

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERDE TEDAVİ ÖNCESİ
LENFOPENİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr.Dilek ERDEM

Samsun – 2012

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERDE TEDAVİ ÖNCESİ
LENFOPENİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek ERDEM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İdris Yücel

Samsun - 2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	II
KISALTMALAR	III
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1 Epidemiyoloji, insidans ve mortalite	2
2.2 Etyoloji ve Risk faktörleri	3
2.3 Semptom ve bulgular ile bunların prognostik önemi	6
2.4 Tanı yöntemleri	9
2.5 Evreleme	10
2.6 Prognostik faktörler	15
2.7 Tedavi	18
2.8 Lenfositoz ve lenfopeni	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	35
6.SONUÇLAR	43
7.KAYNAKLAR	45

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1. Kolorektal kanserde AJCC sınıflamasına göre TNM evrelemesi	15
Tablo 2. Primer tümör yerleşim yeri	24
Tablo 3. Tanıda hastaların evreleri	25
Tablo 4. Tanıda metastaz durumları	26
Tablo 5. Hastaların yaşam süresi	26
Tablo 6. Lenfopenisi olan ve olmayan hastalarımızın OS	27
Tablo 7. Lenfopenisi olan ve olmayan hastalarımızın DFS	28
Tablo 8. Lenfopenisi olan ve olmayan hastalarımızda PFS	28
Tablo 9. Tanıda lenfopenisi olan ve olmayan hastalarımızın özellikleri	29
Tablo 10. Hastalarımızda gelişen hematolojik toksisite türleri	30
Tablo 11. Hastalarımızda görülen hematolojik toksisitenin şiddeti	30
Tablo 12. Grad 3 veya 4 hematolojik toksisitesi gelişen ve gelişmeyen hastalarımızın karşılaştırılması	32
Tablo 13. Tanıda metastatik olan ve olmayan hastaların OS	33
Tablo 14. Tanıda metastatik olan hastaların lenfopenik olup olmamasına göre OS durumu	34

KISALTMALAR

CEA	Karsinoembriyonik antijen
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results (Gözlem Epidemiyolojisi ve Son Neticeler)
FAP	Ailevi Adenomatöz Polipozis (Familial Adenomatosis Poliposis)
HNPCC	Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanser (Hereditary Non-Poliposis Colorectal Cancer)
MUTYH	Mutasyon Y Homoloğu
APC	Adenomatöz polipozis koli (Adenomatosis poliposis coli)
MMR	Yanlış eşleşme tamiri (Mis-match repair)
GnRH	Gonadotropin salıveren hormon (Gonadotropin releasing hormon)
BRCA	Meme kanseri (Breast cancer)
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü (Human immun deficiency virus)
TEUS	Transrektal endoskopik ultrason
MRI	Magnetik rezonans görüntüleme (Magnetic resonance imaging)
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
TNM	Tümör nod metastaz
AJCC	Amerika Kanser Komite Birliği (American Joint Committee of Cancer)
RT-PCR	Revers transkriptaz- polimeraz zincir reaksiyonu (reverse-transcriptase polymerase chain reaction)
DNA	Deoksiribonükleik asit
MSI-H	Yüksek mikrosatellit instabilite (Microsatellit instability-high)
APR	Abdominoperineal rezeksiyon
RT	Radyoterapi
5-FU	5-Fluorourasil
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular endotelial growth factor)

EGFR receptor)	Epidermal büyüme faktörü reseptörü (Epidermal growth factor)
K-ras	Kirsten-fare sarkomu (Kirsten-rat sarcoma)
CD	Diferansiyasyon kümesi (Cluster of diferentiation)
NK	Doğal öldürücü hücreler (natural killer)
HTLV-I type I)	İnsan T-lenfotropik virüs tip I (HTLV-I) (human T-lymphotropic virus)
G-CSF factor)	Granulosit-koloni stimulan faktör (Granulocyte-colony stimulating)
DFS	Hastaliksız sağkalım (Disease free survival)
PFS	Progresyonsuz sağkalım (Progression free survival)
OS	Toplam sağkalım (Overall survival)
ECOG Group)	Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology)

ÖZET

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Tedavi öncesi lenfopeninin ileri evre solid malignitelerde, kötü prognoz, kemoterapi-ilişkili toksisite ve artmış febril nötropeni, trombositopeni ve anemi ile ilişkili bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, ilk basamak sistemik kemoterapisini alan kolorektal kanser hastalarında, tedavi öncesi lenfopeninin prognoz ve hematolojik toksisite üzerine etkilerini değerlendirmektir.

2.GEREÇ ve YÖNTEM

Lenfosit sayımı, sekonder malignitesi, HIV (Human immün yetmezlik sendromu virüsü) enfeksiyonu, kemik iliği tutulumu ve primer G-CSF profilaksisi uygulanmayan 386 tedavi edilmemiş kolorektal kanser hastasında yapıldı. Toplam sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve hastalıksız sağkalım (DFS), tanı anından relaps dönemine, progresyona ve ölüme kadar olan döneme göre hesaplandı. İstatistik değerlendirme için Kaplan-Meier, chi-square ve Student t testi kullanıldı.

3.BULGULAR

Hastalar için ortalama takip süresi 30 ay (1-180 ay) idi. Ortalama yaş 57.4 ± 12.5 yıl idi. Hastaların 160'ı (% 41) kadındı. Rektum (% 26.2) ve transvers kolon (% 4.7) sırasıyla en çok ve en az görülen anatomik lokalizasyonlardı. Tedavi öncesi ortalama lenfosit sayımı $1964/\mu\text{L}$ ($170-7000/\mu\text{L}$) idi. Lenfopeni ile yaş, cinsiyet, performans durumu, tanıda metastaz varlığı, kemoterapi amacının adjuvant ya da metastatik olması ve hematolojik toksisite gelişimi arasında bir ilişki yoktu ($p>0.05$). Grad 3-4 hematolojik toksisite 40 hastada mevcuttu ve ikili veya üçlü kemoterapi içeren rejimleri alanlarda belirgin olarak daha yüksekti ($p:0.017$). Tüm hastalara bakıldığında lenfopenik olanlarda 1, 3 ve 5-yıllık toplam sağkalım anlamlı oranda daha düşüktü ($p:0.033$). Tanı anında metastatik olan hastalarımızın 27'sinde lenfopeni vardı ve bu hastalardan 13'ü takipte öldü. Yine, bu metastatik hastalarda lenfopeni ile 1, 3 ve 5-yıllık sağkalım oranları istatistiksel anlamlılığa ulaşan ilişkiydi ($p<0.043$). DFS lenfopenik olmayan hastalarda daha uzundu ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

4.YORUM

Bu alışma, kolorektal kanserde tedavi öncesi lenfosit sayısının basit ama yararlı bir prognostik ve prediktif belirteç olabileceğini desteklemektedir. Tedavi ncesi lenfosit düzeyleri düşük olan hastalarda toplam sağkalım daha az bulunmuştur ($p<0.05$). Bu alışma literatürde kolorektal kanser-lenfopeni arasındaki ilişkiyi inceleyen en geniş hasta poplasyonlu alışmadır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, lenfopeni, prognoz

ABSTRACT

1.INTRODUCTION

Baseline lymphopenia has been proved to be a marker for poor prognosis, chemotherapy-induced toxicity and increased risk of febrile neutropenia, thrombocytopenia and anemia in advanced solid neoplasms. This study aims to evaluate the effect of pretreatment lymphopenia on prognosis and hematological toxicity in colorectal cancer patients who received first line systemic chemotherapy.

2.MATERIALS and METHODS

Lymphocyte count was evaluated in 386 pretreated colorectal cancer patients who did not have a seconder malignancy, HIV infection, bone marrow involvement and primary G-CSF prophylaxis. Overall survival (OS), progression free survival (PFS) and disease free survival (DFS) were calculated from date of diagnosis to date of relapse, progression and death, respectively. Kaplan-Meier, chi-square and Student t test were used.

3.RESULTS

Mean follow-up was 30 months (1-180 months). Mean age was 57.4±12.5 years. Of all patients, 160 (41 %) were women. Rectum (26.2 %) and transvers colon (4.7 %) were the most and the least common anatomic locations, respectively. Mean lymphocyte count before treatment was 1964/μL (170-7000/μL). There were no relationship between lymphopenia and age, sex, performans status, presence of initial metastasis, adjuvant or palliative chemotherapy and hematological toxicity (p>0.05). Grade 3-4 hematological toxicity was found in 40 patients and was significantly higher in patients receiving bi- or tri-chemotherapy regimen (p:0.017). There were 1, 3 and 5-year OS were significantly lower in lymphopenic patients (p:0.033). Among metastatic patients at the diagnosis, 27 patients had lymphopenia and 13 patients died during follow-up. Also, in these metastatic patients, there were significant relationship between lymphopenia and 1, 3 and 5-year OS (p<0.043). DFS was

longer in non-lymphopenic patients but this data didn't have statistical significance ($p>0.05$).

4.CONCLUSION

This study supports that lymphocyte number prior to chemotherapy may be a simple but useful prognostic and predictive marker in untreated colorectal cancer patients. Patients with lower pretreatment lymphopenia have lower OS when compared to others ($p<0.05$). This study has the highest patient population in the literature in terms of investigating the relationship between colorectal cancer and lymphopenia.

Key words: Colorectal cancer, lymphopenia, prognosis

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser önemli bir sağlık sorunu olup dünyada tanı alan en sık üçüncü kanserdir. Tüm kanser vakalarının % 11'ini oluşturur. Dünya genelinde dağılımı farklı etyolojik faktörlere göre değişir.

Kolorektal kanserde, kalıtsal faktörler gibi değiştirilemez nedenlerin yanında beslenme alışkanlıkları gibi değiştirilerek düzeltilebilecek çok çeşitli faktörler sebep olarak karşımıza çıkabilir.

Erken teşhis önemlidir. Özellikle hastalık semptomatik hale geldiğinde genellikle ileri evrededir. Erken evrede tedavi edilmesi genellikle iyi prognoz ile ilişkilidir. Çeşitli tanısal yöntemler kullanılsa da en değerli yöntem endoskopik olarak kolorektal bölgenin incelenmesi ve görülen lezyonlardan örnek alınmasıdır. İleri evre hastalıkta dahi tedavi semptomları iyileştirirken bir yandan da sağkalımı uzatabilir.

Kolorektal kanserin sık görülmesi, sıklığının giderek artması ve tedavi edilebilir olması önemini daha da artırmaktadır. Lokal yayılım, reyonel lenf nodu tutulumu, mikrometastatik hastalık varlığı, vasküler invazyon gibi çok çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörlerin çoğu patolojik evreleme sırasında değerlendirilen faktörlerdir. CEA (karsinoembriyjenik antijen) ise tanıdan çok takip kriteridir. Bu hastalarda basit ama kullanışlı, her hastada değeri olacak, tanı esnasında tedavi öncesi bakılabilecek ve kolay ulaşılabilir prognostik parametrelere ihtiyaç vardır.

Kanser, immün sistemin yeterli işlevi sağlayamadığı bir durumdur. İmmün sistemin ise en önemli elemanı lenfositlerdir. Lenfosit düzeyi, dünyanın her yerinde tam kan sayımı ile kolayca ulaşılabilen bir değerdir. Lenfosit düzeyinde azalma olması, immün sistemin yetersizliğine yol açabilir. Çok çeşitli çalışmalarda kanser-lenfopeni ilişkisi incelenmiştir ve lenfopenik hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, kemoterapi öncesi dönem olan tanı anında, lenfosit sayımı gibi kullanımı oldukça kolay ve ucuz bir belirteci inceleyerek, literatürde varolan prognostik kriterlere yeni bir bakış açısı getirmek ve katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji, insidans ve mortalite

Kolorektal kanser, tüm kanser vakalarının yaklaşık % 11'ini oluşturur. Teşhis edilen en sık üçüncü ve kansere bağlı ölümden en sık ikinci kanserdir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. 2011'de tüm kanserler içinde tahmini yeni vaka oranları kadınlarda ve erkeklerde % 9, tahmini ölüm oranları kadınlarda % 8, erkeklerde % 9 olarak beklenmektedir. Bu da yaklaşık 140.000 yeni kolorektal kanser vakası ve 50.000 kolorektal kanserden ölüm anlamına gelmektedir (1). Kolorektal kanserden ölüm, artan tarama yöntemlerinin kullanımı sonucunda yıllar içinde azalma göstermiştir ve 2008 Gözlem Epidemiyolojisi ve Son Neticeler (SEER) verilerine göre bu oran yılda % 0.96'lık azalmaya karşılık gelmektedir (2).

Kolorektal kanser insidansı, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin değişiklik göstermesinin bir sonucu olarak coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir; Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika, insidansın en yüksek olduğu yerler iken, Afrika ve Güney Asya en az görüldüğü yerlerdir (3). Amerika'da azalan, batı ülkelerinde değişmeyen bir patern sergilerken, az görüldüğü İspanya, Doğu Asya ve Doğu Avrupa'da sıklığında artış görülmektedir (4).

Yaş; önemli bir risk faktörü olup, insidans 40-50 yaş arası belirgin olarak artmaya başlar ve yaş-spesifik insidans oranları artarak devam eder (5). 2011 SEER verilerine göre; kolorektal kanser insidansı, 40-44 yaş grubunda artarken, daha yaşlı grupta azalmaktadır (6).

Dünya genelinde sağ yerleşimli veya proksimal kolon kanserinde artış saptanırken, en yüksek artış çekum tümörlerinde görülmektedir (7). Bu değişim; teşhis ve tedavideki gelişmeler ile sol kolonun fleksibl sigmoidoskopi ile incelenerek adenomatöz poliplerin çıkarılmasına bağlansa da çıkan kolon ve çekum tümörlerinde de gerçek bir artış söz konusudur (8). Sağ kolon tümörlerinin artan insidansı aynı zamanda tümörlerin yerleşim yerine göre değişen biyolojisine de bağlı olabilir (9).

Kolorektal kanserden ölüm, Amerika ve diğer birçok batı ülkesinde 1980'lerden itibaren azalmaktadır. Bunun nedenleri; kolonik poliplerin tarama

yöntemleri sonucu bulunarak çıkarılması, kolorektal kanserlerin erken evrede teşhis edilmesi ve özellikle adjuvant tedavi gibi daha etkin tedavi yöntemlerinin kullanılması olabilir (10).

2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Çevresel ve genetik faktörler kolorektal kanser oluşumunda rol oynar. En yüksek risk artışı kalıtsal yatkınlıkta görülmesine rağmen, kolorektal kanserlerin çoğu ailevi değil sporadiktir (11).

2.2.1 Hereditör kolorektal kanser sendromları: % 5 oranında görülür. Familial adenomatöz polipozis (FAP) ve Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) (Lynch Sendromu) en sık görülenlerdir. Daha az oranda Mutasyon Y Homoloğu (MUTYH)-ilişkili polipozis görülür (12).

FAP ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve hafif adenomatöz polipozis koli) kolorektal kanserlerin % 1'den azını oluşturur. Çocuklukta kolonda birçok adenom vardır, semptomlar 16 yaş civarı görülür ve tedavi edilmeyen bireylerin % 90'ında 45 yaşında kolorektal kanser oluşur. FAP, 5. kromozomda yerleşen adenomatöz polipozis koli (APC) geninde mutasyon sonucu oluşur (13). APC gen varyantlarından biri de Ashkenazi Yahudileri'nin % 6-8'inde görülen, polipozis ile ilişkisi olmayan ve kolorektal kanser insidansında 1.5-2 kat artışın görüldüğü varyanttır (14).

MUTYH-ilişkili polipozis; baz eksizyonu tamir geni MUTYH mutasyonunun eşlik ettiği bir durum olup kolonda çoklu polipozislerle karakterizedir (12).

Lynch sendromu (HNPCC), tüm kolorektal kanserlerin % 3-5'inden sorumludur. En az bir mismatch repair (MMR) geninde defekt söz konusudur. Genel kural olarak; bir allelde MMR defekti; diğerinde somatik mutasyon, heterozigosite kaybı veya hipermetilasyon sonucu inaktivasyon vardır. Lynch sendromu'nda gelişen kolorektal tümörler genç yaşta görülür ve sıklıkla sağ yerleşimlidir (15). Hastalarda sıklıkla kolon dışı tümörler görülür; endometriyum, over, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem, beyin ve üriner sistem tümörleri gibi (16).

2.2.2 Sporadik kolorektal kanser veya adenomatöz polip kişisel veya ailevi öyküsü: Kolorektal kanseri olan bir kişide operasyonu takiben ilk beş yılda ikincil

bir kanser riski % 1.5-3 oranındadır. 1 cm'den büyük adenomatöz polip veya villöz-tübülovillöz komponenti olan polip öyküsü olan kişilerde kolorektal kanser riski 3.5-6.5 kat artar(17).

Birinci derece tek bir akrabasında kolorektal kanser olan kişide kanser riski iki kat artarken, iki birinci derece akrabasında 50-60 yaş altında kolorektal kanser öyküsü olan kişide bu risk artarak devam eder. Bu kişilerde; 40 yaşından önce ya da ailede kanser tanılı en genç kişinin yaşından 10 yıl erken yaşta tarama önerilir (18).

2.2.3 İnflamatuvar barsak hastalığı: Ülseratif kolit ile kolorektal neoplaziler arasında iyi gösterilmiş bir ilişki vardır. Pankolit durumunda kanser riski 5-15 kat artar. Hastalığın ilk 10-20 yılında kanser riski yılda % 0.5 artarken, 20 yıldan sonra yılda % 1 artış olur (19). Crohn Hastalığı'nda; kolorektal kanser riski ile ilgili daha az veri olmakla birlikte pankolit durumunda risk artmaktadır (20).

2.2.4 Irk, etnik köken ve cinsiyet: Afro-Amerikan kökenli kişiler en yüksek kolorektal kanser insidansına sahiptir. Bu kişilerde kanser 50 yaş öncesi görülür ve proksimal yerleşimlidir (21).

Kolorektal kanserde mortalite, erkeklerde kadınlardan % 25 daha fazladır, proksimal tümör yerleşimi, kadınlarda daha sıktır (22).

2.2.5 Akromegali: Kontrolsüz hastalıkta; kolorektal adenom ve karsinom insidansı artar (23). Akromegalili kişilerde kolon polipleri genellikle adenomatöz poliptir ve splenik fleksura proksimalinde görülür. Premalign kolon poliplerinin erken teşhis ve tedavisi için kolonoskopi, akromegali tanısı konulduğunda önerilir (24).

2.2.6 Renal transplantasyon: Uzun süre immünsüpresif tedavi sonrası kolorektal kanser ile ilişkilidir (25). Transplantasyon öncesi ve sonrasında beş yıl dolunca olmak üzere iki farklı zamanda kolorektal kanser için tarama yapılır (26).

2.2.7 Diabetes mellitus ve insülin direnci: 14 çalışmalık bir metaanaliz sonucu diabetik hastalarda kolon kanseri riski diabetik olmayanlara göre % 38, rektal kanser riski % 20 daha fazladır (27). Diabetik hastalarda kolorektal kanser riski artışının önemli bir nedeni hiperinsülinemi olabilir, çünkü insülin; kolon mukozal hücreleri için büyüme faktörü rolü oynar ve kolon tümör hücrelerini uyarır (28). İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) değeri arttıkça kolorektal kanser gelişme riski artar

(29). Benzer bir ilişki, serum C-peptid (insülin üretiminin göstergesi) ile kolorektal kanser arasında gösterilmiştir (30). Kronik insülin tedavisinin de kolorektal kansere yol açabileceği ile ilgili çalışmalar vardır (31). Diabetes mellitus aynı zamanda kolorektal kanser hastalarında prognozu da etkiler (32).

2.2.8 Androjen yoksunluk tedavisi: Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonisti verilen veya orşiektomi uygulanan kişilerde, insülin direncinin eşlik ettiği, kolorektal kanser riskinde artış saptanmıştır (33).

2.2.9 Kolesistektomi: Bazı çalışmalarda; kolonda kolesistektomi sonrası safra asit bileşenlerinde değişiklikler nedeniyle olduğu düşünülen, sağ yerleşimli kolon kanseri insidansında artış saptanmıştır (34).

2.2.10 Alkol: Ilımlı (2-3 kadeh/gün) ve aktif (≥ 4 kadeh/gün) alkol alanlarda kolorektal kanser riski artarken hafif (≤ 1 kadeh/gün) alkol alanlarda riskin artmadığı gösterilmiştir (35).

2.2.11 Obesite: Normal kilosu olan kişilere göre (vücut kitle indeksi 18.5-24.9 kg/m²), obes kişilerde kolorektal kanser riski 1.5 kat artar (36). Obesite aynı zamanda kolorektal kanserden ölüm riskini de artırır (37).

2.2.12 Diğer risk faktörleri: Kolorektal kanser oluşumunda risk faktörü olduğu düşünülen başka birçok faktör tanımlanmıştır.

Koroner arter hastalığı, kolorektal polip ve kanser riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (38).

Sigara, kolorektal kanser insidansında ve mortalitede artış ile ilişkilidir (39).

Üreterokolik anastomozlar, geniş mesane cerrahisi sonrası oluşturulur ve üreterik stomaya yakın bölgelerde artmış neoplazi riski ile ilişkilidir (40).

Çelişkili sonuçlara rağmen **uzun dönem kırmızı et veya işlenmiş et tüketmenin** günümüzde özellikle sol yerleşimli kolorektal kanser riskini artırdığı düşünülmektedir (41). Barbekü gibi etin yüksek ısıya maruz kaldığı durumlarda polisiklik aromatik hidrokarbon ve proteinden açığa çıkan karsinojenlerin bu riski daha da artırdığı görüşü ön plandadır (42).

Kafein (çay, kahve) ile kolorektal kanser ilişkisi kesin değildir; riski azalttığı saptanan çalışmalara rağmen (43); devamındaki çalışmalar bu görüşü doğrulamamıştır (44).

Meme kanseri (BRCA) gen mutasyonu ile kolorektal kanser arasındaki ilişki açık değildir (45).

Prostat kanserine yönelik uygulanan radyoterapinin kolorektal kansere yol açtığı gösterilmiştir (46).

Barrett özofagus hastalarında, kolorektal kanser riskinin bir miktar artabileceğini gösteren veriler mevcuttur (47).

Birçok **bakteriyel ve viral ajanın** (Streptococcus bovis, Helicobacter pylori, Human papilloma virus, Fusobacterium) kolorektal kanser yaptığı bilinmektedir (48).

Bazı yayınlarda **İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif** hastalarda kolorektal neoplazi insidansında artış olduğu gösterilmiştir (49).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; **vitamin D düşüklüğü** ile kolorektal kanser riskinde artış ilişkisi güçlü verilerle kanıtlanmıştır (50). Bu bulgular; 9 vaka-kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizle desteklenmiş ve vitamin D düzeyinde her 4 ng/mL (10 nmol/L) lik bir artışta kolorektal kanser riskinde % 6'lık bir azalma olacağı gösterilmiştir (51).

2.3 Semptom ve bulgular ile bunların prognostik önemi

2.3.1 Semptom ve bulgular: Kolorektal kanser semptomları, tipik olarak tümörün lümen içine veya komşu yapılara uzanımı sonucu gelişir. Bunun sonucu olarak da hasta semptomatik olduğunda çoğunlukla hastalık ileri evdedir. Semptomatik hastalarda sıklıkla hematokezya veya melena, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/veya barsak alışkanlıklarında değişiklik görülür. İki büyük çalışmanın sonucunda, bulgular sıklık sırasına göre şöyle özetlenebilir (52, 53):

Karın ağrısı	% 44
Barsak alışkanlıklarında değişiklik	% 43
Hematokezya veya melena	% 40
Halsizlik	% 20
Anemi (diğer gastrointestinal semptomlar olmaksızın)	% 11
Kilo kaybı	% 6

15 Çalışmanın sonuçlarını gösteren bir metaanalizde, kolorektal kanser tanısında bireysel semptomların sensitivitesinin düşük (% 5-64) ancak spesifitesinin özellikle alarm semptomları varlığında (koyu kırmızı rektal kanama ve karında ele gelen kitle gibi) yüksek (> % 95) olduğu saptanmıştır (54).

Karın ağrısı, parsiyel obstrüksiyon, peritoneal yayılım veya jeneralize peritonite yol açan intestinal perforasyondan kaynaklanabilir (55)

Barsak alışkanlıklarında değişiklik, proksimal kolonda fekal içerik sıvı ve lümen kalibrasyonu geniş olduğundan sağ kolondan çok sol kolon yerleşimli tümörlerin semptomudur (54).

Hematokezya, kolon kanserinden çok rektum kanserinde görülür. Demir eksikliği anemisi sıklıkla sağ kolon yerleşimli tümörlerin bulgusudur ve sıklıkla gecikmiş tanısal değerlendirme ile ilişkilidir (56). Gizli kolonik kanama, kanamanın yerine bağımlı ancak evresine bağımlı değildir; ekal ve çıkan kolon tümörleri, diğer lokalizasyondaki tümörlere göre dört kat daha fazla ortalama günlük kan kaybına (yaklaşık 9 mL/gün) yol açar (57).

Kilo kaybı, kolorektal kanserin tek başına sık olmayan bir semptomudur, yine de varlığının kolon kanseri olma olasılığını artırdığı ile ilgili yayınlar bulunmaktadır (58).

Karında şişkinlik, bulantı ve kusma daha az görülen semptomlardır ve obstrüksiyonun göstergesi olabilir (54).

Kolorektal kanserde tanıda % 20 hasta metastatiktir. Lenfatik, hematojen yayılım yanı sıra komşuluk yolu ve transperitoneal yol ile de yayılım olabilir. En sık metastatik lokalizasyonlar, rejonel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Metastatik hastalarda, metastazın yerine göre farklı semptomlar görülebilir; sağ üst kadranda ağrısı, karında hassasiyet, erken doygunluk hissi, supraklavikuler adenopati veya periumblikal nodüller ileri evre sıklıkla da metastatik hastalığı düşündürür (59).

Daha nadir bulgular da mevcuttur:

Lokal invazyon veya perforasyon sonucu mesane veya ince barsakta malign fistül oluşumu, sıklıkla çekum veya sigmoid karsinomlarda görülür ve divertiküli taklit edebilir (53).

Nedeni bilinmeyen ateş, intraabdominal, retroperitoneal veya karın duvarından kaynaklanabilecek abse düşünülür (60).

Streptococcus bovis bakteriyemisi ve Clostridium septicum sepsisi: % 10-25 hastada altta yatan kolorektal maligniteye bağlıdır (48).

Primeri bilinmeyen adenokarsinomların yaklaşık % 6'lık kısmının primeri kolorektal karsinomlardır (61).

2.3.2 Semptom ve bulguların prognostik önemi

Tanıda semptomatik olan hastaların prognozu daha kötüdür. Bir çalışmada, beş yıllık sağkalım, semptomatik hastalarda % 49 iken, asemptomatik hastalarda % 71 bulunmuştur (62). Tarama ile saptanan kolorektal kanserler daha erken evrede teşhis edilir (63). Semptomların toplam sayısı kolon kanserinde sağkalımla ters ilişkili olabilir ancak rektum kanserinde böyle bir ilişki yoktur (64).

Obstruksiyon ve/veya perforasyon, sık olmamalarına rağmen, evreden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilidir. Nod negatif kolorektal kanser hastasında bulduklarında, adjuvant tedavi kararında rol oynar (65).

Hemoraji ile tespit edilen tümörler erken teşhis edilebildiğinden, daha iyi prognozlu olduğu düşünülür; yine de kanama olması, sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi değildir (66).

2.4 Tanı Yöntemleri

2.4.1 Çift kontrastlı baryum enema grafisi: Bir yandan barsak mukozası baryum ile kaplanırken, diğer yandan rektal kateter ile hava verilir ve floroskopi altında çoklu radyolojik çekim yapılır (67). 1 cm'den büyük adenomların yalnızca % 50'sini ve poliplerin % 39'unu saptayabilir. Kolonoskopinin kullanımının kısıtlı olduğu durumlarda kısmi değeri olabilir (68).

2.4.2 Sigmoidoskopi: Splenik fleksuraya kadar uzanabilir. Bir çalışmada, erkeklerde ileri evre tümörlerin % 66'sı sigmoidoskopi ile saptanmıştır (69). Kolon lezyonları kadınlarda sıklıkla proksimal kolonda yerleşir. 1463 kadında yapılan bir çalışmada, tek başına sigmoidoskopi ile kolon ileri evre tümörlerinin yalnızca % 35'i saptanabilmiştir. Sigmoidoskopide bulunan poliplerin kolonoskopi ile takibi yapıldığında, ek % 20 lezyon saptanır (70). En önemli komplikasyon olan perforasyon, 1000 sigmoidoskopide 0.88 oranında görülür ki, bu oran kolonoskopideki riskin yaklaşık yarısıdır (71).

2.4.3 Kolonoskopi: Kolon ve rektum kanserlerinin büyük çoğunluğu mukozadan köken alan lümen içi adenokarsinomlardır. Kolonoskopi, semptomatik bireylerde en doğru tanısal testtir; kalın barsak boyunca görülen lezyonları saptayarak biyopsi alınmasına imkan sağlar, senkron neoplasmların tespitinde ve poliplerin çıkarılmasında rol oynar (72). Çoğu kolorektal kanser çıkıntılı kitle şeklindedir, ancak az da olsa düz veya içe çökük kitleler de görülür. Kanser, düz adenomlardan kaynaklanıyorsa, kolonoskopi ile tespiti zordur (73).

2.4.4 Komputere tomografik kolonografi (sanal kolonoskopi): Barsak mukozasının iki ve üç boyutlu görüntülerini elde edebilmek için çok ve ince kesitli komputere tomografi verilerini sağlar. 50 yaş ve üzeri 2600 hastalık bir çalışmada, sanal kolonoskopi ile 1 cm ve üzeri kanser veya adenomlar % 90 üzerinde saptanırken, spesifisite % 85-88 olarak bulunmuştur (74). Sanal kolonoskopi, non-invazivdir, tüm barsağı görüntüler ve geniş adenomları kolonoskopide olduğu gibi saptar (75). Ancak birçok dezavantajı vardır; histopatolojik tanı için örnek alınamaz, küçük lezyonların bulunamama ihtimali vardır, düz adenomlar polipoid kitlelerden daha yüksek malignite riskine sahip olabildiği halde sanal kolonoskopi ile bulunamama oranı yüksektir (76).

2.4.5 Kapsül endoskopi: Kapsül kolonda ilerlerken küçük video kamera ile görüntü alınır. Kolonoskopiden daha az invaziv olmasına rağmen, daha dikkatli barsak hazırlığı gerekir. Biyopsi ya da polip eksizyonu yapılamadığından, bulunan neoplazmlar daha sonra kolonoskopi ile değerlendirilmelidir. Sensitivite ve spesifitesi düşüktür (77).

2.4.6 Kromoendoskopi: Anormal mukozal dokuyu, boya ya da pigment kullanarak gösterir. Deneysel aşamadır (78).

2.4.7 Magnifikasyon endoskopisi: Mukozal detayların 80-100 kat daha büyük ve net gösterilmesini sağlar. Deneysel aşamadır (79).

2.4.8 Transrektal endoskopik ultrason (TEUS): Kolon kanserinin değerlendirilmesinde rutin kullanılmaz (rektum kanserinde kullanılır). Submukozal (karsinoid, lenfoma, sarkom) veya lümen dışı kitlelerin incelenmesinde rolü vardır (80).

2.5 Evreleme:

2.5.1 Klinik evreleme değerlendirmesi: En doğru preoperatif evreleme; fizik muayene (asit, hepatomegali ve lenfadenopatiye dikkat edilmeli ve özellikle rektum tümörlerinde olmak üzere tüm kolorektal tümörlerde dijital rektal muayene unutulmamalı), abdominopelvik tomografi ve akciğer görüntülemesi ile olur (81).

2.5.1.a Komputerize tomografi: Rejyonel tümör yayılımı, rejyonel lenfatik ve uzak metastazlar ve tümör-ilişkili komplikasyonlar (obstruksiyon, perforasyon, fistül oluşumu) bu görüntüleme yöntemi ile gösterilir (82). Uzak metastazları saptamada tomografinin sensitivitesi (% 45-73), nodal tutulum veya transmural invazyon derinliğini saptamadaki sensitivitesinden (% 50) daha yüksektir (83). Tomografinin malign lenf nodlarını saptamadaki sensitivitesi, rektum kanserinde kolon kanserine göre daha yüksektir; rektal alanda benign adenopati tipik olarak görülmediğinden saptanan herhangi bir perirektal adenopati malign olarak düşünülür (84). Peritoneal yüzdeki düşük tümör hacmi için güvenilir bir tanısal değerlendirme sağlamaz (85). Tomografi her zaman gerekmez; 180 rezeksiyon yapılan hastada gerçekleştirilen bir çalışmada; preoperatif tomografik bulguları olan 67 hastanın yalnızca 3'ünde cerrahi müdahale yaklaşımı değişmiştir (86).

Akciğerin preoperatif tomografi ile değerlendirilmesi hakkında değişik fikirler vardır. Bulunan belirsiz lezyonlar (% 20-30), klinik karışıklık yaratır ancak nadiren maligndir (% 7-20). Yalnızca rektum tümörlerinde, venöz drenaj hemoroidal venler yoluyla vena kavaya olduğundan (karaciğer bypass edilerek) akciğerin görüntülenmesi daha değerli olabilir (87).

2.5.1.b Karaciğer Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI):

Kontrastlı karaciğer MRI, tomografiden daha fazla karaciğer lezyonu tanımlar. Bir metaanaliz sonuçlarına göre, henüz tedavisi başlamamış bir hastada kolorektal kansere ait karaciğer metastazlarını değerlendirmede MRI birinci sırada tercih edilen görüntüleme yöntemidir (88).

2.5.1.c Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

Rutin preoperatif değerlendirmede, tomografik incelemeye belirgin bir katkısı olmadığı söylenebilir (89). Belirli bazı durumlarda fayda sağlayabilir: Primer tedavi sonrası serum CEA seviyelerinde yükselmeye rağmen görüntüleme yöntemleri ile hastalık saptanamadığında, okült hastalığı saptayıp, laparotomiden fayda görecekten hastaların seçimine olanak sağlayarak (90) ve izole kolorektal kansere sekonder karaciğer metastazı olan hastaların hangilerinin rezeksiyon adayı olabileceğinin değerlendirilmesinde (91).

2.5.1.d Rijid sigmoidoskopi:

Rektum tümörlerinde bir yandan distal tümör marjini ile anorektal halka ve dentat çizgi arasındaki uzaklığı tahmin etmede en doğru sonuçları gösterirken, öte yandan rektumda yön belirlemede yardımcı olur (92).

2.5.1.e Transrektal ultrason:

Rektum tümörlerinde değerlidir. Primer tümör derinliği ve perirektal nodal tutulumu değerlendirmede tomografiye üstündür (93).

2.5.1.f Transrektal endoskopik ultrason:

Fleksibl fiberoptik eko-endoskop kullanarak rektum tümörleri değerlendirilir (94).

2.5.1.g Endorektal MRI:

Rektum tümörlerinde evre, nodal durum ve çevresel rezeksiyon marjini en doğru belirleyen yöntemlerden biridir (95).

2.5.2 Tümör nod metastaz (TNM) Evreleme Sistemi: Kolorektal kanserde tercih edilen evreleme sistemi, Amerika Kanseri Komitesi Birliği (AJCC) tarafından oluşturulan TNM evreleme sistemidir. Bu sistem; tümör boyutu ve invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve metastaz durumuna göre hastalığın evrelendirilmesine imkan sağlar. Periyodik olarak güncellenmektedir (96).

Primer Tümör (T)

- TX:** Primer tümör saptanamadı
- T0:** Primer tümör yok
- Tis:** Karsinoma in situ (intraepitelyal veya lamina propria invazyonu)
- T1:** Tümör submukozayı invaze etmiş
- T2:** Tümör muskularis propriayı invaze etmiş
- T3:** Tümör perikolorektal dokulara muskularis propria boyunca yayılmış
- T4a:** Tümör visseral periton yüzeyine yayılmış
- T4b:** Tümör diğer organ ya da yapıları direkt invaze etmiş ya da bu yapılara komşu

Bölgesel Lenf Nodları (N)

- NX:** Rejyonel lenf nodu saptanamadı
- N0:** Rejyonel lenf nodu metastazı yok
- N1:** 1-3 adet rejyonel lenf nodu metastazı var
- N1a:** 1 adet rejyonel lenf nodu metastazı var
- N1b:** 2-3 adet rejyonel lenf nodu metastazı var
- N1c:** Rejyonel lenf nodu tutulumu olmaksızın subseroza, mezenter veya periton dışı perikolik ya da perirektal dokularda tümör depozitleri
- N2:** ≥ 4 adet rejyonel lenf nodu metastazı var
- N2a:** 4-6 adet rejyonel lenf nodu metastazı var
- N2b:** ≥ 7 adet rejyonel lenf nodu metastazı var

Uzak metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Bir organ veya alana sınırlı metastaz varlığı (karaciğer, akciğer, over, reyonel olmayan lenf nodu gibi)

M1b: Birden fazla organ ya da alanda metastaz ya da peritoneal metastaz varlığı

Tablo 1. Kolorektal kanserde AJCC sınıflamasına göre TNM evrelemesi

Evre	T	N	M	Dukes
0	Tis	N0	M0	-
I	T1 T2	N0 N0	M0 M0	A A
IIA	T3	N0	M0	B
IIB	T4a	N0	M0	B
IIC	T4b	N0	M0	B
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	C
	T1	N2a	M0	C
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C
	T2-3	N2a	M0	C
	T1-2	N2b	M0	C
IIIC	T4a	N2a	M0	C
	T3-T4a	N2b	M0	C
	T4b	N1-N2	M0	C
IVA	T1-4	N0-3	M1a	-
IVB	T1-4	N0-3	M1b	-

2.6 Prognostik faktörler

2.6.1 Lokal yayılım: Tümör penetrasyon derinliği sağkalımı etkiler (97). Serosa tutulumu kötü prognostik faktördür (98).

2.6.2 Rejyonel lenf nodları: Rejyonel lenf nodu tutulumu, kolorektal kanserde cerrahi sonrası sağkalımı belirleyen en güçlü göstergelerden biridir, hatta uzak

metastazdan sonra en önemli sağkalım belirleyicisidir (99). Nodal yayılım, kolorektal kanserde adjuvant tedavi endikasyonu doğurur (100).

Tutulan lenf nodu sayısı kadar, çıkarılan lenf nodu sayısı da önemlidir ve hem evre II hem de evre III hastalıkta prognozu belirler. Hala üzerinde bazı tartışmalar olsa da kabul edilen yaklaşım en az 12 adet lenf nodu çıkarılmasıdır (101).

2.6.3 Mezenterik nodüller: Yeni TNM evreleme sistemi, perikolik veya perirektal yağ dokusu ya da komşu mezenterde herhangi bir boyuttaki tümörün uzak çevredeki nodüllerini tarif etmek için 'satellit tümör depozitleri' terimini kullanır. Lenf nodu metastazı eşdeğeri olarak düşünülürler ve başka lenf nodu yokluğunda N1c olarak evrelendirilirler (102). Bu tümör depozitlerinin varlığı önemli bir prognostik kriterdir. Evre III kolorektal kanserli 786 hastalık bir çalışmada, 116 (% 15) hastada mezenterik nodül gösterilmiş ve prognostik önemi vurgulanmıştır (103).

2.6.4 Nodal mikrometastaz varlığı: İzole tümör hücresi; tek bir tümör hücresi veya en büyük çapı ≤ 0.2 mm olan küçük bir tümör hücre kümesidir (104). Günümüzde; standart histolojik teknikler ya da immünohistokimyasal olarak saptanan izole tümör hücresi pN0 (i+) olarak kodlanır ve Revers transkriptaz- polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi yalnızca özel moleküler tekniklerle saptanan tümör pN0 (mol+) olarak kodlanır (102).

2.6.5 Vasküler invazyon: Tümörün venlere, post-kapiller lenfatikler ya da venüllere olan invazyonu kötü prognozu gösterir (105).

2.6.6 Rezidüel tümör: Küratif tedavi sonrası rezidüel tümör varlığı kötü prognostik faktördür (106). Rezeksiyonun tamamlanması büyük oranda 'çevresel rezeksiyon marjini' durumuna bağlıdır, transvers marjin ile cerrahi esnasında görülen ancak uzaklaştırılmayan uzak hastalık varlığı ile ilişkilidir (107).

Rezidüel hastalık TNM sınıflamasında 'R' şeklinde kodlanır;

R0: Tüm marjinlerin tümör açısından negatif olduğu tam tümör rezeksiyonu

R1: Mikroskopik cerrahi rezeksiyon marjin tutulumunun olduğu tam olmayan tümör rezeksiyonu

R2: Rezeke edilmeyen gözle görülür rezidüel tümörün olduğu tam olmayan tümör rezeksiyonu (108).

2.6.7 Serum karsinoembriyonik antijen (CEA): Cerrahi rezeksiyon sonrası normale gelmeyen yüksek preoperatif CEA seviyeleri, persistan hastalığı ve tekrar değerlendirmeyi gerektirir (109). Preoperatif CEA'nın prognostik önemi vardır. CEA'nın ≥ 5 ng/mL olması hastalık evresinden bağımsız olarak sağkalımı kötü yönde etkiler. 2004'de SEER veritabanında yayınlanan bir çalışmada, 17,910 herhangi bir evredeki kolon kanseri hasta serisinde, 27 ay gibi kısa süreli bir ortalama takip döneminde, artmış preoperatif CEA seviyeleri, belirgin olarak artmış toplam mortalite ile ilişkili idi (110). Nod negatif hastalıkta yüksek preoperatif CEA seviyeleri, perforasyon, obstruksiyon gibi diğer risk faktörleri de varsa cerrahi rezeksiyon ile kalmayıp bu hastaların adjuvant tedavi açısından da değerlendirilmesi gerekliliğini vurgular (111).

2.6.8 Tümörün histopatolojik grad'ı: Tümör diferansiyasyonunun derecesidir ve evreden bağımsız bir prognostik faktördür (112).

2.6.9 Çevresel marjin: Spesmenin cerrahi olarak rezeke edilmiş periton içermeyen yüzeyidir. Mezotelyal hücrelerin serozal tabakası ile kaplı olmayan ve retroperitondan ayrılması gerekli kolorektal bölgeye (çıkan kolon, inen kolon ve rektosigmoid) karşılık gelir (113).

2.6.10 Neoadjuvant tedavi sonrası tümör küçülmesi: Önemli bir prognostik faktördür (114).

2.6.11 Histolojik alt tip: Birkaç alt tip dışında (taşlı yüzük hücreli, kötü diferansiye veya andiferansiye tümörler) prognostik önemi açık değildir (115).

2.6.12 Mismatch repair (MMR) defekti ve tümör infiltrate edici lenfositler:

Bir veya daha fazla MMR tamir geninde mutasyon varlığı, HNPCC'de ve sporadik kolon kanserlerinin % 15-20'sinde bulunur. MMR imzalı tümörler, yüksek oranda Deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyon hatasına ve yüksek DNA mikrosatellit instabiliteye (MSI-H) sahiptir. MSI; tekrarlayıcı birimlerin eklenip çıkarılması ile kısa tekrarlanmış DNA sekanslarının genişleyip büzülmesi demektir ve mikrosatellit lokusun \geq % 30 instabilitesini tarifler (116).

Tümör infiltre edici lenfositler, çoğu çalışmada MSI ile ilişkili olduğundan iyi prognostik faktör olarak bulunmuştur (117).

2.6.13 18 q delesyonu: MSI ile ters orantılı olduğundan kötü prognostik faktör olarak düşünülmektedir (118).

2.6.14 Tümör sınırı: İrregüler, infiltran bir patern kötü prognoz kriteridir (119).

2.7 Tedavi

2.7.1 Cerrahi tedavi: Lokalize kolon kanserinde cerrahi tek küratif tedavi modalitesidir. Karaciğer ve/veya akciğerde sınırlı metastatik hastalıkta cerrahi, kısmi bir küratif seçenek olabilir. Cerrahi prosedürler çeşitlidir; kolon kanseri için, sağ hemikolektomi, genişletilmiş sağ hemikolektomi, transvers kolektomi, sol hemikolektomi, sigmoid kolektomi, subtotal ve total kolektomi, profilaktik ooferektomiyi içerir (120). Rektum kanserinde ise, transanal eksizyon, abdominoperineal rezeksiyon (APR), low anterior rezeksiyon, total mezorektal eksizyon ve lokal eksizyon cerrahi tipleridir (121). Metastatik hastalıkta cerrahi tedavi her ne kadar palyasyon için yapılsa da seçilmiş olgularda küratif olabilir (122).

2.7.2 Radyoterapi (RT):

Kolon kanserinde cerrahi sonrası çoğunlukla postoperatif RT önerilmez ancak yüksek lokal rekürrens riski olan durumlarda (primer tümörün çıkan ya da inen kolonda olduğu durumlarda, pozitif rezeksiyon marjini ve ya T4 hastalıkta) kolon kanseri de adjuvant RT'den fayda görür (123).

Rektum kanserinde cerrahi sonrası, T1-2 hastalık için < % 10, T3N0 için % 15-35 ve T3-4 olup nod pozitif hastalıkta % 45-65 oranında lokal rekürrens riski vardır (124). Adjuvant RT ile opere rektum kanserinde lokal rekürrens azalır ancak, sağkalım değişmez. 8 randomize çalışmayı içeren 2157 hastalık bir metaanalizde, cerrahi sonrası uygulanan RT 5-yıllık lokal rekürrensi azaltmış ancak sağkalım farkı yaratmamıştır (125). Tek başına RT'nin aksine postoperatif 5-fluorouracil (5-FU) bazlı kemoradyoterapide hem lokal rekürrenste azalma hem de sağkalım farkı gösterilmiştir (126). Rektum kanserinde neoadjuvant kemoradyoterapi de tercih

edilen bir tedavidir; özellikle T3/4 tümörler en belirgin definitif endikasyonudur, bunun dışında T1-2 olup nod pozitif olan grup, distal rektal tümörü olup APR gerekliliğinde ve mezorektal kılıf tutulumunda da önerilir. Alman Rektal Kanser çalışmasında, kemoradyoterapi preoperatif olarak verildiğinde pelvik relaps oranı daha düşüktü ve uzun dönem takiplerde bu oran azalmaya devam etmişti ancak sağkalım farkı yoktu (127). Neoadjuvant radyoterapi tercih edilen bir tedavi modalitesi değildir (128). Palyatif radyoterapi de çeşitli durumlarda önerilir (129).

2.7.3 Kemoterapi

2.7.3.1 Adjuvant kemoterapi: Amacı mikroskopik hastalığı yok etmek ve böylece kür oranını artırmaktır.

Kolon kanserinde yüksek riskli evre II hastalıkta (T4 tümör, yüksek grad, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, obstruksiyon, perforasyon, belirsiz ya da pozitif marjin, yetersiz lenf nodu disseksiyonu) ve evre III hastalıkta adjuvant kemoterapi önerilir (130). Evre II hastalıkta gen ekspresyon profili modelleri, moleküler işaretleri tanımlar; bunlar 12-gen rekürrens skoru (Oncotype DX Colon Cancer) ve 18-gen sınıflayıcıdır (ColoPrint). Yüksek rekürrens skoru çıkması durumunda kemoterapi önerilir (131).

Rektum kanserinde lokal rekürrens riski nedeniyle adjuvant kemoterapi-radyoterapi kombinasyonu tercih edilir (126).

2.7.3.2 Neoadjuvant kemoterapi: Tümörü operabl hale getirmek veya operabl tümöre uygulanacak cerrahinin yaygınlığını azaltmak için uygulanır (132).

Kolorektal kanserde neoadjuvant kemoterapi yalnızca rektum tümörlerinde ve radyoterapi eşliğinde verilir. Neoadjuvant durumda kemoterapinin radyoterapiyle birlikte verilmesinin üç temel amacı vardır:

1. Kemoterapinin radyoterapi duyarlaştırıcı olarak görev yapması
2. Hastalığın sistemik kontrolünü sağlaması (mikrometastaz eradikasyonu)
3. Patolojik tam yanıtın ve sfinkter korunma oranlarının yükseltilmesi (133).

2.7.3.3 Palyatif kemoterapi:

Kolorektal kanser tanısı alan hastaların yaklaşık % 50-60'ında metastaz gelişir ve bunların yaklaşık % 80-90'ı inoperabl'dır. En sık karaciğere metastaz olur, hatta tanıda hastaların yaklaşık olarak % 20-34'ünde senkron karaciğer metastazı vardır. Sistemik hastalıkta öncelikle kemoterapi tercih edilir. Amaç; semptomları azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve sağkalımı uzatmaktır (134).

2.7.4 Hedefe yönelik tedaviler: Tümörün eksprese ettiği belirteçler ve bunlarla ilişkili sinyal yollarına yönelik tedavilerdir ve çoğu zaman tedaviyi bireyselleştirirler. Metastatik hastalıkta endikedir (21).

2.7.4.1 Bevacizumab: Vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Tümör anjiogenezinde rol alır. Kemoterapi rejimleri ile kombine kullanılır (135).

2.7.4.2 Cetuximab: Hedefi, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) olan kimerik monoklonal antikordur. Tümör dokusunda Kirsten-fare sarkomu (K-ras) proteini bakılarak tedavi kararı verilir. K-ras mutant olduğunda cetuximab önerilmez, mutasyon olmadığı durumlarda kemoterapi ile kombine kullanılır (136).

2.7.4.3 Panitumumab: EGFR'nin tam insanlaştırılmış monoklonal antikordur. Metastatik kolorektal kanserde, K-ras mutant olmayan durumlarda kemoterapi ile kombine kullanılır (137).

2.8 Lenfositöz ve lenfopeni

Lenfosit: İmmün sistemin bir parçasıdır. Vücudun humoral ve hücreli immünitesini yabancı protein ve patojenlere karşı korur. Kanda dolaşan lenfositler; üç grup hücreden oluşur:

1. T hücreler: % 60-80 Diferansiyasyon kümesi 3+ (CD3+) (T hücreleri iki alt tipten oluşur: T helper hücreler % 60-70 ve T süpresör hücreler % 30-40)

2. B hücreler: % 10-20 (CD20+)

3. Doğal öldürücü (NK) hücreler: % 5-10 (CD56+) (138).

2.8.1 Lenfositoz:

Lenfosit sayısının $> 4000/\mu\text{L}$ olmasıdır. Reaktif ve malign lenfositoz olarak ikiye ayrılır:

- **Reaktif lenfositoz:** Hematolojik olmayan bir hastalığa bağlı olup, hastalığın tedavisinden sonra en geç iki ay içinde lenfosit sayısının normale geldiği durumlardır. Görüldüğü durumlar;

Viral enfeksiyonlar: Enfeksiyöz mononukleoz, HIV-1, İnsan T-lenfotropik virüs tip I (HTLV-I) enfeksiyonu, herpes virus enfeksiyonu, kabakulak, suçiçeği, influenza, hepatit, kızamıkçık, kızamık)

Bakteriyel enfeksiyonlar: Boğmaca, kedi tırmığı

Paraziter hastalıklar: Toksoplazma, babeziozis

Enfeksiyon dışı nedenler: Hipersensitivite reaksiyonlar, stres-ilişkili nedenler, persistan poliklonal B hücreli lenfositoz, Postsplenektomi lenfositoz, kronik NK hücreli lenfositoz (139).

- **Malign lenfositoz:** Timoma, kronik lenfositik lösemi (140).

2.8.2 Lenfopeni :

Lenfosit sayısının $< 1000/\mu\text{L}$ olmasıdır. Hastanede yatan hastalarda görülen lenfopeni genellikle normale gelir.

1042 hastalık bir çalışmada, 698 hastada lenfopeni saptanmış ve çoğunluğu zaman içinde düzelmiştir, yalnızca % 6'sında lenfopeni devam etmiştir. Bu yayında lenfopeninin en sık nedenleri; % 24 bakteriyel veya fungal sepsis, % 22 postoperatif genel durumda bozulma, % 17 malignite, % 15 glukokortikoid kullanımı, % 9 sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi ve % 8 travma/hemoraji olarak bulunmuştur (141).

Primer ya da sekonder immün yetmezlik durumlarında lenfopeni görülebilir:

- Tekrarlayan enfeksiyonlar
- Otoimmün hastalıklar
- Enflamatuar durumlar (enflamatuar barsak hastalığı, enflamatuar artrit)
- Maligniteler (lenfoma)

- Allerjik hastalıklar (atopik dermatit, gıda alerjisi, allerjik rinosinüzit, astma bronşiale) (142).

Lenfoma dışında da birçok malignitede lenfopeninin önemi vurgulanmıştır (143).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

02/1996-10/2011 tarihleri arasında Samsun Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran, kolorektal karsinom tanısı almış, daha önce kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapi almamış, primer profilaksi için Granulosit-koloni stimulan faktör (G-CSF) tedavisi verilmemiş, HIV ya da kemik iliği tutulumu olmayan, ikincil bir malignensisi olmayan, birinci basamak kemoterapi verilen 18 yaş ve üzeri 386 hasta çalışmaya dahil edildi.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, performans durumu, cerrahinin tipi, primer tümörün yeri, tanıdaki evresi, kemoterapinin hangi amaçla verildiği, kemoterapi rejim sayısı, kemoterapi rejiminin adı, tanı esnasında metastatik olup olmadığı, tanıda metastaz yeri, takipte metastaz olup olmadığı ve varsa yeri, nüks durumu, tedavi öncesi lökosit sayısı, tedavi öncesi lenfosit sayısı, tedavi öncesi serum alkalen fosfataz düzeyi, hematolojik toksisite gelişip gelişmediği, hematolojik toksisite gelişti ise tipi, hematolojik toksisite derecesi ve kaçınıcı kürde meydana geldiği, ilave toksisite olup olmadığı, tedavi yanıt tipi, hastalısız sağkalım (DFS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve toplam sağkalım (OS), takip süresi, yaşayıp yaşamadığı incelendi. Lenfopeni değeri laboratuvarımızda $1300/\mu\text{L}$ 'nin alt değerleri olarak tanımlandı. Tüm hastalar, hematolojik ve non-hematolojik toksisite açısından değerlendirildi ve toksisite derecelendirilmesi uluslararası rehberlere göre yapıldı. DFS, PFS ve OS değerleri hesaplandı.

Araştırma verileri kodlanarak SPSS 17.0 paket programında bilgisayara aktarılarak analize edildi. İstatistiksel değerlendirmeler Kaplan-Meier, Ki-kare, Student t testleri kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

386 hastanın 160'ı (% 41.5) kadın, 226'sı (% 58.5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 57.4 ± 12.5 yıl (21-81 yıl) idi.

Tümör yerleşim yerine baktığımızda; hastaların 101'inde (% 26.2) rektumda, 97'sinde (% 25.1) sigmoid kolonda, 97'sinde (% 25.1) sağ kolonda, 52'sinde (% 13.5) sol kolonda, 21'inde (% 5.4) rektosigmoid bölgede, 18'inde (% 4.7) ise transvers kolonda tümör vardı (Tablo 2).

Tablo 2. Primer tümör yerleşim yeri

Tümör yeri	Hasta sayısı(n)	Hasta yüzdesi (%)
Sağ kolon	97	25.1
Transvers kolon	18	4.7
Sol kolon	52	13.5
Sigmoid	97	25.1
Rektosigmoid	21	5.4
Rektum	101	26.2
Toplam	386	100

Hastalarımız içinde tanıda evre I olan hasta yoktu. Evre II olan 93 (% 24.1) hasta, evre III olan 158 (% 40.9) hasta, evre 4 olan 135 (% 35) hasta vardı (Tablo 3).

Tablo 3. Tanıda hastaların evreleri

Evre	Hasta sayısı (n)	Hasta yuzdesi (%)
Evre I	0	0
Evre II	93	24.1
Evre III	158	40.9
Evre IV	135	35.0
Toplam	386	100

Hastalarımızın tanıda metastaz durumuna baktığımızda, 251 hastada (% 65) tanıda metastazı yokken, 1 veya 2 metastazı olan 126 (% 32.6), 3 veya daha fazla metastazı olan 10 (% 2.6) hasta vardı. Tanıda metastazı olan 135 hastanın 106'sında karaciğer metastazı vardı. Tüm metastatik hastalara bakıldığında, 76 (% 19.6) hastada tek başına karaciğer metastazı, 12 (% 3.1) hastada periton metastazı ve 5 (% 1.3) hastada tek başına akciğer metastazı (% 2.5) mevcuttu. Tek başına sürrenal veya over metastazı yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların tanıda metastaz durumları

Metastaz yeri	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Metastazı olmayan	251	65
Tek karaciğer	76	19.6
Periton	12	3.1
Tek akciğer	5	1.3
İntraabdominal lenf nodları	1	0.3
Boyundaki lenf nodları	1	0.3
Birden fazla metastaz	40	10.3
Toplam	386	100

Takipte hastalarımızın 70'i (% 18.1) öldü. Hastalarımızda 1 yıllık sağkalımı % 94.3 yıllık sağkalımı % 77.5 yıllık sağkalımı % 66, 10 yıllık sağkalımı % 53 idi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların yaşam süresi

Yaşam durumu	Hasta yüzdesi (%)
1 yıllık	% 94
2 yıllık	% 86
3 yıllık	% 77
5 yıllık	% 66
10 yıllık	% 53

Tanıda hastalarımızın 87'sinde (% 22.5) lenfosit sayısı 1300/ μ L'nin altında idi. Tanıda lenfosit sayılarına göre hastalarımızın yaşam sürelerini tekrar değerlendirdik. Lenfosit sayısı tanıda 1300/ μ L'nin altında ve üstünde olan hastalarımızın sağkalımı tablo 6 da gösterilmiştir. Tanıda lenfosit sayısı 1300/ μ L'nin altında olan hastalarımızın OS daha kısa idi (p:0.033) (Tablo 6).

Tablo 6. Lenfopenisi olan ve olmayan hastalarımızın OS

	Lenfosit sayısı \leq1300/μL olan hastalar (n=87)	Lenfosit sayısı tanıda >1300/μL olan hastalar (n=299)
1 yıllık OS	% 89	% 95
3 yıllık OS	% 67	% 80
5 yıllık OS	% 57	% 68

Hastalarımızın tanıdaki lenfosit sayılarına göre DFS bakıldığında lenfosit >1300/ μ L olan hastalarda DFS daha iyi olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark yoktu (p:0.058) (Tablo 7).

Tablo 7. Lenfopenisi olan ve olmayan hastalarımızın DFS

	Lenfosit sayısı ≤1300/μL olan hastalar (n=57)	Lenfosit sayısı tanıda> 1300/μL olan hastalar (n=189)
1 yıllık DFS	% 89	% 88
3 yıllık DFS	% 54	% 69
5 yıllık DFS	% 19	% 57

Hastalarımızın tanıdaki lenfosit sayılarına göre PFS bakıldığında; lenfopenisi olan ve olmayan hastalar arasında fark yoktu (p:0.55) (Tablo 8).

Tablo 8. Lenfopenisi olan ve olmayan hastalarımızda PFS

	Lenfosit sayısı ≤1300/μL olan hastalar (n=30)	Lenfosit sayısı tanıda> 1300/μL olan hastalar (n=110)
1 yıllık PFS	% 60	% 67
2 yıllık PFS	% 23	% 29
3 yıllık PFS	% 17	% 18

Tanıda lenfopenisi olan ve olmayan hastaların özellikleri karşılaştırıldığında; iki grup arasında cinsiyet, yaş ortalaması, performans, tanıdaki metastaz durumu, kemoterapinin adjuvant ya da palyatif olması, hematolojik toksite gelişip gelişmeme durumu bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Tanıda lenfopenisi olan ve olmayan hastalarımızın özellikleri

Özellik	Lenfosit $\leq 1300/\mu\text{L}$ (n=87)	Lenfosit $>1300/\mu\text{L}$ (n=299)	P değeri
Cinsiyet (K/E)	29/58	131/168	P:0.08
Yaş ortalaması (yıl)	57.3	57.4	P:0.93
ECOG (0-1/ ≥ 2)	82/5	283/16	P:0.79
Tanıda metastaz (yok/var)	57/30	188/111	P:0.65
Adjuvant / palyatif KT	60/27	190/109	P:0.35
Hematolojik toksite gelişmedi/gelişti	60/27	220/79	P:0.39

Hastalarımızda takiplerinde hematolojik toksisite gelişme sıklığına baktığımızda, 280 (% 72.5) hastamızda hematolojik toksisite gelişmezken, 106 (% 27.5) hastamızda toksisite gelişmişti. Hastalarımızda görülen hematolojik toksisite şekilleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastalarımızda gelişen hematolojik toksisite türleri

Hematolojik toksisite	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Gelişmedi	280	72.5
Nötropeni	50	13
Febril nötropeni	4	1.0
Trombositopeni	21	5.4
Anemi	31	8.0
Toplam	386	100

Hematolojik toksisite şiddetine göre değerlendirildiğinde; hematolojik toksisite gelişen 106 (% 27.5) hastamızın 66'sında (% 17.1) grad 1–2 toksisite, 34 (% 8.8) hastamızda grad 3 toksisite, 6 (% 1.6) hastamızda grad 4 toksisite gelişmişti (Tablo 11).

Tablo 11. Hastalarımızda görülen hematolojik toksisitenin şiddeti

Hematolojik toksisite şiddeti	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Toksisite gelişmedi	280	72.5
Grad 1–2 toksisite	66	17.1
Grad 3 toksisite	34	8.8
Grad 4 toksisite	6	1.6
Toplam	386	100

Grad 3 veya 4 hematolojik toksisite 40 (% 10,4) hastamızda gelişmişti. Grad 3-4 toksisite gelişen hastalarımız ile diğer hastalar (toksisite olmayan veya grad 1-2 toksisite olan) karşılaştırıldığında, arada tanıda lenfopeni olması, yaş ortalaması, performans durumu, tanıda lökosit sayısı bakımından fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 11). Palyatif kemoterapi alan hastalarımızda, adjuvant kemoterapi alanlara göre ($p:0.001$) ve ikili veya üçlü kemoterapi alanlarda monoterapi alanlara göre ($p:0.017$) daha sık grad 3-4 toksisite gelişmişti (Tablo 12).

Tablo 12. Grad 3 veya 4 hematolojik toksisitesi gelişen ve gelişmeyen hastalarımızın karşılaştırılması

	Toksisite olmayan veya grad 1-2 toksite (n=346)	Grad 3 veya grad 4 hematolojik toksisite (n=40)	P değeri
Lenfopeni			
Evet	80	7	P:0.42
Hayır	266	33	
Yaş ortalaması (yıl)	57.0	60.8	P:0.071
ECOG			
1-2	329	36	P:0.256
3-4	17	4	
Kemoterapi			
Adjuvant	234	16	P:0.001
Palyatif	112	24	
Kemoterapi sayısı			
monoterapi	155	10	P:0.017
İkili veya üçlü tedavi	191	30	
Lökosit sayısı			
<10.000	304	36	P:1.0
≥10.000	42	4	

Tanıda metastazı olan 135 hastamız vardı, bu hastalardan 44'ü takipler sırasında öldü. Tanıda metastazı olmayan 251 hastamızın ise 26'sı takipte öldü. İki grup arasında OS bakımından istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). Tanıda metastatik olan ve olmayan hastalarımızın OS tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Tanıda metastatik olan ve olmayan hastaların OS

	Tanıda metastatik olan (n=135)	Tanıda metastatik olmayan (n=251)
1 yıllık	% 86	% 98
2 yıllık	% 69	% 95
3 yıllık	% 44	% 92
5 yıllık	% 39	% 78

Tanı anında metastatik olan hastalarımızın 27'sinde lenfopeni vardı ve bu hastalardan 13'ü takipte öldü. Tanıda metastatik olan hastaların 105'inde ise lenfopeni yoktu ve bu hastaların da 31'i takipte öldü. İki grup arasında OS bakımından istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0.043$). Tanıda metastatik olan hastaların lenfopeni durumuna göre OS durumları tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Tanıda metastatik olan hastaların lenfopenik olup olmamasına göre OS durumu

	Tanıda metastatik olup lenfosit sayısı $\leq 1300/\mu\text{L}$ olan hastalar (n=27)	Tanıda metastatik olup lenfosit sayısı tanıda $> 1300/\mu\text{L}$ olan hastalar (n=105)
1 yıllık	% 74	% 89
2 yıllık	% 46	% 76
3 yıllık	% 28	% 48
5 yıllık	-	% 42

TARTIŞMA

Kolorektal kanser, dünyada tanı alan en sık üçüncü kanserdir (1). Kolorektal kanserde prognozu belirlemede birçok klinik ve patolojik faktör tanımlanmıştır; bunlar tümöre ait özellikler (tümör boyutu, evre, moleküler değişiklikler, lokal yayılım, lenf nodu tutulumu, vasküler invazyon), hastaya ait özellikler (yaş, performans durumu, kalıtsal yatkınlık, cinsiyet, ırk, vitamin D eksikliği, obesite, koroner arter hastalığı) ve tedavinin doğasına ve kalitesine ait özellikler olabilir. Bu faktörlerden yalnızca bir kısmının kesin prognostik önemi olduğu saptanmıştır (11).

Birçok tümörde toplam sağkalımda yaş, evre, performans durumu gibi prognostik faktörler ortaktır. Bu çalışma, kemoterapi öncesi dönem olan tanı anında, lenfosit sayımı gibi kullanımı oldukça kolay bir belirteçi inceleyerek, literatürde varolan prognostik kriterlere yeni bir bakış açısı getirmek ve katkıda bulunmak amacıyla yapılmıştır.

Lenfositlerin, immün yanıtın pozitif düzenleyicileri olarak görev aldığı, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Enfeksiyon ve enflamasyon karşısında konakçı cevabının sağlanmasının yanında kanser sağkalımında canlı ve etkileyici hücre olarak da gereklidir (143).

Lenfosit sayımı, konak immün durumunun bir göstergesi olarak işlev görebilir; immün yanıt yetersizliğini ve bu nedenle de tümör büyümesini gösterebilir (143). Kanser prognozu tümör agresif davranışı ve immün yanıtına bağlıdır ve lenfosit düzeyinin kanser hastasının tüm immün yanıtını yansıttığı düşünülebilir (144).

Kanser hastalarında lenfopeni nedenleri multifaktöriyeldir. Daha önce yapılan çalışmalarda tedavi almamış hastalarda da lenfopeni olduğunun görülmesi, lenfopeninin tek nedeninin sitotoksik kemoterapi olmadığını düşündürmüştür (145).

Kanserde lenfopeni etyolojisi ile ilgili birçok hipotez öne sürülmüştür. Kemik iliği tutulumu, kaşeksi ve hipoalbuminemi gibi faktörler katkıda bulunabilir ancak en geçerli iki hipotez lenfopeninin, lenfositlerin tümör hücrelerince yıkımından ve/veya kanser hücrelerindeki lenfosit havuzu homeostazının bozulmasından kaynaklandığı görüşleridir (145, 146).

Kanserli hastada lenfopeni immün sistemin güçsüzlüğü yanında kemoterapi toksisitesi, kemoterapiye yanıtta azalma, tümör progresyonu, kötü prognoz ve sağkalımın kısılması ile ilişkilidir (145, 146, 147).

Literatürde solid ve hematolojik malignitelerde (meme kanseri, melanom, serviks kanseri, böbrek tümörü, baş-boyun tümörü, lenfomalar) tedavi öncesi lenfosit değerlerinin kemoterapi toksisitesi, sağkalım ve diğer parametrelerle ilişkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir (144, 148, 149, 150, 151, 152).

Lenfopeni eşik değeri, çalışmalarda laboratuarlardaki farklılık nedeniyle değişse de genellikle $< 1000 /\mu\text{L}$ olarak alınır. Biz, çalışmamızda $< 1300/\mu\text{L}$ değerini lenfopeni olarak kabul ettik. Tanıda hastalarımızın % 22.5'inde (n=87) lenfopeni saptandı ve bu oran literatürdekilerle benzerdi (% 20-38) (148, 149, 151). İlginç olarak, çalışmamızda, literatürle benzer şekilde adjuvant kemoterapi alanlarda lenfopeni, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha azdı.

Literatürde kolorektal kanser çalışmalarındaki lenfopeni oranlarını incelediğimizde yalnızca üç çalışma olduğunu ve bunların üçünde de oranların bizim çalışmamızla ve literatürle benzer olduğunu gördük (% 19, %22, % 28) (153, 154, 155).

Lenfopeniyi kanserde prognostik bir faktör olarak inceleyen çalışmalarda dahil edilen hastaların genellikle iyi performans durumunda hastalar olduğu görüldü (148, 149, 151, 153, 154, 155). Bizim çalışmamızda da hem hastaların tümü hem de alt grup olarak lenfopenik hastaların performansı Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) 0-1 düzeyinde idi.

Çalışmamız performans durumu ile lenfopeni arasında bir ilişki göstermedi yani hem lenfopenik hastalar hem de lenfopenik olmayanlar iyi performans durumunda idi. Bu sonuç, literatürdeki hem kolorektal dışı kanserlerle lenfopeniyi inceleyen çalışmalarda (148-152) hem de kolorektal kanserde klinik özellikler-lenfopeni arası ilişkiyi inceleyen çalışmalarda (153-155) benzerdi. Bu da, çeşitli kanserlerde tanıdaki performansın her zaman prognozu etkilemediğini düşündürebilir veya prognozun multifaktöriyel etyolojisi olmasından kaynaklanabilir.

Yaş ortalaması çalışmamızda her iki grupta da benzerdi (57.3 yıl/57.4 yıl) ve lenfopeni ile yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak fark yoktu ve diğer çoğu çalışmada da benzerdi (153, 154, 155, 156). Yalnızca birkaç çalışmada yaş önemli bir prognostik faktör olarak görülmüştür ve bu çalışmalarda yaş ilerledikçe prognozun kötüleşmesini, bu hastaların daha az sıklıkla tedavi adayı olduğu ve tedavi verilirse de verilmesi gereken dozdan verilmediği yani ‘tam tedavi olmadığı’ görüşü ön plandadır (157, 158, 159).

Cinsiyet ve lenfopeni arasında da fark yoktu; bu da literatürdeki sonuçlarla benzerdi (148, 149, 153, 158).

Lenfosit, tümör hücrelerinde özellikle de kemoterapiye dirençli hücrede yıkıma neden olacağından, kemoterapiye duyarlı hücreler kalacak ve tedavi başarılı olacaktır; tedavi öncesi lenfopeni olması özellikle metastatik hastada (heterojen tümör özellikleri nedeniyle) kemoterapi etkinliğinin azalması ile ilişkilidir, çünkü hastada lenfositin etkisi yetersiz kalacaktır ve bu da tedaviye direnç demektir (160). Çalışmamızda tanıdaki metastaz varlığının lenfopeni ile ilişkisi bulunamadı ve bu sonuç literatürdeki çalışmaların çoğuna benzerdi (149, 151, 153, 154, 161). Yalnızca bir çalışmada tanıda metastaz varlığı-lenfopeni ile ilişkili bulundu; bu çalışmada meme kanseri ve sarkomda ileri evre hastalarda lenfosit düzeyi daha düşüktü (148). Üç çalışmada ise metastatik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde lenfopeni vardı ancak bu çalışmaların dizaynı farklıydı: üç çalışma da yalnızca metastatik hastaları incelemişti (150, 155, 156).

Literatürdeki üç kolorektal kanser-lenfopeni ilişkisi üzerine kurulu çalışma incelendiğinde iki çalışmanın sonuçları (153, 154), bizim çalışma sonuçlarımızla benzer olarak tanıda metastaz olması ile lenfopeni arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir veri içermedi. Yalnızca Lissoni ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlılık vardı ancak bu çalışmada zaten tüm hastalar tanıda metastatiktü (155).

Kanserde hematolojik toksisite gelişmesi toplam sağkalımı azaltan bir unsurdur (154). Kolorektal kanser hastalarında; kemoterapinin hematolojik toksisite riskini etkileyecek çok çeşitli faktörler tanımlanmıştır: Yaş, kilo, cinsiyet, performans durumu, beslenme durumu, organ fonksiyonları, serum albumin ve

bilirubin seviyeleri, polimorfizmler, ilaç verilış şekli, mukoza bütünlüğü, ilaçların birbiriyle etkileşimi gibi (162).

Çalışmamızda 106 (% 27.5) hastada hematolojik toksisite görüldü; literatürdeki oranlarla benzerdi (% 10-49) (149, 154, 161, 163, 164).

Çalışmamızda en sık görülen hematolojik toksisite nötropeni (%14) ve en az görülen ise anemi (% 8) idi. Literatürdeki benzer çalışmalarda da nötropeni en sık görülen toksisitedir (148, 149, 153, 154, 163, 164).

Hematolojik toksisite verilerimizi toksisite derecelerine göre incelediğimizde toksisite gelişen 106 hastamızın 40'ında (% 37) grad III-IV toksisite saptandı. Bu oran literatürdekilerle benzerdi (%20-40) (149, 153, 163). Özellikle kolorektal kanser ile ilgili çalışmalardan biri olan Ceze ve arkadaşlarının çalışması (153) % 32 oran ile çalışmamıza en yakın sonuca sahipti.

Çalışmamızda tanıda lenfopeni varlığı hematolojik toksisite riskini artırmıyordu. Oysa kolorektal kanser-lenfopeni ilişkisini inceleyen benzer çalışmada grad III-IV toksisite gelişimi tanı anındaki lenfopeni ile ilişkili idi (153). Bu çalışmada hematolojik toksisitenin eşlik eden immünsüpresyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür, ancak bizim çalışmamızda bunu açıklayacak bir bulgu yoktur.

Toksisitenin derecesi ile ilişkili faktörleri iki grupta incelediğimizde toksisite gelişmeyen veya grad I-II toksisite gelişenler ile grad III-IV toksisite gelişenler karşılaştırıldığında grad III-IV toksisite görülen hastalarda aynı zamanda yaş, performans durumu, tanıdaki lökosit sayısı açısından da fark yoktu; bu açıdan diğer çalışmalarla benzerdi (153, 154, 155); sadece bir çalışmada kadın cinsiyet, grad III-IV toksisite ile ilişkili idi (153). Bu çalışmada, cinsiyet-lenfopeni ilişkisi ile ilgili bir açıklama yoktu.

Çalışmamızda grad III-IV toksisite, palyatif kemoterapi alanlarda adjuvant tedavi alanlara göre ve ikili veya üçlü kombinasyon kemoterapisi alanlarda monoterapi verilen hastalara göre daha fazla görüldü. Palyatif tedavi alan hastada performans durumu, daha önceki tedaviler ve toksisiteleri gibi birçok neden toksisiteyi artırır (154). Yine, birden fazla sitotoksik tedavi ajanının toksisitesi tek

ajana göre daha fazla toksik etki yaratır (155). Bu durumlar benzer tüm çalışmalarda aynı özelliklere sahipti (148, 151, 153, 154, 155, 162, 163, 164).

Çalışmamızda, kolorektal kanser hastalarında, tedavi öncesi lenfopeninin çoklu tedaviler sonucu kemoterapi ile ilişkili toksisite yanında tümör yanıtı ve sağkalım üzerine etkilerini de araştırdık.

Buna göre; tedavi öncesi lenfopeni olması düşük kemoterapi etkinliğinin belirleyicilerinden biri olarak görülmekteydi. Bunun göstergelerinden biri de literatürle benzer şekilde, çalışmamızda adjuvant kemoterapi alanlarda lenfopeninin, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha az olmasıydı.

Literatürdeki benzer sonuçlara sahip çalışmalara göre hematolojik toksisite gelişmesi ve hastaların tedavilerini istenilen doz ve zamanda alamaması kemoterapiye yanıtın az olmasında bir nedendi (148, 153, 155). Genellikle de kemoterapiye sekonder gelişen immünsüpresyonun, hastanın immün durumunu etkilemesinden kaynaklandığı görüşü ön plandadır (150). Tümörün tedaviye az yanıtı olmasının başka bir anlamı da tümör progresyonudur ve lenfopeni ile ilişkilidir (145, 146, 153).

Lenfopeninin kanser progresyonunda bir sonuç mu yoksa bir neden mi olduğunu saptamak anlamlı olacaktır. İlginç olarak, çalışmalarda tanı anındaki lenfopenik solid malignitelerde, lenfopeninin düzeltilmesi hastalarda tam remisyon sağlamıştır (145, 150, 156).

Çalışmamızda, PFS ile lenfopeni ilişkisi gösterilememiştir. Ancak DFS ile lenfopeni her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da ilişkiliydi; lenfosit > 1300/ μ L olanlarda DFS daha iyiydi. Literatürdeki benzer çalışmalarda ise DFS ve PFS lenfopeni ile istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki içindeydi (148, 150, 153, 154, 155, 163, 164). Bizdeki farklı sonuçlar PFS'in ileri evre hastalarda bakılması nedeniyle bu hastalarda tedaviye yanıtın erken evre hastalığa göre daha çeşitli olmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışmanın en önemli sonucu, lenfopeni ile toplam sağkalım arasındaki ilişkinin önceki çalışmalarla benzer şekilde (148, 149, 150, 152, 153, 154, 155, 156, 160, 163, 164) kanıtlanmasıdır. Tüm çalışmalarda olduğu gibi, lenfopenik

hastalarımızda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa saptandı.

Kolorektal kanserli lenfopenik hastalarda sağkalımda görülen kısalma çeşitli nedenlere bağlandı: Bunlardan birincisi, febril nötropeni gelişimi ve yarattığı morbidite idi. Her ne kadar 106 hastanın sadece 4'ünde febril nötropeni geliştirse de; genel olarak bakıldığında bu hastaların tedavilerini zamanında ve doz kısıtlaması nedeniyle de olması gereken miktarda alamadıkları görüldü. Lenfopenik olmaları da immünsüpresyonu artırdığı için, aynı zamanda bu hastalar çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle tedaviler aldılar.

Sağkalımdaki azalmanın ikinci olası nedeni ise lenfopeninin yarattığı konakçı immünsüpresyonunun, tedaviye yanıtılığın azalmasına yol açmış olabileceği görüşüdür. Literatürde tedavi yanıtının az olması, aynı zamanda bu tedaviye yanıt vermeyen tümörün progresyonu anlamına da gelmektedir (145, 146, 153).

Üçüncü olası neden, lenfopeni sonucunda tedavi yanıtında azalmadan bağımsız bir şekilde, tek başına tümör progresyonu geliştiği görüşüdür. Lenfopenik hastalarda hematolojik toksisite daha fazla görüldü; yani lenfopenik hastada kemoterapi sonrası toksisite daha fazla olacağından toksisiteye sekonder mortalite riski de daha fazla olabilir. Yine, lenfopeni sonucu gelişen antitümör spesifik immün yanıt kaybı, tümör progresyonunu tetikleyebilir (148).

Dördüncü olası neden, tümör progresyonunun lenfopeninin sonucu olabildiği gibi nedeni de olabileceği görüşüdür ki çalışmalarda lenfopeninin immün tedavilerle düzeltilmesi tümör regresyonu ile sonuçlanmıştır (145, 148, 149).

Sağkalım-lenfopeni ilişkisinde beşinci bir neden olarak lenfosit alt tiplerinin yarattığı etkiler sayılabilir. Lenfosit alt tipleri çalışmamızda incelenmemiş ve vurgulanmamıştır. Bu konu ile ilgili çalışmalarda bazı lenfositlerin azalması sonucu lenfopeni ile ilişkili etkiler görülmeyebilir, önemli olan lenfopeni etkileri yaratacak alt tiplerin azalması ve bunun saptanmasıdır (145, 148, 149, 152, 165, 166). Alt tipleri inceleyen çalışmalardan birkaçında, mevcut lenfopeninin tedavisi, hastalığı geriletmiştir (145, 165, 166). Ancak bu çalışmaların içinde kolorektal kanser vakaları yoktur.

Çalışmamızın hedefi, lenfosit düzeyindeki azalmanın diğer kanser türlerinde olduğu gibi, en sık üçüncü kanser tipi olan kolorektal kanserde de öneminin olup olmadığını incelemek ve varsa bu bilgiyi literatüre kazandırmaktır. Lenfopeninin kanserde kötü prognostik değere sahip olduğu, ilk defa 1998’de Hasenclever ve arkadaşlarınca Hodgkin lenfomalı hastalarda kanıtlandı (167). Daha sonra da birçok kanserde incelenerek doğrulandı (145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 156, 160, 161).

Çalışmamızdaki sonuçların ışığında; 1, 3, ve 5 yıllık sağkalım oranları, tanıda lenfopenik hastalarda daha düşüktü ve bu, istatistiksel anlamlılıktaydı. Literatürde kolorektal kanserli vakalarda lenfopeni-sağkalım ilişkisini sorgulayan üç çalışma, bu açıdan incelendi. 2001’de Ray-Coquard ve arkadaşlarının çalışmasında 161 hasta, 2005’de Lissoni ve arkadaşlarının çalışmasında 144 hasta ve son olarak 2011’de Ceze ve arkadaşlarının çalışmasında 260 hasta kolorektal kanser-lenfopeni ilişkisi incelenmek üzere ele alınmıştır (153, 154, 155).

Benzer sonuçlar elde ettiğimiz çalışmamızın bu üç çalışmaya birinci üstünlüğü, vaka sayısının fazla olmasıdır çünkü çalışmamızın hasta sayısı literatürdeki benzer çalışmalar içerisindeki en yüksek hasta sayısıdır. İkinci önemli farklı yanı ise; bizim çalışmamızla en yakın benzerlikteki Ceze ve arkadaşlarının çalışmasında (153) lenfopenik olan yalnızca metastatik hastaların OS anlamlı derecede düşük bulundu. Oysa, biz hem tüm kolorektal kanser hastalarında hem de tanıda metastatik olanlarda lenfopeni-OS istatistiksel anlamlı ilişkisini gösterdik.

Yine, kolorektal kanserli vakaları inceleyen diğer üç çalışmada da olduğu gibi, bizim çalışmamızda da, en önemli kısıtlama hastaların heterojen bir grup oluşturmasıdır. Hastaların karakteristikleri, özellikle de kemoterapi rejimleri farklı olup homojen dağılmamıştır.

Yapılması gereken belki de bu çalışmanın ışığında daha homojen bir hasta grubu oluşturmak olacaktır. Kemoterapi rejimleri benzer özellikte hastaların incelenmesi gereklidir. Lenfopenik kolorektal kanser hastalarında özellikle lenfositlerde hangi alt grubun azaldığını göstermek; hem çalışmamızın sonuçlarının doğrulanmasında hem de bundan sonra literatüre doğru bir takip parametresinin kazandırılmasında büyük rol oynayacaktır.

Toplam sağkalımın lenfopeni ile değişmesi, lenfopeninin prognostik önemini vurgular. Hematolojik toksisitenin lenfopeni ile değişiklik göstermesi ise lenfopeninin prediktif rolü olabileceğini düşündürür. Bu bilgilerin ışığında; çalışmamızda lenfopeninin kolorektal kanser hastaları için 'prognostik önemi vardır' diyebiliriz. Her ne kadar hematolojik toksisitede artışı lenfopenik hastalarda kesin olarak gösterememiş olsak da bu durum gelecekte planlanan homojen dağılımlı hasta grubu ile daha farklı ve olumlu sonuçlar yaratabilir.

SONUÇLAR

Kolorektal kanser, en sık üçüncü kanserdir ve kanserden ölümden ikinci sıradadır. İleri evrelerde dahi tedavi edilebilir bir hastalık olması, sıklığı önemini artırır. Prognozu gösteren basit ama değerli parametreler yol göstericidir.

Çalışmamızda kolorektal kanser tanısı alıp henüz tedavi almamış hastalarda tam kan sayımı ile bakılan lenfosit düzeylerinin $< 1300/\mu\text{L}$ olan tüm hastalarda (tanıda metastatik olan ve olmayan) OS anlamlı düzeyde düşük bulundu. DFS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da lenfopenik hastalarda daha düşüktü. Hematolojik toksisite ise palyatif tedavi alanlar ile birden fazla kemotöropatik ile kombine tedavi verilenlerde istatistiksel anlamlılığa ulaşacak şekilde fazla idi. Aynı zamanda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tanıda adjuvant kemoterapi alanlarda lenfopeninin daha az olduğu görüldü.

Toplam sağkalımın daha az olmasının nedenlerinden biri, lenfopenik hastalarda tedavinin etkinliğinde azalma olarak düşünüldü ve bu da lenfopenin yarattığı konakçı immünitesinde yetersizliğe bağlandı. Bu neden-sonuç ilişkisi, kolorektal kanserli hastalara yaklaşımda bireysel fizyolojik ve immünolojik faktörlerin de gözönünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Prognostik faktörler, tedavi için uygun hedeflerin kurulmasında yardımcı olmak amacıyla risk değerlendirmede kullanılan parametrelerdir. İdeal bir prognostik faktör; kolay uygulanabilir ve yorumlanabilir olmalıdır, güvenilir ve en önemlisi geniş popülasyonlarda ve de özellikle prospektif çalışmalarda geçerli olmalıdır. Lenfosit düzeyi, bu anlamda oldukça uygun bir parametre olabilir. Çeşitli prognostik parametrelere rağmen, lenfosit düzeyi, basit ve kolay ulaşılabilir bir testtir.

Sonuçta, hastalarımızda lenfopeni, diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak, prognostik bir parametre olarak saptandı. Hematolojik toksisite ile ilişkisini henüz gösteremediğimiz için prediktif olduğunu tam olarak söyleyemesek de çalışmalar aynı zamanda prediktif değerini de ortaya koymuştur. Yine, çalışmamızda palyatif tedavi alanlarda hematolojik toksisitenin istatistiksel anlamlılığa ulaşacak şekilde fazla bulunması ve adjuvant tedavi alanlarda lenfopeninin istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha düşük çıkması, palyatif tedavi alanlarda lenfopeninin

hematolojik toksisitenin nedenlerinden biri olabileceğini düşündürdü. Bu bakış açısı, bu çalışmanın aynı zamanda prediktif bir değeri olabileceğini destekleyebilir.

Bu çalışmanın retrospektif olarak yapılması nedeniyle tedavi protokolleri farklıdır. Daha geniş ve özellikle daha homojen bir grup ile çalışmaların prospektif olarak planlanması hem lenfopeni ile çeşitli parametrelerin ilişkisini saptamada hem de özellikle bu ilişkilerde altta yatan nedenlerin incelenmesinde uygun olabilir.

Lenfopeni, hala kanser araştırmalarında ucu açık bir konudur. Altta yatan mekanizmaların açıklığa kavuşturulmasında ulaşılacak gelişmeler, gelecekte kanser hastalarının tedavi algoritmasını Őekillendirecek, immünoterapinin etkin kullanımını geliştirecek ve daha toksik kemoterapi rejimlerinden hastaların kurtarılmasında rol oynayacaktır.

Günlük pratiğimizde, birinci basamak tedavi öncesi, tüm kolorektal kanser hastalarında lenfosit sayımı standart bir test olarak mutlaka önerilmelidir. Alt grupları tanımlanarak hedef lenfosit belirteçi belirlenmelidir. Farklı kanser tiplerinde incelenerek genel mekanizmaları aydınlığa kavuşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011.
2. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69
4. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1688
5. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113:373
6. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, et al. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg* 2011; 213:352
7. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age subsite and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999; 85:1670
8. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:630
9. Chan TL, Zhao W, Leung SY, et al. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res* 2003; 63:4878
10. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:366
11. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2029
12. Ponz De Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1993; 75:951
13. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371

14. Locker GY, Lynch HT. Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer* 2004; 3:215
15. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104:1535
16. Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011; 60:950
17. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658
18. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739
19. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228
20. Hanauer SB, Meyers S. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:559
21. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277
22. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005; 352:2061
23. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3223
24. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med* 2001; 40:987
25. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010; 10:2043
26. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:2140

27. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1911
28. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer* 1990; 45:372
29. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:620
30. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, et al. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:546
31. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004; 127:1044
32. Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, et al. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012; 30:53
33. Lin JH, Giovannucci E. Sex hormones and colorectal cancer: what have we learned so far? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1746
34. Berr F, Stellaard F, Pratschke E, Paumgartner G. Effects of cholecystectomy on the kinetics of primary and secondary bile acids. *J Clin Invest* 1989; 83:1541
35. Mizoue T, Inoue M, Wakai K, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1397
36. Giovannucci E, Adcherio A, Rimm , et al. Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122:327
37. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569
38. Chan AO, Jim MH, Lam KF, et al. Prevalance of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA* 2007; 298:1412

39. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer : a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2765
40. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg* 1982; 69:414
41. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011; 6:e20456
42. MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1760
43. Giovannucci E. Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 147:1043
44. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, et al. Risk of colon cancer and coffee, tea and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:771
45. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1310
46. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128:819
47. Siersema PD, Yu S, Sahbaie P, et al. Colorectal neoplasia in veterans is associated with Barrett's esophagus but not with proton-pump inhibitor or aspirin/NSAID use. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:581
48. Burnett-Hartman An, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:2970
49. Bini EJ, Park J, Francois F. Use of flexible sigmoidoscopy to screen for colorectal cancer in HIV-infected patients 50 years of age and older. *Arch Intern Med* 2006; 166:1626
50. IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol. 5, International Agency for research on Cancer, Lyon. November 2008.

51. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated metaanalysis for the U.S. Preventive Services Task force. *Ann Intern Med* 2011; 155:827
52. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, et al. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991; 84:575
53. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57:1866
54. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57:1545
55. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993; 80:1327
56. Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology* 1982; 82:891
57. Joosten E, Meeuwissen J, Vandewinckele H, Hiele M. Iron status and colorectal cancer in symptomatic elderly patients. *Am J Med* 2008; 121:1072
58. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, et al. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11:65
59. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10
60. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. *Rev Infect Dis* 1988; 10:347
61. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13:2094
62. Beahrs OH, Sanfelippo PM. Factors in prognosis of colon and rectal cancer. *Cancer* 1971; 28:213

63. Ananda SS, McLaughlin SJ, Chen F, et al. Initial impact of Australia's National Bowel Cancer Screening Program. *Med J Aust* 2009; 191:378
64. Polissar L, Sim D, Francis A. Survival of colorectal cancer patients in relation to duration of symptoms and other prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:364
65. Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. *J Surg Oncol Suppl* 1991; 2:76
66. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983; 198:743
67. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1766
68. Toma J, Paszat LF, Gunraj N, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3142
69. Lieberman DA, Weiss DG, Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345:555
70. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149:627
71. Gatto NM, Frucht H; Sundararajan V, et al. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:230
72. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalance of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008; 299:1027
73. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:S3
74. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359:1207

75. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor Aj, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2007; 357:1403
76. Kay CL, Evangelou HA. A review of the technical and clinical aspects of virtual endoscopy. *Endoscopy* 1996; 28:768
77. Sacher-Huvelin S, Coron E, Gaudric M, et al. Colon capsule endoscopy vs colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1145
78. Pohl J, Schneider A, Vogell H, et al. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-center trial. *Gut* 2011; 60:485
79. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, et al. Efficacy of high magnification chromoscopic colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut* 2007; 56:373
80. Pastor C, Subtil JC, Sola J, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound to assess tumor response after neoadjuvant treatment in rectal cancer: can we trust the findings? *Dis Colon Rectum* 2011; 54:1141
81. Niederhuber JE. Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer* 1993; 71:4187
82. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20:419
83. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol* 1999; 9:78
84. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997; 35:457
85. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1993; 72:1631
86. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg* 1999; 65:205

87. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging: J Comput Assist Tomogr 2007; 31:569
88. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG/PET CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology 2010; 257:674
89. Fukurawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. Gut 2006
90. Libutti SK, Alexander HR Jr, Choyke P, et al. A prospective study of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, 99mTc-labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. . Ann Surg Oncol 2001; 8:779
91. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2000; 43:759
92. McGory ML, Shekelle PG, Ko CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1623
93. Beynon J, Foy DM, Roe AM, et al. Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. Br J Surg 1986; 73:474
94. Maor Y, Nadler M, Barshak I, et al. Endoscopic ultrasound staging of rectal cancer: diagnostic value before and following chemoradiation. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21:454
95. Urban M, Rosen HR, Hölbling N, et al. MR imaging for the preoperative planning of sphincter-saving surgery for tumors of the lower third of the rectum: use of intravenous and endorectal contrast materials. Radiology 2000; 214:503
96. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds) (Eds), Springer, New York 2010. P.143

97. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31-33
98. 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; 72:698
99. Punt CJ, Buyse M, Köhne CH, et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:998
100. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex and local control-final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20:1744
101. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433
102. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0 colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intraabdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000; 88:2228
103. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008; 112:50
104. Waldman S, Hyslop T, Schulz S, et al. A prospective multicenter study of guanyl cyclase C (GCC), quantified by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction (Qrt-pcr), as a prognostic marker of occult metastases in lymph nodes of pN0 colorectal cancer patients (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:580s
105. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012; 118:628
106. Wittekind C, Compton C, Quirke P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009; 115:3483

107. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94:2511
108. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88:1739
109. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23:338
110. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis and management. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:689
111. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313
112. Jessup JM, Stewart AK, Menck HR. The national Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. *Cancer* 1998; 83:2408
113. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26:303
114. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005; 47:141
115. Harrison Jc, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 1994; 25:498
116. Lothe RA, Peltomaki P, Meling GI, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res* 1993; 53:5849
117. Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, Mecklin JP. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110:682
118. Carethers JM, Hawn MT, Greenson JK, et al. Prognostic significance of allelic loss at chromosome 18q21 for stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1188

119. Shepherd NA, Saraga EP, Love SB, Jass JR. Prognostic factors in colon cancer. *Histopathology* 1989; 14:613
120. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583
121. West NP, Finan PJ, Anderin C, et al. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3517
122. Pullitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver Resection for Colorectal Metastases in Presence of Extrahepatic Disease: Results from an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1380-1388.
123. Willett CG, Goldberg S, Shetillo PC, et al. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:1112
124. Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52:1317
125. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomized multicenter trials. *Lancet* 2001; 358:1291
126. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502
127. 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
128. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373:811
129. ACR-ASTRO Practice Guideline for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2007

130. 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; 124:979-994
131. Wang Y, Jatkoe T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. J Clin Oncol 2004; 22:1564
132. Guillem JG, Diaz-Gonzales JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. J Clin Oncol 2008; 26:368
133. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD006041
134. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. BMC Surg 2010; 10:27
135. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350:2335-2342
136. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360:563-572
137. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2011; 29:3510
138. Quantz MC, Robinson JB, Sachs V, Pinkerton PH. Lymphocyte surface marker studies in the diagnosis of unexplained lymphocytosis. CMAJ 1987; 136:835
139. Shiftan TA, Mendelsohn J. The circulating 'atypical' lymphocyte. Hum Pathol 1978; 9:51
140. Loughran TP, Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. Blood 1993; 82:1
141. Castelino DJ, McNair P, Kay TW. Lymphocytopenia in a hospital population-what does it signify? Aust N Z J Med 1997; 27:170

142. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S297
143. Nelson DS. Immunity to infection, allograft immunity and tumour immunity: parallels and contrasts. *Transplant Rev* 1974; 19:226-254
144. Lissoni P, Fumagalli L, Paolorossi F, et al. Changes in lymphocyte number during cancer chemotherapy and their relation to clinical response. *Int J Biol Mark* 14:115-117
145. Saito T, Kuss I, Dworacki G, et al. Spontaneous ex vivo apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5:1263-73
146. Dworacki G, Meidenbauer N, Kuss I, et al. Decreased zeta chain expression and apoptosis in CD3+ peripheral blood T lymphocytes of patients with melanoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7:947-57
147. Strand S, Hofmann WJ, Hug H, et al. Lymphocyte apoptosis induced by CD95 (APO-1/Fas) ligand-expressing tumor cells—a mechanism of immune evasion? *Nat Med* 1996; 2:1361-6
148. Ray-Coquard I, Cropet C, Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res* 2009; 69:5391
149. Castillo J, Morales D, Quinones P, et al. Lymphopenia as a prognostic factor in patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Leukemia & Lymphoma*, October 2010; 51 (10):1822-1828
150. Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, et al. Efficacy of cancer chemotherapy in relation to the pretreatment number of lymphocytes in patients with metastatic solid tumors. *Int J Biol Mark* vol 19 no:2, pp:135-140
151. Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, et al. Peripheral Lymphocyte and Eosinophil Counts as Indicators of Prognosis in Primary Breast Cancer. *Cancer* 52:126-130, 1983
152. Huang JJ, Jiang WQ, Lin TY, et al. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol* 22:149-155, 2011

153. Ceze N, Thibault G, Goujon G, et al. Pre-treatment lymphopenia as a prognostic biomarker in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 1610-3
154. Ray-Coquard I, Ghesquiere H, Bachelot T, et al. Identification of patients at risk for early death after conventional chemotherapy in solid tumors and lymphomas. *British Journal of Cancer* (2001); 85:816-22
155. Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, et al. Enhancement of the efficacy of chemotherapy with oxaliplatin plus 5-Fluorouracil by pretreatment with IL-2 subcutaneous immunotherapy in metastatic colorectal cancer patients with lymphocytopenia prior to therapy. *In vivo* 19:1077-1080 (2005)
156. Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E, et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann Oncol* 15:1013-17, 2004
157. Kosmidis PA, Tsavaris N, Skarlos D, et al. Fluorouracil and leucovorin with or without interferon α -2b in advanced colorectal cancer: analysis of a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1996; 14:2682-87
158. Mitry E, Bouvier A, Faivre E, et al. How to explain the improvement in survival for colorectal cancer? A French population based study. *Eur J Cancer* 2003; 1:S326
159. Martijn H, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, et al. Improved survival of patients with rectal cancer since 1980: a population based study. *Eur J Cancer* 2003:2073-79
160. Tartour E, Blay JY, Dorval T, et al. Predictors of clinical response to interleukin-2 based immunotherapy in melanoma patients. *J Clin Oncol* 14:1697-1703; 1996
161. Kim YR, Kim JS, Kim SJ, et al. Lymphopenia is an important prognostic factor in peripheral T-cell lymphoma (NOS) treated with antracycline-containing chemotherapy. *J Hem & Oncol* 2011; 4:34
162. Jansman F, Sleijfer D, Coenen J, et al. Risk factors determining chemotherapeutic toxicity in patients with advanced colorectal cancer. *Drug Safety* 2000 Oct 23 (4):225-78

163. Blay JY, Chauvin F, Cesne AL, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol*, vol 14, no 2; 1996:636-43
164. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *B J Cancer* (2003) 88, 181-86
165. Rosenberg SA, Sportes C, Ahmadzadeh M, et al. IL-7 administration to humans leads to expansion of CD8+ and CD4+ cells but a relative decrease of CD4+ T-regulatory cells. *J Immunother* 2006; 29:313-9
166. Fry TJ, Moniuszko M, Creekmore S, et al. IL-7 therapy dramatically alters peripheral T-cell homeostasis in normal and SIV-infected nonhuman primates. *Blood* 2003; 101:2294-9
167. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors Project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339:1506-14

