



**T.C**

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK ve  
PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ, PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. MUSTAFA BARUT**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ.DR. BANU ÖZTÜRK**

**TOKAT**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum başta tez danışmanım ve İç Hastalıkları AD. başkanımız Doç. Dr. Banu ÖZTÜRK'e, değerli hocalarım Doç. Dr. Abdulkerim YILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK'e, Yrd. Doç. Dr. Türker TAŐLIYURT'a, Yrd. Doç. Dr.Şafak ŞAHİN'e, Yrd. Doç. Dr. Süheyla UZUN KAYA'ya, Yrd. Doç. Dr.Ertuđrul ERKEN'e sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

İç hastalıkları kliniğinde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Hakan ŞIVGIN, Dr. Mustafa SAĞCAN, Dr. Nilgün SAVAŐ, Dr.Hasan GÜVEN, Dr.Harun AYSAL, Dr.İbrahim TAŐTAN, Dr. Ahmet DEMİRTAŐ, Dr. Tuğba ARSLAN, Dr. E.Erdem YILMAZ, Dr. Umut BİNGÖL, Dr. Dođukan GÜMÜŐSOY, Dr. Alpaslan KÖHLE ve onlarla tanıştığım için kendimi şanslı saydığım kıdemli asistan arkadaşlarım Dr. Süleyman YÜCE, Dr. İsmail Cem YILDIR, Dr. Fatma SAKINCI, Dr. Abdülkadir Geylani ŞAHAN'a, Dr. Emrah BAŐTUĞ'a, Dr. Binnur ŞENGEZER'e, Dr. Yeliz BİLİR'e sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan ve hiçbir fedakarlığı esirmeyen canım annem, babam ve kardeşlerimebeni her zaman destekleyen eşimin ailesinesonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu süreçte hiçbir zaman yanımdan ayrılmayan, desteğiyle daima yanı başımda olduğunu bildiğim canım eşim Hatice'me ve hayatıma sonradan giren gözlerine baktığımda beni mutlu eden biricik oğlum Burak'a sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

Giriş: Kolorektal karsinom (KRK) dünyada en yaygın üçüncü kanserdir. Kanserden ölümlerde ikinci sıradadır. Yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Cerrahi eksizyon tedavinin temelini oluşturmaktadır. Patolojik olarak negatif sirkumferensiyel marjin lokal rekürrensi azaltır ve sağkalımı iyileştirmektedir.

Amaç: Çalışmamızın amacı Kasım 2011 – Eylül 2013 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran Evre I-IV kolorektal kanserli hastalarda hastalısız ve genel sağkalım üzerine etki eden prognostik faktörleri araştırmaktır.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya 18-80 yaş aralığında KRK tanısı konulmuş 100 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri, aile öyküleri ve beslenme alışkanlıklarını içeren ayrıntılı anamnezleri alındı. Klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri kaydedildi. Sağkalım analizleri yapıldı ve prognoza etki eden faktörler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 100 (E/K:47/53) hasta alındı. Yaş ortalamaları  $62.48 \pm 11.17$  (aralık: 26-83) yıldı. Vücut kitle indeksleri (VKİ)  $27.66 \pm 5.09$   $\text{kg/m}^2$  idi. Başvuru semptomları sıklık sırasına göre; karın ağrısı, konstipasyon ve rektal kanamaydı. Sigara ve alkol kullanımı %5'in altındaydı, %80 hastada hergün kırmızı et tüketimi vardı. Tanı anında Evre I-II, III ve IV hasta oranları sırasıyla, % 35, 33 ve 32 idi. Metastatik/çıkarılan lenf nodu oranları (LNR) Evre I-II hastalarda Evre III-IV hastalara göre anlamlı ölçüde düşüktü ( $p < 0.0001$ ). Nötrofil lenfosit oranları (NLR) evreler arasında benzerdi. Biyokimyasal olarak serum LDH düzeyi Evre IV hastalarda Evre III hastalara göre anlamlı derecede yüksekti ( $p = 0.045$ ). CEA Evre IV hastalarda Evre I-II ( $p = 0.024$ ) ve Evre III hastalardan ( $p = 0.008$ ) anlamlı derecede yüksekti. Evre I-II ve Evre III hastalarda hastalısız sağkalım süreleri medyan 89 ve 34 aydı (log rank  $p = 0.002$ ). Tanı anında metastatik hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süreleri 14 ay olup hem Evre I-II hem Evre III hastalardan daha kısaydı (sırasıyla long rank p değerleri;  $< 0.0001$  ve  $0.002$ ). Evre I-II ve Evre III hastalar için medyan sağkalım 105 ve 68 aydı ( $p > 0.05$ ). Evre 4 hastaların GSK Evre 1-2 hastalardan anlamlı ölçüde kısaydı (log rank  $p = 0.018$ ) Tedavi grupları arasında sağkalım farkı saptanmadı. Evre, yaş, cinsiyet, LNR, lökosit, trombosit sayımı, CRP gibi olası faktörlerden bağımsız olarak LDH düzeyi toplam sağkalımı belirleyen bir

faktördü (p=0.001). Evre I-III hastalarda NLR, diğer olası faktörlerden bağımsız olarak hastalısız sağkalımı etkilen bir faktördü (p=0.034). Evre IV hastalarda progresyonsuz sağkalımı, NLR ve CEA düzeyleri diğer faktörlerden bağımsız olarak etkiliyordu (sırasıyla p değerleri; 0.044 ve 0.015).

Sonuç: Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, VKI ortalamaları literatürle uyumlu olarak bulundu. Hastaların hem hergün öğünlerde kırmızı et ve kızartma tarzında pişirme özellikleri, bölgemizde KRK etyolojisinde diyetin önemli rolü olduğunu göstermekteydi. Tüm rehberlerin önerdiği sayıda (En az 12 adet) lenf nodu diseksiyonu 2/3 hastaya yapılmıştı. Evre ilerledikçe sağ kalım oranları azalmış, ancak retrospektif bir analiz olması, tedavi gruplarının standardize olmaması nedeni ile sağkalım süreleri literatürden daha az hesaplanmıştır. Ayrıca, çalışmamız NLR ve kötü prognoz ilişkisi hakkında önceki bulguları desteklemiş; NLR, KRK'li hastalarda CEA ve LDH gibi sağkalım için bağımsız bir belirleyici olmuştur. Çeşitli solid tümörlerde sistemik inflamatuvar yanıt sağkalım için bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. NLR pro-tümöral inflamatuvar yanıt ve anti-tümöral immün sistem arasındaki dengesizliği yansıtmaktadır. Çalışmamızda, NLR, KRK için bağımsız bir prognostik faktördür.

**Anahtar Kelimeler:** kolorektal kanser, sağkalım süreleri, prognoz, prediktif faktörler.

## SUMMARY

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is the third frequently diagnosed cancer and the second leading cause of cancer death. The incidence of CRC is increased with age. Surgical excision is backbone the treatment. Negative circumferencial resection margin is associated with decreased frequency of local recurrence and prolonged survival.

**Aim:** The aim of our study is to investigate the demographical and clinical characteristics of CRC patients who admitted to Gaziosmanpasa University Medical Oncology outpatient clinic between November 2011-September 2013 and determined to prognostic factors.

**Patients and Methods:** Overall 100 patients (ages 18-80 years) were included into the study. Demographic, clinical and laboratory characteristics were obtained. Survival analyses and regression analyses were performed for determining of prognostic factors.

**Results:** One hundred patients with CRC (man/woman:47/53) (mean ages:  $62.48 \pm 11.17$ , range 26-83 years) were included into the study. Body mass indexes were calculated as  $27.66 \pm 5.09 \text{ kg/m}^2$ . Smoking and alcohol behaviour rates were under 5%, 80% of patients preferred red meat every day. Most of patients were admitted to hospital with abdominal pain, constipation and rectal bleeding. The stages were 35, 33 and 32% for Stage I-II, III and IV at the time of diagnosis, respectively. Metastatic/removed lymph node ratio (LNR) was significantly lower in stage I-II than Stage III-IV ( $p < 0.0001$ ). Serum LDH levels were higher in Stage IV than Stage III ( $p = 0.045$ ). CEA levels were higher in Stage IV than Stage I-II ( $p = 0.024$ ) and Stage III ( $p = 0.008$ ). Median DFS were 89 and 34 months for Stage I-II and III tumours (log rank  $p = 0.002$ ). Median PFS of metastatic pts. (14 months) were shorter than Stage I-II and III (long rank p values;  $< 0.0001$  and  $0.002$ , respectively). Median OS were 105 and 88 months for Stage I-II and III pts., ( $p > 0.05$ ). Adjuvant and palliative treatment groups had had similar survival rates. LDH was independently associated with OS (from age, gender, LNR, WBC, Plt, CRP) ( $p = 0.001$ ). NLR was an independent predictor for PFS in Stage I-III ( $p = 0.034$ ). There was a significant and independent (from other factors) association

between NLR and CEA and PFS in Stage IV (p values; 0.044 and 0.015, respectively).

**Conclusion:** In our study, age, gender and BMI averages of CRC patients were found as similar with previous data. The patients usually preferred red meat in diet almost every day in a month, so, in our region, dietary habits were important underlying factor of CRC. At least 12 lymph nodes were removed of 2/3 of pts.as suggested by guidelines. Advanced stage was associated with poor prognosis. However, the survival rates were found as shorter than the previously published data because of the retrospective design of our study and different treatment modalities. Furthermore, our study supported the previous data about association between NLR and poor prognosis, NLR was an independent prognostic factor for survival in CRC patients as well as LDH and CEA. Systemic inflammatory response is accepted as an independent predictor of survival in various solid tumors. NLR reflects a disturbance between pro-tumoral inflammatory response and anti-tumoral immune system. In our study, NLR is an independent prognostic factor for CRC.

**Key words:** Colorectal cancer, survival, prognosis, predictive factors.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	I
<b>ÖZET</b> .....	II
<b>SUMMARY</b> .....	IV
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	VI
<b>KISALTMALAR</b> .....	VIII
<b>TABLOLAR</b> .....	X
<b>ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ</b> .....	XI
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1.Kolorektal kanser.....	2
2.1.1.Kolorektal Anatomi .....	2
2.1.2.Epidemiyoloji .....	3
2.1.2.1. İnsidans.....	3
2.1.2.2. Mortalite .....	4
2.1.3.Etiyoloji .....	5
2.1.3.1.Çevresel Faktörler.....	5
2.1.3.2.Genetik Faktörler.....	7
2.1.4.Tanı.....	10
2.1.5.Evreleme.....	11
2.1.6.Patoloji.....	14
2.1.7.Tedavi Yaklaşımları.....	15
2.1.7.1.Cerrahi.....	15
2.1.7.2.Radyoterapi.....	16
2.1.7.3.Kemoterapi.....	16
2.1.8.Prognoz.....	21

<b>3.MATERYAL METOD.....</b>	<b>25</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>49</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>



## KISALTMALAR

<b>Afli</b>	:Aflibercept
<b>AJCC</b>	:American Joint Committe on Cancer
<b>Bev</b>	:Bevasizumab
<b>Cap-Ox</b>	:Kapesitabin-Okzaliptin
<b>CALGB</b>	:Cancer and Leukemia Group B
<b>CEA</b>	:(Carcinoembriyonic Antigen) Karsinoembriyonik Antijen
<b>DNA</b>	:Dezoksiribo Nükleik Asit
<b>DFS</b>	:Hastaliksız sağkalım
<b>EBRT</b>	:External Beam Radyoterapi
<b>ECOG PS</b>	:Eastern Cooperative Oncology Group Performence Status
<b>EGF</b>	:Epidermal Growth Factor
<b>EGFR</b>	:Epidermal büyüme faktörü reseptörü
<b>FOLFOX</b>	:Okzaliptin-5FU/LV
<b>FOLFİRİ</b>	:İrinotekan-5FU/LV
<b>FAP</b>	:Familyal Adenomatöz Polip
<b>5-FU</b>	:5-Florourasil
<b>GSK</b>	:Genel Sağkalım
<b>HB</b>	:Hemoglobin
<b>HNPKRK</b>	:Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser
<b>HSK</b>	:Hastaliksız Sağkalım
<b>KRK</b>	:Kolorektal Kanser
<b>KT</b>	:Kemoterapi
<b>LV</b>	:Lökovorin
<b>LDH</b>	:Laktat Dehidrogenaz
<b>LNR</b>	:Metastatik/çıkartılan lenf nodu oranı
<b>HSK</b>	:Hastaliksız Sağkalım
<b>IU</b>	:International Unit
<b>MMR</b>	:Mismatch repair
<b>MSI</b>	:Microsatellite Instability
<b>mKRK</b>	:Metastatik kolorektal kanser
<b>mL</b>	:Mililitre
<b>NCCN</b>	:Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Önerisi
<b>NCİ</b>	:Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
<b>NEU</b>	:Nötrofil
<b>NIH</b>	:National Institute of Health
<b>NLR</b>	:Nötrofil Lenfosit Oranı
<b>NSAİ</b>	:Non Steroidal Antiinflamuar
<b>ORR</b>	:Objektif Yanıt Oranı
<b>OS</b>	:Toplam Sağkalım
<b>PFS</b>	:Progresyonsuz sağkalım
<b>PLT</b>	:Platelet
<b>PSK</b>	:Progresyonsuz Sağkalım
<b>Reg</b>	:Regorafenib
<b>RT</b>	:Radyoterapi
<b>SEER</b>	:Surveillance, Epidemiology, and End Results

<b>TNM</b>	:Tumor Nod Metastaz
<b>WBC</b>	:White Blood Cells (beyaz kan hücresi)
<b>VEGF</b>	:Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VEGFR</b>	:Vasküler Endotelyal Growth Factor Reseptörü
<b>VKI</b>	:Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )

## **TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo</b>	<b>Başlık</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 1	Kolorektal kanser etiolojisinde çevresel faktörler.....	5
Tablo 2	Kolorektal kanserin ailesel ve ailesel olmayan nedenleri.....	7
Tablo 3	Kolorektal karsinom TNM evrelemesi.....	12
Tablo 4	Kolorektal kanserde TNM sınıflaması.....	13
Tablo 5	Hastaların demografik özellikleri.....	27
Tablo 6	Hastaların klinik özellikleri.....	29
Tablo 7	Hastaların patolojik özellikleri.....	31
Tablo 8	Hastaların laboratuvar özellikleri.....	32
Tablo 9	Hastaların tedavi şekilleri.....	33
Tablo 10	Evrelere göre hasta özellikleri.....	34
Tablo 11	Evrelere göre laboratuvar parametreleri.....	36

## **ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ**

<b>Şekil-</b>	<b>Başlık</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Grafik</b>		
Şekil 1	Kolon ve rektumun anotomisi .....	2
Şekil 2	Yaşla artan KRK insidansı ((SEER) Program, 2002-2006).....	4
Şekil 3	SEER'e göre yaş ile invaziv KRK insidans ve mortalite oranları.	5
Şekil 4	Kolorektal karsinogenezis modeli. ....	9
Grafik 1	Tanı anında evrelere göre toplam sağkalım.....	37
Grafik 2	Tanı anında evrelere göre progresyonsuz sağkalım .....	38
Grafik 3	Tümör lokalizasyonlarına göre toplam sağkalım.....	39
Grafik 4	Tümör lokalizasyonlarına göre toplam sağkalım.....	40
Grafik 5	Lenfosit/nötrofil oranlarına göre progresyonsuz sağkalım.....	41
Grafik 6	Lenfosit/nötrofil oranlarına göre toplam sağkalım.....	42

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal karsinom (KRK) dünyada en yaygın üçüncü kanserdir. Tüm kanser ölümlerinin ikinci en sık sebebidir. Yaş ortalaması arttıkça sıklığı artmaktadır (1,2). Sporadik KRK insidansı 45–50 yaş üzerinde dramatik olarak artar. Genel olarak kanser insidansı ekonomik düzeyi yüksek ülkelerde daha yüksektir. Bunun muhtemel sebepleri yüksek yağ ve kırmızı et tüketimi ve obeziteye neden olan fiziksel aktivite yokluğu olabilir. Obezite ve toplam kalori alımının KRK için bağımsız risk faktörleri olduğu bilinmektedir.

Cerrahi eksizyon tedavinin temelini oluşturmaktadır. Patolojik olarak negatif sirkumferensiyel marjın lokal rekürrensi azaltmakta ve sağkalımı iyileştirmektedir (3). Çıkarılan lenf nodu sayısı sağkalımla ilişkili bulunmuş ve en az 12 lenf nodunun incelenmesi gerektiği ortaya konulmuştur (4). Perinöral invazyon hem Evre I hem de Evre III kolorektal kanserde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (5,6). Patolojik özelliklerin yanısıra kolorektal kanser prognozunu etkileyen bazı laboratuvar özellikler üzerine araştırmalar yapılmış, preoperatif CEA(Karsinoembriyonik Antijen) düzeyinin kötü prognoz ve ileri evre ilişkili olduğu bildirilmiştir (7,8). Preoperatif anemi, acil başvuru ve ileri yaş diğer olumsuz klinik özelliklerdir (9). Yüksek C-reaktif protein(CRP) ve hipoalbuminemiye dayanan sistemik inflamatuvar yanıt kolorektal kanserde bağımsız bir prognostik belirleyicidir (10). Çeşitli insan kanserlerinde araştırılan nötrofil lenfosit oranı (NLR)'nin kolorektal kanser rekürrensini belirlediği gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda KRK tanısı konulmuş erişkin hastaların demografik özelliklerinin ortaya konulması, KRK için çevresel risk faktörlerinin özellikle diyetteki ortak özelliklerin belirlenmesi amaçlandı. Sağkalım analizleri yapılarak, evre, tedavi şekli, LDH, CEA gibi bilinen faktörlerin yanısıra NLR gibi yeni biyomarkerlerin ortaya konması amaçlandı.

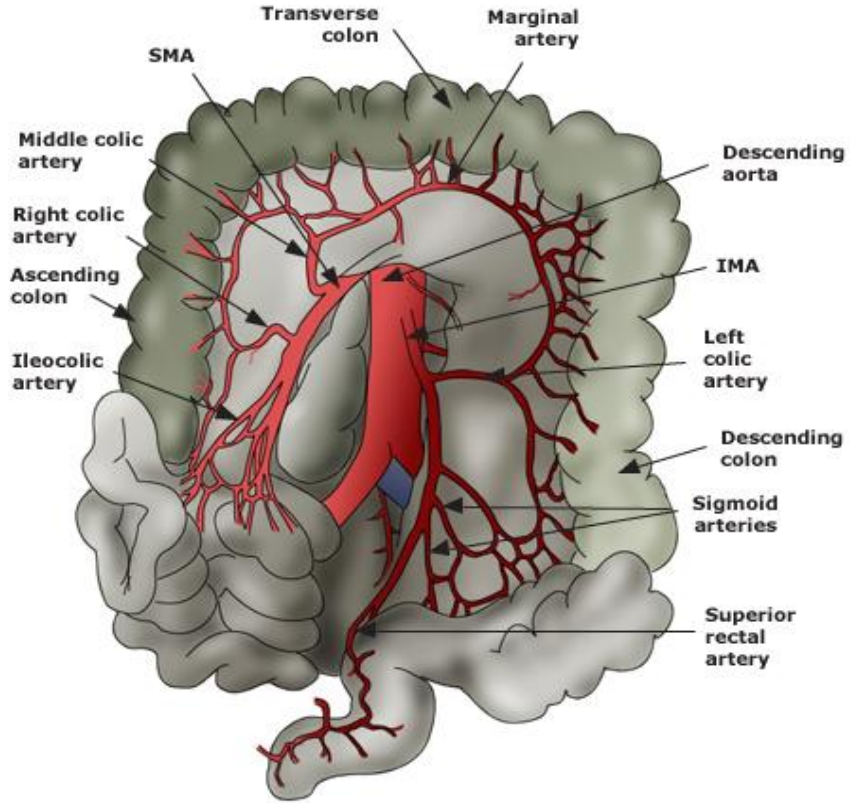
Bu çalışmaya 2011-2013 Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde izlenen KRK tanısı konulmuş 18-80 yaş hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, aile öyküsü ve ek hastalıkları kaydedildi. Hastaların klinik, laboratuvar ve patolojik

özellikleri incelendi ve sağ kalım analizleri yapıldı. Prognosa etki eden faktörler araştırıldı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.KOLOREKTAL KANSER

**2.1.1.Kolorektal bölge anatomisi:** Kolon ve rektum ilioçekal valvden başlayıp anüste sonlanan gastrointestinal sistem parçasıdır. Yaklaşık 150 cm olup vasküler baslenme, ekstrapéritoneal veya intrapéritoneal olma durumuna göre beş bölgeye ayrılır: Çekum ve çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum. Sağ kolon superior mezenterik arterden beslenirken, sol kolon ve transvers kolon inferior mezenterik arterden beslenir. Venöz ve lenfatik drenaj arteriyel beslenmesine paralel seyredir. (Şekil 1).



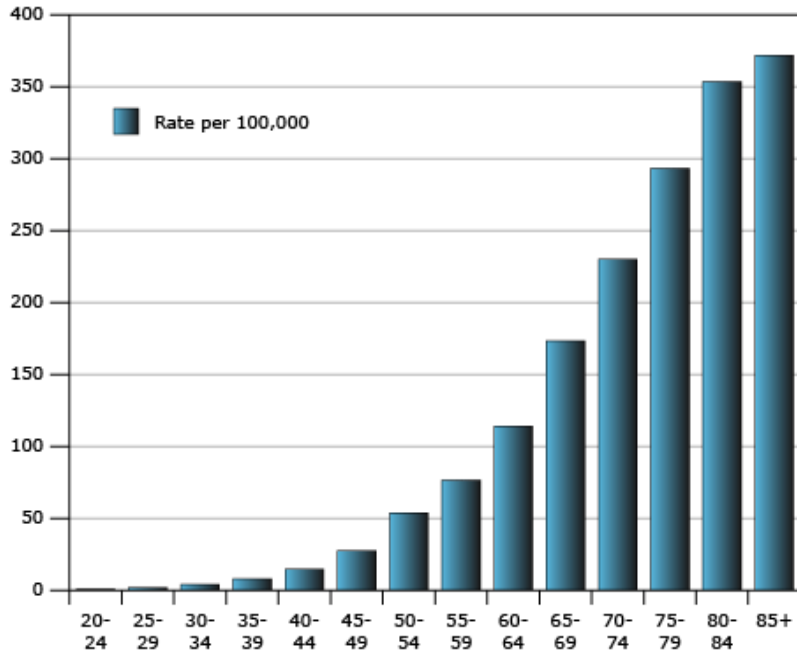
Şekil 1. Kolon ve rektumun anatomisi

## 2.1.2.EPIDEMİYOLOJİ

Kolorektal kanser insidansı ve mortalite oranları coğrafi dağılım olarak belirgin farklılıklar göstermektedir. Küresel olarak KRK, erkeklerde en sık görülen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanserdir. Yıllık 1.2 milyonun üzerinde yeni vaka saptanır ve 2008 yılında meydana gelen tahmini KRK kaynaklı ölüm sayısı 608.700'dir (12). Oranlar, kadınlara oranla erkeklerde önemli ölçüde daha yüksektir.

**2.1.2.1.İnsidans:** Dünyada en yüksek insidans, Avustralya ve Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da, en düşük oranlar Afrika ve Güney-Orta Asya'dadır (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde sağ kolon tümörlerinin insidansının 1999'dan itibaren erkeklerde yıllık %2.6 azaldığı, 2000'lerden beri kadınlarda % 2.3 azaldığı görülmüştür. Sol kolon tümörlerinin 1992 den 2008'e kadar her iki cinste de insidansı azalmıştır. Bu coğrafi insidans farklılığı, beslenme ve çevresel maruziyetteki farklılıkların genetik yatkınlığa olan etkisi olarak değerlendirilebilir.Kolorektal kanser insidansı son 15 yıl boyunca yılda yaklaşık % 2-3 azalmıştır (13).Diğer pek çok batı ülkelerinde insidans sabit ya da bu dönemde biraz artmıştır (12,14).

Yaş, sporadik KRK için önemli bir risk faktörüdür. Kolon kanseri, 40 yaşından önce nadir görülürken; insidansı 40-50 yaşları arasında önemli ölçüde artmaya başlar ve yaşa özel insidans hızları 50 yaş sonrası her dekatta giderek artmaktadır (Şekil 2)(15).



**Şekil 2:** Yaşla artan KRK insidansı (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2002-2006.)

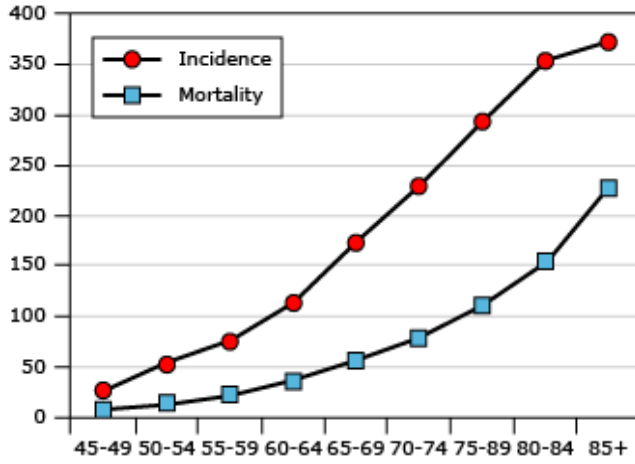
Batı toplumlarında; %90 50 yaşından sonra görülmektedir. Seksen yaşından sonra kolon kanseri riski erkeklerde 1/10 kadınlarda 1/15 dir. ABD'de, KRK insidansı erkeklerde kadınlara göre %25, Afrika kökenlilerde beyazlara göre %20 daha yüksektir (16).

Çekum ve prokimal kolon kanser insidansı dünya çapında artmaktadır (15-20). KRK'lerin anatomik dağılımındaki bu değişiklik, kısmen tanı ve tedavi ile ilgili gelişmeler, fleksibl sigmoidoskopi taraması ile inen kolon adenomatöz poliplerinin erken çıkartılması ile ilgilidir(18-21).

**2.1.2.2.Mortalite:**KRK kaynaklı ölüm oranları 1980'lerin ortalarından bu yana kademeli olarak birçok batı ülkesinde gerilemiştir (13,22) . Bu gelişme,erken polip tanısı ve eksizyonu, KRK'lerin erken bir aşamada tanı alması ve daha etkin tedaviler; özellikle adjuvan tedavideki gelişmelere bağlanabilir.

Küresel olarak ABD en yüksek sağkalım oranlarına sahipken, bu verilerin aksine, daha sınırlı kaynakları ve sağlık altyapısı olan özellikle Orta ve Güney Amerika ve Doğu Avrupa'daki birçok ülkede mortalite oranları artmaya devam etmektedir (Şekil 3)(23).





**Şekil 3:** SEER veri bankası verilerine göre yaş ile invaziv KRK insidans ve mortalite oranları (2002-2006).

### 2.1.3.ETİYOLOJİ

KRK'nın etiyojisi genetik ve çevresel faktörleri içeren kompleks bir olaydır.

**2.1.3.1.Çevresel Faktörler:** Yapılan çalışmalar çevresel faktörlerin kolorektal kanser patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Çevresel faktörler topluca Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Kolorektal kanser etiyojisinde çevresel faktörler.

Artmış insidans ile ilişkili faktörler:	Yüksek kalorili diyet
	Yüksek kırmızı et tüketimi
	Fazla pişirilmiş et tüketimi
	Yüksek sature yağ kullanımı
	Sigara
	Sedanter yaşam
Azalmış insidans ile ilişkili faktörler :	Antioksidan vitamin kullanımı
	Taze sebze ve meyve tüketimi
	Nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanımı
	Kalsiyum içerikli diyet
	Statin grubu ilaçlar

Obezite ve total yüksek kalori alımı KRK için bağımsız risk faktörüdür (23). Vücut kitle indeksinin artmasıyla KRK insidansı yaklaşık iki kat artmaktadır ve bu artış erkeklerde kolon kanseri için daha fazladır. Kırmızı etin fazla tüketimi KRK için bağımsız risk faktörü iken beyaz et ile böyle bir ilişki kurulamamıştır (24). Kırmızı etin yağ komponentleri "tümör promoteri" olabilir çünkü bu yağlar karsinogenezde rol alan bakterilerce metabolize olur ve bu da anormal kolonik epitelizasyona neden olabilir (25). Çalışmalarda satüre hayvansal yağların riski daha çok arttırdığı gösterilmiştir (26).

Yüksek lif tüketimi olan Afrika'da kolorektal kanser insidansı düşüktür (27). Yüksek lifli diyetin fekal karsinojenlerin yoğunluğunu azalttığına, kolon transit zamanını azalttığına ve genel olarak mukozal iyileşmeyi arttırdığına inanılır (26). Ancak yapılan kontrollü çalışmalarda KRK ile lif alımı arasında ilişki gösterilememiştir (28).

Sebze ve meyve tüketiminin KRK'e karşı koruyucu etkisine inanılır (27). Antioksidan vitaminler, folat ve fenollerin koruyucu etkileri için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Kalsiyumun koruyucu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar olduğu kadar olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Koruyucu mekanizma olarak safra asitlerini bağlayarak kolonik epitel proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (29). Bu durum hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir, ancak toplum tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fiziksel hareketsizliğin rolü konusunda yapılan çalışmalarda rektum kanserine oranla diğer kolon bölgelerinin kanseri arasında daha fazla ilişkili bulunmuştur (27). Hareketsiz yaşam KRK riskini artırır, ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Yapılan çalışmalarda alkol tüketiminin KRK riski üzerine minimal etkisi gösterilmiştir. Özellikle alkol tüketen erkeklerde rektal kanser riski artmaktadır (30).

Uzun süre sigara içenlerde KRK riski artar (31). Yirmi paket/yıl sigara içenlerde adenom riski, 35 paket/yıl'dan fazla içenlerde ise invaziv kanser riski artmaktadır. Çay ve kahve tüketimi ile KRK riski arasında ilişki saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflanmatar ilaç (NSAİİ) kullanımı ile KRK ve adenom insidansı arasında kuvvetli ters ilişki gösterilmiştir (28). Prospektif bir çalışmada KRK için NSAİİ kullananlarda

kullanmayanlara göre relatif risk 0.49 [%95 güven aralığı (GA), 0.24-1.0]'dur (23). NSAİİ'lerin koruyucu etkisi sağ kolon için sol kolondan daha fazladır. Kullanılan NSAİİ tipi önemli bulunmamıştır.

**2.1.3.2.Genetik Faktörler:** Ailede sporadik KRK öyküsü olması kolorektal kanser riskini arttırır. Birinci derece akrabalarında KRK öyküsü olması riski iki katına çıkarır (31). Bu artmış risk 60 yaşından önce etkisini gösterir. Genetik faktörlerin adenomatöz polip ve KRK gelişiminde ve progresyonunda önemli bir rolü vardır(Tablo 2).

*Familyal adenomatöz polipozis (FAP):* FAP tüm KRK'lerin %1'ini oluşturur (32). Kolonda binlerce polip mevcut olan hastalarda eğer total kolektomi yapılmazsa %100 KRK gelişir.

*Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPKRK):* Tüm KRK'lerin %3'ünü oluşturmaktadır. Sağ kolonda daha fazla görülür ve kolonda az sayıda polip vardır (33). Kolorektal kansere progresyon ortalama 40 yaşlarında olmaktadır. HNPKRK'li hastalarda hayat boyu %80 KRK, %40 endometriyal kanser ve %10'dan az diğer kanserlerin gelişme riski vardır (34).

Tablo 2: Kolorektal kanserin ailesel ve ailesel olmayan nedenleri.

<b>Adenomatöz polip ile olan sendromlar</b>
<i>APC</i> gen mutasyonu (1%)
Familyal adenomatöz polipozis
Turcot's sendromu (2/3'ü ailesel)
<i>DNA tamir</i> gen mutasyonu (3%)
Herediter nonpolipozis kolorektal kanser tip 1 ve2
Muir-Torre sendromu
Turcot's syndrome (1/3'ü ailesel)
<b>Hamartomatöz polip ile olan sendromlar (&lt;1%)</b>
Peutz-Jeghers ( <i>LKBI</i> )
Juvenil polipozis ( <i>SMAD4, PTEN</i> )

Cowden ( <i>PTEN</i> )
Bannayan-Ruvalcaba-Riley sendromu
Miks polipozis
<b>Diğer ailesel hastalıklar (20–25%)</b>
Aile öyküsü olan adenomatöz polipler ( <i>MYH</i> )
Aile öyküsü olan kolorektal kanser
Ailesel kolon-meme kanseri (BRCA)
<b>Ailesel olmayan hastalıklar</b>
Adenomatöz polip öyküsü
Kolorektal kanser öyküsü
İnflamatuvar barsak hastalıkları (ülseratif kolit, chron hastalığı)
Radyasyon koliti
Üreterosigmoidostomi
Cronkhite-Canada sendromu

*Hamartomatöz polipozis sendromu*: Nadir olarak görülür ve daha çok ergen ve gençlerde görülür. Kolorektal kanserlerin %1’den azını oluşturur.

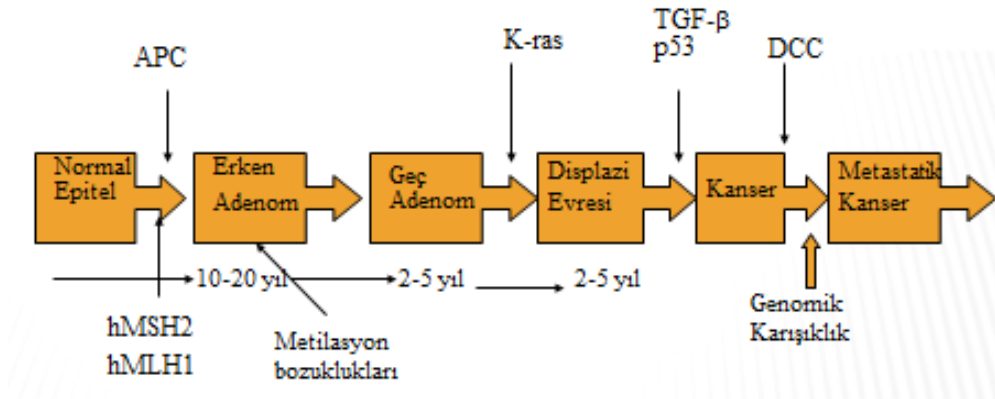
*Cowden’s sendromu*: Gastrointestinal sistemin her yerinde polip gelişir ancak KKK riskinde artış yoktur.

**DNA mismatch repair ve Mikrosatellit instabilite**: DNA mismatch repair (MMR) geni (yani, MLH1, MSH2, MSH6) mutasyon ve modifikasyonları (metilasyon) MMR protein eksikliğine yol açar (35). Bu genlerdeki germline mutasyonlar HNPCC’li (Lynch sendromu) bireylerde bulunur, KKK olgularının %2-5’inden sorumludur (36,37). Somatik MMR defektleri KKK’lerin %19’unda bulunur (38). İmmünohistokimyasal incelemeler tümör dokusunda MMR protein düzeyini değerlendirebilir. MMR protein eksikliğinin diğer bir markeri mikrosatellit instabilite (MSI) olarak adlandırılır ve tümör dokusunda tekrarlayan DNA birimlerinin insersiyon ve delesyonlarından kaynaklanan kısa, tekrarlayan DNA

sekanslarının artması veya azalması ile saptanır. Tümörler test edilen markerlerde instabilite yaygınlığına göre (mikrosatellit instabilitelerine göre) MSI-yüksek (MSI-H) ve MSI-düşük (MSI-L) olarak gruplandırılır, bu özelliklerin olmadığı tümörler mikrosatellit-stabil (MSS) olarak adlandırılır (39). Evre I hastalıkta MSI-H tümörler iyi prognozludur ancak 5-Fluorourasil tedavisinden fayda görmezler (40,41).

### Kolorektal Karsinogenezisin Moleküler Mekanizması

Kolorektal kanser, normal epitelin invaziv kansere dönüşümü ve metastatik potansiyel kazanması çok basamaklı bir süreç olup yıllar süren genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimidir. Normal kolon epitelinin adenoma, invaziv kansere ve metastatik kansere dönüşümünü içeren basamaklar Vogelstein ve Fearon tarafından tanımlanmıştır (42).



Şekil 4: Kolorektal karsinogenezis modeli.

**Wnt Sinyal Mekanizması.** APC genindeki mutasyon kolorektal karsinogenezisin erken evrelerinde oluşmaktadır (Şekil 4) (42). APC proteini, Wnt sinyalini negatif olarak düzenlemektedir. APC genindeki mutasyon sonucu oluşan APC proteinin kaybı, nükleer β-kateninin stabilizasyonu ile Wnt sinyalinin sürekli aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. B-katenin gen mutasyonu, adenomlarda ve invaziv kanserlerde sırasıyla %12.5 ve %1.4 oranlarında saptanmaktadır ve APC proteininin yıkımını inhibe etmektedir (43).

**TGF- β Sinyal Mekanizması.** TGF- β sinyali, kolorektal karsinogeneziste tümör supressör sinyal olarak bilinmektedir. TGF- βR2, KRK'li hastaların %30'unda saptanmıştır ve kolorektal karsinogeneziste ileri evre adenomdan kansere dönüşüm basamağında etkili olduğu düşünülmektedir (44).

**18qLOH.** 18. Kromozomun uzun kolunda heterozigosite kaybı (18qLOH) kolorektal kanserli hastaların %70'inde saptanır (42,45). Bu bölgede yer alan, kolorektal kanserde silinen bölge (Deleted in Colorectal Cancer = DCC) geni ve SMAD4 genlerinin karsinogenezisden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

**TP53.** P53 tümör supresör gen mutasyonu KRK'li hastaların yaklaşık %50'sinde oluşmaktadır ve adenomun kansere dönüşümünü başlatmaktadır (Şekil 4) (42).

**Epidermal Büyüme Faktörü Sinyali.** KRAS protoonkojeni , EGFR sinyalinin BRAF aracılıklı MAPK sinyal mekanizmasında yer alan bir moleküldür. EGFR (epidermal growth faktör reseptörü) KRK patogenezinde önemli rol oynar. EGF reseptörüne bağlandığında, EGFR dimerize olur, aktif hale geçer ve RAS'a fosforilasyon sinyalini gönderir. Fosforilasyon aktive olan RAS diğer downstream proteinleri fosforile eder, ardısıra fosforilasyon olayları hücre proliferasyonu, apoptozise direnç, anjiogenezis, hücre motilitesi ve metastaza yol açan gen ekspresyon değişiklikleri yapar. KRK'lı hastaların %40'ında KRAS onkojeninin 12. ya da 13. Kodonunda mutasyon saptanmıştır (46). Kolorektal kanserlerin %10-15'inde BRAF V600E mutasyonu saptanmıştır (47).

**PI3K Sinyali.** Kolorektal kanserli hastaların %32'sinde PI3KCA mutasyonu belirlenmiştir (48).

#### 2.1.4.TANI

Kolorektal kanserle ilişkili semptomlar gastrointestinal kanama, barsak alışkanlığında değişiklik, karın ağrısı, kilo kaybı ve tıkanma bulgularıdır. Bunlar alarm semptomlarıdır (49).

Fizik muayenede ele gelen kitle olabileceği gibi dijital rektal muayenede kitle veya kanama bulguları saptanabilir. Adenopati, hepatomegali, sarılık ve akciğer bulguları metastatik hastalığın bulguları olarak saptanabilir. Sol kolon ve rektum tümörlerinde abdominal distansiyon ve kabızlık gibi bulgularla kendini gösteren tıkanma bulguları ön planda iken sağ kolon tümörleri daha sessiz seyredir.

Laboratuvar testlerinde demir eksikliği anemisi, elektrolit dengesizliği ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilebilir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi yüksek olabilir ve bu düzeyin postoperatif dönemde normale dönmesi yapılan cerrahinin etkinliğini gösterir (50). Tümör yeri distalde de olsa senkron

tümör, polip vb. atlanmaması için operasyon öncesi evrelemede tüm kolonoskopi yapılması şarttır.

Primer tanıdan itibaren hastalığın yaygınlığı araştırmak için tam bir hikaye, fizik muayene, laboratuvar testleri, kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır (51).

### **2.1.5.EVRELEME**

Kolon kanserlerinin evrenmesinde günümüze kadar 3 farklı sınıflama kullanılmıştır;

- 1.Dukes sınıflaması
- 2.Astler-Coller sınıflaması
- 3.TNM sınıflaması

#### **1.Dukes Evrelemesi**

Dukes klasifikasyon sistemi daha önce kullanılan ve modifikasyonları olan bir sistemdir.

A evresi: Mukoza, submukoza, ve muskularis propria tutulmuştur.

B evresi: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza yani tüm duvar tutulmuştur.

C evresi: Lenf nodu tutulumu vardır.

D evresi: Uzak metastaz mevcuttur.

#### **2.Modifiye Astler-Coller(MAC) evrelemesi**

A: Tümör sadece mukozadadır.

B1: Muskularis propria tutulmuştur.

B2: Seroza invazedir.

B3: Tümör seroza dışına çıkmış, komşu organ invazyonu vardır.

C1: B1 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

C2: B2 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

C3: B3 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

#### **3.TNM evrelemesi**

KRK evrelemesinde günümüzde ‘American Joint Committee on Cancer’ (AJCC) Tumor Nod Metastaz (TNM) klasifikasyonu kullanılmaktadır (52).

TNM sistemi primer tümörün barsak duvarına invazyonu (T evresi), metastatik lokorejyonel lenf nodu sayısı (N evresi) ve uzak metastaz varlığına (M evresi) dayanmaktadır. KKK'de TNM sınıflaması Tablo 3,4'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Kolorektal karsinom TNM evrelemesi.

**T:** Primer tümör(T)

Tx: Primer tümörün değerlendirilemez.

T0:Primer tümörün kanıtı yok.

Tis: Karsinoma in situ;intraepitelyal veya lamina propriaya invazyon.

T1: Tümör submukozaya invaze olmuştur.

T2: Tümör muskularis propriaya invaze olmuştur.

T3: Tümör muskularis propriaya aracılığıyla subserozaya veya non-peritonize perikolik veya perirektal dokulara invaze olmuştur.

T4: Tümör direkt olarak diğer organ veya yapılara invaze olmuş. Ve/veya visseral peritonu perfore etmiştir.

T4a: Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiştir.

T4b: Tümör diğer organ yada yapıları doğrudan invaze etmiştir yada yapışmıştır.

**N:** Bölgesel lenf nodu tutulması.(N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.

N0: Lenf nodu tutulumu yoktur.

N1: Perikolik veya perirektal 1-3 lenf nodu tutulumu vardır.

N1a:1 bölgesel lenf nodu metastazı

N1b:2-3 bölgesel lenf nodu metastazı

N1c: Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada, mezenterde veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda tümör depozit(ler)i olması

N2: 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

N2a:4-6 bölgesel lenf nodu metastazı

N2b:7 yada daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

**M:** Uzak metastaz(M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemez.

M0: Uzak metastaz yoktur.



M1: Uzak metastaz vardır.

M1a:1 organ (karaciğer, akciğer, over)

M1b:1'den fazla organ/alan yada periton metastazı

**Tablo 4:** Kolorektal kanserde TNM sınıflaması

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

Patolojik olarak lenf nodlarının değerlendirilmesi için cerrahi sırasında ortalama 12-15 lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Eksternal iliak, paraaortik ve supraklavikular gibi lokorejyonel olmayan lenf nodlarının tutulumu yine uzak metastaz olarak adlandırılır. Eğer 12'den az lenf nodu değerlendirilmişse, patolog tekrar lenf nodu örnekleme yapmalıdır. Yetersiz lenf nodu diseksiyonu kötü prognoz, yüksek nüks riski ile ilişkilidir. Çıkartılan lenf nodu sayısı ne kadar fazlaysa gerek nod negatif gerek nod pozitif hastalıkta sağkalım uzar (53).

## 2.1.6.PATOLOJİ

Kolon tümörleri daha çok distal kolon segmentlerinde görülmektedir. Ancak son zamanlarda proksimal kolon kanseri insidansında artma, distal kolon kanseri insidansında ise azalma bildirilmektedir (54). Moleküler gelişmelerle birlikte değişik lokalizasyondaki tümörlerin farklı genetik özellikler göstermektedir. Yüksek seviyelerde ‘microsatellite instability (MSI-H)’ ve ras proto-onkogen mutasyonları gösteren tümörler daha sıklıkla proksimal kolonda yerleşmektedir (55).

Makroskopik olarak kolorektal kanserler dört tipte incelenir:

1. Ekzofitik/fungoid/polipoid tipte intralüminal gelişim paterni gösteren tümörler. Bu tip tümörler daha fazla sağ kolonda yerleşirler.
2. Endofitik/ ülseratif tipte intralüminal gelişim gösteren tümörler.
3. Diffüz infiltratif tipte gelişim gösteren tümörler. Sol kolon tümörleri genelde bu tip gelişim paterni gösterir.
4. Annüler tarzda lümeni daraltan tümörler. MSI-H gösteren kanserler genellikle makroskopik olarak annüler tarzda gelişim gösterirler (55).

KRK’lerin %85-90’ı adenokanser tipindedir. Kolorektal adenokanserler histopatolojik olarak epitelyal neoplastik gelişimin mükölaris mukozayı infiltre ederek submukozaya invazyon göstermesi ile tanımlanırlar.

Adenokanserler atipik tümör hücrelerinin değişik boyut ve şekillerde bez yapısı oluşturması ile karakterlidir. Bez oluşturma özelliğine ve yaygınlığına göre diferansiyasyon derecesi iyi, orta ve az diferansiye tümörler olarak belirlenir. Müsinöz adenokanserler kolorektal kanserlerin %10’unu oluşturur. Sağ kolonda daha sık görülmektedirler. Müsinöz adenokanserler az diferansiye tümörler olarak değerlendirilirler. Yüksek MSI-H gösteren tümörlerin büyük çoğunluğu müsinöz adenokanser tipindedir. Ekstraselüler müsin gölcükleri içlerinde tek tek atipik hücreler yada asiner tarzda bez yapıları izlenir.

Nükleusu bir kenara itilmiş intrastoplazmik müsin içeren tümör hücreleri tümör alanının >%50 ise taşlı yüzük hücreli kanser tanısı almaktadır. Makroskopik olarak genellikle diffüz infiltratif paternde gelişirler. Bu tip kanserlerde az diferansiye olarak sınıflandırılır.

## 2.1.7.TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### 2.1.7.1.CERRAHİ

Metastatik olmayan kolorektal kanserlerin esas tedavisi cerrahidir. Sporadik ve herediter (famlyal adenomatöz polipozis, herediter nonpolipozis kolorektal kanser, jüvenil polipozis) poliplerde cerrahi tedavi farklıdır.

Kolon ve rektumdaki polipler yada adenomlar genellikle eksizyon yoluyla çıkarılmaktadır. Saplı malign poliplerde lenf nodu metastaz riski %1'den azdır. Bu nedenle tedavi yöntemi total eksizyon ya da endoskopik olarak çıkarılmasıdır (56).

İki cm'den küçük invaziv karsinomlu sesil poliplerin kolonoskopik yöntemlerle bütün olarak çıkarılması tedavi açısından yeterli olmaktadır. En az 2 mm'lik mikroskopik cerrahi sınır yeterlidir. Lenfovasküler invazyon, ileri invazyon derinliği ya da alt 1/3 rektum yerleşim gibi yüksek risk faktörlerine sahip durumlarda onkolojik cerrahi yaklaşım gerekir (57).

#### **Evrelere göre kolon kanserine cerrahi yaklaşım:**

**Evre 0 ve Evre I:** Evre 0 kolon kanserlerinin tamamı yüzeysel olup lamina propria invazyonu dışında mukozada sınırlıdır. Yüzeysel olmasından dolayı cerrahi tedavi yöntemi olarak lokal eksizyon ya da basit polipektomi, cerrahi sınır negatif olmak şartıyla yapılabilir. Lokal eksizyonla çıkarılması mümkün olmayan büyük lezyonlarda segmenter kolon rezeksiyonu önerilmektedir (58). Evre I kolon kanserlerinde cerrahi tedavinin başarısının yüksek olması açısından geniş cerrahi rezeksiyon ve uç uca anastomoz önerilmektedir.

**Evre II:** Bu evrede geniş cerrahi rezeksiyon ve uç uca anastomoz önerilmektedir. Adjuvan kemoterapi açısından hasta risk gruplarına göre değerlendirilir.

**Evre III:** Lenf nodu tutulumu ile karakterizedir. Pozitif lenf nodu sayısı 1-3 pozitif olanların 4 veya daha fazla pozitif olanlara göre yaşam süreleri daha iyidir. Bu tür hastalara önerilen strateji, geniş cerrahi rezeksiyon ve anastomoz yapmaktır. Hastalar daha sonra adjuvan kemoterapi almalıdır.

### **Kolorektal kanserlerde karaciğer metastazlarına yaklaşım:**

Kolorektal kanserde en önemli ölüm nedeni uzak metastazlar ve özellikle karaciğer metastazlarıdır. Primer tümörün evresine bağlı olarak hastaların %20-70'inde karaciğer metastazı ortaya çıkmaktadır (59).

Kolorektal kanserlerde karaciğer metastazlarında karaciğer rezeksiyonunun sağkalıma etkisi 3 yıl için %40-51, 5 yıl için ise %25-38 olarak bildirilmektedir (60). Karaciğerdeki lezyon sayısı 4 veya daha az olanlar, tümör çapı 5 cm ve altında olanlar, ekstrahepatik yayılımın olmadığı hastalar, Evre I veya II kolorektal rezeksiyonundan iki veya daha uzun süre sonra metastaz gelişen hastalar ve CEA seviyesi 5 ng/ml altında olanlar hepatic rezeksiyon için en iyi adaylardır.

### **2.1.7.2.RADYOTERAPİ**

Radyoterapi kolon kanserli ve T<sub>1</sub> - T<sub>2</sub> N<sub>0</sub> rektum kanserli hastalarda endike değildir. Rektum kanserinde barsak duvarının tüm katlarının tutulması veya lenf nodu tutulumunun olması durumunda küratif cerrahi sonrası lokal rekürrens %50 oranında görülmektedir (61). Yapılan randomize klinik çalışmalar adjuvan external beam radyoterapi (EBRT)'nin lokal rekürrens ve sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir (62). 1990 yılında NIH (National Institute of Health) konferansında T<sub>3</sub> veya lenf nodu tutulumu olan rektal kanserli hastalara standart adjuvan kemoterapi ve radyoterapi önerilmiştir (63).

Adjuvan radyoterapinin preoperatif veya postoperatif verilmesi iki farklı yaklaşımdır. İlk yaklaşımda radikal cerrahiye takiben T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> tümörlerle lenf nodu tutulumu olan hastalarda postoperatif radyoterapi uygulanırken; diğer yaklaşımda ultrason ve diğer görüntüleme yöntemleriyle T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> olan tümörlerde tedavinin preoperatif verilmesi ve daha sonra cerrahi ve adjuvan kemoterapi yaklaşımıdır. Kuzey Amerika çalışmalarında postoperatif tedavinin Avrupa çalışmalarında ise preoperatif tedavinin daha etkin olduğunu gösterir bulgular vardır.

### **2.1.7.3.KEMOTERAPİ**

*5-FU*: Yaklaşık 45 yıldır kullanılan bir ajandır. Metastatik hastalıkta tek başına etkinliği literatürde %5-20 oranında değişmektedir. Günümüzde 5-FU ile lökovorin kombinasyonunun 6 aylık tedavisi standart tedavi olarak kabul edilmiştir.

*Okzaliplatin ve irinotekan:* İleri evre kolorektal kanserde etkinliği gösterilmiş iki ajandır. İleri evrede kullanımında güvenilir, uygulanabilir ve etkin olmaları nedeniyle adjuvan tedavide denenmişlerdir. MOSAIC çalışmasında (64) 2246 Evre II ve III kolon kanserli hasta LV5FU2 rejimine oksaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> ilave edilip edilmemesine göre iki kola ayrılmıştır. Toplam 37.9 aylık takip sonrası oksaliplatin alan kolda anlamlı olarak daha düşük relaps oranı vardı (%21.1 vs %26.1). Bu çalışmanın 3 yıllık sonuçları hastalıksız yaşam süresi bakımından oksaliplatinin avantajını göstermekteydi (65). Irinotekanı adjuvan tedavide kullanan CALGB 89803 (Cancer and Leukemia Group B) çalışmasında Evre 3 kolon kanserli hastalar 5-FU ve lökovorine irinotekan ilave edilip edilmemesine göre randomize edilmiştir. Bu çalışmasının sonucunda irinotekanlı kolda sonuçlar bolus 5-FU koluna göre daha kötü çıkmıştır (66).

*Kapesitabin:* Oral olarak kullanılan FU'in ön ilacıdır. İleri evre hastalıkta bolus rejimlerle aynı etkinliğe sahip olduğu ve daha düşük toksisite profiline sahip olduğu gösterilmiştir. XACT çalışmasında (67) Evre III kolon kanserli 2000 hasta tek başına kapesitabin ve 5-FU ve lökovorin (Mayo rejim) kollarına randomize edilmiştir. Hastalıksız sağkalım açısından iki kol arasında fark bulunmazken relapsız sağkalım ve toksisite kapesitabin kolunda daha iyi bulunmuştur.

Kolorektal kanserde adjuvan kemoterapi prensipleri:

1. Evre I ve düşük riskli Evre II hastalık adjuvan tedavi gerektirmez.
2. Yüksek riskli Evre II hastalar (T3-4,N0,M0) 5-FU/LV, tek ajan Kapesitabin veya okzaliplatin-5-FU/LV (FOLFOX, FLOX) tedavi adayıdır.

Evre II hastalıkta yüksek risk kriterleri:

- T4 tümör
- Kötü histolojik greyd
- Lenfovasküler/perinöral invazyon
- Barsak obstrüksiyonu
- Perforasyon
- Yakın/pozitif/saptanamayan cerrahi sınır
- Yetersiz lenf nodu diseksiyonu (12'den az)

3. Evre III hastalık(nod pozitif) operasyonu takiben 6 aylık adjuvant tedavi şarttır. Önerilerden rejimler okzaliplatin-5FU/LV (FOLFOX, FLOX) (kategori 1), kapesitabin-okzaliplatin kombinasyonudur. Tek başında 5FU/LV ve kapesitabin bu hastalar için yeterli değildir.
4. Adjuvan tedavide irinotekan, bevacizumab ve cetuksimab'ın yeri yoktur.

### **Metastatik kolorektal kanserde (mKRR) tedavi:**

Mevcut tedavi yaklaşımlarıyla mKRR' de kür sağlamak mümkün değildir. Metastatik hastalıkta tedavinin amacı; semptomları palye etmek, tümör büyümesini önlemek ve genel yaşam süresini uzatmaktır. Metastatik hastalıkta tedavi kişiselleştirilmelidir. Hastaların tedaviden göreceği yarar ve zarar göz önünde bulundurularak tedavi başlanmalıdır. Tedavi planlanırken hastaların performans durumları, beslenme durumları ve özellikle karaciğer fonksiyonlar başta olmak üzere organ fonksiyonları gözden geçirilmelidir. Kemoterapi iyi performans durumu olan, kemik iliği rezervi iyi olan ve organ fonksiyonları iyi olan hastalara önerilmeli ve kötü performansı olan hastalara ise daha az agresif kemoterapiler veya destek tedavisi sağlanmalıdır.

Tanı ve tarama yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen hastaların %60'ı tanı anında lokal ileri ya da metastatik evrededir (68). Metastatik hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranları %5-8 arasında değişmektedir (68). Grothey ve ark. tarafından 2004 yılında yayımlanan bir metaanalizde en uzun sağkalıma tedavi sürecinde üç aktif kemoterapi rejimini (FU-LV, okzaliplatin, irinotekan) alan hastaların ulaştığı gösterilmiştir (69). Günümüzde kemoterapi rejimlerine hedefe yönelik ajanlarının da dahil edilmesiyle 24-28 aylara ulaşan toplam sağkalım sürelerine ulaşılmıştır (68). Retrospektif verilerde komplet cerrahi rezeksiyon sonrası karaciğere sınırlı mKRR hastalarında FOLFOX ile %40-50 yanıt, %25-35 rezeksiyon oranları bildirilmiş (70), FOLFIRI ile objektif yanıt oranı %47.5, rezeksiyon oranı %33 oranında bildirilmiştir (71). En iyi sağkalım ve yanıt oranlarına 3 aktif ilacı kullanan hastalar ulaşmış olmasına rağmen ardışık ikili kombinasyon rejimlerinin uygulanması nedeni hastaların ancak %50-80'inde hastalık seyri boyunca 3 ilaca maruz kalınmaktadır. Kemoterapi etkinliğinin artması daha çok hastanın metastazektomi şansı bulmasını sağlayacaktır. Üç ilacın kombine kullanımını destekleyen faz III çalışmada,

FOLFOXIRI kombinasyonu FOLFIRI'ye göre daha etkin bulunmuş, karaciğere sınırlı hastalıkta metastazektomi oranını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırdığı gösterilmiştir (%33 vs %16) (72).

### **Anti-EGFR**

Günümüzde biyolojik ajanlarla kemoterapi etkinliğinin artırılması amaçlanmaktadır. EGFR (epidermal growth faktör reseptörü) KRK patogenezinde önemli rol oynar. EGFR'yi hedefleyen ajanlar reseptör aşamasında EGFR'yi inhibe ederek RAS sinyalini bloke ederler. Cetuximab EGFR'ye yüksek spesifite ve EGF'den yüksek afinite ile bağlanabilen bir şimerik IgG1 türünde monoklonal antikordur. Irinotekana refrakter kolon kanserinde irinotekanla kombine ya da monoterapi olarak etkinliği gösterilmiştir (73). Mutant RAS geni kapatılmış RAS molekülüne yol açacağından EGFR hedef alan tedaviler etkili olmaz. KRK'de k-ras mutasyon oranı %40 olarak bildirilmiş ve bu hastalarda EGFR'e karşı tamamen humanize bir monoklonal antikor olan panitumumabın etkin olmadığı gösterilmiştir (74). CYRSTAL çalışmasında Cetuximab'ın birinci basamak tedavi olarak FOLFIRI ile kombinasyonu sonucu k-ras wild tip hastalarda ölüm riski %20, progresyon riski %30 azalır ve yanıt oranı %17 artar (75). Cetuximab'ın birinci basamakta FOLFOX ile kombinasyonu sonucu progresyonsuz sağkalım ve yanıt oranlarında iyileşme toplam sağkalıma yansımamıştır (76). Panitumumab ile yapılan PRIME çalışmasının son verilerinde k-ras wild tip hastalarda FOLFOX4'e Pan eklenmesi ile progresyosuz SK'da anlamlı, GSK'da anlamlı olmayan artış saptanmış ve k-ras wt karaciğere sınırlı grupta ORR %57 ve R0 rezeksiyon %28 olarak bildirilmiştir (77).

### **Anti-VEGF**

#### **1. Bevacizumab**

VEGF yolağını hedefleyen pek çok molekül vardır. Anti-VEGF antikorlarının primer ajanı Bevacizumab'dır. Bevacizumab'ın mKRK'de birinci basamakta kullanımı ile ilgili tüm çalışmalarda yanındaki kemoterapi rejimi ne olursa olsun (IFL, CapOx, CapIri, FOLFIRI, FOLFOX) hem progresyonsuz hem toplam sağkalım sürelerinde iyileşme görülmüştür. PSK 11.2 ve GSK 28 aya kadar uzamıştır (78-81).

Yeni ajanların kullanıma girmesi klinisyenleri tedavi sürelerini daha uzun tutmaya yönelik arayışlar içine sokmuştur. Bu yaklaşımlar arasında stop and go gibi

ilaç tatilleri, aralıklı okzaliptatin yüklenmesi, düşük doz idame tedavileri yer almaktadır. Bevacizumab gibi bir biyolojik ajanın idame olarak uygulanmasının araştırıldığı MACRO TTD çalışmasında (82), birinci basamakta CapOx+Bev indüksiyonu sonrası aynı tedavi ile idame ile tek başına Bev idamesi karşılaştırılmıştır. Sonuçta GSK ve ORR her iki kolda benzer bulunmuş, bu da idame olarak daha az yoğunluklu kemoterapi ajanlarının (tek ajan 5-FU gibi) kullanıldığı çalışma sonuçlarını destekler görünmektedir.

Her 3 sitotoksik ilaca maruziyet, bu ilaçlara biyolojik ajanların eklenmesi mKRK hastalarında sağkalımı uzatmaktadır. Sitotoksik kemoterapi direnci genetik instabilite ile açıklanmakla beraber VEGF gibi stabil bir hedefi olan Bev için direnç mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Sitotoksik ilaçlara dirençli hücreler hala VEGF aracılı mitogenez ve survival'a bağımlı olabilir. Uzamış VEGF blokajı sekonder ve tersiyer rejimlerle beraber etkin olabilir. Bir sıra Bev içeren kemoterapiye direnç geliştikten sonra ikinci sıra KT ile Bev kombinasyonu hala etkin ve tolere edilebilir görünmektedir. Bu hipotezin araştırıldığı gözlemsel bir çalışma olan BRITE çalışmasında (83), Bev içeren tedaviler sonrası progresyon gözlenen hastalarda sağkalıma etki eden faktörler incelenmiştir. Tüm çalışma popülasyonunda, her ne kadar daha yaşlı ve performansı kötühastaların da dahil olduğu az seçilmiş bir popülasyon olsa da randomize çalışmalara benzer PSK (10 ay) ancak beklenenden daha uzun bir GSK(25 ay) süreleri bulunmuştur (83).

## 2. Aflibercept (VEGF trap, AVE0005, zivaflibercept):

Rekombinant bir füzyon proteindir. İnsan VEGF reseptörleri 1 ve 2'nin ekstrasellüler domainleri ve IgG1 Fc parçasını içerir. Aflibercept VEGFA, VEGFB ve PIGF aktivitesini o ligandlara yüksek afinite ile bağlanıp kendi endojen reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek bloke eder. Okzaliptatin içeren rejimler sonrası progresyon gösteren mKRK'li hastalarda Afliberceptin etkinliğinin araştırıldığı randomize faz III çalışmada (VELOUR), hastalar FOLFIRI+plasebo ve FOLFIRI+aflibercept'e randomize edilmiştir (84). Aflibercept'in FOLFIRI'ye eklenmesi sağkalımları anlamlı ölçüde uzatmıştır (GSK: 13.5 vs 12.06 ay, PSK 6.9 vs 4.6 ay) . Aflibercept geniş anti anjiyojenik etkisiyle, daha önce Bev maruziyeti olan hastalarda dahil olmak üzere mKRK hastalarında okzaliptatin sonrası ikinci basamakta etkin ve tolere edilebilir bir seçenek olarak gözükmektedir (84).



### 3. Regorafenib (BAY 73-4506):

Regorafenib yeni bir oral multikinaz inhibitörüdür. Çeşitli protein kinazların aktivitesini bloke eder; tumor anjiogenez regülasyonu (VEGFR1 [FLT1], VEGFR2 [KDR], VEGFR3 [FLT4], TIE2 [TEK]), onkogenezis (KIT, RET, RAF1, BRAF, and BRAFV600E), ve tümör mikroçevresi (PDGFR and FGFR). Median 4 sıra kemoterapi sonrası tek ajan oral Reg kullanımı ile mKRK'li hastalarda plaseboya göre GSK üstünlüğü gösterilmiştir (6.4 vs 5 ay) (85). Regorafenib kullanımı istatistiksel olarak anlamlı olsa da marjinal bir PSK katkısı sağlamış (1.9 vs 1.7 ay) ve hastalık kontrol oranı bakımından (%41 vs %15) plaseboya üstün bulunmuştur (85).

### 2.1.8.PROGNOZ

Kolorektal kanserde prognozu etkileyen en önemli parametre evrelemedir. Ancak aynı evredeki hastaların farklı prognoz gösterebilmeleri nedeniyle klinik ve patolojik bulgular ve genetik faktörlerin prognozu belirlemedeki rolleri tartışılmaktadır.

Büyük tümör çapı, tümörün makroskopik olarak ülseröz, annüler ve diffüz infiltratif tipte gelişmesi kötü prognozla ilişkilidir. Komplet obstrüksiyon ve perforasyon oluşturan tümörlerinde prognozları kötüdür (86). Histolojik tip ve greyd tümörlerin biyolojik davranışını belirleyen önemli faktörlerdir. Az diferansiye adenokanserler, iyi ve orta diferansiye kanserlere göre daha kötü prognoz gösterirler. Müsinöz adenokanserler, diğer adenokanserlere göre daha kötü prognoz gösterirler ve taşlı yüzük hücreli tümörler en kötü prognoza sahip tümörlerdir (87).

Lenf nodu metastazı evreleme ile ilişkili en önemli prognostik faktördür. Histopatolojik olarak negatif lenf nodlarında immünohistokimyasal yöntemlerin uygulanması ile saptanabilen mikrometastazların nüks ve sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu belirtilirken, bazı çalışmalarda da mikrometastazların prognoz üzerine etkili olmadığı bildirilmektedir (88).

Lenf nodu oranı (LNR), ilk defa gastrik kanserde araştırılmış ve lenf nodu tutulumu olan mide kanserli hastaların bazı subgruplarında önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (89). LNR metastatik lenf nodlarının çıkarılan total lenf

nodlarına oranıdır (90,91). Takip eden dönemde özefagus, pankreas, meme, mesane kanserinde LNR'nin klinik kullanımı araştırılmış fakat şu ana kadar elde edilen bilgilere N evresine alternatif olabilirliği gösterilememiştir (89, 92-95). LNR ve sağkalım arasındaki ilişki KRK ilk kez Berger ve ark. (96) tarafından araştırılmıştır. Berger ve ark., 3411 hastayı inceledikleri serilerinde 10 ve üzerinde lenf nodu çıkarılan grupta; LNR'nin, genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve kanser spesifik sağkalım üzerinde anlamlı prognostik faktör olarak bulunduğunu belirtmişlerdir (96). Rosenberg ve ark. tarafından yapılan ve 2008 yılında yayınlanan çalışmada, 1982-2006 yılları arası opere edilmiş 3026 hasta incelenmiş, sağ kalımla ilgili bağımsız prognostik faktörler olarak LNR, lenf nodu evresi, çıkarılan lenf nodu sayısı, T değeri, M değeri, rezektabilite ve tümör greydi bulunmuş ve LNR'nin lenf nodu evresine göre daha iyi bir prognostik gösterge olduğu saptanmıştır (89). Peschaud ve ark. tarafından, rektal kanser nedeniyle küratif rezeksiyon yapılmış 307 hastanın 3 sene takip edildiği çalışma sonucunda, metastatik lenf nodu varlığının ya da yokluğunun hastalısız ve genel sağkalım üzerine etkisi gösterilemezken, LNR'nin hastalısız ve genel sağkalım için anlamlı prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir (97). Aynı çalışmada 12 ve altında lenf nodu çıkarılan 59 hastada da LNR anlamlı prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (97).

#### **Kolorektal kanserde prognoza etki eden faktörler:**

- Evreleme
- Tümörün lokalizasyonu
- Tümörün çapı ve makroskopik gelişim paterni
- Tümörün kolon duvarındaki invazyon derinliği
- Obstrüksiyon-perforasyon varlığı
- Lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodu sayısı
- Histopatolojik tip
- Tümörün diferansiyasyonu
- Tümörün rezeksiyon sınırına uzaklığı
- Eksize edilen lenf nodu sayısı

- Anjiolenfatik invazyon
- Perinöral invazyon
- DNA polipoidi
- 18 q delesyonu
- Tümör supresör ve apoptozis inhibitör gen ekspresyonu
- Müsin antijenleri

Tümörün sınır yapısı bağımsız bir prognostik faktör olarak görülmektedir. Yapılan çok yönlü bir çalışmada tümör sınır yapısının düzensiz olmasının negatif prognostik etki gösterdiği görülmüştür. (98). Anjiolenfatik invazyonun lenf nodu metastazı ve prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Perinöral invazyonun da prognostik önemi vardır. Tümör alanında yoğun inflamatuvar infiltrasyon iyi prognostik özelliklerdendir (86).

CD34 ve CD31, endotele yönelik monoklonal antikolar ile immünohistokimyasal yöntem uygulanarak saptanan yüksek mikrodamar dansitesi, KKK sağkalımında kötü prognozu göstermektedir. VEGF salınımı da kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur, (99).

Kromozom 18q'nun allelik kaybı TNM Evre II ve III kanserlerde kötü prognozu göstermektedir (98). p53 ekspresyonu gösteren tümörlerin postoperatif adjuvan kemoterapiye cevaplarının da daha az olduğu belirtilmektedir.

MSI-H gösteren kanserlerin metastaz potansiyelleri; 'microsatellite-stable' tümöre oranla daha düşük olmakta, daha iyi prognoz göstermekte ve adjuvan kemoterapiye daha iyi cevap verdiği bilinmektedir (98).

Çeşitli insan kanserlerinde araştırılan NLR'nin (nötrofil lenfosit oranı) KKK rekürrensini belirlediği gösterilmiştir (11). Güney Çin'de 2005 -2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada 243 mKRR'li hastanın NLR ile platelet lenfosit oranları (PLR) çalışılmış ve kıyaslanmış. Artmış NLR, PLR ve CEA progresyonsuz ve genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı kötü prognostik faktörlerdir. NLR, PLR, ve CEA mKRR'li hastalarda sağkalım için önemli prediktif faktörlerdir. CEA ile birlikte değerlendirildiğinde NLR'nin daha da önem kazandığı gözlenmiştir (100).

Evre I-IV cerrahi işlem uygulanan KRK'li 674 hasta ile yapılan bir çalışmada ortalama NLR  $2.74 \pm 2.20$  olarak bulunmuş ve 2.5 un üstünde olan hastalar yüksek NLR olarak kabul edilmiştir. Yüksek NLR'ye sahip KRK hastalarının kanser-spesifik sağkalımlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde tümör çapı, lenf nodu tutulumu yada uzak metastaz varlığı ve yüksek NLR'nin kötü prognostik bağımsız faktörler olduğu bulunmuştur. Ayrıca preoperatif NLR ölçümünün yüksek değerlerde olması cerrahi sonrası kötü prognostik faktör olarak kullanılan bir biyomarkırdır(101). Artmış NLR, rezeke edilemeyen KRK'lerde okzaliptin temelli kemoterapiye kötü yanıt için güçlü bir prediktördür (102).

### 3.MATERYAL VE METOD

Kasım 2011 – Eylül 2013 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran KKK tanısı konulmuş toplam 100 (K/E: 53/47) hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için lokal etik kurul onayı alındı (09.04.2013 13-KAEK-104).

Hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, yaşam yeri, eğitim durumu gibi demografik verileri kaydedildi. Sigara, alkol gibi alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları (kırmızı et, sebze ve meyve tüketimi), fiziksel aktivite durumları ile ilgili ayrıntılı anamnezleri alındı. Tümöre ait semptomlar, kilo kaybı, obstrüksiyon, perforasyon varlığı, başvuru öncesi yapılan tedaviler (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi) varsa kaydedildi.

Hastaların tam kan sayımı (lökosit, lenfosit, nötrofil, platelet, hemoglobin düzeyleri), biyokimya (albumin, LDH, kalsiyum) ve serolojik inceleme (CRP) varsa CEA sonuçları kaydedildi. Patoloji raporlarında tümör invazyon derinliği, lenf nodu durumu, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon varlığı, histolojik greydi, varsa k-ras mutasyon analiz sonuçları kaydedildi. Tümör evrelemesi için TNM evreleme sistemi kullanıldı ve AJCC TNM evrelemesi ile 4 ana gruba ayrıldı: Evre I, II, III ve IV. Hastaların aldıkları tedaviler (adjuvant, palyatif, varsa neoadjuvant), sağkalım analizleri ve prognoza etki eden faktörler araştırıldı.

*İstatistiksel analiz:* İstatistiksel analizler SPSS versiyon 18.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma verilerek, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca, ordinal değişkenler için frekans tabloları verilerek yapıldı. Sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında bağımsız gruplarda t testi ve kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı.Evrelere göre labaratuvar parametreleri tek yönlü ANOVA yöntemi ile kıyaslandı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kullanılan kemoterapi rejiminin ve evrenin sağkalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Sağkalımı belirleyen

bağımsız etkenler cox regresyon analizi (Backward LR model) ile incelendi. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### Demografik bulgular:

Çalışmaya KRK tanısı konulmuş 100(K/E:53/47) hasta alındı. Yaş ortalamaları  $62.48 \pm 11.17$  (aralık: 26-83) yılı. Ortalama VKİ  $27.66 \pm 5.09$   $\text{kg/m}^2$  idi. Kırsal/kentsel yerleşim oranı 1/3 idi. Hastaların çoğunda ailede kolon kanseri öyküsü yoktu. Hastaların % 57'si ilk ve orta öğretim görmüştü. Sigara ve alkol kullanım oranları %5'in altındaydı. Hastaların beslenme alışkanlıkları sorgulandı. Hastaların tamamına yakını ayda en az 1-10 öğün arası kızartılmış kırmızı et ve ürünlerini tüketiyor ve %83'ü, hemen her hafta kırmızı et tüketiyordu. Hastaların yarıya yakını öğünlerde düzenli olarak sebze yiyordu. Düzenli spor yapma alışkanlığı %32 hastada ve çoğunlukla yürüyüş tarzındaydı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Hastaların demografik özellikleri

Özellik	N	Yüzde (%)
Yaş (ortalama $\pm$ SD) (yıl)	62.48 $\pm$ 11.17	
Cinsiyet		
Erkek	47	47
Kadın	53	53
VKİ ( $\text{kg/m}^2$ ) (ortalama $\pm$ SD)	27.66 $\pm$ 5.09	
Yaşam yeri		
Kırsal	24	24
Kentsel	76	76
Aile öyküsü		
Yok	83	83
Var	17	17
Eğitim Düzeyi		
Okur-yazar değil	37	37
İlk öğretim	48	48
Orta öğretim	9	9
Yüksek öğretim	6	6

Ek hastalık		
DM	9	9
HT	24	24
Sigara		
Hiç içmemiş	81	81
Bırakmış	18	18
Aktif içici	1	1
Alkol		
Yok	96	96
Var	4	4
Kırmızı et tüketimi, öğün/ay		
1-10	83	83
11-20	9	9
21-30	8	8
Kızarmış et tüketimi, öğün/ay		
Yok	0	0
1-10	98	98
11-20	1	1
21-30	1	1
Sebze tüketimi, öğün/hafta		
Yok	2	2
1-3	53	53
4-7	45	45
Fiziksel aktivite, saat/ay		
Yok	68	68
1-15	5	5
16-30	23	23
31-45	2	2
46-60	2	2



**Klinik bulgular:**

Hastaların başvuru semptomları sıklık sırasına göre; karın ağrısı, konstipasyon ve rektal kanamayı. Hastaların 2/3'ünde tanı anında ya da sonrasında kilo kaybı mevcuttu. Barsak obstrüksiyonu ile başvuran hastaların oranı %24 iken perforasyon oranı %6'ydı. Tümör lokalizasyonu genellikle sol kolon olup %54 oranında rektosigmoid kolondaydı. Proksimal kolon tümörleri %34 oranındaydı. Başvuru anında Evre I-II hastalık oranı %36, Evre III %27 ve Evre IV %37 idi. Son kontrolde ise Evre IV hasta oranı %50'ye ulaşmıştı. İzole karaciğere sınırlı metastatik hastalık görülme oranı %21 iken, yaygın uzak metastaz (akciğer, kemik, periton vs.) görülme oranı %28 idi. Hastaların klinik özellikleri tablo 6'de özetlenmiştir.

**Tablo 6.** Hastaların klinik özellikleri

Özellik	N	%
Başvuru semptomu		
Karın ağrısı	44	44
Kabızlık	26	26
Rektal kanama	19	19
İshal	5	5
Kilo kaybı	3	3
Bulantı-kusma	3	3
Kilo kaybı		
Var	65	65
Yok	35	35
Obstrüksiyon		
Var	24	24
Yok	76	76
Perforasyon		
Var	6	6
Yok	94	94
Tümör lokalizasyonu		
Rektum	31	31

Rektosigmoid bileşke	6	6
Sigmoid kolon	17	17
İnen kolon	11	11
Transvers kolon	8	8
Çıkan kolon	26	26
Tanı anında evre		
I	2	2
II	34	34
III	27	27
IV	37	37
Son kontrolde evre		
I	2	2
II	29	29
III	19	19
IV	50	50
Tanı anında metastaz		
Var	36	36
Yok	64	64
Metastaz yeri		
Yok	52	52
Lokal-regional nüks	3	3
İzole karaciğer	21	21
Yaygın hastalık	28	28

### Patolojik özellikler:

TNM evreleme sistemine göre hastaların %94'ü T3-4 ve %52'si nod pozitif idi. Hastaların %73'ünde 12 ve üzerinde lenf nodu çıkartılmıştı. Genellikle orta diferansiye tümöre sahip hastaların lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon görülme oranları sırasıyla %26, 14 ve 15 idi. k-ras mutasyon analizi yapılan 24 hastanın 14'ü k-ras wild tip olarak saptandı. Hastaların patolojik özellikleri tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Hastaların patolojik özellikleri.

Özellik	N	%
Tümör		
T1-2	6	6
T3	42	42
T4	52	52
Lenf nodu		
N0	48	48
N1	18	18
N2	34	34
Tümör greydi		
İyi diferansiye	36	36
Orta diferansiye	62	62
Kötü diferansiye	2	2
Çıkan lenf nodu sayısı		
12'nin altında	27	27
12 ve üzeri	73	73
Metastatik lenf nodu/çıkan lenf nodu oranı (ortalama±SD)	0.17±0.26 (aralık:0-0.97)	
Vasküler invazyon varlığı	14	14
Perinöral invazyon varlığı	15	15
Lenfatik invazyon varlığı	26	26
k-ras durumu		
bilinmiyor	76	76
k-ras wild tip	14	14
k-ras mutant	10	10

**Labaratuvar parametreleri:**

Hastaların hemoglobin düzeyleri  $11.8 \pm 1.86$ , lökosit sayımı  $8.1 \pm 2.7 \times 10^3$  olarak hesaplandı. Tanı anında CRP yüksekliği (normal aralık:0-5) %61 hastada, LDH yüksekliği (normal aralık:135-225 U/L) %40 hastada ve hipoalbuminemi

(normal aralık: 3.4-5.5 mg/L) %16 hastada saptandı. Hastaların labaratuvar özellikleri tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8.** Hastaların labaratuvar özellikleri.

Özellik	Ortalama±SD	Aralık
Hemoglobin, gr/dL	11.8±1.86	6.4-16.6
Lökosit(x10 <sup>3</sup> )	8.1±2.7	2.9-17.3
Nötrofil(x10 <sup>3</sup> )	5.1±2.3	1.2-13.2
Lenfosit(x10 <sup>3</sup> )	2.0±0.7	0.8-4.9
Nötrofil/lenfosit oranı		
5 in altında	91	91
5 ve üzeri	9	9
Trombosit(x10 <sup>3</sup> )	303±131	67-769
LDH,U/L	259±205	114-1753
CRP,mg/L	22.09±34.1	3-197
Kalsiyum,mg/dl	9.3±0.6	8.0-10.7
CEA düzeyi,ng/ml		
Normal	37	37
Yüksek	63	63

#### **Tedavi yaklaşımları:**

Hastaların %63 küratif cerrahi girişim geçirmişti. Rektum-rektosigmoid bileşke lokalizasyonu olan %13 hasta adjuvant radyoterapi almıştı. Adjuvan kemoterapi olarak; %31 hasta 5-FU/LV ya da tek ajan Kapesitabin almış, %25 hasta okzaliplatin temelli (ağırlıklı rejim Folfox) almıştı. Metastatik hastalarda 1. basamak kemoterapi seçenekleri genellikle okzaliplatin (Folfox veya CapOx) daha sonrasında irinotekan (Folfiri) temelliydi ve %19 hasta kemoterapi ile kombine olarak Bevasizumab ve %5 hasta Cetuksimab almıştı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların tedavi şekilleri.

<b>Tedavi</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Küratif Cerrahi	63	63
Adjuvan radyoterapi	13	13
Adjuvan kemoterapi		
5-FU/tek ajan Cap	31	31
Okzaliplatin temelli (Folfox, CapOx, Flox)	25	25
Palyatif birinci basamak kemoterapi		
5-FU/tek ajan Cap	2	2
Okzaliplatin temelli (Folfox, CapOx, Flox)	32	32
İrinotekan temelli (Folfiri)	14	14
Palyatif ikinci basamak kemoterapi		
5-FU/tek ajan Cap	8	8
Okzaliplatin temelli (Folfox, CapOx, Flox)	15	15
İrinotekan temelli (Folfiri)	23	23
Biyolojik ajan kullanımı		
Bevacizumab	19	19
Cetuximab	5	5

**Evrelere göre hasta özellikleri**

Tanı anında % 35 hasta Evre I-II, %33 hasta Evre III, %32 hasta Evre IV idi. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları evreler arasında benzerlik gösteriyordu. Tümör lokalizasyonları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Tümör greydleri benzerdi.

Ancak lenf nodu oranları (LNR) arasında evreler arasında anlamlı fark vardı. Lenf nodu oranı Evre I-II hastalarda Evre III ve IV hastalara göre anlamlı ölçüde düşüktü ( $p<0.0001$ ). Adjuvan tedavi yaklaşımları Evre III hastalıkta daha çok okzaliptatin temelliydi. Evre IV hastalar için palyatif 1. basamak tedaviler %23 okzaliptatin, %6 irinotekan temelliydi, %11 hastada Bevasizumab uygulanmıştı. Evre II 5 hasta, Evre III 12 hastada nüks gelişmiş ve Evre IV olan 17 hasta 1. basamak kemoterapi sonrası progres olmuştur. Tanı anında Evre II-III olan 4, Evre IV olan 6 hasta exitus olmuştur.

**Tablo 10.** Evrelere göre hasta özellikleri.

Özellik	Evre I-II n=35	Evre III n=33	Evre IV n=32	P
Yaş	61-45±11.63	61-18 ±11.57	64-93 ±10.12	0.322
Cinsiyet				0.974
Erkek	16	16	15	
Kadın	19	17	17	
Tümör lokalizasyonu				0.06
Rektum	11	14	7	
Rektosigmoid	1	3	2	
Sigmoid kolon	7	4	6	
İnen kolon	0	5	6	
Transvers kolon	2	1	5	
Çıkan kolon	14	6	6	
Adjuvan kemoterapi				<0.0001*

5-FU/tek ajan Cap	23	8		
Okzalipatin-temelli**	5	19		
Tümör greydi				0.485
İyi diferansiye	15	13	8	
Orta diferansiye	20	19	23	
Kötü diferansiye	0	1	1	
Lenf nodu oranı	0.05±0.33	4.30±4.08	4.68±5.89	<0.0001*
Palyatif birinci basamak kemoterapi				0.297
5-FU/tek ajan Cap	0	0	2	
Okzalipatin temelli**	3	6	23	
İrinotekan temelli***	2	6	6	
Palyatif ikinci basamak kemoterapi				0.829
5-FU/tek ajan Cap	0	0	0	
Okzalipatin temelli**	1	1	6	
İrinotekan temelli***	1	3	11	
Biyolojik ajan kullanım				
Bevacizumab	1	7	11	0.004*
Cetuximab	2	1	2	0.814

\*p<0.05 \*\* (Folfox, CapOx, Flox) \*\*\* (Folfiri)

### Evrelere göre labaratuvar özellikler

Evreler arasında hemoglobin, lökosit, trombosit sayımları arasında anlamlı fark yoktu. Nötrofil lenfosit oranları (NLR) da evreler arasında benzerdi. Serum LDH düzeyi Evre IV hastalarda Evre III hastalara göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.045$ ). CEA düzeyi; Evre IV hastalarda Evre I-II ( $p=0.024$ ) ve Evre III hastalardan ( $p=0.008$ ) anlamlı derecede yüksekti.

**Tablo 11.** Evrelere göre labaratuvar parametreleri.

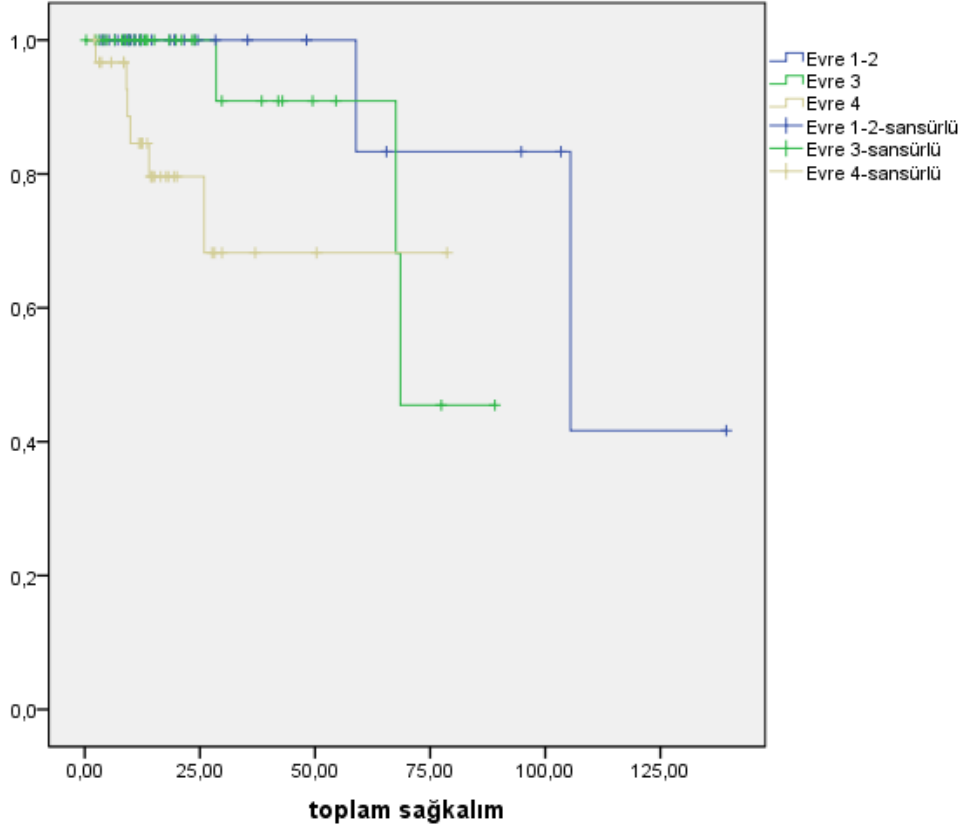
Özellik	Evre I-II (n:35)	Evre III(n:33)	Evre IV(n:32)	P
Hemoglobin, gr/dL	11.98	11.56	11.84	0.655
Lökosit( $\times 10^3$ )	8.64	7.50	8.25	0.213
Nötrofil( $\times 10^3$ )	5.47	4.72	5.36	0.372
Lenfosit( $\times 10^3$ )	2.3	1.96	2.0	0.140
Nötrofil/lenfosit oranı	2.95	2.83	2.78	0.949
Trombosit( $\times 10^3$ )	319.37	275.36	316.43	0.316
Serum albumin, mg/dL	3.97	3.96	3.83	0.648
LDH,U/L	240.88	210.24	331.0	0.047*
CRP,mg/L	19.25	19.72	27.62	0.543
Kalsiyum,mg/dl	9.5	9.36	9.30	0.390
CEA düzeyi,ng/ml	34.27	14.03	162.27	0.008*

\* $p<0.05$

### Sağ-kalım analizleri

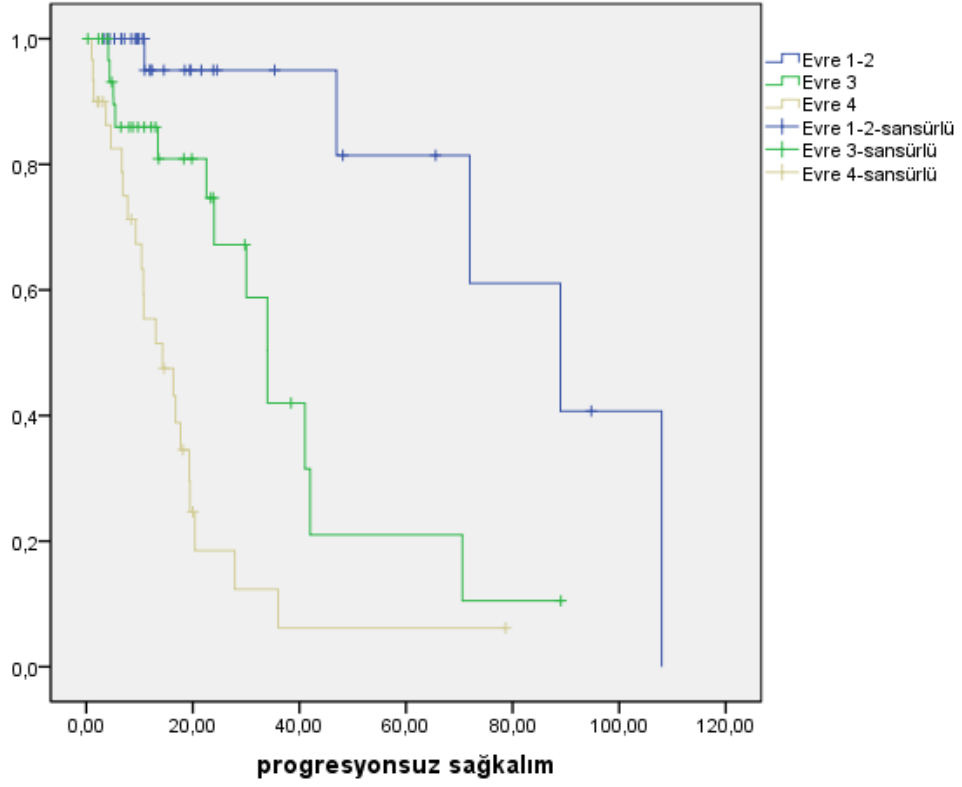
Hastaların tanı anındaki evrelerine göre sağkalım analizleri yapıldı. Ortalama 115 aylık takip sonucunda tanı anında Evre II ve III olan toplam 4, Evre IV olan 6 hasta ex oldu. Evre I-II ve Evre III hastalar için medyan sağkalım 105 ve 68 aydı ( $p>0.05$ ). Ancak tanı anında Evre II olan ve ex olan 2 hastada lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı. Evre IV hastaların 2 yıllık sağkalım oranı %68'di. Evre IV hastaların GSK Evre I-II hastalardan anlamlı ölçüde kısaydı (log rank  $p=0.018$ ) (grafik 1).





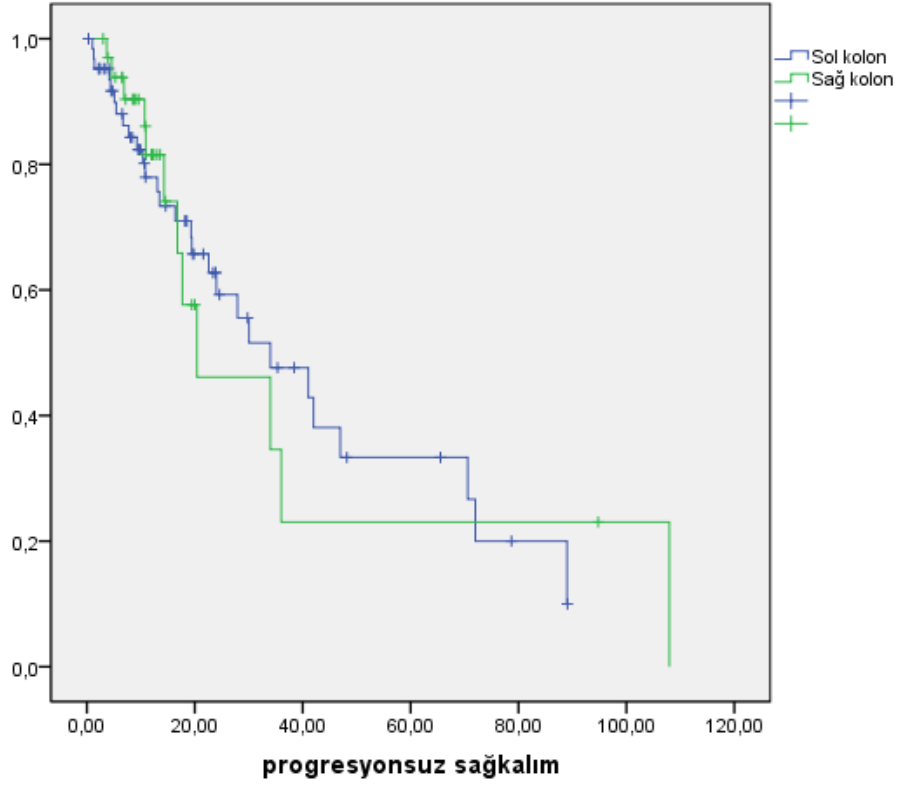
Grafik 1. Tanı anında evrelere göre toplam sağkalım.

Evre I-II ve Evre III hastalarda hastalısız sağkalım süreleri median 89 ve 34 aydı (log rank  $p=0.002$ ). Tanı anında metastatik hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süreleri 14 ay olup hem evre I-II hem evre III hastalardan daha kısaydı (sırasıyla long rank  $p$  değerleri;  $<0.0001$  ve  $=0.002$ ).

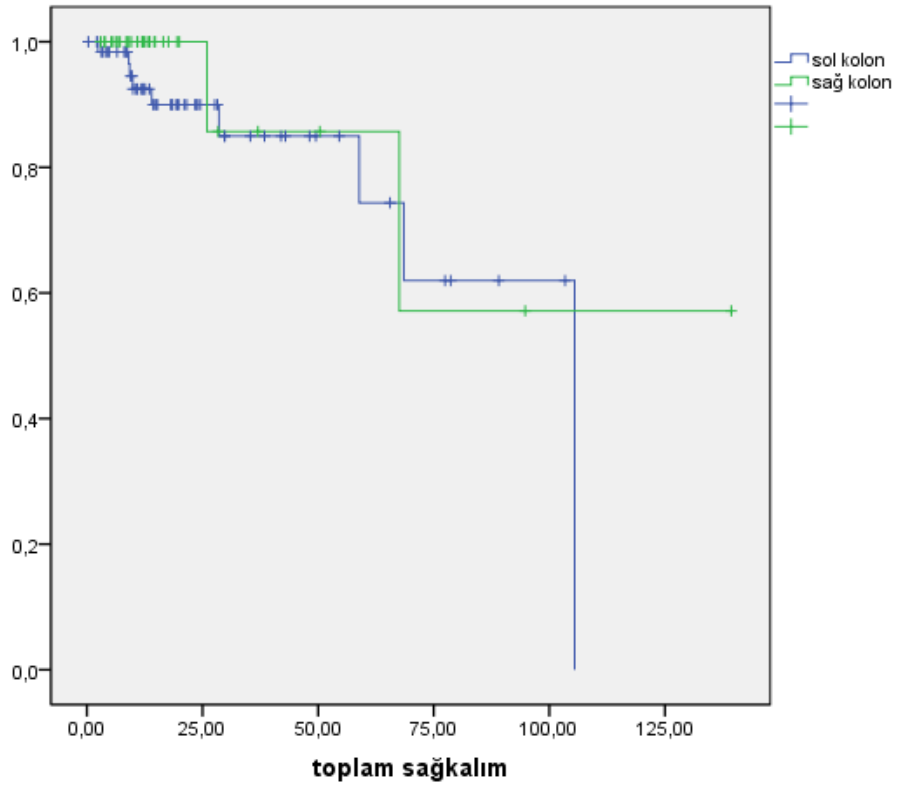


Grafik 2. Tanı anında evrelere göre progresyonsuz sağkalımı.

Adjuvant tedavi grupları arasında Evre I-III hastalarda anlamlı sağkalım farkı saptanmadı. Palyatif tedavi seçenekleri arasında Evre IV hastalarda anlamlı sağkalım farkı yoktu. Tümör lokalizasyonu olarak sağ ve sol kolon tümörleri arasında progresyonsuz ve hastalısız SK süreleri benzerdi ( $p>0.05$ , grafik 3-4)

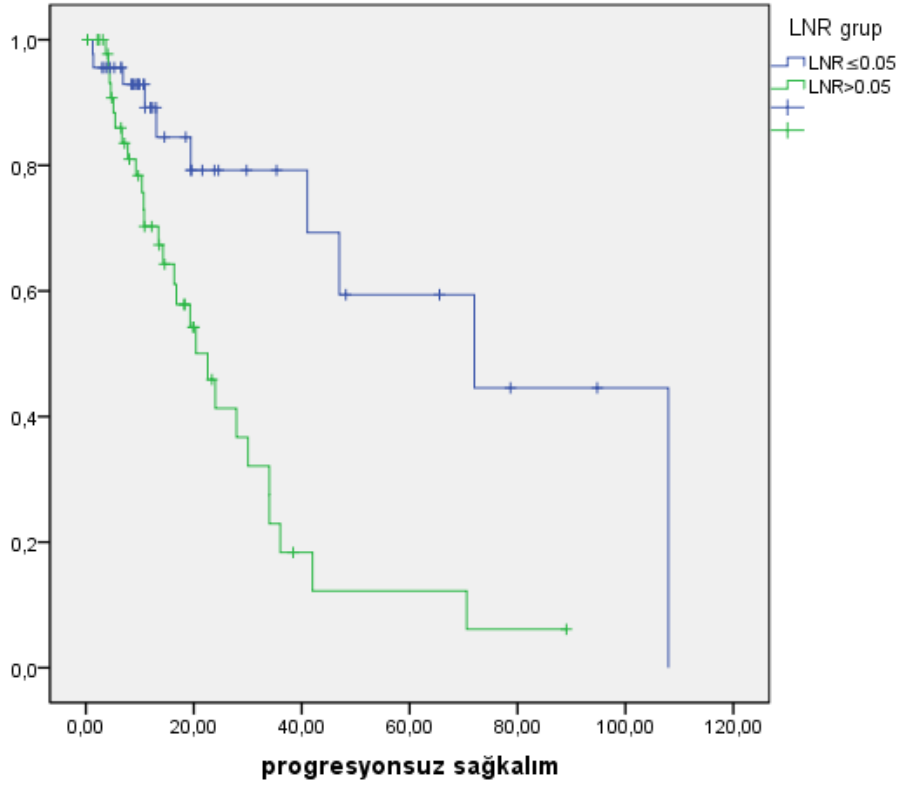


Grafik 3. Tümör lokalizasyonlarına göre progresyonsuz sağkalım.

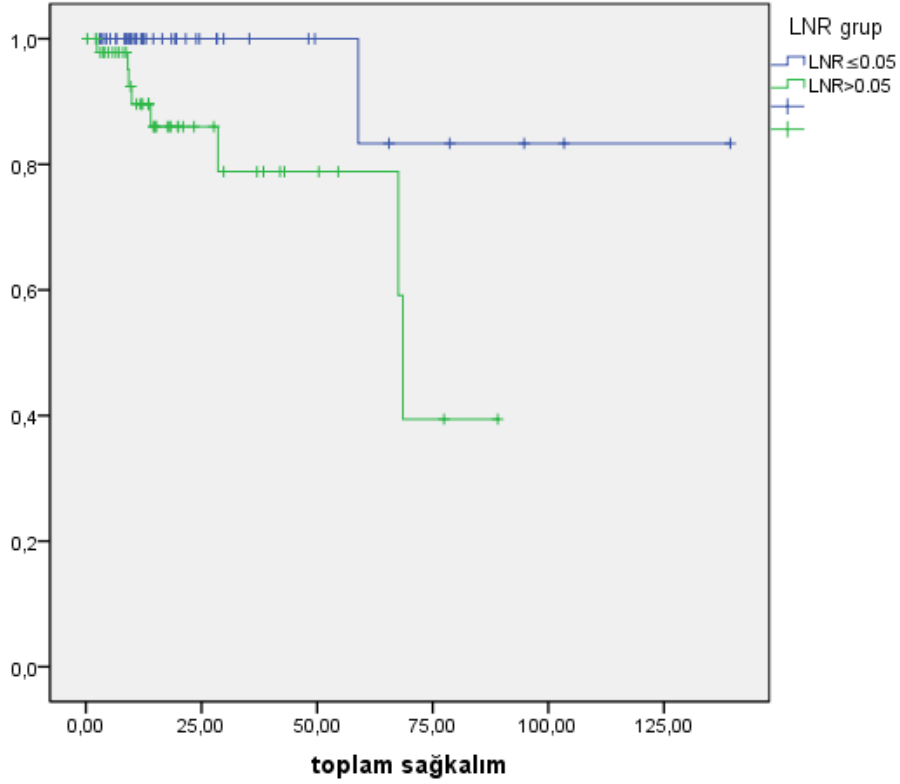


Grafik 4. Tümör lokalizasyonlarına göre toplam sağkalım.

Benzer şekilde lenfovasküler ve perinöral invazyon ve tanı anında obstrüksiyon olan hastalarda sağkalım süreleri kısalsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).  $LNR \leq 0.05$  olan hasta grubunda  $LNR > 0.05$  olan gruba göre progresyonsuz sağkalım süresi daha uzundu (71 vs 22 ay,  $p=0.001$ ) (grafik 5).  $LNR \leq 0.05$  hastalarda medyan sağkalıma ulaşılmazken  $LNR > 0.05$  olan grupta medyan sağkalım 68 aydı ( $p=0.017$ , grafik 6).



Grafik 5. Lenfosit/nötrofil oranlarına göre progresyonsuz sağkalım.



Grafik 6. Lenfosit/nötrofil oranlarına göre toplam sağkalım.

#### Cox regresyon analizleri:

Toplam sağkalımı etkileyen olası faktörlerin sağkalım üzerindeki belirleyici etkileri cox regresyon analizi ile incelendi. Evre, yaş, cinsiyet, LNR, lökosit, trombosit sayımı, CRP gibi olası faktörlerden bağımsız olarak LDH düzeyi toplam sağkalımı belirleyen bir faktördü ( $p=0.001$ ). Evre I-III hastalarda NLR, diğer olası faktörlerden bağımsız olarak hastalıksız sağkalımı etkilen bir faktördü ( $p=0.034$ ). Evre IV hastalarda progresyonsuz sağkalımı NLR ve CEA düzeyleri diğer faktörlerden bağımsız olarak etkiliyordu (sırasıyla p değerleri; 0.044 ve 0.015).

## 5.TARTIŞMA

Kolorektal kanser tüm dünyada en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. Günümüzde KKK tedavisindeki gelişmeler morbidite ve mortalite oranlarını azaltmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda KKK sağkalımına etkili farklı prognostik faktörler bulunmuştur.

Yapılan prevalans çalışmalarında KKK 50 yaş üzeri insanlarda daha sık görülmektedir(103). Bizim çalışmamızda da median yaş  $62.48 \pm 11.17$  yıl olarak tespit edilmiş ve literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Kolorektal kanser erkeklerde biraz daha sık görülmektedir (104,105). Çalışmamızda kadın erkek oranı hemen hemen eşit bulundu. Han-Shiang ve ark. (106) tarafından 2082 hasta ile yapılan çalışmada, erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Yine Asaad ve ark. tarafından Evre II KKK' lı hastalarda yapılan bir çalışmada, erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğunu bildirmiştir (107). Ancak çalışmaların çoğunda erkek ve kadın cinsiyet arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür (108,109). Çalışmamızda her iki cinsiyet arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

Sigara içimi hem KKK için artmış riskle hem de KKK'den ölüme ilişkilendirilmiştir. Sigara içimi ayrıca adenomatöz polip ve yüksek riskli polip (büyük ve displazik özellikte) gelişimi için de risk faktörüdür(110). Çalışmamızda literatürden farklı aktif sigara içen hasta sayısı %5'in altındaydı. Alkol kullanımıyla KKK risk artışı ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (111). Bizim çalışmamızda alkol içiciliğinin düşük oranda (%5'in altında) olduğu saptandı. Bu durum toplumumuzda sigara ve alkolden daha çok beslenme alışkanlıklarının öne çıktığını düşündürmektedir. Literatürde uzun süreli kırmızı et veya işlenmiş et tüketiminin artmış KKK riskiyle özellikle de sol kolon tümörüyle ilişkili olduğunu göstermektedir(112). Çalışmamızda hastaların sebze ve meyve tüketiminin yeterli olmasına rağmen kırmızı et tüketimi yaygındı. Hastaların yöreye özgü, ateşte kızartılmış kırmızı et ürünleri içeren gıdaları sık tüketmeleri, bölgemizde KKK ile kırmızı et arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Kimyasal karsinojenlerin açığa çıkmasını sağlayan bu hazırlama şekli ve ne şekilde olursa olsun KKK ile ilişkili

bulunan kırmızı et tüketimi konusunda halkın bilinçlendirmesine yönelik eforlar bölgemizde KRK için önemli preventif yöntemler olacaktır.

Obezitenin pek çok kanserde olduğu gibi KRK gelişiminde bir risk faktörü olduğu artık bilinmektedir. Thygesen ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada VKİ farklı hasta gruplarında 24.9–27.9 kg/m<sup>2</sup> arasında bulunmuştur(113). Bizim çalışmamızda VKİ ortalama 27.66±5.09 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanmıştır ve literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Kolon kanserinde çıkarılan lenf nodu sayısının ne olması gerektiği konusunda farklı otörler tarafından farklı öneriler yapılmıştır (114,115). Uluslararası rehberler rezeke edilen örnekte 12 ya da fazla lenf nodunun incelenmesini önermektedir (116). Swanson ve ark. tarafından 35787 T3N0 hasta ile yapılan çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısı prognozla ilişkili bulunmuştur(117). Asaad ve ark tarafından Evre II 174 kolon kanserli hastada prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada 7 ve daha az sayıda lenf nodu çıkarılan grupta prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir (118). Prandi ve ark. tarafından 3648 kolon kanserli hastada yapılan çalışmada aynı evrede çıkarılan lenf nodu sayısı 8-12 arasında olan hastaların; 7 ve daha az sayıda lenf nodu çıkarılan hastalara göre daha uzun bir HSK ve GSK sürelerine sahip olduğu bulunmuştur. Yetersiz sayıda lenf nodu çıkarılan Evre II hastaların kesin olarak Evre II kabul edilemeyecekleri; bu hastalarda daha düşük yaşam beklentisi nedeniyle adjuvan KT almaları gerektiği belirtilmiştir(119). Chang ve ark. tarafından 9 ülkeden 17 çalışmanın gözden geçirildiği metaanalizde Evre II-III kolon kanserli hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalımın arttığı belirtilmiştir(120). Johnson ve ark. tarafından 20702 Evre IIIB-C kolon kanserli hastada yapılan çalışmada ise çıkarılan tutulum açısından negatif lenf nodu sayısının arttıkça hastalığa bağlı mortalitenin azaldığı gösterilmiştir(121). ABD’de, 1981-2001 yılları arasındaki 116995 hastanın incelendiği çalışmada, yeterli lenf nodu sayısı 12 olarak kabul edildiğinde, sadece %37 hastada uygun lenf nodu örnekleme yapıldığı ve ortalama çıkarılan lenf nodu sayısının 9 olduğu tespit edilmiştir (122). Çalışmamızda hastaların %73’ünde çıkarılan lenf nodu sayısı 12 ve üzerindedir. Uluslararası rehberlerin önerdiği sayıya ulaşılmış, hatta çoğu hastada bu sayı aşılmıştır.

Lenf nodu pozitifliği hem genel sağkalım hem de nüks açısından en önemli prognostik faktörlerden biridir (116,117,123-130). Cohen ve ark. tarafından yapılan

analizde 1-3 lenf nodu pozitif hastalarda 5 yıllık GSK %66 bulunurken, üçten fazla lenf nodu pozitif olan hastalarda bu oranın %37 olduğu bulunmuştur(131). Burton ve ark. tarafından yapılan çalışmada 4 ve daha fazla sayıda lenf nodunun pozitif olması kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir(126). Suzuki ve ark. tarafından lenf nodu pozitif 180 hastada yapılan çalışmada 3 ve daha az sayıda pozitif lenf nodu olan hasta grubunda; 4 ve üzerinde pozitif lenf nodu olanlara göre daha iyi sağkalım oranları saptanmıştır(128). Enker ve ark.tarafından yapılan çalışmada pozitif lenf nodu sayısının artışı lokal rekürrens için risk faktörü olarak bulunmuştur(132). Pek çok çalışmada benzer yönde sonuçların çıkması üzerine AJCC, lenf nodu pozitifliğini kötü prognostik faktör olarak tanımlamıştır (133). Berger ve ark. tarafından yapılan çalışmada lenf nodu oranı, yaş, cins, evre gibi faktörlerden bağımsız olarak sağ alım üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (93)Çalışmamızda LNR 0.05 ve altında olan hastalarda progresyonsuz ve toplam sağ kalım diğer gruba göre anlamlı şekilde uzundu. Ancak LNR sağkalım için bağımsız bir belirleyici değildi.

Çalışmamızda hastaların yarısı rektosigmoid bölge yerleşimli olup klasik verilerle uyumludur. Primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (124-126,134). Çalışmamızda sol ve sağ kolon tümör lokalizasyonu arasında progresyonsuz ve toplam sağkalım süreleri arasında fark saptanmamıştır. Literatürde benzer bulgular mevcuttur. Burton ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 4 yıllık sağkalım oranlarının sağ (%57) ve sol kolon (%52,5) kanserleri arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur(126). Park ve ark. tarafından 2230 hasta ile yapılan çalışmada da tümörün yerleşim yerinin prognozla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir(124). Wang ve ark. tarafından lenf nodu pozitif hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olmadığı ortaya konmuştur(125).

Vasküler invazyon varlığı önemli bir prognostik faktördür ve patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir (135). Çalışmamızın retrospektif natürü nedeni ile dış merkezde opere edilen bazı hastaların patoloji raporlarında vasküler/perinöral invazyon belirtilmediği için bu faktörlerin prognostik önemini değerlendirmede yetersizlikler olabilir. Vasküler invazyon kötü prognostik ve lokal rekürrens için bir risk faktörüdür (126,132). AJCC, damar invazyon varlığını kötü prognostik faktör olarak belirtmiştir (116). Mekele ve ark. tarafından 50 yaş öncesi hastalarda



prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada perinöral invazyon varlığı lokal rekürrens ve GSK için kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur(136). Petersen ve ark. tarafından patolojik prognostik faktörlerin araştırıldığı Dukes B kolon kanserli hastalarda damar invazyon varlığı bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur(137). Perinöral invazyon varlığı genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve azalmışsağkalım ile birliktelik gösterir (135,138,139). Ayrıca perinöral invazyon varlığı diğer kötü prognostik bulgularlabirlikte olma eğilimindedir (138,140-142). Çalışmamızda lenfovasküler ve perinöral invazyonolan hastalarda gerek progresyonsuz gerek toplam sağkalımlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çeşitli çalışmalarda perforasyon bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur(126,137,142-145). Alcobendas ve ark. tarafından acil cerrahi yapılan kolon kanserli hastalarda perforasyonun, HSK ve GSK açısından kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(146). Petersen ve ark. tarafından patolojik prognostik faktörlerin araştırıldığı Dukes B kolon kanserli hastalarda perforasyon bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur(137). Çalışmamızda perforasyonla başvuran hasta sayısı az olduğundan istatistiksel analiz yapılamadı.

Kolon kanserli hastalarda görülen başlıca akut semptom obstrüksiyon ve daha az oranda da perforasyondur (147). Literatürde obstrüksiyonla başvuran kolon kanserli hasta oranı %10 civarında bildirilmiştir (139,148). Obstrüksiyon varlığı çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (126,143,144,146). Çalışmamıza alınan hastalarda obstrüksiyon oranı %24 bulunmuştur. Literatürde olduğu gibi çalışmamızda da obstrüksiyon tablosu ile başvuran hastaların daha kötü HSK ve GSK sürelerine sahip olduğu görüldü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlandı.

Preoperatif dönemde bakılan CEA düzeyinin yüksek bulunmasının tümör evresinden bağımsız olarak sağkalım üzerine olumsuz yönde etkisi olduğu bildirilmiştir (124,125,149-154). CEA ayrıca kolon kanseri hastalarında tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nükslerin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. (123,149,150,155). Preoperatif CEA yüksekliği kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur(124,153). AJCC, operasyon öncesi CEA düzeylerinin yüksek bulunmasını kötü prognostik faktör olarak belirtmiştir (133). Çalışmamızda, CEA Evre IV hastalarda Evre I-II ( $p=0.024$ ) ve Evre III hastalardan ( $p=0.008$ ) anlamlı

derecede yüksekti. Evre IV hastalarda progresyonsuz sağkalımı CEA düzeyleri diğer faktörlerden bağımsız olarak etkiliyordu. Bulgularımız literatür verilerini destekler nitelikteydi.

Preoperatif albumin düzeylerinin prognoz üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada operasyon öncesi bakılan albumin düzeyi 3,5 gr/dl altında olan hastalarda, albumin düzeyi 3,5 gr/dl üzerinde olan hastalara göre prognoz daha kötü olduğu görülmüştür (155). Çalışmamızda hipoalbuminemi oranı %25 civarında olup dış merkezde opere olan bazı hastalara ait preop labaratuvar verilerine ulaşılamadı. Mevcut albumin düzeyleri ile sağkalım süreleri arasında erken ya da ileri evre hastalarla bir ilişki saptanamadı.

Preoperatif dönemde anemi, transfüzyon ihtiyacı gibi durumların kötü prognoz ile ilişkisi daha önce bildirilmiştir (118,127). Çalışmamızda operasyon öncesi bakılan hemoglobin düzeyi 12 gr/dl üzerinde olan hasta grubunda, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan progresyonsuz sağkalım yüksekliği mevcuttu. Cox regresyon analizlerine göre hemoglobin düzeyinin sağkalım üzerinde prediktif bir etkisi saptanamadı.

Laktat dehidrogenaz yüksekliğinin solid ve hematolojik tümörlerde prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Tümör yükünün fazla olduğu hastalarda LDH yüksekliği görülmektedir. Literatürde yüksek LDH düzeyinin Evre IV hastalıkta artmış tümör, kötü prognoz ve artmış anjiyenez ile ilişkisine dair veriler mevcuttur (156, 157). Çalışmamızda LDH düzeyi Evre IV hastalarda Evre III hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti. Ayrıca toplam sağkalım üzerinde LDH düzeyi bağımsız bir prediktör olarak saptandı.

Sistemik inflamasyon markırlarının çoğunun solid tümörlerde prognozu gösterebileceği düşünülmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren CRP, sitokinler, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranının (PLR) çeşitli solid tümörlerde (over, karaciğer, mide, kolorektal, pankreas) prognozu gösterdiğine dair yayınlar vardır (157-164). Nötrofil/lenfosit oranı protümoral inflamatuvar yanıt ile anti-tümör immünite arasındaki dengeyi yansıtan bir parametredir (163). Kanserde NLR ile kötü prognoz ilişkisinin mekanizması tam olarak açıklanmamıştır (11). Nötrofil sayısının artışı tümöre non-spesifik inflamatuvar yanıtı gösterir. DNA hasarına yanıt olarak sistemik inflamatuvar yanıtın artışı apoptoz

inhibisyonu, anjiogenezis artışına böylece tümörün ilerlemesine ve metastaz yapmasına yol açar (165,166). Lenfositler sitotoksik hücre ölümü ve tümör hücrelerinin proliferasyon ve metastazını inhibe eden sitokinlerin üretiminde anahtar rol oynamaktadır (167). Anti-tümör immün yanıt lenfosit bağımlıdır. Artmış NLR, azalmış lenfopeni ve dolayısıyla tümöre karşı immün yanıtın azalmasını ifade eder.

Çalışmamızda, Evre I-III hastalarda NLR, diğer olası faktörlerden bağımsız olarak hastaliksız sağkalımı etkileyen bir faktördü, Evre IV hastalarda progresyonsuz sağkalımı NLR ve CEA düzeyleri diğer faktörlerden bağımsız olarak etkiliyordu. Evre ve tedavi şekli gibi KRK prognozunda çok önemli olan diğer faktörlerden bağımsız olarak NLR bir prognostik faktör olarak karşımıza çıktı. Bu sonuç kanserde artan NLR'nin bozulmuş pro-tümör inflamatuvar yanıt/anti-tümör immün yanıt dengesini yansıttığı görüşünü desteklemektedir. Literatürde bu konudan artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Yeni prognostik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada metastatik KRK'de artmış NLR, PLR ve CEA progresyonsuz sağkalım üzerinde kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur (100). Evre I-IV cerrahi işlem uygulanan KRK hastalarında ortalama NLR  $2.74 \pm 2.20$  olarak bulunmuş ve 2.5 un üstünde olan hastalar yüksek NLR olarak kabul edilmiştir. Yüksek NLR'ye sahip KRK hastalarının kanser-spesifik sağkalımlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (101). Çok değişkenli analizlerde yüksek NLR tümör çapı, lenf nodu tutulumu yada uzak metastazdan bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca preoperatif NLR ölçümünün yüksek değerlerde olması cerrahi sonrası kötü prognostik faktör olarak kullanılan bir biyomarkerdir (101). Çalışmamızın retrospektif natürüne ve bazı hastalarda preop nötrofil ve lenfosit sayılarının elde edilememesine rağmen yine de NLR tüm evrelerde sağkalımı etkileyen bir faktördü.

## 6.SONUÇ

Çalışmamız retrospektif natürü, tedavilerin standardize olmaması ve bazı hastaların operasyon öncesi tetkiklerine ulaşamaması nedeni ile literatür verilerinden daha düşük sağkalım oranları göstermesine rağmen, bölgemizdeki KRK hastalarının demografik, klinik ve patolojik özelliklerini yansıması bakımından önemlidir. KRK günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olup önlenmesi, erken tanısı, etkin ve tolere edilebilir tedavi modalitelerinin geliştirilmesi için yoğun efor sarfedilmektedir. Çalışmamızda yöresel mutfak özelliklerini yansıtan beslenme alışkanlıkları özellikle ateşte kızartılmış kırmızı et tüketiminin yaygın olması KRK etyolojisinde diyetin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Toplumumuzda KRK'ı önlemek için uygun beslenme konusunda halkın bilinçlendirilmesi KRK ile savaşta çok önemli bir adım olacaktır.

Çalışmamızda bilinen prognostik faktörlerin yanında yeni prognostik ve prediktif faktörler araştırılmış özellikle metastatik/çıkarılan lenf nodu oranı ve nötrofil/lenfosit oranı gibi günlük pratikte kolayca saptanabilecek masrafsız yöntemlerle prognoz arasındaki ilişki araştırılmıştır. Literatürle uyumlu olarak LNR arttıkça sağkalım kısalmıştır. Tümör immünolojisi onkolojide önemi giderek artan bir konudur. Nötrofil/lenfosit oranı bozulmuş pro-tümör/anti-tümör dengesini yansıtan bir faktördür. Çalışmamızda NLR bilinen prognostik faktörlerden bağımsız olarak sağkalımı bağımsız etkileyen bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktaydı. Diğer solid tümörlerde tanımlandığı gibi NLR, KRK'li hastalarda tüm evrelerde bağımsız bir prognostik faktördü. Geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla, gelecekte NLR'nin preop tayini ile rekürrensi öngörme ve tedaviyi planlamada klinisyenlere ışık tutacak veriler elde edilecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. 

1	
---	--

 Rim SH, Seeff L, Ahmed F, King JB, Coughlin SS. Colorectal cancer incidence in the United States, 1999-2004 : an updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer.* 2009;115:1967-76.
3. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2002;235:449-57.
4. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, Bentrem DJ, Sigurdson ER, Talamonti MS, Ko CY. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:154-61.
5. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol.* 2003;84:127-31.
6. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Wong WD, Weiser MR. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:503-7.
7. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, Hoos A, Guillem JG, Klimstra D, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Wong WD. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol.* 2006 ;24:4078-84.
8. Kirat HT, Ozturk E, Lavery IC, Kiran RP. The predictive value of preoperative carcinoembryonic antigen level in the prognosis of colon cancer. *Am J Surg* 2012 ;204:447-52.

- 9.Powell AG, Wallace R, McKee RF, Anderson JH, Going JJ, Edwards J, Horgan PG. The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis.*2012;14:1493-9.
- 10.Roxburgh CS,Salmond JM, Horgan PG, Oien KA, McMillan DC. 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.
- 11.Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick S.Preoperative neutrophil lymphocyte ratio greater than five is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer.*Colorectal Dis.* 2013;15:323-8.
- 12.Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol* 2004; 31:128.
- 13.Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992-2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:411-6.
- 14.Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
- 15.Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
- 16.Lichtman SM. Therapy insight: Therapeutic challenges in the treatment of elderly cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:86.
- 17.Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2007, Featuring Tumors of the Brain and Other Nervous System. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:714.
- 18.Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1688.
- 19.Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113:373.
- 20.Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999; 85:1670.

21. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr, et al. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996; 78:918.
22. Thörn M, Bergström R, Kressner U, et al. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control* 1998; 9:145.
23. Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol* 1998;148:761.
24. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664.
25. Burnstein MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 1993;73:13.
26. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:916
27. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. 1971. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1071.
28. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241.
29. Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, et al. Calcium and colorectal epithelial cell proliferation in sporadic adenoma patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1307.
30. Seitz HK, Simanowski UA, Garzon FT, et al. Possible role of acetaldehyde in ethanol-related rectal cocarcinogenesis in the rat. *Gastroenterology* 1990;98:406.
31. Kikendall JW, Bowen PE, Burgess MB, et al. Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colonic adenomas. *Gastroenterology* 1989;97:660.
32. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669.

33. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138:560.
34. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1114.
35. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-2460. .
36. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487.
37. Grover S, Stoffel EM, Mercado RC, et al. Colorectal cancer risk perception on the basis of genetic test results in individuals at risk for Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27:3981-3986.
38. Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. *Am J Clin Pathol* 2008;129:238-244.
39. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:767-772
40. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-257.
41. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-3226.
42. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532.
43. Samowitz WS, Powers MD, Spirio LN, Nollet F, van Roy F, Slattery ML. *Betacatenin mutations are more frequent in small colorectal adenomas than*



- in larger adenomas and invasive carcinomas. *Cancer Res* 1999;59:1442-1444.
44. Chittenden TW, Howe EA, Culhane AC, Sultana R, Taylor JM, Holmes C, Quackenbush J. Functional classification analysis of somatically mutated genes in human breast and colorectal cancers. *Genomics* 2008;91:508-511.
45. Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2005;41:2060-70.
46. Downward J. Targeting RAS signaling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2003;3:11-22
47. Van Meter ME, Kim ES. Bevacizumab: current updates in treatment. *Curr Opin Oncol* 2010;22:586-591.
48. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Yan H, Gazdar A, Powell SM, Riggins GJ, Willson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004;304:554.
49. Stein W, Farina A, Gaffney K, et al. Characteristics of colon cancer at time of presentation. *Fam Pract Res J* 1993;13:355.
50. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:794.
51. Stotland BR, Siegelman ES, Morris JB, Kochman ML. Preoperative and postoperative imaging for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:635.
52. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. Philadelphia: Lippincott–Raven, 2002:113.
53. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
54. Kempainen M, Raiha I, Sourander L. A marked increase in the incidence of colorectal cancer over two decades in southwest Finland. *J Clin Epidemiol* 1997;50:147.

55. Jass JR, Do KA, Simmis LA, et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut* 1998;42:673-9.
56. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenoma: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328-36.
57. Lamont JP, McCarty TM, Digan RD, et al. Should locally excised T1 rectal cancer receive adjuvant chemoradioation? *Am J Surg* 2000;180: 402-6.
58. Guluserion KJ, Bland KI. Current protocols and outcomes for colonic cancer: Why do we fail? *Surg Oncol Clin North Am* 2000;9:731-4.
59. Pienna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 2002;82:1075-90.
60. Minagawa M, Makuucci M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: Long term results. *Ann Surg* 2000;231:487-99.
61. Adloff M, Arnould JP, Schloegel M, et al. Factors influencing local recurrence after abdominoperineal resection for cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1985;28:413-5.
62. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease free survival in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72
63. NIH Consensus Conference on adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1440-50.
64. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*.2004;350:2343-51.
65. Sargent DJ, Wiaend S, Benedetti J, et al. Disease free survival vs overall survival as a primary endpoint for adjuvant colorectal cancer studies: individual patient data from 12915 patients on 15 randomized trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:2455.

66. Saltz LB, Niedswiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (Intergroup trial CALGB 89803). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:2455.
67. Cassidy J, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine (X) versus bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the XACT Study): Positive efficacy results of a phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:2475.
68. Chu E. An update on the current and emerging targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012 Mar;11:1-13.
69. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmol HJ Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22:1209-14.
70. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2005;23:9243-9.
71. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliani F, D'Argento E, Trigila N, Astone A, Pozzo C. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer*. 2007;97:1035-9.
72. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25:1670-6.

73. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:337-45.
74. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626-34.
75. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011;29:2011-9.
76. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* 2011;22:1535-46.
77. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Taberero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4697-705.
78. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.
79. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26:2013-9.
80. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:4779-86.

- 81.Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:3523-9.
- 82.Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Abad A, Valladares M, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *The Oncologist.* 2012;17:15-25.
- 83.Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol.* 2008;26:5326-34.
- 84.Van Cutsem E, Taberero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30:3499-506
- 85.Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:303-12.
- 86.Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for clinical application. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1033-49.
- 87.Sacco GB, Fardelli R, Campora E, et al. Primary mucinous adenocarcinoma and signet ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology* 1994; 51:30-4.Calecule R. Micrometastasis in colorectal carcinoma: A review. *J Surg Oncol* 1998;67:194-202
- 88.Oberg A, Stenling R, Tavelin B, et al. Are lymph node micrometastasis of any clinical significance in Dukes stages A and B colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998; 4: 1244-9.

89. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Getrler R, Maak M, Becker K, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph Node ratio: a single center analysis analysis of 3026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg* 2008; 248: 968-78.
90. Noura S, Ohue M, Kano S, Shingai T, Yamada T, Miyashiro I, et al. Impact of lymph node ratio in node positive colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 7-7.94.
91. Kwon SJ, Kim GS. Prognostic significance of lymph node metastasis in advanced carcinoma of stomach. *Br J Surg* 1996; 83: 1600-3.
92. Hsu WH, Hsu PK, Hsieh CC, Huang CS, Wu YC. The metastatic lymph node number and ratio are independent prognostic factors in esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1913-20.
93. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004;70: 235-40.
94. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, Tai P, et al. Prognostic value of nodal ratios in node positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2910-6.
95. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002; 167:1295-8.
96. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23:8706-12.
97. Peschaud F, Benoist S, Julie C, Beauchet A, Pena C, Rougier P, et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg* 2008; 248:1067-73.
98. Libutti SK, Saltz LB, Rustgi AK, Teper JE. *Cancer of Colon*. Gn: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:1060- 1109.

- 99.G. Des Guetz, B. Uzzan, P. Nicolas, M. Cucherat, J.-F. Morere, J.-L. Breau and G. Perret. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S, 2005: 9641
- 100.He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H, Chen X, Rong R, Zhang B, Xia L. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*. 2013;30:439.
- 101.Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Noda E, Ohtani H, Nishiguchi , Hirakawa K. A High Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Is Associated with Poor Survival in Patients with Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2013;33:3291-4.
- 102.Kaneko M, Nozawa H, Sasaki K, Hongo K, Hiyoshi M, Tada N, Murono K, Nirei T, Kawai K, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncology*. 2012;82:261-8.
- 103.Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin*1998;48:6.
- 104.Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri,2003:1-27.
- 105.Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. *TürkiyeKlinikleri Journal of Surgery* 2004;9:57-65
- 106.Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World J Surg* 1999;23:1301-6.
- 107.Asaad SM, Jubelirer SJ, Welch CA. Prognostic indicators for stage II (Dukes' stage B) adenocarcinoma of the colon. *WV Med J* 2005;101:210-3.
- 108.Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999;23:721-6.

109. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:1408-10.
110. Botteri, E, Iodice, S, Raimondi, S. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:388.
111. Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990; 1:59.
112. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010;70:2406.
113. Thygesen LC, Grønbaek M, Johansen C, Fuchs CS, Willett WC, Giovannucci E. Prospective weight change and colon cancer risk in male US health professionals. *Int J Cancer*.2008;123:1160-5.
114. Küpelioglu AA. Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:25-7.
115. Terzi C, Ünek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:71-80.
116. Reviews in basic and clinical gastroenterology Systemic Treatment of Colorectal Cancer Brian M. WOLPIN and Robert J. MAYER. 2008.
117. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol*2003;10:65-71.
118. Asaad SM, Jubelirer SJ, Welch CA. Prognostic indicators for stage II (Dukes' stage B) adenocarcinoma of the colon. *WV Med J* 2005;101:210-3.
119. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *AnnSurg* 2002;235:458-63.



- 120.Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Mover VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:414-5.
- 121.Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage III B and III C colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-5.
- 122.Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 219-25.
- 123.Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-94.
- 124.Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases.*World J Surg* 1999;23:721-6.
- 125.Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1590-4.
- 126.Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;5:71-8
- 127.Liang H, Wang XN, Wang BG, Pan Y, Liu N, Wang DC, et al. Prognostic factors of young patients with colon cancer after surgery. *World J Gastroenterol* 2006;12:1458-62
- 128.Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, Ono K, Fujimori M, Kondo S. Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastasis in patients with node-positive colon cancer. *Am Coll Surg* 2006;202:732-6.
- 129.Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. A study of lymph node ratio as a prognostic marker in colon cancer. *Eur Surg Oncol* 2007;33:1177-82.
- 130.Le Voyer T, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing

- number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-9
- 131.Cohen AM, Tremittera S, Candela F, Thaler JT, Sigurson ER. Prognosis of node – positive colon cancer. *Cancer* 1991;67:1859-61.
- 132.Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M. Abdomino perineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg* 1997;21:215-20.
- 133.Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999.
- 134.Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş ). *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:505-514.
- 135.Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:57-65.
- 136.Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:971-5.
- 137.Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognosis determinants and models of prognosis in Dukes' B coloncancer. *Gut* 2002;51:6-7.
- 138.Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. İn: Govindan R,Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.
- 139.Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.413-20.
- 140.Lindmark G, Gerdin B. Prognostic predictors in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1219-27.
- 141.Mills SE. Intestinal Neoplasms. İn: Cooper HS (Ed.). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2004.p.1543-601.

- 142.Hermanek P. Pathology of colorectal cancer. İn: Bleiberg H, Rougier P, Wilke HJ (Eds.). Management of Colorectal Cancer. London: Martin Dunitz Ltd; 998.p.35-54
- 143.Osmanođlu H, Sözbilen M. Tıkayıcı Kolon Kanserlerine yaklaşım.Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.465-72.
- 144.Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognostic and current trends. Surgery 2000;127:370-6.
- 145.Lee IK, Sung NY, Lee YS, Lee SC, Kang WK, Cho HM, et al. The survival rate and prognostic factor in perforated colorectal cancer patients. Int J Colorectal Dis2007;22:467-73.
- 146.Alcobendas F, Jorba R, Poves I, Busquets J, Engel A, Jaurrieta E. Perforated colonic cancer. Evolution and prognosis. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:326-33.
- 147.Wang HS, Lin JK, Mou CY, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, et al. Long-term prognosis of patient with obstructing carcinoma of the right colon. Am J Surg 2004;187:497-500.
- 148.Menteş B, Leventođlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:36-8.
- 149.Duffy MJ. Carcinoembriyonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem.2001;47:624-30.
- 150.Türkçapar N, Özden A. Tümör Markırları ve Klinik Önemi. Güncel Gastroenteroloji 2005;9:271-81.
- 151.Rault A, Collet D, Sa Cunha A, Larroude D, Ndobó'epoy F, Masson B. Surgicalmanagement of obstructed colonic cancer. Ann Chir 2005;130:331-5.
- 152.No Zoe T, Rikimaru T, Mori E, Okuyama T, Takahashi I. Increase in both CEA and CA 19-9 in sera as independent prognostic indicator in colorectal carcinoma. J Surg Oncol 2006;94:132-7.

153. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55-9.
154. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:522-3.
155. Boonpipattanapong T, Chewatanakornkul S. Preoperative carcinoembryonic antigen and albumin in predicting survival in patients with colon and rectal carcinomas. *J Clin Gastroenterology* 2006;40:592-5.
156. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Simopoulos C, Polychronidis A, Sivridis E. Lactate dehydrogenase 5 (LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer. *Clin Exp Metast.* 2005;22:25–30
157. Wu XZ, Ma F, Wang XL. Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4084–4088.
158. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, 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.
159. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, et al. The baseline ratio of neutrophil to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology.* 2007; 73: 215-20.
160. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, 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.
161. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58:15-23.

162. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2008; 32:1757-62.
163. An X, Ding PR, Li YH, Wang FH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers.* 2010; 15:516-22.
164. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers.* 2012; 17:216-22.
165. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Shimomatsuya T. Correlation between expression of vascular endothelial growth factor and tumor vascularity, and patient outcome in human gastric carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15:826-32.
166. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis.* 2003; 6:283-7.
167. Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJ. Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer. *Cancer.* 1983; 52:126-30.