

Sağ Kolon Kanseri Nedeni ile Opere Olan Hastalarda Ameliyat Öncesi Anemi Derinliği ile Tümörün Histopatolojisi Arasındaki İlişki

Relationship Between Preoperational Depth of Anemia and Tumor's Histopathology in Right Colon Cancer

Esranur Yayın¹, Hasan Esad Yayın², Sibel Bektaş³, Doğan Gönüllü⁴, Okcan Basat⁵

¹Bağlar Aile Sağlığı Merkezi, Tokat, Türkiye

²Artova Merkez Aile Sağlığı Merkezi, Tokat, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa SUAM, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa SUAM, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar

Dr. Esranur Yayın
Bağlar Aile Sağlığı Merkezi, Bahçelievler, Vali Recep, 417. Sk. No:20/22, 60235 Merkez/Tokat, Türkiye
Tel: +90356 228 96 95
E-mail: esranuryayin@gmail.com

Özet

Giriş ve Amaç: Sağ kolon yerleşimli kanserler genellikle gaytada gizli kanamaya bağlı zamanla oluşan anemi semptomları ile karşımıza gelir. Özellikle 50-60 yaş civarında anemi bulguları olan hastalarda sağ kolon kanseri akla getirilmelidir. Amacımız aneminin, sağ kolon yerleşimli bir tümörün daha erken evrede tanı alması açısından önemini vurgulamaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız 01.01.2012 ve 01.02.2018 tarihleri arasında S.B.Ü Gaziosmanpaşa SUAM Tıbbi Patoloji laboratuvarında kolorektal karsinom tanısı almış ve Genel Cerrahi kliniğince opere edilen, patoloji raporu ve ameliyat öncesi tam kan sayımı mevcut, 18 yaş üzeri 54 hasta ile yapılmıştır. Tanı öncesindeki hemoglobin ve hematokrit değerleri ve operasyon sonrası patoloji raporları, TNM evresi, histolojik grade, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör boyutu, nodal tutulum, metastaz ve hastaların demografik özellikleri hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak kayıt altına alınmıştır. Hemoglobin değeri erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL'nin altı anemi kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların %88.9'unda anemi saptanmıştır. Perinöral invazyon görülen olgularda hemoglobin düzeyleri, perinöral invazyon görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Lenf nodu metastazına göre hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamışken lenf nodu metastazı N2 ve N1 olan olgularda N0 olanlara göre hematokrit değerleri anlamlı şekilde yüksektir. Çalışmamızda tüm evrelerdeki sağ yerleşimli kolon kanserli hastalarda anemi sıklıkla saptanmış olup TNM evre I kanserde dahi bu oran %60'tır.

Sonuç: Sağ yerleşimli kolon kanserinde anemi sık rastlanılan bir bulgudur. Anemisi olan kadın ve erkek hastalar için kolonoskopi ve üst gis endoskopisi yapılması, kanserin erken evrede saptanarak kansere bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Histopatoloji, Sağ Kolon Kanseri

Abstract

Introduction and aim: Patients with right colonic tumors usually present with symptoms of anemia that develop over time due to occult haemorrhage. Right colon cancer should be considered especially in patients with anemia findings around 50-60 years of age. Our aim is to emphasize the importance of anemia in the early diagnosis of a tumor located in the right colon.

Materials and Methods: Our study was carried out with 54 patients over 18 years of age who had a diagnosis of colorectal carcinoma in S.B.U Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital Medical Pathology Laboratory between 01.01.2012 and 01.02.2018 and operated by General Surgery Department. Haemoglobin and hematocrit values before diagnosis and postoperative pathology reports, TNM stage, histological grade, depth of invasion, lymphovascular invasion, perineural invasion, tumor size, nodal involvement, metastasis and demographic characteristics of patients were recorded retrospectively on patient files. Haemoglobin levels under of 13 g / dL in men and 12 g / dL in women were accepted as anemia.

Results: Anemia was detected in 88.9% of the patients and there was no statistically significant difference between TNM stage, histologic grade, depth of invasion, lymphovascular invasion, tumor size, nodal involvement, metastasis, age and sex. Hemoglobin levels were significantly higher in patients with perineural invasion than those without perineural invasion. In our study, anemia was detected frequently in right sided colon cancer patients in all stages and this rate was 60% even in TNM stage I cancer.

Conclusions: Anemia is a common finding in right colon cancer. Colonoscopy and upper gis endoscopy for men and women with anemia suggest that cancer can be detected at an early stage and cancer-related mortality and morbidity can be reduced

Keywords: Anemia, Histopathology, Right Colon Cancer

Giriş

Kolorektal kanser (KRK) insidansı ve mortalite oranları coğrafi dağılım olarak belirgin farklılıklar göstermektedir. Küresel olarak KRK, erkeklerde en sık görülen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanserdir. Yıllık 1.9

milyonun üzerinde yeni vaka saptanır ve 2020 yılında meydana gelen tahmini KRK kaynaklı ölüm sayısı 935bin'dir (1).

Yaş, sporadik KRK için önemli bir risk faktörüdür. Kolon kanseri, 40 yaşından önce nadir görülürken; insidansı 40-50 yaşları arasında önemli ölçüde artmaya başlar ve yaşa özel insidans hızları 50 yaş sonrası her dekatta giderek artmaktadır (2).

Gastrointestinal kanalın en sık görülen malign tümörü olan kolorektal karsinom(3), Amerika Birleşik Devletleri ve dünyanın birçok bölgesinde, her iki cinsiyette üçüncü en sık görülen habis tümör ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin üçüncü, erkeklerde ikinci en sık görülen sebebi olup (4): Ülkemizde de, her iki cinsiyette üçüncü en sık görülen habis tümördür(5). Sıklığı erkeklerde yüz binde 25,1 iken kadınlarda yüz binde 14,7' dir (6).

Anemi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl altında olması olarak tanımlanır. DSÖ'nün 2009'da yayınlanan raporunda tüm dünyada anemi prevalansı %24.8 olarak belirtilmiştir. Erkeklerde bu oran %12.7, kadınlarda %30.2, yaşlı popülasyonda ise %23.9 olarak belirtilmiştir (7). Kanser hastalarında ise tedavi öncesi anemi prevalansı %30-%90'dır (8). Demir eksikliği anemisi (DEA) uzun zamandır kolorektal kanserlerin bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Kanserlerin %11-57 sinde bulunur ve özellikle çekal tümörleri düşündürür. İntraluminal neoplazmlar (gastrointestinal ya da genitoüriner sistemden kaynaklı ya da bu sistemlere metastaz ile) kan kaybı ile anemi oluşturabilir (9). Demir eksikliği ve B12 eksikliği gibi besinlerin emiliminde bozulmalar da anemi oluşumuna sebep olabilir. Demir eksikliği çoğunlukla kanamadan kaynaklansa da emilim bozukluğu sonucunda da oluşabilir. Demir eksikliği anemisi gastrointestinal sistem (GİS) kanserlerinin çoğunlukla ilk belirtisidir. GİS'den günlük ortalama 3-6 ml kan kaybı demir eksikliği anemisine neden olmaktadır. Çekum kanserleri anemi ortaya çıkana kadar sessiz kalabilir. Kolon kanserleri yanı sıra, mide ve ampulla wateri kanserlerinde de demir eksikliği gelişebilir. Bu nedenle özellikle 45-50 yaşın üzerindeki demir eksikliği saptanan hastalarda GİS kanserleri araştırılmalı ve özellikle de kolonoskopi yapılmalıdır (10-13). Bu nedenle, olası gastrointestinal kan kaybının araştırılması için demir eksikliği anemili

hastaların yönlendirilmesi önerilir. Sevk tavsiyelerinin ana kaynağı şüpheli kanser için başvuru rehberleridir. 2021 yılında güncellenen NICE guideline on suspected cancer rehberi açıklanamayan demir eksikliği anemisi için, hgb<11 olan her yaşta bir erkeğin veya hgb<10 olan postmenapozal kadının acilen sevk edilmesini önerir(14). Anemisi olan kadın ve erkek hastalar için kolonoskopi ve üst gis endoskopisi yapılması, kanserin erken evrede saptanarak kansere bağlı mortalite ve morbiditenin azalabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda sağ yerleşimli kolon kanseri nedeniyle opere edilen hastalarda anemi sıklığı ve hemoglobinin düzeyleriyle tümörün histopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Sağ kolon kanseri nedeni ile opere edilen hastalarda ameliyat öncesi anemi derinliği ile tümörün histopatolojisi, invazyon derinliği ile ilişkisinin incelendiği retrospektif kesitsel bir araştırmadır. Sağ kolon kanseri nedeniyle opere olan hastalarla Kasım 2018 ile Mayıs 2019 arasında yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini 01.01.2012 ve 01.02.2018 tarihleri arasında S.B.Ü Gaziosmanpaşa SUAM Tıbbi Patoloji laboratuvarında kolorektal karsinom tanısı almış ve Genel Cerrahi kliniğince opere edilen gerekli verilerin tamamının dosyalarında mevcut olduğu 54 hasta oluşturmaktadır. Çalışmamıza patoloji raporu ve ameliyat öncesi tam kan sayımı mevcut 18 yaş üzeri sağ kolon yerleşimli tümörü olan hastalar dahil edilmiştir. Operasyon öncesinde hastanemizde kan transfüzyonu yapılan veya geçmiş reçetelerinde anemiye yönelik tedavi aldığı saptanan hastalar dahil edilmemiştir. Hastaların dosyaları klinik veriler açısından ve patoloji raporları retrospektif olarak taranmıştır. Tanı öncesindeki hemoglobin ve hematokrit değerleri ve operasyon sonrası patoloji raporları, TNM evresi, histolojik grade, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör boyutu, nodal tutulum, metastaz ve hastaların demografik özellikleri hasta dosyaları

üzerinden retrospektif olarak kayıt altına alınmıştır. Hemoglobinin değeri erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL altı anemi kabul edilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Fisher Freeman Halton Testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi. Bu çalışma için gerekli etik kurul onayı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Sayı: 129 Tarih:24.01.2018).

Bulgular

Çalışma yaşları 27 ile 86 arasında değişmekte olan, 31'i (%57.4) kadın ve 23'ü (%42.6) erkek olmak üzere toplam 54 olgu üzerinde yapılmıştır. Yaş ortalaması 64.63±13.41 yıldır. Tümör boyutu 2.5 ile 15 cm arasında değişmekte olup, ortalaması 6.12±2.88 cm'dir. Hemoglobin düzeyleri 5.19 ile 15.65 arasında değişmekte olup, ortalaması 9.67±2.34'tür. Hematokrit düzeyleri 19.3 ile 46.8 arasında değişmekte olup, ortalaması 30.49±6.53'tür. Tüm olgularda tümör yerleşimi sağ taraftadır.

Tablo 1. Çalışma parametrelerinin dağılımları

		n	%
Tm Grade	Grade I iyi diferansiye	8	14,8
	Grade II orta diferansiye	39	72,2
	Grade III az diferansiye	7	13
Tm İnvazyon Derinliği	T1	1	1,9
	T2	5	9,3
	T3	22	40,7
	T4	26	48,1
LV invazyon	Yok	26	48,1
	Var	28	51,9
PN invazyon	Yok	35	64,8
	Var	19	35,2
LN metastazı	N0	31	57,4
	N1 1-3 arası LN +	9	16,7
	N2 4 ve üzeri +	14	25,9
Metastaz	Yok	45	83,3
	Var	9	16,7
Anemi	Yok	6	11,1
	Var	48	88,9

Tablo 2. Tümör invazyon derinliği ile hemoglobin ve hematokrit korelasyonu

	Tümör invazyon derinliği	
	r	p
Hemoglobin	-0,011	0,934
Hematokrit	0,034	0,809

Pearson Korelasyon Analizi

Tümör invazyon derinliği ile hemoglobin ve hematokrit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 3. Çalışma parametrelerine göre hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin değerlendirilmesi

		Hemoglobin	Hematokrit
		Ort±SS	Ort±SS
Tm Grade	Grade 1 iyi diferansiye	10,51±2,33	32,59±6,83
	Grade 2 orta diferansiye	9,53±2,39	30,13±6,57
	Grade 3 az diferansiye	9,45±2,18	30,09±6,48
	¹ p	0,553	0,624
TNM Evre	Evre I	10,69±0,96	31,8±3,9
	Evre II	9,23±1,92	29,34±5,43
	Evre III	10,27±2,44	32,7±6,66
	Evre IV	8,93±3,26	30,49±6,51
¹ p	0,287	0,251	
LV invazyon	Yok	9,15±1,72	28,89±4,85
	Var	10,15±2,74	31,98±7,56
	² p	0,114	0,079
PN invazyon	Yok	8,99±1,9	28,55±5,47
	Var	10,92±2,59	34,06±6,94
	² p	0,008*	0,005*
LN metastazı	N0	9,09±2,06	28,69±5,69
	N1 1-3 arası LN +	9,95±2,54	31,68±7,01
	N2 4 ve üzeri +	10,76±2,53	33,71±6,99
	¹ p	0,078	0,045*
Metastaz	Yok	9,81±2,13	30,96±5,94
	Var	8,94±3,27	28,12±8,99
	² p	0,460	0,386

¹Oneway ANOVA Test

²Student t test

* p<0.05

Perinöral invazyon görülen olguların hemoglobin düzeyleri, perinöral invazyon görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.008; p<0.05). Lenf nodu metastazına göre hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir ilişki

bulunmamışken lenf nodu metastazı N2 ve N1 olan olgularda N0 olanlara göre hematokrit değerleri anlamlı şekilde yüksektir(p:0.045;p<0.05).

Tablo 4. Çalışma parametrelerine göre anemi değerlendirilmesi

		Anemi Yok		Anemi Var	P
		n (%)	n (%)		
Tm Grade	Grade I iyi diferansiye	1 (%12,5)	7 (%87,5)		¹ 1,000
	Grade 2 orta digeransiye	5 (%12,8)	34 (%87,2)		
	Grade 3 az diferansiye	0 (%0)	7 (%100)		
LV invazyon	Yok	1 (%3,8)	25 (%96,2)		² 0,194
	Var	5 (%17,9)	23 (%82,1)		
TNM Evre	Evre I	2 (%40)	3 (%60)		¹ 0,579
	Evre II	4 (%18)	18 (%82)		
	Evre III	4 (%22)	14 (%78)		
	Evre IV	3 (%33)	6 (%67)		
PN invazyon	Yok	1 (%2,9)	34 (%97,1)		² 0,017*
	Var	5 (%26,3)	14 (%73,7)		
LN metastaz	N0	2 (%6,5)	29 (%93,5)		¹ 0,291
	N1 1-3 arası LN +	1 (%11,1)	8 (%88,9)		
	N2 4 ve üzeri +	3 (%21,4)	11 (%78,6)		
Metastaz	Yok	4 (%8,9)	41 (%91,1)		² 0,259
	Var	2 (%22,2)	7 (%77,8)		
Cinsiyet	Kadın	4 (%12,9)	27 (%87,1)		² 1,000
	Erkek	2 (%8,7)	21 (%91,3)		

¹Fisher Freeman Halton Test

²Fisher's Exact Test

* p<0.05

Grade 1 olan olguların %87.5'inde, Grade 2 olan olguların %87.2'sinde, Grade 3 olan olguların %100'ünde anemi görülmekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Perinöral invazyonu olan olgularda anemi görülme oranı (%73.7), perinöral invazyonu olmayan olgulardan (%97.1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.017; p<0.05).

Tartışma

Sağ kolon tümörleri genellikle klinik olarak sessizdir ve mümkün olan tek işaret gizli kanama nedeniyle oluşan anemidir. Yapılan çalışmalarda tanı sırasında sağ kolon kanseri olan hastalarda demir eksikliği anemisinin oranı yüksek bulunmuş ve anemi ile başvuran hastalarda kalın barsakların araştırılması gerekliliği vurgulanmıştır (15).

Almilaji ve arkadaşlarının 2010-2016 yılları arasında İngiltere'de tanı alan 1138 KRK hastasının tanı alma yollarını araştırdığı çalışmada hastaların %15'i demir eksikliği anemisi ile tanı almış ve sağ kolon kanseri için tek önemli belirtecin demir eksikliği anemisi olduğunu vurgulamışlardır (16).

Kolorektal kanser hastalarında en sık görülen semptom sağ kolon için kilo kaybı ve anemi, sol kolon için ise rektal kanama ve anemidir (17). Aydın ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KRK nedeniyle ameliyat edilen 138 hasta incelenmiş, hastaların en sık başvuru

semptomları arasında rektal kanama (%43.4) ve anemi (%14.5) yer almıştır (18). Benzer şekilde Çimen ve arkadaşlarının 86 hasta ile yaptığı çalışmada da rektal kanama ve anemi en sık ortaya çıkan semptomlar olarak tespit edilmiştir (19).

Ho CH ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastaların %12.2'sinde malignite saptanmıştır. Bu yüzden bu çalışmada demir eksikliği anemisinin gastrointestinal malignitelerin öngördürücüsü olarak düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (20).

Kolorektal kanserli hastalarda anemi araştırılmış çeşitli çalışmalar vardır. Anemi kriterlerinin farklı kabul edilmesinden dolayı anemi insidansı farklıdır. Dunne ve arkadaşları sağ kolon kanserli hastalarda demir eksikliği anemisi oranını %57,6 olarak raporlamış (Hct<%38), Sadahiro ve arkadaşları yaptığı çalışmada %43,9 oranında raporlanmış (Hgb<10) (21), Goodman ve arkadaşları ise Hgb seviyesi 11den düşük olanları anemi olarak kabul ettiği çalışmada anemi insidansını %61 olarak bulmuştur(22).

Chao-Hung Ho ve arkadaşlarının kolorektal kanserli 101 hastada demir eksikliği anemisi ve klinik sonuçları hakkında yaptığı çalışmada kolon ve rektum kanseri olan hastaların %51'inde anemi saptanmıştır. Ayrıca sağ kolon kanserli 23 hastada bu oran %74 saptanmıştır (23). D. Kanellos ve arkadaşları anemi oranını %87,2 olarak saptamışlar (Hct

erkekler için <40, bayanlar için <38) (24). Anemi kriterlerinin bizim çalışmamızdaki değerlerle belirlendiği Almilaji ve arkadaşlarının çalışmasında sağ kolon kanserli hastalarda demir eksikliği anemisi sıklığı %82,5 bulunmuş(16). Biz çalışmamızda anemi için referans değerleri olarak bayanlar için hgb<12, erkekler için hgb<13 aldığımızda anemi sıklığını %88,9 olarak saptadık. Bu veriler literatür ile uyumludur (15). Böylece anemi nonspesifik olmasına rağmen kolon kanserli hastalarda önemli bir belirteç olarak görünmektedir sonucuna varılmıştır.

Anemilerin çoğu gibi demir eksikliği anemisi de kendi başına bir hastalık değildir ve etiolojinin her hastada araştırılıp ortaya konması gerekmektedir. Demir eksikliği anemisinde yaş gruplarına göre etyolojik nedenlerin sıklığı değişmektedir. Demir eksikliği anemisinin en önemli sebebi premenapozal kadınlarda menstrüel kanamalar iken; postmenapozal kadınlar ve erişkin erkeklerde ise gastrointestinal sistemden olan kronik kan kayıplarıdır (25). Demir eksikliği anemisi laboratuvar çalışmaları ile doğrulandıktan ve diyete bağlı demir eksikliği, demir ihtiyacında artış ve gastrointestinal sistem dışı kan kaybına bağlı anemi dışlandıktan sonra, gastrointestinal traktüsün endoskopik incelemesine geçilmelidir. Günümüzde kolorektal kanser sıklığının gastrik kanserden daha fazla olduğu düşünüldüğünde öncelikle kolonoskopi yapılması, eğer kolonoskopi negatif çıkarsa gastroskopi yapılması gerektiği öngörülmektedir (26).

Üst ve alt endoskopik işlem yapılan hastaların %48-71'inde DEA'nın nedeni bulunmuş; açıklanamayan olgularda ise tekrar endoskopik işlem yapılan olguların %35'inde gözden kaçan lezyonların tespit edildiği bildirilmiştir. Hatta son zamanlarda endoskopik incelemelere rağmen devam eden anemide ince bağırsağın da incelenmesi (kapsül endoskopi veya çift balon enteroskopisi) ile DEA'nın tanısında başarı %61-74'lere çıkmıştır (27).

Çetinkaya ve arkadaşlarının demir eksikliği anemisi nedeniyle yaptığı bir çalışmada kolonoskopide %8,6 oranında malignite saptandığı bildirilmiştir (28). Akkuzu ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir diğer çalışmada da demir eksikliği anemisi etyolojisi taraması nedeniyle gastroskopi ve kolonoskopi

yapılan hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların % 64,8'inde anemiyi açıklayacak bir endoskopik bulgu saptanmış, bu hastaların %15'inde kolonda polip ve %7,04'ünde adenokarsinom tespit edilmiştir (26).

Kolorektal karsinomlar en sık 65-74 yaşları arasında görülmekte olup, ortalama görülme yaşı 66'dır (29). Bizim çalışmamızda yer alan olguların ortalama yaşı 64±13.41 olup, literatür ortalama yaşına benzer yaşta bulundu.

Li Zen ve arkadaşlarının 644 kolorektal kanserli hasta ile yaptığı çalışmada tümör çapının ≥5 cm olduğu hasta grubunda demir eksikliği anemisi insidansı daha yüksek bulunmuş(30). Chao Hung Ho ve arkadaşlarının 101 hasta ile yaptığı çalışmada da tümör çapı >3 cm olan hastalar anemi ile ilişkili bulunmuştur (23). Bizim çalışmamızda tümör boyutu ortalama 6.12 cm olup tümör boyutu ile hemoglobin ve hematokrit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Li Zen ve Chao Hung Ho ve arkadaşlarının çalışmalarında tüm kolorektal kanser vakaları dahil edilmiş. Bizim, araştırmamıza sadece sağ kolon yerleşimli tümörleri almış olmamızın bu farklılığa sebep olduğunu düşünüyoruz. Genellikle daha büyük tümör çapı tümör için daha uzun süren bir gelişim süreci olduğunu gösterir ve sağ kolon kanseri sol kolona göre daha az obstruksiyon oluşturduğundan tümör daha geç keşfedilir. Bu durumlar tümörün daha uzun süren varoluşunu ve artmış anemi oluşturma şansını açıklar (23). Sadahiro ve arkadaşları anemiyi sağ kolon kanserinin ileri evresi ile ilişkili bulmuş ancak daha sonraki yıllarda yapılmış olan Acher P. ve arkadaşlarının çalışmasında bu bulgu doğrulanmamıştır (21,31). Yine Gonzalez-Hermoso ve arkadaşları tarafından kurumlarında kolorektal karsinom nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen 660 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiş, anemi ile TNM evresi veya sağ kalım süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (32). Bizim çalışmamızda da tümör invazyon derinliği ile hemoglobin ve hematokrit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Lenfovasküler invazyon (LVI) ve perinöral invazyon (PNI) kolorektal kanserde tümörün biyolojisini ve progresyonunu gösteren iki ana histopatolojik özelliktir (33).Kolorektal kanserlerde en önemli prognostik faktörlerden biri de lenf metastazı

varlığıdır (34). 2000'lerde Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) LVI ve PNI'yı olumsuz prognostik faktörler olarak belirledi ve patoloji raporlarında her zaman ele alınmasını tavsiye etti (35). Yakın zamanda lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon dışındaki birçok moleküler belirteç araştırıldı fakat sonuçlar tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle PNI'nin önemli ölçüde genel sağkalımı azalttığı bulunmuştur (36,37). Literatürde anemi ile tümörün histopatolojisinin araştırıldığı çok az sayıda çalışma vardır. Vayrynen ve ark.larının KRK ve anemi üzerine yaptıkları kohort çalışmasında hastaları anemisi olmayan, mikrositer ve normositer anemi olarak üç gruba ayırarak tümörün karakteristik özellikleri ile karşılaştırmış ve N0 hastaların %47.2'si anemik iken bu oran N1 hastalarda %32.3 saptanmış ancak lenf nodu metastazı ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (38).Bizim çalışmamızda da Vayrynen ve ark.larının bulgularına benzer olarak lenf nodu metastazı ile anemi arasında anlamlı bir ilişki yoktur ancak biz çalışmamızda lenf nodu metastazı ile hematokrit değerleri arasındaki ilişkiyi de inceledik ve N0 olanların hematokrit düzeyleri N1 ve N2 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu.Bu bulgulara ek olarak bizim çalışmamızda perinöral invazyon görülen olguların hemoglobin düzeyleri, perinöral invazyon görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.008; p<0.05). KRK'de en önemli prognostik faktör tanı anındaki tümör evresi olup, ülkemizde genellikle hastalar ileri evrelerde teşhis edilmektedirler. Bu da morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. KRK, erken evrede tanı aldığı zaman mortalitesi ve morbiditesi daha düşüktür ve sıklıkla cerrahi müdahale ile küratif olarak tedavi edilebilmektedir (39). Ancak KRK hastaları, genellikle ileri evrelerde tespit edilmekte ve hastaların %25'i tespit sırasında, %50'si ise takip sırasında gelişen metastazlar nedeniyle kaybedilmektedir (40). Bazı ülkelerde rektal kanama ve anemi semptomları olan hastaları iki haftalık bir zaman içerisinde bir üst basamak tanı tedavi merkezine yönlendirme şeklinde uygulamalar yapılmaktadır. Kolorektal kanserlerde klinik semptomların ilk ortaya çıkışı ile tanı konulması arasında geçen sürenin uzun olması

prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle yaşlı hastalarda bu sürenin uzun olması acil ameliyat gerektirmekte ve buna bağlı olarak da morbidite ve mortalite artmaktadır (18).

Kolorektal kanserde prognostik önemi kanıtlanmış olan TNM sınıflaması, lenf nodu invazyonu, evre, vasküler invazyon gibi parametrelerin anemi ile ilişkisini ve aneminin prognostik öneminin anlaşılabilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Tüm kolorektal kanserler içerisinde sağ yerleşimli tümörler daha nadir görülmektedir. Çalışmamızdaki sınırlı örneklem büyüklüğü, bu farklı hasta alt gruplarında kan hemoglobinin prognostik değeri üzerine kesin sonuçlar için gerekli olan hassas alt grup analizine izin vermemektedir. Aneminin kolorektal kanserde prognoz üzerindeki etkisinin önemini ortaya çıkaracak daha fazla detaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız retrospektif olduğu için daha ayrıntılı değerlendirmeler yapmamızı engellemiştir. Bu çalışmada demir eksikliği için ek bir belirteç mevcut değildir ve ek parametreler kullanarak aneminin daha fazla karakterize edilmesi sonraki çalışmalarda faydalı olacaktır.

Çalışmamızda özetle aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Ameliyat öncesi hemoglobin düzeyleri ile invazyon derinliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Anemi ve Hb, Hct düzeyleri ile hastalığın TNM evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Anemi ve Hb, Hct düzeyleri ile cinsiyet, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, metastaz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Çalışmamızda preoperatif anemi ile perinöral invazyon ilişkili bulunmuştur.
- Lenf nodu metastazına göre hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamışken lenf nodu metastazı N2 ve N1 olan olgularda N0 olanlara göre hematokrit değerleri anlamlı şekilde yüksektir.
- Literatürde perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı ile sırasıyla anemi ve hematokrit arasındaki ilişkinin

saptandığı başka çalışmaya rastlamadık.

- Bu açıdan çalışmamız bir ilk teşkil etmektedir ve bu anlamlılığın daha kapsamlı araştırmalarla doğrulanması gerekmektedir.
- Sağ kolon yerleşimli tümörlerde anemi %88,9 oranında görülmekte olup anemi saptanan ileri yaş hastaların mutlaka kolon kanseri açısından sorgulanması, semptomatik veya GGK testi pozitif olan kadın ve erkek hastalar için kolonoskopi ve üst gis endoskopisi yapılması ile kanserin erken evrede saptanarak kansere bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Globocan global kanser verileri, <https://gco.iarc.fr/today/home> Erişim tarihi: 04.06.2022
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
3. Nalbant, S., & Karan, M. A. (2010). İç Hastalıkları Uzmanının Anemiye Yaklaşımı Rehberi. İç Hastalıkları Dergisi, 17, 7-15.
4. Globocan global kanser verileri, <https://gco.iarc.fr/today/home> Erişim tarihi: 25.05.2022
5. Beutler, E., & Waalen, J. (2006). The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration?. *Blood*, 107(5), 1747-1750.
6. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Türkiye kanser insidansı. www.kanser.gov.tr erişim:04.06.2022
7. Patel, K. V., Harris, T. B., Faulhaber, M., Angleman, S. B., Connelly, S., Bauer, D. C., ... & Guralnik, J. M. (2007). Racial variation in the relationship of anemia with mortality and mobility disability among older adults. *Blood*, 109(11), 4663-4670.
8. Tefferi, A. (2003, October). Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 78, No. 10, pp. 1274-1280). Elsevier.
9. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *The American journal of medicine*. 2004;116(7):11-26.
10. REid TJ 3rd, stamm CP, Duning DM, 3rd RJ. Iron malabsorption in a patient with large cell lymphoma involving the duodenum. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1478.
11. DAUTH J, et al. . Unusual presentation of multiple myeloma. *S Afr Med J*. 1984;65:968-71.
12. Sutton D, Baird I, Stewart J, Croft D, Coghill N. Gastrointestinal iron losses in atrophic gastritis, postgastrectomy states and adult coeliac disease. *Gut*. 1971;12(10):869.
13. Kimber C, Patterson JF, Weintraub LR. The pathogenesis of iron deficiency anemia following partial gastrectomy: a study of iron balance. *JAMA*. 1967;202(10):935-8.
14. NICE guidance, <https://www.nice.org.uk/guidance> Erişim tarihi: 24.05.2022
15. Kanellos D, Kitsios G, Kanellos I, Demetriades H, Pramateftakis MG, Angelopoulos S, Betsis D. Anaemia as a symptom of right colon cancer. *Tech Coloproctol* 2004;8(Suppl):62-4.
16. Almilaji, O., Parry, S.D., Docherty, S. et al. Evidence for improved prognosis of colorectal cancer diagnosed following the detection of iron deficiency anaemia. *Sci Rep* 11, 13055 (2021)
17. Majumdar, R.S., Fletcher, R.H., Evans, A.T. 1999. "How does colorectal cancer present? symptoms, duration, and clues to location" *Am J Gastroenterol*, 94(10):3039-45.
18. Aydın, İ., Şehitoğlu, İ., Ender, Özer., Yücel, A. F., Pergel, A., Bedir, R., ... & Şahin, D. A. Kolorektal Kanser Nedeniyle Opere Ettiğimiz Hastaların Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 16(2), 102-109.
19. Çimen, O., Kurnaz, E., Çimen, F. K., & Eden, A. O. (2019). Kolorektal Kanser Nedeniyle Ameliyat Edilen Hastaların Değerlendirilmesi. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 12(3), 1700-1704.
20. Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, You JY, Chen CC. Predictive risk factors and prevalence of malignancy in patients with

- iron deficiency anemia in Taiwan. *Am J Hematol* 2005; 78:108–12.
21. Sadahiro S, Suzuki T, Tokunaga N, Mukai M, Tajima T, Makuuchi H, Saito T (1998) Anemia in patients with colorectal cancer. *J Gastroenterol* 33:488–494
 22. Goodman, D. and T.T. Irvin, Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg*, 1993. 80(10): p. 1327-9.
 23. Ho, C. H., Yu, Y. B., & Wu, P. H. (2008). The prevalence of iron deficiency anemia and its clinical implications in patients with colorectal carcinoma. *Journal of the Chinese Medical Association*, 71(3), 119-122.
 24. Kanellos D, Kitsios G, Kanellos I, Demetriades H, Pramateftakis MG, Angelopoulos S, Betsis D. Anaemia as a symptom of right colon cancer. *Tech Coloproctol* 2004;8(Suppl):62–4.
 25. Goddard AF, James MW, Mc Intyr AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. *Gut*. 2011;60(10):1309-16
 26. Akkuzu, M. Z., Sezgin, O., Yaraş, S., Özdoğan, O., Balcı, H. R., Aydın, F., ... & Fehmi, A. T. E. S. (2021). Demir Eksikliği Anemisi Nedeniyle Endoskopik Ve Kolonoskopi Yapılan Hastalarda Malignite Sıklığının Değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 11(42), 29-33.
 27. Bull-Henry K, Al-Kawas FH. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician* 2013;87:430-6)
 28. Çetinkaya, Z. A., Sezikli, M., Güzelbulut, F., Altinöz, M. E., Değirmenci, A., Gökden, Y., ... & Övünç, A. O. K. (2011). Demir eksikliği anemili hastalarda gastrointestinal endoskopik inceleme sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi*, 38(2), 155-159.
 29. Yeni Tanı Kolorektal Kanserler Yaşa Göre Dağılımı, <https://seer.cancer.gov/> Erişim tarihi: 25.05.2022
 30. Zhen, L., Zhe, S., Zhenning, W., Zhifeng, M., Zhidong, L., Xiaoxia, L., ... & Huimian, X. (2012). Iron-deficiency anemia: A predictor of diminished disease-free survival of T3N0M0 stage colon cancer. *Journal of surgical oncology*, 105(4), 371-375.
 31. Acher P, Al-Mishab T, Rahman M, Bates T (2003) Iron deficiency anemia and delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 5:145–148
 32. Gonzalez-Hermoso F, Perez-Palma J, Marchena-Gomez J, et al.: Can early diagnosis of symptomatic colorectal cancer improve the prognosis? *World J Surg* 2004;28:716–720.
 33. Knijn, N., Mogk, S. C., Teerenstra, S., Simmer, F., & Nagtegaal, I. D. (2016). Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer. *The American journal of surgical pathology*, 40(1), 103-112.
 34. Liu, J., Su, Y., Liu, X., Zhuang, J., Yang, Y., & Guan, G. (2021). Clinical analysis of metastatic characteristics of infrapyloric lymph nodes (No. 206) and terminal ileum lymph nodes in patients with right colon cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 19(1), 1-9.
 35. Compton, C., Fenoglio-Preiser, C. M., Pettigrew, N., & Fielding, L. P. (2000). American joint committee on cancer prognostic factors consensus conference: colorectal working group. *cancer*, 88(7), 1739-1757.
 36. Sun, Q., Liu, T., Liu, P., Luo, J., Zhang, N., Lu, K., ... & Liu, L. (2019). Perineural and lymphovascular invasion predicts for poor prognosis in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *Journal of cancer*, 10(10), 2243.
 37. Yüksel, C., Çulcu, S., Gojayevev, A., Demirci, S., & Ünal, A. E. (2021). Prognostic Value of Lymphovascular and Perineural Invasion in Colon Cancer. *Acta Oncologica Turcica*, 54(2), 166-174.
 38. Väyrynen, J. P., Tuomisto, A., Väyrynen, S. A., Klintrup, K., Karhu, T., Mäkelä, J., ... & Mäkinen, M. J. (2018). Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Scientific reports*, 8(1), 1-11.
 39. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003;16(4):376-88.
 40. Kemeny N, Niedzwiecki D, Shurgot MS, Oderman RN. Prognostic variables patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Importance of medical assessment of liver involvement. *Cancer* 1989;63(4):742-7

