

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLON VE MİDE KANSERLİ HASTALARDA PLATELET / LENFOSİT ORANI
VE NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI'NIN GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Haydar TEMİZYÜREK

Trabzon 2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLON VE MİDE KANSERLİ HASTALARDA PLATELET / LENFOSİT ORANI
VE NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI'NIN GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Haydar TEMİZYÜREK

Tez Danışmanı Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR

Trabzon 2016

TEŐEKKÖR

Eğitim hayatım süresince ve tez çalıőmam esnasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocalarıma, hayatımın her aőamasında fedakar ve özverili tavırları ile her an yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeőlerime, uzmanlık eğitimim boyunca yaőadıđım tüm zorlu dönemlerde bana güven veren, sevincime ve hüznüme ortak olan sevgili eőime ve son olarak varlığı ile bana destek olan canım oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Haydar TEMİZYÖREK

Trabzon, 2016

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnflamasyon kanser patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranı ise inflamasyon durumunu yansıtan bir parametre olarak bilinmekte olup kanserli hastaların prognozunu tayininde kullanılabilir. Bu oranlar ile kanserli hastaların prognozu arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranının opere edilmiş mide ve kolon kanserli olgularda genel sağkalım üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Cerrahi tedavi sonrası takip edilen mide veya kolon kanserli 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların preoperatif kan tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Preoperatif Platelet/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit oranları hesaplanarak bu oranların medyan değerleri belirlendi. Medyan değer üzerinde ve altında olan gruplardaki hastaların genel sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Kolon kanserli hastalarda genel sağkalım 63.2 ay, mide kanserli hastalarda ise genel sağkalım 37.7 ay olarak bulundu. Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranı yüksek ve düşük olan gruplar sağkalım açısından karşılaştırıldı. Platelet/Lenfosit oranı yüksek olan kolon kanserli hastalarda genel sağkalım (59 aya karşılık 66.3 ay) daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kolon kanserli, Nötrofil/Lenfosit oranı yüksek olan hastalarda ise genel sağkalım (58.7 aya karşılık 65.8 ay) daha düşüktü ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Mide kanserli hastalarda da; Platelet/Lenfosit oranı yüksek olan grupta genel sağkalım (31.7 aya karşılık 41.1 ay) daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nötrofil/Lenfosit oranı yüksek olan mide kanserli hastalarda ise genel sağkalım (30.8 aya karşılık 44.4 ay) daha düşüktü ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Yüksek Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranının kolon ve mide kanserinde genel sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi bulunmamıştır. Kolon ve mide kanseri prognozunu öngörmede kullanılabilirliği için daha fazla hasta sayılı, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SUMMARY

Objectives: Inflammation has an important role in the pathogenesis of cancer. Platelet/Lymphocyte and Neutrophil/Lymphocyte ratios are known as parameters that indicate the status of inflammation and can be used in determining the prognosis of cancer. The relationship between these parameters and the prognosis of cancer is not clearly understood. The aim of this study was to determine the prognostic values of Platelet/Lymphocyte and Neutrophil/Lymphocyte ratios in patients with colon or gastric cancer who underwent surgery.

Method: In this study, 100 patients with colon or gastric cancer who underwent surgery were included. Preoperative complete blood counts were evaluated retrospectively. The study group was then separated into higher and lower Platelet/Lymphocyte and Neutrophil/Lymphocyte groups according to the median values. Overall survival analysis of patients were performed using the Kaplan-Meier method.

Findings: In colon and gastric cancer patients, overall survival was 63.2 and 37.7 months, respectively. Groups that were determined using the median value were compared in terms of survival. Colon cancer patients with elevated Platelet/Lymphocyte ratio was found to have poorer overall survival (59 months vs. 66.3 months) and it was not statistically significant. Colon cancer patients with elevated Neutrophil/Lymphocyte ratio was found to have poorer overall survival (58.7 months vs. 65.8 months) and there was no statistically significant difference. Gastric cancer patients with elevated Platelet/Lymphocyte ratio was found to have poorer overall survival (31.7 months vs. 41.1 months) and it was not statistically significant. Gastric cancer patients with elevated Neutrophil/Lymphocyte ratio was found to have poorer overall survival (30.8 months vs. 44.4 months). There was no statistically significant difference between these groups.

Conclusion: Prognostic values of Platelet/Lymphocyte and Neutrophil/Lymphocyte ratios on overall survival of colon and gastric cancer was not statistically significant. Prospective and randomized trials in a larger population are needed to determine the prognostic value of these ratios in the prognosis of colon and gastric cancer.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
TABLO VE ŞEKİLLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolon Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.2.1. Ailevi ve Ailevi Olmayan Kolorektal Kanserler	3
2.1.3. Tarama Yöntemleri.....	4
2.1.4. Patoloji.....	5
2.1.5. Klinik ve Tanı	5
2.1.6. Evreleme.....	5
2.1.7. Prognostik Faktörler.....	9
2.1.7.1. Evre	11
2.1.7.2. Lenf Nodu Değerlendirmesi.....	11
2.1.7.3. Lenfovasküler İnvazyon ve Perinöral İnvazyon	12
2.1.7.4. Rezeksiyon Bölgesinde Rezidüel Tümör.....	12
2.1.7.5. Karsinoembriyonik Antijen.....	12
2.1.7.6. Tümör Gradı	12
2.1.7.7. Tümör Regresyon Gradı	13

2.1.7.8. Tümörün Çevresel Rezeksiyon Sınırı	13
2.1.7.9. Histolojik Tip	13
2.1.7.10. K-ras Mutasyonu	14
2.1.7.11. Obstrüksiyon ve Perforasyon	14
2.1.8. Tedavi	14
2.1.8.1. Cerrahi Tedavi	15
2.1.8.2. Radyoterapi	15
2.1.8.3. Kemoterapi	16
2.1.8.3.1. Erken Evre (Lokalize) Hastalık	16
2.1.8.3.2. Metastatik Hastalık	17
2.2. Mide Kanseri	18
2.2.1. Epidemiyoloji	18
2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	18
2.2.2.1. H. Piloni Enfeksiyonu	18
2.2.2.2. Beslenme Özellikleri	19
2.2.2.3. Yaşam Tarzı Özellikleri	19
2.2.2.4. Kalıtsal Faktörler ve Aile Öyküsü	20
2.2.3. Tarama Yöntemleri	20
2.2.4. Patoloji	21
2.2.5. Klinik ve Tanı	21
2.2.6. Evreleme	22
2.2.7. Prognostik Faktörler	25
2.2.8. Tedavi	25
2.3. Tümör ve İnflamasyon	26
2.3.1. Kanserde İmmün Yanıt	27

2.3.1.1. Eliminasyon Evresi	28
2.3.1.2. Denge Evresi.....	29
2.3.1.3. Kaçış Evresi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
4. BULGULAR	34
4.1. Kolon Kanserinde Demografik Özellikler	34
4.2. Kolon Kanserinde Sağkalım Değerleri	36
4.2.1. Genel Sağkalım.....	36
4.2.2. Platelet/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi.....	36
4.2.3. Nötrofil/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi	37
4.2.4. Diğer Prognostik Faktörlerin Sağkalım Üzerine Etkisi	39
4.3. Mide Kanserinde Demografik Özellikler	41
4.4. Mide Kanserinde Sağkalım Değerleri.....	43
4.4.1. Genel Sağkalım.....	43
4.4.2. Platelet/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi.....	43
4.4.3. Nötrofil/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi	44
4.4.4. Diğer Prognostik Faktörlerin Sağkalım Üzerine Etkisi	46
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
Anti-EGF	: Anti - Epidermal Growth Factor Receptor
Anti-VEGF	: Anti - Vascular Endothelial Growth Factor
APC	: Adenomatous Polyposis Coli
CAP	: College of American Pathologists
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DCC	: Deleted in Colon Cancer
DFS	: Disease Free Survival
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
FDG-PET	: Fludeoxyglucose - Positron Emission Tomography
GMCSF	: Granulocyte Macrophage Coloni Stimulating Factor
HDGC	: Hereditary Diffuse Gastric Cancer
HNPCC	: Hereditary Nonpolipozis Colorectal Cancer
IFN-γ	: Interferon Gama
IL-10	: İnterlökin-10
LNR	: Lymph Node Ratio
μl	: Mikrolitre
MDS	: Myeloid Derived Supressor Cells
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
NK	: Nature Killer
NK	: Nature Killer T cell
NLR	: Neutrophil/Lymphocyte Ratio
OS	: Overall Survival
PDGF	: Platelet Derivated Growth Factor

PGE2	: Prostaglandin E2
PLR	: Platelet/Lymphocyte Ratio
TAM	: Tumor Associated Macrophages
TGF-β	: Transforming Growth Factor-beta
Th1	: T Helper 1
Th2	: T Helper 2
Treg	: T Regulatuar
UICC	: Union Internationale Contrele Cancer
WHO	: World Health Organisation



TABLO VE ŞEKİLLER

Sayfa No

Tablo 1. Kolorektal Kanselerde TNM Evrelemesi.....	7
Tablo 2. Kolorektal Kanselerde Primer Tümörün Duvar İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflaması	8
Tablo 3. Kolorektal Kanselerde Bölgesel Lenf Nodu Sınıflaması	9
Tablo 4. Kolon Kanseri 5 Yıllık Sağkalım Oranları.....	9
Tablo 5. Rektum Kanseri 5 Yıllık Sağkalım Oranları	10
Tablo 6. Tümör Regresyon Gradı.....	13
Tablo 7. Mide Kanserinde Evreleme Sistemi.....	23
Tablo 8. Mide Kanserinde Evreleme Sistemi.....	24
Tablo 9. Kolon Kanserinde Demografik Özellikler	35
Tablo 10. Kolon Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi	36
Tablo 11. Kolon Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi	38
Tablo 12. Kolon Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlere Göre Dağılım ve Sağkalım Oranları	40
Tablo 13. Mide Kanserinde Demografik Özellikler	42
Tablo 14. Mide Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi.....	43
Tablo 15. Mide Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi	45
Tablo 16. Mide Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlere Göre Dağılım ve Sağkalım Oranları.....	47
Şekil 1. Kolon Kanserli Hastaların Platelet/Lenfosit Oranına Göre Genel Sağkalım Eğrisi.....	37
Şekil 2. Kolon Kanserli Hastaların Nötrofil/Lenfosit Oranına Göre Genel Sağkalım Eğrisi	38
Şekil 3. Mide Kanserli Hastaların Platelet/Lenfosit Oranına Göre Genel Sağkalım Eğrisi	44
Şekil 4. Mide Kanserli Hastaların Nötrofil/Lenfosit Oranına Göre Genel Sağkalım Eğrisi.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler erkeklerde 3. , kadınlarda 2. en sık görülen kanser türü iken, mide kanseri gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde 2. , kadınlarda ise 4. sıklıkta görülmektedir (1,2).

Kolorektal kanserlerde olguların bir kısmı tanı anında Evre 4 olup bunlarda 5 yıllık sağkalım %13 civarındadır (3). Mide kanserinde ise Evre I hastalarda 5 yıllık sağkalım %65 civarında iken, evre IV hastalarda bu oran %4.5 'u geçmemektedir (4).

Mide kanserlerinde tedavi başarısızlığının en önemli sebeplerinden birisi takipte hastalarda rekürrens gelişmesidir ve hastaların büyük çoğunluğu lokal rekürrens ya da uzak metastaz gelişmesi sonucunda kaybedilmektedir (5). Bu sebeple hastaların yaşam kalitelerini ve sürelerini artırmak için lokal rekürrens ya da uzak metastazın erken ve doğru tespiti önem taşımaktadır.

Son zamanlarda hastalık yükü ve prognozunda; inflamasyonun rolünün aydınlatılması büyük ilgi çekmektedir. Başlangıç, ilerleme, malign dönüşüm, invazyon ve metastaz dahil olmak üzere tümör gelişiminin farklı aşamaları ile inflamasyonun ilişkili olduğu bilinmektedir (6). C-reaktif protein, trombositoz, nötrofili ve lenfositopeni gibi çeşitli sistemik inflamatuvar belirteçler ile kanser prognozunun ilişkisi araştırılmaktadır (7).

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR)'nın; birçok kanser çeşidini içeren büyük kohort çalışmalarında sağkalımı tahmin etmek için kullanılabileceği ve prognostik değer taşıdığı bildirilmiştir (8). Sistemik inflamasyonun bir belirteci olan Nötrofil/Lenfosit oranı, küçük hücreli dışı akciğer karsinomuda dahil çoğu kanser tipinde daha kötü sağkalım ile ilişkilidir (9). Renal hücreli karsinom, metastatik melanom ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda tedavi öncesi yüksek nötrofil sayısının kötü prognostik faktör olduğu bildirilmektedir (10,11,12).

Tedavi öncesi Platelet/Lenfosit oranı (PLR)'nın over kanseri olan hastalar için kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (13). Over kanseri olan hastalarda trombositozun progresyon ve yüksek nüks riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Platelet/Lenfosit oranı pankreas kanseri olan hastalarda da sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (15).

Bu çalışmada elde edilmesi son derece kolay, ucuz ve tekrarlanabilir bir tetkik olan Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranının opere edilmiş mide veya kolon kanseri olan olgularda genel sağkalım üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Kansere bağılı ölümler arasında kolorektal kanserler 2. sıklıkla görülmektedir. Tüm kanserler içinde erkeklerde en sık görülen 3., kadınlarda ise 2. kanser türüdür (1). Türkiye’de ise tüm kanserler içinde % 7.8 ile kadınlarda 3. ve % 7.5 ile erkeklerde 4. sırada yer almaktadır (16).

Kolon kanseri, 40 yaşından önce nadir görülür. İnsidansı 40-50 yaşları arasında önemli ölçüde artarken 50 yaş sonrasında her dekatta giderek artmaktadır (17).

ABD’de, kolorektal kanser insidansı kadınlara göre erkeklerde %25 daha yüksek, beyazlara göre ise Afrika kökenlilerde %20 daha yüksektir (18).

2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak % 5’ini ailesel sendromlar oluşturmaktadır (19). Büyük bir kısmı adenomatöz polip zemininde gelişmekte ve bu malign dönüşüm için latent dönem yaklaşık 10 yıl olarak öngörülmektedir.

Kırmızı etten zengin beslenme, alkol tüketimi, obezite ve sigara içimi gibi faktörler kolorektal kanser gelişiminde etkili bulunmuştur (20). Aspirin ve Non-steroidal antiinflatuar ilaç kullanımı, lifli besinlerin tüketimi, tek başına östrojen ve östrojen ile birlikte progesteron tedavilerini içeren postmenopozal hormon replasman tedavisi ve artmış fiziksel aktivite kolorektal kanserler için koruyucu faktörler arasında bulunmaktadır (21).

2.1.2.1. Ailevi ve Ailevi Olmayan Kolorektal Kanserler

Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) tüm kolorektal kanserlerin %1’ini oluşturur (22). Genel olarak otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Yaklaşık %30 hastada ise aile öyküsü olmadan yeni gelişen mutasyonlarla oluşur. 5q kromozomunun 5q21 bölgesinde gelişen mutasyon nedeniyle adenomatöz polipozis

koli (APC) geni ortaya çıkar. FAP'lı hastalar mutant APC genini kalıtsal olarak alırlar ve böylece erken başlangıçlı polipozis sendromuna yatkın hale gelirler (23).

Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturur. Yaklaşık %80 oranında otozomal dominant geçiş gösteren mismatch tamir genlerindeki mutasyonlar sonucu oluşan bir hastalıktır.

HNPCC sendromunda yaşam boyu kolorektal kanser gelişim riski %80, endometrial kanser gelişim riski %40 ve diğer bütün tümörlerin görülme riski %10'dan daha azdır (24).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %20-30'u da bahsi geçen sendromlardan bağımsız olarak kalıtsal yatkınlık nedeni ile oluşmaktadır (25).

2.1.3. Tarama Yöntemleri

Günümüzde kolorektal kanser veya öncül lezyonlarını erken evrede saptayarak; adenomatöz polip gelişimini azaltmasını, poliplerin erken tanınması ve tedavisini, sonuç olarak da kolorektal kanser insidansını, mortalite ve morbiditesini azaltmayı amaçlayan tarama testleri mevcuttur (26).

Ailesinde ya da kendisinde kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü bulunanlar, genetik sendromlara veya inflamatuvar barsak hastalığına sahip olanlar yüksek riskli grupta yer alırlar ve özel tarama programlarına alınırlar. Kolorektal kanser veya adenomayı düşündürecek bulgusu olmayan ve yüksek riskli grupta yer almayan 50 yaş ve üzeri bireyler orta risk grubu olarak değerlendirilirler. Bu hastalara uygulanacak tarama yöntemi seçenekleri arasında;

1. Yıllık dışkıda gizli kan veya dışkı immunokimyasal testleri,
2. 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi,
3. Yıllık dışkıda gizli kan veya dışkı immunokimyasal testleri ve 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi,
4. 5 yılda bir çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi,
5. 10 yılda bir kolonoskopi,
6. 5 yılda bir virtual kolonoskopi,
7. Yılda bir dışkı DNA testi gösterilebilir (26).

2.1.4. Patoloji

Kolon kanserlerinin %95'i adenokarsinomdur. Skuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümörler, adenoskuamöz ve indiferansiye karsinom, ayrıca nadiren sarkom ve lenfomalar gibi nonepitelyal tümörler de görülmektedir (27).

Hastaların %15-20'si grade I ya da iyi differansiye, %60-70'i grade II ya da orta differansiye, %15-20'si ise grade III ya da az differansiyedir. Grade I karsinomlar; mikroskopik olarak adenoma epiteline benzer, hücreler uniform görünümündedir ve nükleer polarite kaybı yoktur veya minimaldir. Grade II tümörlerde, tübüler yapılar basit olabileceği gibi kompleks ve hafif düzensiz şekilli olabilir. Nükleer polaritede hafif veya orta seviyede kayıp vardır. Grade III tümörlerde, tübüler yapı tamamen ortadan kalkmıştır. Müsinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar grade III olarak kabul edilirler (27).

2.1.5. Klinik ve Tanı

Gastrointestinal kanama, karın ağrısı, kilo kaybı, barsak alışkanlığında değişiklik kolorektal kanser ile ilişkili semptomlardır (28).

Demir eksikliği anemisi, karaciğer fonksiyon testinde bozukluklar, elektrolit dengesizliği başlıca tespit edilen laboratuvar anormallikleridir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi yükselebilir aynı zamanda CEA düzeyinin postoperatif dönemde normale dönmesi yapılan cerrahinin etkinliğini göstermede önemlidir (28).

Kolorektal kanser tanısından sonra hastalığın yayılımını ortaya koymak adına tam bir anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır (29).

2.1.6. Evreleme

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen 1987 yılından itibaren tüm dünyada kullanılan TNM sınıflamasının en son olarak 2010 yılında 7. versiyonu yayınlanmıştır (Tablo 1) (30).

Bu sınıflamada uzak organ metastazı yok ise M0, tek bir organ ya da bölgede sınırlı ise M1a, birden fazla sayıda organ veya bölge tutulumu ya da peritonda metastaz var ise M1b olarak sınıflandırılır (Tablo1) (30). Ayrıca AJCC'nin 6. baskısından farklı olarak 7. Baskıda T4 tümörlerde invazyon derinliğine göre prognozların farklılık göstermesi nedeniyle; viseral periton yüzeyine nüfuz eden tümörler T4a, serozayı geçerek diğer organ ve yapıları invaze edenler ise T4b olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 2) (30).

Tablo 1. Kolorektal Kanserlerde TNM Evrelemesi (30)

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3- T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	T1-T4	N0-N2	M1a
IVB	T1-T4	N0-N2	M1b

Tablo 2. Kolorektal Kanserlerde Primer Tümörün Duvar İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflaması (30)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	İntraepitelyal veya lamina propriya invazyonu
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Muskularis propria boyunca perikolorektal doku invazyonu
T4a	Viseral periton invazyonu
T4b	Direkt diğer organ ve yapıların invazyonu

Lenf nodu tutulumu varlığı ve tutulan lenf nodu sayısının artması; genel sağkalım ve hastalısız sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda dahil olmak üzere, incelenen toplam lenf nodu sayısı ile tüm sağ kalım ve kansere bağlı sağ kalım arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (31).

AJCC'ye göre 10-14 lenf nodu incelemesi önerilmektedir. Eğer daha az sayıda lenf nodu çıkarılmış ise ameliyat materyali patoloğ tarafından tekrar incelenmeli, değerlendirilen lenf nodu sayısı yine 10'un altında ise, yetersiz evreleme nedeniyle yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmelidir (30).

Primer tümörün lenfatik drenaj sahasında perikolik ve perirektal yağ dokuda veya komşu mezenterde ayrı tümöral oluşumların bulunması tümör depositleri olarak değerlendirilir. Bu depositler AJCC sınıflamasında N1c olarak yer almışlardır (Tablo 3) (30,32).

Tablo 3. Kolorektal Kanselerde Bölgesel Lenf Nodu Sınıflaması (30,32)

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1a	1 bölgesel lenf nodu tutulumu var
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu var
N1c	Tümör depozitleri var
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu tutulumu var
N2b	7 veya daha fazla lenf nodu tutulumu var

2.1.7. Prognostik Faktörler

Tümörün TNM evresi kolorektal karsinomlarda en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Kolon ve rektum kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları evrelere göre farklılık göstermektedir (Tablo 4) (Tablo 5) (33).

Tablo 4. Kolon Kanseri 5 Yıllık Sağkalım Oranları (33)

Evre	5 yıllık sağkalım
I	%92
IIA	%87
IIB	%63
IIIA	%89
IIIB	%69
IIIC	%53
IV	%11

Tablo 5. Rektum Kanseri 5 Yıllık Sağkalım Oranları (33)

Evre	5 yıllık sağkalım
I	%87
IIA	%80
IIB	%49
IIIA	%84
IIIB	%71
IIIC	%58
IV	%12

"College of American Pathologists" (CAP) tarafından kolorektal karsinomlar için prognostik etkisi olduğu düşünülen faktörler I'den IV'e kadar sınıflandırılmıştır (34).

Kategori I; çok sayıda güçlü çalışmayla prognostik açıdan önemi kesin olarak gösterilen ve tedavide kullanılan faktörlerdir. AJCC evreleme sisteminin T, N ve M sınıflaması, kan veya lenfatik damar invazyonu, küratif cerrahi sonrası rezidüel tümör durumu, mezenterik nodüller ve preoperatif karsinoembriyonik antijenin yüksekliği bu kategoridedir (35).

Kategori IIA; güçlü çalışmalar aracılığı ile doğrulanması gereken ancak patoloji raporunda belirtilmesi gereken faktörlerdir. Tümör gradı, neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel tümör durumu ve tümörün rezeksiyon sınırları bu kategoridedir (35).

Kategori IIB; Kategori I ve IIA' ya dahil olması için yeterli verinin bulunmadığı faktörlerdir. Histolojik alt tipi, mikrosatellit instabilite ve peritümöral lenfosit infiltrasyonu, 18q delesyonları ve ekspansif veya infiltratif tümör kenar düzensizlikleri bu kategoridedir (35).

Kategori III; yeterli çalışmaların olmadığı faktörlerdir. DNA içeriği, 18q/DCC heterozigotluk dışındaki moleküler belirteçler, perinöral invazyon, mikrodamar dansitesi, tümör hücresi ile ilişkili protein ve karbonhidratlar,

peritümöral fibrozis, peritümöral inflamatuvar cevap, fokal nöroendokrin diferansiyasyon ve proliferasyon bu kategoride bulunur (35).

Kategori IV; prognostik önemi olmayan faktörlerdir. Tümör boyutu, kaba tümör görünümü (gros konfigürasyon), kanama ve tümör yerleşim yerini içermektedir (35).

2.1.7.1. Evre

T4 tümörlerin prognozları kötüdür. T4 sınıfı; tümörün komşu dokulara yayılmasını ve viseral periton tutulumunu kapsamaktadır. Visseral periton tutulumu (T4a) olan hastalarda; komşu dokulara tümör yayılımı (T4b) olan hastalara göre daha uzun ortalama sağkalım süresinin olduğu gösterilmiştir (36).

2.1.7.2. Lenf Nodu Değerlendirmesi

Rezeke edilen materyalde 12'den daha az reyonel lenf nodunun incelenmesi lenf nodu tutulumu olan ve olmayan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (37). 1-7 lenf nodu rezeksiyonu yapılan hastalarla karşılaştırıldığında, 8-12 ya da 13'ten fazla lenf nodu eksize edilen hastalarda ölüm riski %19-32 daha düşük saptanmıştır (36). Metastatik lenf nodu sayısının, toplam rezeke edilen lenf noduna oranı olan Lymph Node Ratio (LNR) ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında; LNR<0.05 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %79 iken, Lymph Node Ratio (LNR): 0.05-0.19 arasında %73, Lymph Node Ratio (LNR): 0.2-0.39 arasında %63, Lymph Node Ratio (LNR): 0.39-1 arasında ise %52 olarak bulunmuştur (38).

US Intergroup 0089 çalışmasında, 5-FU bazlı kemoterapi alan Evre II-III kolon kanserli hastalarda; metastatik lenf nodu sayısının, toplam rezeke edilen lenf nodu sayısına oranının düşük olmasının sağkalımı önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (39).

US Intergroup 0114 çalışmasında ise rektum kanserinde metastatik lenf nodlarının çıkarılan lenf nodlarına oranındaki yüksekliğin lokal nüks ile orantılı olduğu gösterilmiştir (40).

2.1.7.3. Lenfovasküler İnvazyon ve Perinöral İnvazyon

Damar invazyonu varlığının kolorektal kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalımda belirgin azalmaya neden olmakla birlikte; 3 yıllık sağkalım damar invazyonu olmayanlarda ve olanlarda sırasıyla %62'ye karşı %30 iken, nöral invazyon olmayanlarda ve olanlarda sırasıyla %58'e karşı %30 olarak bildirilmiştir (41).

2.1.7.4. Rezeksiyon Bölgesinde Rezidüel Tümör

R0; Tümör histolojik olarak tamamen negatif sınırla rezeke edilmiş, R1; Gros olarak rezeke edilmiş, cerrahi sınır mikroskopik olarak pozitif, R2; Gros olarak inkomplet rezeksiyon ile gros pozitif sınır olarak tanımlanmış ve rezidüel tümör varlığının güçlü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca patolojik değerlendirilmesinde proksimal, distal, radial sınırların ayrıntılı olarak belirtilmesi önerilmektedir (35).

2.1.7.5. Karsinoembriyonik Antijen

Yüksek preoperatif karsinoembriyonik antijen seviyesi kanser rekürrensi açısından kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Karsinoembriyonik antijen seviyesinin prognostik cut-off değeri ile ilgili bilgiler farklılık göstermekle beraber 5 ng/ml'den daha yüksek preoperatif cut-off değeri College of American Pathologists (CAP) tarafından kategori I, kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (34).

2.1.7.6. Tümör Gradı

Gland benzeri yapılar tümörün %95'inden fazlasını oluşturuyorsa iyi diferansiye (grade I), %50-95'ini oluşturuyorsa orta derece diferansiye (grade II), %5-50'sini oluşturuyorsa az diferansiye (grade III), %5'inden azını oluşturuyorsa undiferansiye (grade IV) olarak tanımlanmaktadır. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli

tipler az diferansiye kabul edilir ve iyi-orta diferansiye adenokarsinomlardan daha kötü prognoza sahiptirler (42).

2.1.7.7. Tümör Regresyon Gradı

Neoadjuvan tedavi sonrasında patoloji materyalinde tümörün tamamen yok edildiğinin gösterilmesi iyi prognoz ile ilişkili iken, neoadjuvan tedaviye tümör yanıtı olmaması kötü prognostik bir faktördür. Tümör regresyonu için 4 aşamalı College of American Patologists (CAP) önerisi Tablo 6'da gösterilmiştir (43,44).

Tablo 6. Tümör Regresyon Gradı (43,44)

Tanımlama	Tümör regresyon gradı
Canlı kanser hücresi yok	0 (Tam yanıt)
Tek hücreler ya da küçük kanser hücre grupları	1 (Orta yanıt)
Rezidüel kanser var, ancak daha fazla fibrozis varlığı	2 (Az yanıt)
Tümör ölümü az ya da hiç yok; geniş alanda rezidüel kanser	3 (Kötü yanıt)

2.1.7.8. Tümörün Çevresel Rezeksiyon Sınırı

Total mezorektal eksizyonun cerrahi sınır negatif olarak belirlenebilmesi için 1 mm'den daha fazla bir mesafe gereklidir ve daha az temiz cerrahi sınır artmış lokal relaps ile ilişkilidir (45).

2.1.7.9. Histolojik Tip

Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda kolorektal kanser prognozu kötüdür (46). Musinöz karsinomların prognostik önemi tartışmalıdır. Küçük hücreli tümörler ise bariz şekilde kötü prognozla seyreden yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerdir. Fokal nöroendokrin diferansiyasyonunun prognostik önemi belirsizdir (College of

American Pathologists (CAP) kategori III). Ancak fokal olmayan nöroendokrin diferansiyasyonunun prognozu kötüdür (47). Yüksek MSI (MSI-H) ile ilişkili olan medüller karsinom daha iyi seyirli bir prognoza sahiptir (48).

2.1.7.10. K-ras Mutasyonu

Anti-EGFR tedavilerine karşı direnç gelişimine neden olan somatik K-ras mutasyonları kolorektal kanseri olan hastaların %30-40'ında bulunmaktadır. K-ras mutasyonu bulunan hastalarda anti-EGFR tedavilerine yanıt alınamamaktadır (49,50,51,52).

2.1.7.11. Obstrüksiyon ve Perforasyon

Kolorektal kanserli hastaların obstrüksiyon ve perforasyon ile komplike olması halinde prognozun daha kötü olduğu kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada obstrüksiyonla başvuran hastalarda toplam 5 yıllık sağkalım %31 iken, kontrollerde %59 olarak bulunmuş, lokalize perforasyonu gelişen hastalarda ise 5 yıllık sağkalım %44 olarak saptanmıştır. Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu'na ait bir çalışmada da obstrüksiyonun tümörün Dukes evresinden bağımsız olarak önemli bir kötü prognostik faktör olduğu, perforasyonun yalnızca hastalısız sağkalım için kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (35,42).

Yapılan başka bir çalışmada perforasyon gelişen kolorektal kanserli hastalarda perioperatif mortalite %9 iken, obstrüksiyon gelişen kolorektal kanserli hastalarda perioperatif mortalite %5 olarak bulunmuştur. Perioperatif mortalite proksimal kolon ve rektum perforasyonu olan hastalarda daha fazladır ancak perforasyonun genel sağkalıma etkisi net olarak gösterilememiştir (53).

2.1.8. Tedavi

Metastatik olmayan kolorektal kanserlerde ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Metastatik hastalık durumunda ise komplikasyonlar ile ilişkili olarak primer tümör rezeksiyonu ya da metastatik odakların çıkarılabilir olması halinde metastazektomi

ile sağkalım süresi uzatılabilmektedir (54). Adjuvan tedavi olarak rektum tümörlerinde kemoradyoterapi ve kemoterapi, diğer kolon tümörlerinde ise kemoterapi uygulanabilmektedir.

2.1.8.1. Cerrahi Tedavi

Lokalize rezektabl kolon kanserinde primer tedavi seçeneği, tümörün bulunduğu kolon segmentinin bölgesel lenf nodları ve varsa invaze olduğu çevre dokularla birlikte çıkarılmasıdır. Senkron bir patoloji olamaması halinde cerrahi sınırlar tümörün distal ve proksimaline en az 5 cm uzaklıkta olmalıdır (55).

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %20'sinde tanı anında akciğer ya da karaciğer metastazı bulunmaktadır. Bu hastaların ancak %20-25'i potansiyel küratif cerrahiye adaydır, bu nedenle bu hastaların tedavisi ilgili cerrahi alan (kolorektal, hepatobiliyer ve/veya torasik) ve klinik onkologlar tarafından multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmelidir (56). Metastatik lezyonlar rezektabl ise hasta ve tümör özellikleri göz önünde bulundurularak perioperatif KT ve cerrahi tedavi planlanmalıdır (57).

İzole karaciğer metastazların hastaların tedavisinde sistemik tedavi ile birlikte radyofrekans ablasyon gibi lokal yöntemlerin uygulanması ile ilgili araştırmalar sürmektedir (58).

2.1.8.2. Radyoterapi

Yan etkiler nedeniyle standart olarak uygulanması önerilmemekle birlikte uygun lokalizasyonlarda ve çıkarılmayan rezidüel hastalığı olan hastalarda bu tedavi seçeneğinin hasta bazında değerlendirilmesi önerilmektedir (59).

Rektal kanserlerde düşük toksisitesi olması, lokal rekürrensi azaltması ve sfinkter korumada postoperatif kemoradyoterapi ile karşılaştırıldığında daha etkin olması nedeniyle; klinik evre T3 veya nod-pozitif rektal kanserlerde preoperatif radyoterapi standart tedavi yaklaşımı olarak kabul görmüştür (60).

2.1.8.3. Kemoterapi

2.1.8.3.1. Erken evre (Lokalize) Hastalık

Erken evre hastalıkta, nod-pozitif (Evre III) hastalar için altı ay süre ile adjuvan florourasil uygulanmasının sağ kalıma olan % 10-15'lik katkısı ile hastalığa bağlı ölüm riskini % 30 azalttığı gösterilmiştir (61). Kapesitabin Oral flouropirimidin olarak benzer etkinlik göstermektedir (62).

Okzaliptatinin florourasil ve folinik asit ile kombinasyonu olan FOLFOX rejimi tek başına florourasil ve folinik asit ile karşılaştırıldığında, evre II ve III hastalarda altı yıllık genel sağkalım FOLFOX rejimi ile %78.5, florourasil ve folinik asit kombinasyonu ile %76 olarak bulunmuştur. Sadece Evre III hastalarda ise altı yıllık genel sağkalım FOLFOX rejimi ile %72.9, florourasil ve folinik asit kombinasyonu ile %67.2 olarak bulunmuştur (63). Yapılan başka bir çalışmada Evre 2 ve 3 kolon kanserli hastalarda 3 yıllık ve 4 yıllık sağkalım sırasıyla FOLFOX rejimi alan hastalarda %76.1 ve %73.2 olarak bulunurken florourasil ve folinik asit kombinasyonu alan hastalarda sırasıyla %71.8 ve %67 olarak bulunmuştur (64).

Oral kapesitabin ile okzaliptatin kombinasyonu olan XELOX protokolü florourasil ve folinik asit kombinasyonu (FUFA) ile karşılaştırıldığında Evre III hastalıkta üç yıllık hastaliksız sağkalıma % 70.9'a karşı % 66.5 oranında olumlu etkisi olmuş ancak 5 yıllık genel sağkalım katkısı anlamlı bulunmamıştır (% 3.4) (65).

NSABP C-07 ve MOSAIC çalışmalarının da aralarında bulunduğu altı randomize çalışmada; 65 yaş üzeri hastalarda evre III hastalıkta adjuvan FOLFOX rejiminin sağkalım lehine avantajı gösterilemediği için bu hastalarda flouropirimidin monoterapisi daha uygun olduğu bildirilmektedir (66).

İrinotekanın kolorektal kanser adjuvan tedavisinde florourasile eklenmesi ile oluşan FOLFİRİ rejiminin metastatik hastalıkta başarılı sonuçlarına rağmen hastaliksız sağkalım ve genel sağkalıma anlamlı bir katkısı gösterilememiştir (67,68).

Nod-negatif (evre II) hastalarda sağkalıma minimal katkısı nedeniyle adjuvan kemoterapi uygulaması tartışmalıdır ancak obstrüksiyon bulguları ile başvuran, T4 tümörü olan, kötü diferansiye, ektramural venöz invazyonu olan, çıkarılan lenf nodu

10-12' den daha az olan ve pozitif cerrahi sınırı olan yüksek risk grubundaki evre II hastalarda önerilmektedir (69).

Hedefe yönelik tedavi ajanlarından anti-VEGF monoklonal antikor olan bevacizumab ve anti-EGFR monoklonal antikor olan cetuximab'ın adjuvan tedaviye eklenmesi avantaj sağlamamıştır (70,71).

2.1.8.3.2. Metastatik Hastalık

Palyatif kemoterapi ile metastatik kolorektal kanserde sağkalım iyileştirilmekte; bununla birlikte semptomların baskılanması, yaşam kalitesinin artması sağlanabilmektedir. Metastik hastalıkta fluorourasil monoterapisi ile sağkalım 12 ay iken, irinotekan, okzalipatin ve hedefe yönelik ilaçların tedavide kullanılmasıyla 24 ayı geçen sağkalımlar elde edilmiştir. İnfüzyonel fluorourasilin irinotekan veya okzalipatin ile birlikte kullanımı daha az toksik ve daha etkin olmaktadır (72).

Daha önce tedavi almamış metastatik hastalarda FOLFİRİ protokolüne bevacizumab eklenmesi ile genel sağkalımda 4,7 ay ve tedaviye cevap oranlarında da % 10 artış görülmüştür (73).

Cetuximab; irinotekan tedavisine eklenerek uygulandığında bu ilaca karşı gelişen direnci geri çevirebilmekte ve kemoterapi dirençli hastalarda tek başına kullanıldığında yarar sağlamaktadır (74). Daha önce tedavi almamış hastalarda FOLFOX ve FOLFİRİ protokollerine ek olarak cetuximab uygulanması sağkalıma katkı sağlamıştır (75,76).

Panitumumab ise daha önce tedavi almamış KRAS "wild tip" hastalara fluorourasil ve okzalipatin ile birlikte uygulandığında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma anlamlı katkı sağlamıştır (77).

2.2.Mide Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri en sık görülen erkeklerde 2. sırada, kadınlarda ise 4. sırada kanser türüdür ve dünya genelinde kadınlara göre erkeklerde 2-4 kat daha fazla görülmektedir (2). Türkiye’de insidansı erkeklerde 9,6/100,000 kadınlarda ise 5,7/100,000 olup mide kanseri nedeniyle ölüm oranları erkeklerde 5,84/100,000 kadınlarda ise 3,7/100,000’ dir. Ortalama tanı yaşı 56 olarak bildirilmiştir (78).

Özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve diğer Batı toplumlarında yiyeceklerin daha iyi koşullarda saklanması, tuz alımında kısıtlanma, A ve C vitamininden zengin beslenme gibi beslenme alışkanlıklarında değişiklikler ayrıca yiyeceklerin uygun şartlarda pişirilmesi ve buzdolabı kullanımının yaygınlaşması gibi çevresel faktörler nedeniyle mide kanseri sıklığında anlamlı bir azalma görülmektedir. Zira Birleşik Devletler’de mide kanseri ölüme neden olan kanserler arasında 7. sıraya gerilemiştir (2).

Japonya, Güneydoğu Asya ve Güney Amerika’da mide kanseri görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri ve Afrika’ya göre oldukça yüksektir. Özellikle Japonya’da etkin tarama ve erken evrede tedavi ile mide kanseri ölümleri oldukça azalmıştır (79).

Gelişmekte olan sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlar ile siyah ırkta distal lokalizasyonda gelişim ve intestinal tip, Batı toplumlarında ise proksimal lokalizasyonda gelişim ve diffüz tip mide kanseri sıklığı artmaktadır (80).

2.2.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.2.1. H. Piloni Enfeksiyonu

Gastroözefagial bileşke ve kardial tümörleri dışındaki kanserlerde ve kadın hastalarda daha belirgin olmak üzere H.Pylori IgG antikorları ile mide kanseri arasındaki ilişki saptanmıştır (81).

Japonya’da yapılan bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen hastaların %2,9’unda mide kanseri belirlenmiş ve bu hastaların tümünün H.pylori enfeksiyonuna sahip olduğu saptanmıştır. H.pylori enfeksiyonu, gastrik atrofi, korpus

yerleşimli gastrit ve intestinal metaplazinin kanser gelişim riskini artıran önemli faktörler olduğu belirtilirken, duodenal ülserle kanser gelişimi arasında bir ilişki görülmemiştir (82).

Bu veriler doğrultusunda H.pylori “International Agency for Research on Cancer” tarafından “Group 1 karsinojen” olarak tanımlanmıştır (83).

2.2.2.2. Beslenme Özellikleri

Çok miktarda meyve sebze tüketenlerde kanser gelişim riski daha düşük olduğu belirtilirken; özel bir sebze veya meyve türü tüketimi ile mide kanseri gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu tüketimin özellikle diffüz kanserler ve kardial yerleşimli tümörlerin önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (84).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda mide kanseri dağılımının coğrafi farklılıklar gösterdiği ve özellikle Doğu Anadolu, İç Anadolu ve Kuzeydoğu Anadolu bölgelerinde mide kanserinin daha fazla sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir. Bu durumun özellikle beslenme ile ilgili faktörlerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Buzdolabı kullanımının yaygın olmadığı ve besinlerin tuzlanarak veya kurutulmuş olarak saklandığı bölgelerde mide kanseri daha sıklıkta görülmektedir (85).

Aşırı tuz kullanım, diyetle düşük A ve C vitamini alımı, yiyeceklerin uygun olmayan koşullarda pişirilmesi, kalitesiz içme suları beslenme ile ilişkili mide kanseri riskini artıran faktörlerdendir (86).

2.2.2.3. Yaşam Tarzı Özellikleri

Yapılan çalışmalarda düzenli olarak alkol alan erkek ve kadınlarda mide kanseri gelişim riskinin arttığı bildirilmektedir (87,88,89).

Sigara ile ilgili yapılan çalışmalarda ise içilen sigara miktarı ve süresinin mide kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sigara içiminin mide mukozasında koruyucu etkileri olan prostaglandinlerde azalmaya yol açtığı belirtilmektedir (90).

Başka bir çalışmada da mide kanseri tanısı almış hastaların kontrol grubuna göre daha düşük gelir grubunda oldukları belirtilmektedir (91).

Madencilerde, çiftçilerde ve balıkçılarda, kereste, kauçuk ve asbestle ilişkili çalışanlarda, yüksek ısıya maruz kalanlarda diffüz tipte mide kanseri sıklığı artmaktadır (92,93,94).

2.2.2.4. Kalımsal Faktörler ve Aile Öyküsü

Yapılan çalışmaların çoğunda aile öyküsü nedeniyle mide kanseri gelişim riskinin 1,5-3,5 kat arttığı belirtilmiştir (95).

Mide kanserlerinin büyük çoğunluğu sporadik olmakla birlikte %10 kadar mide kanseri ailesel özellik göstermektedir. Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC)” sendromu herediter mide kanseri sendromlarından en önemlisidir (96).

Bazı çalışmalarda özellikle A kan grubuna sahip kişilerde mide kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (97).

2.2.3.Tarama Yöntemleri

Japonya gibi mide kanseri insidansının yüksek olduğu bir ülkede tarama yapılması erken evrede saptanan hasta sayılarını ve sağkalım oranlarını arttırmaktadır (98).

Taramalara başlamak için en uygun yaş olarak genellikle 40-45 yaş önerilir. Ancak Japonya ve Kore gibi mide kanseri için yüksek riskli ülkelerde 40 yaşından itibaren baryumlu görüntüleme ya da üst gastrointestinal sistem endoskopik görüntüleme ile tarama yapılması önerilmektedir (99).

Pepsinojen I düzeylerinin azalması veya Pepsinojen I/Pepsinojen II oranının düşmesi premalign bir hastalık olan atrofik gastrit lehine bir bulgu olarak düşünüldüğünden serum pepsinojen ölçümleri malignite riskli bireylerin taranmasında kullanılabileceği ileri sürülmektedir (100).

Japonya’da baryumlu grafi 1960 yılından beri tarama amacı ile kullanılmaktadır (101). Özellikle 40 yaş üstündeki bireyler taranmakta ve malignite lehine bulgu tespit edilenlere endoskopi önerilmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalarda baryumlu grafi taraması ile mide kanseri insidansı %60’a varan oranlarda azalmıştır (102,103).

2.2.4.Patoloji

Mide kanserlerinin %95'ini adenokarsinomlar, geriye kalan %5'i ise lenfomalar, leiomyosarkomlar ve daha az oranda nöroendokrin tümörler, sarkomlar ve squamöz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Mide karsinomları mide duvarındaki yayılım derinliğine göre; ilerlemiş mide karsinomu ve mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı durumlar için kullanılan erken mide karsinomu olmak üzere ayrılabilir (104).

Mide adenokanseri, Lauren sınıflandırmasına göre intestinal ve diffüz tip mide kanseri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İntestinal tip, midenin distalinde tübüler yapılar ve kitlesel tümörlerle kendini göstermekte ve solid, tübüler ve papiller yapıları olan glandüler pattern ile karakterizedir. İntestinal tip mide kanseri diyet ve çevresel faktörler ile yakın ilişkili olup metaplazi/displazi zemininden gelişmektedir. Erkeklerde, yaşlılarda ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sıklıkta görülür. Diffüz tip ise genelde kötü differansiye olup çok sayıda taşlı yüzük hücresi içermektedir. Ortaya çıkmasında daha çok genetik faktörler rol oynamaktadır. Gastrit öyküsü olmayan genç hastalarda daha sıklıkta görülmektedir (105,106).

WHO sınıflamasına göre ise mide karsinomları tübüler adenokarsinom, papiller adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır (107).

Borrmann sınıflaması ise mide kanserini makroskopik özelliklerine göre Tip I: polipoid, Tip II: ülseratif, Tip III: mide duvarı invazyonu yapmış ülseratif lezyon, Tip IV: linitis plastica, Tip V: sınıflandırılmayan lezyonlar olarak 5 gruba ayırmaktadır (107,108).

2.2.5. Klinik ve Tanı

Epigastrik rahatsızlık hissi, iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybı mide kanserinin en sık görülen belirtileridir. Ayrıca bulantı, mide yanması, yemeklerden sonra çabuk doyma hissi ve şişkinlik gibi şikayetler de görülebilir. Bunların haricinde anemi, karında kitle, lenf nodu tutulumu, göbek etrafında nodüller, rektouterin ve rektovezikal tutulumu bağlı rektal muayenede sertlik saptanabilir (109).

Erken evre mide kanserine, çoğunlukla dispeptik şikayetler üzerine yapılan endoskopik inceleme ile tanı konmaktadır. Ayrıca mide duvarında tümörün invazyon derinliği ve lokal lenf nodu tutulumunu belirlemek amacıyla endoskopik ultrasonografi yapılabilmektedir (110).

Mide kanserinin lokal yayılımının ve uzak metastazının saptanmasında abdomen ve pelvik tomografi kullanılırken, preoperatif evreleme sırasında tutulan lenf nodu sayısını ve lokalizasyonunu belirlemek için endoskopik ultrasonografi ile birlikte kullanılması önerilir (104,110).

Ayrıca FDG-PET; tomografi ve MR ile tespit edilemeyen uzak metastazların tanınması amacıyla kullanılabilir (111).

Serum CEA düzeyi mide kanseri hastalarının 1/3'ünde yüksek düzeydedir. Belirteç olarak duyarlılığı düşük olmakla birlikte hastalığın evresi ile birlikte yükselmektedir (112).

2.2.6.Evreleme

Mide kanseri Amerikan Kanser Birliği [Amerikan Joint Committee on Cancer (AJCC)] ve Uluslararası Kanser Birliği [Union Internationale Contrele Cancer (UICC)] tarafından 2010 yılında güncellenen TNM evreleme sistemine göre evrelendirilmektedir. Hastalığın evresi; tümörün invazyon derinliği, tutulan lenf nodu sayısı ve uzak organ metastazı durumuna göre belirlenir (Tablo 7, Tablo 8) (113).

Tablo 7. Mide Kanserinde Evreleme Sistemi (113)

Primer Tümör Boyutu (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör yok
Tis	İnsitu Karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukazaya yada submukozada sınırlı
T1a	Tümör lamina propria ya da muskularis mukazaya invaze
T1b	Tümör submukazaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör subserozada sınırlı
T4	Tümör serozaya invaze (visseral periton yada komşu dokulara invazyon)
T4a	Tümör visseral peritona invaze
T4b	Tümör komşu dokulara invaze
Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)	
Nx	Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.
N0	Regional lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 arası regional lenf nodu metastazı
N2	3-6 arası regional lenf nodu metastazı
N3	7 yada daha fazla regional lenf nodu metastazı
N3a	7-15 arası regional lenf nodu metastazı
N3b	16 yada daha fazla regional lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemedi
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 8. Mide Kanserinde Evreleme Sistemi (113)

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IB	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N2	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi M	M1

2.2.7.Prognostik Faktörler

Yaşın prognoza olan etkisi net olmamakla birlikte bazı çalışmalarda, yaşlı hastalarda prognozun daha kötü olduğu belirtilmektedir (114). Mide kanseri insidansı erkeklerde kadınlara oranla 2-4 kat daha yüksektir (86). 5 yıllık sağkalım erkeklerde %28.7, kadınlarda ise 32.8 olarak bildirilmektedir (115).

Mide kanserinde erken evrelerde prognoz iyidir. Evre I hastalarda 5-yıllık sağkalım %65 civarında iken, evre IV hastalarda bu oran %4.5'u geçmemektedir (4). Lenf nodu tutulumu ve seroza invazyonu en önemli prognostik faktörlerden olup primer lezyona komşu minimal lenf nodu tutulumunda prognoz daha iyi iken primer lezyona uzak ve çok sayıda lenf nodu tutulumunda prognoz daha kötüdür (116,117). İnvazyon derinliği daha az olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir (118).

Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin prognozu; çoğunun ileri evre olması nedeniyle distal bölgeye yerleşen tümörlere göre daha kötü seyretmektedir (119). İntestinal tip tümörlerin diffüz tipe, iyi diferansiye tümörlerin ise kötü diferansiye tümörlere kıyasla prognozları daha iyidir (120). Bormann sınıflamasına göre tip I, II tümörlerde prognoz tip III, IV'e göre daha iyi seyirlidir (121).

Preoperatif CEA değerleri yüksek olan hastalarda, düşük olan hastalara göre prognoz daha kötüdür (122).

Küratif rezeksiyonun mümkün olmadığı ilerlemiş mide kanserli hastalarda; primer tümörün büyüme hızı, tümör yaygınlığı, karaciğer metastazı varlığı, serum bilirübin seviyesi, asit varlığı, zayıflama, anemi gibi sistemik semptomların derecesi ve hastanın performans durumu prognozu etkileyen faktörler arasındadır (117,123).

2.2.8.Tedavi

Lokalize mide kanserinde tedavi cerrahidir (124,125). En az 5 cm'lik distal ve proksimal cerrahi sınır negatifliği sağlanarak en az 15 adet lenf nodu çıkarılmalıdır (108).

Distal mide tümörlerinde subtotal gastrektomi yapılabilir. Proksimal tümörlerde de genellikle total gastrektomi uygulanmakla birlikte total ya da subtotal gastrektomi yapılabilir (126).

Palyatif cerrahi; tümörün tamamen çıkarılmadığı durumlarda yapılabilir. Hastada semptom yoksa önerilmemekte ve lenf nodu diseksiyonu yapılmamaktadır. Cerrahi açıdan uygun olan ve kısa sürede semptomatik olacağı öngörülen hastalarda pasajın sağlanması amacıyla mide bypass cerrahisi yapılabilir. Ayrıca beslenme amacı ile gastrotomi ve jejunostomi açılabilir (127).

Mide kanserinde sağkalıma katkısının gösterildiği çalışmalardan birisi olan INT-0116 çalışmasında cerrahi rezeksiyon uygulanan 556 hastanın bir kısmı tedavisiz izlenirken diğer bir kısma kombine kemoradyoterapi verilmiştir. 3 yıllık hastaliksız sağkalım izlem kolunda %31, tedavi kolunda %48 olarak bulunmuş, genel sağkalım ise izlem kolunda %41, tedavi kolunda %50 olarak saptanmıştır. Medyan sağkalım izlem kolunda 27 ay, tedavi kolunda ise 36 ay olarak bulunmuştur (128).

Metastatik hastalıkta ise kemoterapi daha çok palyasyon, sağkalımın uzatılması ve yaşam kalitesinin artırılması amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan üç metaanaliz verileri doğrultusunda kemoterapinin en iyi destek bakım tedavisine göre hastaliksız sağkalımı 6 ay uzattığı belirtilmiştir (129).

Trastuzumab son yıllarda HER2 pozitif mide kanseri tedavisinde kullanılan bir monoklonal antikordur. HER2 ekspresyonu mide kanserinde ortalama %25 oranında gözlenmektedir (130). TOGA çalışmasında HER-2 pozitif metastatik mide kanserli hastalarda kemoterapiye trastuzumab eklenen grupta medyan sağkalım 13.8 ay bulunurken sadece kemoterapi alan grupta sağkalım 11.1 ay olarak bulunmuştur (131).

2.3. Tümör ve İnflamasyon

İnflamasyon tümör progresyonunun kritik komponentidir. Çoğu kanser kronik irritasyon, inflamasyon ve enfeksiyon durumlarından oluşur (132). Enfeksiyon, otoimmün hastalıklar gibi benign hastalıklar, maligniteler kronik inflamasyonu indüklemektedir (132,133). Bu nedenle tümörün mikro yapısındaki değişiklikler ile prognoz arasındaki ilişki incelenmektedir. Tümörün mikroçevresindeki granülosit ve lenfosit gibi immün sistem hücreleri tümör stromasının en önemli bileşenlerinden olup karsinogenezi ve metastaz gelişimini etkilemektedir. Periferik kandaki granülosit ve lenfositler ise bu immün sistem

hücreleri ile yakından ilişkilidir (134). Kanser hastalarında sistemik inflamatuvar yanıt gelişimi tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte tümör nekrozuna sekonder hipoksi, nöroendokrin metabolizmadaki değişiklikler, akut faz proteinlerinin üretimi ve interlökin sentezi bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (135).

2.3.1.Kanserde İmmün Yanıt

İmmün sistemin temel görevi, kendinden olmayanı tanıyıp yanıt vermektir. İmmün sistem; enfeksiyon ajanları başta olmak üzere; tümörlere ve transplante edilen dokulara karşı yanıt oluşturmaktadır (136).

1863 yılında Rudolf Virchow; tümörlerin lökositlerle infiltre edildiğini fark ederek tümörler ile lökositlerin arasında bir ilişki olabileceğini ilk olarak ortaya koymuştur. XX. yüzyılın ortalarında, Nobel ödüllü bilim adamı Sir Macfarlane Burnet ve daha sonraki yıllarda da Thomas Lewis, immün gözetim olarak tanımlanan kavramı ilk olarak ortaya atmışlardır (137).

Son yıllarda moleküler biyolojik tekniklerde sağlanan gelişim ve endojen interferon gama (IFN- γ)'nin keşfi tümör immünolojisi açısından yeni bir çığır açmıştır. İmmün sistemleri etkin olarak baskılanan fareler üzerinde son 50 yılda yapılan deneylerin tekrarlanmasıyla immün sistemi baskılanmış hayvanlarda daha sık ve daha hızlı tümör oluştuğu gösterilmiştir (138).

IFN- γ 'nin baskılanması veya IFN- γ ile ilişkili sinyal yollarının bloke edilmesi ile bazı tümörlerde artış görülmesi immün sistemin tümörlere karşı bir savunma geliştirdiğini kanıtlamıştır (138).

Bu çalışmalarda; immün sistemin tümörlere karşı yalnız koruyucu olmadığı, tümör belirli bir aşamaya geldikten sonra tümör oluşumunu kolaylaştırdığı ortaya konmuştur. Böylece immün sistem ve tümör ilişkisini tanımlamak amacıyla kullanılan immün gözetim terimi immün sistemin görevlerini tanımlamak açısından yetersiz kalmıştır. Bu terim yerine Kanserın İmmün Şekillendirilmesi (Immunoediting) kavramı kabul edilmiştir (139).

Kanserın immün şekillendirilmesinin Eliminasyon, Dengeleme (Equilibrium) ve Kaçış (Escape) olmak üzere üç evresi vardır (139).

2.3.1.1. Eliminasyon Evresi

Radyasyon, kronik inflamasyon, virüsler ya da kalıtsal bir hata sonucu tümör hücreleri üzerinde bazı antijenler aşırı düzeyde eksprese edilebilir. İmmün sistem hücreleri ise bu anormal antijenik ekspresyon şekillerine yanıt oluşturur. Bu değişimler bazı virüs ya da tümör hücrelerinde bir grup ligandın uyarılmasına sebep olur. Doğal öldürücü hücreler (NK) üzerindeki NKG20 reseptörü bu ligandları tanır ve aktive olur (140). Doğal öldürücü hücreler (NK) ve Doğal öldürücü T hücreler [Nature Killer T cells (NKT)] hücreler tarafından salınan IFN- γ tümör hücre büyümesini durdurur sonrasında kaspaz ekspresyonunu artırarak apoptozisi uyarır ve anjiogenezi durdurur (141,142,143). Böylece kontrol altına alınan tümöral hücreler; dentritik hücreler, CD4+ T lenfositler, CD8+ T lenfositler, B lenfositler tarafından lizise uğratılırlar (136).

IFN- γ , Tip 1 yardımcı T-hücre (Th1) dönüşümüne neden olarak, sitotoksik T lenfosit (CTL) matürasyonunu ve makrofaj aktivasyonunu kolaylaştırır. Antitümöral immün yanıtta T-hücrelerinin önemli bir IFN- γ kaynağı olduğu Gao ve ark. tarafından gösterilmiştir (144). Endojen olarak üretilen Tip-1 IFN'ların tümörlere karşı koruyucu görev aldığı gösterilmiştir (145). Ayrıca IFN- γ ve Tip 1 IFN'lar immün yanıtın baskılanmasına neden olan CD4+CD25+ regülatuar T-hücre (Treg) oluşumunu ve/veya aktivasyonunu da baskılamaktadırlar (141).

Bu şekilde kontrol altına alınan tümör hücreleri ve/veya antijenleri, tümör mikroçevresinde bulunan dendritik hücreler tarafından alınıp en yakın lenf düğümüne taşınır ve burada lenfositlere sunulur. Tümör antijenlerinin spesifik T lenfositler çoğalır. CD8+ sitotoksik T-hücreler; perforin, granzim B gibi granüllerini ortama salarak veya tümörlerle Fas-FasL bağlantısı kurarak tümörün direkt olarak lizisine neden olurlar. CD4+ Th hücreler ise inflamatuvar yanıtın oluşumu ve devamı için gerekli sitokinleri salarak CD8+ T-hücelere yardım ederler. Makrofajlar sitokin salarak, B hücreleri de tümör antijenlerine karşı antikor oluşturarak savunmada rol oynamaktadırlar (146). Bu şekilde, tümör hücreleri ortadan kaldırılır.

Burada rol alan hücrelerin veya moleküllerin, özellikle de IFN-Gama'nın baskılanması sonucu tümör gelişiminde ortaya çıkan artış, bu evrenin varlığını kanıtlar (147).

2.3.1.2. Denge Evresi

Bu evrede tedavi alan hastaların tümörü, immün sistem tarafından dengede tutulmaktadır. Sonuçta; tümör bertaraf edilebilir, tümör uykuya girip yaşam boyu bir denge hali sürebilir ya da tümör kaçış evresine ilerleyerek yayılabilir (136).

2.3.1.3. Kaçış Evresi

Tümör hücresi; genetik kararsızlık ve heterojeniteye sahip olmalarından dolayı genetik karakterini değiştirir. İmmün sistem tanıyabildiği hücreleri yok ederken, tanıyamadığı hücreleri elimine edemez. Buna tümörün soyulması (tumor scalping) denir. Yontulan tümör, antijenlerini kaybederek immün sistem tarafından tanınamaz hale gelir.

Tümör, aynı zamanda antijen sunumunda görevli TAP, LMP2, LMP7, MHC gibi bazı moleküllerini kaybederek antijenlerini sunamaz hale gelir (148). Ayrıca, IFN- γ reseptörleri veya bu reseptörle ilişkili sinyal yolu moleküllerinde de kayıplar nedeniyle tümör antiproliferatif ve apoptotik sinyalleri almaz (147). Bunun yanı sıra tümörün kendisi, transforming growth factor-beta (TGF- β), vascular endothelial growth factor (VEGF), Prostaglandin E2 (PGE2), interleukin-10 (IL-10), COX2 gibi immün sistemi baskılayıcı bir grup mediyatörü salgılamaya başlar (148,149).

TGF- β , hem lenfosit proliferasyonunu hem de perforin ve granzim B yapımını durdurur (150). Tümör çevresinde bulunan dendritik hücrelerin matürasyonunu engeller (148). Ortama salınan IL-10 gibi sitokinler, IL-12 yapımını durdurduklarından, tümöre karşı immün yanıtta etkili olan T Helper 1 (Th1) yanıtının T Helper 2 (Th2) yanıtına dönüşümüne neden olur ve antitümöral etkinliği engeller (151).

Tümör mikroçevresinde bulunan, granülosit ve makrofaj kolonilerini uyaran faktör [granulocyte macrophage coloni stimulating factor (GMCSF)] makrofajların Tip 2 makrofajlara, diğer adıyla tümörle ilişkili makrofajlara [tumor associated macrophages (TAM)] dönüşümüne neden olur. Tümörle ilişkili makrofajlar; immün sistemi baskılanmasında görev alan diğer araçların VEGF salınmasını sağlayarak, tümör çevresinde hem tümörle ilişkili makrofajların toplanmasına hem de

barınmasına katkıda bulunurlar. Tümörle ilişkili makrofajlar düşük IL-12 ve yüksek IL-10 salıvererek immün sistemin baskılanmasında da etkili olurlar (152). Tümörlerin ortama salıverdikleri bir başka aracı da PGE2'dir. PGE2, lökosit fonksiyonlarını durdurarak immün yanıtı baskılar (147). Tümör mikroçevresinde bulunan sitokinler, tümör alanına regülatuar hücrelerin gelmesine veya tümör alanındaki efektör hücrelerin regülatuar forma dönüşmesine de neden olurlar. Bunlardan en iyi bilineni Regülatuar T hücreleri (Treg)'dir. Regülatuar T hücreleri (Treg), IL-10 ve TGF- β gibi sitokinlerle tümöre karşı oluşacak olan efektör T-hücre yanıtının bastırılmasına neden olurlar (147).

Tümör mikroçevresinde bulunan ve tümörlerle olan ilişkileri yeni tanımlanan bir başka hücre grubu ise miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücrelerdir [myeloid derived supressor cells (MDS)]. Bu immatür miyeloid hücreler, tümör çevresinde yoğun olarak toplanmaktadır. Lenfoid organlarda edinsel immün yanıtın gelişimini engellemektedirler. Bu hücrelerin, tümör alanında bulunan immün sistemi baskılayıcı tümörle ilişkili makrofajlara kaynak oluşturduğu bildirilmektedir. Ayrıca immün tedavilerin başarısızlıkla sonuçlanmasına da neden oldukları bildirilmektedir (153).

Miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (MDS) ; granülosit, monosit, makrofaj ve değişik farklılaşma evresinde olan miyeloid öncüllerin bir arada bulunmasıyla oluşmaktadır (146). Reaktif nitrojen ve oksijen radikalleri üreterek, CD3/CD28 ile uyarılan T-hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu baskıladıkları bildirilmektedir (154). Ayrıca, CD8+T hücrelerden IFN- γ üretimini baskıladıkları ve in vitro sitotoksik T hücre gelişimini durdurdukları bildirilmektedir (153).

Tüm bu faktörlerin etkisi ile tümör hücresi hem kendini tanınmaz hale getirmekte hemde immün sistem yanıtının baskılanmasına sebep olarak çoğalıp yayılmaya devam etmektedir (136).

Son zamanlarda hastalık yükü ve prognozunda; inflamasyonun rolünün aydınlatılması büyük ilgi çekmektedir. Başlangıç, ilerleme, malign dönüşüm, invazyon ve metastaz dahil olmak üzere tümör gelişiminin farklı aşamaları ile inflamasyonun ilişkili olduğu bilinmektedir (6).

C-reaktif Protein, trombositoz, nötrofili ve lenfopeni gibi çeşitli sistemik inflamatuar belirteçler ile kanser prognozu ilişkisi araştırılmaktadır (7). Sistemik inflamatuar yanıt ölçümü; C-reaktif protein ve albümin kombinasyonunu kullanarak

düzenlenip, Değiştirilmiş Glasgow Prognostik skoru olarak adlandırılmıştır. Bunun akciğer, gastrointestinal tümör ve renal kanserlerde tümör evresinden bağımsız prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (155,156).

Konak sistemik inflamatuvar yanıt için bir biyolojik belirteç olan ve tedavi öncesi yüksek oranları kötü prognoz ile ilişkili olan Nötrofil/Lenfosit oranının; birçok kanser çeşidini içeren büyük kohort çalışmalarında sağkalımı değerlendirmede kullanılabileceği ve prognostik değer taşıdığı bildirilmektedir (8).

Sistemik inflamasyonun bir belirteci olan Nötrofil/Lenfosit oranının, küçük hücreli dışı akciğer karsinomuda dahil çoğu kanser tipinde daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca azalmış lenfosit sayısının da benign hastalıklar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (157,158). Bununla birlikte renal hücreli karsinom, metastatik melanom ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda tedavi öncesi yüksek nötrofil sayısının sağkalım için kötü prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir (10,11,12).

Trombositler; trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), platelet faktörü 4 (PF4) ve trombospondin gibi bazı büyüme faktörleri salgılayabilirler (159,160). Bu faktörlerin hematojen tümör hücrelerinin yayılmasını, tümör hücre adhezyon ve invazyonunu ve anjiyogenezi artırarak tümör progresyonunda rol oynadıkları gösterilmiştir (161). Tedavi öncesi Platelet/Lenfosit oranı (PLR)'nın over kanseri olan hastalarda kötü prognoz ile ilgili olduğu rapor edilmiştir (13). Over kanseri olan hastalarda trombositozun agresif tümör biyolojisi, hastalığın daha fazla ilerlemesi ve yüksek nüks riski ile ilişki olduğu gösterilmiştir (14,162). Platelet/Lenfosit oranının pankreas kanseri olan hastalarda da sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma öncesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı.

Yapılan bu çalışmada 2004 ve 2014 Yılları arasında KTÜ Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalında mide veya kolon kanseri tanısı ile cerrahi tedavi sonrası takip edilen 100 hastanın preoperatif kan tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi. 18-70 yaş aralığı dışında olanlar, cerrahi tedavi olmamış olan hastalar, cerrahi tedaviden 3 gün öncesinde tam kan sayımı yapılmamış olan hastalar, aktif enfeksiyon bulunanlar, eşlik eden hematolojik hastalık, kronik inflamatuvar hastalık ve 2. primer kanseri bulunanlar, patoloji preparatları hastanemiz dışında incelenen ya da dış merkezde alınan biyopsileri fakültemiz patoloji bölümüne konsulte edilen hastalar çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya dahil edilen kolon kanseri tanısı almış 50 hasta ve mide kanseri tanısı almış 50 hastanın tanı tarihi, yaş, cinsiyet, evre, tümörün lokalizasyonu, vasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, lenf nodu tutulumu, histopatolojik tip, grade, adjuvan tedavi durumu, preoperatif nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak biyokimya laboratuvarı ve patoloji laboratuvarı kayıtlarından elde edildi.

Nötrofil/Lenfosit oranı; preoperatif nötrofil sayısının (n/µl) lenfosit sayısına (n/µl) bölünmesi ile Platelet/Lenfosit oranı ise preoperatif platelet sayısının (n/µl) lenfosit sayısına (n/µl) bölünmesi ile elde edildi. Tanı tarihi, patolojik tanı aldığı zaman ya da preoperatif tanısı olmayan hastalarda operasyon zamanı olarak belirlendi. Hastaların tümör evrelemesi 2010 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından güncellenen TNM evrelemesine göre yapıldı. Çalışmanın primer sonlanım noktası OS olarak belirlendi. OS; hastalığın tanı anından herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Araştırmadan elde edilen veriler sayısal değerler ile kodlandıktan sonra bir istatistik paket programı aracılığı ile bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranı için medyan değerler baz alınarak hastalar iki ayrı gruba bölündü. Değerlendirme sonuçlarının tamamlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortanca, standart

sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Bağımsız gruplarda sayısal değişkenlerin oranları arasındaki farklar ki kare analizi ile test edildi. Genel sağkalım ve sağkalım eğrilerinin elde edilmesi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Güvenirlik aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri $<0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Kolon Kanserinde Demografik Özellikler

Kolon kanserli 50 hastada medyan yaş 57,5 iken ortalama yaş 55,8 idi. En genç hasta 34, en yaşlı hasta 70 yaşındaydı. Hastaların 21'i kadın, 29'u erkek idi.

Değerlendirmeye alınan 50 hastanın 4'ü Evre 1, 13'ü Evre 2, 14'ü Evre 3, 19'u Evre 4 idi. Histopatolojik tiplerine göre incelendiğinde; hastaların 45'i papiller adenokarsinom, 4'ü müsinöz adenokarsinom, 1'i ise taşlı yüzük hücreli karsinom tipinde idi.

Tümör 19 hastada sağ kolonda, 31 hastada ise sol kolonda bulunmaktaydı. Histolojik grade açısından değerlendirildiğinde; hastaların 33'ü iyi diferansiye (grade 1), 12'si orta diferansiye (grade 2), 5'i ise kötü diferansiye (grade 3) olarak saptandı.

Lenf nodu tutulumu durumuna bakıldığında hastaların 28'inde lenf nodu tutulumu mevcut iken, 22'sinde lenf nodu tutulumu yoktu. Hastaların 29'unda vasküler invazyon saptanmadı ancak 21'inde vasküler invazyon mevcuttu. 42 hastada perinöral invazyon görülmemişken 8 hastada perinöral invazyon saptandı.

Hastalar adjuvan tedavi alıp almamalarına göre incelendiğinde; 31 hastanın adjuvan tedavi aldığı ancak 19 hastanın adjuvan tedavi almadığı görüldü. Hastaların demografik özellikleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen kolon kanserli hastalar Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranı açısından incelendi. Platelet/Lenfosit oranı en az 59.6 iken en fazla 1655 idi. Ortalama Platelet/Lenfosit oranı 263.8, medyan değer ise 196.6 olarak bulundu. Nötrofil/Lenfosit oranı en az 0.87 iken en fazla 18 idi. Ortalama Nötrofil/Lenfosit oranı 4.5, medyan değer ise 3.4 olarak bulundu.

Tablo 9. Kolon Kanserinde Demografik Özellikler

		Hasta Sayısı	Yüzde %
Yaş	30-39 Yaş Aralığı	3	6
	40-49 Yaş Aralığı	11	22
	50-59 Yaş Aralığı	16	32
	60-69 Yaş Aralığı	19	38
	70 Yaş	1	2
Cinsiyet	Kadın	21	42
	Erkek	29	58
Lenf Nodu Tutulumu	Var	28	56
	Yok	22	44
Vasküler İnvazyon	Var	21	42
	Yok	29	58
Perinöral İnvazyon	Var	8	16
	Yok	42	84
Evre	1	4	8
	2	13	26
	3	14	28
	4	19	38
Tümör Lokalizasyonu	Sağ Kolon	19	38
	Sol Kolon	31	62
Histolojik Tip	Papiller	45	90
	Müsinöz	4	8
	Taşlı yüzük hücreli	1	2
Grade	1	33	66
	2	12	24
	3	5	10
Adjuvan Kemoterapi	Almış	31	62
	Almamış	19	38

4.2. Kolon Kanserinde Sağkalım Değerleri

4.2.1. Genel Sağkalım

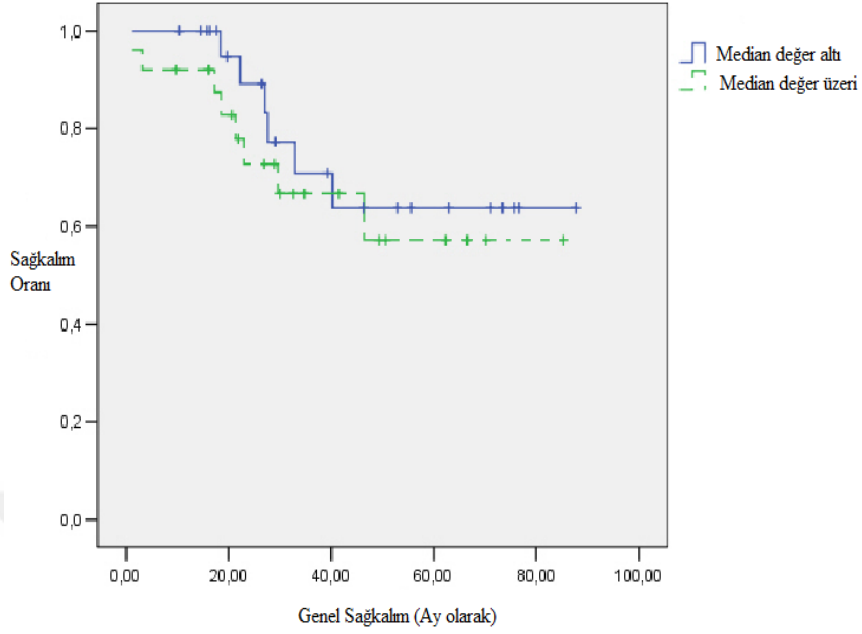
Değerlendirmeye alınan 50 hastadan 14'ü (%28) takip sırasında öldü. Genel sağkalım en az 1.2 ay, en fazla 87.7 ay olarak saptandı. Ortalama genel sağkalım 63.2 ay (%95 CI, 52.9-73.5) olarak bulundu.

4.2.2. Platelet/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 59 ay (%95 CI, 44.5-73.4) iken Platelet/Lenfosit oranı medyan değer altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 66.3 ay (%95 CI, 52.5-80.2) olarak bulundu. İki grup arasında genel sağkalımda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0.5$) (Şekil 1) (Tablo 10).

Tablo 10. Kolon Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım(Ay) (%95 CI)	P değeri
Medyan Değerin Üzeri	25 (50)	59 (44.5-73.4)	0,5
Medyan Değerin Altı	25 (50)	66.3 (52.5-80.2)	



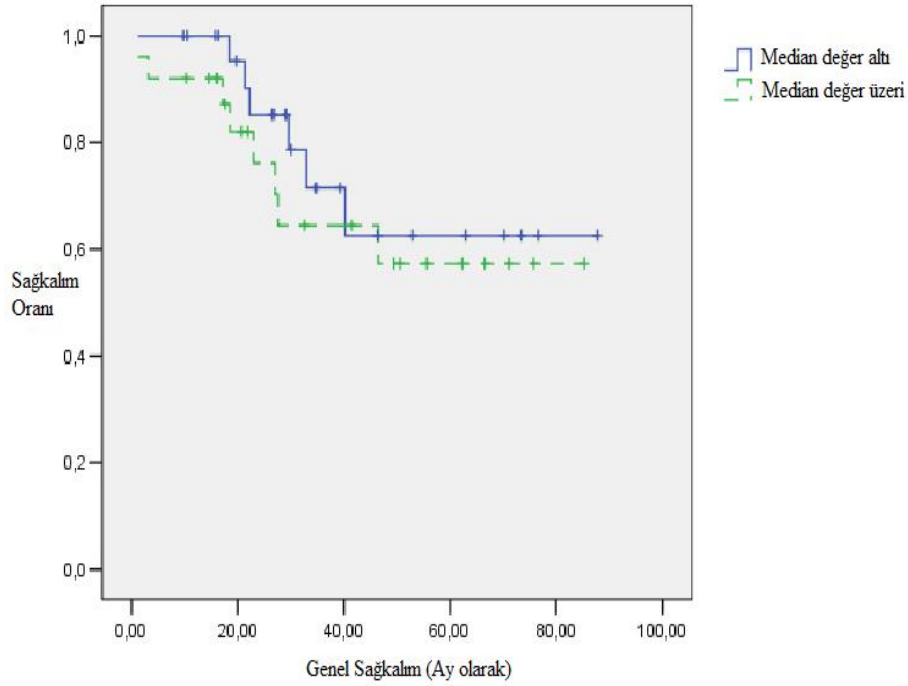
Şekil 1. Kolon Kanserli Hastaların Platelet/Lenfosit Oranına Göre Genel Sağkalım Eğrisi

4.2.4. Nötrofil/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer in üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 58,7 ay (%95 CI, 44.2–73.1) iken Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer in altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 65.8 ay (%95 CI, 51.5-80.1) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,485$) (Şekil 2) (Tablo 11).

Tablo 11. Kolon Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım(Ay) (%95 CI)	P değeri
Medyan Değerin Üzeri	25 (50)	58.7(44.2-73.1)	0,485
Medyan Değerin Altı	25 (50)	65.8 (51.5-80.1)	



Şekil 2. Kolon Kanserli Hastaların Nötrofil/Lenfosit Oranına Göre Genel Sağkalım Eğrisi

4.2.5. Diğer Prognostik Faktörlerin Sağkalım Üzerine Etkisi

Hastalar yaş, cinsiyet, lenf nodu tutulumu, vasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, tümör lokalizasyonu, histolojik tip, grade, adjuvan tedavi durumunun genel sağkalım üzerine etkisi açısından incelendi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalık evresinin genel sağkalıma etkisi incelendiğinde ileri evre hastalarda genel sağkalım istatistiksel açıdan anlamlı olmak üzere daha kısa bulundu.

Çalışmaya dahil edilen kolon kanserli hastalarda prognostik faktörlere göre dağılım ve sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 12).



Tablo 12. Kolon Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlere Göre Dağılım ve Sağkalım Oranları

		Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım(Ay) (%95 CI)	P değeri
Yaş	60 yaş ve üzeri	25 (50)	70.6 (57.9-83.2)	0.086
	60 yaş altı	25 (50)	54 (38.9-69.1)	
Cinsiyet	Kadın	21 (42)	59.5(43.6-75.4)	0.454
	Erkek	29 (58)	56.8 (46.6-67)	
Lenf Nodu Tutulumu	Var	28 (56)	50.5 (39.3-61,9)	0.274
	Yok	22 (44)	68.8 (55-82.9)	
Vasküler İnvazyon	Var	21 (42)	53.4 (37.4-69.4)	0.112
	Yok	29 (58)	69.8(57.6-82)	
Perinöral İnvazyon	Var	8 (16)	52.2 (53.5-76.6)	0.556
	Yok	42 (84)	65 (35.1-69.3)	
Evre	1 - 3	31(62)	79.2(70.3-88.1)	0.0001
	4	19 (38)	29 (20.8-37.3)	
Tümör Lokalizasyonu	Sağ	19 (38)	66.1 (50.5-81.7)	0.629
	Sol	31 (62)	54.5 (43.3-65,8)	
Histolojik Tip	Papiller	45 (90)	64.5(53.7-75.2)	0.08
	Müsinöz	4 (8)	53.3(35.1-71.6)	
	Taşlı yüzük hücreli	1 (2)	21.3(21.3-21.3)	
Grade	1	33 (66)	64.2(51.8-76.6)	0.757
	2-3	17 (34)	61 (44.1-78.0)	
Adjuvan Kemoterapi Durumu	Almış	31 (62)	59.9(47.8-72.1)	0.596
	Almamış	19 (38)	68.6(52.4-84.8)	

4.3. Mide Kanserinde Demografik Özellikler

Mide kanserli 50 hastada medyan yaş 56 iken ortalama yaş 54,1 idi. En genç hasta 30, en yaşlı hasta 70 yaşındaydı. Hastaların 17'si kadın, 33'ü erkek idi.

Değerlendirmeye alınan 50 hastanın 6'sı Evre 1, 18'i Evre 2, 19'u Evre 3, 7'si Evre 4 idi. Histopatolojik tiplerine göre incelendiğinde; hastaların 32'si papiller adenokarsinom, 2'si müsinöz adenokarsinom, 3'sü taşlı yüzük hücreli karsinom, 13'ü ise diffüz tip karsinom tipinde idi.

Tümör 24 hastada küçük kurvaturda, 16 hastada büyük kurvaturda, 1 hastada fundusta, 2 hastada pilorda, 7 hastada ise kardiya da bulunmaktaydı. Histolojik grade açısından değerlendirildiğinde; hastaların 20'si iyi diferansiye (grade 1), 11'i orta diferansiye (grade 2) , 19'u ise kötü diferansiye (grade 3) olarak saptandı.

Lenf nodu tutulumu durumuna bakıldığında; hastaların 38'inde lenf nodu tutulumu mevcut iken 12'sinde lenf nodu tutulumu yoktu. Hastaların 24'ünde vasküler invazyon saptanmamış iken 26'sında vasküler invazyon mevcuttu.

Hastaların 32'sinde perinöral invazyon saptanmamış iken 18'inde perinöral invazyon saptandı. Hastalar adjuvan tedavi alıp almamalarına göre incelendiğinde; 38 hastanın adjuvan tedavi aldığı ancak 12 hastanın adjuvan tedavi almadığı görüldü. Hastaların demografik özellikleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 13).

Çalışmaya dahil edilen mide kanserli hastalar Platelet/Lenfosit oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranı açısından incelendi. Platelet/Lenfosit oranı en az 34.48 iken en fazla 651.1 idi. Ortalama Platelet/Lenfosit oranı 188.7 olarak, medyan değer ise 182.3 olarak bulundu. Nötrofil/Lenfosit oranı en az 0.69 iken en fazla 10 idi. Ortalama Nötrofil/Lenfosit oranı 3.01 olarak, medyan değer ise 2.56 olarak bulundu.

Tablo 13. Mide Kanserinde Demografik Özellikler

		Hasta Sayısı	Yüzde %
Yaş	30-39 Yaş Aralığı	6	12
	40-49 Yaş Aralığı	9	18
	50-59 Yaş Aralığı	16	32
	60-69 Yaş Aralığı	16	32
	70 Yaş	3	6
Cinsiyet	Kadın	17	34
	Erkek	33	66
Lenf Nodu Tutulumu	Var	38	76
	Yok	12	24
Vasküler İnvazyon	Var	26	52
	Yok	24	48
Perinöral İnvazyon	Var	18	16
	Yok	32	84
Evre	1	6	12
	2	18	36
	3	19	38
	4	7	14
Tümör Lokalizasyonu	Küçük Kurvatur	24	48
	Büyük Kurvatur	16	32
	Fundus	1	2
	Pilor	2	4
	Kardiya	7	14
Histolojik Tip	Papiller Adenokarsinom	32	64
	Müsinöz Adenokarsinom	2	4
	Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	3	6
	Diffüz Tip Karsinom	13	26
Grade	1	20	40
	2	11	22
	3	19	38
Adjuvan Kemoterapi	Almış	38	76
	Almamış	12	24

4.4. Mide Kanserinde Sağkalım Değerleri

4.4.1. Genel Sağkalım

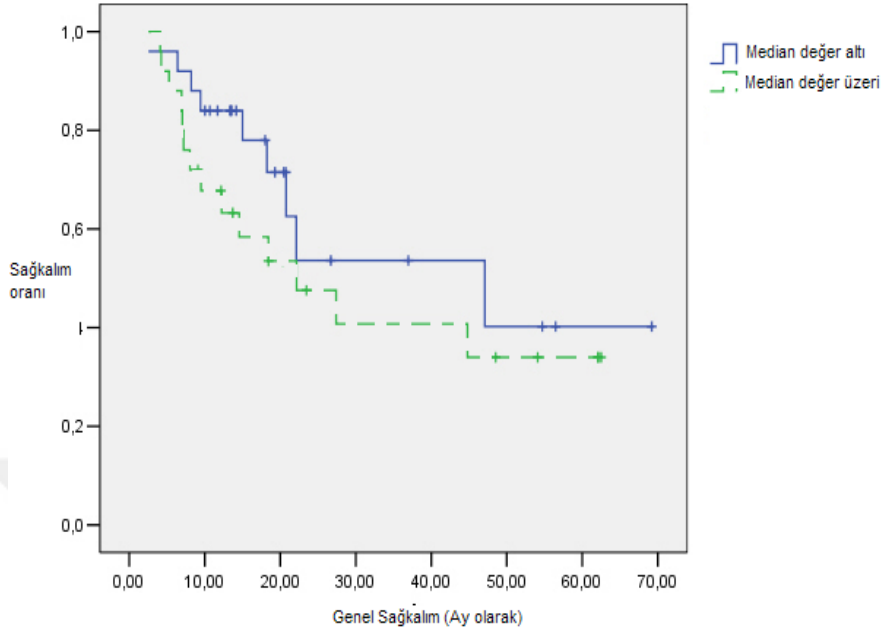
Değerlendirmeye alınan 50 hastadan 23'ü (%46) takip sırasında öldü. Genel sağkalım en az 2.53 ay, en fazla 69.2 ay olarak bulundu. Ortalama genel sağkalım 37.7 ay (%95 CI, 28.9-46.5) olarak bulundu.

4.4.2. Platelet/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 31.7 ay (%95 CI, 21.3-42) iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değer altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 41.1 ay (%95 CI, 27.8-54.4) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,301$) (Şekil 3) (Tablo 14).

Tablo 14. Mide Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet/Lenfosit Oranı	Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım (Ay) (%95 CI)	P değeri
Medyan Değerin Üzeri	25 (50)	31.7 (21.3-42)	0,301
Medyan Değerin Altı	25 (50)	41.1(27.8-54.4)	



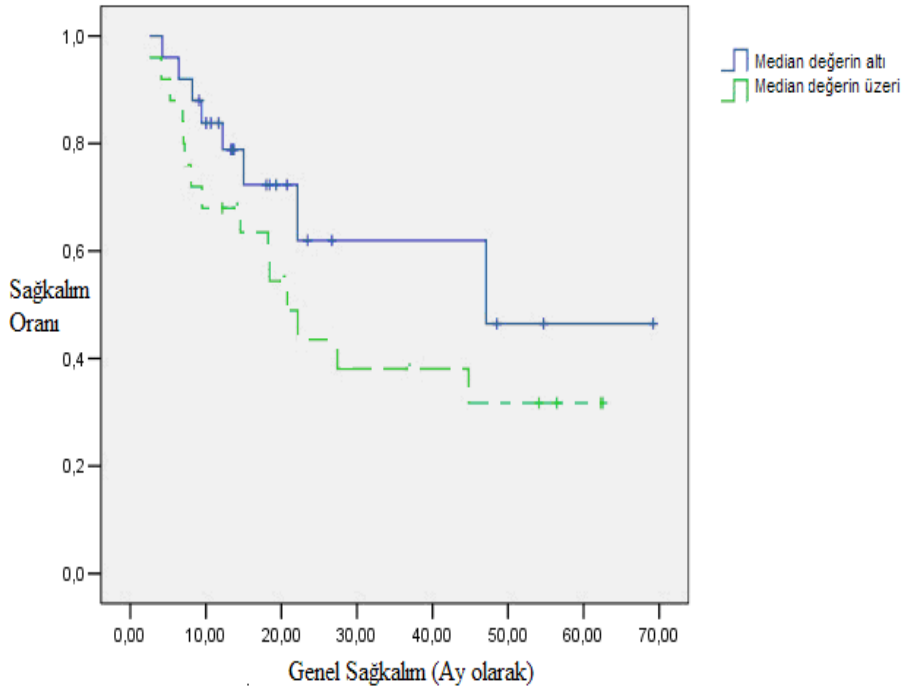
Şekil 3. Mide Kanserli Hastaların Platelet/Lenfosit Oranına Göre Genel Sağkalım Eğrisi

4.4.4. Nötrofil/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer in üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım 30,8 ay (%95 CI,20,9-40,7) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer in altında olan hastalarda ortalama genel sağkalım 44,4 ay (%95 CI,31-57,8) olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,207$) (Şekil 4) (Tablo 15).

Tablo 15. Mide Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi

	Hasta	Genel	P
Nötrofil/Lenfosit Oranı	Sayısı (%)	Sağkalım (Ay) (%95 CI)	değeri
Medyan Değerin Üzeri	25 (50)	30.8 (20.9-40.7)	0,207
Medyan Değerin Altı	25 (50)	44.4 (31-57.8)	



Şekil 4. Mide Kanserli Hastaların Nötrofil/Lenfosit Oranına Göre Genel Sağkalım Eğrisi

4.4.5. Diğer Prognostik Faktörlerin Sağkalım Üzerine Etkisi

Hastalar yaş, cinsiyet, vasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, tümör lokalizasyonu, histolojik tip, grade ve adjuvan tedavi durumunun genel sağkalım üzerine etkisi açısından incelendi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Ancak ileri evre hastalarda ve lenf nodu tutulumu olanlarda genel sağkalım istatistiksel açıdan anlamlı olmak üzere daha kısa bulundu.

Çalışmaya dahil edilen mide kanserli hastalarda prognostik faktörlere göre dağılım ve sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Mide Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlere Göre Dağılım ve Sağkalım Oranları

		Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım (Ay) (%95 CI)	P değeri
Yaş	60 yaş ve üzeri	31 (62)	30.4 (18-42.8)	0.849
	60 yaş altı	19 (38)	38.8 (28.1-49.4)	
Cinsiyet	Kadın	17 (34)	41.6 (28.8-54.3)	0.331
	Erkek	33 (66)	33.8 (23.2-44.5)	
Lenf Nodu Tutulumu	Var	38 (76)	31.7 (21.6-41.8)	0.045
	Yok	12 (24)	49.1 (36.3-61.8)	
Vasküler İnvazyon	Var	26 (52)	27.5 (18.3-36.8)	0.399
	Yok	24 (48)	45.5 (32.4-58.6)	
Perinöral İnvazyon	Var	18 (36)	32.6 (19-46.1)	0.504
	Yok	32 (64)	38.9 (29.1-48.6)	
Evre	1-2	24 (48)	48.2 (36.8-59.6)	0.006
	3-4	26 (52)	22 (12.4-31.5)	
Tümör Lokalizasyonu	Küçük Kurvatur	24 (48)	32.9 (18.7-42.7)	0.836
	Küçük Kurvatur Dışı	26 (52)	36 (25.7-46.3)	
Histolojik Tip	Diğer Histolojik Tipler	37(84)	40.9 (31-50.8)	0.129
	Diffüz Tip	13 (26)	16 (11.9-20)	
Grade	1	20 (40)	42 (30.8-53.2)	0.218
	2	11 (22)	35.9 (17.8-54.1)	
	3	19 (38)	20.6 (14.1-27)	
Adjuvan Tedavi Durumu	Almış	38 (76)	36.2 (26-46.4)	0.67
	Almamış	12 (24)	39.6 (24.3-54.8)	

5.TARTIŞMA

Kolorektal kanserler; kansere bağlı ölümler arasında 2. sıklıkta, mide kanseri ise erkeklerde 2. sırada, kadınlarda ise 4. sırada görülen kanser türüdür. Bu nedenle bu kanserlerin prognozunun öngörülmesi için kullanılan metodlar önemli hale gelmektedir (1,2).

Kolon ve mide kanseri için hastalık evresi, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon, histolojik tip, tümör gradı bilinen prognostik faktörler arasında sayılmaktadır.

Çoğu kanser kronik irritasyon, inflamasyon ve bakteriyel ya da viral enfeksiyonlardan gelişmektedir (132). İmmün sistem ise enfeksiyon ajanları başta olmak üzere; tümörlere ve transplante edilen dokulara karşı yanıt oluşturmaktadır (136). İnflamasyonun öncü hücrelerinden olan nötrofil, protümöral inflamasyonu; immün sistemde önemli rol oynayan lenfosit ise antitümöral immüniteyi temsil etmektedir. Nötrofil/Lenfosit oranı protümöral inflamasyon ile antitümöral immünite arasındaki dengeyi yansıtmaktadır (163). Bu denge Nötrofil/Lenfosit oranı yüksek olan hastalarda rölatif lenfositopeni ve nötrofilik lökositoz nedeniyle protümöral inflamasyon lehine bozulmaktadır. Bu durum hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Ancak bu sonuçlar henüz net olarak ortaya konmamıştır (163,164,165,166).

Kanser prognozunu öngörmede kullanılan bazı skorlama sistemleri vardır. Glaskow Prognostik Skoru; serum albumin konsantrasyonunda düşüklük ve serum c-reaktif protein düzeyindeki artış baz alınarak hesaplanan bir skorlama sistemidir. Kolorektal, mide, özefagus, pankreas ve akciğer kanseri gibi bazı kanser çalışmalarında prognostik faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (167). Nötrofil/Lenfosit oranı Glasgow Prognostik Skoru'na göre daha değişken bir parametredir. Bu nedenle hastanın inflamatuvar durumundaki akut değişiklikleri Glaskow Prognostik Skoru'na göre daha iyi yansıtabilir (163).

Nötrofili ve rölatif lenfositopeni gibi beyaz küre sayısındaki değişiklikler ile sistemik inflamatuvar cevabın ilişkili olduğu bildirilmektedir (168,169). Dolaşımdaki lökositlerin sayısı ile metastaz gelişme sıklığı arasında korelasyon olabileceği ileri sürülmektedir. Bu durum; hastaların prognozu ile nötrofil ve lenfosit oranları

arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine yönelik çalışmaları gündeme getirmiştir (170,171). Bazı çalışmalarda tümör stromasında nötrofil varlığının daha kötü prognozu, lenfosit infiltrasyonunun ise daha iyi prognozu gösterdiği bildirilmiştir (172-176).

Tümör ve platelet sayısı arasındaki ilişki henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bazı proinflamatuvar mediatörlerin megakaryosit proliferasyonunu stimüle ettiği bilinmektedir (177). Bazı kolorektal kanser çalışmalarında rölatif trombositoz ile düşük genel sağkalım oranları bildirilmiştir. Bu ilişki; tümör nedeniyle oluşan sistemik inflamasyona bağlı olarak platelet sayısındaki artış ile açıklanabilir (163). Tedavi öncesi yüksek Platelet/Lenfosit oranının over kanseri ve pankreas kanseri gibi bazı kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,15).

Bizim çalışmamızda kolon kanserli, Platelet/Lenfosit oranı yüksek olan hastalarda genel sağkalım (59 aya karşılık 66.3 ay) daha düşük bulunmuştur. Ancak bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Kwon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kolorektal kanserli hastalarda Platelet/Lenfosit oranı düşük grupta 5 yıllık sağkalım %80.6, orta grupta %59, yüksek grupta ise %53.9 (p=0.001) olarak bildirilmiştir (163). Ying ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada Platelet/Lenfosit oranı yüksek olan hastalarda 5 yıllık sağkalım ve hastalısız sağkalımın anlamlı bir şekilde azaldığı rapor edilmiştir (178). 243 metastatik kolorektal kanserli hastadan oluşan farklı bir çalışmada da Platelet/Lenfosit oranının genel sağkalım açısından kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (179).

Çalışmamızda mide kanserli hastalarda da; Platelet/Lenfosit oranı yüksek olan grupta genel sağkalım (31.7 aya karşılık 41.1 ay) daha düşük bulunmuştur. Ancak bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Hsu ve arkadaşlarının 1030 mide kanserli hastada yaptığı çalışmada ise Platelet/Lenfosit oranı yüksek olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalımlar sırasıyla %59 ve %53 olarak, düşük olan hastalarda sırasıyla %75 ve %64.1 olarak bulunmuştur (p<0.001) (180). Lee ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yüksek Platelet/Lenfosit oranının genel sağkalım ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişkisi bulunamamıştır (181).

Platelet/Lenfosit oranı kolon ve mide kanserli hastalarda prognozu öngörmede kullanılabilen bir tetkik olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak genel

sağkalım ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır. Bu durumun bir sebebi olarak; Platelet/Lenfosit oranının prognoza etkisini belirlemede kullanılan cut-off değerinin yapılan çalışmalara göre farklılık göstermesi düşünülebilir. Çalışmamızda cut-off değeri olarak medyan değer kullanılmıştır. Ancak optimum değer belirlenmesi için çok sayıda, geniş çaplı araştırmaya ihtiyaç vardır. Çalışmalara dahil edilen hastaların hastalık evrelerinin farklı olması, coğrafi bölge ve ırk farklılıkları da çalışmalar arasındaki heterojenite de etkili olmuş olabilir. Tümör nedeniyle oluşan sistemik inflamasyona bağlı olarak platelet sayısı artabilir. Platelet agregasyonu ve degranulasyonu nedeniyle platelet kaynaklı proanjiojenik mediatörler ortama salınır. Bu mediatörler tümör mikrovaskülaritesini artırarak tümör büyümesine neden olurlar (182). Platelet/Lenfosit oranı tümör büyümesinin klinik yansıması olarak hastalık prognozu için yol gösterici olabilir.

Sistemik inflamatuvar yanıt için diğer bir belirteç olan Nötrofil/Lenfosit oranının tedavi öncesinde yüksek olması kötü prognoz ile ilişkili olabilir. Bu oranın; birçok kanser çeşidini içeren büyük kohort çalışmalarında sağkalımı değerlendirmede kullanılabileceği ve prognostik değer taşıyabileceği bildirilmektedir. Bazı kolorektal kanser çalışmalarda; Nötrofil/Lenfosit oranının güçlü bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (164,165,166). Ancak aksi yönde çalışmalar da mevcuttur (8,183).

Bizim çalışmamızda kolon kanserli, Nötrofil/Lenfosit oranı yüksek olan hastalarda genel sağkalım (58.7 aya karşılık 65.8 ay) daha düşük bulunmuştur. Ancak bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Kwon ve arkadaşlarının yaptığı 200 kolorektal kanserli hastayı içeren diğer bir çalışmada tek değişkenli analizde 5 yıllık sağkalım; Nötrofil/Lenfosit oranı yüksek olan hastalarda %74.8, düşük olan hastalarda ise %43.5 ($p=0.002$) olarak bulunmuş ancak çok değişkenli analizde iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (163). 674 kolorektal kanserli hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada da artmış Nötrofil / Lenfosit oranına sahip olan hastalarda kanser spesifik sağkalım daha düşük olarak bildirilmiştir (184). 205 kolorektal kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada da hastaliksız sağkalım yüksek Nötrofil/Lenfosit oranı olan hastalarda daha düşük olarak bildirilmiştir (178). Çalışmamızda mide kanserli hastalarda ise Nötrofil/Lenfosit oranı yüksek olan grupta genel sağkalım (30.8 aya karşılık 44.4 ay)

daha düşük bulunmuştur. Ancak bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Hsu ve arkadaşlarının 1030 mide kanserli hastada yaptığı başka bir çalışmada Nötrofil/Lenfosit oranı yüksek olan hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalımlar sırasıyla %55 ve % 47,2 olarak, düşük olan hastalarda sırasıyla %71 ve %64 olarak bildirilmiştir (p<0.001) (180). Lee ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise yüksek Nötrofil/Lenfosit oranı genel sağkalım için kötü prognostik faktör olarak bildirilmişken, hastalısız sağkalımda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (181). Aldemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise erken evre mide kanserinde yüksek Nötrofil/Lenfosit oranının genel sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır. Ancak ileri evre mide kanserlerinde yüksek Nötrofil/Lenfosit oranının genel sağkalım üzerine kötü prognostik etkisi olduğu bildirilmiştir (183).

Nötrofil/Lenfosit oranı da tıpkı Platelet/Lenfosit oranı gibi kolon ve mide kanserli hastalarda prognozu öngörmeye kullanılabilir. Ancak literatürde prognoz üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir. Bunun sebebi; çalışmalarda Nötrofil/Lenfosit oranı için farklı cut-off değerlerinin kullanılması olabilir. Bununla birlikte; coğrafi bölge, ırk ve hastalık evrelerinin farklı olması da çalışma sonuçlarında farklılığa yol açmış olabilir. Nötrofiller VEGF salınımından büyük oranda sorumlu olan hücrelerdir. VEGF anjiogenik etkisi ile tümör büyümesinde tamamlayıcı rol oynamaktadır. Diğer yandan lenfositopeni nedeniyle Nötrofil/Lenfosit oranı artan hastalarda tümöre karşı oluşan immun yanıt azalmıştır. Böylece bu hastalarda daha kötü prognoz ve artmış nüks görülebilir (181). Bu açıdan bakıldığında Nötrofil/Lenfosit oranı prognozu belirlemede kullanılabilecek bir belirteç olabilir.

Çalışmamızda; yüksek preoperatif Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet/Lenfosit oranının opere edilen kolon ve mide kanserli hastalarda genel sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür. Ancak bu sonuç; özellikle çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına bağlı olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır. Retrospektif ve hasta sayısının yetersiz olması çalışmamızı kısıtlayan temel faktörlerdir. Ayrıca nötrofil sebeplerinden birisi olan sigara içimi bilgisine ulaşamaması ve hastalardan gün içerisinde aynı saatlerde kan alınmamış olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Cerrahi tedavi alan tüm hastalarda preoperatif dönemde tam kan sayımı tetkiki rutin olarak çalışılmaktadır. Ayrıca poliklinik kontrollerinde kolaylıkla istenebilmektedir. Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet/Lenfosit oranı kolay elde edilebilir ve ucuz bir tetkik olan tam kan sayımı içerisinde rahatlıkla değerlendirilebilen bir tetkiktir. Rutin görüntüleme tetkikleri ile hastanın değerlendirilmesi öncesinde klinisyene ek prognostik bilgi sağlayabilir.

İnflamasyonun kanser patogenezindeki rolünü yansıtan bu oranlar; kolon ve mide kanserli hastaların prognozunu öngörmeye kullanılabilir. Ancak klinik kullanıma girmesi için örneklem büyüklüğü yeterli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇLAR

1. Opere olmuş kolon kanserli hastalarda genel sağkalım 63.2 ay (%95 CI, 52.9-73.5), opere olmuş mide kanserli hastalarda genel sağkalım 37.7 ay (%95 CI, 28.9-46.5) olarak bulundu.

2. Opere olmuş kolon kanserli hastalarda tek değişkenli analizde Platelet/Lenfosit oranı yüksek olan grupta genel sağkalım 59 ay (%95 CI, 44.5-73.4) olarak; düşük olan grupta ise genel sağkalım 66.3 ay (%95 CI, 52.5-80.2) olarak bulundu. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

4. Opere olmuş mide kanserli hastalarda tek değişkenli analizde Platelet/Lenfosit oranı yüksek olan grupta genel sağkalım 31.7 ay (%95 CI, 21.3-42) olarak; düşük olan grupta ise genel sağkalım 41.1 ay (%95 CI,27.8-54.4) olarak bulundu. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

5. Opere olmuş kolon kanserli hastalarda tek değişkenli analizde Nötrofil/Lenfosit oranı yüksek olan grupta genel sağkalım 58.7 ay (%95 CI, 44.2–73.1) olarak; düşük olan grupta ise genel sağkalım 65.8 ay (%95 CI, 51.5-80.1) olarak bulundu. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

6. Opere olmuş mide kanserli hastalarda tek değişkenli analizde Nötrofil/Lenfosit oranı yüksek olan grupta genel sağkalım 30.8 ay (%95 CI,20.9-40.7) olarak; düşük olan grupta ise genel sağkalım 44.4 ay (%95 CI,31-57.8) olarak bulundu. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

7. Bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. 2010;19(8): 1893-907.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2): 69-90.
3. National Cancer Institute. SEER program database 2005-2011. [İnternet]. [22.11.2015 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: [seer.cancer.gov/ csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=6&pageSEL=sect_06_table.13.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=6&pageSEL=sect_06_table.13.html), seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=6&pageSEL=sect_06_table.14.html
4. National Cancer Institute. SEER program database 2005-2011. [İnternet]. [22.11.2015 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=24&pageSEL=sect_24_table.08.html
5. Song KY, Park SM, Kim SN, et al. The role of surgery in the treatment of recurrent gastric cancer. *Am J Surg*. 2008;196: 19-22.
6. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell*. 2010;140:883–899.
7. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13: 499-503.

8. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(4): 695–9.
9. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14: 864-9.
10. Négrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol*. 2002;13: 1460-8.
11. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer*. 2005; 93: 273-8.
12. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 1950-8.
13. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012; 23: 265-73.
14. Bozkurt N, Yuce K, Basaran M et al. Correlation of platelet count with second-look laparotomy results and disease progression in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2004; 103: 82–85.

15. R.A. Smith, L. Bosonnet, M. Raraty, et al. Preoperative platelet–lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2009; 197: 466–472.
16. Sağlık Bakanlığı Kanserele savaş Dairesi Başkanlığı. Türkiye’de Kansere Kontrolü [İnternet]. 2009. [25.10.2015 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: http://onkofar.com/vImages/pdfler/2009_Turkiyedekanserkontrolu.pdf
17. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu. 2013-2018 Ulusal Kansere Kontrol Programı Kolorektal Kansere Epidemiyoloji ve İnsidans. [İnternet]. 2013.[25.10.2015 tarihinde erişildi].Erişim adresi: http://www.iccpportal.org/sites/default/files/plans/Ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf
18. Lichtman SM. Therapy insight: Therapeutic challenges in the treatment of elderly cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006; 3: 86.
19. Hardy RG, Meltzer SJ, Jankowski JA. ABC of colorectal cancer. Molecular basis for risk factors. *BMJ.* 2000;7265: 886-889.
20. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ.* 2000; 7264: 805-808.
21. Finlay A M, Uptodate,[İnternet].2015, [son güncelleme ekim 2015, 22.11.2015 tarihinde erişildi]. Erişim adresi:www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors
22. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694.

23. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1982.
24. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 560.
25. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996; 25: 793.
26. Soyuturk M. Risk temelli tarama önerileri ve cerrahi yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics.* 2013;6(3): 14-9.
27. Akkoca A, Yanik S, Ozer C. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(9): 2828-2835.
28. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1991; 34: 794.
29. Stotland BR, Siegelman ES, Morris JB, Kochman ML. Preoperative and postoperative imaging for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997; 11: 635.
30. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotty A. Colon and rectum. *Cancer Staging Manual.* 7th ed. Chicago: Springer; 2010. p.143-64.
31. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed a secondary survey of intergroup trial INT- 0089. *J Clin Oncol.* 2003; 21(15):291 2-9.

32. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguci H, Ishiguro M, Miyoshi M, Kajiwaraya Y et al. Extramural Cancer Deposits Without Nodal Structure in Colorectal Cancer: Optimal Categorization for Prognostic Staging. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127(2):287-94.
33. National Cancer Institute's SEER database. www.cancer.org [Internet]. 2014. [son güncelleme ekim 2015, 22.11.2015 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-survival-rates>.
34. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7): 979-94.
35. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, USA. Lippincott Williams & Wilkins. 2011. p.1084-1141.
36. Kopetz S, Freitas D, Calabrich AF, Hoff PM. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Oncology.* 2008; 22(3):260-70.
37. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2008;134(5): 1296-310.
38. Chang J, Rodriguez-Bigas M, Skibber J, Moyer V. Lymph Node Evaluation and Survival after curative resection of colon cancer: Systematic Review. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 433-41.
39. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8706-12.

40. Tepper JE, O'Connell M, et al. Adjuvant Therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex and local control-Final report of intergroup 0114. American society of clinical oncology.2002; 20(7): 1744-50.
41. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma incidence and prognostic significance. Cancer. 1988;61(5): 1018-23.
42. Uyanık Ö. Kolorektal Kanserde Prognostik Faktörler. Türkiye Klinikleri J Med Oncol. 2013;6(3): 20-5.
43. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology. 2005;47(2): 141-6.
44. Washington MK, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinomas of the colon and rectum. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(7): 1182-93.
45. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. Cancer. 1983;52 (7): 1317-29.
46. Messerini L, Palomba A, Zampi G. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 1995;38(11): 1189-92.
47. de Bruïne AP, Wiggers T, Beek C, Volovics A, von Meyenfeldt M, Arends JW, et al. Endocrine cells in colorectal adenocarcinomas: incidence, hormone profile and prognostic relevance. Int. J.Cancer. 1993; 54(5): 765-71.

48. Jessurun J, Romero-Guadarrama M, Manivel JC. Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol.* 1999;30(7): 843-8.
49. Eklöf V, Wikberg ML, Edin S, Dahlin AM, Jonsson BA, Oberg A, et al. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(10):21 53-63.
50. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2008;26(3): 374-9.
51. Phipps AI, Buchanan DD, Makar KW, Win AK, Baron JA, Lindor NM, et al. KRAS-mutation status in relation to colorectal cancer survival: the joint impact of correlated tumour markers. *Br J Cancer.* 2013;108(8):1757-64.
52. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol.* 2008;26.
53. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery.* 2000;127 (4): 370-6
54. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Annals of Oncology.* 2009;20: 985–992.

55. Hang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD. Practice parameters for the management of colon cancer (Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons). *Dis Colon Rectum*. 2012;55(8): 831-43.
56. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617): 1007-16.
57. Ku G, Tan IB, Yau T, Boku N, Laohaviniij S, Cheng AL, et al. Management of colon cancer: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2012. *Lancet Oncol*. 2012; 13(11): 470-81.
58. Ruers T, van Coevorden F, Pierie J et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): interim results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4012.
59. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol*. 2004; 22(16): 3277-83.
60. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:1731-40.
61. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet*. 1995;345:939-44.

62. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2696–704.
63. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3109–16.
64. Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2198–204.
65. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. First efficacy findings from a randomised phase III trial of capecitabine + oxaliplatin versus bolus 5FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). *Eur J Cancer*. 2009; 7.
66. Cunningham D, Atkin W, Lenz H-J et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010; 375: 1030–47.
67. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3456–61.
68. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol*. 2009; 20: 674–80.
69. Cunningham D, Starling N. Adjuvant chemotherapy of colorectal cancer. *Lancet*. 2007;370:1980–81.

70. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. Proc ASCO Meeting Abstracts. 2009; 27
71. Addition of Erbitux to Chemotherapy Does Not Provide Benefit in Stage III Colon Cancer. [Internet].2015.[25.10.2015 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://news.cancerconnect.com/addition-erbitux-chemotherapy-does-not-provide-benefit-stage-iii-colon-cancer>.
72. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004; 22:229–37.
73. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350: 2335–42.
74. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;351:337 45.
75. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360:1408–17.
76. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009; 27: 663–71.
77. Siena S, Cassidy J, Tabernero J et al. Randomized phase III study of panitumumab(p Mab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line

treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. Gastrointestinal Symposium. 2010; 283.

78. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res.* 2009;3(1):29-32.

79. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(4): 259-67.

80. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12(3): 354-62.

81. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;325 (16): 1127-31.

82. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(11): 784-9.

83. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994;61.p. 1-241.

84. Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, de Mesquita HB, Jenab M, Duell EJ, Agudo A, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: A reanalysis of the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer.* 2012; 131(12):2721–2975

85. Yalcin S. Nutrition and gastric cancer in Turkey. *Nutr Cancer*. 2009;61(6):900-2.
86. Gumus M. Mide kanseri etyoloji ve epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol. Special Topics* 2012;5(3):1-5
87. Memik F, Gulden M, Nak SG, Dolar E, Oztürk M, Karaaslan Y, et al. The epidemiology of gastrointestinal cancer in Turkey: a review of our accumulated experience. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1996;15(2-4):209-13.
88. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control*. 2000;11(4):363-71.
89. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007;120(1):128-32.
90. McCready DR, Clark L, Cohen MM. Cigarette smoking reduces human gastric luminal prostaglandin E2. *Gut*. 1985;26(11):1192-6.
91. Icli F, Akbulut H, Yalcin B, Ozdemir F, Isikdogan A, Hayran M, et al. Education, economic status and other risk factors in gastric cancer: "a case-control study of Turkish Oncology Group". *Med Oncol*. 2011;28(1):112-20.
92. Krstev S, Dosemeci M, Lissowska J, Chow WH, Zatonski W, Ward MH. Occupation and risk of stomach cancer in Poland. *Occup Environ Med*. 2005;62(5):318-24.

93. Straif K, Keil U, Taeger D, Holthenrich D, Sun Y, Bungers M, et al. Exposure to nitrosamines, carbon black, asbestos and talc and mortality from stomach, lung and laryngeal cancer in a cohort of rubber workers. *Am J Epidemiol.* 2000;152(4):297-306.
94. Santibanez M, Alguacil J, de la Hera MG, Navarrete-Munoz EM, Llorca J, Aragonés N, et al. Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup Environ Med.* 2012;69(4):268-75.
95. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(2):237-42.
96. Sereno M, Aguayo C, Guillén Ponce C, Gómez-Raposo C, Zambrana F, Gómez-López M, et al. Gastric tumours in hereditary cancer syndromes: clinical features, molecular biology and strategies for prevention. *Clin Transl Oncol.* 2011;13(9):599-610.
97. Aird I, Bentall H, Roberts JA. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood group. *Br Med J.* 1953;1(4814):799-801.
98. Yamazaki H, Oshima A, Murakami R, Endoh S, Ubukata T. A long-term follow-up study of patients with gastric cancer detected by mass screening. *Cancer.* 1989;63(4):613-7.
99. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):279-87.
100. Türken O. Mide Kanserinde Tanı ve Tarama Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol.* 2012;5(3):6-10

101. Tsubono Y, Hisamichi S. Screening for gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. 2000;3(1): 9-18.
102. Oshima A, Hirata N, Ubukata T, Umeda K, Fujimoto I. Evaluation of a mass screening program for stomach cancer with a case-control study design. *Int J Cancer*. 1986;38(6): 829-33.
103. Fukao A, Tsubono Y, Tsuji I, Hisamichi S, Sugahara N, Takano A. The evaluation of screening for gastric cancer in Myagi Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 1995;60(1): 45-8.
104. Catalano V, Labianca L. Gastric cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009; 71: 127–164.
105. Lauren P. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Scand. J. Gastroenterol*. 1991; 180:160-4.
106. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric Carcinoma. *N. Eng J Med*. 2005; 333: 32-41.
107. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. clinical classification. *Jpn J Surg*. 1981;11: 127-139.
108. Leonard L. Gunderson, Joel E. Teper. *Clinical Radiation Oncology, Second Edition*, 2007, Elsevier.
109. Wanebo, HJ, Kennedy, BJ, Chmiel J, et al. Cancer of The Stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993; 218(5): 583 – 592.

110. Bektas M, Bhutani MS. Gastrointestinal sistem kanserlerinin evrelemesinde endoskopik ultrasonografi. *Endoskopi*. 2010;18(3):74-80.
111. Shah M, Yeung HW, Trocola D, et al. The characteristics and utility of FDG-PET scans in patients with localized gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007;1:2-8.
112. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, et al. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 1996;91: 49-54.
113. American joint commimittee on cancer staging manual, 7th.Edge SB, Compton CC, et al. Springer, New York.2010.p.117.
114. Park JM, Ryu WS, Kim JH, et al. Prognostic Factors For Advanced Gastric Cancer: Stage-Stratified Analysis Of Patients Who Underwent Curative Resection. *Cancer Res Treat*. 2006; 38(1): 13-18.
115. National Cancer Institute. SEER program database 2005-2011.[İnternet]. [22.11.2015 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=24&pageSEL=sect_24_table.08.html.
116. Maehara Y, Oshiro T, Baba H, Ohno S, Kohroe S, Sugimachi K. Lymphatic invasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. *Surgery*. 1995;117: 380-385.
117. Shen KH, Wu CW, Lo SS, Hsieh MC, Hsia CY, Chiang SC, Lui WY. Factors corraleted with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer; *Am j gastroeneterol*. 1999; 94:104-108.

118. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999;79: 1522-1530.
119. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, et al. Clinicopathologic Characteristics and Prognostic Factors in 10,783 Patients With Gastric Cancer. *Gastric Cancer*. 1998; 1:125–33.
120. Michelassi F, Takanishi DM, Pantolome D, Hart J. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery*. 1994;116(4):804–809.
121. Bunt AM, Hogendoorn PC, van de Velde CJ, et al. Lymph node staging standards in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13: 2309-16.
122. Nakane Y, Okamura S, Akehira K, et al. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer*. 1994;73: 2703-8.
123. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001; 1092-1126.
124. McCloskey SA, Yang GY. Benefits and challenges of radiation therapy in gastric cancer: techniques for improving outcomes. *Gastrointest Cancer Res*. 2009;3: 15-19.

125. Botterweck A, Van den Brandt P, Goldbohm R. Vitamins carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: results from a prospective study after 6,3 years of follow-up. *Cancer*. 2002;88: 737-748.
126. Swan R, Miner TJ. Current Role Of Surgical Therapy in Gastric Cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(3): 372-379.
127. Jeurnink SM, Casper HJ, Steyerberg EW et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterology*. 2007; 7: 18–22.
128. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725.
129. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2903.
130. Liang Z, Zeng X, Gao J, et al. Analysis of EGFR, HER2, and TOP2A gene status and chromosomal polysomy in gastric adenocarcinoma from Chinese patients. *BMC Cancer*. 2008; 8: 363.
131. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. TOGA Trial Investigators. *Lancet*. 2010;376(9742):687.
132. Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BB, Konya V, Gucun M, Seker M, Gumus M. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment. *Med Oncol*. 2010; 27: 1060-5.

133. Hussein MR, Ahmed RA. Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrates in the non-tumorigenic, pre-tumorigenic and tumorigenic keratinocytic hyperproliferative lesions of the skin. *Cancer Biol Ther.* 2005; 4: 819-21.
134. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4: 71-78.
135. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2003; 89: 1028-30.
136. Guc D. Kanserde İmmün Yanıt. *Turkiye Klinikleri J Hem Oncol.* 2009;2(1): 74-8.
137. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(4): 263-74.
138. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004;21(2): 137-48.
139. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3(11): 991-8.
140. Buckland J. Tumour Immunology. *Nature Reviews Cancer.* 2002; 2;813.
141. Smyth MJ, Crowe NY, Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H, Godfrey DI. NKT cells-conductors of tumor immunity? *Curr Opin Immunol.* 2002;14(2): 165-71.

142. Xu X, Fu XY, Plate J, Chong AS. IFN-gamma induces cell growth inhibition by Fas-mediated apoptosis: requirement of STAT1 protein for up-regulation of Fas and FasL expression. *Cancer Res.* 1998; 58(13): 2832-7.
143. Luster AD, Leder P. IP-10, a -C-X-C- chemokine, elicits apotent thymus-dependent anti-tumor response in vivo. *J Exp Med.* 1993;178(3): 1057-65.
144. Gao Y, Yang W, Pan M, Scully E, Girardi M, Augenlicht LH, et al. Gamma delta T cells provide an early source of interferon gamma in tumor immunity. *J Exp Med* 2003;198(3):433-42.
145. Dunn GP, Bruce AT, Sheehan KC, Shankaran V, Uppaluri R, Bui JD, et al. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat Immunol.* 2005;6(7): 722-9.
146. Yu P, Fu YX. Tumor-infiltrating T lymphocytes: friends or foes? *Lab Invest.* 2006;86(3): 231 -45.
147. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(11): 836-48.
148. Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol.* 2002;3(11): 999-1005.
149. Mantovani A, Romero P, Palucka AK, Marincola FM. Tumour immunity: effector response to tumour and role of the micro environment. *Lancet* 2008; 371(9614):771-83.
150. Whiteside TL. 22. Immune responses to malignancies. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2): 677-86.

151. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(10): 15-27.
152. Lee CC, Liu KJ, Huang TS. Tumor-Associated Macrophage: Its role in tumor angiogenesis. *J Cancer Mol.* 2006;2(4):135-40.
153. Kusmartsev S, Gabrilovich DI. Role of immature myeloid cells in mechanisms of immune evasion in cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2006;55(3): 237-45.
154. Otsuji M, Kimura Y, Aoe T, Okamoto Y, Saito T. Oxidative stress by tumor-derived macrophages suppresses the expression of CD3 zeta chain of T-cell receptor complex and antigen-specific T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93(23): 19-24.
155. D.C. McMillan, An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(3):257–262
156. D.C. McMillan Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; (12)3: 223–226.
157. Bishara S, Griffin M, Cargill A et al. Pretreatment white blood cell subtypes as prognostic indicators in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138: 71–75.
158. den Ouden M, Ubachs JM, Stoot JE, van Wersch JW. Whole blood cell counts and leucocyte differentials in patients with benign or malignant ovarian tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 72: 73–77.

159. Kaplan KL, Broekman MJ, Chernoff A, Lesznik GR, Drillings M. Platelet alpha-granule proteins: studies on release and subcellular localization. *Blood*. 1979;53: 604-18.
160. Dubernard V, Arbeille BB, Lemesle MB, Legrand C. Evidence for an alpha-granular pool of the cytoskeletal protein alpha-actinin in human platelets that redistributes with the adhesive glycoprotein thrombospondin-1 during the exocytotic process. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17: 2293-305.
161. Qian X, Tuszynski GP. Expression of thrombospondin-1 in cancer: a role in tumor progression. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1996;212: 199-207.
162. Li AJ, Madden AC, Cass I et al. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;92: 211–214.
163. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ, Lee JH. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer, *Biomarkers*, 2012; 17: 3, 216-222.
164. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005; 91: 181–184.
165. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34: 55–60.

166. Ding PR, An X, Zhang RX, Fang YJ, Li LR, Chen G, Wu XJ, Lu ZH, Lin JZ, Kong LH, Wan DS, Pan ZZ. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2010; 25: 1427–1433.
167. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. The Glasgow Prognostic Score, an inflammation based prognostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2013; 13: 52.
168. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine.* 1999;340(6):448–54.
169. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske Lekarske Listy.* 2001;102(1):5–14.
170. Klintrup K, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *European Journal of Cancer.* 2005; 41(17): 2645–2654.
171. Murphy, John, et al. "The inflammatory response within Dukes' B colorectal cancers: implications for progression of micrometastases and patient survival." *The American journal of gastroenterology.* 2000;95(12): 3607-3614.
172. Schwaller J, Schneider P, Mhawech-Fauceglia P, McKee T, Myit S, et al. Neutrophil-derived APRIL concentrated in tumor lesions by proteoglycans correlates with human B-cell lymphoma aggressiveness. *Blood.* 2007;109: 331-338.
173. Schumacher D, Strilic B, Sivaraj KK, Wettschureck N, Offermanns S. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell.* 2013; 24: 130–137.

174. Zhou SL, Dai Z, Zhou ZJ, Wang XY, Yang GH, et al. Overexpression of CXCL5 mediates neutrophil infiltration and indicates poor prognosis for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2012; 56: 2242–2254.

175. Schwarz EC, Qu B, Hoth M. Calcium, cancer and killing: the role of calcium in killing cancer cells by cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1833: 1603–1611.

176. Lee S, Margolin K. Tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2012; 14: 468–474.

177. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou AV, Pappa CA, Coulocheri SA, Kyriakou DS. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol*. 2003; 26: 135–140.

178. Ying H.-Q., Deng Q.-W. He B.-S., Pan Y.-Q., Wang F., Sun H.-L., Chen J. Et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med Oncol* 2014; 31: 305.

179. He W., Yin C., et al. Neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*. 2013; 30: 439.

180. Hsu, Jun-Te, et al. Prognostic value of the preoperative neutrophil to lymphocyte ratio in resectable gastric cancer. *Medicine*. 2015; 94(39):1589.

181. Lee S. et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC cancer*. 2013; 13: 350.
182. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost*. 2004; 30: 95–108.
183. Aldemir MN, Turkeli M, Simsek M, Yildirim N, Bilen Y, Yetimoglu H, Bilici M, Tekin SB. Prognostic value of baseline neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in local and advanced gastric cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(14):5933-7.
184. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Noda E, Ohtani H, Nishiguchi Y And Hirakawa K. A High Preoperative Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Is Associated With Poor Survival In Patients With Colorectal Cancer. *Anticancer Research*. 2013; 33: 3291-3294.