



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**NÖTROFİL / LENFOSİT ORANININ
KOLOREKTAL KANSER PROGNOZUNDA
PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. UĞUR AÇIKALIN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ahmet Ender DEMİRKIRAN

AYDIN 2013

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**NÖTROFİL / LENFOSİT ORANININ
KOLOREKTAL KANSER PROGNOZUNDA
PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. UĞUR AÇIKALIN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ahmet Ender DEMİRKIRAN

AYDIN 2013

Tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet Ender DEMİRKIRAN,
Kliniğimizin değerli Öğretim Üyeleri,
Çalışma arkadaşlarım,
Özverisiyle güç bulduğum sevgilim, yoldaşım, eşim Emel,
Taylan ve Benan' ıma

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CRP	: C-reaktif protein
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
KRK	: Kolorektal kanser
SCFA	: Kısa zincirli yağ asitleri
GİS	: Gastrointestinal sistem
LOH	: Heterozigozite kaybı
MSI	: Mikrosatellit kararsızlığı
K-RAS	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
HNPCC	: Herediter non polipozis kolorektal kanser
FAP	: Ailesel adenomatöz polipozis
APC	: Adenomatöz polipozis koli
DCC	: Deleted in colorectal carcinoma
DALM	: Öncü lezyonla ilişkili displazi
MMR	: Mismatch tamir genleri
ER	: Östrojen reseptörü
hCG	: Human chorionic gonadotropin
PCR	: Polimerase chain reaction
AJCC	: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
UICC	: Uluslararası Kanser Birliği
MAC	: Modifiye Astler-Coller
CEA	: Karsinoembriyjenik antijen
LAK	: Lenfokin ile aktive olan öldürücü hücreler
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
STD	: Standart Sapma
TGF	: Transforming growth factor
G-CSF	: Granulocyte colony-stimulating factor
TNF	: Tumor necrosis factor
PLO	: Platelet lanfosit oranı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kolon ve Rektum Anatomisi	3
2.2. Kolon ve Rektum Histolojisi	7
2.2.1. Kolon Histolojisi	7
2.2.2. Rektum Histolojisi	8
2.3. Kolon ve Rektum Fizyolojisi	9
2.3.1. Gıdaların Kullanılması.....	9
2.3.2. Kolon Florası	9
2.3.3. Fermentasyon.....	9
2.3.4. Kısa Zincirli Yağ Asitleri	10
2.3.5. Üre Döngüsü	10
2.3.6. Emilim	11
2.3.7. Salgılama	11
2.3.8. Dışkılama	12
2.4. Kolorektal Kanser Etyolojisi.....	12
2.4.1. Yaş	12
2.4.2. Aile Öyküsü	12
2.4.3. Kolorektal Polipler	13
2.4.4. Genetik	13
2.4.5. Diyet	15
2.4.6. İnflamatuar Barsak Hastalığı	16
2.4.7. Diğer Nedenler	17
2.5. Kolorektal Kanserlerde Karsinopatogenez	17
2.5.1. Yerleşim Yeri	19
2.6. Kolorektal Kanserlerde Klinik Bulgular	20
2.7. Kolorektal Kanserlerde Makroskopik Bulgular	21

2.8. Kolorektal Kanselerde Histopatolojik Bulgular	22
2.8.1. Adenokarsinom	22
2.8.2. Mucinöz Karsinom	23
2.8.3. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom (Linitis Plastica)	23
2.8.4. Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren Karsinom	23
2.8.5. Bazaloid Karsinom	24
2.8.6. Berrak Hücre Değişiklikleri İçeren Karsinom	24
2.8.7. Hepatoid Adenokarsinom	24
2.8.8. Medüller (Solid, Az Diferansiye) Adenokarsinom	24
2.8.9. Anaplastik Karsinom	25
2.8.10. Trofoblastik Diferansiyasyon Gösteren Adenokarsinom	25
2.8.11. Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren Adenokarsinom	25
2.9. Kolon Kanseri Histolojik Derece	26
2.10. Kolon Kanseri Tumor Yayılımı ve Metastaz	27
2.11. Kolon Kanseri Evreleme	28
2.12. Kolon Kanseri Tedavi	32
2.12.1. Cerrahi Tedavi	32
2.12.2. Kemoterapi	34
2.12.3. Radyoterapi	35
2.13. Kolorektal Kanselerde Prognostik Faktörler	37
2.13.1. Tümörün Evresi	38
2.13.2. Barsak duvarı Penetrasyonu	38
2.13.3. Lenf Nodu Tutulumu	38
2.13.4. Uzak Metastaz	39
2.13.5. Rezidü Tümör Varlığı	39
2.13.6. Lenfatik ve Venöz İnvazyon	40
2.13.7. Perinöral İnvazyon	40
2.13.8. Tümörün Boyutu	40
2.13.9. Patolojik Evre	40
2.13.10. Histolojik Tip	40

2.13.11. Tümörün Yerleşim Yeri	41
2.13.12. Makroskopik Görünüm	41
2.13.13. Tıkanma ve Perforasyon	41
2.13.14. Yaş	41
2.13.15. Cinsiyet	42
2.13.16. Serum Karsinoembriyogenik Antijen Düzeyi	42
2.13.17. Doku Moleküler Belirteçleri	42
2.13.18. Tümöre İnflamatuvar Cevap	43
2.14. Nötrofil Lenfosit Oranı	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Çalışmanın Tasarımı.....	45
3.2. Çalışma Grubu	45
3.3. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	45
3.4. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri.....	46
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ.....	67
ÖZET.....	68
ABSTRACT.....	7
0	
KAYNAKLAR.....	72

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo I. 1932 Dukes evrelemesi.

Tablo II. 1936 Dukes evrelemesi.

Tablo III. Astler-Coller evrelemesi.

Tablo IV. TNM sınıflaması.

Tablo V. TNM evre sisteminde evre gruplaması ve diğer sistemler ve sağ kalım ile ilişkisi.

Tablo VI. Farklı evreleme sistemlerine göre kolorektal karsinomlarda evreleme kriterleri.

Tablo VII. Tüm Olguların Değişkenlere Göre Dağılımı.

Tablo VIII. Olguların Serum CA 19-9, Serum CEA Seviyesi ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Dağılımı.

Tablo IX. Olguların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı.

Tablo X. Cinsiyet, Tümörün Yerleşim yeri, Tümör Büyüklüğü ve Lenf Nodu Tutulumu ile Nötrofil Lenfosit Oranının (N/L) Karşılaştırılması

Tablo XI. Cinsiyet, Tümörün Yerleşim yeri, Tümör Büyüklüğü ve Lenf Nodu Tutulumu ile Serum CA 19-9 Düzeyinin Karşılaştırılması.

Tablo XII. Cinsiyet, Tümörün Yerleşim yeri, Tümör Büyüklüğü ve Lenf Nodu Tutulumu ile Serum CEA Düzeyinin Karşılaştırılması.

Tablo XIII. Tümör Büyüklüğü ve Lenf Nodu Tutulumunun Cinslere Göre Dağılımı.

Tablo XIV. Tümör Boyutu ile Lenf Nodu Tutulumunun Karşılaştırılması.

Tablo XV. Korelasyon Tablosu.

Şekil 1. Astler-Coller evrelemesi.

Şekil 2. TNM evrelemesinin histopatolojik görüntüsü.

Grafik 1: Tüm Olguların Değişkenlere Göre Dağılımı

Grafik 2: Olguların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımları

Grafik 3: Cinsiyet ile Nötrofil Lenfosit Oranının (N/L) Karşılaştırılması

Grafik 4: Tümörün Yerleşim yeri ile Nötrofil Lenfosit Oranının (N/L) Karşılaştırılması

Grafik 5: Tümör Büyüklüğü ile Nötrofil Lenfosit Oranının (N/L) Karşılaştırılması

Grafik 6: Lenf Nodu Tutulumu ile Nötrofil Lenfosit Oranının (N/L) Karşılaştırılması

Grafik 7: Tümör Büyüklüğü ve Lenf Nodu Tutulumunun Cinslere Göre Dağılımı

Grafik 8: Tümör Boyutu ile Lenf Nodu Tutulumunun Karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler tüm dünyada erkeklerde üçüncü ve kadınlarda ikinci sıklıkta görülen kanser tipidir. 2008 yılında dünya ölçeğinde 1,2 milyondan fazla yeni olgu ve 600.000 ölüm bildirilmiştir (1). İngiltere' deki kanser ilişkili ölümlerin ikinci en sık nedenidir (2). Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) ise her yıl 50.000' den fazla kişi kolorektal kanserler nedeniyle hayatını kaybetmektedir (3). Yeni tanı alan malignensiler içinde ilk sırayı kolorektal kanserler almaktadır (4). Ülkemizde 2008 yılı verilerine göre, kolorektal kanserler %13,2 ile kadınlarda üçüncü ve %20,8 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır (5). Son yüzyıl içerisinde kolorektal kanser insidansı giderek artmasına karşın, erken tanı ve tedavideki gelişmeler sayesinde kanserle ilişkili sağ kalımda önemli ilerlemeler sağlanmaktadır (6).

Kolorektal kanser, öncül histopatolojik bulguların izlendiği dönemde saptandığı takdirde engellenebilen ve erken teşhis edilirse tedavisi sağlanabilen bir hastalıktır. Kanser gelişiminin erken dönemde saptanması mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltır (7). Standart tedavilerle 5 yıllık sağ kalım oranı erken tanı konan lokalize hastalıkta %91; rejyonel yayılım gösteren hastalıkta %70 ve uzak metastaz durumunda ise %11 oranındadır (8).

Kolorektal kanserler için TNM, Modifiye Astler Coller ve Duke evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Küratif veya palyatif cerrahi, adjuvan tedavi ve prognoza yönelik klinik kararlar bu tip standart evreleme sistemlerine dayanarak yapılmaktadır. Küratif rezeksiyon sonrası tümörün tekrarlaması temel sorun olup kolorektal kanserli hastalarda ana ölüm nedenidir. Bununla birlikte halen inceleme sürecindeki birtakım tümör belirteçleri rekürrensini tespitinde umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (8).

Kanser ve inflamasyon arasındaki bağ ilk olarak 1863' te Virchow' un neoplastik dokularda lökosit varlığını saptaması ile ortaya konmuş olup (9), tümörün lokal davranışı ile konakçının sistemik inflamatuvar yanıtı arasındaki kompleks ilişkinin, hastalığın ilerleyişini belirlediğine yönelik kanıtlar giderek artmaktadır (10-12). Sistemik inflamasyon belirteçlerinin prognoza yönelik faydalı bilgiler

sağlayabileceği kabul edilmektedir. C-reaktif protein (CRP), sitokinler, Glasgow Prognostik Skoru, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranlarını da içeren birçok sistemik inflamatuvar yanıt belirtecinin; mide kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, over kanseri, intrahepatik kolanjiyokarsinom, hepatoselüler karsinom, pankreatik kanser, kolorektal kanser (KRK), nasofarenks kanseri ve malign melanoma gibi sıkça rastlanan birçok solid tümörde prognostik rolü olduğu gösterilmiştir (13-17). NLO' nun mide kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, over kanseri, intrahepatik kolajiyokarsinom, hepatoselüler karsinom, pankreas kanseri, KRK ve nazofaringeal kanserlerde ilerlemiş hastalık ve metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18-25).

Halihazırda bu prognostik belirteçlerin, elektif ve potansiyel küratif cerrahi rezeksiyon yapılan kolorektal kanserli hastalarda, hastalıksız sağ kalım üzerine olan etkileri hakkında az miktarda bilgi mevcuttur. Çalışmamızın amacı, bu hastalarda preoperatif nötrofil/lenfosit oranının kolorektal kanser prognozundaki prediktif rolünü ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon ve Rektum Anatomisi

Ortalama 1,5 m uzunluğunda olan kalın barsaklar, ileumun sonundan anüse kadar uzanır. En geniş yeri, başlangıcındaki çekumdur. Buradan itibaren çapı anüse kadar gittikçe azalır. Sadece rektumun son kısımlarında *canalis analis*' ten önce *ampulla recti* denen bir genişleme gösterir. Kalın barsağın başlıca fonksiyonu içindeki muhtevanın suyunu emmektir. İnce barsaklardan görünüş, yapı ve hacim bakımından farklılıklar gösterir. İnce barsaklara göre daha büyük çaplıdır. Büyük bölümü retroperitonealdir ve karın arka duvarına yapışık durumdadır. Longitudinal kas lifleri belirli bir yerde yoğunlaşarak, üç adet *taenia coli* denen şeritleri oluştururlar. *Taenia coli*' ler uzunlukları kalın barsaktan daha kısa olması sebebiyle, kalın barsağı büzerek *haustra coli* denen keselenmeleri oluşturur. Kalın barsağın görünen yüzündeki tenia (*taenia libera*) boyunca, sıralanmış yağ dokusu çıkıntıları bulunur. 0,5-1 cm çapında olan ve tamamen peritonla sarılı olan bu çıkıntılara *apendices epiploicae* denir. Bu çıkıntılar en çok transvers kolonda bulunur. Apendiks vermiformis, çekum ve rektumda ise bulunmaz (26).

Kalın barsaklar, ince barsaklara bir çerçeve oluşturacak şekilde, karın boşluğunun sağ yan, üst, sol yanında ve pelvis boşluğunda bulunurlar. Bunlardan sol yan tarafta bulunan bölüm diğer bölümlere oranla daha derinde bulunur. Kalın barsak, sağ iliak fossada çekum (*caecum*) ile başlar ve sağ yan tarafta karaciğere kadar çıkar. Burada *flexura coli dextra* denen kıvrım yaparak sol tarafa döner. Konveksliği aşağı ve öne bakan bir kavis çizerek *regio hypocondrica sinistra*' ya gelir. Burada tekrar yön değiştirerek aşağı iner. Bu kıvrım yerine *flexura coli sinistra* denir. Bu inen bölümü çıkan bölüme göre daha derinde bulunduğu için, ince barsak kıvrımları ile örtülüdür. Bu nedenle karın ön duvarı kaldırıldığında hemen görülmez. Aşağıda küçük pelvise girerken S harfi şeklinde bir kıvrım yapar. Daha aşağıda düz bir seyir takip ederek anüs ile son bulur. Kalın barsak sırasıyla çekum, kolon, rektum ve anal kanal olmak üzere kısımlara ayrılır (26).

Çekum (caecum), kalın barsağın başlangıç kısmı ve en geniş bölümüdür. Sağ iliak fossada bulunur. Kör bir kese şeklinde olan çekum yukarıda çıkan kolon ile devam eder. İkisinin sınırında, medial duvarda ileumun açıldığı *ostium valvae ilealis* bulunur. Bu deliğin ağzında *valva ileocaecalis* denen kapaklar bulunur. Çekumun uzunluğu 6 cm, genişliği ise 7,5 cm' dir. Genellikle çekumun her tarafı peritonla örtülüdür. Fakat bazen arka yüzünün üst bölümünde periton bulunmayabilir. Apendiks vermiformis ileumla çekumun birleştiği yerin yaklaşık 2 cm aşağısında çekumun medial duvarından çıkar. Çekuma tutunduğu yer *spina iliaca anterior superior*' u göbeğe birleştiren hattın 1/3 dış ve 1/3 orta bölümlerinin birleştiği noktaya uymaktadır. Klinikte buraya *Mc Burney* noktası denmektedir. Apendiksin uzunluğu yaklaşık 9 cm' dir. Çekum *arteria ileocolica*' dan, apendiks ise *arteria appendicularis* ve *arteria ileocolica*' dan gelen bir dalla beslenir. Çekum ve apendiksin venöz kanını *venae ileocolica*, *venae mesenterica superior*' a boşaltır. Her ikisinin lenf drenajı *mesoappendix vermiformis* içindeki *nodi lymphatici appendiculares* ile *arteria ileocolica* boyunca sıralanan *nodi lymphatici ileocolici*' ye buradan da *nodi lymphatici mesenterici superiores*' e açılırlar. İnnerve eden sinirler ise *ganglion coeliacum* ve *ganglion mesenterica superior*' dan gelir (26).

Çıkan kolon (colon ascendes), çekumdan daha dardır ve yaklaşık 15 cm uzunluğundadır. Aşağıda çekumun üst kenarından başlar, yukarıda karaciğerin sağ lobunun alt yüzünde *regio lateralis dextra*' da sola ve öne kıvrılarak transvers kolon olarak devam eder. *Flexura coli dextra* denen bu kıvrım yeri, karaciğerin sağ lobunun alt yüzünde görülen *impressio colica*' ya oturur. Çıkan kolon ve *flexura coli dextra*, *arteria mesenterica superior*' un dalları olan *arteria ileocolica* ve *arteria colica dextra*' dan beslenirler. Venleri arterleri takip eder ve aynı isimleri alırlar. Lenf damarları *nodi lymphatici colici dextri*' ye, buradan da *nodi lymphatici mesenterici superiores*' e açılırlar. İnnerve eden sinirler *ganglion coeliacum* ve *ganglion mesentericum superior*' dan gelir (26).

Transvers kolon (colon transversum), kalın barsakların en uzun ve en hareketli bölümüdür. Yaklaşık uzunluğu 50 cm kadardır. *Regio lateralis dextra*' da bulunan *flexura coli dextra*' dan başlar. *Regio umbilicalis*' ten geçerek *regio lateralis sinistra*' ya, buradan da yukarı uzanarak *regio hypocondriaca sinistra*' da sonlanır. Bu bölgede transvers kolon ile inen kolon arasında oluşan açığa *flexura coli sinistra*

denir. Transvers kolon başlıca *arteria colica media*' dan beslenir. Fakat her iki ucu *arteria colica dextra ve sinistra*' dan dallar alır. Venleri, arterleri takip eder ve aynı isimleri alırlar. Lenfatik drenajı *nodi lymphatici colici medii*' ye, buradan da *nodi lymphatici mesenterici superiores*' e olur. İnnerve eden sinirler *plexus mesentericus superior ve inferior*' dan gelir (26).

İnen kolon (colon descendes), yaklaşık 25 cm uzunluğundadır. *Flexura coli sinistra*' dan başlar, *regio colica sinistra*' da aşağı doğru uzanır. Küçük pelvisin girişinde sigmoid kolon ile birleşir. İnen kolonun her tarafının peritonla örtülü olduğu durum sık olarak görülür. İnen kolonun büyük bölümü *arteria colica sinistra*' dan, aşağıdaki küçük bölümü ise *arteria sigmoidea*' dan beslenir. Venleri arterleri takip ederek aynı isimleri alır ve *venae mesenterica inferior*' a açılırlar. Lenf drenajı *nodi lymphatici colici sinistri*' ye buradan da *nodi lymphatici mesenterici inferiores*' e olur. *Flexura coli sinistra*' dan gelen lenf damarları ise *nodi lymphatici mesenterici superiores*' e açılırlar. İnnervasyonu *plexus mesentericus inferior*' dan olur (26).

Sigmoid kolon (colon sigmoideum), yaklaşık 40 cm uzunluğundadır. S harfi şeklinde kıvrım gösteren sigmoid kolon genellikle pelviste bulunur. Küçük pelvis girişinde inen kolonun devamı olarak başlar, bir iki kıvrım yaptıktan sonra 3. sakral omur hizasında rektum ile birleşir. Sigmoid kolon *arteria mesenterica inferior*' un dalı olan *arteria sigmoidea*' dan beslenir. Venleri arterleri takip eder ve aynı ismi alırlar. Lenf damarları *nodi lymphatici sigmoidei*' ye buradan da *nodi lymphatici mesenterici inferiores*' e açılırlar. İnnervasyonu *plexus mesentericus inferior*' dan olur (26).

Rektum (rectum) ve anal kanal (canalis analis); rektum yaklaşık 12 cm uzunluğunda olup 3. sakral omur hizasında başlar, *os coccygis*' in 3-4 cm aşağısında sonlanır. Aşağıya doğru uzanırken *flexura sacralis*' i oluşturur ve *diaphragma pelvis*' ten geçerek *canalis analis* olarak uzanır. Rektumun üst kısmı boş olduğu zaman çapı, sigmoid kolon ile aynıdır. Rektum' un daha geniş olan alt kısmına *ampulla recti* denir. *Ampulla recti*' nin alt kısmında sindirim kanalının lümeni birdenbire daralır, aşağı ve arkaya doğru seyrederek anüste sonlanır. Yaklaşık 4 cm uzunlukta 3 cm çapında olan sindirim kanalının bu son bölümüne anal kanal (canalis analis) denir. Anal kanalın düz kas lifleri kalınlaşarak iç sfinkteri oluşturur. Dış tarafta ise çizgili kaslardan oluşan anüsün etrafında yer alan dış sfinkter vardır. Anal kanal

mukozaasında 6-10 adet *columnae analis* (Morgagni plikalari) denen 2 cm uzunlukta olan ve uzunlamasına seyreden yapılar bulunur. Her bir plikada *venae rectalis superior*' un terminal dalları bulunur ve genişlemeleri halinde iç hemoroidler oluşur. Plikaların alt uçları birbirleri ile birleşerek anüs' ün 1,5 cm yukarisında *valvula analis*' leri oluşturur. *Valvula analis*' lerin yukarisında kalan, rektumu da kapsayan bölümü *arteria rectalis superior* besler. Aşağısında kalan kısmı, sfinkter kasını ve bu bölge derisini *arteria rectalis inferior*' un iki dalı besler. *Arteria rectalis media* ise rektumun orta ve alt kısımlarının kas tabakasını besler. Venleri, *valvula analis*' lerin yukarisında kalan kısmı *venae rectalis superior*' a, aşağısında kalan kısmı ise *venae rectalis inferior*' a drene olur. *Ampulla recti* çevresindeki kasların venöz kanını ise *venae rectalis media* toplar. Rektumun üst yarısı veya biraz daha fazlasının lenf damarları *arteria rectalis superior*' u takip eder ve sırası ile *nodi lymphatici rectales superiores*, *nodi lymphatici sigmoidei*, *nodi lymphatici mesenterici inferiores* ve *nodi lymphatici preaortici*' ye açılırlar. Rektumun alt yarısından gelen lenf damarları ise *arteria rectalis media*' yı takip ederek yukarı çıkar ve *nodi lymphatici iliaci interni*' ye açılırlar. Anal kanalda *valvula analis*' lerin yukarisında kalan bölgenin lenf damarları *nodi lymphatici iliaci interni*' ye, buradan da *nodi lymphatici iliaci communes* ve *lumbales*' e açılırlar. *Valvula analis*' lerin aşağısında kalan bölgenin lenf damarları ise *nodi lymphatici inguinales superficiales*' e açılırlar. Rektum ve anal kanalın üst yarısının sinirleri, arterleri çevresinde ve *plexus rectalis superior*, *media*, *inferior* aracılığı ile gelir. *Valvula analis*' lerin aşağısında kalan bölümü *nervus rectalis inferior* innerve eder. Ayrıca sindirim sisteminin bu kısmında portokaval anastomoz denen özel bir yapı daha vardır. Bunun nedeni portal sisteme açılan *venae rectalis superior*' un, kaval sisteme açılan *venae rectalis media* ve *inferior* ile oluşturduğu venöz pleksustur (26).

2.2. Kolon ve Rektum Histolojisi

2.2.1 Kolon Histolojisi

Kalın barsak duvarı 4 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar mukoza, submukoza, muskularis externa ve serozadır. Mukozanın epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere 3 komponenti vardır. Mukozal yüzey tek katlı alçak kolumnar epitelle döşelidir. Bu epitel, aşağıda *Lieberkuhn* kriptlerine ilerlerken küboidale dönüşür. Yüzey epiteli; bazale yerleşimli nükleus, apikal yüzünde mikrovilluslar bulunan, musin içermeyen stoplazmaya sahip emici hücreler ile musin granülleri sentezleyen, depolayan ve salan goblet hücreleri'nden oluşmuştur. İnce bir bazal membran üzerine oturan yüzey epiteli arasında lenfositler ve bazen eozinofiller bulunabilir. Kriptler, tubuler yapıda ve birbirlerine paralel dizilimlidir. Dallanmaları nadirdir ve genellikle sessiz inflamatuvar hastalığın bir göstergesidir (27).

Kript epiteli, matür emici hücreler ve goblet hücrelerine ilave olarak immatür, andiferansiye prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve *Paneth* hücrelerini de içerir. Endokrin hücreler ve prekürsör hücreler ağırlıklı olarak kriptlerin bazalinde bulunur. Prekürsör hücreler, diğer hücre tiplerinin öncülüdür. *Paneth* hücreleri çok sayıda eozinofilik granül içerir ve bunların granülleri endokrin hücrelerinkilere göre daha büyüktür. Granüller lizozim, epidermal büyüme faktörü ve diğer maddeleri bulundurur. *Paneth* hücreleri çekum ve çıkan kolonun başlangıç kısmında normalde bulunmaktadır. Kolonun başka bir kısmında bulunmaları metaplazi işaretidir ve genellikle kronik inflamasyona bağlıdır. İmmünohistokimyasal olarak normal kolon mukoza epitel hücreleri *keratin 8, 18, 19* ile pozitifdir (27).

Lamina propriada; birkaç lenfosit (T ve B), plazma hücreleri, histiyositler, mast hücreleri kollajen fibriller, düz kas demetleri, damarlar ve sinirler arasında saçılmış halde bulunurlar. Lenfoglandüler kompleksler derin kript epitelinin lenfoid foliküller ile çevrelenmesi ile oluşur ve mukozadan submukozaya kadar uzanır. Perikriptal fibroblast kılıfı ise fibroblastlar veya myofibroblastlardan oluşur ve kriptlerin etrafında yer alır. Lamina propriada bulunan makrofajlar hemosiderin ve psödömelanin pigmenti içerebilirler. Psödömelanin pigmenti antrasen türevi laksatiflerin sindirimi ile oluşur ve giderek büyük boyutlara ulaşarak makroskobik

olarak görünür hale gelir. Bu duruma *melanosis coli* denir. Lamina propria'nın damarları, kapillerler ve lenf damarları olmak üzere muskularis mukozanın hemen üzerinde yer alır (27).

Submukoza, lamina propria'ya benzer hücresel özellikler içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Ayrıca *Meissner* pleksusunu da içerir (27).

Eksternal muskuler tabaka, sirküler iç ve longitudinal dış tabaka ve bunların arasında uzanan *Auerbach* pleksusundan meydana gelir (27).

Seroza, tek tabaka ve yassı ve küboidal mezotel hücreleri ve buna yapışık fibroelastik dokudan ibarettir (27).

Cajall hücreleri ise sindirim sistemi içerisinde duvar boyunca değişik lokalizasyonlarda yer alan interstisyel hücrelerdir (27).

2.2.2 Rektum Histolojisi

Çeşitli farklılıklar bulunmakla beraber rektum mukozası da kolona benzerdir. Orta ve alt rektumda seroza bulunmamasına karşın diğer tabakalar kolonda olduğu gibi isimlendirilir.

Rektum mukoza epiteli üç tip hücreden oluşmaktadır; üst anal kanalda bulunan kolumnar epitelyum, dentat çizgiden 6-12 cm yukarıda bulunan transizyonel (küboidal) epitelyum ve dentat çizginin altında bulunan skuamöz epitel özelliğindeki anoderm. Anoderm sinir lifleri yönünden zengindir ancak kıl folikülü, sebaceöz bezler ve ter bezleri gibi sekonder deri eklerinden fakirdir. Dentat çizgi gerçek anlamda mukokutanöz birleşim yeridir. Anal verge ise anoderm ile perianal derinin birleştiği sınırdır (28,29).

2.3. Kolon ve Rektum Fizyolojisi

Genel anlamda kolonun işlevi besinlerin kullanılması, rektumunki ise feçesin çıkarılmasıdır.

2.3.1. Gıdaların Kullanılması

İnce barsaklardaki geniş emilim yüzeyine rağmen terminal ileum içeriği hala su, elektrolit ve sindirime dirençli besinlerden zengindir. Kolon bu maddeleri tekrar işleme ve gereksiz sıvı, elektrolit, nitrojen ve enerji kaybını önleme işlevlerine sahiptir. Bunu başarmak, büyük ölçüde kolonun kendi bakteriyel florasına bağlıdır (30,31).

2.3.2. Kolon Florası

Kolonoskopik biyopsi kültürlerinde anaerobik mikroorganizmalar, aerobik mikroorganizmalara göre 10-100 daha fazla sayılmıştır. Bakteroides suşları tüm kolon boyunca baskın olan türdür ve proksimal kolondaki toplam miktarın %66' sını, rektumdakinin ise %68.5' ini oluşturur (30).

2.3.3. Fermentasyon

Hem konak hem de mikrobiyal flora, bu birliktelikten açıkça yarar sağlar. Konakçı, bakterilerin üremesi için göreceli olarak sabit bir ortam ile birlikte diyet ve dökülen hücrelerden enerji maddeleri sağlarken, bakteriler konağa bir bakteriyel fermentasyon ürünü ve kolonun epitelyum hücreleri için ana yakıt olan bütiratla destek olurlar (30). Ayrıca bakteriyel fermentasyon ürünleri sistemik olarak emilir ve enerji kaynağı olarak da kullanılır. Kolonik enerji emiliminden fayda gören bir hasta topluluğu da kısa barsak sendromlu hastalardır (32).

Nişastasız polisakkaritler kolonda bakteri fermentasyonunda esas substrat olmasına rağmen nişastasız polisakkaritlerin bütün türleri eşit olarak fermante edilmezler. Özellikle yapraklı bitkilerde bulunan seluloz kısmen fermante edilir ve

fazla posa bırakırken meyve pektinleri kolon bakterileri tarafından tamamen fermente edilir. Konstipasyon, divertikül ve kolon kanseri posalı yiyecek (suda çözünmeyen nişastasız polisakkarit gibi) alımı yüksek olan toplumlarda oldukça nadirdir (33).

Kolonun anatomi ve fizyolojisine bağlı olarak pütrefaksiyon da denen protein fermentasyonu karbonhidrat miktarının daha kısıtlı olduğu distal kolonda daha önemli hale gelir. Kolon kanserinin daha distal yerleşimi muhtemelen protein fermentasyonu ile ortaya çıkan karsinojenlere daha fazla maruz kalmaya bağlıdır (34,35).

2.3.4. Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Esas olarak asetat, propiyonat ve bütirat şeklinde bulunan kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) kolondaki anyon konsantrasyonunun (70-130 mmol/L) üçte ikisini oluştururlar. Barsak morfolojisi ve fonksiyonları üzerindeki etkilerinin yanı sıra SCFA gastrointestinal motiliteyi artırır. Ayrıca ileokolonik frende gereklidirler (örnek olarak gastrik boşlamanın inhibisyonu besinlerin ileokolonik kavşağa gelmesiyle olur) (30,35).

Bütiratlar hem in vitro hem de in vivo olarak normal kolonositler üzerinde besleyici etkilere sahiptir. Aksine bütirat neoplastik kolonositlerin büyümesini durdurur ve in vitro bazı tümör teşvikçileri tarafından uyarılmış preneoplastik hiperproliferasyonu inhibe eder. Bütiratın G proteini üzerindeki seçici etkileri, onun normal ve neoplastik kolonositlerdeki bu paradoksal etkilerini açıklar (36).

2.3.5. Üre Döngüsü

İnsanlar ve genelde memelilerin üreaz üretmemesi nedeniyle uzun yıllardır ürenin insandaki nitrojen metabolizmasının son ürünü olduğu düşünülüyordu. Ancak kolon bakterileri üreazdan zengindir. Maksimum üre geri dönüşümünü uyararak ve diyaliz ihtiyacını azaltmak için diyetten esansiyel olmayan aminoasitleri çıkararak böbrek yetmezliği tedavisinde üre geri dönüşümünden yararlanılmıştır.

Üre geri dönüşümünün yararlı olmadığı patolojik bir durum, karaciğer yetmezliğidir. Karaciğer kolon tarafından emilen üre nitrojeni tekrar kullanamadığı zaman biriken amonyak, kan-beyin bariyerini geçip yalancı nörotransmitterler oluşturarak hepatik komaya yol açar (30).

2.3.6. Emilim

Kolonda emilimin olduğu toplam alanın yaklaşık 900 cm² civarında olduğu tahmin ediliyor. İleal atımla günde 1000-1500 ml arasında sıvı çekuma dökülür. Feçesteki su miktarı sadece 100-150 ml/gün' dür. Bunun 10 katı kadar sıvı alımında artış olsa bile bunun kolondan emilebilmesi nedeniyle kolon, gastrointestinal sistemde (GİS) birim alanda emilimin en etkili olduğu yerdir. Kolondaki su ve sodyum (Na) emilimleri arasındaki önemli farklılık, suyun pasif olarak emilmesine karşın sodyumunun aktif transport gerektirmesidir. Na ve su geri emilirken kolon mukozasında safra asitleri de emilir (30).

Terminal ileumdan emilemeden gelen safra asitleri kolonda emilir ve böylece kolonda enterohepatik döngünün bir parçası olur. Safra asitleri kolon epitelinde noniyonik difüzyonla pasif olarak absorbe edilir. Kolon emilim kapasitesi aşıldığı zaman kolon bakterileri safra asitlerini dekonjüge ederler. Dekonjüge safra asitleri Na ve su emilimini etkileyerek sekretuar veya koloretik diyareye neden olurlar. Koloretik diyare kısa süren bir durum olarak sağ hemikolektomiden sonra görülür ve daha kalıcı olarak ileal rezeksiyondan sonra görülür (28,30).

2.3.7. Salgılama

Kolonda potasyum salgılanması özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalar açısından önemlidir. İnflamatuar barsak hastalığı ve kolera gibi birçok kolit şekli artmış potasyum salgılanması ile ilişkilidir. Klor (Cl) da kolon epitelinden bazal bir hızla salgılanır. Bu salgılanma kistik fibrozis ve sekretuar diyare gibi patolojik durumlarda artar. Hidrojen ve bikarbonatın kolonik salgılanması sırasıyla Na⁺ ve Cl⁻

absorbsiyonu ile eşleşir. Kolon, sistemik asit-baz metabolizmasına, karşılıklı alıp verilen bu elementler sayesinde katılır (30,37).

2.3.8. Dışkılama

Normal dışkılama için yeterli kolonik geçiş süresi, dışkı kıvamı ve fekal kontinans gerekir. Fekal kontinans, dışkılamanın ertelenmesi; gaz,sıvı ve katı dışkı ayırımının yapılması ve dışkı içermeyen gazların seçici olarak atılmasını anlatır. Dışkı rektuma ulaştığında kişiyi eksternal sfinkterin istemli kasılması ile dışkısını tutmaya mecbur eden anorektal inhibitör refleks tetiklenecektir. Bunun yanında rektokolik refleks de uyarılır. Bu refleks kolon tam boşalınca kadar rektumun sürekli fekal materyalle dolmasına izin verir (38). Fekal kontinansın olması için kesin bir rektal rezervuar kapasite ve sfinkter innervasyonu şarttır (30).

2.4. Kolorektal Kanser Etyolojisi

Kolorektal kanserlerin gelişiminde genetik ve çevresel faktörler etkilidir. Genetik yatkınlık en önemli risk faktörü olmakla birlikte kolorektal kanserlerin yaklaşık %75-80' i sporadiktir (30,39).

2.4.1. Yaş

Kolorektal kanser insidansı 40 ile 80 yaşları arasında her 10 yılda bir iki katına çıkar ve hastaların üçte ikisi tanı sırasında 65 yaşın üstündedir. Hastalık en sık yedinci dekatta görülmektedir. Buna rağmen herhangi bir yaşta görülebilmektedir. Kolorektal kanserlerin yalnızca %5' inin 40 yaşın altında görüldüğü bildirilmiştir (6,28,30).

2.4.2. Aile Öyküsü

Kolorektal kanser gelişiminde en önemli risk faktörü aile öyküsü varlığıdır. Birinci dereceden yakınında kolorektal kanser bulunan bireylerde kolorektal kanser gelişimi için göreceli risk, aile öyküsü olmayanlara göre iki kattır. Birden fazla yakınında hastalık öyküsü bulunanlarda risk dört kattan daha fazla artmıştır (39).

2.4.3. Kolorektal Polipler

Kolorektal kanserlerin benign poliplerden kaynaklandığı düşüncesi ilk olarak 1926 yılında ortaya atıldı. Bugün kolorektal kanserlerin büyük bir bölümünün adenomatöz poliplerin gelişim seyri sonucu ortaya çıktığı artık kabul görmüştür. Buna rağmen barsak epitelinde direkt olarak kanser gelişiminin olduğu bazı vakalar da bildirilmiştir (28).

Klinik çalışmalar adenomdan invaziv kansere geçişin 5-10 yıllık bir sürede gerçekleştiğini göstermiştir. Hücresel atipi derecesi polibin süresine göre değişebilmekle birlikte tübüler adenomda genellikle daha az atipi görülmekte ve ciddi atipi veya displazi (prekanseroz hücresel değişiklik) daha çok villöz adenomda görülmektedir. Poliplerde invaziv kansere dönüşme riski polibin büyüklüğü ve histolojik tipine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda 1 cm' den küçük adenomatöz poliplerde karsinom insidansı %5' ten az iken 2 cm' den büyük villöz adenomlarda bu oran %50 dolayındadır (30,40).

Hiperplastik polipler kolonda en sık görülen poliplerdir. Bu poliplerin çoğu 3 mm' den küçüktür ve malign potansiyel taşımadıkları düşünülür. Ancak hiperplastik polipler zamanla adenomatöz değişiklikler gösterebilirler. Bu nedenle bu polipler de histolojik inceleme için çıkarılmalıdır. Son zamanlarda hiperplastik poliplerin de kanser gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (30,40).

2.4.4. Genetik

Kolorektal kanserlerin gelişiminde çeşitli genetik faktörlerin varlığı artık kabul görmüştür. Genetik değişikliğin karsinom gelişimine nasıl neden olduğu sorusu günümüzde 'genetik kararsızlık' tanımıyla cevap bulmuştur (41).

Genetik kararsızlık bir hücrede pek çok genetik değişikliğin birikmesi şeklinde açıklanmıştır. Genetik kararsızlığa neden olan iki temel mekanizma heterozigozite kaybı (LOH) ve mikrosatellit kararsızlığıdır (MSI). Heterozigozite kaybı deoksiribonükleik asit (DNA) elektroforezi yoluyla anlaşılır ve normalde anne ve babadan gelen ayrı yapıdaki iki DNA'ya bağlı çift çizgi yerine tek çizgi oluşması DNA'nın bir kolunu kaybettiği anlamına gelir. Mikrosatellit kararsızlığı ise yine DNA elektroforezi sırasında elektroforezde ek bir bandın ortaya çıkması ile anlaşılır ve bu da bu bölgede delesyon, insersiyon gibi bir değişiklik bulunduğu anlamına gelir. LOH ve MSI kolorektal kanserlerin çoğunda bulunur. Oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte MSI'nın DNA yanlış eşleşim onarım genlerinin inaktivitesi sonucu geliştiği düşünülmektedir (41).

Hücre bölünmesi sırasında DNA duplika olur ve bu sırada DNA polimeraz okumayı ve kontrolü yapar. Ancak yanlış okuma karşılaşılabilen bir durumdur. Sağlıklı hücrelerde onarım genleri devreye girerek yanlış eşleşen alanları ayırıp sistemin daha sonra devam etmesini sağlar. Bu genler çalışmadığında yeni hücrelerde mutasyonlar ortaya çıkmaya başlar (42). Proksimal ve distal kolon karsinomlarının gelişiminde farklı mekanizmalar olabileceği öne sürülmüştür. Distal kolondakilerde anöploidi, APC, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (K-RAS) ve p53 mutasyonları daha sık izlenirken proksimal kanserlerde MSI, yanlış eşleşimi onarım genlerinin mutasyonlarının daha sık olduğu ve daha az agresif oldukları bildirilmiştir. Bunun bir kanıtı olarak sağ kolonda, DNA yanlış eşleşimi onarım genlerindeki mutasyon sonucu oluşan herediter non polipozis kolorektal kanser (HNPCC) grubunun sağ kolonda daha sık olduğu bilinmektedir. HNPCC tüm kolorektal kanserlerin % 3'ünü oluşturur. Ortalama başlangıç yaşı 43'tür. HNPCC'de yaşam boyu kanser riski kolorektal kanser (ca) için % 80, endometrial ca için % 40 ve tüm diğer kanserler için % 10'dan azdır (41,42).

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) sendromunda kromozom 5q21 üzerinde yerleşmiş adenomatöz polipozis koli (APC) geni mutasyonu mevcuttur. Bu gen mutasyonu kolorektal adenomların % 63'ünde, karsinomların %60'ında tespit edilebilir. Mutasyon adenom ve kanser hücrelerinde vardır, ancak çevre dokuda gözlenmez. Bu da somatik mutasyon varlığını gösterir. APC mutasyonu FAP haricinde Gardner Sendromu ve çoğu Turcot Sendromu vakalarında da mevcuttur. Bu hastalıklar FAP varyantları olarak kabul edilir ve kolorektal kanser riski artmıştır (28,42,43).

FAP sendromu otozomal dominant olarak aktarılır. Tüm kolorektal kanserlerin % 1'ini oluşturur. Bu bireylerde kolektomi yapılmadığında bireylerin tamamında poliplerde kansere dönüşüm görülür. Sendromun sık kullanılan tanımı çok sayıda kolon poliplerinin varlığına sık görülen gastrik, duodenal ve periampüller polipler ve ara sıra epidermoid kist, karın içinde desmoid tümör, osteoma ve beyin tümörleri gibi barsak dışı bulgularının eşlik etmesidir. FAP'lı bir hastanın ortalama tanı yaşı 29'dur. FAP'a bağlı kolorektal kanser ortalama tanı yaşı ise 39'dur (30,42).

Deleted in colorectal carcinoma (DCC) geni kromozom 18q üzerinde bulunur ve tümör gelişimi, invazyonu ve metastazının önlenmesinde önemli rol oynar. DCC gen mutasyonu, tümörün metastaz kabiliyeti ve hastalığın prognozunda önemli rol oynar (28).

p53 geni 17. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunur (17p13.1). Kolorektal karsinom oluşumu sırasında oldukça önemli rol oynar. p53 geni, tümör gelişiminin inhibisyonunda rol oynayan genleri aktive eden bir gen olarak bilinir ve dolayısıyla bu genin mutasyonu kanser gelişimine yol açar. p53 gen mutasyonu bütün insan kanserlerinin yaklaşık yarısında mevcuttur ve bu da onu insan karsinogenezinin merkezine yerleştirir (28).

K-RAS proto-onkogeni, 12. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir (12p12.1). Sporadik kolorektal tümörlerde 12, 13 ve 61. kodonları içeren K-RAS mutasyonları, karsinomların % 47'sinde ve büyük adenomların % 50'sinde bulunmuştur (3). K-RAS mutasyonu normal mukozada da görülebildiği için genellikle bir başka mutasyonla birlikte bulunduğu displaziye neden olduğu

düşünülür. APC, p53 ve K-RAS mutasyonlarının her üçünün birlikteliği ancak tümörlerin % 11'inde görülmüştür (28,43)

2.4.5. Diyet

Sebze ve meyveden zengin, düşük hayvansal yağ ve protein içeren diyet ile beslenmenin kolorektal kanserden korunma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu koruyucu etki, sebze ve meyvelerdeki fiber (lif içeriği), antioksidan vitaminler, folik asit, selenyum gibi mineraller, diğer mikronutrientler veya fitokimyasallara veya henüz tam olarak bilinmeyen elementlere bağlı olabilir. Düşük diyetsel fiber alan toplumlarda gıdadaki total fiber alımını iki katına çıkarmakla kolorektal kanser riskinin % 40 oranında düşürülebileceği ileri sürülmüştür (41,44).

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bilgiler folik asidin kolon doku kültüründe kanser patogenezi inhibe ettiğini göstermiştir. 400 µg/gün folik asit içeren multivitamin kullanan kadınlarda kolorektal kanser gelişme riskinin önemli oranda azaldığı bildirilmiştir. Bu faydalı etki kullanımın başlamasından 15 yıl sonra belirgindir. Bu koruyucu etki kısmen folat metabolizmasında yer alan metiltetrahidrofolat redüktaz genotipi olan bireylerde görülmektedir (44).

Daha önce belirtildiği gibi özellikle yapraklı bitkilerde bulunan seluloz tam olarak fermente edilmez ve fazla posa bırakarak konstipasyon, divertikül ve kolon kanseri insidansını azaltır (33). Yine protein fermentasyonu karbonhidrat miktarının daha kısıtlı olduğu distal kolonda daha önemli olup, kolon kanserinin daha distal yerleşimi muhtemelen protein fermentasyonu ile ortaya çıkan karsinojenlere daha fazla maruz kalmaya bağlıdır (34,44).

Kolona giren karbonhidrat ve proteinler bakteriler tarafından konağa faydalı olacak şekilde değerlendirilebilmesine rağmen tam olarak emilememiş yağların metabolize edilmesi konağa zararlı olabilir. Yağlı barsak metabolitlerinin kolonda mukozal zedelenme ve zamanla tümör gelişimine ilerleyebilen reaktif hiperproliferasyona neden olan deterjanlar gibi davranabildikleri öne sürülmektedir (35,44).

2.4.6. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalıklarında kolorektal kanser riskinin hastalık süresi ile orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Bu grupta ortalama % 3-8 olan kanserleşme oranı, hastalığın başlamasından 10 yıl sonra % 10' a, 25 yıl sonra % 30' lara kadar yükselmektedir. Pankolitisi olanlarda daha sık görülen kanserler, çoğu kez multifokal gelişim gösterirler (41).

Ülseratif kolitte displazinin farklı şekillerine eşlik eden kanser riski düşük dereceli displazide % 10, yüksek dereceli displazide % 30-40, bir öncü lezyonla ilişkili displazide (DALM) % 50 veya daha fazladır. Crohn hastalığında da ülseratif kolitte olduğu gibi yüksek dereceli displazi ve ayrıca striktür varlığı kanser riski nedeniyle kolektomi endikasyonudur (30).

2.4.7. Diğer Nedenler

Fiziksel aktivitede yetersizlik de, mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen kolorektal kanser için bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür. Diabetes mellitus, kolesistektomi öyküsü, alkol ve sigara tüketimi de diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (28,41).

2.5. Kolorektal Kanserlerde Karsinopatogenez

Kolorektal karsinomların oluşumunda en az 4 yol vardır (45). Kanserlerin %70' inden fazlası sporadik adenomatöz poliplerden gelişmektedir. Postmortem çalışmalar batı toplumlarında adenom insidansının %30-40 olduğunu göstermektedir (46). Adenomlardan karsinom gelişimi adenom-karsinom sekansı olarak adlandırılır ve ilk olarak *Morson, Hill* ve meslektaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu süreç kanser gelişiminde merkez olarak kabul edilir (45). Bu yolda önce kolonda lokalize

bir epitel proliferasyonu meydana gelir. Bu aşamadan sonra küçük adenomlar oluşur ve bunlar progresif olarak genişlerler. Diğer yandan daha da displastik hale geçip invaziv kansere dönüşürler (47).

Adenom-karsinom sekansında en erken olay APC tümör baskılayıcı genin kaybıdır (50). Olaylar zinciri APC/ β *Catenin* yolu olarak adlandırılır (41,45). APC geni *White*, *Vogelstein* ve *Nakamura* tarafından izole edilmiştir (48). Adenomların meydana gelebilmesi için APC geninin her iki kopyası da kaybedilmelidir (47). Bu genin ürünü olan APC proteini 2843 aminoasit içerir (48). Bu protein β -Catenin ve E-Cadherin üzerinden hücre adhezyonunu, mikrotübüller ile etkileşerek hücre migrasyonunu, blok yaparak hücre siklusunu etkiler (45). Wnt, sinyal yolunun negatif düzenleyicisidir (48). APC geninin fonksiyon kaybı durumunda biriken β -Catenin nükleusta yer değiştirerek c-MYC ve cyclin D₁ genlerinde transkripsiyonu aktive eder ve hücre proliferasyonunu hızlandırır. Sporadik kolon kanserlerinin %80' inde APC mutasyonları mevcuttur (41,47,48).

K-RAS mutasyonu, APC mutasyonunun ardından meydana gelir. K-RAS geni aktif guanozin trifosfata (GTP) bağlı durum ile inaktif guanozin difosfata bağlı durum arasında gidip gelen bir sinyal iletim molekülünü kodlar. GTP bağlı RAS, RAF proteini ile birleşir ve hücre büyümesi ve çoğalmasını engelleyen MEK ve ERK, yollarını aktive eder. RAF ailesinin en önemli üyesi B-RAF' tır ve mutasyonu kolorektal kanserlerde %10 oranında saptanır (41,49). Mutasyona uğramış RAS aktif halde sabit kalır, mitotik sinyalleri iletmeye devam eder ve apoptozisi engeller (47). Sonuçta adenom ve karsinomların potansiyel prekürsörleri olan displastik aberrant kript odakları (mikro adenomlar) oluşur (41,50). K-RAS mutasyonu 1 cm' den küçük adenomların %10' undan azında görülürken, 1 cm' den büyük adenom ve karsinomların %50' sinde mevcuttur (47,49).

18q21 delesyonu; kanser baskılayıcı gen olarak kabul edilen bu genin kaybı kolon kanserlerinin %60-70' inde saptanmıştır. Bu kromozom bölgesinde 3 genin varlığı bilinmektedir. Bunlar DCC (deleted in colon carcinoma), DPC4/SMAD4 (deleted in pancreatic carcinoma) ve SMAD2'dir. DCC, *netrin-1* adı verilen ve aksonal iletime görev alan adhezyon molekülüne benzeri bir yapıyı kodlar. DPC/SMAD4 ve SMAD2 ise TGF- β sinyal yolunda görev alan molekülleri kodlar.

TGF- β sinyalizasyonu normalde hücre siklusunu durdurduğundan bu genlerin kaybı hücre büyümesinin kontrolden çıkmasına yol açar (41,45,47,51,52,53).

p53 kaybı; apoptoziste, hücre siklusunda, DNA tamirinde defekte yol açar (54). p53 geni kromozom 17' nin kısa kolunda yer alan önemli bir tümör baskılayıcı genidir (48,55). p53 geni' nin kaybına kolon kanserlerinin %70-80' inde rastlanmaktadır. Adenomlarda seyrek görüldüğünden p53 mutasyonlarının kolorektal karsinogeneizde geç bir olay olduğu düşünülmektedir (47).

İkinci yol; DNA *mismatch* tamir genleri (MMR) ile ilişkilidir (50). Sporadik vakaların %10-15' inde saptanmıştır (41,47,56). APC/ β Catenin yolunda olduğu gibi mutasyonların birikimi söz konusudur. Fakat bu mutasyonların gerçekleştiği genler farklıdır. Ayrıca adenom-karsinom sekansından farklı olarak tanımlanmış morfolojik değişimler yoktur. Bu yolla gelişen kolorektal kanserlerde en önemli başlangıç noktası DNA *mismatch* tamir genlerinin inaktivasyonu sonucu DNA tamirinde oluşan aksaklıklardır. 5 tamir geninden birisindeki kalıtsal mutasyonlar HNPCC ile sonuçlanır. Bu genlerden MLH1 sporadik kolon kanseri ile en sık ilişkili genidir. Tamir genlerinin kaybı sonucu *microsatellite* denen tekrarlayan kısa DNA dizileri, DNA replikasyonu sırasında dengesiz hale gelirler ve bu durum tekrarlayan dizilerde yaygın değişikliklerle sonuçlanır. Sonuçta ortaya çıkan *microsatellite* dengesizliği (MSI) hatalı DNA *mismatch* tamirinin moleküler işaretidir. Bu yüzden kolorektal karsinoma giden bu yol MSI yolu olarak adlandırılmıştır (41,47). Kalın barsak için 5 tane standart MSI paneli vardır. Bu panelde 2 veya daha fazla marker MSI gösterirse yüksek (high) frekanslıdır ve MSI-H olarak adlandırılır. Sadece bir marker gösterirse düşük (low) frekanslıdır ve MSI-L olarak adlandırılır. Eğer hiçbir marker MSI göstermiyorsa stabil denir ve MSS olarak adlandırılır (48). MSI neticesinde displastik kript odakları içeren hiperplastik polipler serrated adenomlar ve en sonunda invaziv kanser gelişmektedir. Bu durum serrated adenom-karsinom sekansı olarak adlandırılır (41). Mikrosatellit dizilerinin çoğu genlerin kodlama yapmayan bölgeleri üzerindedir. Bu nedenle bu genlerde meydana gelen mutasyonlar zararsızdır. Bununla birlikte bazı mikrosatellit dizileri, hücre büyümesinin regülasyonu ile ilişkili genlerin kodlama yapan ya da promotor bölgelerinde yer alırlar (47). Bahsedilen genler arasında tip II TGF- β , IGF-2 reseptörü ve BAX da vardır (47,57,56,58). TGF- β sinyalizasyonu klon epitel hücrelerinde büyümeyi

engeller. BAX geni ise apoptozise yol açar. *Mismatch* tamir kaybı, bu genlerde ve diğer büyüme regülasyonu yapan genlerde mutasyonların birikmesine ve kolorektal karsinomların ortaya çıkmasına neden olur (47). *Mismatch* tamir yolundan kaynaklanan tümörler proksimal kolon lokalizasyonu, musinöz histoloji ve *Crohn* benzeri lenfosit infiltrasyonu varlığı gibi bazı özellikler taşımaktadırlar (47,58). Bu tümörler genel olarak aynı evredeki APC/ β -Catenin yolundan kaynaklanan tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptirler (47).

Üçüncü yol; ülseratif kolit nedeniyle ortaya çıkan displazi-karsinom sekansı olarak adlandırılan yoldur (45).

Dördüncü yol; hemen hemen tüm kolorektal kanserlerin östrojen reseptör (ER) geni susturulmuş hücrelerden kaynaklandığına dair kanıtlar vardır (45). ER geni CpG adası, yaşla birlikte nonneoplastik kolorektal epitelde ve kolorektal neoplazide metilasyona uğrar. Metilasyonun sporadik kolorektal karsinogenezin erken evrelerinde gerçekleştiği düşünülmektedir (59).

2.5.1. Yerleşim yeri

Kolorektal karsinomların %25' i çekum ve çıkan kolonda, yaklaşık %25' i rektum ve distal sigmoid kolonda, %25' i ise inen kolon ve proksimal sigmoid kolonda yerleşim göstermektedir (47). Yani yaklaşık %50' si rektosigmoid bölgededir (41,60). Geri kalan çeşitli bölgelere dağılmaktadır. Karsinomlar çoğunlukla tek başına oluşur ve sıklıkla kaynaklandıkları adenomatöz lezyonu yok ederler. Birden fazla karsinom mevcut ise bunlar genellikle kolonun değişik bölgelerinde birbirlerinden uzak yerleşim gösterirler (47). Vakaların %3-6' sı multisentriktir (41,60). Kadınlarda kanserlerin çoğu proksimale, erkeklerde distale lokalizedir. Proksimale yerleşen kanserlerde genetik, distalde yerleşenlerde ise çevresel etkenlerin ön planda olduğu bildirilmiştir. Düşük riskli bölgelerde proksimal yerleşim, Amerika gibi yüksek riskli bölgelerde rektosigmoid yerleşim sık görülür (41,61). Yine sağ taraf yerleşimli tümörlerin yaşlılarda, siyahılarda, divertiküler hastalığı olanlarda sık görüldüğü söylenmektedir (60,62).

Kolorektal karsinomların çoğu polipoid veya ülseratif infiltratif olarak tarif edilebilir (41,60). Proksimal kolon yerleşimli tümörler egzofitik polipoid, mantarimsı

kitleler olarak büyüme eğilimlidirler. Distal kolondakiler ise sıklıkla endofitiktir ve barsağı halka tarzında çevreyerek lümende daralmaya sebep olurlar (47,48).

Egzofitik/fungatif yapıda olan tümörler daha çok intraluminal, endofitik/ülseratif tipte olanlar daha çok intramural yönde büyürler. Diffüz infiltratif/linitis plastica hafif endofitiktir. Kolorektal duvarı halka şeklinde çepeçevre sarar ve daralmaya yol açar (48).

Adenomlardan gelişen erken kolon kanserleri pedinküllü veya geniş tabanlı adenomatöz polipler şeklinde gözlenirler. Endoskopide santral depresyon, düzensiz kontör, sert kıvam, polipektomiye direnç varlığında erken dönem bir kanserden şüphe edilmelidir. Erken dönem kanserlerde endoskopik tanı ve tedavi hayati öneme sahiptir. Erken dönem kanserler nadiren flat lezyonlar şeklinde gözlenir. Pür flat lezyonlar Japonya' da siktir. Avrupa ve Kuzey Amerika' da nadir görülmektedir (41).

2.6. Kolorektal Kanserlerde Klinik Bulgular

Kolorektal karsinomların görülme sıklığı 50 yaş üzerinde giderek artar ve 80 yaşında maksimuma ulaşır. Ortalama yaş erkeklerde 63, kadınlarda 62' dir. Cinsiyet açısından belirgin bir fark olmamakla birlikte erkeklerde biraz daha sık görülür (63,64). Kolon karsinomları barsak alışkanlıklarında değişiklikler, rektal kanama, anemi, non-spesifik karın ağrısı gibi semptomlar gösterir. İlk ve en sık bulgu ise dışkılama alışkanlıklarındaki değişimdir. Tümör sol kolonda yerleşmiş ise lümenin darlığı, feçesin sert olması, tümörün daha çok anüler tarzda büyümesi nedeniyle konstipasyon bulguları sık görülür. Sağ kolon tümörlerinde ise lümen geniş, feçes daha sıvı kıvamlı ve tümör sıklıkla egzofitik büyüme gösterdiğinden obstrüktif bulgular sık değildir. Nadiren karsinom bulunduğu alanda ya da rektosigmoidde yer alan tümörün obstrüksiyonuyla distansiyona uğrayan çekumda perforasyon meydana gelebilir. Rektal kanama ikinci sıklıkta bildirilen yakınmadır. Aşikâr ya da gizli olabilir. Tümör distale yaklaştıkça kanama daha belirgin kırmızı olur. Karın ağrısı, yemeklerden sonra şişkinlik, bulantı, hazımsızlık gibi non-spesifik şikâyetler akut apandisit, kolesistit veya peptik ülser ile karıştırılabilir. Rektum tümörlerinde ağrılı dışkılama görülebilmekle birlikte bu geç dönem bulgusudur. Hastaların yaklaşık %5'

i kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları ile başvururlar. Ne yazık ki bu semptomlar ileri evre hastalıkta görülmektedir. Bu nedenle tümörün erken evrede yakalanabilmesi için 40 yaş üstü erkek ve kadınlara belli aralıklarla proktosigmoidoskopik inceleme yapılmalıdır. Bu tip araştırma ile olguların yaklaşık %50' si saptanabilir (63,64,65,66,67).

2.7. Kolorektal Kanserlerde Makroskopik Bulgular

Kolorektal karsinomların büyük bir kısmı polipoid veya ülseratif/infiltratif tiptedir. Polipoid tipte olanlar lümeneye doğru büyüme gösteren, iyi sınırlı, normal kolon mukozasıyla keskin sınırlar oluşturan büyük kitleler şeklinde olup daha çok sağ kolonda yerleşirler. İnfiltratif olanlar yüzeyden daha az kabarıktır ve santral ülserasyon alanı bulunur. Daha çok sol kolonda izlenir. Bu tümörlerin adenomun malign transformasyonundan çok de novo geliştikleri düşünülür. Genelde tümörün makroskopik ve mikroskopik sınırları arasında iyi bir korelasyon vardır. Kesit yüzü barsak duvarının yerini almış gri-beyaz görünümündedir. Sınırlar keskin ya da ana kitleden parmaklı çıkıntılar gösteren düzensizlikte olabilir. Yüksek derecede musin içeren tümörler jelatinöz ve parlak görünümündedir. Makroskopik incelemede değerlendirilmesi gereken önemli özellikler tümörün duvarda sınırlı olup olmadığı, perikolik dokuya uzanıp uzanmadığı, makroskopik damar invazyonunun varlığı ve diğer alanlarda herhangi bir tip karsinom ya da polip bulunup bulunmadığıdır (63,64,65,66,68,69).

2.8. Kolorektal Kanserlerde Histopatolojik Bulgular

2.8.1. Adenokarsinom

Kolorektal karsinomun tanımlayıcı özelliği muskularis mukozayı aşarak submukozaya girmesidir. İyi, orta ya da az derecede diferansiye, değişik miktarlarda

musin salgılayan bir tümördür. Tümör hücreleri kolumnar hücreler, goblet hücreleri, seyrek endokrin hücreler ve çok nadir Paneth hücrelerinin kombinasyonundan oluşur. Bez lümenleri sıklıkla hücre kalıntıları içerir. Karsinomlar daima inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon oluştururlar. Bu reaksiyon özellikle tümör çevresinde belirgindir. İnflamatuvar hücrelerin büyük bir kısmı T lenfositlerdir, fakat B lenfositler, plazma hücreleri, histiositler ve S-100 protein pozitif dentritik hücreler de görülebilir. Nadiren, interlökin 5 üretimine bağlı çok sayıda eozinofil görülebilir. Tümör barsak duvarının tüm katlarını tutup perikolik yağlı dokuya ulaşmış, perinöral alanları ve venleri invaze etmiş olabilir. Nadiren tümör stroması metaplastik kemik oluşumu gösterebilir (63,66,68). Tümör kenarları odaklar halinde rezidüel polip içerebilir, fakat bu bölgede glandlardaki hiperplastik değişiklikler daha sık bir bulgudur. Bu glandlar uzun, daha kıvrıntılı ve normal mukozadan daha çok goblet hücresi içerirler. Musin sekresyonunda da değişikliklerin izlendiği bu bölge transisyonel mukoza olarak adlandırılır. Bu muhtemelen malign lenfoma ve metastatik karsinom gibi diğer tümörlerin kenarlarında ya da anastomoz alanlarında olduğu gibi tümör dışı durumlarda da görülebilen reaktif bir değişikliktir (63,65,67,68,69).

2.8.2. Musinöz Karsinom

Kolorektal karsinomun geniş ekstraselüler musin gölleri içinde tümör hücrelerinin birikimi ile karakterize tipidir. Bu tanıma göre, musinöz alanlar tümörün en az %50' sini oluşturmaktadır. Bazı vakalarda ekstraselüler ve intraselüler musin birikimi karışımı vardır. İntraselüler musin birikimi taşlı yüzük görünümüne neden olur. Bu tümörler genellikle egzofitik büyüme gösterirler. Musinöz tümörler kolorektal karsinomların %15' ini oluşturur ve en sık rektumda görülürler. Yapılan bir çalışmada %31' i villöz adenomla, %7' si ülseratif kolitle, %8' i nonspesifik kolit ile, %5' i geçirilmiş pelvik radyasyon ile ilişkili bulunmuştur. Musinöz karsinomlar, kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinoma oranla, adenomlarla daha sık ilişkilidirler. Bunlar adenokarsinomun klasik tipinden biraz daha kötü prognoza sahiptir (63,65,67,68,69).

2.8.3. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom (Linitis Plastica)

Nadir olan bu tip genellikle genç hastalarda görülür. Tümör hücrelerinin %50' den fazlasında belirgin intrasitoplazmik musin varlığı ile karakterizedir. Daha sık görülen gastrik taşlı yüzük hücreli karsinomlar gibi makroskopik olarak duvarı diffüz infiltrate eder, ancak adenomatöz bir polipten de gelişebilir. Mikroskopik olarak tümör diffüz şekilde yayılır, hiç glandüler yapı oluşturmaz ya da çok az oluşturur. Musinöz karsinomdaki yapının aksine musinin önemli bir kısmı ya da tümü intraselülerdir. Bu intraselüler birikim nukleusu kenara iterek taşlı yüzük görünümüne neden olur. Lenf düğümleri, peritoneal yüzey ve overe metastaz yapma eğilimindedir. Genellikle peritoneal yayılım gösterir ve bu hastalarda prognoz çok kötüdür. Primer taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı koymadan önce primer gastrik lezyonun kolorektal metastazı olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır (63,65,66,67).

2.8.4. Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren Karsinom

Kolorektal karsinomlarda skuamöz diferansiyasyon görülebilir. Bunların büyük çoğunluğu çekumda yerleşir. Çoğu olguda skuamöz komponent glandüler komponent ile birlikte (adenoskuamöz karsinom). Saf skuamöz hücreli karsinom kolonda oldukça nadirdir. Bu tümörün insidansı, kronik ülseratif kolitli hastalarda artış gösterir. Daha önceden var olan adenomatöz poliplerdeki skuamöz diferansiyasyon alanlarından skuamöz hücreli karsinom gelişebileceği bildirilmiştir. Ortalama tanı yaşı adenokarsinoma benzer şekilde 67' dir. Irk ya da cinsiyet ayrımı göstermez. Klinik bulgular geleneksel adenokarsinoma benzer. Nadiren tümörün ürettiği paratiroid hormon benzeri madde nedeniyle hiperkalsemi bulguları görülür. Prognosu nispeten daha kötüdür. Beş yıllık sağ kalım oranı %31 olarak bildirilmiştir (63,66,68,70).

2.8.5. Bazaloid Karsinom

Kolon ve rektumda oldukça az sayıda bildirilmiş olup anal kanalda görülen bazaloid karsinoma benzer. Metaplastik zeminde geliştiği tahmin edilmektedir (63,68).

2.8.6. Berrak Hücre Değişiklikleri İçeren Karsinom

Tümör hücrelerinde glikojen birikimine bağlı saydam bir görünümün izlendiği adenokarsinom varyantıdır (63,68).

2.8.7. Hepatoid Adenokarsinom

Kolon mukozasından kaynaklanabilir. Daha sıklıkla görüldüğü midedeki hepatoid adenokarsinoma benzerdir (63,68).

2.8.8. Medüller (Solid, Az Diferansiye) Adenokarsinom

Genellikle kadınlarda çekumda ya da sağ kolonda görülür. Bazı hücresel özellikleri nöroendokrin karsinomu düşündürmekle birlikte nöroendokrin işaretleyiciler negatiftir. Geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü, veziküler nükleuslu malign hücre tabakalarından oluşan, belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü nadir bir tiptir. Bu tip tümörlerin sağ kolonda yerleşimi daha sık olup HNPCC zemininde gelişimi ve görece iyi seyirli olması beklenir (63,65,66,68).

2.8.9. Anaplastik (Spindle ve Giant Cell, Sarkomatoid) Karsinom

Diğer organlarda görülen anaplastik karsinoma benzer ve oldukça agresif seyreder (63,65,67).

2.8.10. Trofoblastik Diferansiyasyon Gösteren Adenokarsinom

Mide ve safra kesesinde görülebildiği gibi kolorektal adenokarsinomda da trofoblastik hücreleri taklit eden koryokarsinomatöz alanlar bulunabilir. Tümörde immunohistokimyasal olarak hCG (human chorionic gonadotropin) varlığı gösterilebilir. Bazen tümörün tamamı koryokarsinom yönünde boyanabilir. Bu

durum, klasik adenokarsinomda görülen hCG reaktivitesinden ayırt edilmelidir (63,69).

2.8.11. Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom

Nöroendokrin diferansiyasyon gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde olduğu gibi kendini değişik şekillerde gösterebilir.

a) Özellikle musinöz tip adenokarsinomda, olduğu gibi endokrin hücreler dağınık bir şekilde bulunabilir. Bu özellik prognostik bir anlam ifade etmez. Tüm adenokarsinomların %15-50' sinde immunohistokimyasal ya da hibridizasyon ile nöroendokrin işaretleyicilerin varlığı gösterilebilir. Bu durum radyoterapi ve kemoterapi sonrası daha sıktır.

b) Mikst komponentli tipinde, tipik adenokarsinom alanları içinde belirgin endokrin diferansiyasyon gösteren hücreler mevcuttur. Bu tümörlerin varlığı, kriptlerin bazalinde yerleşen endodermal kökenli multipotent kök hücrelerin, neoplastik değişiklik sırasında farklılaşmasının yanısıra birkaç farklı yol ile açıklanır.

c) Küçük hücreli nöroendokrin karsinomun intermediate varyantı, atipik karsinoid ve 'high grade' nöroendokrin karsinom olarak adlandırılan tipte nöroendokrin karsinoma benzer görünüm olmakla beraber yapı daha organoid ve hücreler daha büyüktür.

d) Küçük hücreli (nöroendokrin) karsinom, olarak bilinen ve mikroskopik olarak akciğerdeki eşdeğerine benzeyen tiptir. Büyük bir kısmı sağ kolonda yerleşmiştir. Elektron mikroskopu ile sitoplazmalarındaki yoğun sekretuar granüller, immunohistokimyasal yöntemle endokrin işaretleyicilerin pozitifliği gösterilebilir. Tümörün tamamı nöroendokrin diferansiyasyon gösterebilir ya da musin üreten veya üretmeyen glandüler diferansiyasyon alanları olabilir. Skuamöz diferansiyasyon bulunabilir. Bazen küçük hücreli karsinom, genellikle villöz tip olmak üzere adenomdan gelişebilir. Prognoz kötüdür. Lenf noduna ve karaciğere erken metastaz saptanır.

e) Tipik karsinoid özellikleri gösteren tip, sıklıkla rektumda yerleşir. Kolonda yerleştiğinde daha büyük olma eğilimindedir. Barsak duvarı boyunca derinlere doğru ilerler ve bölgesel lenf düğümlerine yayılır. Yuvarlak şekillidir ve ülserasyon genellikle yoktur. Rektal karsinoidler ülseratif kolit ya da Crohn hastalarında rapor

edilmiştir. Bu durumda multisentrik ve sıklıkla atipik olma eğilimindedirler. Kolorektal karsinoid tümör, pratik olarak karsinoid sendromla ilişkili değildir. Makroskopik olarak yassı ve hafifçe çökük plak ya da polipoid lezyon şeklindedir. Mikroskopik olarak stromayı invaze eden kordonlar, solid adalar, tubüler ya da asiner yapılar oluşturan benzer görünümde küçük hücrelerden oluşurlar. Tubüler ve/veya asiner komponentin bir kısmı musin üretebilir. İmmunohistokimyasal olarak panendokrin işaretleyicilerle (nöron spesifik enolaz, kromogranin, sinaptofizin) ve çeşitli peptid hormonlarla boyanırlar. İki cm' den küçük, mukoza ya da submukozada sınırlı rektal karsinoidler lokal eksizyon ile tedavi edilebilirler. Daha büyük boyutlu olanlar ve/veya muskularis eksterna invazyonu gösterenlerde radikal cerrahiye gereksinim vardır (63,65,67,68,69).

2.9. Kolon Kanserinde Histolojik Derece

Adenokarsinomlar glandüler yapıların baskınlığına göre iyi, orta ve az diferansiye ya da düşük ya da yüksek dereceli olarak sınıflandırılabilir. İyi ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlar düşük dereceli, az diferansiye adenokarsinomlar ve undiferansiye karsinomlar yüksek dereceli olarak kabul edilir. Karsinomda, heterojen görünüm mevcutsa derece, en az diferansiye olana göre verilmelidir (66,69).

Buna göre;

- a) Derece I (iyi diferansiye):** Tümörün %95' inden fazlasında glandüler yapılanma mevcut
- b) Derece II (orta derecede diferansiye):** Tümörün %50-95' inde glandüler yapılanma mevcut
- c) Derece III (kötü diferansiye):** Tümörün %5-50' sinde glandüler yapılanma mevcut
- d) Derece IV (indiferansiye):** Tümörün %5' inden azında glandüler yapılanma mevcut

Musinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar Grade III olarak kabul edilirler (66,67,69).

2.10. Kolon Kanserinde Tümör Yayılımı ve Metastaz

Tüm kolorektal tümörler çevre dokulara/yapılara direkt olarak invazyon ile ya da lenfatikler ve kan damarları ile metastaz yaparak yayılırlar. Metastatik yayılım en sık bölgesel lenf düğümleri ve karaciğerde görülür. Lenf düğümü metastazı, az diferansiye alanlar içeren ve yüksek infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerde daha sıktır. Lenf bezinde tutulum varsa, lenf bezinin yakınındaki dokuların incelenmesi gerekir. Bu, tümörün lenf düğümü kapsülünü aşarak çevre venlere invazyonunu tespit açısından önemlidir (63,65,67). Lenf düğümünün mikrometastazı; kademeli hematoksileneosin kesitler, immunhistokimyasal olarak sitokeratin ve diğer markerlerin boyanması, CK19/20 için ya da mutant K-RAS geni için PCR tekniğiyle tespit edilebilir (63,65). Karaciğer metastazı kan damarı invazyonunun yaygın bir göstergesidir (63). Diğer sık görülen metastaz bölgeleri; periton, akciğer ve overlerdir. Over metastazının insidansı, kolorektal tümörün rezeksiyonu sırasında postmenopozal kadınlarda bilateral oofektomi yapmayı gerektirecek kadar yüksektir. Daha nadir metastaz bölgeleri santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavitedir (63,65,67,68,71).

2.11. Kolon Kanserinde Evreleme

Kolorektal karsinomları evrelemede üç farklı sistem kullanılır:

- **Dukes Sistemi**
- **Astler-Coller Sistemi**
- **TNM Sistemi**

1932' de Dukes rektal karsinomların evrelemede yeni bir sistem oluşturdu ve bu kolon karsinomlarına da uygulandı. Prognozla direkt ilişkisi olduğundan dolayı

bu evreleme sistemi günümüzde halen kullanılmaktadır. Bu sistemde sınıflama tümörün derinliği ve lenf bezi tutulumuna göre A, B, C olarak yapılmıştır (Tablo 1). 1936 yılında Dukes, kendi sınıflamasını modifiye ederek C evresini C1 ve C2 şeklinde ayırmıştır (Tablo 2). Dukes sınıflaması kolay ve anlaşılır olması nedeniyle önemini korumaktadır (15,72). 1954 yılında Astler ve Coller tarafından başka bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Temelde Dukes sistemine benzemekle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf düğümü tutulumunu da değerlendirmesiyle farklılık göstermektedir (Tablo 3) (63,70). Daha ayrıntılı fakat prognozla Dukes kadar ilişkili olmayan başka bir evreleme sistemi olan TNM; Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)' nin tümör, lenf bezi ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla ortaya konmuştur (Tablo 4) (63,70). Tablo 5' te kolorektal karsinomların farklı evreleme sistemlerine göre evreleme kriterleri, Tablo 6' da 5 yıllık sağ kalım oranları verilmiştir.

Tablo I: 1932 Dukes evrelemesi.

Evre A	Tümör tüm kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış.
Evre B	Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı invaze etmiştir. Lenf bezi tutulumu yok.
Evre C	Tümör lenf bezi metastazı göstermektedir.

Tablo II: 1936 Dukes evrelemesi.

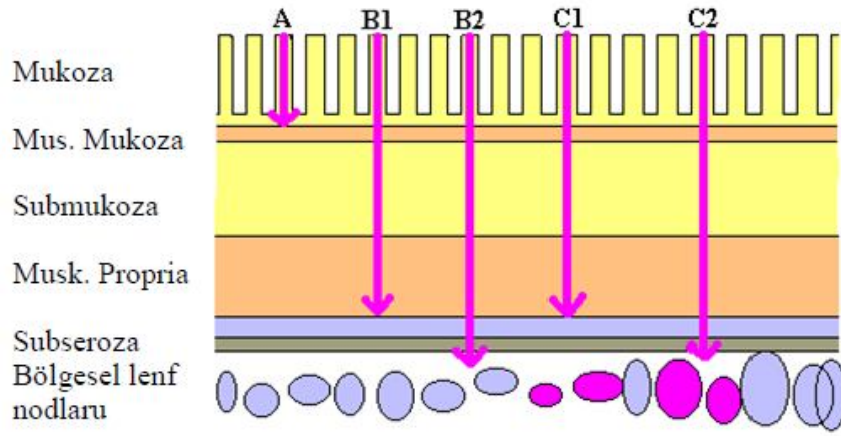
Evre A	Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış
Evre B	Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı invaze etmiştir. Lenf bezi tutulumu yok.
Evre C1	Lenf bezlerinde metastaz yok.
Evre C2	Mezenterik kan damarları etrafındaki lenf bezlerinde metastaz mevcut.

Tablo III: Astler-Coller evrelemesi.

Evre A	Tümör mukozada sınırlı
Evre B1	Tümör submukozaya sınırlı, lenf bezi invazyonu yok
Evre B2	Tümör kas tabakasına sınırlı, lenf bezi invazyonu yok
Evre C1	Tümör barsak duvarını aşmadığı halde lenf bezi metastazı mevcut
Evre C2	Tümör barsak duvarını aşmış, lenf bezi metastazı mevcut.

(B3 ve C3: komşu organ ya da yapılara perforasyon ya da invazyon)

Şekil 1: Astler-Coller evrelemesi.



Tablo IV: TNM sınıflaması.

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Evre 3	T4	N0	M0
	Herhangi bir T	N1	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Şekil 2: TNM evrelemesinin histopatolojik görüntüsü.

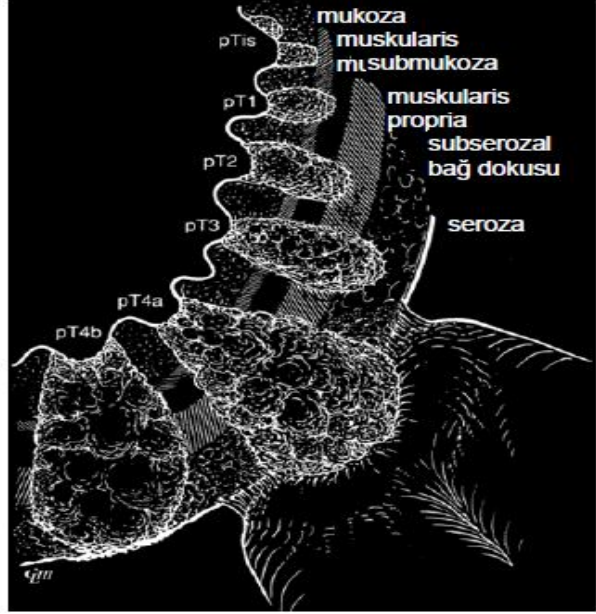
Tis – Karsinoma in situ

T₁ – Tümör submukozada

T₂ – Tümör muskularis propriada

T₃ – Tümör muskularis propriayı invaze eder ve subserozaya ulaşır ancak peritoneal / perikolonik dokuya girmez

T₄ – Tümör doğrudan diğer organ / yapıları ve / veya visseral peritonu invaze eder



T= Primer tümör

Tx: Primer tümörü bilinmeyen

T0: Primer tümörü yönünde bulgu yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propria'ya invaze

T3: Tümör muskularis propria'yı subserozaya ya da non-peritonealize perikolik dokuya kadar invaze ediyor

pT3a: Muskularis propria sınırından <1 mm öteye invazyon

pT3b: Muskularis propria sınırından 1-5 mm öteye invazyon

pT3c: Muskularis propria sınırından 5-15 mm öteye invazyon

pT3d: Muskularis propria sınırından >15 mm öteye invazyon

T4: Tümör komşu organ ya da yapılara invazyon göstermekte (pT4a) ve/veya visseral peritonu perforasyon göstermektedir (pT4b).

N= Bölgesel lenf bezleri

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememekte

N0: Lenf bezi metastazı yok

N₁: 1-3 lenf bezi metastazı mevcut

N₂: 4 ya da daha fazla lenf bezi metastazı mevcut

M= Uzak metastaz

M_x: Uzak metastaz değerlendirilememekte

M₀: Uzak metastaz yok

M₁: Uzak metastaz mevcut

Tablo V: TNM evre sisteminde evre gruplaması ve diğer sistemler ve sağ kalım ile ilişkisi.

TNM evre	TNM kriteri	Dukes	Astler-Coller	5 yıllık sağ kalım (%)
Evre 0	Tis, N ₀	A	A	100
Evre 1	T ₁ , N ₀	A	B ₁	90
	T ₂ , N ₀	A	B ₁	80
Evre 2	T ₃ , N ₀	B	B ₂	55
	T ₄ , N ₀	B	B ₂	45
Evre 3	Herhangi bir T, N ₁₋₃	C	C ₁ , C ₂	40
Evre 4	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M ₁	D	D	<5

Tablo VI: Farklı evreleme sistemlerine göre kolorektal karsinomlarda evreleme kriterleri.

	Dukes	Aster-Coller	TNM
Mukozaya sınırlı tümör invazyonu	A	A	Tis, N ₀
Submukozaya sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu yok	A	B ₁	T ₁ , N ₀
Submukozaya sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C ₁	T ₁ , N ₁₋₃
Kas tabakasına sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu yok	A	B ₂	T ₂ , N ₀
Kas tabakasına sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi	C	C ₁	T ₂ , N ₁₋₃

tutulumu mevcut			
Kas tabakasının tamamı boyunca tümör tutulumu, lenf bezi tutulumu yok	B	B2	T3, N0
Kas tabakasının tamamı boyunca tümör tutulumu, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C2	T3, N1-3
Tümör komşu organları tutmuş, lenf bezi tutulumu yok	B	B2	T4, N0
Tümör komşu organları tutmuş, lenf bezi tutulumu yok	C	C2	T4, N1-3
Diğer faktörlere bakılmaksızın uzak metastaz varlığı	D	D	T1-4, N0-3, M1

2.12. Kolon Kanserinde Tedavi

Kolorektal kanserlerin ana tedavisi cerrahi olup, bu tedavi kemoterapi ve radyoterapi ile desteklenmektedir.

2.12.1. Cerrahi Tedavi

Kolorektal karsinomlar, akciğer kanserinden sonra kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alırlar. Dünyada yıllık 900.000' den fazla yeni olgu bildirilmekte ve yılda yaklaşık 500.000 kişi kolorektal karsinom nedeniyle kaybedilmektedir (63,65,67,68,69).

Günümüzde kolon kanserlerinin elektif şartlarda cerrahi mortalite %5' lerin altında ve rezektabilite oranı %90 civarındadır. Primer kolon kanserlerinin rezeksiyonunda cerrahi amaç yeterli proksimal ve distal sınır bırakacak şekilde normal kolon dokusuyla birlikte tümörün bir bütün olarak çıkarılmasıdır. Birincil tümörün yapışıklık gösterdiği komşu dokular da tümüyle ya da kısmi olarak yeterli radyal sınır elde edilecek şekilde çıkarılmalıdır. Kolon cerrahisinde primer olarak cerrah tarafından belirlenen lokal nüks, uzak metastaz ve genel sağ kalım üzerine predüktör etkisi olduğu düşünülen radyal sınıra ayrıca özen gösterilmelidir Lenf nodu invazyon durumunun uygun şekilde değerlendirilebilmesi için bölgesel lenf nodları da çıkarılmalıdır. Doğru evreleme için en az 12 adet bölgesel lenf nodu patolojik olarak değerlendirilmelidir. Bu sayede yanlış 'negatif nodal hastalık' kararı en alt düzeyde tutularak adjuvan kemoterapiye karar verilebilir (73).

Kolon kanseri için küratif girişimin amacı tüm kanserli dokuların çıkarılmasıdır. Kolon kanserlerinin yayılımı doğrudan invazyon, transperitoneal yayılım, lenfatik yayılım, hematojen yayılım ve implantasyon şeklinindedir. Tümörün görülen sınırlarından 1 cm' den daha uzağa mikroskopik intramural yayılımı beklenen bir bulgu değildir. Kanserin eksizyonu için uygulanan ameliyat tekniği, primer lezyonun yeterli sınırlarla ve lenfatik drenaj alanının tümüyle çıkarılmasıdır. Çıkarılacak alanın boyutlarını arteriyel sistem belirler. Küratif kolon rezeksiyonu yapılan hastaların %50' sinde bölgesel lenf bezlerinde metastaz bulunur. Uygun mezenterik rezeksiyon yapabilmek için kanserin yerleştiği kesimi besleyen arter kökünden bağlanıp kesildikten sonra bu sahanın lenfatikleri ile birlikte tümör çıkarılır. Arteriyel dallar ortadan kaldırıldığında proksimal ve distal uçlar genellikle anastomoza uygun konumda olurlar. Bunun tek istisnası tümörün distal sigmoid kolonda yerleşmisidir. Bu durumda, yeterli mezenterik sınırları sağlamak için rezeksiyonun distal ucu proksimal rektum olmalıdır (63,65,67,69).

Cerrahi tedavi prensipleri tümörün evresine göre değişir. Uzak organ metastazı olmayan tümörlerde küratif radikal rezeksiyon uygulanır. Karaciğer, kolorektal kanser metastazları tarafından sıklıca tutulan bir organdır (%75). Kolorektal kanserlerin %25 kadarında başvuru esnasında, %50' sinde ise 5 yıl içinde karaciğer metastazı saptanır. Tedavi edilmeyen olguların ortalama yaşam süresi 5 ay, 3 yıllık yaşam süresi %20 ve 5 yıllık yaşam süresi %1-2' dir. Karaciğer rezeksiyonu kolorektal kanser metastazları için kesin tedavi şansı kanıtlanmış olan tek yöntemdir. Karaciğer rezeksiyonu sonrası 5 yıllık yaşam oranı %20-40 ve ortalama yaşam süresi 28-40 aydır (74). Karaciğerde metastaz olması operabilite yönünden en önemli kriterlerden biridir. Karaciğer ve akciğer metastazlarında rezeksiyon için kesin bir kontrendikasyon yoktur hatta aksine primer tümör rezeksiyonu ile beraber mümkünse metastatik kitlenin de çıkarılması gerektiği görüşü ağrlık kazanmaya başlamıştır. Karaciğer ve diğer organlardaki izole uzak metastazların cerrahi eksizyonunun bazı vakalarda uzun dönem yaşama şansını artırdığı gösterilmiştir (63,69).

Kolon kanserlerinin yaklaşık %15' i barsak tıkanması, tümörlü bölgede delinme yada tıkanma ve tümörlü bölgenin proksimalinde delinme şeklinde acil bir tablo ile ortaya çıkar. Sağ kolon kanserlerinde rezeksiyon ve ileokolik anastomoz

benimsenen yöntemdir. Perfore sol kolon kanserlerinde anastomozun daha sonra yapılacağı rezeksiyon standart bir yöntem olarak kabul edilir.

Bu prensipler dahilinde kolonun değişik yerlerinde lokalize tümörlerde yapılacak cerrahi rezeksiyonlar şu şekilde özetlenebilir:

Çekum ve çıkan kolon tümörlerinde: İleokolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arterin sağ dalını boyunca uzanan lenfatikleri içine alacak şekilde sağ hemikolektomi uygulanır. Terminal ileumun son 10-15 cm' lik kısmı rezeksiyona dahil edilmelidir.

Hepatik fleksurada lokalize tümörlerde: Orta kolik arteri içine alacak şekilde distal ileum, sağ kolon ve transvers kolonun proksimal kısmı rezeksiyon edilir (sağ hemikolektomi).

Transvers kolonun ortasında lokalize tümörlerde: Sağ kolik arter, orta kolik arter ve sol kolik arterin çıkan dalı ile birlikte tüm transvers kolon çıkarılmalıdır (transvers kolektomi) .

Splenik fleksura ve inen kolon kanserlerinde: Sol kolik arter veya inferior mezenterik arter boyunca mezenter ile birlikte sol hemikolektomi uygulanır

Sigmoid kolonda lokalize tümörlerde: Segmenter sigmoid kolektomi, daha distaldeki tümörlerde sol kolik arter korunarak anterior rezeksiyon uygulanır (74).

2.12.2. Kemoterapi

Tanı anında hastaların yaklaşık üçte biri küratif rezeksiyon şansını kaybetmiş durumdadır. Kalanların yarısı ise potansiyel küratif cerrahi tedaviye rağmen nüks etmektedir. Bu durum, adjuvan olarak etkin bir kemoterapi uygulamasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Kanseri tam olarak rezeksiyon edilmiş hastalarda en önemli prognostik faktör patolojik evre olup, bunu serozal penetrasyon, yüksek tümör derecesi, lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler invazyon izlemektedir (77). Erken evrelerde cerrahi tedavi yeterli olmakla birlikte, cerrahi rezeksiyonun mümkün olduğu daha ileri evredeki hastalara adjuvan tedavilerin eklenmesi ile hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinde uzama sağlanmaktadır. Randomize klinik çalışmalarda, adjuvan kemoterapinin evre III kolorektal kanserli hastalarda hastalık nüksü ve hastalığa ölüm riskinde, sırasıyla yaklaşık %40 ve % 33 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (78,79). Evre II kolon kanserlerinde adjuvan tedavi yaygın olarak kabul görmüş değildir. Ancak bu gruptaki hastaların yaklaşık %20' sinin nüks

etme riski vardır. Penetrasyon ve perforasyon varlığı, komşu organlara invazyon ve kötü diferansiyasyon yineleme potansiyeline sahip yüksek riskli hastaların belirlenmesi bakımından önem taşıyan prognostik faktörler olarak tanımlanmaktadır. Geniş çaplı randomize çalışma sonuçları bu evrede adjuvan kemoterapinin sınırlı bir katkısının olduğunu göstermektedir (80). Günümüzde kolorektal kanser tedavisinde en çok kullanılan kemoterapötik ajan 5-fluorouracil (5-FU)' dir. Leucovorin, interferon alfa veya levamisol ile kombine edilmesi 5-FU' in etkisini arttırmaktadır. 5-FU ile leucovorinin birlikte kullanılmasının nüks oranını azalttığı ve surviyi uzattığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda 5-FU, interferon alfa ve interlökin 2' nin birlikte kullanılması ile daha iyi sonuçlar elde edildiği savunulmaktadır. Küratif cerrahi rezeksiyon sonrasında nüks ve metastazların önlenmesi amacıyla adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Ancak adjuvan kemoterapinin lenf nodu tutulumu olan (Dukes C ve D) hastalarda etkili olduğu, lenfatik tutulumun olmadığı olgularda ise prognozu değiştirmedığı ileri sürülmektedir.

Son yıllarda yeni kullanıma giren kemoterapötik ajanlar olan İrinotekan (FOLFOX) ve Oxaplatin' in (FOLFIRI) kolon kanser tedavisinde kullanıma girmesi ile 5-FU eski etkinliğini yitirmiştir. Yeni kuşak kemoterapötik ajanlara biyolojik ajanların da (Bevacizumab ve Cetuximab) eklenmesiyle kolon kanserlerinin adjuvan tedavilerinde yeni bir dönemin başlangıcı oluşmuştur.

2.12.3. Radyoterapi

Kolon kanserinde ana tedavi yöntemi cerrahi olmakla beraber lokal nüks ve uzak metastaz riski adjuvan tedavileri gerekli kılmaktadır. Kolon kanserlerinde tümör davranışı ve nüks eğilimi primer tümörün yerleşim yerine göre değişmektedir. Peritoneal boşlukta yer alan kolon kanserleri lokal nüksten çok karın içine yayılmaya eğilimlidir. Peritoneal boşluğun ardına uzanan kanserlerde ise lokal nüks ve uzak metastaz eğilimi daha fazladır.

Adjuvan radyoterapi ile amaç lokal rekürensini azaltmak ve sağ kalımı artırmaktır. Bununla birlikte adjuvan radyoterapinin erken ve geç etkileri ile maliyeti de göz önüne alındığında hangi hasta grubunun bu tedavilerden yarar göreceğinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bu nedenle bu grup olguları seçmek amacı ile prognostik faktörlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Günümüze kadar kolon

kanserlerinde gerek lokal kontrol, gerek uzak metastaz, gerekse sağ kalımı etkileyen en önemli prognostik faktörün evre olduğu bu faktörlerin analiz edildiği bütün çalışmalarda ortaya konmuştur. Diğer faktörler ise evre için izlendiği gibi tüm çalışmalar ile desteklenmemektedir. Bugün için adjuvan tedavi kararının verilmesinde özellikle evreden yararlanılmaktadır ancak diğer faktörlerin desteklenmesine ihtiyaç duyulduğu olguların oranı da az değildir. Cerrahi uygulanan Dukes A ve B1 evresindeki olgularda lokal rekürens ve uzak metastazı azaltmaya yönelik ek bir tedaviye gereksinim olmadığı bilinmektedir. Adjuvan tedaviden yararlanacak asıl hasta grubunu Dukes ya da MAC (Modiye Astler-Coller) evresine göre B2 ve daha ileri olgular teşkil etmektedir. Bu grup olgularda özellikle cerrahi sınır pozitifliği lokal kontrol ve sağ kalımı düşürmektedir. Bu da adjuvan tedavilerin yetersiz cerrahiye telafi edemeyeceğini göstermektedir.

Kolon kanserlerinde rezeksiyondan sonra lokorejyonel nüks riski hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Barsak duvarı ile sınırlı tümörü olan olgularda rezeksiyonu izleyen dönemde lokal nüks olasılığı düşüktür. Bu nedenle kolon kanserlerinde erken evrelerde cerrahi işlem sonrası ek bir tedavi yapılmasına gerek yoktur. Modifiye Astler Coller (MAC) evrelemesine göre A, B1 ve C1 olgularda lokal nüks %0-3, B2 de ise %10' dur. Bu olgularda RT uygulanması düşünülemez. Ancak lokal ileri rezektabl tümörlerde lokal nüks olasılığı daha fazladır. MAC B3, C2 ve C3 tümörlerde yalnız cerrahi ile lokal nüks oranları %36-53' tür. Retrospektif çalışmalar bu evrelerdeki olgularda RT' nin kolon kanserlerinde lokorejyonel nüksleri azalttığı, riskli hastalarda da hastalısız sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. Schild ve arkadaşları Mayo klinikten yaptıkları çalışmada MAC' a göre B3, C2 ve C3 kolon kanserlerinde postoperatif, primer tümör yatağı ve bölgesel lenfatiklere RT vermişler. Cerrahi sınırlar negatif olan olgularda 5 yıllık lokal nüks ve sağ kalım sırasıyla %10 ve %66 iken, mikroskopik tümörü olanlarda %57 ve %47, makroskopik tümörü olanlarda %79 ve %23 bulunmuştur (p=0.0009) (81).

Kolon kanserlerinde özellikle iki durumda RT önerilebilir:

- 1) Pozitif ya da çok yakın cerrahi sınırlar.
- 2) Pelvik yapılara invaze T4 kolon kanserleri.

Kolon kanserlerinde RT preoperatif dönemde adjuvan olarak, postoperatif dönemde ise nüksleri önlemek amacıyla kullanılabilir. Postoperatif kemoterapi ve radyoterapi kullanımının lokal rekürrens riskini azalttığı da gösterilmiştir (63,69).

Kolon kanserlerinde RT tedavisinin avantaj ve dezavantajları:

Preoperatif avantajları: Tümörün hacmini küçültür, rezektabilitesini kolaylaştırır. İnce barsak hasarı daha az olur. Lokal tümör nüksünü azaltır ve lenf nodlarında tümör kontrolünü sağlar.

Preoperatif dezavantajları: Erken evre tümörlerde (T1-2N0M0) gereksiz verilebilir. Cerrahi işlem gecikir.

Postoperatif avantajları: Histopatolojik bulgulara göre hastalar daha iyi seçilir. Lokorejyonel nüks oranları azalır. Yüksek riskli hastalar tespit edilir ve ameliyat esnasında klipler yerleştirilir. İnce barsakları RT sahasından uzaklaştıracak işlemler yapılır.

Postoperatif dezavantajları: Vaskülarite bozulduğu için RT' ye duyarlılık azalır. Cerrahi sırasında çevreye yayılan tümör hücrelerine etkisizdir. Cerrahi yapışıklıklar nedeniyle ince barsak hasarları daha fazla olur (82).

2.13. Kolorektal Kanselerde Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserli hastaların yaşam süreleri ile ilişkili biyolojik, genetik, moleküler ve diğer non-anatomik pek çok faktör olduğu kabul edilmektedir. Tümörle ilişkili faktörler arasından en önemlileri, evreleme sistemlerinin de temelini oluşturan tümörün barsak duvarı invazyonunun derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı varlığıdır (83).

Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler şunlardır:

2.13.1. Tümörün Evresi

Tümörün evresi halen en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Uygun cerrahi rezeksiyon yapılmış evre I hastalarda 5 yıllık sağ kalım % 90' ın

üzerinde iken evre IV hastalarda bu oran % 10' dan azdır. Tümörün barsak duvarı penetrasyonunun derinliği (T evresi), lenf nodu tutulumu (N evresi) ve uzak metastaz (M evresi) aslında tümörün evresini belirleyen parametreler olmakla birlikte her biri tek başına prognostik faktör olarak kabul görmüştür (28,30,83).

2.13.2. Barsak Duvarı Penetrasyonu

Kolorektal kanserlerde barsak duvarı penetrasyonunun derinliğinin (T evresi) prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. T evresi yüksek tümörlerde daha kötü prognoz beklenir (83,84).

'Tis' (karsinoma in situ), intraepitelyal veya intramukozal lezyon da denir ve lamina propriaya invaze lezyonlar için kullanılır. Bu hastalar oldukça iyi prognoza sahiptirler. Karsinoma in situ' nun aksine, 'invaziv karsinom' submukozal veya stromal invazyonu tanımlar ve lenfatik veya kan damarı tutulumu ve sonrasında metastaz riski nedeniyle oldukça önemli bir özellik olarak kabul edilmektedir (83).

Sadece polipektomi yapılmış T1 tümörlerde tümörün submukozal lenfatik ve venöz damarlara invazyonunun bölgesel lenf nodu ve karaciğer metastazı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle submukozal lenfovasküler invazyon, daha geniş cerrahi eksizyon kararını (örn. segmental rezeksiyon veya aşağı rektal tümörler için lokal eksizyon) güçlü bir şekilde etkileyebilir (83).

2.13.3. Lenf Nodu Tutulumu (N)

Lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik faktör olarak ele alınmaktadır. Yüksek rekürrens riski nedeniyle, lenf nodu tutulumu olan evre III tümörlerde adjuvan kemoterapi önerilmektedir (83,84,85). Ancak bazı yazarlar evre IIb hastalara da, lenf nodlarında mikrometastaz olasılığı nedeniyle adjuvan kemoterapi verilmesini önermektedirler (83).

1991 yılında yapılan 306 hastayı içeren bir çalışmada birden üçe kadar lenf nodu tutulumu olan hastalarda 5 yıllık yaşam % 66, dört ve üzeri sayıda lenf nodu tutulumu olan hastalarda % 37 olarak bildirilmiştir. Burada lenf nodu tutulumu,

tümör evresinden sonra ikinci en önemli prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (85).

2.13.4. Uzak Metastaz (M)

Uzak organ metastazı olan hastalarda 5 yıllık yaşam oranı oldukça düşüktür. Kolon rezeksiyonu sonrası metastazlara R1 rezeksiyon yapılmış hastalarda 5 yıllık yaşam % 17, R0 rezeksiyon uygulananlarda % 39 olarak bildirilmiştir (86). Metastazektomi yapılamayanlarda bu oran % 5' i geçmez (30). Uzak organ metastazı olan hastalar doğrudan evre IV olarak kabul edilmektedir ve ortalama yaşam süreleri 12 ay civarındadır (48,87).

2.13.5. Rezidü Tümör Varlığı (R)

Rezidü tümör sınıflaması, palyatif veya küratif tedavi (yalnızca cerrahi tedavi, yalnızca radyoterapi, yalnızca kemoterapi veya kombine tedavi) sonrası tümöral kalıntı durumunu gösterir. Rezidü tümör, küratif rezeksiyon sonrası proksimal, distal veya radial sınırdaki tümör varlığını, polipektomi yapılmış bir malign polip spesimeninde sınır pozitifliğini veya preoperatif neoadjuvan tedavi uygulanması durumunda kalıntı tümörün durumunu belirtir. Buna göre Rx: Rezidual tümör varlığı bilinmiyor; R0: Rezidü tümör yok; R1: Mikroskopik rezidual tümör; R2: Makroskopik rezidual tümör varlığını belirtir (83).

Pek çok çalışmada R sınıflamasının tedavi sonrası sonucu ve prognozu etkileyen önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (83). Radial cerrahi sınır daha çok rektal kanserlerde önemlidir ve mezorektal eksizyon ile beklenen yaşam süresinin uzayacağı bildirilmiştir (48).

2.13.6. Lenfatik ve Venöz İnvazyon

Lenfatik ve venöz invazyonun varlığı kolorektal kanserlerde prognozu anlamlı olarak kötüleştiren faktörler olarak kabul edilmektedir. Lenfatik invazyon, bölgesel lenf nodu tutulumu, yüksek tümör evresi ve artmış bölgesel nüks oranı ile birliktelik gösterir. Venöz invazyonda da yüksek tümör evresi ve artmış uzak metastaz oranı mevcuttur (88,89,90).

2.13.7. Perinöral İnvazyon

Perinöral invazyonun varlığı da kötü sonuca işaret eden bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (83,91).

2.13.8. Tümörün Boyutu

Pek çok çalışmada tümörün çapının anlamlı bir prognostik önemi olmadığı gösterilmiştir (83). Ancak bazı çalışmalarda çapı 3 cm' nin üzerinde olan tümörlerde prognoz 3 cm' nin altında olan tümörlere göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (92).

2.13.9. Patolojik Evre

Patolojik evrenin kolorektal kanser prognozu ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Buna göre patolojik evre arttıkça lenf nodu metastaz oranı artmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Son zamanlarda, prognostif açıdan daha doğru değerlendirilebilmesi için, patolojik evrelemenin dört yerine iki kategoriye ayrılması önerilmiştir. Buna göre düşük evre: İyi ve orta derecede diferansiye; yüksek evre: Kötü diferansiye ve andiferansiye kanserleri içerir. Böylece sağ kalım açısından daha iyi değerlendirme yapılabileceği belirtilmektedir (83).

2.13.10. Histolojik Tip

Bazı çalışmalarda musinöz karsinomlu hastalarda sağ kalımın adenokarsinomlulara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (93). Ancak pek çok yazar

musinöz karsinomu bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul etmemektedir (83). Musinöz karsinomun alt tipi olan taşlı yüzük hücreli karsinomda ise prognoz oldukça kötüdür ve 5 yıllık yaşam % 15' in altındadır (93). Nöroendokrin (küçük hücreli) karsinomun da sağ kalımı kötüdür. Taşlı yüzük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom histolojik evre olarak kötü diferansiye ve andiferansiye grubundadırlar (83).

2.13.11. Tümörün Yerleşim Yeri

Sigmoid kolon ve rektum tümörlü hastalar en kötü sağ kalıma sahip iken inen kolon tümörlerinde sağ kalım daha iyidir. Sağ kolon tümörlerinde adjuvan kemoterapiye cevap oranı daha düşük ve sağ kalım daha kötüdür (94,51). Bununla birlikte yerleşim yerinin prognostik önemi olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (47,92,95).

2.13.12. Makroskopik Görünüm

Ülsere ve infiltratif tip karsinomlar polipoid ve egzofitik kanserlere göre daha kötü prognozludur. Egzofitik tümörlerin ülsere olanlara göre duvar invazyonu daha az sıklıktadır. Yassı karsinomlar, polipoid kanserlere göre daha derine invazyon ve lenfatik invazyon gösterirler (46).

2.13.13. Tıkanma ve Perforasyon

Tıkanma ve perforasyon sonucu tanı konan hastalarda postoperatif mortalite daha sık ve ortalama yaşam süresi daha kısa bulunmuştur. Perforasyon ile gelen hastalarda postoperatif mortalite ve sağ kalımın tıkanma sonucu gelenlere göre daha kötü olduğu iddia edilmişse de bu konu tartışmalıdır (49).

2.10.14. Yaş

Yaş, çoğu çalışmada bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul edilmemiştir (47,92). Genç hastalarda sağ kalım daha kötü olmakla birlikte, çok yaşlı hastalarda tıkanma veya perforasyon ile başvurma oranı yüksek olduğundan yüksek mortalite oranı ve kötü sağ kalım görülür (51).

2.10.15. Cinsiyet

Kadın hastalarda adjuvan kemoterapiye cevap erkeklere göre daha iyi olduğundan daha iyi sağ kalım görülebilir (51). Ancak cinsiyet, sağ kalımda bağımsız bir belirteç olarak bulunmamıştır (47,92).

2.13.16. Serum Karsinoembriyonik Antijen (CEA) Düzeyi

Preoperatif serum CEA düzeyinin sağ kalım ile ilişkisi tartışmalıdır. Serum CEA düzeyinin yüksek olduğu hastalarda sağ kalımın daha kötü olduğunu bildiren pek çok çalışma vardır (47,53,83). Bunun yanında sağ kalıma etkisinin olmadığı da öne sürülmüştür (52). Karaciğer metastazlı hastalarda cerrahi tedavi öncesi ve sonrası serum CEA düzeyinin sağ kalımda önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (54).

2.13.17. Doku Moleküler Belirteçleri

p53 birikimi sağ kalımda prognostik değeri olmakla birlikte bağımsız bir belirteç olarak değerlendirilmemiştir (53). p53, p21 ile birlikte kullanıldığında sağ kalım ile ilgili daha yararlı olduğu, p21-negatif ve p53-pozitif hastalarda sağ kalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (55). K-RAS mutasyonu invazyonun derinliği ile ilişkilidir ve kötü sağ kalım ile birliktelik gösterir (38). Tekrarlayan hastalığı olan kişilerde K-RAS mutasyon oranı % 71 iken tekrarlayan hastalığı olmayanlarda % 25 olarak bulunmuştur (56) .

18q/DCC geninde LOH oluşumu kötü sağ kalım ile birliktelik gösterir. 18q LOH Evre II hastaların klinik olarak evre III hastalar gibi davranacağı belirtilmektedir (58).

Mikrosatellit kararsızlığı olan hastalarda, hem sporadik hem de HNPCC grubunda, sağ kalım daha iyidir (59). MSI çoğunlukla sağ kolon kanserlerinde görülür ve bu hastalar adjuvan kemoterapiye daha iyi cevap verirler (51). Timidilat sentaz mRNA veya proteininin yüksek ekspresyonu kötü sağ kalım ile ilişkilidir (96).

2.13.18. Tümöre İnflamatuvar Cevap

Klinik pratikte konağın tümöre inflamatuvar yanıtının değerlendirilmesi daha kolay olabilir. Tümörlerin invazyon ve metastaz yapabilme yetisi, tümör hücrelerinin intrinsek özellikleri ve tümör çevresindeki dokuya bağlıdır (97). Tümörün anormal fenotipi, tümör etrafındaki dokuya inflamatuvar lenfositlerin akınını stimüle edebilir. Ek olarak, tümörün fiziksel etkileriyle oluşan doku hasarı jeneralize ve non-spesifik inflamatuvar yanıtı da tetikleyebilir (98). C-reaktif protein (CRP) sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesidir ve kolorektal kanser nedeniyle küratif rezeksiyona giden hastalarda, serum CRP düzeylerinin bağımsız prognostik değeri bulunduğu gösterilmiştir (99,100).

Sistemik inflamatuvar yanıt aynı zamanda dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin rölatif düzeylerindeki değişimleri de içerir. Nötrofiliye eşlik eden rölatif lenfositopeni iyi bilinmektedir (101-103). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) kritik hastalardaki sistemik inflamatuvar yanıtın basit bir göstergesi olabileceği ileri sürülmektedir (104).

2.14. Nötrofil Lenfosit Oranı

Kanser hücrelerine konağın yanıtı tümör progresyonu ile ilişkilidir (97,105). İlerlemiş tümörlerde preoperatif yüksek CRP düzeyi ve/veya yüksek platelet sayısı sıklıkla gözlenmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (106,107). Aynı zamanda preoperatif NLO da hastaların inflamatuvar durumunu ve klinik evresini yansıtmakla beraber; kolon kanseri, akciğer kanseri ve karaciğer kanserli olgularda survi ile

ilişkilidir (17,18,20,23,108,109). Nötrofil sayısının artışı ve/veya lenfosit sayısının azalması, lenfokin ile aktive olan öldürücü hücrelerin (LAK) supresyonuna ve bu şekilde metastaza eğilimin artmasına neden olabilir (110).

Hasta prognozunu öngörebilmek amacıyla temel parametrelerin belirlenebilmesi için (özellikle de çeşitli biyomarkırlar) hatırı sayılır derecede çalışma yapılmıştır. Bir çok biyomarkır derinlemesine çalışılmış ve tanımlanmış olsa da; yüksek maliyetler teknik güçlükler genellikle bunların klinik kullanımına engel oluşturmaktadır. Bunun aksine periferik kan NLO' nun basitçe incelenmesi suretiyle hasta survisininin öngörülebilmesi; kan örneklerinin kolayca değerlendirilebilmesi ve rutin olarak toplanan verilerden düşük maliyetlerle elde edilebilmesi gibi klinik tanı açısından belirgin avantajlar sunabilir.

Bu gibi nedenlerle çalışmamızda, kolon ve rektum kanseri tanısıyla elektif şartlarda küratif rezeksiyon uygulanmış olan hastaların diğer prognostik verileri ile preoperatif NLO' ları retrospektif olarak incelendi ve preoperatif NLO' nun prediktif değeri araştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışma, yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde 2008 ile 2012 yılları arasında Genel Cerrahi Ünitesi' nce kolon ve rektum kanseri tanısıyla elektif şartlarda küratif rezeksiyon uygulanmış olan 146 hastaya ait bilgiler, hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak ve retrospektif olarak dosya verileri incelenerek yapılmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

2008-2012 yılları arasında Genel Cerrahi kliniğine kabul edilen olgulardan gerekli takip ve tedavi sürecinden sonra elektif şartlarda opere edilen ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 146 hasta incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların demografik verileri, klinik bulguları, görüntüleme ve patolojik inceleme sonuçları (tümörün lokalizasyonu, evresi) ile çeşitli laboratuvar parametreleri (tam kan sayımı, serum CEA düzeyi, serum CA 19-9 düzeyi) incelenmiş ve bu şekilde preoperatif NLO' nun prediktif değeri ortaya konmaya çalışılmıştır.

3.3. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

2008 ve 2012 tarihleri arasında kolon ve rektum kanseri tanısıyla elektif şartlarda opere edilen 25-100 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- 25-100 yaş aralığı dışındaki olgular,
- Neodjuvan kemoterapi/ radyoterapi almış olanlar,
- Nüks nedeniyle opere edilenler,
- Aktif enfeksiyonu olanlar,
- Acil şartlarda (perfore, obstrükte) opere edilenler,
- Hematolojik hastalığı olanlar ve,
- Dosyaları incelendiğinde yeterli veriye ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19 ile Medcalc 9 (Mariakerke, Belçika) programları kullanıldı. Örneklem ve güç analizi için Pass 2008 programı kullanılmış olup nötrofil/lenfosit oranının diğer değişkenlerle olan en az $r=0,3$ ' lük ilişkiyi %95 güven düzeyi ve %96 güç ile tespit etmek için gerekli olan örneklem sayımız 146 olduğu power&sample analizi ile tespit edilmiştir. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin

analizinde nonparametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız grupların gruplar arası karşılaştırılmasında Independent T Testi ve MannWhitney U testleri kullanılmıştır. Bağımlı alt gruplar için Paired T Test ve Wilcoxon Signed Ranks Test, tekrarlı ölçümler için Multi Variate Test (repeated measures anova), gruplar arası farkı gösterdikleri dağılımlara göre; bağımsız alt gruplar için Mann-Whitney U Test ve Independent T Testleri kullanıldı. Kalitatif verilerin birbirleriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Kendall's Tau B ve Pearson Correlation kullanılmıştır. Sınır (*Cut-off*) değerleri hesaplanırken ROC (Receiver Operating Curve) eğrisi analizi yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square, Chi-Square, Continuity Correction ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Kategorik veriler n ve yüzdelerle ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05' küçük anlamlı kabul edilmiştir.

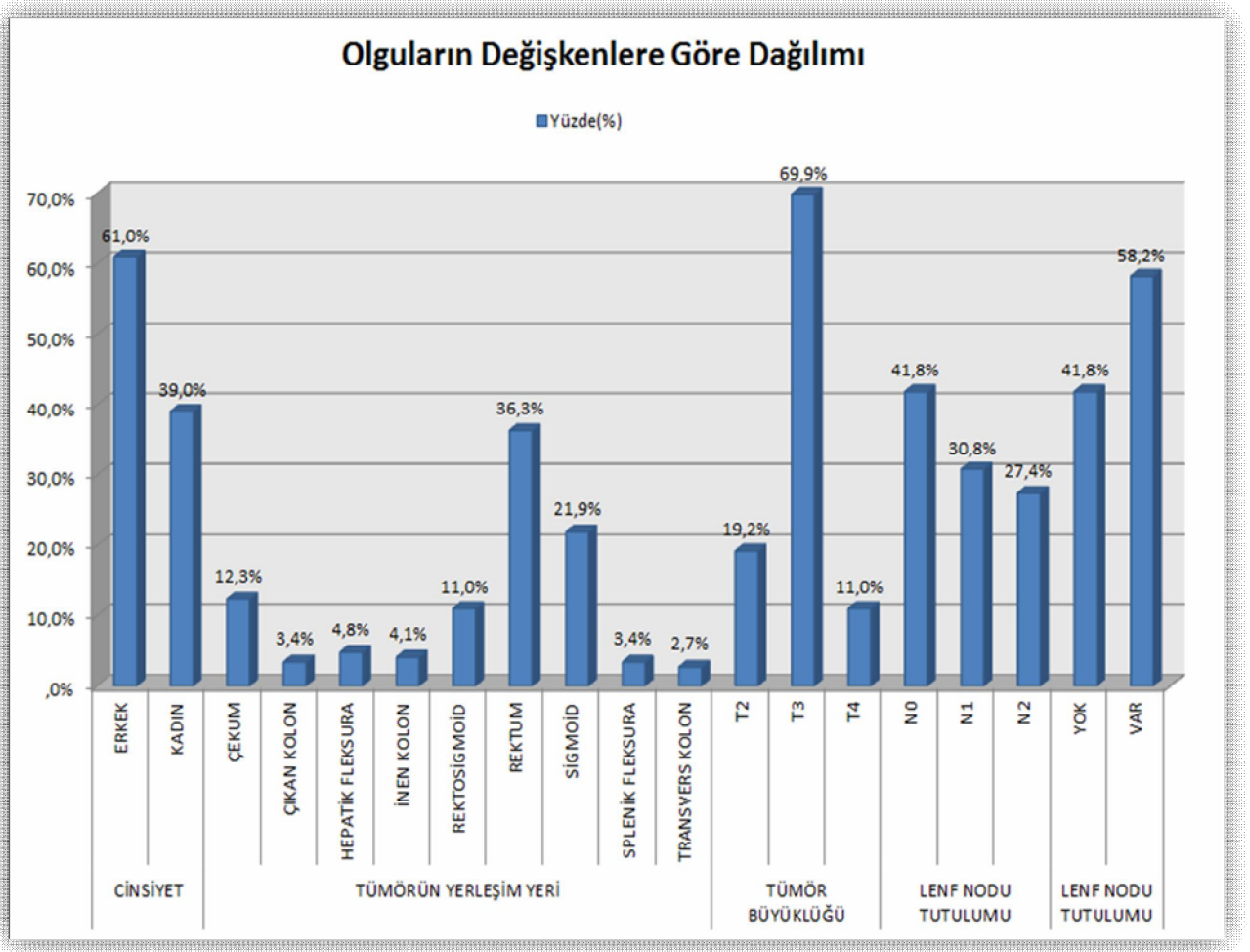
4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 146 hasta dâhil edilmiştir. Bu 146 hastanın dağılımı, hastalara ilişkin değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve verilerin ilişkileri aşağıdaki tablolarda incelenmiştir.

Tablo VII: Tüm Olguların Değişkenlere Göre Dağılımı.

		Frekans (n)	Yüzde (%)
CİNSİYET	Erkek	89	61,0
	Kadın	57	39,0
	Total	146	100,0
TÜMÖRÜN YERLEŞİM YERİ	Çekum	18	12,3
	Çıkan Kolon	5	3,4
	Hepatik Fleksura	7	4,8
	İnen Kolon	6	4,1
	Rekto-sigmoid	16	11,0
	Rektum	53	36,3
	Sigmoid	32	21,9
	Splenik Fleksura	5	3,4
	Transvers Kolon	4	2,7
Total	146	100,0	
TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜ	T2	28	19,2
	T3	102	69,9
	T4	16	11,0
	Total	146	100,0
LENF NODU TUTULUMU	N0	61	41,8
	N1	45	30,8
	N2	40	27,4
	Total	146	100,0
LENF NODU TUTULUMU (Var/Yok)	Yok	61	41,8
	Var	85	58,2
	Total	146	100,0

Grafik 1: Tüm Olguların Değişkenlere Göre Dağılımı



Çalışmaya dahil edilen olguların %61' i erkek %39' u kadındır. Tümör yerleşim yeri olarak en sık rektum (%36,3), ikinci sıklıkta sigmoid kolon (%21,9) ve en az oranda tansvers kolon (%2,7) yer almaktadır. TNM evreleme sistemine göre olguların % 69,9' u T3, %19,2' si T2 ve %11,0' ı T4 evre tümöre ve lenf nodu tutulumu gözlenen %58,2 olgunun %30,8' i N1, %27,4' ü N2 tutulumuna sahiptir.

Tablo VIII: Olguların Serum CA 19-9, Serum CEA Seviyesi ve Nötrofil Lenfosit Oranı Değerlerinin Dağılımı.

	Ortalama±Ss	Median	Range (Maximum - Minimum)
CA 19-9	72,81 ± 351,76	11,43	(3996 - 0,6)
CEA	171,7 ± 1699,2	5,27	(20518 - 0,2)
N/L	4,037 ± 3,528	3,12	(27,33 - 0,653)

Ss: Standart Sapma

Çalışmaya dâhil edilen hastaların serum CA 19-9 düzeyleri ortalaması $72,8 \pm 351,7$ ve medyanı 11,44 (max 3996; min 0,6), serum CEA düzeyi ortalaması $171,7 \pm 1699,2$ ve medyanı 5,2 (max 20518; min 0,2) olup nötrofil lenfosit oranı ortalaması $4,0 \pm 3,5$ ve medyanı 3,1 (max 27,3; min 0,2)' dir.

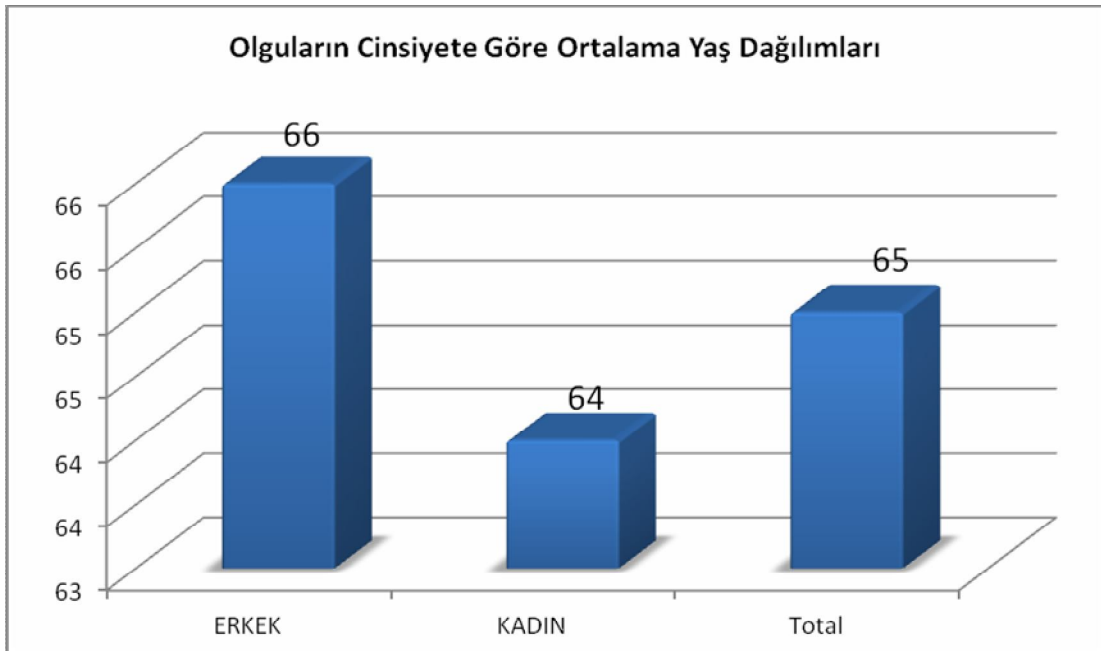
Tablo IX: Olguların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı.

CİNSİYET	YAŞ		P
	Ortalama \pm Ss	Median Range (Maximum-Minimum)	
ERKEK	66 ± 13	64 (90 - 26)	0,295
KADIN	64 ± 12	64 (93 - 37)	
Total	65 ± 12	64 (93 - 26)	

Independent t Test Ss:Standart Sapma

Olgulardan erkek cinsiyete sahip olanların yaş ortalaması 66 ± 13 ve medyanı 64 (max 90; min 26) ve kadın cinsiyete sahip olanların yaş ortalaması 64 ± 12 ve medyanı 64 (max 93; min 37)' tür. Tüm olguların yaş ortalaması 65 ± 12 ve medyanı 64 (max 93; min 26)' tür ve cinsiyete göre yaşlar homojen dağılmış olup, medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.295 > 0,05$).

Grafik 2: Olguların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımları



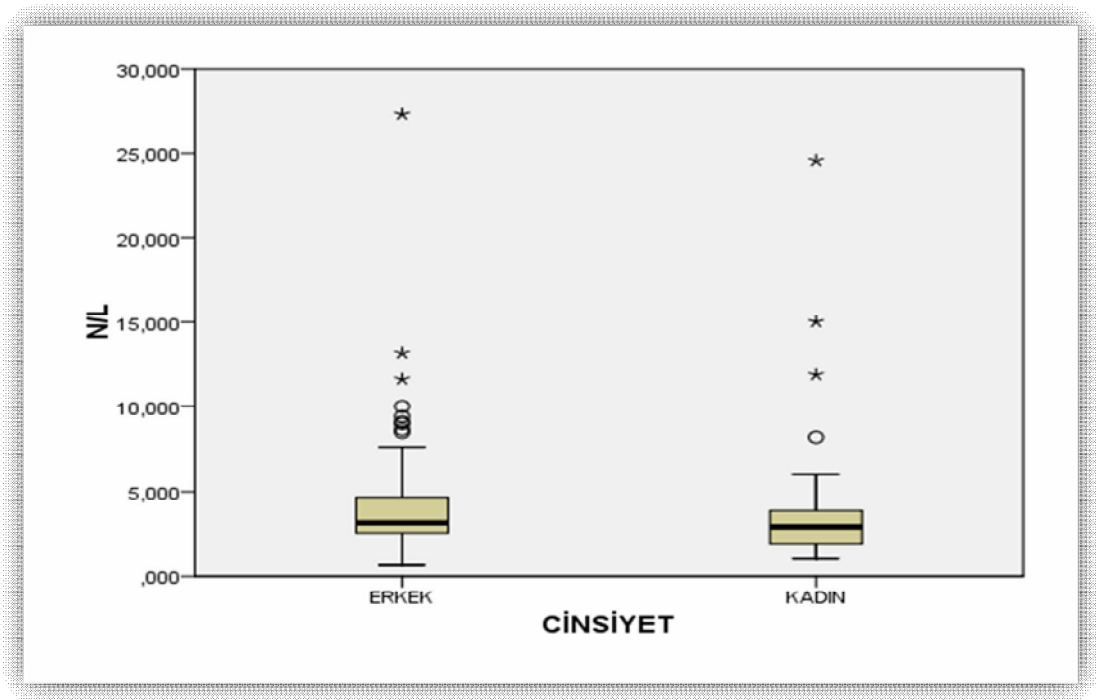
Tablo X: Cinsiyet, Tümörün Yerleşim yeri, Tümör Büyüklüğü ve Lenf Nodu Tutulumu ile Nötrofil Lenfosit Oranının (N/L) Karşılaştırılması

		N/L	P
		Median±IQR	Değeri
CİNSİYET	Erkek	3,157 ± 2,130	0,099
	Kadın	2,915 ± 1,949	
TÜMÖRÜN YERLEŞİM YERİ	Çekum	2,546 ± 1,693	0,606
	Çıkan Kolon	2,686 ± 3,137	
	Hepatik Fleksura	3,157 ± 1,93	
	İnen Kolon	2,949 ± 5,069	
	Rektosigmoid	3,281 ± 2,54	
	Rektum	3,208 ± 2,305	
	Sigmoid	3,181 ± 2,121	
	Splenik Fleksura	3,226 ± 3,122	
	Transvers Kolon	2,777 ± 3,236	
TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜ	T2	3,150 ± 2,304	0,657
	T3	3,001 ± 2,256	
	T4	3,123 ± 1,548	
LENF NODU TUTULUMU	N0	3,159 ± 2,635	0,899
	N1	2,990 ± 1,749	
	N2	3,042 ± 2,071	
LENF NODU TUTULUMU	Yok	3,159 ± 2,635	0,644
	Var	2,990 ± 1,786	

Kruskal-Wallis Test - Mann Whitney U Test - IQR: InterQuartile Range

Olgulardan erkek cinsiyete sahip olanların N/L oranının medyanı $3,1\pm 2,1$ ve kadın cinsiyete sahip olanların N/L oranının medyanı $2,9\pm 1,9$ olup, medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,099>0,05$).

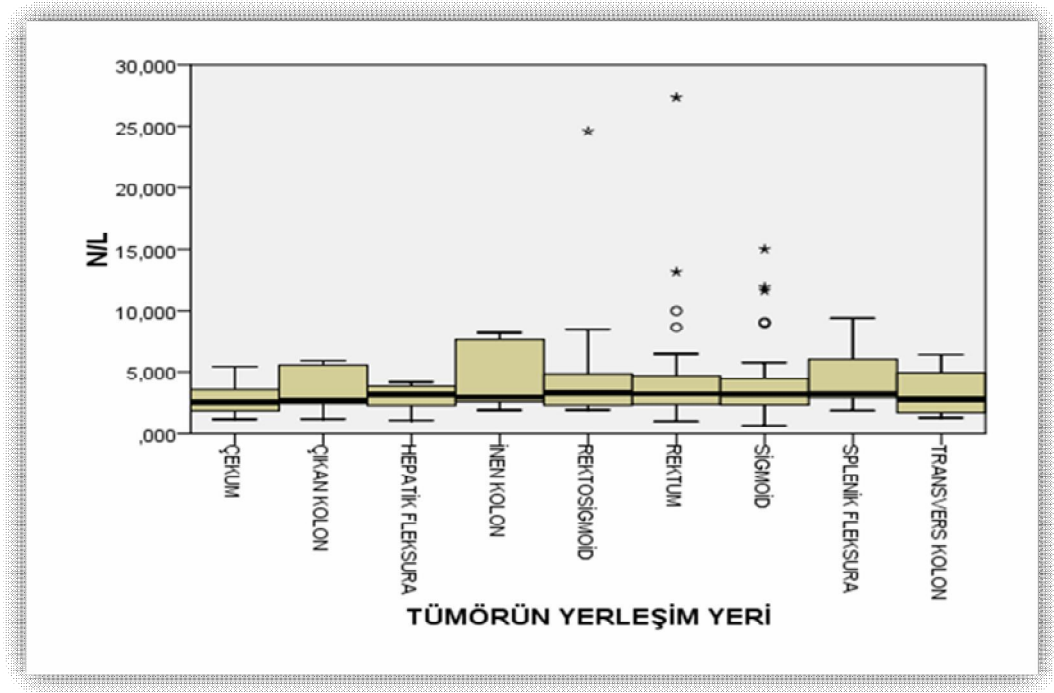
Grafik 3: Cinsiyet ile Nötrofil Lenfosit Oranının (N/L) Karşılaştırılması



Tümör yerleşim yeri bakımından; çekum tümörleri için N/L oranının medyanı $2,5\pm 1,6$, çıkan kolon tümörleri için N/L oranının medyanı $2,6\pm 3,1$, hepatik fleksuradaki tümörler için N/L oranının medyanı $3,1\pm 1,9$, inen kolon tümörleri için N/L oranının medyanı $2,9\pm 5,0$, rektosigmoid bileşkedeki tümörler için N/L oranının

medyanı $3,2\pm 2,5$, rektum tümörleri için N/L oranının medyanı $3,2\pm 2,3$, sigmoid tümörler için N/L oranının medyanı $3,1\pm 2,1$, splenik fleksura yerleşimli tümörlerde N/L oranının medyanı $3,2\pm 3,1$ ve transvers kolon yerleşimli tümörlerde N/L oranının medyanı $2,7\pm 3,2$ dir. Tümör yerleşim yerlerinin medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,606>0.05$).

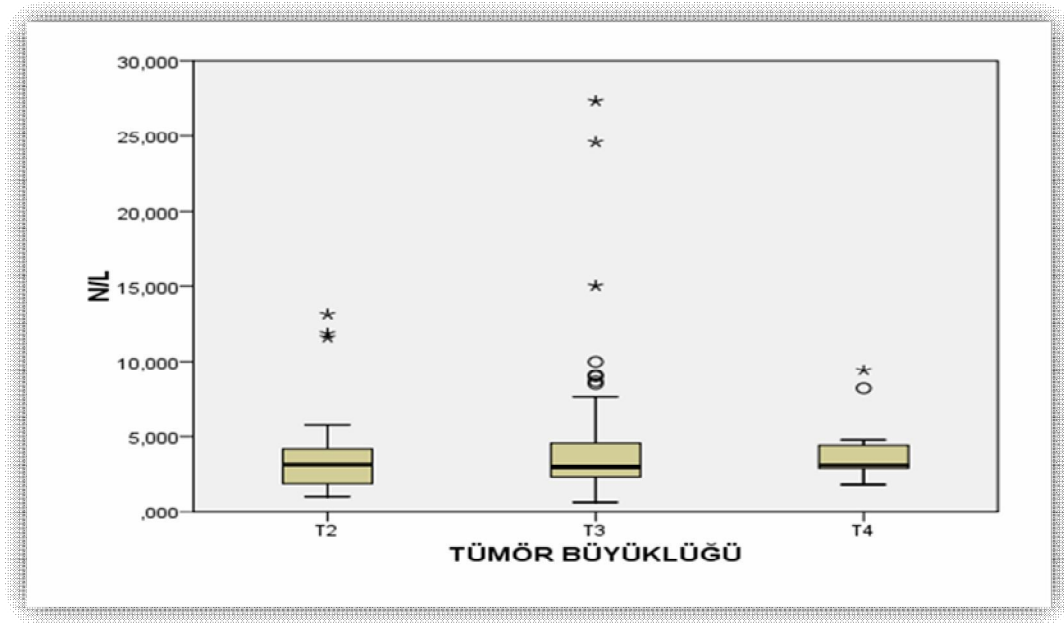
Grafik 4: Tümörün Yerleşim yeri ile Nötrofil Lenfosit Oranının (N/L) Karşılaştırılması



Tümör büyüklükleri açısından; T2 evre tümörler için N/L oranı medyanı $3,1\pm 2,3$, T3 evre tümörler için N/L oranı medyanı $3,0\pm 2,2$ ve T4 evre tümörler için

N/L oranı medyanı $3,1 \pm 1,5$ ' tir. Tümör büyüklüklerinin medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,657 > 0,05$).

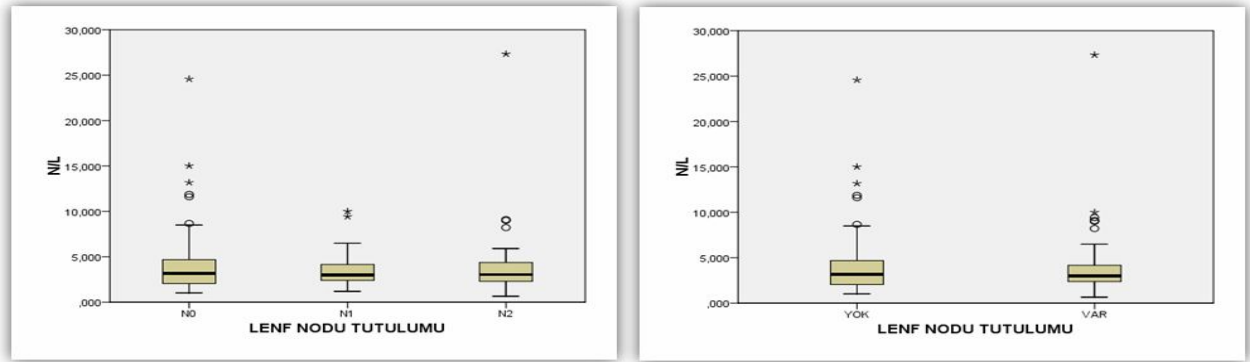
Grafik 5: Tümör Büyüklüğü ile Nötrofil Lenfosit Oranının (N/L) Karşılaştırılması



Lenf nodu tutulumu açısından; N0 evre tümörler için N/L oranı medyanı $3,1 \pm 2,6$, N1 evre tümörler için N/L oranı medyanı $2,9 \pm 1,7$ ve N2 evre tümörler için

N/L oranı medyanı $3,0 \pm 2,0$ ' dir. Lenf nodu tutulumunun medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,899 > 0,05$).

Grafik 6: Lenf Nodu Tutulumu ile Nötrofil Lenfosit Oranının (N/L) Karşılaştırılması



Tablo XI: Cinsiyet, Tümörün Yerleşim yeri, Tümör Büyüklüğü ve Lenf Nodu Tutulumu ile Serum CA 19-9 Düzeyinin Karşılaştırılması.

		CA 19-9	P Değeri
		Median±IQR	
CİNSİYET	Erkek	10,200 ± 18,75	0,200
	Kadın	13,600 ± 23,48	

TÜMÖRÜN YERLEŞİM YERİ	Çekum	10,910 ± 22,68	
	Çıkan Kolon	17,200 ± 19,17	
	Hepatik Fleksura	7,370 ± 25,29	
	İnen Kolon	13,000 ± 24,4	
	Rektosigmoid	8,960 ± 14,765	0,696
	Rektum	9,310 ± 19,67	
	Sigmoid	14,940 ± 15,255	
	Splenik Fleksura	7,500 ± 21,5	
Transvers Kolon	7,940 ± 18,22		
TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜ	T2	11,855 ± 13,84	
	T3	11,535 ± 25,45	0,697
	T4	8,630 ± 14,71	
LENF NODU TUTULUMU	N0	11,300 ± 13,89	
	N1	9,380 ± 24,09	0,407
	N2	12,240 ± 34,07	
LENF NODU TUTULUMU	Yok	11,300 ± 13,89	
	Var	11,470 ± 25,46	0,330

Kruskal-Wallis Test - Mann Whitney U Test - IQR: Inter Quartile Range

Olgulardan erkek cinsiyete sahip olanların serum CA 19-9 düzeyi medyanı 10,2±18,7 ve kadın cinsiyete sahip olanların serum CA 19-9 düzeyi medyanı 13,6±23,4 olup, kadın ve erkeklerin CA 19-9 medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P=0,200>0,05).

Tümör yerleşim yeri bakımından; çekum tümörleri için CA 19-9 düzeyi medyanı 10,9±22,6, çıkan kolon tümörleri için CA 19-9 düzeyi medyanı 17,2±19,1, hepatik fleksuradaki tümörler için CA 19-9 düzeyi medyanı 7,3±25,2, inen kolon tümörleri için CA 19-9 düzeyi medyanı 13,0±24,4, rektosigmoid bileşkedeki tümörler için CA 19-9 düzeyi medyanı 8,9±14,7, rektum tümörleri için CA 19-9 düzeyi medyanı 9,3±19,6, sigmoid tümörler için CA 19-9 düzeyi medyanı 14,9±15,2, splenik fleksura yerleşimli tümörlerde CA 19-9 düzeyi medyanı 7,5±21,5 ve transvers kolon yerleşimli tümörlerde CA 19-9 düzeyi medyanı 7,9±18,2' dir. Tümör yerleşim yerlerinin CA 19-9 medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,696>0,05).

Tümör büyüklükleri açısından; T2 evre tümörler için CA 19-9 düzeyi medyanı 11,8±13,8, T3 evre tümörler için CA 19-9 düzeyi medyanı 11,5±25,4 ve T4

evre tümörler için CA 19-9 düzeyi medyanı $8,6 \pm 14,7$ ' dir. Tümör büyüklüklerinin CA 19-9 medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,697 > 0,05$).

Lenf nodu tutulumu açısından; N0 evre tümörler için CA 19-9 düzeyi medyanı $11,3 \pm 13,8$, N1 evre tümörler için CA 19-9 düzeyi medyanı $9,3 \pm 24,0$ ve N2 evre tümörler için CA 19-9 düzeyi medyanı $12,2 \pm 34,0$ ' dir. Lenf nodu tutulumunun CA 19-9 medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,407 > 0,05$).

Tablo XII: Cinsiyet, Tümörün Yerleşim yeri, Tümör Büyüklüğü ve Lenf Nodu Tutulumu ile Serum CEA Düzeyinin Karşılaştırılması.

		0,017	CEA Median±IQR	P Değeri
CİNSİYET	Erkek		$5,060 \pm 12,84$	0,926
	Kadın		$8,530 \pm 17,55$	
TÜMÖRÜN YERLEŞİM YERİ	Çekum		$7,975 \pm 21,17$	0,991
	Çıkan Kolon		$6,370 \pm 29,69$	
	Hepatik Fleksura		$17,410 \pm 27,05$	
	İnen Kolon		$5,805 \pm 29,59$	
	Rektosigmoid		$5,080 \pm 7,67$	
	Rektum		$4,590 \pm 12,72$	
	Sigmoid		$5,440 \pm 19,65$	
	Splenik Fleksura Transvers Kolon		$5,980 \pm 15,42$ $6,235 \pm 58,6$	
TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜ	T2		$3,485 \pm 3,46$	0,006
	T3		$6,945 \pm 20,92$	
	T4		$4,860 \pm 16,95$	
		P(T2-T3)=0,002 P(T2-T4)=0,049 P(T3-T4)=0,654		
LENF NODU	N0		$4,240 \pm 8,7$	0,010

TUTULUMU	N1	4,530 ± 11,01	
	N2	13,555 ± 41,205	
		P(N0-N1)=0,381 P(N0-N2)=0,005 P(N1-N2)=0,019	
LENF NODU	Yok	4,240 ± 8,7	0,032
TUTULUMU	Var	6,970 ± 25,55	

Kruskal-Wallis Test (Post Hoc Test: Benferonni Düzeltmeli U Test) - Mann Whitney U Test - IQR:Inter Quartile Range

Olgulardan erkek cinsiyete sahip olanların serum CEA düzeyi medyanı 5,0±12,8 ve kadın cinsiyete sahip olanların serum CEA düzeyi medyanı 8,5±17,5 olup, medyan değerleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,926>0,05).

Tümör yerleşim yeri bakımından; çekum tümörleri için CEA düzeyi medyanı 7,9±21,1, çıkan kolon tümörleri için CEA düzeyi medyanı 6,3±29,6, hepatik fleksuradaki tümörler için CEA düzeyi medyanı 17,4±27,0, inen kolon tümörleri için CEA düzeyi medyanı 5,8±29,5, rektosigmoid bileşkedeki tümörler için CEA düzeyi medyanı 5,0±7,6, rektum tümörleri için CEA düzeyi medyanı 4,5±12,7, sigmoid tümörler için CEA düzeyi medyanı 5,4±19,6, splenik fleksura yerleşimli tümörlerde CEA düzeyi medyanı 5,9±15,4 ve transvers kolon yerleşimli tümörlerde CEA düzeyi medyanı 6,2±58,6' dır. Tümör yerleşim yerlerinin CEA düzeylerine göre medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,991>0,05).

Tümör büyüklükleri açısından; T2 evre tümörler için CEA düzeyi medyanı 3,4±3,4, T3 evre tümörler için CEA düzeyi medyanı 6,9±20,9 ve T4 evre tümörler için CEA düzeyi medyanı 4,8±16,9' dur. CEA düzeyleri ile tümör büyüklükleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p=0,006<0,05). T3 evre tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyi ile T4 evre tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken (p=0,654>0,05), T2 evre tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyi ile, T3 evre tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyinin medyanları arasındaki fark (p=0,002<0,05) ve T2 evre sahip hastaların serum CEA düzeyinin medyanı ile T4 evre tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyinin medyanları arasındaki fark (p=0,049<0,05) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Lenf nodu tutulumu açısından; N0 evre tümörler için CEA düzeyi medyanı $4,2\pm 8,7$, N1 evre tümörler için CEA düzeyi medyanı $4,5\pm 11,0$ ve N2 evre tümörler için CEA düzeyi medyanı $13,5\pm 41,2$ dir. Lenf nodu tutulumu ve derecesinin CEA düzeylerine göre medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,01<0,05$). N0 tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyi ile N1 evre tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,381>0,05$). N0 evre tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyi ile N2 evre tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyi arasındaki fark ($p=0,005<0,05$) istatistiksel olarak anlamlıdır. N1 evre tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyi ile N2 evre tümörlere sahip hastaların serum CEA düzeyi arasındaki fark ($p=0,019<0,05$) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo XIII: Tümör Büyüklüğü ve Lenf Nodu Tutulumunun Cinslere Göre Dağılımı.

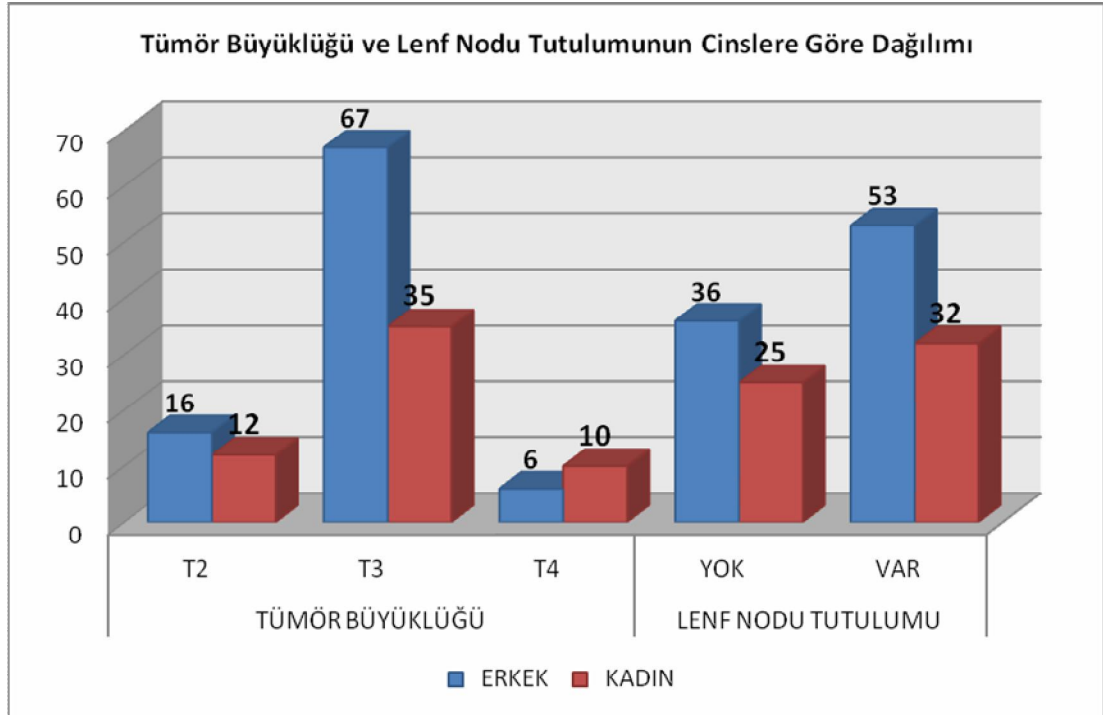
		CİNSİYET		P Değeri
		ERKEK	KADIN	
		n (satıra göre %) (sütuna göre %)	n (satıra göre %) (sütuna göre %)	
TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜ	T2	16 (57,1%)(18,0%)	12 (42,9%)(21,1%)	0,089
	T3	67 (65,7%)(75,3%)	35 (34,3%)(61,4%)	
	T4	6 (37,5%)(6,7%)	10 (62,5%)(17,5%)	
LENF NODU TUTULUMU	YOK	36 (59,0%) (40,4%)	25 (41,0%)(43,9%)	0,684
	VAR	53 (62,4%)(59,6%)	32 (37,6%)(56,1%)	

Pearson Chi-Square Test

Erkek hastaların %18' i T2 evre tümöre, %75,3' ü T3 evre tümöre ve %6,7' si T4 evre tümöre sahipken; kadınların hastaların %21,1' i T2 evre tümöre, %61,4' ü T3 evre tümöre ve %17,5' i T4 evre tümöre sahiptir. Tüm T evrelerinin cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,089>0,05$).

Lenf nodu tutulumu açısından; erkeklerin %40,4'ünde lenf nodu tutulumu görülmez iken, %59,6'ında lenf nodu tutulumu saptanmış; kadınların %43,9'unda lenf nodu tutulumu görülmez iken, %56,1'inde Lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Dağılımlar incelendiğinde cinsiyete göre lenf nodu tutulumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,684>0,05$).

Grafik 7: Tümör Büyüklüğü ve Lenf Nodu Tutulumunun Cinslere Göre Dağılımı



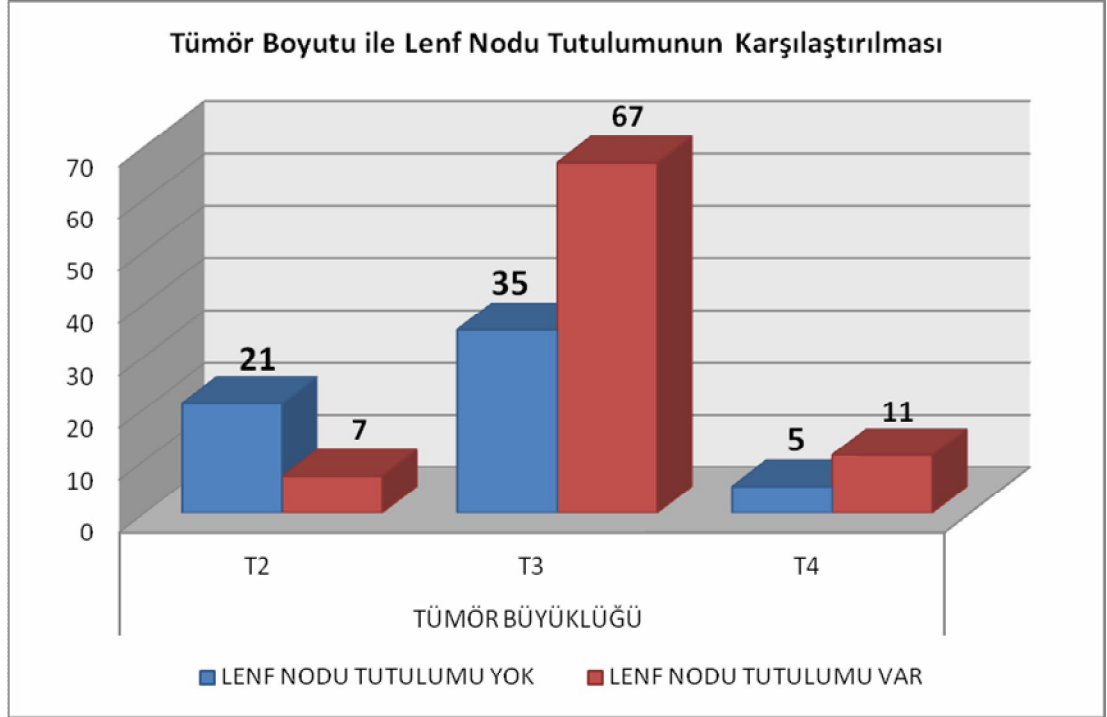
Tablo XIV: Tümör Boyutu ile Lenf Nodu Tutulumunun Karşılaştırılması.

TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜ	LENF NODU TUTULUMU		P
	YOK	VAR	
	n (satıra göre %) (sütuna göre %)	n (satıra göre %) (sütuna göre %)	
T2	21 (75,0%)(34,4%)	7 (25,0%)(8,2%)	<0,001
T3	35 (34,3%)(57,4%)	67 (65,7%) (78,8%)	0,126
T4	5 (31,3%)(8,2%)	11 (68,8%) (12,9%)	0,393

Pearson Chi-Square Test P(Genel)<0,001

Lenf nodu tutulumunun tümör büyüklüğüne göre dağılımı incelendiğinde; tümör büyüklüğü T2 olanların %75' inde lenf nodu tutulumu saptanmaz iken %25' inde lenf nodu tutulumu saptanmış olup dağılımlar arasındaki fark anlamlıdır ($p<0,001$). Tümör büyüklüğü T3 olanların %34,3' ünde lenf nodu tutulumu saptanmaz iken %65,7' sinde lenf nodu tutulumu saptanmış olup dağılımlar arasındaki fark anlamlı değildir ($p=0,126>0,05$). Tümör büyüklüğü T4 olanların %31,3' sinde lenf nodu tutulumu saptanmaz iken %68,8' inde lenf nodu tutulumu saptanmış olup dağılımlar arasındaki fark anlamlı değildir ($p=0,393>0,05$). Lenf nodu tutulumunun tümör büyüklüğüne göre genel dağılımları incelendiğinde, dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P(\text{genel})<0,001$). Tümör büyüklüğü arttıkça lenf nodu tutulum oranlarının önemli bir şekilde arttığı görülmektedir.

Grafik 8: Tümör Boyutu ile Lenf Nodu Tutulumunun Karşılaştırılması



Tablo XV: Korelasyon Tablosu.

Değişkenler			r	P Değeri
CEA	*	CA 19-9	0,304	<0,001
CEA	*	Tümör Büyüklüğü	0,161	0,015
CEA	*	Lenf Nodu Tutulumu	0,188	0,003
Tümör Büyüklüğü	*	Lenf Nodu Tutulumu	0,267	<0,001

Spearman' s rho - Kendall' s tau-b

Serum CEA düzeyi; serum CA 19-9 ile pozitif yönlü orta derecede ($r=0,304$)($p<0,001$), tümör büyüklüğü ile pozitif yönlü düşük derecede ($r=0,161$)($p=0,015$) ve lenf nodu tutulumu ile pozitif yönlü düşük derecede ($r=0,188$)($p=0,003$) anlamlı bir ilişkiye sahip iken; yaş ve N/L oranı ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tümör büyüklüğü ile lenf nodu tutulumu pozitif yönlü düşük derecede ($r=0,267$)($p<0,001$) anlamlı bir ilişkiye mevcut iken; yaş, serum CEA düzeyi, serum CA 19-9 düzeyi ve N/L oranı ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemde en sık görülen kanser türü olup yıllık 1 milyondan fazla yeni vaka görölmektedir. Kolorektal kanserlerin mortalitesinin % 50 civarında olması nedeniyle kanserle ilişkili ölümler arasında ikinci sıklıktadır (6). Erken evrede tedavi uygulanması daha yüksek sağ kalım

oranlarının elde edilmesi açısından oldukça önemlidir. Tümörün evresi ve diğer prognostik faktörlerin belirlenmesi hastalığın yönetiminde ve muhtemel gidişatı tahmin etmede vazgeçilmezdir (28,30,126,127).

Kolorektal kanser sıklığı 20-39 yaşlar arasında oldukça düşük olup 40-50 yaş arasında önemli oranda artmaya başlar ve olguların üçte ikisine 50 yaşından sonra tanı konur (28,128). Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı 64 olup diğer çalışmalardaki hasta profilleriyle (109,125) benzerlik göstermektedir.

Kolorektal kanserlerin çoğu sigmoid kolon ve rektumda yerleşir. Ancak proksimal kolon kanserleri giderek artmaktadır. Primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Mehrkhani ve ark. (90) tarafından yapılan çalışmada tümörün yerleşim yerinin sağ kalım üzerine etkisinin görülmediği belirtilmiştir. Wolmark ve ark. (94) inen kolon tümörlerinde sağ kalımın diğer tüm kolon ve rektum tümörlerine göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Sjo ve ark. (127) tarafından yapılan bir çalışmada ise sol kolon tümörlerinde sağ kalımın daha kötü olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da tümörlerin çoğunluğu rektum (% 36,3) ve sigmoid kolon (% 21,9) yerleşimli olup en az transvers kolon yerleşimi görülmüştür.

Yaklaşık 150 yıl önce, malign doku örneklerindeki lökositler Rudolf Virchow adlı patolog tarafından keşfedilmiştir (9). İnflamasyon, gastrointestinal yol da dahil olmak üzere bir çok malign hastalığın gelişme ve ilerleme sürecinde hayati bir role sahiptir (111-113). Nötrofili, her ne kadar nedeni tam olarak anlaşılamasa da malignensiler ile ilişkili görünmektedir fakat yine de multifaktöriyel bir süreçtir. Araştırmalar, tümörün inflamatuvar mikro çevresi ve tümörün indüklediği sistemik inflamatuvar cevap arasında bir bağlantı bulunduğunu doğrulamaktadır. Tümör içerisinde T hücrelerinin bulunuşu belirgin lokal immun cevabın varlığını gösterir (114,115) ve kolorektal kanser içerisindeki düşük lenfosit sayısı kötü prognozla ilişkilidir (116). Ek olarak, tümörün fiziksel etkileri sonucu oluşan doku hasarı daha jeneralize ve non spesifik inflamatuvar cevabı da tetikleyebilir (98). Tümör tarafından tetiklenen immun cevap kompleks bir yapıya sahiptir. Sistemik inflamatuvar yanıt tarafından indülenen lenfositopeni doğal selüler bağışıklığı gösterir ve T-8 supresör lenfositlerde bir artış ve T-4 yardımcı lenfositlerde belirgin bir düşüş ile birlikte

(117). Sistemik inflamasyon aynı zamanda, interlökin-10 (IL-10) ve transforming growth factor- β (TGF- β) gibi bir takım inhibitör immünolojik mediyatörlerin salınması ile de ilişkilidir ve bozulmuş lenfosit fonksiyonu ile birlikte belirgin immunosupresif etki ile sonuçlanır (118).

TNM evrelemesine ek olarak, immun cevabın önemli prognostik göstere olabileceğine yönelik kanıtlar artmaktadır ve sistemik inflamatuvar yanıtın mevcudiyetine dayanan bir çok prognostik skorlama sistemleri tanımlanmıştır (12). Ancak sistemik inflamatuvar yanıtın kanser survisini hangi mekanizmalar ile etkileyebileceği net değildir. Klinik olarak kanser hastalarındaki sistemik inflamatuvar yanıtın en sık rapor edilen ölçümleri hematolojik ve biyokimyasal markırlardır. Bozulmuş T lenfosit cevabına sahip hastalarda yükselmiş CRP düzeyleri rapor edilmiştir, dolayısıyla kolorektal kanserlerde bu mekanizma ile immun sistem ve kötü survi arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür (100). Bununla birlikte yakın zamanlı başka veriler CRP ile survi arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (119). Bu tip akut faz proteinleri sistemik inflamatuvar yanıtta sadece bir açıdan bakış sağlamaktadır ancak sistemik inflamatuvar cevap aynı zamanda, dolaşan beyaz kan hücrelerinin düzeylerinde göreceli değişimleri de içermektedir.

Nötrofili kanserle genel olarak ilişkilidir ve bir çok neden gösterilmektedir. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) tümör tarafından salınan bir büyüme faktörüdür ve kemik iliğindeki granulositik hücreler üzerinde etki göstererek nötrofiliye neden olur (120). Diğer olası faktörler kanser inflamasyonunda salıverilen IL-1 ve tumor necrosis factor- α (TNF- α)' yı içerebilir (121).

Nötrofil ve lenfosit sayılarının rölatif farkının bir ölçüsü olan nötrofil lenfosit oranının (NLO), kolorektal kanserlerde güçlü bir prognostik faktör olabileceği yakın zamanda keşfedilmiştir (17,18,122). NLO basit bir analiz olup kolayca bulunabilen bir laboratuvar değişkenidir. Farklı cut-off değerleri kullanılmış olmakla birlikte (18,122) önceki bir çalışmada cut-off skoru olarak 5 seçilmiştir (17) ve bu klinik pratikte basit bir hesaplama olanağı sunar. NLO pro-tümör inflamatuvar denge halinin göstergesi olsa da artmış NLO ile kötü onkolojik gidişat arasındaki ilişki şimdiye kadar net olarak tanımlanamamıştır. Kwon ve ark. nın kolorektal kanserlerde preoperatif NLO ve platelet lenfosit oranını karşılaştırdığı yeni bir çalışmada NLO'

dan ziyade preoperatif yükselmiş PLO' nun daha agresif tümör biyolojisine cevap olarak artmış inflamatuvar yanıtı daha iyi yansıttığı; survi, CEA, tümörün evresi ve pozitif lenf nodu oranının en önemli belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır (123). Çalışmamızda PLO değerlendirmeye alınmamış olsa da, bahsi geçen çalışmaya benzer şekilde NLO ile tümörün yerleşim yeri, tümör büyüklüğü ve pozitif lenf nodu oranı ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde mide kanserli olgularda yapılan bir başka çalışmada da NLO ve PLO ile sağ kalım arasında bir ilişki tespit edilememiş (124) olmakla birlikte Yamanaka ve arkadaşları NLO' nun ileri evre gastrik kanserlerde bağımsız bir prognostik faktör ve hasta survisi için kullanışlı bir biyomarkır olduğunu belirtmişlerdir (19). Diğer bir kaç yeni çalışmada ise NLO ve PLO' nun çeşitli kanser tiplerine sahip hastalarda prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (125,126). Cedre's ve arkadaşları evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserine sahip 171 hastada yaptıkları çalışmada, andiferansiye karsinoma sahip olgularda ve NLO ≥ 5 olanların kötü surviye sahip olduklarını ayrıca bir kür kemoterapi sürecinde NLO' su normalize olan olguların daha iyi sonuçlara sahip olduklarını ifade etmişlerdir (127). Cho ve arkadaşları tedavi öncesi NLO' nun; epitelyal over kanserli olgularda benign overyal tümörlü olgulara göre daha yüksek saptandığını, erken evre over kanserli CA125' in henüz yükselmemiş olduğu hastaların % 36,8' inde NLO' nun pozitif olduğunu ve NLO' nun tedavi sonrası surviyi öngörmeye etkili olduğunu belirtmişlerdir (21). Jinekolojik kanserlerden endometrium kanseri ile ilgili ülkemizde yapılmış olan bir araştırmada da, atipili endometrial hiperplazi - kanser ayırımında pre/postoperatif tam kan sayım değerleri arasında fark saptanmazken, endometrium kanserinde erken evre - ileri evre ayırımı için preoperatif lokositöz oranlarının faydalı olabileceği belirtilmektedir (128). Bir diğer çalışma preoperatif 3,3 üzerindeki NLO' nun meme kanserli olgularda kısa ve uzun dönem mortalite için bağımsız bir prediktör olduğunu savunmaktadır (129). Ayrıca, Seretis ve arkadaşlarının meme kanserli hastalarda yaptığı çalışmada çeşitli solid kanserlerde yeni geliştirilmekte olan bir prognostik faktör olarak büyük platelet fraksiyonu (büyük platelet lenfosit oranı (LPLR)) incelenmiş; LPLR' nin meme kanserinde sağ kalımın standart göstergeleri olan tümör evresi, infiltre olan lenf nodu sayısı, infiltre lenf nodlarının alınan lenf nodlarına oranı, HER2/neu over-ekspresyonu

ve primer tümör büyüklüğü gibi parametreler ile korele olduğu gösterilmiş ve dolaşımdaki lenfositlerle kombine edilen büyük platelet fraksiyonunun, tümör gelişimi ve metastatik aktivite sürecinde kullanılabilecek ümit verici bir marker gibi görüldüğü belirtilmektedir (130).

Bir diğer kanser tipi olan tiroid kanseri ile ilgili Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılmış bir çalışmada preoperatif NLO' daki rölatif yükselmenin, iyi diferansiye tiroid kanseri tanılı olgularda multifokalite ve santral lenf nodu metastazında pozitif prediktif değeri olduğu; santral kompartman olarak tanımlanan VI. bölge lenf nodu metastazı olma ihtimali yüksek olan ve santral diseksiyondan yarar görecektir hasta grubunun tanımlanabilmesi açısından pratik ve non-invaziv bir test olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (131). Yine preoperatif NLO' nun tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi sırasında yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu foliküler neoplazi / hurthle hücreli neoplazi tanılı olgularda, malignite mevcudiyeti açısından pozitif prediktif değerinin olduğu ifade edilmektedir (132). Bu ve benzeri çalışmalarda farklı kanser tiplerinde inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak kullanılan ve bazı malignitelerde artmış olduğu gösterilmiş olan NLO ile; kolorektal kanserlerde tümör yerleşim yeri, tümör büyüklüğü, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı gibi prognozla direk ilişkili faktörler ile ilişkisini inceleyerek NLO' nun prognozdaki prediktif değerini araştırmayı hedefledik.

TNM evreleme sisteminin kullanıldığı bir diğer kanser tipi olan küçük hücreli dışı akciğer kanserinde NLO' nun ele alındığı çalışmada artan T ve N evrelerine NLO' nun da eşlik ettiği, T4 ve N3 evrelere sahip olan hastaların T1 ve N0 evreye sahip olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek NLO' ya sahip oldukları belirtilmiştir (127). Kolorektal kanserler için de benzer sonuçların elde edildiği çalışmalar (17,18) mevcuttur ancak çalışmamızda tümör büyüklüğü ve lenf nodu pozitifliği ile NLO arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İleri evre kolorektal kanserli hastalarda rekürrens riskinin öngörülmesinde artmış NLO' nun risk faktörü olarak kullanılabileceğini belirten bir çalışmada (122) preoperatif CEA düzeyi ile NLO arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Araştırmamızda, prognoza etki eden faktörlerden artmış tümör büyüklüğü ve lenf

nodu tutulumları preoperatif serum CEA seviyesi ile korele iken; serum CEA düzeyi ile NLO arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Smith ve ark. pankreatik adenokarsinomlu olgularda preoperatif yüksek serum CA 19-9 düzeyi ve artmış PLO' nun bir yıllık survide kötü prognoza işaret ettiğini göstermişlerdir (133). Çalışmamızda kolorektal kanserli olgularda prognozu etkileyen faktörlerden tümör evresi ile serum CA 19-9 seviyeleri arasında ve CA 19-9 ile NLO arasında bir ilişki saptanmaz iken serum CEA düzeyi ile serum CA 19-9 düzeyi arasında orta dereceli bir ilişki tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

Kolorektal kanser tanısı ile gerekli takip ve hazırlık süreci sonrası elektif şartlarda küratif rezeksiyon uygulanan olgularda preoperatif nötrofil lenfosit oranının prognozdaki prediktif değerini incelemeyi amaçladığımız araştırmamız sayesinde daha önce belirlenmiş prognostik faktörleri gözden geçirme ve nötrofil lenfosit oranı ile ilişkilerini belirleme imkanı bulduk. Özetle çeşitli kanser tiplerine sahip hastalarda prognoz ile ilişkili olduğu belirtilen nötrofil lenfosit oranı ile; tümörün yerleşim yeri, serum CEA düzeyi, tümör büyüklüğü ve pozitif lenf nodu oranı ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Nötrofil lenfosit oranı basit bir analiz, kolayca bulunabilen bir laboratuvar değişkeni ve pro-tümör inflamatuvar denge halinin göstergesi olmakla birlikte, artmış nötrofil lenfosit oranı ile kötü onkolojik gidişat arasındaki ilişki halen netlik kazanmamıştır. Yakın tarihli literatürlerde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Her ne kadar serum CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 gibi konvansiyonel markırlara göre hematolojik markırlar çok daha ucuz ve hızlı laboratuvar parametreleri olsalar da, tümör tarafından tetiklenen immun cevap kompleks bir yapıya sahiptir ve nötrofil lenfosit oranı sistemik inflamatuvar yanıtta sadece bir açıdan bakış sağlamaktadır. Nötrofil lenfosit oranı tek başına bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilemese de diğer faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde klinisyene ek bakış açısı sağlayabilme açısından faydalı olabilir. Henüz üzerinde konsensus sağlanmamış bu konuya ilişkin çalışmaların gerekliliği ve devamlılığının önemli olduğunu vurgulamakta fayda olacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda; rezeksiyon yapılan kolorektal kanserli olgularda nötrofil lenfosit oranının tümör büyüklüğü, pozitif lenf nodu oranı, serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri gibi diğer prognostik faktörlerle ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde 2008 ile 2012 yılları arasında Genel Cerrahi Ünitesi' nce kolon ve rektum kanseri tanısıyla elektif şartlarda rezeksiyon uygulanmış olan hastaların sayısal istatistikleri ve 146 hastaya ait bilgiler, hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak ve retrospektif olarak dosya verileri incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların demografik verileri, klinik takipleri, laboratuvar parametreleri, görüntüleme ve patoloji kayıtları incelenip gerekli veriler çalışmaya dahil edildi ve bu şekilde nötrofil lenfosit oranının diğer prognostik faktörler ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olguların %61' i erkek %39' u kadındır. Olgulardan erkek cinsiyete sahip olanların yaş ortalaması 66 ± 13 ve kadın cinsiyete sahip olanların yaş ortalaması 64 ± 12 ' dir. Tümör yerleşim yeri olarak en sık rektum (%36,3), ikinci sıklıkta sigmoid kolon (%21,9) ve en az oranda transvers kolon (%2,7) yer almaktadır. TNM evreleme sistemine göre olguların % 69,9' u T3, %19,2' si T2 ve %11,0' ı T4 evre tümöre ve lenf nodu tutulumu gözlenen %58,2 olgunun %30,8' i N1, %27,4' ü N2 tutulumuna sahiptir. Hastaların serum CA 19-9 düzeyleri ortalaması $72,8\pm 351,7$ ve serum CEA düzeyi ortalaması $171,7\pm 1699,2$ olup nötrofil lenfosit oranı ortalaması $4,0\pm 3,5$ ve medyanı 3,1' dir. Çalışmamızda NLO ile tümörün yerleşim yeri ($p=0,606$), tümör büyüklüğü ($p=0,657$) ve pozitif lenf nodu oranı ($p=0,644$) ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Araştırmamızda, prognoza etki eden faktörlerden artmış tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumları preoperatif serum CEA seviyesi ile korele iken; serum CEA düzeyi ile NLO arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Çalışmamızda kolorektal kanserli olgularda prognozu etkileyen faktörlerden tümör evresi ile serum CA 19-9 seviyeleri arasında ve CA 19-9 ile NLO arasında bir ilişki saptanmaz iken serum CEA düzeyi ile serum CA 19-9 düzeyi arasında orta dereceli bir ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç: Çeşitli kanser tiplerine sahip hastalarda prognoz ile ilişkili olduğu belirtilen nötrofil lenfosit oranı ile; tümörün yerleşim yeri, serum CEA düzeyi, tümör

büyüküğü ve pozitif lenf nodu oranı ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Nötrofil lenfosit oranı basit bir analiz, kolayca bulunabilen bir laboratuvar değışkeni ve pro-tümör inflamatuvar denge halinin göstergesi olmakla birlikte, artmış nötrofil lenfosit oranı ile kötü onkolojik gidişat arasındaki ilişki halen netlik kazanmamıştır. Yakın tarihli literatürlerde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Her ne kadar serum CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 gibi konvasiyonel markırlara göre hematolojik markırlar çok daha ucuz ve hızlı labaratuvar parametreleri olsalar da, tümör tarafından tetiklenen immun cevap kompleks bir yapıya sahiptir ve nötrofil lenfosit oranı sistemik inflamatuvar yanıtta sadece bir açıdan bakış sağlamaktadır. Nötrofil lenfosit oranı tek başına bağımsız bir prognostik faktör olarak değeriendirilemese de diğer faktörlerle birlikte değeriendirildiğinde klinisyene ek bakış açısı sağlayabilme açısından faydalı olabilir. Henüz üzerinde konsensus sağlanmamış bu konuya ilişkin çalışmaların gerekliliği ve devamlılığının önemli olduğunu vurgulamakta fayda olacağı kanaatindeyiz.

ABSTRACT

Purpose: In our study, we aimed at determining the tumor size of the neutrophil lymphocyte rate, positive lymph node rate, and the relation to the other prognostic factors like serum CEA and CA 19-9 levels in the cases with colorectal cancer which the resection was made.

Material and Method: After local ethics council confirmation is had, the numeric statistics of patients who are applied resection in elective circumstances by the diagnosis of colon and rectum cancer by General Surgery Unit between 2008 and 2012 in the hospital of Adnan Menderes University Faculty of Medicine and the data relevant to 146 patients, were made using the information managing system of the hospital and examining the folder data retrospectively. Demographic data of the patients included in the study, their clinical follow-ups, laboratory parameters, the records of screening and pathology were examined and the essential data were included in the study. In this way, the relation between the rate of neutrophil lymphocyte and the other prognostic factors were researched.

Findings: The 61% of the cases included in the study is male and 39% of them is female. The average age of the male cases is 66 ± 13 and the female ones' is 64 ± 12 . The most frequent location place of tumor is rectum (36, 3%), secondly sigmoid colon (21, 9%) and transverse colon (2, 7%) at minimum level. In compliance with TNM staging system 69,9% of the cases have T3, 19,2 % of them have T2, and 11,0% of them have T4 stage tumor, and 30,8% of the cases of 58,2% which lympho node involvement was observed have N1 and 27,4% of them have N2 involvement. The average of serum CA 19-9 levels of the patients is $72,8\pm 351,7$ and serum CEA level average is $171,7\pm 1699,2$ and the average of neutrophil lymphocyte is $4,0\pm 3,5$ and median is 3,1. In our study a meaningful relation between NLO and the location of tumor ($p=0,606$), tumor size ($p=0,657$), positive lympho node rate ($p=0,644$) couldn't be found statistically. In our study, while of the factors which affect the

prognosis, increased tumor size and lympho node involvement is correlated with pre-operative serum CEA level, a relation between CEA level and NLO couldn't be found. In our study while in the cases with colorectale cancer a relation between tumor stage out of the factors which affect prognosis and serum CA 19-9 levels and a relation between serum CA 19-9 level and NLO couldn't be found, a moderate relation between serum CEA level and serum CA-19-9 level has been founded.

Conclusion: A meaningful relation between neutrophil lymphocyte rate which is related to prognosis in patient who has various cancer types and the location of tumor, serum CEA level, tumor size and positive lympho node rate. Neutrophile lymphocyte rate is a simple analysis, a laboratory variable and the indicator of pro-tumor inflammatory balance state, the relation between an increased neutrophil lymphocyte rate and bad oncological way is still a matter of wonder. Contradictory results in close dated literatures are available. Whether hematological markers are much cheaper and fast laboratory parameters in comparison with the convectional markers like serum CEA, CA 19-9 and CA 72-4, immune response induced by tumor has a complicated structure and neutrophil lymphocyte rate response provides a look from only one aspect. Even if neutrophil lymphocyte rate isn't evaluated as a prognostic factor only by itself, it can be useful in terms of the fact that it can provide additional point of view for clinician when evaluated with other factors. We have the idea that emphasizing that the necessity and the continuity of the studies relevant to this subject on which consensus hasn't been provided are significant is useful.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
2. Cancerstats, <http://www.cancerresearchuk.org> (accessed 2010).
3. National Cancer Institute. Cancer of the colon and rectum. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> (accessed 2006).
4. Bureau of Health Promotion, Department of Health, R.O.C. (Taiwan). <http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPnet/Portal/StatisticsShow.aspx?No0200911300001>
5. Türkiye Kanser İnsidansları. <http://kanser.gov.tr/index.php/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>. (Erişim 7 Nisan, 2013)
6. DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA J Clin 2005;55: 74-108.
7. Tatar G. Kolon tümör markırları ve GGK taramaları. Güncel Gastroenteroloji Ocak 1997;38-46
8. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M et al (2009) SEER cancer statistics review 1975–2006. National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006
9. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2001;357:539–45.
10. Vakilla J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumor growth. Nat Rev Immunol 2004;4:641–8.
11. Mantovani A, Romera P, Palucka AK et al. Tumor immunity: effector response to tumor and role of the microenvironment. Lancet 2008;371:771–83.
12. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future Oncol 2010;6:149–63.

13. McMillan DC, Crozier JE, Canna K et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:81–6.
14. Roxburgh CSD, Salmond JM, Horgan PG et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based pathologic and biochemical criteria in patients undergoing potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 2009;249:788–93.
15. Leitch E, Chakrabarti M, Crozier J et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2007;97:1266–70.
16. McMillan D. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:223–6.
17. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil–lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181–4.
18. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:55–60.
19. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215–20.
20. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E et al. Neutrophil / lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:425–8.
21. Cho H, Hur HW, Kim SW et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15–23.
22. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ et al. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2008;97:513–8.

23. Gomez D, Farid S, Malik HZ et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008;32:1757-62.
24. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;250:141-51.
25. An X, Ding PR, Li YH et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 2010;15:516-22.
26. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi. Güneş Kitabevleri, Ankara, 1997:316-329*
27. Rosai J (ed). *Gastrointestinal Tract in Houston M (ed). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. China: Elsevier Inc 2004:776-825*
28. Welton ML, Varma MG, Amerhauser A. Colon, rectum and anus. Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, Chang AE, Lowry S, Mulvihill SJ (Editors). *Surgery: Basic science and clinical evidence. 1. Baskı, New York: Springer, 2001: 667-762.*
29. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology. 7. Baskı, Philadelphia: Appleton&Lange 1995:297-300.*
30. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli. İlhan YS, Bülbüller N (Çeviren). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2010:1401-1481.*
31. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon, Rectum and Anus. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Hunter JG (editors). *Schwartz's principle of surgery. 8. Baskı. New York: McGraw-Hill 2005:1497-1627.*
32. Nordgaard I, Mortensen PB. Digestive processes in the human colon. *Nutrition* 1995;11:37-45.
33. Hillemeier C. An overview of the effects of dietary fiber on gastrointestinal transit. *Pediatrics* 1995; 96: 997-999.

34. Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O' Dea K. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. *Am J Clin Nutr* 1996;63:766-772.
35. Mortensen PB, Clausen MR. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;216:132-148.
36. Velazquez OC, Lederer HM, Rombeau JL. Butyrate and the colonocyte. Implications for neoplasia. *Dig Dis Sci* 1996;41:727-739.
37. Charney AN, Dagher PC. Acid-base effects on colonic electrolyte transport revisited. *Gastroenterology* 1996;111:1358-1368.
38. Shafik A. Recto-colic reflex: role in the defecation mechanism. *Int Surg* 1996;81:292-294.
39. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003.
40. Jass JR, Young J, Leggett BA. Evolution of colorectal cancer: Change of pace and change of direction. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:17-26.
41. Sarioğlu S. Kolorektal Karsinogenezis. *Turkiye Klinikleri J Surgery* 2004;9:20-24.
42. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003;348:919-932.
43. Samowitz WS, Slattery ML, Sweeney C, Herrick J, Wolff RK, Albertsen H. APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer. *Mol Cancer Res* 2007;5:165-170.
44. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylene tetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:513-518.
45. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1688-1694.

46. Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, Tominaga T, et al. Survival in colorectal cancer patients with urinary tract invasion. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1399-1409.
47. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in Colorectal cancer after curative resections. *Dis colon Rectum* 1988;31:33-41.
48. Pan ZZ, Ding PR, Wan DS, Li LR, Wu XJ, Lu ZH, et al. Prognosis of rectal cancer patients after total mesorectal excision. *Ai Zheng* 2009;28:903-907.
49. Biondo S, Kreisler E, Millan M, Fracalvieri D, Golda T, Marti Rague J, Salazar R. Differences in patient postoperative and long-term outcomes between obstructive and perforated colonic cancer. *Am J Surg* 2008;195:427-432.
50. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96
51. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000;355:1745-1750.
52. McLeod HL, Murray GI. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;79:191-203.
53. Lan YT, Chang SC, Lin AF, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, et al. p53 protein accumulation as a prognostic marker in sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:499-506.
54. Watine J, Miedouge M, Friedberg B. Carcinoembryonic Antigen as an Independent Prognostic Factor of Recurrence and Survival in Patients Resected for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1791-1799.
55. Noske A, Lipka S, Budczies J, Müller K, Loddenkemper C, Buhr HJ, Kruschewski M. Combination of p53 expression and p21 loss has an independent prognostic impact on sporadic colorectal cancer. *Oncol Rep* 2009;22:3-9.
56. Finkelstein SD, Sayegh R, Bakker A, Swalsky P. Determination of tumor aggressiveness in colorectal cancer by K-ras-2 analysis. *Arch Surg* 1993;128:526-532.

57. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Türkiye Klinikleri J Surgery 2004;9:1-10.
58. Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 1994;331:213-221.
59. Benatti P, Gafa R, Barana D, Marino M, Scarselli A, Pedroni M, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. Clin Cancer Res 2005;11:8332-8340.
60. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology: A Text and Atlas. 3. Baskı, Baltimore: Williams&Wilkins 1995: 464-468.
61. Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in well-defined French population. Dis Colon Rectum 2001;44:380-387.
62. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22(10):1773-1775.
63. O'Connell J, Bennett MW, O'Sullivan GC, Roche D, Kelly J, Collins JK, Shanahan F. Fas ligand expression in primary colon adenocarcinomas: Evidence that the Fas counterattack is prevalent mechanism of immune Evasion in human colon cancer. Journal of Pathology 1998;186:240-246.
64. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In: Rosai J. Gastrointestinal Tract, Large Bowel. Vol 1. 9 th ed: Mosby, 2004:776-855.
65. Pedro LP, Efrain BC, Isabel A, Antonio M et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in Rectal Adenocarcinoma Treated With preoperative Chemoradiotherapy and Low Anterior Resection. Journal of Surgical Oncology 2005; 90:20-25
66. Cooper HS: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. In: Mills SE. Intestinal Neoplasms. Vol 2, 4 th ed: Lippincott Williams &Wilkins 2004:1543-1601.

67. Jass JR: Diagnostic Histopathology of Tumours. In Fletcher CDM, Livingstone C. Tumours of the Small and Large Intestines (Including the Anal region). Vol 1, second ed: 2000:369-409.
68. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M: Cerrahi Gastroenteroloji. Edit. : Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y. Kolon Hastalıkları. 4. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1997:142-168.
69. Elkablawy AM, Maxwell P, Williamson K, Anderson N, Hamilton PW. Apoptosis and cell-cycle regulatory proteins in colorectal carcinoma: Relationship to tumour stage and patient survival. *Journal of Pathology* 2001;194:436-443.
70. Garrity MM, Burgart LJ, Mahoney MR, Windschitl HE, Salim M, Wiesenfeld M, Krook JE et al. Prognostic value of proliferation, Apoptosis, defective DNA mismatch repair, and p53 overexpression In patients with resected Dukes'B2 or colon cancer: A north central Cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:1572-1582.
71. Belluco C, Esposito G, Bertorelle R, Alaggio R, Giacomelli L, Bianchi LC, Nitti D, Lise M. Fas ligand is up-regulated during the colorectal Adenoma-carcinoma sequence. *EJSO* 2002;28:120-125.
72. Harpaz N, Saxena R: Modern Surgical Pathology. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. Gastrointestinal Tract, Large Intestine. Vol 1, 1 st ed: Saunders 2003:749-852.
73. Galizia G, Ferraraccio F, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore M et al. Prognostic value of p27, p53, and vascular endothelial growth factor in Dukes A and B colon cancer patients undergoing potentially curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1904-1914.
74. Levine DS, Haggitt RC: Histology for Pathologists. In: Sternberg SS. Colon. 1 st ed. New York: Raven Press Ltd 1992:573-591.

75. Skibber JM, Minsky B, Hoff PL. Cancer of the Colon. In Devita (eds):Principles and Practice of Oncology. 6 th edition, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins 2001:1216- 1318
76. Alemdar K, Akçal T, Buğra D: Kolon rektum ve anal bölge hastalıkları. 2. baskı, İstanbul 2004;1:17-18
77. Kendal WS, Cripps C, Veirtelhausen S, Stern H. Multimodality management of locally recurrent colorectal cancer. Surg. Clin North Am 2002;82,1059–73.
78. Compton C. M.D. Colorectal Carcinoma: Diagnostic, Prognostic, and Molecular Features Mod Pathol 2003;16(4):376–388
79. McKay JA, Murray LJ, Curran S, Ross VG, Clark C, Murray GI, Cassidy J, McLeod HL. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. European Journal of Cancer 2002; 38:2258-2264.
80. Resnick MB, Routhier J, Konkin T, Sabo E, Pricolo VE. Epidermal growth factor receptor, c-MET, beta-Catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. Clinical Cancer Research 2004;10:3069-3075.
81. Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, De Vita F, Castellano P, et al.Determination of molecular marker expression can predict clinical outcome in colon carcinomas. Clinical Cancer Research 2004;10:3490-99.
82. Birbeck, Kevin F. Macklin Christopher P. Nicholas J. Ann Rates of Circumferential Resection Margin Involvement Vary Between Surgeons and Predict Outcomes in Rectal Cancer Surgery. Surg 2002;235(4):449–457.
83. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. Cancer 2000;88:1739-1757.

84. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1420-1425.
85. Cohen AM, Tremitterra S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognosis of node-positive colon cancer. *Cancer* 1991;67:1859-1861.
86. Welsh FK, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making. *Surg Oncol* 2008;17:3-13.
87. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: A prospective study of 503 cases. *Cancer* 1981;47:1424-1429.
88. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994;73:2076–2082.
89. Lee YT. Local and regional recurrence of carcinoma of the colon and rectum: I. tumour-host factors and adjuvant therapy. *Surg Oncol* 1995;4:283–293.
90. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Disease* 2008;11:157–161.
91. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. *Am J Surg* 1993;165:233–237.
92. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2008; 2008; 23: 683-688.
93. Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, Yeh CY, Tsai WS, Tang R, et al. Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J* 2010;33:51-57.
94. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner, H et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983;198:743-752.

95. Suppiah A, Alabi A, Madden L, Hartley JE, Monson JR, Greenman J. Anti-p53 autoantibody in colorectal cancer: prognostic significance in long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:595-600.
96. Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE, Fisher B, Wolmark N, Drake JC, et al. The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2640–2647.
97. Coussens LM, Werb Z: Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–867.
98. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenberg EK, et al.: Local and distant recurrences in rectal cancer patients are predicted by the nonspecific immune response; specific immune response has only a systemic effect—A histopathological and immunohistochemical study. *BMC Cancer* 2001;1:7.
99. McMillan DC, Canna K, McArdle CS: Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:215–219.
100. McMillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KC, et al.: A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal cancer surgery. *Am J Surg* 1995;170:319–322.
101. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857–863.
102. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. openolecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471–476.
103. O’Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869–875.
104. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5–14.

- 105.**Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539–45.
- 106.**Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Aoki T, et al. Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2003;83:248–52.
- 107.**Shimada H, Oohira G, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Hayashi H, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2004;198:737–41.
- 108.**Ietomi K. A study on the role of granulocytes in carcinomabearing hosts — G/L ratio as a new host indicator (in Japanese). *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi* 1990;25:662–71.
- 109.**Satomi A, Murakami S, Ishida K, Mastuki M, Hashimoto T, Sonoda M. Significance of increased neutrophils in patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 1995;34:69–73.
- 110.**Shau HY, Kim A. Suppression of lymphokine-activated killer induction by neutrophils. *J Immunol* 1988;141:4395–402.
- 111.**Biarc J, Nguyen IS, Pini A, Gosse F, Richert S, Thierse D, Van Dorsselaer A, Leize-Wagner E, Raul F, Klein JP, Scholler-Guinard M. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis*). *Carcinogenesis* 2004;25(8):1477-1484.
- 112.**Brower V. Feeding the flame: new research adds to role of inflammation in cancer development. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(4):251-253.
- 113.**Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281(3):626-634.
- 114.**Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Alhava E, Kosma VM. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Pathol* 1997;182(3):318-324.

115. Dolcetti R, Viel A, Doglioni C, Russo A, Guidoboni M, Capozzi E, Vecchiato N, Macri E, Fornasarig M, Boiocchi M. High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal arcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol* 1999;154(6):1805-1813.
116. Ali AA, McMillan DC, Matalaka II, McNicol AM, McArdle CS. Tumour T-lymphocyte subset infiltration and tumour recurrence following curative resection for colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:292–295.
117. Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, Wollbrueck M, Hempelmann G. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. *Crit Care Med* 1999;27:733–740.
118. Salazar-Onfray F, Lopez MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:171–182.
119. Kwon KA, Kim SH, Oh SY, Lee S, Han JY, Kim KH, Goh RY, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim HJ, Kwon HC, Lee JH. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor, interleukin-6, and C-reactive protein level in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010;10:203.
120. Lord BI, Bronchud MH, Owens S, Chang J, Howell A, Souza L, Dexter TM. The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:9499–9503.
121. Ulich TR, del Castillo J, Keys M, Granger GA, Ni RX. Kinetics and mechanisms of recombinant human interleukin 1 and tumor necrosis factor- α -induced changes in circulating numbers of neutrophils and lymphocytes. *J Immunol* 1987;139:3406–3415.
122. 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.

- 123.**Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ, Lee HJ. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* 2012;17(3):216–222.
- 124.**Ustaoğlu MA, Öven BU, Bilici A, Konya V, Gücün M, Şeker M, Gümüş M. Is the Complete Blood Count Parameters Predict Prognosis Before Treatment in Metastatic Gastric Cancer Patients. *Acta Oncologica Turcica* 2010;43:13-18
- 125.**Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil- lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200:197–203.
- 126.**Dutta S, Crumley AB, Fullarton GM, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of tumour- and patient-related factors in patients undergoing potentially curative resection of oesophageal cancer. *World J Surg* 2011;35:1861–1866.
- 127.**Cedre's S, Torrejon D, Martí'nez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, Mulet-Margalef N, Felip E. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2012;14:864–869
- 128.**Doğan NU, Çelik Ç, Kerimoğlu ÖS, Pekin A, Talaş H. Endometrium Kanseri ve Endometrial Hiperplazili Hastaların Preoperatif ve Postoperatif Trombosit ve Lökosit Sayılarının Değerlendirilmesi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2012;2:58-61
- 129.**Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, Widmann WD. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:217–224
- 130.**Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Politou M, Gemenetzis G, Salemis NS. Enhancing the Accuracy of Platelet to Lymphocyte Ratio after Adjustment for Large

Platelet Count: A Pilot Study in Breast Cancer Patients. International Journal of Surgical Oncology 2012; Article id 653608: 7 pages

- 131.**Poster: İyi diferansiye tiroid kanserlerinde artmış preoperatif nötrofil/ lenfosit oranının multifokalite ve santral lenf nodu metastazı üzerine prediktif değeri; Yrd. Doç. Dr. Aykut SOYDER, Dr. Berke MANOĞLU, Op. Dr. Oğuz Uğur AYDIN, Prof. Dr. Serdar ÖZBAŞ, Prof. Dr. Savaş KOÇAK; Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Aydın. Özel Güven Hastanesi, Ankara 2012
- 132.**Poster: İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu foliküler neoplazi olarak değerlendirilen olgularda preoperatif nötrofil/ lenfosit oranının malignite üzerine prediktif değeri; Yrd. Doç. Dr. Aykut SOYDER, Dr. Şadi BALLI, Prof. Dr. Serdar ÖZBAŞ; Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Aydın. Özel Güven Hastanesi, Ankara 2012
- 133.**Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. The American Journal of Surgery 2009;197:466-472.