



**T.C.**

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NÖTROFİL\ LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT\  
LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT  
HACMİNİN KOLOREKTAL KARSİNOMLU  
HASTALARDAKİ PROGNOSTİK DEĞERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melike YÜCE AKTEPE**



**T.C.**

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NÖTROFİL\ LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT\  
LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT  
HACMİNİN KOLOREKTAL KARSİNOMLU  
HASTALARDAKİ PROGNOSTİK DEĞERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melike YÜCE AKTEPE**

**Danışman**

**Doç. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU**

**İZMİR-2017**

# TESEKKÜR

Bana bilimselliği öğreten , çok yönlü hekimliğiyle uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında verdiği destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Ahmet ALACACIOĞLU' na,

Tezimin yazımında ve her aşamasında büyük emek ve desteklerinden dolayı Uzm.Dr.Utku OFLAZOĞLU' na

Uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan, bir asistanlığa iki çocuk sıdırmama rağmen her zaman yanımda olan destek veren , kendime her zaman örnek aldığım, hem korktuğum hem hayran olduğum değerli hocam Prof. Dr. Servet AKAR ve değerli hocamız Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR' a,

Hastaneye ilk geldiğim günden beri bana hep destek olan, yol gösteren , başım sıkıştığında ve yorulduğumda yardımına koşan Uzm. Dr. Ahmet Toygar KALKAN , Uzm. Dr. Gökhan KABADAYI , Uzm. Dr. Halil TAŞKAYNATAN'a , tüm iyi ve kötü anıları paylaştığımız birlikte büyüdüğümüz güzel dostum Dr. Melek YILMAZ'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan , tüm kahrımı çeken , her sınavımda zorla yanımda götürdüğüm , asistanlık sürecimde başka şehirde olsalarda bana destek olmak için kendi evlerinden çok burada kalmak zorunda kalan en büyük desteğim , benim eğitimimi ve bu günlere gelmemi sağlayan , şimdide çocuklarıma aynı özeni gösteren canım annem Semiha YÜCE , canım babam Seyit Ahmet YÜCE ve tatlı kardeşim Duygu YÜCE ' ye

Mecburi hizmet görevimin bana en güzel hediyesi , tanıdığım günden beri sanki eskidende hep berabermişiz gibi hissettiren , yüzümü her daim güldüren , üzüntülerimi hafifleten , asistanlığım süresince en büyük desteğim , her zaman akıl danıştığım, sevgisi şefkati sabrıyla hep yanımda olan sevgili eşim , çocuklarımmın babası Uzm. Dr. Ender AKTEPE 'ye

Hayatımın anlamı , en güzel hediyelerim , en büyük şanslarım , iyi ki varlarım , neşe kaynaklarım canım oğlum Ahmet Tuna ve canım kızım Ada Duru' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER .....	v
KISALTMALAR .....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT .....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KOLOREKTAL KANSER.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji .....	4
2.1.2. Mortalite .....	5
2.1.3. Polipler ve Moleküler Patogenez.....	5
2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri .....	7
2.1.5. Kalıtsal Faktörler ve Sendromlar.....	8
2.1.5.1.Polipozis Koli.....	8
2.1.5.2.MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP).....	9
2.1.5.3. Herediter Non-polipozis Kolon Kanseri .....	9
2.1.6. Semptom ve Bulgular .....	10
2.1.7. Evreleme.....	11
2.1.8. Prognostik Faktörler .....	14
2.1.9.Kolon Kanserinde Tedavi Yöntemleri .....	16
2.1.9.1.Polip ve Evre-1 Kolon Kanserinde Tedavi .....	16
2.1.9.2.Evre-2 ve Evre-3 Kolon Kanserinde Tedavi .....	16
2.1.9.3. Kolon Kanserinde Radyoterapi.....	18
2.1.9.4. Erken ve Lokal İleri Evre Rektum Kanserinde Tedavi .....	19

2.1.9.5. Evre-4 Ameliyat edilebilir Kolorektal Kanser.....	21
2.1.9.6. Rezeke edilemeyen Metastatik Hastalık Yönetimi.....	22
2.2. KANSER VE İNFLAMASYON .....	23
2.3. YENİ NESİL BİYOBELİRTEÇ OLARAK NLO, TLO VE OTH .....	25
3. MATERYAL VE METHOD .....	26
4. SONUÇLAR .....	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR .....	34
6. KAYNAKLAR.....	36



# TABLÖLAR

**Tablo 1.** Kolorektal kanserde TNM tanımlaması

**Tablo 2.** Kolon kanserinde anatomik evreleme ve prognostik gruplar

**Tablo 3.** SEER programı 2010 verilerine göre evre-ölgül 5 yıllık rölatif sağkalım

**Tablo 4.**Hastaların genel özellikleri

**Tablo 5.** Çok değişkenli analiz



## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** 2002-2006 yılları arasında tüm ırkların erkek ve kadınlarında yaşa özel kolorektal kanser insidansı.

**Şekil 2.** Hastaların preoperatif NLO ,TLO VE OTH değerlerinin Roc eğrisi

**Şekil 3.** NLO'ya Göre Hastalısız Sağkalım İçin Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi

**Şekil 4.** TLO'ya Göre Hastalısız Sağkalım İçin Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi

**Şekil 5.** OTH'ye Göre Hastalısız Sağkalım İçin Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi



## **KISALTMALAR**

**APC:** Adenomatöz Polipozis Koli

**Cape/Ox:** Capecitabin ve oxaliplatin

**CRM:** Circumferential radial sınırlar

**FUFA:** 5-FU/leucovorinin

**GM-CSF:** Granulosit makrofaj stimulan faktör

**GSK:** Genel sağkalım

**HNPCC:** Herediter Non-polipozis Kolon Kanseri

**HSK:** Hastalısız sağkalım

**İBH:** İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

**İGF-1:** İnsulin benzeri Büyüme Faktörü tip-1

**KHF:** Kök Hücre Faktörü (Stem cell factor)

**KRK:** Kolorektal kanser

**MAP:** MUTYH ile ilişkili polipozis

**MKRRK :** Metastatik kolorektal kanser

**OTH:** Ortalama trombosit hacminin

**NLO :** Nötrofil/lenfosit oranı

**TLO:** Trombosit/lenfosit oranı

**Tis:** İn situ adenokarsinoma

**VEGF:** Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü



# **Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Kolorektal Karsinomlu Hastalardaki Prognostik Değeri**

## **ÖZET**

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Daha önce kolorektal kanserde (KRK) genel sağkalım ve rekürrense etki edebilecek çeşitli faktörler tanımlanmıştır ancak bunların birkaçı prognostik marker olarak kabul edilir. Mevcut çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı(NLO), trombosit/lenfosit oranı(TLO) ve ortalama trombosit hacminin(OTH) KRK li hastalarda bir biobelirteç olarak potansiyelini araştırmayı amaçladık.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Retrospektif olarak tanı anında metastatik olmayan ve en az 12 aylık takip periyodu sonrasında rekürrens gelişen, 2008-2014 yılları arasında tanı almış 336 KRK tanılı hastanın klinik ve demografik verilerini inceledik. Nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/ lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlerini belirlemek için ROC eğrisi kullanılarak cut off değerleri hesaplandı.

**BULGULAR:** Hastalar nüks eden ve etmeyen olarak 2 gruba ayrıldı. 89 hastada (%26,5) takip periyodunda nüks gelişti. NLO  $\leq 3.39$  olan grupta hastalıksız sağkalım 55.5 bulunurken NLO $>3.39$  olan grupta hastalıksız sağkalım 82.8 ay bulundu(p<0.0001). TLO  $\leq 183$  olan grupta hastalıksız sağkalım 57.8 ay bulunurken TLO $>183$  olan grupta ise hastalıksız sağkalım 78.7 ay bulundu(p: 0.016). OTH  $\leq 8.3$  olan grupta hastalıksız sağkalım 59.7 ay bulunurken OTH $>8.3$  olan grupta ise hastalıksız sağkalım 87.2 ay olarak bulundu(p: 0.057)

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Bizim çalışmamız NLO, TLO ve OTH seviyelerinin KRK tanılı hastalarda güvenilir prognostik biobelirteçler olabileceğini göstermiştir. Yeni tanı almış KRK tanılı hastalardaki NLO ,TLO ve OTH değerlerinin artan sitokin seviyesinin ve buna bağlı olarak gelişen değişimlerin yansıması olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, ortalama trombosit hacmi, trombosit/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, biobelirteç

# **Prognostic Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) and Mean Platelet Volume (MPV) In Patients with Colorectal Carcinoma**

## **ABSTRACT**

**Introduction:** There are various factors that have been determined to affect recurrence and survival in colorectal cancer (CRC). However, few of them exhibit so high a prognostic marker. The present study aimed to investigate the potential of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) as prognostic markers in patients with CRC.

**Method:** We retrospectively examined the demographic and clinical data of 336 patients with colorectal adenocarcinoma in 2008-2014, which recurred after a 12-month follow-up period; the patients had non-metastatic cancer at the time of diagnosis. In order to find out of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and mean platelet volume cut-off values, ROC curve analysis was used.

**Findings:** Patients were categorized into two groups according to positive relapse and negative relapse. 89 patients (26.5%) experienced a relapse in the follow-up period. The group  $NLR \leq 3.39$  had 55.5 months of disease-free survival ( $p < 0.0001$ ) while the group  $NLR > 3.39$  had 82.8 months ( $p < 0.0001$ ). The group  $PLR \leq 183$  had 57.8 months, the group  $PLR > 183$  had 78.7 months ( $p = 0.016$ ); the group  $MPV \leq 8.3$  had 59.7 months, the group  $MPV > 8.3$  had 87.2 months; the group  $MPV > 8.3$  had 87.2 months and the group  $MPV < 8.3$  had 59.7 months ( $p = 0.057$ ).

**Conclusion:** Our study demonstrated that NLR, PLR and MPV levels can actually be relied on as a prognostic factor in patients with CRC. MPV, NLR and PLR values displayed by recently diagnosed patients with CRC may be a reflection of an increased cytokine level and thereby change depending on it.

**Keywords:** Colorectal cancer, mean platelet volume, platelet/lymphocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, biomarker

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseridir Hem kadınları hem de erkekleri etkileyen tüm dünyada 3. sıklıkta görülen kanserdir. Kolorektal kanserli hastaların risk değerlendirmesi cerrahi patoloji sonucuna dayanmaktadır. Rekürrensi ve sağkalımı etkileyebilecek birçok faktör gösterilmesine rağmen hiçbiri tümör evresi kadar yüksek bir prognostik değer sağlamamaktadır. Prognostik veriler cerrahi materyal ve masraflı işlem gerektirdiğinden, daha uygun fiyatlı, daha elverişli ve uygunabilir serum biyomarkerları risk tanımlamasına katkıda bulunabilir.

Periferik kandaki nötrofil, lenfopeni, trombositoz gibi değişiklikler, sistemik inflamasyona yanıt olarak değerlendirilmiştir. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısındaki artış ve lenfosit sayısındaki düşüşe neden olduğundan, bu iki alt gurubun birbirine oranı bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır. Trombositoz, proinflamatuvar sitokinlerin megakaryositleri stimüle etmesi sonucu oluşur. Bu bağlamda, rutin tam kan sayımından elde edilen yeni parametreler, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı(TLO) ve ortalama trombosit hacminin(OTH) üzerinde son zamanlarda çeşitli kanser tiplerinde sık olarak çalışmalar yapılmaktadır. Bu parametreler tümörün lokal çevresi ile konakçının inflamatuvar yanıtı arasındaki kompleks ilişkiye bağlı olup tümörün erken relapsını ve mortaliteyi öngörebilir(1). Bazı çalışmalar sistemik enflamatuvar yanıtın belirteçleri arasında düşünülen nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı üzerine odaklanmış olup, opere kolorektal kanserli hastalarda bu belirteçlerle hastalığın progresyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (1,2). Diğer çalışmalarda kolorektal kanser dışında over ve akciğer kanserlerinde preoperatif nötrofil/lenfosit oranının 4 veya 5 in üzerinde olması olumsuz prognozla ilişkili saptanmış, ayrıca trombosit/lenfosit oranının artması negatif prognostik faktör olarak gösterilmektedir (1,3-5).

Ortalama trombosit hacmi, erken trombosit aktivasyonun göstergesi olup , preoperatif hastalarla sağlıklı hastalar karşılaştırıldığında preoperatif hastalarda daha yüksek bulunmuştur (6).

Biz de çalışmamızda kolorektal kanserli hastalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı(TLO) ve ortalama trombosit hacminin(OTH) prognostik etkilerini araştırmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 KOLOREKTAL KANSER

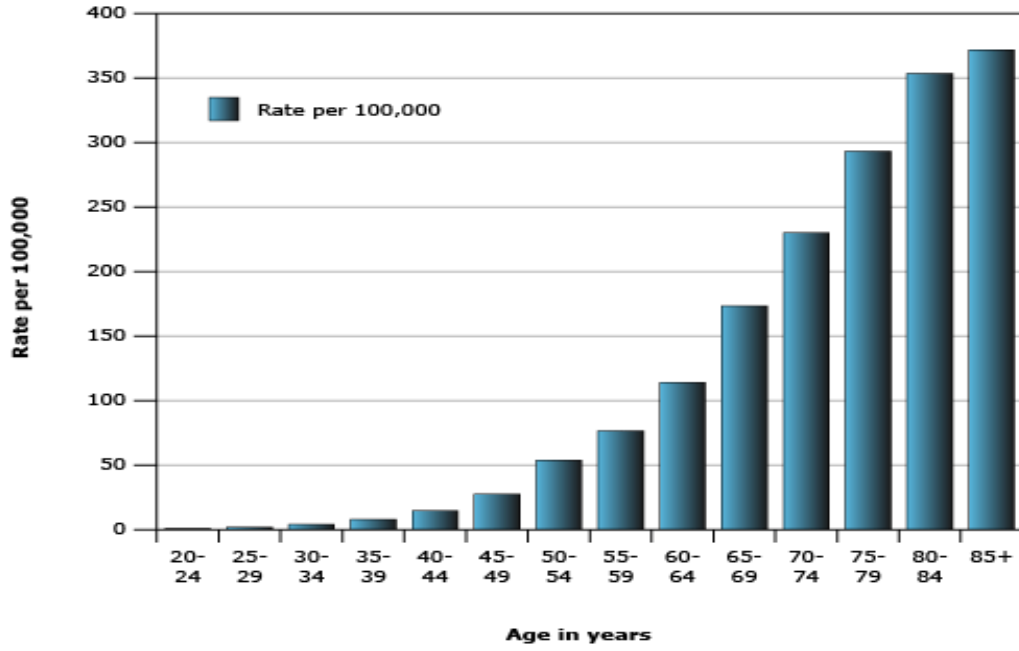
Kolorektal kanser, yaygın görülen ve ölümcül bir kanserdir. Hem k87adınları hem de erkekleri etkileyen tüm dünyada 3. sıklıkta görülen kanserdir. Olguların %70'i kolondan kaynaklanmaktadır.

#### 2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 135.430 yeni vaka tespit edilmekte olup bunlardan 95.520'si kolondan, geri kalanı da rektumdan kaynaklanmaktadır (7). Her yıl yaklaşık 50.260 Amerikalı kolorektal kanserden ölmekte ve tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %9'unu oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, kolorektal kanser hem kadın hem erkeklerde her ikisinde kanser insidansında ve ölüm nedenlerinde üçüncü sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Globocan veritabanının verilerine göre ülkemizde , kolorektal kanser insidansı kadın ve erkek olarak değerlendirildiğinde tüm kanserler içinde %16.58 oran ile ikinci sırada yer almaktadır(8). Global olarak, kolorektal kanser, erkekler arasında en yaygın kanser ve kadınlarda ikinci sırada teşhis edilen kanserdir, bununla birlikte, insidansı belirgin bir şekilde ülkeler arasında değişmektedir (9). Globocan veritabanının 2012 yılına ilişkin en son verilerine göre en sık insidans oranları Avustralya , Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da ve en düşük oranlar Afrika ve Güney-Orta Asya'da görülüyor (9). Bu coğrafi farklılıklar, genetik olarak belirlenen bir yatkınlığa, diyet ve çevresel maruziyet farklılıklardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir.

Düşük sosyoekonomik seviye kolorektal kanser gelişiminde artmış bir risk ile de ilişkilidir [4]. Yeni tanı konulmuş KRK 'li düşük sosyoekonomik seviyeli hastaların üçte birinde fiziksel hareketsizlik, sağlıksız diyet, sigara kullanımı ve obezite gibi potansiyel olarak değiştirilebilir davranışlar saptanmıştır(10-12).

Yaş, sporadik KRK için önemli bir risk faktörüdür. Kalınbarsak kanserleri 40 yaşından önce nadirdir, insidansı 40 ile 50 yaşlar arasında belirgin bir şekilde artmaya başlar ve bundan sonraki her on yılda yaşa özel insidans oranları artar (şekil1) (13). Kolorektal kanserlerin 45 yaş altı gibi daha erken yaşlarda ortaya çıkışı ise görece daha nadir bir durum olup, tüm kolon kanserlerinin yaklaşık % 2-8ini oluşturmaktadır. Ailevi polipozis, Lynch sendromu (hereditör non-polipozis koli), ülseratif kolit veya ailevi kanser sendromları gibi genetik yatkınlık durumlarında kanser erken yaşlarda görülür ve prognoz daha iyidir (14).



**ŞEKİL.1** 2002-2006 yılları arasında tüm ırkların erkek ve kadınlarında yaşa özel kolorektal kanser insidansı.

### 2.1.2. MORTALİTE

KRK'de ölüm hızı 1980'lerin ortalarından beri Birleşik Devletlerde ve diğer birçok batı ülkesinde kademeli olarak azalmıştır (7,15,16). Polibin saptanıp çıkarılması, erken evrede tanı konulması, adjuvan tedavi verilmesi ve tarama programlarının yapılmasının mortalitenin azalmasında etkisi olmuştur (17).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü Programı tarafından toplanan verilerde, KRK için tedavi edilen tüm hastaların (tüm evrelerdeki) beş yıllık survisi % 61 olarak öne sürülmektedir (18).

Bu verilerin aksine, özellikle Orta ve Güney Amerika ve Doğu Avrupa'da daha sınırlı kaynak ve sağlık altyapısına sahip birçok ülkede mortalite oranları artmaya devam etmektedir (16).

### 2.1.3. POLİPLER VE MOLEKÜLER PATOGENEZ

Etiyolojisinden bağımsız olarak çoğu kolorektal kanser adenomatöz poliplerden gelişmektedir. Polip mukoza yüzeyinde gözlenen beligin çıkıntısıdır ve patolojik olarak neoplastik olmayan hamartom (juvenil polip), hiperplastik mukozal (hiperplastik polip) ya da adenomatöz polip olarak sınıflandırılabilir. Yalnızca adenomlarda belirgin bir malign hastalık eğilimi

bulunmaktadır ve bu tip lezyonların küçük bir bölümü kanserleşmektedir. Orta yaşlı kişilerin yaklaşık %30'unun ve yaşlı kişilerin yaklaşık %50'sinin kalın bağırsaklarında adenomatöz polipler bulunabilir; diğer yandan poliplerin <math>\lt; 1\%</math>'i malign tümörlere dönüşmektedir. Poliplerin büyük kısmı semptom vermez ve klinik olarak belirlenemez. Polipli hastaların <math>\lt; 5\%</math> 'inde dışkıda gizli kan bulunmuştur(19).

Adenomatöz polipler, displastik lezyonlar ve tümör hücrelerinden oluşan mikroskobik odaklar içeren (in situ karsinom) poliplerde bir çok moleküler değişiklik bildirilmiştir; bu değişikliklerin normal kolon mukozasının yaşamı tehdit eden invaziv dönüşümünde çok aşamalı bir süreci yansıttığı düşünülmektedir, karsinogeneze doğru olan bu gelişimsel aşamalar şunları kapsamaktadır (fakat bunlarla sınırlı değildir.): k-ras protoonkogenindeki nokta mutasyonlar, gen aktivasyonuna yol açan DNA hipometilasyonu, 5. kromozom 17p 'de p53 tümör baskılayıcı gen bölgesinde[adenomatöz polipozis coli (APC) geni] DNA kaybı (allelilik kaybı) (5q21); kromozom 18q'da konumlanmış bir tümör baskılayıcı gende (kolorektal kanser (DCC) geninde silinme allellik kaybı ve kromozom 17p de p53 tümör baskılayıcı gendeki mutasyonlarla bağlantılı allellik kaybı. Böylece polibe ve daha sonra karsinoma dönüşüme yol açan, kolonik mukozanın değişmiş çoğalma paterni, normal olarak tümör oluşumunu baskılayan genlerin kaybının takip ettiği ya da bununla birlikte meydana gelen, bir onkojendeki mutasyona bağlı aktivasyon ile ilgili olabilir. Bu genetik anomalliklerin belirli bir sırada gerçekleşip gerçekleşmediği belli değildir. Diğer yandan bu modele dayalı olarak, kanserin yalnızca belirtilen mutasyonların (hepsi olmasa da) büyük kısmının meydana geldiği poliplerde geliştiğine inanılmaktadır(19).

Klinik olarak, adenomatöz polipin kansere dönüşme olasılığı, lezyonun genel görünüşüne, histolojik özelliklerine ve boyutuna bağlıdır. Adenomatöz polipler saplı ya da sapsız olabilir. Kanserler daha çok sapsız(sesil) poliplerden gelişmektedir. Histolojik olarak adenomatöz polipler tübüler, villöz( yani papiller) ya da tübülovillöz olabilmektedir. Çoğu sessil olan villöz adenomların, tübüler adenomlarla karşılaştırıldığında malign hastalığa dönüşme riskleri üç kat daha fazladır. Kalın bağırsaktaki bir polipoid lezyonun invaziv kanserlerle ilişkili olması olasılığı polipin boyutuna bağlıdır; >1.5 cm olan lezyonlarda (<math>\lt; 2\%</math>) ihmal edilebilir; 1.5-2.5 cm lezyonlarda (%2-10) ara değer ve >2.5 cm lezyonlarda (%10) dikkate değer risk taşımaktadır(19).

Adenomatöz polipin belirlensini takiben, kolonun tamamı endoskopik ya da radyolojik olarak görüntülenmelidir çünkü vakaların yaklaşık üçte birinde senkron lezyonlar bildirilmiştir. Daha

önce belgelenmiş bir malign hastalık olmasa bile kolonoskopi periyodik olarak tekrarlanmalıdır çünkü bu tip hastalarda başka bir adenom gelişmesi riski %30-50 arasındadır ayrıca bu hastalar kolorektal karsinom geliştirme açısından da ortalamanın üstünde bir riske sahiptirler. Adenomatöz poliplerin klinik olarak anlamlı hale gelmesi için >5 yıl bir büyüme süresinin gerekli olduğu düşünülmektedir; kolonoskopinin 3 yıl aralıktan daha sık yapılmasına gerek yoktur(19).

#### 2.1.4. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

**Diyet :** Kolon kanseri vakalarının büyük kısmında etyoloji çevresel faktörlerle bağlantılı görünmektedir. Hastalık şehirleşmenin olduğu bölgelerde yaşayan, yüksek sosyoekonomik sınıfa ait popülasyonlarda daha sık meydana gelmektedir. Kolorektal kanser mortalitesi, kişi başına tüketilen kalori, et proteini, besinlerle alınan katı ve sıvı yağlar, serum kolesterolü konsantrasyonundaki artış ve koroner arter hastalığı mortalitesi ile doğrudan bağlantılıdır.

**Hayvansal Yağlar:** Bir çok hipoteze göre kırmızı ette ve işlenmiş ette bulunan hayvansal yağların sindirimi bağırsak mikroflorasında anaerobların oranını artırmakta ve bu bakteriler normal safra asitlerini karsinojenlere dönüştürmektedir. Bu provakatif hipotez, kolorektal kanser hastalarının dışkılarında anaerob miktarının arttığını gösteren bir çok raporla desteklenmiştir. Yüksek kolesterol de kolorektal adenom ve karsinom geliştirme riskini arttırmaktadır.

**İnsülin Direnci:** Obez hastalarda insülin direnci oluşmakta ve beraberinde insülin benzeri büyüme faktörü tip1 (IGF-1) düzeyi yükselmektedir. Büyüme faktörü görünüşe göre bağırsak mukozasındaki çoğalmayı uyarmaktadır.

**Lif:** Diyetle alınan liflerin ya da meyve ve sebze açısından zengin diyetlerin randomize çalışmaların sonuçlarına göre, kolorektal adenomların nüksetmesinin ya da kolorektal kanser gelişiminin önlenmesi açısından herhangi bir yarar sağlamadığını gösterilmiştir. Diğer yandan elde edilen epidemiyolojik kanıtlara göre, özellikle hayvansal yağlar ve kalori açısından zengin diyetler kolorektal kanser için temel bir etiyolojik faktördür.

**Tütün:** Büyük adenomlara yol açtığı düşünülmektedir(21). Özellikle 35 yılın üzerinde kullanımlarında adenom gelişmesi ile ilişki kurulmuştur.

**İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) :** Uzun süre inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalarda kolon kanseri sıklığı artmaktadır. Granüloamatöz kolit ile karşılaştırıldığında, ülseratif kolit olan hastalarda kanserler daha sık olarak görülmektedir fakat bu izlenim bu iki durumu ayırt etmedeki güçlükten kaynaklanıyor olabilir. İBH' sı olan hastalarda kolorektal kanser riski hastalığın ilk on yılında nispeten düşüktür; fakat bu süreden sonra risk yılda yaklaşık %0.5-1 gibi bir hızla artmaktadır. 25 yıldan sonra hastaların %8-30 'unda kanser gelişebilir. Risk pankoliti olan hastalarda daha yüksektir.

**Streptococcus bovis Bakteriyemisi:** Bilinmeyen nedenlerden ötürü bu fekal bakteri sonucunda endokardit ya da septisemi geliştiren kişilerde, gizli kolorektal tümör ve büyük olasılıkla üst gastrointestinal sistem kanserlerinin sıklığı yükselmektedir. Endoskopik ya da radyografik tarama yapılması önerilmektedir.

### **2.1.5. KALITIMSAL FAKTÖRLER VE SENDROMLAR**

Kolorektal kanseri olan hastalarda %25' e kadar çıkan oranlarda ailevi hastalık öyküsü belirlenmiştir; bu da kalıtsal bir yatkınlığa işaret etmektedir. Kalıtımla geçen kolon kanseri iki ana gruba ayrılabilir: iyi çalışılmış olan fakat nadir görülen polipozis sendromları ve daha yaygın non-polipozis sendromlarıdır.

#### **2.1.5.1. Polipozis Koli:**

Polipozis koli (ailevi kolon polipozisi) , kolon boyunca binlerce adenomatöz polip görüntüsü ile karakterize edilen nadir bir durumdur. Otozomal dominant bir özellik şeklinde kalıtsal olarak geçer. Aile öyküsü olmayan hastalarda nadiren spontan mutasyon nedeniyle bu durum gelişebilmektedir. Polipozis koli, neoplastik (somatik mutasyon) ve normal APC (adenomatöz polipozis koli) genini içeren 5. Kromozomun uzun kolundaki bir delesyonla bağlantılıdır. Bu genetik materyalin kaybı ( yani allellik kayıp) normalde neoplastik büyümeyi engelleyen tümör baskılayıcı genlerin ortadan kalkması ile sonuçlanır. Yumuşak doku ya da kemik tümörünün varlığı, retinal pigment epitelinde doğuştan gelen hipertrofi, mezenterik desmoid tümörler ve ampuller kanser, kolon polipleri ile birlikte *Gardner sendromu* olarak bilinen bir polipozis alt grubunu karakterize ederler. Merkezi sinir sisteminde polipozis koliye eşlik eden malign tümörlerin görülmesi *Turcot sendromu* tanımlamaktadır. Tüm bu durumlarda, kolon polipleri nadiren ergenlikten önce ortaya çıkar; fakat etkilenmiş bireyler 25 yaşına geldiklerinde belirgin



hale gelir. Eđer polipozis cerrahi yolla tedavi edilmezde 40 yaşından önce hastaların hemen hemen hepsinde koleraktal kanser gelişmektedir. Polipozis koli kolon mukozasındaki anormal bir çoğalma paterni ve DNA tamir mekanizmalarında bozulmaya yol ačan bir kusurdan kaynaklanmaktadır. Birden fazla polip belirlendiğinde hastaya total kolektomi uygulanmalıdır. Ebeveynine genellikle ergenlik dđnemi öncesi dđnemde polipozis koli tanısı konulmuş çocuklarda bu premalign hastalığın görölme riski %50 ' dir. Bu kişilere 35 yaşına kadar her yıl fleksibl sigmeideskopi ile dikkatli bir tarama yapılmalıdır. Proktosigmeidoskopi yeterli bir tarama prosedürüdür çünkü polipler çekumdan anüse kadar eřit bir dağılım gösterdiklerinden daha invaziv ve pahalı olan kolonoskopi ya da baryumlu enama gibi teknikler gereksizdir. Dışkıda gizli kan testi yetersiz bir tarama yaklaşımıdır. Taşıyıcıların belirlenmesi için alternatif bir yol mutasyona uğramış APC genlerinin araştırılması için preiferik kan mononükleer hücrelerden DNA örneği alarak test etmektir. Bu tip bir germ hattı mutasyonun belirlenmesi, polipler gelişmeden önce kesin tanının konulabilmesinin sağlar.

#### **2.1.5.2.MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP):**

MUT4H geninki bialelik mutasyonuyla oluşan, nadir görölen otozomal resesif geçiş gösteren sendromdur . MAP fenotipi değişkenlik gösterse de bir polipozis fenotipine sahiptir, tipik olarak adenom sayısı 500 den azdır .APC deki somatik mutasyon baz eksizyon tamir mekanizmasındaki hasara özellikle de G:C den T:A a transversiyon yol açar ve bu durum polipozis fenotipinin oluşmasına nedenn olur. Bu MUTYH genlerindeki gerlime mutasyonlar ailesel kolorektal kanserlerin önemli bir bölümünü oluşturabileceği artan sayıda çalışmalarda gösterilmiştir. 25-30 yaşlardan başlayarak yılda 2 kez kolonoskopi ile takibi önerilmektedir(20).

#### **2.1.5.3.Herediter Non-polipozis Kolon Kanseri**

Lynch sendromu olarak da bilinen non-polipozis kolon kanseri (HNPCC) bir başka otozomal dominant özelliktir. Histolojik olarak belgelenmiş kolorektal kansere sahip üç ya da daha fazla akrabanın varlığı ile karakterizedir; bunlardan bir tanesi diğer ikisinin birinci derece akrabasıdır; ailede 50 yaşından önce bir ya da daha fazla kolorektal kanser tanısı konulur ve kolorektal kanser en az 2 nesili etkiler. Polipozis koliden farklı olarak HNPCC, proksimal kolonda sıradışı bir sıklıkta ortaya çıkan kanserlerle bağlantılıdır. Adenokarsinomun görölmesi için medyan yaş <50 ' dir ve bu genel popölasyon için belirlenmiş medyan yaştan 10-15 yıl erkendir. Yeterince farklılaşmamış bir histolojik görünüşe sahip olmasına rağmen, benzer

yaştaki hastalarda ortaya çıkan sporadik tümörlerle karşılaştırıldığında HNPCC ‘de oluşan proksimal kolon tümörleri daha iyi prognoza sahiptir. HNPCC’ nin gözlemlendiği ailelerde genellikle birden fazla primer kanserin olduğu kişiler bulunur; kadınlarda kolorektal kanserin over ya da endometriyal karsinomlarla bağlantısı özellikle kuvvetlidir. Bu tip ailelerde, aile bireylerinin 25 yaşından başlayarak iki yılda bir kolonoskopi yaptırmaları ve etkilenmiş kadınların aralıklı olarak pelvik ultrason ve endometriyal biyopsi yaptırmaları önerilmektedir. HNPCC, özellikle 2. kromozomdaki hMSH2 ve 3. kromozomdaki hMLH1 olmak üzere çeşitli genlerdeki germ mutasyonları ile bağlantılıdır. Bu mutasyonlar DNA replikasyonunda hatalara yol açmakta ve yanlış DNA eşlemelerinin kusurlu bir şekilde tamir edilmesi nedeniyle DNA instabilitesine neden olduğu düşünülmektedir. Bu şekilde anormal hücre büyümesi ve tümör gelişimi görülmektedir. Aile öyküsü kolorektal ya da endometriyal kanser öyküsü bulunan 50 yaş altındaki kolorektal kanser hastalarında “mikrostallit instabilitesi” (kusurlu yanlış eşleşme tamirine işaret eden dizi değişiklikleri) için tümör hücrelerinin moleküler DNA analizi ya da parafinle sabitlenmiş hücrelerde immünohistokimyasal boyama yoluyla test edilmesi HNPCC’ye sahip probantları ortaya çıkarabilir.

#### **2.1.6. SEMPTOM VE BULGULAR**

Rektal kanama, barsak alışkanlıklarında değişiklik, kilo kaybı, iştah azalması, halsizlik ve bazen de obstrüktif semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu semptomlardan sadece obstrüksiyon semptomları hastalığın evresi ile ilişkilidir (22). Fizik muayenede karın içinde palpable kitle, hematokezya (sol kolon ve rektum kanserlerinde), melena (sağ kolon kanserlerinde) saptanabilir. Daha az derecedeki kanama ise gaytada gizli kan testi ile saptanabilir. Palpe edilebilen lenf bezleri, hepatomegali, sarılık veya pulmoner semptomlar metastatik hastalığa işaret edebilir. Obstrüksiyon genellikle sol kolonda ve sigmoidde olur ve abdominal distansiyon ve konstipasyon ile belirir. Sağ kolon semptomları ise daha sinsi seyreder. Kolorektal kansere bağlı komplikasyonlar akut gastrointestinal kanama, akut obstrüksiyon, perforasyon ve metastazlara bağlı uzak organ fonksiyon bozukluğudur.

Laboratuar değerlerinde demir eksikliği anemisi, elektrolit dengesizliği ve karaciğer fonksiyon değerlerinde anormallik saptanabilir. Carcino embriyonik antijen (CEA) yükselmiş olabilir ve post operatif monitörizasyonu hastalığın nüksünü takip etmede oldukça yararlı olabilir (23). Hastanın özgeçmişi, aile öyküsü, fizik muayenesi, laboratuar testleri, kolonoskopisi ve tüm

vücut tomografileri değerlendirilmelidir. Tanı ve evreleme tamamlandığında medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi ve onkolojik cerrahlarla birlikte tedavi planı yapılmalıdır.

### **2.1.7.EVRELEME**

1930 yılında İskoç patolojist Cuthbert Dukes tarafından rektal kanserin sınıflama şeması çalışılmış ve geliştirilen bu sistem onun adıyla anılmıştır. Bu sistem üzerinde hem Dukes hem de diğerleri tarafından modifikasyonlar yapılmıştır.

Güncel AJCC/UICC evreleme sistemi şu an kullanılan tek sistemdir. TNM sisteminde primer tümörün boyutu değil invazyon derecesi T, metastatik rejyonel lenf nodlarının sayısı N ve metastazların varlığı veya yokluğu M olarak tanımlanır (24) (Tablo 1-2).

İn situ adenokarsinoma (Tis) glanduler bazal membran veya lamina propria ile sınırlı kanserleri içerir. Yüksek dereceli ve ciddi displazi in situ karsinoma ile eş anlamlıdır ve Tis olarak sınıflandırılır. T1 tümör submukoza tutulumu ile sınırlıdır. T2 tümör muskularis propria tutulumu içerir ve T3 tümör subseroza tutulumunu veya nonperitoneal perikolik ve perirektal doku invazyonunu içerir. T4 tümörün visseral peritonumu penetrasyonu (T4a) ve diğer organlara ve yapılara invazyonu (T4b) içerir. Kolon kanseri evrelemesinde T komponentinin çok önemli prognostik değeri vardır. Yapılan analizler T4 ,N0 tümörün T1-2,N1-2 tümöre göre hayatta kalım süresinin daha kısa olduğunu göstermiştir. Rejyonel lenf nodu klasifikasyonu N1a(1 pozitif lenf nodu), N1b (2-3 pozitif lenf nodu), N2a (4-6pozitif lenf nodu), N2b(7 ve üzeri lenf nodu pozitif) içerir.

Lenf nodu sayısının prognostik öneminden dolayı, güncel TNM sınıflamasında en az 12 lenf nodunun değerlendirilmiş olması ve hem değerlendirilen total lenf nodu sayısının hem de tümör saptanan lenf nodu sayısının belirtilmesi gerekmektedir.

Uzak metastaz saptanmışsa M1 olarak sınıflanır. M1 evresi ikiye ayrılır; bir uzak organda metastaz veya bir uzak lenf nodu tutulmuşsa M1a, birden fazla uzak organ veya lenf nodu tutulmuşsa M1b olarak kabul edilir. Visseral organ metastazı olsun olmasın peritoneal karsinomatozis varlığı M1c olarak tanımlanır ve progresyonu, yaşam beklentisi en kötü olandır.

<b>T, N, M TANIMLAMASI</b>	
<b>PRİMER TÜMÖR (T)</b>	
<b>TX</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Saptanabilen tümör yok
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyon
<b>T1</b>	Submukoza tutulumu
<b>T2</b>	Muskularis propria tutulumu
<b>T3</b>	Muskularis propria geçmiş perikolorektal dokuya ulaşmış
<b>T4a</b>	Visseral peritonu penetre etmiş
<b>T4b</b>	Diğer organ ve dokulara ulaşmış
<b>REJYONEL LENF NODU (N)</b>	
<b>NX</b>	Rejyonel lenf nodu değerlendirilemiyor
<b>N0</b>	Saptanabilen lenf nodu tutulumu yok
<b>N1</b>	1-3 rejyonel lenf nodu metastazı
<b>N1a</b>	1 rejyonel lenf nodu metastazı
<b>N1b</b>	2-3 rejyonel lenf nodu metastazı
<b>N1c</b>	Lenf nodu metastazı olmadan subseroza,mezenter veya pretiona ulaşmamış perikolik veya perirektal alanda tümör yükü
<b>N2</b>	4 veya daha fazla rejyonel lenf nodu metastazı
<b>N2a</b>	4-6 rejyonel lenf nodu metastazı
<b>N2b</b>	7 veya daha fazla rejyonel lenf nodu metastazı
<b>UZAK METASTAZ (M)</b>	
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var
<b>M1a</b>	Bir organ veya alanda (ör. Karaciğer, akciğer, non-rejyonel lenf nodu)
<b>M1b</b>	Birden fazla organ/ alan tutulumu veya periton tutulumu

**Tablo1.** Kolorektal kanserde TNM tanımlaması

<b>ANATOMİK EVRELEME\ PROGNOSTİK GRUPLAR</b>					
<b>EVRE</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>DUKES</b>	<b>MAC</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0	-	-
<b>I</b>	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	B	B2
<b>IIB</b>	T4A	N0	M0	B	B2
<b>IIC</b>	T4B	N0	M0	B	B3
<b>IIIA</b>	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
<b>IIIB</b>	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
<b>IIIC</b>	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
<b>IVA</b>	Herhangi bir T		M1a	-	-
<b>IVB</b>	Herhangi bir T		M1b	-	-

**Tablo2.** Kolon kanserinde anatomik evreleme ve prognostik gruplar

Evre	5 yıllık sağkalım tahmini (%)
I	97,1
IIA	87,5
IIB	71,5
IIIA	87,7
IIIB (T1-T2,N2)	75
IIIB (T3,N1)	68,7
IIIC (T3,N2)	47,3
IIIC (T4,N1)	50,5
IIIC (T4,N2)	27,1

**Tablo 3.** SEER programı 2010 verilerine göre evre-özlük 5 yıllık rölative sağkalım oranları (25)

Tümör tümüyle çıkarılmış ve histolojik olarak sınır negatif ise Ro, tam olarak çıkarılmış ama mikroskopik sınır pozitif ise R1, yetersiz rezeksiyon yapılmış ve makroskopik olarak tümör var ise R2 olarak sınıflanır. Ro, R1 ve R2 rezeksiyonların üçü de güçlü prognostik önem taşırlar.

Evre 1 hastalık T1-2N0M0, evre 2 hastalık T3-4N0M0 olarak tanımlanır. T evresi stage 2 hastalık için prognostik anlam taşır. Bu nedenle T3N0 evre-2a, T4aN0 evre-2b, T4BN0 evre-2c olarak tanımlanır. Uzak metastaz kanıtı olmayanlar M0 kabul edilir.

Proksimal, distal ve circumferential radial sınırlar (CRM) prognostik anlam taşırlar ve bir patoloji raporunda açık şekilde belirtilmelidirler. CRM, cerrahi olarak disseke edilen retroperitoneal bölüm veya tümörün en derin penetrasyonuna en yakın perineal yumuşak doku kısmıdır. Çıkan ve inen kolon ve üst rektum periton tarafından kısmen örtülüdür. CRM, barsağın retroperitoneal yüzünün diseksiyonu ile oluşturulur. Periton tarafından örtülmeyen alt rektum tümörlü vakalarda CRM'yi mezorektumun keskin diseksiyonu oluşturur.

Bir tümörün perikolonik veya perirektal yağ dokusuna penetre olması CRM'nin pozitif olması anlamına gelmez. Bu daha ziyade T3 tümör olarak adlandırılır. Tümör barsağın peritoneal yüzeyine yayılmış ama cerrahi kat değilse pozitif CRM sayılmaz, basitçe T4 tümör olarak adlandırılır. Ancak yüzey kısmının en derin penetrasyonunda tümör varsa pozitif CRM olarak kabul edilir ve R1 veya R2 rezeksiyon olarak tanımlanır.

### 2.1.8. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Rekürrens ve sağkalım üzerine etkisi olan birçok faktör tanımlanmış olmasına rağmen hiçbir faktör tümör evresi kadar prognostik değere sahip değildir. Hastalarda beş yıllık sağkalım oranları TNM sistemindeki evrelerine göre değişmektedir. Evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları rektum ile kıyaslandığında kolon kanserinde daha iyidir.

Amerika patoloji derneği kolorektal kanserlerde büyük oranda prognostik ve prediktif olduğu varsayılan faktörlerin doğruluğunu ve kullanılabilirliğini, bir uzman panelinde değerlendirilen yorumlarını konsensus taslağı (College of American Pathologists Consensus Statement) olarak yayınladılar. Değişkenleri birden dörde kadar kategoriye ayırmışlardı (27).

Kategori-I, yayınlanmış çalışmalarda birçok kanıt temelinde prognostik anlamı ispatlanmış, istatistiksel olarak sağlam ve hasta yönetiminde genel olarak kullanılan faktörler olarak tanımlandı. Kategori-I kapsamına tümör penetrasyonunun derinliğini gösteren lokal tümör boyutu (28), bölgesel lenf nodu sayısı (29), 2010 TNM sistemine göre satellit tümör birikimi olarak da tariflenen mezenterik lenf nodlarının varlığı (30), vasküler invazyon (31), küratif tedavi sonrası rezidüel tümör varlığı (32) ve pre-operatif CEA seviyesidir(33).

Kategori-IIA, biyolojik ve klinik yoğun olarak çalışılmış, prognostik ve prediktif değeri tekrarlayan çalışmalarla gösterildiği için güncel patoloji raporlarında olması gereken, ancak istatistiksel olarak daha sağlam çalışmalarla doğruluğu test edilmesi gereken faktörler olarak tanımlandı. Kategori-IIA'ya; tümör gradı, peritoneal yüzeyi içermeyen cerrahi materyalin radial sınır durumu ve neoadjuvan tedavi sonrası residüel tümör kalması girer.

Kategori-IIB, birçok çalışmada ümit vaat eden ama kategori-I ya da -IIA kapsamına göre yetersiz data içeren faktörleri içerir. Kategori-2B'ye; histolojik tip, MSI ile ilişkili histolojik özellikler (meduller veya musinöz histojik tipte tümöre aşırı lenfoid cevap), yüksek derece MSI (MSI-H), 18q heterozigositesinin kaybı (kolon kanserinde kaybolmuştur), tümör sınırının konfigürasyonu (infiltratif mi, sınırı iterek mi büyüyor) dahildir.

Kategori III de prognostik faktör kabul edilmesi için haklarında henüz yeterince çalışma bulunmayan faktörler yer alır. Bunlar anöploidi (34), diğer bazı moleküler belirteçler: tümör supresör gen (LOH 1p, LOH 8p; LOH 5q; LOH 17p), onkogenler (K-ras; c-myc), apoptozis/hücre intihar genleri (bcl-2, BAX, apoptozis proteaz aktive edici faktör-1), DNA sentez ilişkili genler (timidilat sentetaz, timidin fosforilaz), growth faktör ve ilişkili genler (TGFa/b; HER2 (c-erbB-2), siklin ve siklin bağımlı kinaz inhibitör genleri (p27;p21),

anjyogenezis ilişkili genler (VEGF), matris metalloproteinazlar ve inhibitörleri (MMPs; ürokinaz tip plasminojen aktivatör), metastaz süpresör genleri (nm23-H1); bazı hücre yüzey molekülleri: HLA class I/II, CA199, CA72-4, glikoprotein 72, MUC- 1 müsin, P-glikoprotein, ürokinaz-tip plazminojen aktivatör, E-cadherin, integrin, tip IV kollojen, laminin ve tenaskin; peritümöral fibrozis (35) ve fokal nöroendokrin diferansiasyondur (36) , nükleer kümelenme bölgeleri ve proliferasyon girer, küçük damar dansitesi.

Kategori IVde ise prognostik değeri henüz gösterilememiş faktörler yer alır. Bu kategoriye örnek olarak ise Evre II olgularda hastalık seyrinin belirlenmesinde faydalı olan, ancak hakkında henüz yeterince çalışma yapılmamış olan gen ekspresyon profili, Tümör boyutu ve tümör kitlesinin konfigürasyonu kategori 4'ü oluşturur.

Rekürrenslerin büyük kısmı kolon kanserinin cerrahi rezeksiyonundan sonraki ilk 4 yıl içinde meydana gelir. Bu durum 5 yıllık sağkalım oranını oldukça güvenilir bir tedavi belirteci haline getirir. Kolorektal kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı evreyle bağlantılıdır. Özellikle patolojik detaylara daha titiz bir şekilde yaklaşılması, kolorektal kanser rezeksiyonu sonrasında gözlenen prognozun yalnızca bölgesel lenf nodu tutulumu varlığı ya da yokluğuna bağlı olmadığını ortaya çıkarmıştır. Prognoz, tutulumun gerçekleştiği lenf düğümü sayısının belirlenmesi ile daha kesin bir şekilde öngörülebilir (bir ile üç lenf noduna karşılık dört ya da daha fazla lenf düğümü). Tümör evresinin kesin bir şekilde belirlenebilmesi için en az 12 lenf nodu örneğinin alınması gerekli olduğu düşünülmektedir. Tam rezeksiyonun ardından kötü prognoza işaret eden diğer faktörler, tümörün bağırsak duvarından perikolik yağ dokuya invaze etmesi, yeterince farklılaşmamış histoloji, perforasyon ve/veya tümörün komşu organlara yapışması (bu durum anatomik olarak komşu bir bölgede nüksetme riskini artırır) ve tümör tarafından venöz invazyondur. Klinikopatolojik aşamadan bağımsız olarak, ameliyattan önce plazma karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyinin yükselmesi, sonuçta meydana gelecek tümör rekürrensini işaret eder. Anöploid ve hücrelerinde (DCC genini içeren) kromozom 18q 'da allelik kayıp gibi spesifik kromozom delesyonları, özellikle evre II hastalığı (T3N0M0) olan kişilerde metastaz açısından yüksek riske işaret etmektedir. Diğer yandan tümör dokusunda mikrosatellit instabilitesinin belirlenmesi daha olumlu bir sonucun habercisidir. Diğer çoğu kanser türünden farklı olarak, kolorektal kanserde prognoz, nodal tutulum ve histolojik farklılaşma için ayarlama yapıldığında primer tümör boyutundan etkilenmez.

Kolon kanserleri genellikle portal venöz dolaşım yoluyla bölgesel lenf nodlarına ya da karaciğere yayılırlar. Karaciğer visseral metastazların en sık görüldüğü yerdir; nükseden

kolorektal kanserlerin üçte birinde uzak yayılımın başladığı yer olarak saptanır ve bu tip hastaların üçte ikisinden fazlasında ölüm sırasında karaciğer tutulumu belirlenmiştir. Genel olarak kolorektal kanser daha önce karaciğere yayılmadan, nadiren akciğere, supraklavikular lenf düğümlerine, kemiğe ya da beyine yayılır. Bu kurala tek istisna, primer tümörün distal rektumda olduğu hastalardır. Burada tümör hücreleri paravertebral venöz pleksus aracılığı ile yayılır. Bu şekilde portal venöz sistemden kaçarak karaciğer tutulumu olmadan akciğer ve supraklaviküler lenf düğümlerine ulaşır. Uzak metastazların belirlenmesinden sonra medyan sağkalım süresi (geçmişte) 6-9 ay (hepatomegali anormal karaciğer kimyası) ile 24-30 ay (önce yükselmiş CEA düzeyi ve daha sonra BT taraması ile belirlenmiş küçük nodülü) arasında değişmektedir. Bununla birlikte etkili sistemik tedavi prognozu iyileştirmektedir.

### **2.1.9. Kolon Kanserinde Tedavi Yönetimi**

#### **2.1.9.1. Polip ve Evre-1 Kolon Kanserinde Tedavi**

Evre-1 kolon kanseri ve polipin tedavisi cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Polip içindeki kanserlerin çoğu polipektomi yapıncaya kadar tanı alamaz. Peduncule lezyonlar rezeke edilirken sapının bağlandığı yer ve mukozada çıkarılmalıdır. Polip içinde invaziv erken evre-1 kanser bulunduğu, sap sınırında kanser saptanmamışsa, lenfovasküler invazyon kanıtı olmayan iyi diferansiye tümörlerde polipektomiye ek olarak daha fazla rezeksiyona gerek yoktur. Sapsız lezyonlarda biyopsi ile invaziv kanser saptanırsa segmental kolon rezeksiyonu yapılmalıdır. Geniş polipoid lezyonlar için de segmental rezeksiyon gereklidir (37). Komplet rezeke edilmiş evre-1 lezyonda adjuvan tedavi gerekmemektedir. Bu şekilde yakip edilen hastaların beklenen 5 yıllık sağkalımı %95 in üzerindedir. Bu lezyonlar çoğunlukla evre-2 ve evre-3 hastalık olarak nüks eder (37).

#### **2.1.9.2. Evre-2 ve Evre-3 Kolon Kanserinde Tedavi**

Evre-2 ve evre-3 kolon kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. Primer cerrahi sonrası adjuvan çalışmalar 1950'lerden 1980'lerin ortalarına kadar güncel standartları etkileyecek küçük gelişmeler kaydetmiştir (38). 1990'lı yıllarda yapılan fluorourasil bazlı çalışmalar kıyaslandığında, evre-3 kemoterapi almış hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım yararı ve özellikle artmış kür oranları gösterilmiş ve bu etki leukovorin kombinasyonu ile biraz daha artırılmıştı (39).



Metastatik hastalıkta yapılan klinik çalışmalarla irinotekan, oksaliplatin, bevasizumab, setuksimab ve panitumumab gibi ilaçlarla kombinasyonların antitümör aktivitesi saptanınca, metastatik durumdaki bu etkinin adjuvan tedavide kür oranlarını arttırmak için de kullanılabileceği varsayıldı. Ancak sadece oksaliplatin ve fluoropirimidin analoglarının kombinasyonu ile klinik yarar elde edilebildi. Oksaliplatin ile iki haftada bir infüzyonel 5-FU/leukovorinin (FUFA) kombine edildiği şema (FOLFOX-4) kolon kanserinin adjuvan tedavisinde ilk kez, çok merkezli uluslararası bir çalışmada (MOSAIC) değerlendirildi (40). Evre-2 ve evre-3 toplam 2246 hastanın sonuçları kombine edildiğinde, 5 yıllık sağkalım oranları FOLFOX-4 alan grupta % 73.3 iken diğer grupta %67.4 idi (HR 0.80; 95% CI, 0.68 to 0.93; P = .003). Evre-3 hasta grubunda 6 yıllık tüm sağkalım oranları %4.2 iyileşme göstermişken (72.9% vs. 68.7%; HR 0.80; 95% CI, 0.65- 0.97; P = .023), evre-2 hastalarda tedaviye oksaliplatin eklenmesinin sağkalım yararı gösterilemedi (6 yıllık sağkalım %85.0 ve %83.3; P = .65) (41).

Sekiz haftada bir tekrarlanan, altı haftalık bolus FUFA'ya, birinci-üçüncü ve beşinci haftalarda oksaliplatinin eklendiği (FLOX) NSABP C-07 çalışmasında, haftalık 5-FU/FA (Roswell Park rejimi) ile karşılaştırıldığında FLOX rejimi lehine %21'lik risk azalması saptandı. Hastaların %29'u evre-2, %71'i ise evre-3 kolon kanseri idi (42).

Fluorourasilin oral formu olan kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyonunun (Kape/Oks) kullandığı adjuvan bir çalışmadan etkinlik analizinde, Kape/Oks rejimi 3 yıllık sağkalımda %4'lük daha fazla iyileşme (71% vs. 67%; HR 0.80; P = .0045 ) sağladı (43).

FOLFOX, FLOX ve Kape/Oks rejimlerinin etkinlik analizleri adjuvan durumda birbirine benzer görüldüğünden bu rejimler kendi aralarında değişebilirler ama FLOX and Kape/Oksdaha az olgun sonuçlardır. Hayatı tehdit edecek derecede diare FLOX rejimi ile görüldüğünden FOLFOX daha tercih edilebilir görünse de iki rejimi birebir karşılaştıran çalışma olmadığı için kesin birşeyler söylenemez. Kape/Oksrejimi ise oldukça güvenilir ve alternatif bir rejim olarak görünmektedir. Metastatik hastalıkta irinotekan ile birinci ve ikinci sıra tedavide tüm sağkalımda iyileşme sağladıktan sonra adjuvan tedavide yararı gösterilmeye çalışıldı. Ancak, kolon kanserinin adjuvan tedavisinde irinotekanın anlamlı bir aktivitesinin ve rolünün olmadığı, CALBG (28), ACCORD 02 (45), PETACC-3 (46) çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde açıkça kanıtlandı.

Günümüzde evre-3 kolon kanserinde adjuvan tedavi olarak daha çok postoperatif 6 ay süre ile, iki haftada bir infüzyonel FOLFOX-4 rejimi tercih edilmekle birlikte bu tedavi şemasında uzun

sürekli infüzyon gerekmektedir. Hastaneye yatış veya venöz port uygulaması gerektirmesi dezavantajlarıdır.

Modifiye FOLFOX-6 rejimi de National Cancer Institute Intergroup'un adjuvan and metastatik çalışması sonucunda daha büyük kolaylıkla rutinde kullanılmaya başlanmıştır. İrinotekan bazlı tedaviler ise adjuvan durumda kullanılmamalıdır, çünkü artan toksisite ile ilişkilidir ve uzun dönem yararları gösterilememiştir. Bevasizumab, setuksimab ve panitumumab gibi yeni nesil ilaçlar, güncel verilere göre adjuvan tedavide yararları gösterilemediğinden kullanılmamalıdır.

Kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin yararını gösteren çalışmalar ağırlıklı olarak evre-3 hastaları kapsamaktadır. Dolayısı ile yapılan analizler ve sağkalım üzerindeki olumlu etkiler bu evredeki hastalar için geçerlidir. Evre-2 kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin etkisi net değildir (47).

Evre-2 hastalıkta başarısızlığa neden olan yüksek risk ile korele çeşitli prognostik göstergeler tanımlanmıştır. Obstruksiyon ve perforasyon gibi faktörlerin yanında daha az kanıtlanmış, yetersiz lenf nodu disseksiyonu (12'den az), preoperatif ve postoperatif yüksek CEA seviyeleri, az diferansiye histoloji, MSI-H saptanmayan veya 18q delesyonu olan kolorektal tümörler kötü prognoz ile korele görünmektedir(48-51).

Öyle görünüyor ki bir veya daha fazla risk faktörü olanlar daha kötü prognoz göstermektedirler ve bu hastalar evre-3 hastalara daha yakındırlar. Kesin datalar olmadığından bu konuda kesin öneriler yapmak şimdilik doğru değildir. Ama, yüksek riskli evre-2 hastalar adjuvan tedavi için değerlendirilmeli. MOSAİC çalışmasında, evre-2 kötü risk faktörleri taşıyanlarda olumlu sonuçlara doğru güçlü bir eğilim vardı ve bu sonuçlar oxaliplatinli veya oxaliplatinatsız kolda benzerdi. Bunun için, oxaliplatinli rejimler bir veya daha fazla risk faktörünün olmadığı durumlarda evre-2 kolon kanserinde kullanılmamalıdır.

### **2.1.9.3. Kolon Kanserinde Radyoterapi**

Kolon kanserinde adjuvan radyoterapinin potansiyel endikasyonları cerrahi sonrası başarısız örnekler üzerinde temellenir. İleri evrelerde hem kolon hem de rektal kanserde lokal başarısızlık tahmin edilebilir. Bununla birlikte kolon kanserinde lokal başarısızlık ayrıca anatomik orijine bağlıdır. Çıkan ve inen kolon anatomik olarak immobil sayılır ve retroperitoneal dokulara yakınlıkları nedeni ile sıklıkla cerrahi sınırları daha geniştir. Tersine midsigmoid ve midtransverse kolon geniş mezenteri ile görece mobildir. Mezenter içine tümörün invazyon

genişliğine bakmaksızın geniş cerrahi sınırlara izin verir. Bitişik organlara yapışıklık veya invazyon yoksa bu bölgelerde lokal başarısızlık oranları yaygın değildir. Lokal başarısızlık oranları çekal, hepatik ve splenik fleksura, proksimal ve distal sigmoid tümörlerde mezenterin büyüklüğüne, tümör ekstensiyonuna ve yeterli radial sınıra bağlı olarak değişkendir. Kolon kanseri komşu organlara yapışık veya invaze ise yalnızca cerrahi sonrası lokal başarısızlık oranları %30'dan fazladır. (52).

Şimdiye kadar ki adjuvan radyoterapinin değerlendirildiği datalar yüksek riskli kolon kanserinde tek merkezin retrospektif analizleri ile sınırlıdır. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde özet olarak şöyle söylenebilir: Lokal relaps için yüksek riskli hastalarda sistemik tedaviye adjuvan radyoterapinin eklenerek kullanılması şimdilik kuşkuludur ve daha kesin randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi önerileri vaka bazlı olmalıdır. Tümör yatağına konkomitan 5-FU bazlı kemoradyoterapi çevre yapılara invaze, perforasyon, abse ve fistül gelişmiş ve inkomplet rezeke edilmiş hastalarda düşünülebilir. (52-54).

#### **2.1.9.4. Erken ve Lokal İleri Evre Rektum Kanserinde Tedavi**

Erken evre (T1N0M0, T2N0M0) rektal kanserin tedavisi birçok farklı yaklaşım kullanıldığından şaşırtıcı olabilir. Hasta seçimi sonuçlar açısından en kritik basamaktır. Erken evre hastalıkta kalıcı kolostomi arzulanan bir durum olmamasına rağmen, özellikle aşağı uzanan tümörlerde anal sfinkter hasarı riski vardır. Böyle durumlarda abdominal cerrahi yapılmaksızın lokal tedaviler, anal sfinkter koruyucu abdominal rezeksiyon ve abdominal perineal rezeksiyon seçenekleri kullanılabilir. Nodal hastalık kanıtı olmayan seçilmiş T1 ve T2 lezyonlarda trans anal eksizyon ile primer tümör kitlesinin yeterli rezeksiyonu sağlanabilir ve daha geniş rektal rezeksiyonun getireceği morbiditeden hasta kurtulmuş olur. Bununla birlikte, bu yöntemle nodal drenaj alanlarına müdahale edilemediği için komplet bir evreleme sağlanamaz ve küratif tümör rezeksiyonu yapılamaz.

Genel olarak lokal eksizyon, anal vergeden 8-10 cm içeride kalan ve barsak duvar çapının %40

ından daha azını kapsayan, iyi veya orta diferansiye histolojili, venöz veya lenfatik invazyon bulgusu olmayan tümörlerle sınırlıdır. Bu kriterlerin olduğu hastalarda bile lokal rekürrens oranı post-operatif kemoterapi ve radyoterapiye rağmen yüksektir. Bu yüzden bu yaklaşım dikkatli kullanılmalıdır. Lokal ileri evre (T3N0,T4N0 ve/veya lenf nodu pozitif) rektal kanserin primer

tedavisi cerrahidir. Rektal tümörün rezeksiyonunun amacı, tümörün yeterli bir margin bırakılarak çıkarılması yanında lenf nodlarının drene olduğu bölgenin de çıkarılması ve böylece tümörün evrelemesinin uygun bir şekilde yapılması ve rekürrens ve yayılımın azaltılmasıdır. İntraperitoneal kolon lezyonlarının lenfatikleri ve vasküler yapıları, barsağa komşu mezenter içinde bulunur. Rektumda lenfatikler ve kan ikmali yapılarını mesorektum denen yapı içerir. Rektal kanserin lenf nodlarının en sık tutulduğu yer mesorektumdur. T1 lezyonlarda pozitif lenf nodu oranı %5.7, T2 lezyonlarda %20, T3 ve T4 lezyonlarda sırası ile %65 ve %78 dir (55).

Büyük çalışmalarda total mezorektal eksizyon (TME) ile birlikte prokpektomi yapıldığında lokal rekürrenslerin %10'nun altına indiği gösterilmiştir. Parasempatik sinirlerin dağılımı mezorektumun pek yakınında olduğu için, TME sonrası erektil ve mesane fonksiyonlarında bozulma görülebilir (56).

Evre-1 hastalıktan farklı olarak lokal ileri evre rektum kanserinde cerrahi ile birlikte kombine (trimodality) radyoterapi ve kemoterapi kullanımının güçlü kanıtları vardır. Lokal, bölgesel nükse ek olarak uzak metastaz insidansı bu trimodality tedavi ile azalmıştır. Radyoterapi ile birlikte trimodality tedavisi sağkalım yararı sağlasa da kemoradyoterapinin preoperatif mi yoksa post-operatif mi kullanılması gerektiği konusu net değildir.

Güncel datalar açık bir şekilde preoperatif yaklaşımı desteklemektedir. Belki de en önemli çalışma olan Alman çalışmasında, pre- ve post-operatif adjuvan tedavi lokal nüks açısından karşılaştırıldığında, preoperatif radyoterapi alanlarda istatistiksel anlamlı oranda azalma (%6 vs %13; p=0.006) mevcuttu. 5 yıllık hastalıksız sağkalım preoperatif tedavi için küçük bir avantaj gösterse de (%68 vs %65; p=0.32) istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Geç anastomoz striktürü preoperatif tedavi de azalmıştı ve akut toksisite de daha az görülmüştü ve her ikisi de istatistiksel olarak anlamlıydı ve tüm sfinkter koruma oranında fark yoktu (57).

Bu çalışmanın 11 yıllık takip dataları yakın zamanda yayınlandı ve preoperatif kemoradyoterapinin lokal kontrolde sürekli devam eden anlamlı bir iyileşme sağladığını (%7.1 vs %10.1; p=0.048) gösterdi. Bununla birlikte hala tüm sağkalım ve uzak metastaz üzerine etkisi gösterilemedi ve çalışmanın sonunda, 5-FU temelli rejimlerden daha efektif sistemik tedaviye ihtiyaç olduğunun altı çizildi (58).

Alman çalışmasının amaçlarına benzer şekilde the NSABP R-03 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-03) çalışması (59) lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan ve adjuvan kemoradyoterapiyi karşılaştıran bir çalışma yaptı. Çalışmada preoperatif 123 hasta ve postoperatif tedavi alan 131 hastanın verileri analiz edildi. Ortalama 8.4 yıl hastalar takip edilen

hastaların 5 yıllık sağkalım oranları, preoperatif tedavi alanlarda %74.5 iken, postoperatif tedavi alanlarda %53,4 idi (p=0.011). Araştırmacılar postoperatif kemoradyoterapi ile karşılaştırıldığında preoperatif kemoradyoterapinin hastalıksız sağkalımı anlamlı bir şekilde iyileştirdiği ve tüm sağkalımda da iyileşmeye doğru bir eğilim olduğu sonucuna vardılar. Sağkalıma katkısına ek olarak preoperatif kemoradyoterapi kullanılması gerektiğinin bir diğer nedeni, rektumun aşağı uzanan tümörlerinde sfinkter koruma şansını artırmasıdır. Bazı teorik nedenlerden dolayı preoperatif radyoterapi verilmesinin tedavi toksisitesini azaltacağına inanılır. Cerrahi manipülasyon sonrası perineal yumuşak doku radyoterapi toksisitesi için risk altındadır.

Lokal ileri evre rektum kanserinde genel olarak önerilen strateji; adjuvan tedavi alma şüphesi olanlar (T3,T4 ve lenf nodu pozitif) veya aşağı uzanan tümörlerde abdominoperineal rezeksiyondan sakınılmalı ve preoperatif kemoradyoterapi verilmeli, fakat diğer hastalarda ilk başta cerrahi yapılmalı, postoperatif kemoradyoterapi cerrahi ve patolojik bulgulara göre planlanmalıdır.

Konkomitan ve adjuvan olarak en çok kullanılan rejim olan infüzyonel veya 28 günde bir 5 gün uygulanan bolus FUFA'nın gastrointestinal ve kemik iliği süpresyonu gibi yan etkileri farklı insidanslarda görülmekle birlikte iki rejiminde uygulama zorlukları mevcuttur. Alternatif olarak kullanılmaya başlanan oral kapesitabin, oldukça güvenilir ve tolerabil görünmektedir. Oksaliplatinin etkinliğine dair kesin datalar olmadığından şimdilik konkomitan veya adjuvan tedavide kullanımı önerilmemektedir.

#### **2.1.9.5. Evre-4 Opere edilebilir Kolorektal Kanser**

MKRRK'i (metastatik kolorektal kanser) olan seçilmiş bir grup hastada komplet cerrahi rezeksiyon bir opsiyon olabilir ve yapılabilirse uzun dönem sağkalım avantajı sağlanır. Bu özellikle karaciğer ve akciğer yerleşimli metastazlar hakkında doğrudur. Lokorejyonel rekürrens rezeksiyonu da ayrıca lokal kontrol ve tüm sağkalım yararı sağlar.

Rezeke edilebilen akciğer metastazları ile başvuran hastalarda rezeksiyon için kemotreapi ile kombine sıralı yaklaşım uygulanırken, potansiyel rezeke edilebilen metastatik karaciğer hastalık ile presente olan hastada metastatik ve primer lezyonun her ikisinin rezeksiyonunun eşzamanlı mı, sıralı mı yapılacağı konusu tartışmalıdır. Bu tarz agresif cerrahi yaklaşım planlanan hastalar için diğer olası metastatik odakları yeterli bir şekilde değerlendirmek için cerrahi öncesi PET-BT çekilmelidir (60-61). Aynı seansta rezeksiyon mu yoksa basamaklı prosedüre mi uyulacağı önceden karara bağlanmalıdır.

Rezeke edilemeyen karaciğer ve akciğer metastazları varlığında radyofrekans ablasyon teknikleri de uygun hastalarda düşünülmelidir (62). Senkron primer rektal tümör ve metastaz saptandığı durumlarda pelvik radyoterapi kullanımı tartışmalıdır. Metastatik rektal kanserli hastaların çoğunda ilk tedavi olarak kemoterapi kombinasyonu kullanılması önemli oranda palyasyon sağlar. Obstruksiyon olması beklenen hastalarda veya palyasyon amaçlı endoskopik olarak genişleyebilen metal stentler takılabilir. Pelvik hastalığın kontrolü yaşam kalitesi açısından önemlidir. Bu nedenle radyoterapi, kemoterapi ve bazı hastalarda palyatif cerrahi gibi kombine tedaviler uygun olabilir (63). Bu hastaların yönetiminde standart bir klavuz yoktur. Tedavi kararları hasta bazlı verilmelidir. Tedavi stratejisi multidisipliner yaklaşım ile planlanmalıdır.

#### **2.1.9.6. Rezeke Edilemeyen Metastatik Hastalık Yönetimi**

İnoperable MKRK güncel tedavi yöntemleriyle kürabil olmayan bir hastalık olarak kabul edilir. Bu durumda amaç, palyasyon, semptom kontrolü, tümör büyümesinin kontrolü ve hastalısız ve tüm sağkalımı uzatmaktır. Palyatif tedavi verilirken her bir hasta kemoterapinin potansiyel yararı ve zararları açısından yeterince değerlendirilmelidir. Hayat kalitesi sorunu açık ve objektif bir şekilde hasta ile tartışılmalıdır.

Cerrahi müdahale palyatif bir yöntem olarak oldukça etkili olabilir. Özellikle obstruksiyon, perforasyon, kanama ve ağrı durumlarında endikedir. Bununla birlikte postoperatif yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir. İyileştirilebilir olmayan metastatik hastalıkta kemoterapi verilecek hastalar belirlenirken oldukça dikkatli davranılmalıdır. İyi performans durumu olan ve iyi motive edilmiş hastalar, kemik iliği rezervi ve organ fonksiyonları yeterli olanlar kemoterapi yararı görecektir potansiyel gruptur ve agresif tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Kötü performans durumu ve önemli komorbiditesi olanlarda daha az agresif tedavi ya da en iyi destek tedavisi göz önünde tutulmalıdır.

Uzun dekatlar boyunca 5-FU MKRK tedavisinde tek etkin ilaç olmuştur. İki binli yıllardan itibaren irinotekan, oksaliplatin, bevasizumab, setuksimab, panitumumab, oral 5-FU analoqları ve son yıllarda da aflibersept ile regorafenibin kullanıma girmesi ile tedavide kullanılabilen ilaç sayısı artmıştır. Böylece en iyi destek tedavisi ile ortalama 6 ay olan sağkalım günümüzde iki yıla yaklaşmıştır.

Tedaviye başlama zamanı, başlangıç kombinasyonu, sıralaması ve tedavilerin süreleri ile ilgili net veriler bulunmamaktadır. Önemli olan hastanın aktif olan ilaçları hangi sıra ile aldığı değil, hepsini alabiliyor olmasıdır. Bu nedenle tedavi sıralaması yaparken hastaya, tümörüne ve tedavi amacına en uygun ilaçlar seçilmelidir.

## **2.2. KANSER VE İNFLAMASYON**

İmmün sistemin kansere karşı konağı koruyucu etkisinin yanında tümör oluşumuna yardımcı etkileri de bulunmaktadır (64,65). Yani hem kanser oluşumunu engelleyici hem de neoplastik hastalığı şekillendirici işlevi bulunmaktadır.

Son zamanlarda daha fazla kanıt sistemik inflamatuvar yanıtın kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (66-69). Ayrıca inflamasyon immün gözetim ve tedaviye yanıtı da etkiler (70). İnflamasyon, neoplastik sürecin erken evrelerinde belirgindir.

1863'te Rudolf Virchow'un, neoplastik dokularda lökositin varlığını gözlemlemesiyle, inflamasyon ve kanser arasındaki bağlantının ilk göstergesi keşfedilmiştir. Virchow, 'lenforetikuler infiltrat' ın kronik inflamasyon bölgesinde kanser başlangıcını yansıttığını öne sürmüştür. Son yıllarda malign dokuların iltihabi mikroçevresinin anlaşılması, Virchow'un hipotezini desteklemiş, kanser ve inflamasyon arasındaki bağlantı kanserin tedavisini etkilemeye başlamıştır (67).

Hematopoetik etki gösteren sitokinler arasında sayılan Kök Hücre Faktörü (Stem cell factor) kemik iliği stromal hücreleri tarafından sentezlenmekte ve kemik iliği kök hücrelerinin diğer koloni stimulan faktörlere cevap vermesini sağlamaktadır. IL-7, T ve B lenfositlerine farklılaşacak olan olgun olmayan öncüllerin ekspansiyonunu ve sağkalımını destekleyen bir sitokindir. CD4+ T hücrelerinden salgılanan IL-3 olgun olmayan kemik iliği öncül hücrelerine etki ederek bilinen tüm olgun hücrelerin gelişimine yardımcı olmaktadır. Aktive T hücreleri,

makrofaj, endotel hücre ve kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanan granulosit makrofaj stimulan faktör (GM-CSF), M-CSF ve G-CSF ise kemik iliği öncüllerinden inflamatuvar lökositlerin gelişiminden sorumludur. Bu grupta yer alan IL-11 ise megakaryositopoezi stimüle etmektedir.

Kansere karşı inflamatuvar yanıt, hipoksi, doku hasarı ve nekroza karşı olan nonspesifik bir yanıt olup kanser hücreleri ve immun sistem arasındaki ilişkiye işaret eder. İnflamasyon, sitokinler ve kemokinler, CRP ve nötrofil indüksiyonu da dahil olmak üzere inflamatuvar araçların üretimi yoluyla tümör proliferasyonu, hayatta kalma, anjiyogenez ve metastazı indükler. İnflamasyonun aynı zamanda antikanser ajanlara cevabı azaltarak, tümörün gelişiminde ve proliferasyonunda önemli bir rol oynadığı kabul edilmiştir (66).

Nötrofil salınımına neden olan inflamatuvar sitokinler, lökositler ve fagositik medyatörler, DNA hasarına yol açar. Apoptozu inhibe ederek tümör gelişimi, progresyonu ve metastazla sonuçlanan tümör anjiogenezini indükler.

Costantini ve arkadaşları, maligniteye karşı inflamatuvar yanıt sonucu kemik iliği uyarıcı sitokinlerin üretimini, neoplazmalarda trombosit sayılarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür (71) Plateletler, dolaşan tümör hücrelerinin extravazasyonunu ve anjiogenezisi uyarmak için vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salırlar (72). Wiesner ve arkadaşları, kanserli hastalarda VEGF-A'nın trombosit içeriğinin sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde arttığını bildirilmiştir (76). VEGF ve PDGF, solid tümörlerdeki anjiyogenik süreç ve vasküler yoğunluk ile ilişkilidir (73). Artan aktivasyon, adezyon, tümör damarları içinde dolaşan trombositlerin agregasyonu, aktive trombositlerden salınan sitokin, VEGF ve çeşitli büyüme faktörlerinin, anjiyogenezini uyularak, tümörün büyüme oranlarının artışına neden olduğu ileri sürülmüştür (74,75). Aynı zamanda IL-1 ve IL-6 gibi bazı proinflamatuvar sitokinler de, trombositoz ile sonuçlanan megakaryosit çoğalmasına neden olurlar (77).



### 2.3. YENİ NESİL BİYOBELİRTEÇ OLARAK NLO, TLO VE OTH

Periferik kandaki nötrofili, lenfopeni, trombositoz gibi değişiklikler, sistemik inflamasyona yanıt olarak değerlendirilmiştir (78).

Son zamanlarda, NLO ve TLO dahil olmak üzere çok sayıda belirteç ve hematolojik indeks, sistemik inflamatuvar yanıtın temsilcisi olarak kullanılmıştır (79). Bazı çalışmalar yüksek NLO veya TLO değerlerinin çeşitli kanserlerde önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (80-85)

Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olur. Preoperatif NLO'nin kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (81). NLO akciğer, over, böbrek, mesane ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış malignite olgularında araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süresiyle orantılı olduğu saptanmıştır (86,87).

Benzer şekilde kronik obstrüktif akciğer hastalığında da NLO'nin atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, NLO prognostik faktör olarak kullanıma girmiştir (88,89). Yine meme, prostat gibi birçok malignite grubu ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır (90,91).

Dolaşımda artmış nötrofil sayısı ve azalmış lenfosit sayısının kardiyovasküler olaylar için risk göstergesi olduğu bulunmuştur (92). Bazı güncel çalışmalarda, TLO'nin majör olumsuz kardiyovasküler olaylarla yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (93). Nötrofili, akut myokard infarktüsü ile başvuran hastalarda, akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak rölatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (94,95).

NLO diabetes mellitus, koroner arter hastalıkları, ülseratif kolit ve inflamatuvar artritler gibi sistemik veya lokal inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı patolojilerde tanısal değere sahiptir (96).

TLO, inflamasyonun daha hassas bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Kötü prognoz ve artmış trombositler veya bunların lenfositlere oranındaki yükseklik, kanserli hücrelerinin neden olduğu iltihabik bir süreç yoluyla açıklanabilir. Trombositoz, bazı kanserlerde negatif prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (97,98). Öte yandan, lenfositler de, tümör gelişimini önlemede ve immun gözetimde büyük bir rol oynar. Kanser ilişkili inflamasyon, düzenleyici T hücreleri ve kemokin aktivasyonunun desteğiyle tümör büyümesi ve metastaz ile sonuçlanan,

anti-tümör bağışıklığın baskılanmasına neden olur. Meme kanseri ve melanomda, tümörle infiltrate lenfositlerin önemli bir prognostik faktör olduğu, yüksek seviyelerin daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (99,100). Buna ek olarak, lenfositopeninin, pankreas kanseri ve diğer mide-bağırsak hastalığı olan hastalarda kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101,102).

Sonuç olarak, trombosit sayısı, sağkalımı tahmin etmeye yardımcı olabilecek bir başka hematolojik parametre olup artmış TLO, pankreas ve kolorektal kanserlerde azalmış sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (80,81).

Yine TLO'nin hepatoselüler kanser ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi birçok kanserde prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (103). Meme, over gibi kanserler için de bir prognoz faktörü olarak kullanılmaktadır (104).

### **3.MATERYAL VE METHOD**

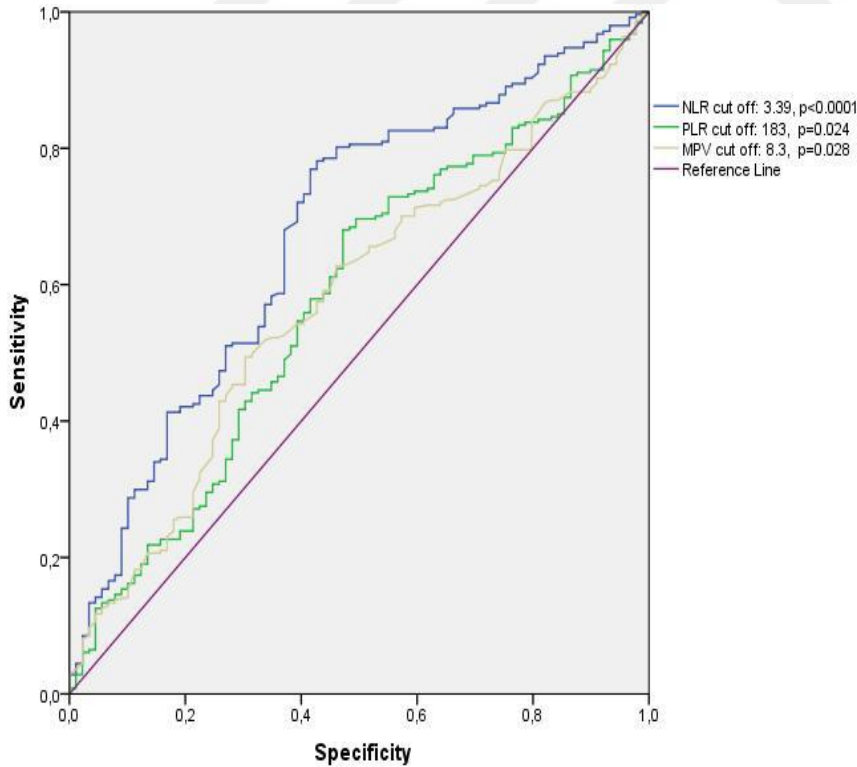
Çalışmaya 2008 ile 2014 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniğinde kolorektal adenokarsinom tanısı konan ve en az 12 ay takipli 336 hasta dahil edildi. Tanı anında metastazı olan hastalar dışlandı. Retrospektif olarak hastaların yaş, cinsiyet, ayrıntılı hastalık geçmişi, özgeçmişi, ameliyat tarihi, primer tümör yeri, tümörün histopatolojik özellikleri (histoloji, evre, grade, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon) ve preoperatif nötrofil, lenfosit, trombosit ve ortalama trombosit hacmi değerleri kaydedildi. Tanı anında preoperatif dönemde nötrofil / lenfosit oranı ve trombosit / lenfosit oranı, nötrofil ve trombosit değerlerinin sırasıyla lenfosit değerine bölünmesi ile ölçüldü ve değerler not edildi.

### 3.1 İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, 'SPSS 20.0 (Chicago, Illinois) paket programı kullanılarak yapıldı. Analizler yapılırken "Ki-kare testi" ve "Mann-Whitney U Testi" kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların tanı anındaki hemogramları baz alınarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı, platelet sayısının lenfosit sayısına oranı hesaplandı. Tüm hastaların tümör evresine ve tümörün derecesine göre Roc eğrisinde NLO, TLO ve OTH cut off değeri belirlendi. NLO için cut off değeri 3.39 ( $p<0.0001$ ), TLO için cut off değeri 183 ( $p=0.024$ ), OTH cut off değeri 8.3 ( $p=0.028$ ) olarak saptandı(Şekil 2)

Genel sağkalım (GSK); tanı anından ölüme kadar geçen süre, hastalısız sağkalım (HSK); operasyon tarihinden, ilk lokal ve/veya uzak rekürensın tespit edildiği tarihe veya takibe gelmeyen hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre hesaplandı. Sağkalım analizlerinde 'Kaplan-Meier metodu' kullanıldı ve grupların sağkalımı log-rank ile karşılaştırıldı.



ŞEKİL2. Hastaların preoperatif NLO, TLO ve OTH değerlerinin Roc eğrisi

## 4.SONUÇLAR

Çalışmaya 2008 ile 2014 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniğinde kolorektal adenokarsinom tanısı konan ve en az 12 ay takipli 336 hasta dahil edildi.

Hastaların 211 (62.8%)'i erkek and 125 (37.2%)'i kadındı. Tümörlerin yerleşimi incelendiğinde, 270 hastada (80.3%) kolon, 66 hastada (19.6%) rektum yerleşimliydi.

Hastaların büyük çoğunluğu evre II (160 hasta, 47.6%) ve evre III (149 hasta, 44.3%) 'ten oluşmaktaydı. Evreleme olarak, AJCC 6 ta önerilen TNM sınıflaması kullandık.

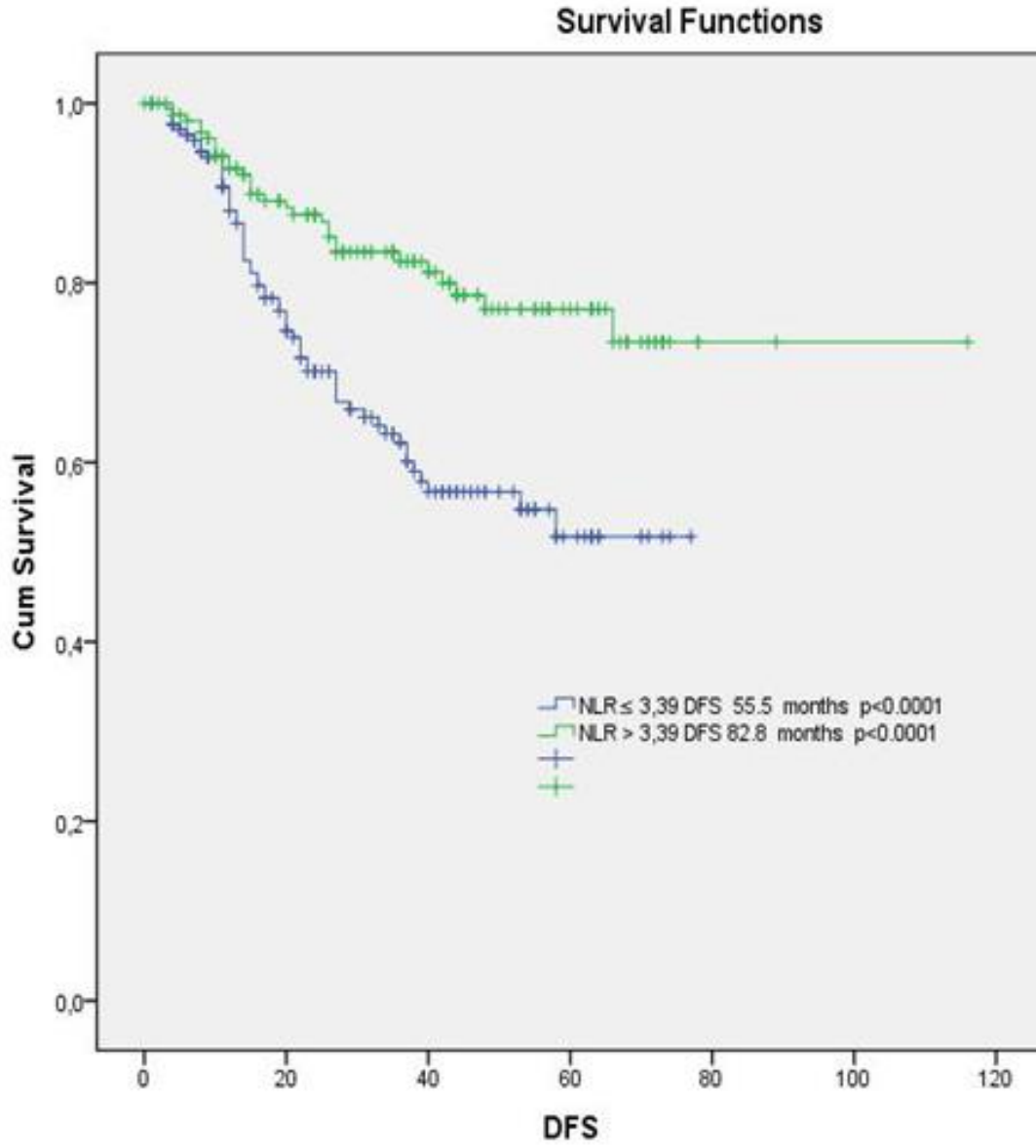
Patolojik incelemede 85 hastada (% 25.3) iyi diferansiye, 207 hastada (% 61.6) orta derecede diferansiye, 44 hastada (% 13.1) kötü diferansiye tümör saptandı.

Hastaların genel özellikleri tablo. 4 de belirtilmiştir.

Hastaların Özellikleri	n (%)
Yaş (mean± SD)	62.2 ± 11.8 (33-86)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	211 (62.8)
Kadın	125 (37.2)
<b>TNM evrelemesi</b>	
Evre I	27 (8.0)
Evre II	160 (47.6)
Evre III	149 (44.4)
<b>Derece</b>	
İyi diferansiye	85 (25.3)
Orta diferansiye	207 (61.6)
Kötü diferansiye	44 (13.1)
<b>Son takip periyodunda hastalık saptananlar ve saptanmayanlar</b>	
Hastalık saptananlar	89 (26.4)
Hastalık saptanmayanlar	247 (73.6)
<b>Tümör lokalizasyonu</b>	
Rektum	66 (19.6)
Kolon	270 (80.3)
<b>Adjuvan Kemoterapinin Tipi</b>	
XELOX	224(% 66.6)
FOLFOX	41(% 12.2)
Kapesitabin	44(% 13.1)
Tedavi almayanlar	27(% 8)

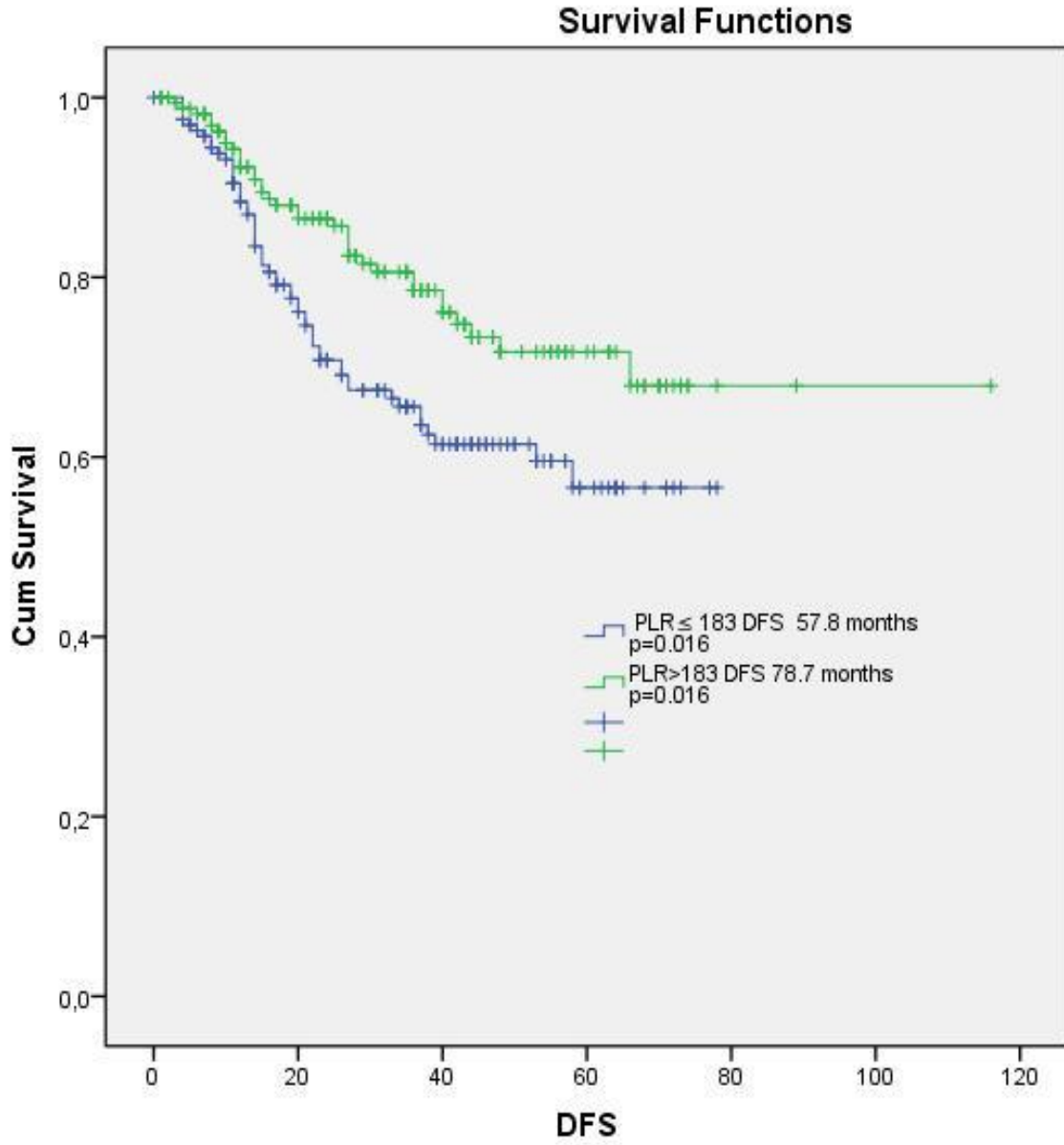
**Tablo 4.** Hastaların genel özellikleri

Kolorektal kanserli hasta grubunda  $NLO \geq 3.39$  olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi 55.5 ay ( $p < 0.0001$ ) olarak saptanırken  $NLO > 3.39$  olanlarda hastaliksız sağkalım süresi 82.ay ( $p < 0.0001$ ) saptandı (sekil 3).



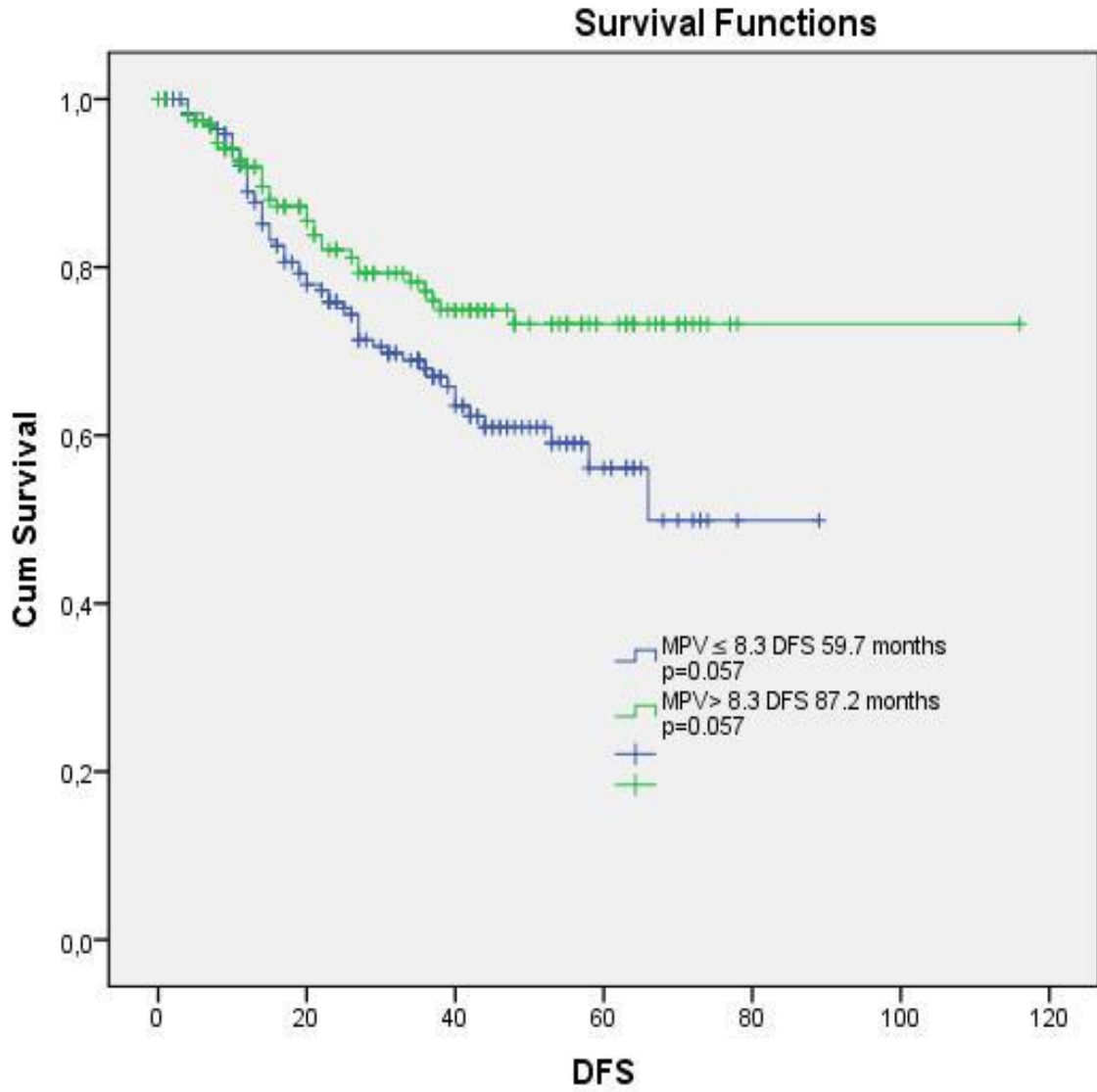
ŞEKİL.3. NLO'ya Göre Hastaliksız Sağkalım İçin Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi

TLO $\geq$ 183 olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi 57.8ay olarak saptanırken TLO>183 olan hastalarda hastaliksız sağkalım süresi 78.7ay (p=0.016) saptandı(Şekil 4).



Şekil 4. TLO'ya Göre Hastaliksız Sağkalım İçin Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi

OTH $\geq$ 8.3olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi 59.7ay olarak saptanırken OTH>8.3olan hastalarda hastaliksız sağkalım süresi 87.2 ay (p=0.057) saptandı(Şekil 5).



Şekil 5. OTH'ye Göre Hastaliksız Sağkalım İçin Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi



Hastalar relaps durumuna göre iki gruba ayrıldı. 89 hastada relaps gözlemlendi. En sık relaps karaciğerde görüldü(89 hastanın 31' inde karaciğerde relaps mevcuttu.). Karaciğeri takiben anastamoz hattında (20 hasta %6) ve akciğerde (17 hastada %5.1) relaps saptandı.

Evre III hastalarda,  $NLO \geq 3.02$  olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi 49.5 ay ( $p < 0.0001$ ) olarak saptanırken  $NLO > 3.02$  olanlarda hastalıksız sağkalım süresi 94.6 ay ( $p < 0.0001$ ) saptandı.  $TLO \geq 173$  olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi 54.8 ay olarak saptanırken  $TLO > 173$  olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi 88.1 ay ( $p = 0.033$ ) saptandı.  $OTH \geq 8.27$  olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi 55 ay olarak saptanırken  $OTH > 8.3$  olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi 88.1 ay ( $p = 0.15$ ) saptandı.

Evre II hastalarda,  $NLO \geq 3.26$  olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi 56.6 ay olarak saptanırken  $NLO > 3.26$  olanlarda hastalıksız sağkalım süresi 70.2 ay ( $p < 0.012$ ) saptandı.  $TLO \geq 181.9$  olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi 60 ay olarak saptanırken  $TLO > 181.9$  olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi 69 ay ( $p = 0.11$ ) saptandı.  $OTH \geq 8.05$  olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi 62.3 ay olarak saptanırken  $OTH > 8.3$  olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi 63.5 ay ( $p = 0.19$ ) saptandı.

Çok değişkenli analizde hastaların alt grupları, NLO, TLO, OTH, yaş, cinsiyet, grade, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perineural invazyona göre incelendi. Çok değişkenli analizler, NLO değerinin ve kadın cinsiyetin HSK açısından iyi prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (sırasıyla  $p < 0.0001$  ve  $p: 0.031$ ). HSK'yi etkileyen prognostik faktörler tablo 5'te görülmektedir.

Prognostik Faktör	Loss Chi-square	Sig.
NLO	16,275	0,000
Cinsiyet	4,662	0,031

**Tablo 5.** Sağ kalımı etkileyen prognostic faktörler (Çok değişkenli analiz)

## 5.TARTIŞMA

Karsinogenez ile inflamasyon arasındaki ilişki birçok kanser türünde iyi bilinir ve inflamasyon kanser gelişiminde önemli bir aşamayı temsil eder (105) . Bir tümörün lokal özellikleri ile konakçının inflamatuvar yanıtı arasındaki kompleks etkileşim daha erken tümör nüksü ve mortaliteyi öngörebilir (1) , bu düşünceyi dikkate alarak bazı çalışmalar, sistemik inflamatuvar yanıtın belirteçleri arasında düşünülen NLO ve TLO üzerine odaklanmıştır.

Kanserli dokuda granülosit koloni uyarıcı faktör, tümör nekroz faktörü alfa'nın yanı sıra interlökin-1 ve interlökin-6 da dahil olmak üzere miyeloid büyüme faktörlerinin üretilmesi yoluyla dolaşan lökositlerin strese karşı fizyolojik tepkisinin nötrofil sayısındaki artışa ve lenfositlerde bir azalmaya neden olduğu ileri sürülmektedir (106) , bu tür bir artmış nötrofil konsantrasyonu, lenfosit aktivitesini bastırır ve antitümör yanıtı engeller, böylece tümör büyümesi ve metastaz ortaya çıkar (107,108) . NLO veya TLO de ki imbalansın tümör büyümesi ve metastazla ilişkili olabileceği ve bunun prognostik bir rol oynayabileceği ileri sürülmüş olsa da, prognostik ve prediktif rolleri sınırlı sayıda çalışma tarafından gösterilmiştir ve bu rol tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, CRC'li hastaların anlamlı bir şekilde preoperatif dönemde OTH, NLO ve TLO düzeyleri daha yüksekti. Dahası, bu düzeylerin postoperatif dönemde belirgin olarak azaldığı ve bunun ameliyattan sonra inflamasyonun kaybolması ile ilişkili olduğu düşünüldüğü rapor edilmiştir ( 109 ) . CRC ile ilgili diğer çalışmalarda, düşük NLO 'nun daha yüksek oranlara sahip hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi hastalısız sağkalım (HSK) sonucu ile ilişkili olduğunu, buna karşılık yüksek NLO'nin bağımsız prognostik faktör ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirmiştir (110-112 ) . Artmış NLO ve TLO'yi negatif bir prognostik faktör olarak sonuçlandıran çok sayıda çalışmanın aksine, preoperatif NLO ve TLO düzeylerinin, hastalısız sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu bulduk. Doku seviyesinde artmış lenfosit oranı ile iyi prognoz arasındaki ilişki teorik olarak ortaya konmuştur, ancak anlık tam kan sayımı ile ölçülen nötrofil ve lenfosit seviyelerinin, doku seviyesindeki gerçek değerleri yansıtmayabileceği muhtemeldir. Ek olarak, dokuda artmış sitotoksik T lenfositleri, periferik kan seviyesinde dolaylı bir düşüşe bağlı olabilir. Bunun bir sonucu olarak artmış NLO ve TLO'ye yol açabilir. Gerçek lenfosit oranını doku seviyesinde veya tümör yatağında analiz etmek mümkün olsaydı bu bulgular daha doğru yorumlanabilirdi.

Trombositöz megakaryositlerin IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmasından sonra oluşur ve inflamasyon şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilir( 113). Aktive trombositler anjiyojenik büyüme faktörlerini serbest bırakır ve tümör anjiyogenezisine ve ilerlemesine katkıda bulunur ( 114 ) . Bu fikre dayanarak trombositlerin kanser büyümesinde ve metastazda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (115) , sonuç olarak OTH inflamasyonu belirten bir parametre olarak kabul edilir (116) ve trombosit aktivasyonunun erken tespiti için kullanılır (117) . Son yıllardaki araştırmalar, tümör hastalarında OTH düzeylerinin normal kontrollere göre nispeten daha yüksek olduğunu ve bazı gastrointestinal neoplazilerde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (2,6,118). Ancak diğer çalışmalar OTH düzeyleri açısından hastalar ve kontroller arasında fark olmadığını bildirmiştir (119). Bu çalışmada, daha yüksek OTH düzeyleri olan hastaların daha düşük seviyeli olanlara kıyasla daha iyi HSK gösterdiğini bulduk. Ameliyat öncesi enflamasyon şiddeti göz önüne alındığında, bu hastaların bağışıklık sistemi daha iyi bir sonuç elde etmek için daha yüksek bir dereceye kadar aktive edilebilir. Bununla birlikte, yüksek OTH'nin malign hastalıklarda düşük sağkalımı gösterdiği bildirilmekle birlikte tartışmalıdır (117, 120).

Çalışmamız geriye dönük olarak yapılmış olmasına rağmen, iki açıdan önem taşımaktadır. Bir yandan, uygun maliyetli ve uygun bir şekilde elde edilebilen NLO, TLO ve OTH'nin prognostik bir etkiye sahip olabileceğini ve bu nedenle inflamasyonu yansıttığını gösterdik. İlgili literatürün aksine, ameliyat öncesi NLO, TLO ve OTH düzeyleri, hastalısız sağkalımı daha iyi gösterebilir. Öte yandan, tam kan sayımı ve doku seviyeleri ile ölçülen gerçek düzeyler arasında olası bir uyumsuzluğu içeren bir hipotez sunduk. Bu çalışmada yakın zamanda tanı konan kolorektal kanserli hastaların NLO, TLO ve OTH düzeylerinin artmış sitokin düzeylerinin yansımaları olabileceği hipotezi araştırılmıştır ve ilgili enflamasyonu önlemek ve böylesi bir enflamasyonu uygun ve maliyet-etkin bir şekilde ortaya koymak için bir prognostik belirteç sunulmuştur. Sonuç olarak, ameliyat öncesi yüksek NLO, TLO ve OTH düzeylerinin KRK'li hastalarda prognostik bir faktör olabileceğini gösterdik. Şüphesizki, bu alandaki ilgili araştırmalar göz önüne alındığında, doku düzeyinde lenfosit seviyelerini inceleyen prospektif çalışmalar bu konuya daha fazla ışık tutacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al : Neutrophil – lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*, 2005; 91: 181-4
2. Kurt M, Onal IK, Sayılır AY et al : The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Hepatogastroenterology*, 2012; 59: 1580-1582.
3. Cho H, Hur HW, Kim SH et al: Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*, 2009; 58: 15-23
4. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O et al: High preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2010; 13:170-176
5. Yao Y, Yuan D, Liu H et al: Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*, 2013; 62:471-479
6. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O et al: Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014; 25(8):592–4.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
8. <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>
9. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. *Global cancer statistics*. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
10. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2012; 118:3636.
11. Willett WC. *Diet and cancer: an evolving picture*. *JAMA* 2005; 293:233.
12. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1353.

13. <http://www.cancervic.org.au/downloads/cec/cancer-in-vic/CCV-Statistics-trends.pdf>  
(Accessed on January 03, 2012).
- 14.Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1688.
- 15.Ryerson AB, Eheman CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016; 122:1312.
16. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:366.
- 17.Lee BY, Sonnenberg A. Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1148.
18. Ries L, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review 1973-1995. National Cancer Institute, Bethesda, MD 1998.
19. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. 2015. s: 537-538.
20. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. 2015. s: 538-539.
- 21.Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2001;10(7):725-31. Epub 2001/07/07.
- 22.Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3039.
- 23.Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 794.
- 24.Edge SB, Byrd DB, Compton CC, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010
25. Cunningham D, Atkin W, Lenz H-J et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 103047.

26. Edge SB, Byrd DB, Compton CC, et al., eds. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.
27. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979.
28. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg*, 1985; 72(9): p. 698-702.
29. Edge, S.B. and C.C. Compton, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17(6): p. 1471-4.
30. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17(12): p. 3077-9.
31. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, Goldberg R, Chapell R, Block GE. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1991; 214(1): p.11-8.
32. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999; *Arch Pathol Lab Med*, 2000; 124(7):p.979-94.
33. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16(11): p. 3087-93.
34. Enker WE, Kimmel M, Cibas ES, Cranor ML, Melamed MR. DNA/RNA content and proliferative fractions of colorectal carcinomas: a five-year prospective study relating flow cytometry to survival. *J Natl Cancer Inst*, 1991; 83(10): p. 701-7.
35. Shepherd, N.A., K.J. Baxter, and S.B. Love, The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*, 1997; 112(4): p. 1096-102.
36. Gaffey, M.J., S.E. Mills, and E.E. Lack, Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases. *Am J Surg Pathol*, 1990; 14(11): p. 1010-23.
37. Nivatvongs S. Surgical management of early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1052.

38. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988; 259: 3571.
39. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939.
40. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343.
41. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109.
42. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198.
43. Schmoll H-J, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102.
44. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3456.
45. Ychou M, Raoul J-L, Douillard J-Y, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674.
46. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117.
47. QUASAR Collaborative Group et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020.
48. Willet CG, Tepper JE, Cohen AM. Obstructive and perforative colonic carcinoma: patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985; 3: 379.

49. Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1: 104.
50. 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.
51. Sato H, Maeda K, Sugihara K, et al. High-risk stage II colon cancer after curative resection. *J Surg Oncol* 2011; 104: 45-52.
52. Willett C, Fung C, Kaufman D, Efird J, Shellito P. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1112.
53. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 601.
54. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 242.
55. Sitzler PJ, Seow-Choen F, Ho YH, Leong AP. Lymph node involvement and tumor depth in rectal cancers: an analysis of 805 patients. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1472.
56. Wibe A, Eriksen MT, Syse A, Myrvold HE, Soreide O. Total mesorectal excision for rectal cancer—what can be achieved by a national audit? *Colorectal Dis* 2003; 5: 471.
57. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731.
58. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926-33.
59. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5124.
60. Desai DC, Zervos EE, Arnold MW, et al. Positron emission tomography affects surgical management in recurrent colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 59.



61. Lonneux M, Reffad AM, Detry R, et al. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 915.
62. Apitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. RFA ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *EJSO* 2007; 33: 67-71.
63. Saltz L, Raben D, Minsky BD, et al. Rectal cancer: presentation with metastatic and locally advanced disease. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000; 215(Suppl): 1491.
64. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoeediting from immune surveillance to immune escape. *J Immunol*, 2007 ; 121; 1-14.
65. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoeediting. *Immunity*, 2004; 21: 137-148.
66. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F (2008) Cancer-related inflammation. *Nature* 454: 436–444.
67. Balkwill F, Mantovani A (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357: 539–545.
68. Mantovani A, Romero P, Palucka AK, Marincola FM (2008) Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. *Lancet* 371: 771–783.
69. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A (2009) Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30: 1073–1081.
70. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140: 883–899
71. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost.* 1990;64:501–5.
72. Patruno R, Arpaia N, Gadaleta CD, Passantino L, Zizzo N, Misino A, et al. VEGF concentration from plasma activated platelets rich correlates with microvascular density and grading in canine mast cell tumour spontaneous model. *J Cell Mol Med.* 2008;13:555–61.

73. Gunsilius E, Petzer A, Stockhammer G, Nussbaumer W, Schumacher P, Clausen J, et al. Thrombocytes are the major source for soluble vascular endothelial growth factor in peripheral blood. *Oncology*. 2000;58:169–74.
74. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1373–9.
75. Bambace NM, Holmes CE (2011) The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 9: 237–249.
76. Wiesner T, Bugl S, Mayer F, Hartmann JT, Kopp HG (2010) Differential changes in platelet VEGF, Tsp, CXCL12, and CXCL4 in patients with metastatic cancer. *Clin Exp Metastasis* 27: 141–149.
77. Klinger MH, Jelkmann W (2002) Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* 22: 913–922.
78. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, Amiral J, Richter V, Wagner OF. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):857–863.
79. Proctor et al. 2011; Kinoshita et al. 2012; Lee et al. 2013; Hu et al. 2014; Paramanathan et al. 2014).
80. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2009;197(4):466–472.
81. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17(3):216–222.
82. Yuan DW, Zhu K, Li K, et al. The preoperative neutrophil–lymphocyte ratio predicts recurrence and survival among patients undergoing R0 resections of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 2014;110:333–40.

83. Asher V, Lee J, Innamaa A, et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13:499–503.
84. Azab B, Shah N, Radbel J, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of longterm mortality in breast cancer patients. *Med Oncol* 2013;30:432.
85. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, et al. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200:197–203.
86. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:55-60.
87. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
88. Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2000;107:1511-9.
89. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta- analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
90. Jie Chen a,1 , Qiwen Deng b,1 , Yuqin Pan b , Bangshun He b , Houqun Ying c , Huiling Sun a , Xian Liu b , Shukui Wang b. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio*. 2015; 5: 502–507. Published online 2015 May 12.
91. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, Santoni M, Burattini L, Bianconi M, Lacetera V, Milanese G, Cascinu S, Muzzonigro G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *Springerplus*. 2015 Jun 12;4:255.
92. Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis* 2010;210(1):1-13.

93. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014 (in press).
94. Huehnergath KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:1492-5.
95. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007;154:995-1002.
96. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5(1):2.
97. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, et al. (2002) Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 9: 287–291.
98. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M (2005) Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 189: 278–282.
99. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, et al. (2006) Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314: 126–129.
100. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, et al. (2011) Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 1949–1955.
101. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, et al. (2006) Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas* 32: 22–28.
102. Romano F, Uggeri F, Crippa S, Di Stefano G, Scotti M, et al. (2004) Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancers. *J Exp Clin Cancer Res* 23: 195–200.
103. Zhou X Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis.

104. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17):2633-2641.
105. Balkwill F, Mantovani A. : Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357: 539-45
106. Feng JF, Huang Y, Chen QX : Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014;12: 58
107. Coussens LM, Werb Z. : Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420: 860-7
108. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD. : Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol*. 1985; 134: 230-4
109. Kilincalp S, Çoban Ş, Akinci H, et al: Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev*. 2015 Jul;24(4):328-33
110. Gennaro Galizia, Eva Lieto, Anna Zamboli, et al: Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis *Surgery*. 2015 Jul;158(1):112-20.
111. Malietzis G, Giacometti M, Askari A et al. Preoperative Neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2014;260:287-92
112. Ozdemir Y, Akin ML, Sucullu I, Balta AZ, Yucel E. : Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014;15: 2647-50.
113. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandra IA, Christophoridou AV, Pappa CA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol*. 2003; 26(2): 135-40.
114. Zhang W, Dang S, Hong T et al. : A humanized single-chain antibody against beta 3 integrin inhibits pulmonary metastasis by preferentially fragmenting activated platelets in the tumor microenvironment. *Blood*. 2012; 120: 2889-98

115. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. : Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 425-30
116. Altınbas S, Toğrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N. : Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *J Clin Lab Anal* 2012;26:403-6
117. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*.2014; 83: 97-101.
118. Karaman K, Bostancı EB, Aksoy E, et al. : The predictive value of mean platelet volume in differential diagnosis of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic adenocarcinomas. *Eur J Intern Med*. 2011;22:95–8.
119. Bayhan Z, Zeren S, Kocak FE et al: Diagnostic Value of the neutrophil to lymphocyte ratio and the platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric carcinoma. *Acta Medica Mediterranea*, 2016, 32: 111
120. Aksoy S, Kilickap S, Hayran M et al. : Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(3):214–9