis that Exacerbates Pre-inflammatory Bowel Disease. *Cell Host & Microbe*. 2020;28(2): 273-284.e6. doi:10.1016/j.chom.2020.06.001
43. Ballester V, Cruz-Correa M. Approach to Familial Predisposition to Colorectal Cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2022;51(3): 593-607. doi:10.1016/j.gtc.2022.06.001
44. National Cancer Institute. *SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics*. (19/07/2024 tarihinde <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/> adresinden ulaşılmıştır).
45. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(3): 609-618. doi:10.1200/JCO.2005.01.086
46. González-Montero J, Rojas CI, Burotto M. Predictors of response to immunotherapy in colorectal cancer. *Oncologist*. 2024; oyae152. doi:10.1093/oncolo/oyae152
47. Mahmoud NN. Colorectal Cancer: Preoperative Evaluation and Staging. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2022;31(2): 127-141. doi:10.1016/j.soc.2021.12.001
48. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(19): 1978-1997. doi:10.1001/jama.2021.4417
49. Jacobsson M, Wagner V, Kanneganti S. Screening for Colorectal Cancer. *Surgical Clinics of North America*. 2024;104(3): 595-607. doi:10.1016/j.suc.2023.11.009
50. Ibuka T, Adachi S, Horibe Y, et al. Effects of antithrombotic drugs on the results of fecal immunochemical test in colorectal neoplasms screening. *Scientific Reports*.

- 2021;11(1): 4348. doi:10.1038/s41598-021-83007-4
51. Randel KR, Botteri E, Romstad KMK, et al. Effects of Oral Anticoagulants and Aspirin on Performance of Fecal Immunochemical Tests in Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*. 2019;156(6): 1642-1649.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.01.040
52. Ladabaum U, Mannalithara A. Comparative Effectiveness and Cost Effectiveness of a Multitarget Stool DNA Test to Screen for Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2016;151(3): 427-439.e6. doi:10.1053/j.gastro.2016.06.003
53. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(17): 1547-1556. doi:10.1056/NEJMoa2208375
54. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008;135(6): 1899-1906. doi:10.1053/j.gastro.2008.08.058
55. Tai FWD, McAlindon M, Sidhu R. Colon Capsule Endoscopy - Shining the Light through the Colon. *Current Gastroenterology Reports*. 2023;25(5): 99-105. doi:10.1007/s11894-023-00867-8
56. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut*. 2014;63(2): 317-325. doi:10.1136/gutjnl-2012-304149
57. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2022;65(2): 148-177. doi:10.1097/DCR.0000000000002323
58. Kanani A, Veen T, Søreide K. Neoadjuvant immunotherapy in primary and metastatic colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2021;108(12): 1417-1425. doi:10.1093/bjs/znab342
59. Chen H, Qi Q, Wu N, et al. Aspirin promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing mTOR/SREBP-1/SCD1-mediated lipogenesis in PIK3CA-mutant colorectal cancer. *Redox Biology*. 2022;55: 102426. doi:10.1016/j.redox.2022.102426
60. Wang D, Cabalag CS, Clemons NJ, et al. Cyclooxygenases and Prostaglandins in Tumor Immunology and Microenvironment of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2021;161(6): 1813-1829. doi:10.1053/j.gastro.2021.09.059
61. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(2): 158-169. doi:10.1093/jnci/djy087