

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Erken Evre Kolon Kanserinde Klinik Özellikler , Laboratuvar ve
Patolojik Verilerin Nüks Üzerine Etkisi**

Dr.Süleyman KARAKEÇİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç.Dr. Senem KARABULUT

İSTANBUL

2022

ÖN SÖZ

Çalışmadan, yorulmadan, üretmeden rahat yaşamak isteyen toplumlar; önce haysiyetlerini sonra hürriyetlerini ve daha sonra da istiklal ve istikballerini kaybetmeye mahkumdurlar.

Mustafa Kemal ATATÜRK

Hayatımın her sürecinde en iyi şekilde yanımda olan ailem, tanıdığım günden beri hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Elif Merve BAL, asistanlık süresince herşeyi paylaştığım arkadaşlarım ve tez sürecimde yardımlarından ötürü Doç.Dr.Senem KARABULUT ve Uzm.Dr.İzzet DOĞAN' a ne kadar teşekkür etsem azdır.

Hekimlik mesleğinin bir sanat olduğunu bilerek, hiç usanmadan, yorulmadan bir sanatkar olabilmek dileğiyle...

Dr.Süleyman KARAKEÇİ

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	XI
I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	4
A-Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi.....	4
B-Kolorektal Kanser Risk Faktörleri.....	4
C-Kolorektal Kanser Önlenmesi ve Tarama.....	5
D-Tanı ve Evreleme.....	8
E-Kolorektal Kanserlerin Moleküler Patogenezi.....	18
F-Cerrahi Tedavi.....	22
G-Rekürrens Riski ve Adjuvan Tedavi Yararının Değerlendirilmesi.....	25
H-Uzun Dönem Takip ve Bakım.....	29
III.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
A-Gereç.....	30
B-Yöntem.....	30
C-İstatistiksel Analiz.....	30
IV.BULGULAR.....	32
A-Demografik ve Klinik Özellikler.....	32
B-Laboratuvar Değerleri.....	33
C-Patoloji Verileri.....	36

D-Tedavi Öyküsü ve Kullanılan Rejimler.....	40
E- Ortalama Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım.....	40
V.TARTIŞMA.....	44
A-Demografik ve Klinik Özellikler.....	44
B-Laboratuvar Değerleri.....	46
C-Patoloji Verileri.....	50
D-Tedavi Öyküsü ve Kullanılan Rejimler.....	56
E-Ortalama Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım.....	58
VI.SONUÇLAR.....	60
VII.KAYNAKLAR.....	61

TABLolar DİZİNİ

Tablo.1 2011-2019 yılları arasında kolon kanseri tanısı almış hastaların 5 yıllık sağkalımları.....	2
Tablo.2 Kolorektal kanserde risk faktörleri.....	5
Tablo.3 TNM tanımı.....	11
Tablo.4 AJCC/UICC Kolorektal kanser evrelemesi.....	12
Tablo.5 Dünya Sağlık Örgütü kolorektal karsinom sınıflaması.....	14
Tablo.6 Standart patolojik değerlendirme.....	14
Tablo.7 Demografik ve klinik özellikler.....	32,33
Tablo.8 Laboratuvar değerleri.....	33,34
Tablo.9 Laboratuvar değerleri için üst ve/ve ya alt sınırlar.....	35,36
Tablo.10 Patoloji verileri.....	37,38
Tablo.11 Nüks için bağımsız risk faktörleri ve risk oranları.....	39,56
Tablo.12 Tedavi alma ve alınan tedavi rejimleri.....	40
Tablo.13 Nüks varlığı.....	40
Tablo.14 Nüks şekilleri.....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Fig.1 Adenom karsinom sekansı ve kolon kanseri gelişimi ile ilişkilendirilen moleküler değişiklikler.....	19
Fig.2 EGFR sinyal yolağı.....	20
Fig.3 Lokorejyonal kolon kanseri tedavi önerileri.....	28
Şekil.1 Kümülatif sağkalım.....	41
Şekil.2 Kümülatif hastalıksız sağkalım.....	42

KISALTMALAR

NSAİİ: Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç

COX-2: Siklooksijen-2 inhibitörü

DGKT: Dışkıda gizli kan testi

DNA: Deoksiribonükleik asit

CEA: Karsinoembriyjenik antijen

AJCC: The American Joint Committee on Cancer

TNM: Tümör,nod ve metastaz

KRK: Kolorektal kanser

MSI: Mikrosatellite instabilite

MSI-H:Mikrosatellite instabilite-high

MSI-L: Mikrosatellite instabilite-low

MSS: Mikrosatellite stable

MMR: Mismatch repair

UICC: Union of International Cancer Control

PNI: Perinöral İnvazyon

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

FDG-PET: Fluorodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi

Fig.: Figür

EGFR: Epidermal growth faktör reseptör

HER: Human epidermal reseptör

DCC: Deleted in colorectal cancer

İHK: İmmunohistokimyasal

BTS: Başka türlü sınıflandırılmayan

CIMP: CpG island methylator phenotype

CMS: Consensus molecular subtype

NCCN: The National Comprehensive Cancer Network

5-FU: 5-Fluorourasil

LV: Lökoverin

FOLFOX: 5-FU/LV ve oksaliplatin

CAPOX: Kapesitabin ve oksaliplatin

OS: Ortalama sağkalım

HS: Hastalıksız sağkalım

KSS: Kanser spesifik sağkalım

DM: Diabetes mellitus

HR: Hazard ratio

MPV: Mean platelet volüme

PLT: Platelet

CI: Confidence interval

ÖZET

Erken Evre Kolon Kanserinde Klinik Özellikler , Laboratuvar ve Patolojik Verilerin Nüks Üzerine Etkisi

Amaçlar: Tüm lokorejyonal KRK'lerin %30-50'si nüks eder ve hastalar bu nedenle ölür. Nüks için risk faktörü olan hastalarda adjuvan kemoterapi ile nüks oranları azalmaktadır. Bununla birlikte tedavi ilişkili çeşitli yan etkiler görülmektedir. Çalışmamızda nüks için risk faktörü olabilecek verileri inceledik.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmamıza Evre I (n=10), evre II (n=111) ve evre III (n=183) toplam 304 hasta dahil edildi. Vakaların dosya tarama yöntemi ile klinik, laboratuvar ve patolojik verileri elde edildi.

Bulgular: Klinik özelliklerden hiçbirinin nüks açısından anlamlı farka sahip olmadığı görüldü. Laboratuvar bulgularından yüksek nötrofil/lenfosit(p=.007), nötrofil/lenfosit(p=.025) ve monosit/lenfosit(p=.021) oranlarının ve yüksek CEA düzeyinin(p=.017) daha kötü HS için risk faktörü olduğu görüldü. Patoloji verilerinden tümör obstrüksiyonu (p=.001), tümörde perforasyon (p=.001), lenfatik invazyon (p=.006), vasküler invazyon (p=.001) perinöral invazyon varlığı(p=.001), tümör T evresinin T4 olması(p=.004) tümör subtipinin adenokarsinom BTS dışı olması (p=.001), evre III hastalarda tümör depoziti varlığı (p=.001) ve evre III hastalarda yüksek pozitif lenf nodu oranının (p=<.001) nüks için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterildi.

Sonuçlar: Nüks için bilinen risk faktörlerine ek olarak sistemik inflamasyonu gösterebilen yüksek nötrofil/lenfosit, nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranlarının, patolojik verilerden tümörün adenokarsinom BTS dışı subtip olması ve evre III hastalarda yüksek pozitif lenf nodu oranının nüks için risk faktörü olduğu bulundu. Bulgularımızın daha fazla vaka serileri ile desteklenmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

The Effect of Clinical Features, Laboratory and Pathological Data on Recurrence in Early Stage Colon Cancer

Objective: 30-50% of all locoregional CRC's relapse and cause death. Adjuvant chemotherapy reduces recurrence rates in patients with risk factor for relapse. However, various treatment related side effects are observed. Our study examines data which may possibly be recurrence risk factors.

Patients and Methods: Our study included a total of 304 patients consisting of stage I (n=10), stage II (n=11) and stage III (n=183). File scanning method was used to obtain clinical, laboratory and pathological data of all cases.

Findings: In terms of recurrence, none of the clinical features were found to be significantly differentiating. Laboratory findings indicate a high neutrophil/lymphocyte ($p=.007$), neutrophil/lymphocyte ($p=.025$) and monocytes/lymphocyte ($p=.021$) ratios and high CEA level ($p=.017$) are risk factors for worse HS. The pathology data shows tumor obstruction ($p=.001$), tumor perforation ($p=.001$), lymphatic invasion ($p=.006$), vascular invasion ($p=.001$), presence of perineural invasion ($p=.001$), tumor T stage T4 ($p=.004$), tumor subtype being non-adenocarcinoma BTS ($p=.001$), presence of tumor deposit in stage III patients ($p=.001$), and recurrence of high positive lymph node rate ($p<.001$) in stage III patients are independent risk factors for recurrence.

Conclusion: In addition to known risk factors for recurrence, high neutrophil/lymphocyte, neutrophil/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios which may indicate systemic inflammation, pathological data showing the tumor to be non-adenocarcinoma BTS subtype, and a high positive lymph node rate in stage III patients were found to be risk factors for recurrence. Our findings need to be supported with more case series.

I.GİRİŞ

Kolorektal kanser dünya genelinde kadınlarda en sık ikinci , erkeklerde ise en sık üçüncü kanserdir ve 2012 yılında 1.2 milyon yeni vaka saptanmıştır.2030 yılında ise vaka sayısı %60 artarak 2.2 milyona ulaşması beklenmektedir.[1]

National Cancer Institute'nun sürveyans, epidemiyoloji, nihai sonuçlar programı(SEER) hastalığı 3 evreye ayırmıştır:[2]

- Lokalize: Kanserin kolon ve ya rektum duvarını aşmadığı durumlardır.
- Regional: Kanser kolon ve rektum duvarını aşp komşu yapı/organ ve ya lenf noduna invaze olmuştur.
- Uzak: Kanseri karaciğer, akciğer ve ya uzak lenf nodlarına yayılması durumudur.

Tüm lokorejyonal KRK'lerin %30-50'si nüks eder ve hastalar bu nedenle ölür.[3, 4] Takip rejimlerinin temel amacı relapsı erken dönemde yakalamak ve metastatik hastaların sağkalımını maksimize etmektedir. KRK doğal seyri takip yaklaşımını etkileyen farklı bir özelliğe sahiptir. 20,898 hasta içeren 18 randomize çalışmada nüks eden vakaların %80'inin küratif cerrahiden sonraki 3 yıl içinde olduğu gösterilmiştir.[4] Bu nedenle daha sonraki yıllarda daha az sık aralıklı takip gerektirir.[5] Tüm nüks vakalarının yalnızca %5'i 5 yıl sonrasında görülür. Bunların çoğu da soliter ve ya sınırlıdır ve tamamen rezeke edildiğinde vakaların en az %35'inde kür sağlanabilir.[6, 7]

Bu evreleme yöntemine göre 2011-2019 yılları arasında kolon kanseri tanısı almış hastaların 5 yıllık sağkalımları Tablo 1'de gösterilmiştir. [2]

Tablo.1 2011-2019 yılları arasında kolon kanseri tanısı almış hastaların 5 yıllık sağkalımları

SEER Evresi	5 yıllık sağkalım yüzdesi
Lokalize	%91
Regional	%72
Uzak	%14
Tüm evrelerin kombinasyonu	%64

Adjuvan tedavinin amacı küratif cerrahi sonrasında gelişebilecek rekürrensin önü geçilmesidir. Risk değerlendirilmesi, relaps ve ölüm riskini azalmak amacıyla önerilecek olan adjuvan tedavi kararı için önemlidir. Rezeksiyon sonrası relaps riski klinikopatolojik özellikler ve MMR durumunu belirten moleküler belirteçlerin bütünleştirilmesidir.[8] Buna rağmen küratif cerrahi sonrasında rekürrenslere olabilmekte ve ya hastalar adjuvan kemoterapiye bağlı yan etkiler ile karşılaşmaktadır.

Biz çalışmamızda risk sınıflamasında mevcut faktörleri kendi hastalarımızda taradık ve sonuçları inceledik. Buna ek olarak nüksü tahmin etmede ve adjuvan tedavi kararı almada yardımcı olabilecek hastaların demografik ve kimlik özelliklerini, hematolojik indeksleri, inflamasyonu gösteren parametreleri ve risk sınıflamasında olmayan diğer patolojik verileri değerlendirdik. Demografik ve klinik özellikler içinde yaş, cinsiyet, VKİ, sigara ve alkol kullanımı, ailede kolon kanseri varlığı mevcuttu. Hematolojik indeksler lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, trombosit, MPV(mean platelet volüme) C-reaktif protein, albümin değerlerini, buna ek olarak nötrofil/lökosit, nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit ve MPV/platelet oranlarını içermektedir. Bilinen risk faktörleri dışındaki patolojik veriler ise tümör lokasyonu, tümör boyutu, tümör sayısı, adenokarsinom subtipleri, tümör depositi, tümöral

tomurcuklanma, Crohn benzeri reaksiyon, evre III hastalarda pozitif lenf nodu oranını içermektedir.



II.GENEL BİLGİLER

A-Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

1.İnsidans

Kolorektal kanser dünya genelinde kadınlarda en sık ikinci , erkeklerde ise en sık üçüncü kanserdir ve 2012 yılında 1.2 milyon yeni vaka saptanmıştır.2030 yılında ise vaka sayısı %60 artarak 2.2 milyona ulaşması beklenmektedir.[1] Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014-2018 yılları arasında yeni vaka oranı 37,8/100.000 dir. Ulusal Kansere Enstitüsü'nün tahminine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021 yılında vaka sayısı 149,500 olup tüm yeni saptanan kanserlerin %7.9 una denk gelmektedir.[9] Ülkemizde ise 2013-2017 yıllarında toplam 25656 vaka saptanmıştır. Erkeklerde sıklığı 15.3/100.000 , kadınlarda 9.6/100.000 dir.[10]

2.Mortalite

Amerika'da 2015-2019 yılları arasında ölüm oranı ise 13,4/100.000 dir.[9] Avrupa Birliği ülkelerinde ise mortalite oranları erkekte 15-20/100.000 , kadında 9-14/100.000 olarak saptanmıştır. Etkilenen bireylerde 5 yıllık sağkalım erkeklerde %28,5-57 , kadınlarda %30.9-60 arasındadır.[11] Tüm dünyada her yıl 600.000 üzerine ölüme yol açmaktadır. Ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte insidans erkeklerde %25 daha fazladır. 1975 ve 2012 arasında kolorektal kanser ilişkili ölümlerde %50 azalma vardır.[12] Bu oran prekanseröz lezyonların endoskopi tanınması ve ortadan kaldırılması, tarama ile kolon kanserlerinin erken evrede tanınması, risk faktörü profilinde iyileşme ve kolorektal kanser tedavisindeki gelişmelere bağlıdır.

B-Kolorektal Kansere Risk Faktörleri

Kolorektal kanser gelişme riski yaşam tarzı ve ya davranışsal özellikler ve genetik faktörler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Kalıtsal katkı %18 ile 35 arasında değişken olarak saptanmıştır.[13] Yaş, sporadik kolon kanseri gelişiminde

değiştirilemeyen en önemli risk faktörüdür. Vakaların neredeyse %70'i 65 yaş üstünde görülürken, 40 yaşından önce görülmesi nadirdir.[14] İleri yaşa ek erkek cinsiyet,daha önceki kolonik polip öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü diğer değiştirilemeyen risk faktörleridir.[15, 16] Obezite, yüksek miktarda alkol kullanımı, sigara, kırmızı et ve yağdan zengin, liften fakir diyet kolon kanseri gelişim riskini artıran yaşam tarzı özellikleridir.[17-20] Aile öyküsünde kolorektal kanser ya da kalıtsal sendromlar(ailevi adenotamoz polipozis vb.) varlığı genetik risk faktörleridir. [13, 21]

Tablo.2 Kolorektal kanserde risk faktörleri

BİLİNERİ RİSK FAKTÖRLERİ
Aile Öyküsü • Kolorektal kanser • Kalıtsal sendromlar(ailevi adenotamoz polipozis vb.) • İrk ve etnik geçmiş (Afrikalı Amerika, Askenazi Yahudisi)
Kişisel Öykü • Yaş • Erkek cinsiyet • Daha önceki kolorektal kanser ve polip öyküsü • İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü • Diabetes mellitus
Yaşam Tarzı • Obezite • Yüksek miktarda alkol kullanımı • Sigara • Kırmızı et ve yağdan zengin, liften fakir diyet

C-Kolorektal Kanser Önlenmesi ve Tarama

1.Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi olduğunu gösteren bir çok veri vardır. Yüksek fiziksel aktivite kolorektal kanser gelişimini %50 ye kadar azalttığı gösterilmiştir ve bu oran hem kadın ve erkek cinsiyet için benzerdir.[22, 23]

2.Diyet

Günlük diyetle yüksek miktarda lif alımı birçok vaka-kontrol çalışmalarında kolorektal kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Yarım milyondan daha fazla katılımcısı olan bir Avrupalı (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC]) çalışmada yüksek miktarda diyetel lif alımının KRK riskini %40 azalttığı gösterilmiştir. [24]

Yüksek miktarda kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi ile KRK gelişimi arasındaki ilişkiyi kanıtlayan birçok kanıt mevcuttur. Hem endojen insülin salınımı hem de artmış demir ve diğer kanserojen faktörlerin patojenik mekanizmalara olduğu düşünülmektedir. [18]

3.Yaşam Tarzı

Danimarkalı bir çalışmada beş yaşam tarzı tavsiyesine uyumla KRK riskinin %23 azalacağını belirtmiştir. Bu tavsiyeler fiziksel aktivite, bel çapı, sigara, alkol alımı ve diyet değişimi ile ilişkilidir.[25]

4.Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar(NSAİİ), Hormon Replasman Tedavisi ve Statinler

Günümüzde, genel popülasyon için KRK önleme için herhangi bir tedavi önerilmemektedir. Aspirin ile yapılan kardiyovasküler koruma çalışmalarında ek olarak %50 ye kadar KRK riskinde azalma olduğu gösterilmiştir.[26-28] CAPP2 çalışmasında Lynch sendromu olan hastalarda aspirin kullanımının, aspirin kullanan çalışma kolunda insidansının 0.6 (95% CI, 0.32–0.99) olması ile koruyucu olduğu görülmektedir.[29] Siklooksijen-2 inhibitörü(COX-2) selekoksib ve NSAİİ sulindakın ailevi adenomatoz polipoziste adenom regresyonunu sağladığı gösterilmiştir. Bu faydalarına rağmen gastrointestinal ve intrakranial gibi kanama komplikasyonları görülebilir.[30, 31]

The US Preventive Services Task Force (USPSTF) 50 yaşından genç ve 70 yaşından yaşlı ve ortalama riskli kişiler için yan etkileri nedeniyle KRK riskini

azaltması amacıyla NSAİİ ve ya COX2 inhibitörü kullanılması konusunda yeterli kanıt olmadığını belirtmektedir. [32]

Aspirin gibi statinler de kardiyovasküler koruma çalışmalarında KRK riskini azalttığı gösterilmiştir.[33, 34] Fakat diğer vaka-kontrol çalışmaları bu bulguları desteklememektedir. [35, 36] Postmenopozal hormon replasmanının KRK riskini azalttığı gösterilmesine rağmen artmış meme kanseri ve kardiyovasküler riskler nedeniyle önerilmemektedir.[37, 38]

5.Tarama Esasları

Kolorektal kanser normal mukozadan doğan ve farklı premalign basamaklar içeren bir süreçtir. Bu basamaklı seyir hastalığın erken evrelerde tanınması ve önlenmesi şansını sunar. [39]

Kanser tarama testlerinde olması gereken 3 anahtar özellik şunlardır: (1)hastalık öncesi ara basamakların tanınabilir olması, (2) basit,efektif ve güvenli olması, (3) bu müdahallerle yaşam süresinin iyileşmesidir. KRK tarama programları bu üç kriteri karşılamaktadır.

Yüksek riskli hasta gruplarında tarama sıklıkları ulusal ve uluslararası dernekler tarafından belirlenmektedir.[40-43] Bu grup hastalarda tarama yöntemi kolonoskopik testlerdir. Bu bölümün devamında orta riskli hasta grupları için geçerli tarama programlarından bahsedilecektir.

a.Noninvazif testler

Non-kolonoskopik testler 50 yaş üstünde ve halihazırda kolonoskopi tarama programına dahil olmamış hastalar için önerilmektedir. Optimal tekrarlanma süresi yıllık olup 3 yılı geçmemesi gerekir. Pozitiflik halinde mümkün en kısa sürede kolonoskopik testler yapılmalıdır.

En sık kullanılan test guaiac dışkıda gizli kan testidir. On-off temeline dayandığı için kısıtlı sensitiviteye sahip olmasına rağmen uzun dönemde tekrarlamalarla bu oran %90' a kadar artış göstermektedir.[44-46]

DGKT'nin kısıtlılıkları immunokimyasal temelli yeni testler olan immunokimyasal dışkıda gizli kan testi ve fekal immunokimyasal testin ve çok hedefli dışkı DNA testinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu testler arasında fekal immunokimyasal testler yüksek tespit oranı ve pozitif prediktiviteye sahip olması nedeniyle yüksek çözünürlüklü guaiac DGKT'ne göre daha üstün görünmektedir.[47]

b.Kolonoskopik testler

Kolonoskopik yöntem invazif olmasına rağmen hem tanısal hem de tedavi edici olma avantajına sahiptir.

Diğer tekniklerle kıyaslandığında tam kolonoskopi yüksek sensitivite ve spesifite nedeniyle önerilen methoddur.[48] Optimal tarama yaşı 50-74 ve optimal tekrar süresi negatif testin onuncu yıldır.

Kolonoskopiye reddeden hastalar için fleksibl sigmoidoskopi her 5-10 yılda bir tekrarlanabilir. Bu tetkiklerle birlikte yıllık dışkıda gizli kan testi(DGKT) sağ kolon kanseri riskini azaltmak için önerilmektedir.

Kapsül kolonoskopi gibi diğer invazif yöntemler önerilmemektedir.

D-Tanı ve Evreleme

1.Semptom ve Bulgular

KRK sıklıkla sinsi gelişir. Asemptomatik hastalarda rutin muayenede saptanan demir eksikliği anemisi ve ya pozitif DGKT ile kolorektal kanserden şüphelenilir. Kolorektal kanserin semptomları lümen içine ya da komşu organlara doğru büyüme sonucundadır. Semptomatik hastalar anüsten kanama, barsak

hareket sıklığında değişiklikler -diyare,kabızlık- ve ya müphem karın ağrısı ile başvurabilir. Kilo kaybı ileri hastalık olmadıktan sonra nadirdir fakat halsizlik ve yorgunluk sıktır.

Halsizlik ve anemi sağ kolon lezyonlarında daha sıktır. Kabızlık, gaytada kırmızı kan ve kolik karın ağrısı sol taraflı lezyonları düşündürür.

İleri evre tümörlerde komşu organ invazyonunu düşündüren bulgular, örneğin mesane(pnömatüri), ile başvurabilir. Perforasyon, ani başlayan karın ağrısı, serbest hava ve diffüz peritonit vakalarında düşünölmelidir. Yine de obstrüksiyon kolorektal kanserlerin acil cerrahi müdahale gerektiren en yaygın akut problemidir(yaklaşık %20 vakada). Obstrüksiyon neredeyse tüm vakalarda tümörün lümeni tıkamasına bağlı oluşmasına rağmen çekal tümörü olan özellikle zayıf hastalarda intussepsiyon da görölebilir.

Daha önce bahsedildiği kolonoskopi KRK için en doğru tanı testidir. Kolonoskopi tümörün direkt görüntölenmesi, lokalizasyonun tespit edilmesi, histolojik inceleme için doku örneğinin alınması fırsatını sunar. Rektal lezyonu olan hastalarda bile tam kolonoskopi başlangıç tetkiklerinin esasını oluşturmaktadır. Çünkü vakaların %3'ünde ikinci bir senkron tümör tespit edilebilir. Eşlik eden benign polip sıklığı ise %20-40 arasındadır. Polipler kolonoskopi sırasında eksize edilmeli ya da cerrahi sırasında tanınabilmesi için işaretlenmelidir.

2.Laboratuvar İnceleme

Yeni tanı KRK hastalarında preoperatif değerlendirmedeki amaç hastanın perioperatif morbidite ve mortaliteye yol açabilecek durumlarının belirlenmesidir. Standart laboratuvar inceleme tam kan sayımı, pıhtılaşma kapasitesinin değerlendirilmesi, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, elektrolitler, tam idrar tetkiki ve bazal olarak karsinoembriyogenik antijen(CEA) düzeyinin ölçölmesini kapsamaktadır.

CEA düzeyi doğrulayıcı tümör biyopsisi olmadan tek başına tanı için yeterli olmamakla birlikte cerrahi öncesinde ve takiplerde erken metastaz tespiti açısından değerlendirilmelidir.[49-51] Ek olarak kolon kanseri tanısından sonra postoperatif CEA düzeyinin prognostik önemi de vardır; CEA düzeyi>5ng/ml kötü klinik gidişatı düşündürmektedir.[51]

3.Evreleme

Hastalığın tanı anında anatomik uzanımları(evre) KRK hastalarında sağkalım ile son derece ilişkilidir ve hasta yönetimine rehberlik eder. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve the International Union Against Cancer tarafından belirlenen tumor,nod ve metastaz(TNM) evreleme sistemi KRK evrelemesi için uluslararası standardı oluşturmaktadır.[52]

TNM sisteminde, T, tedavi edilmemiş tümörlerde başlangıçtaki lokal uzanımı, N, bölgesel lenf nodlarını, M, uzak metastaz durumunu göstermektedir. Önek olarak kullanılan p evrelemenin patolojik, c ise klinik olarak belirlendiği anlamına gelmektedir. Genel olarak patolojik olarak değerlendirilen T ve N parametrelerinin klinik ile karşılaştırıldığında daha doğru sonuçlar verdiği kabul edilmektedir fakat en doğru pT ve lenf nodu durumunu araştırılması için primer tümörün rezeksiyonu ve ya biyopsi gerekmektedir. M0 vücudun herhangi bir bölgesinde uzak metastaz olmadığı anlamına gelmektedir ve patolojik olarak değerlendirmek mümkün değildir. Bu nedenle pM0 TNM evreleme sisteminin bir parçası değildir. cTNM evrelemesi yalnızca fizik muayeneye sınırlı olmayıp, radyolojik görüntüleme, endoskopik inceleme, biyopsi ve cerrahi eksplorasyona dayanmaktadır.

AJCC ve College of American Patologists evrelemenin daha doğru olması için en az 12 lenf nodu incelenmesinin önermektedir.[53]

Klinik evreleme kanser hedefli tedavi başlamadan, başlangıç değerlendirilmesinde yapılmalıdır. Evreleme ilk başlangıçtan 4 ay içinde ya da ilk cerrahi dönemde (hangisi daha uzun sürede ise) yapılmalıdır.

TNM kategorilerinin tanımı ve evreleme Tablo-3 ve 4'te gösterilmiştir. Tüm tümörler karsinoma olarak mikroskopik olarak kanıtlandıktan sonra uygun tedaviyi belirlemek için TNM evrelemesi yapılmalıdır.

Kolorektal lenfoma, karsinoid tümör, gastrointestinal stromal tümör, kolorektumu invaze eden komşu organ kanserleri(uterus, over, mesane, prostat gibi) KRK'ı klinik olarak taklit eden tümörlerdir. Adenom, hamartom, soliter rektal ülser, endometrioma, Chron hastalığı ve divertiküler hastalıklar KRK'ı taklit eden benign lezyon ve ya hastalıklardır.

Pozitif peritoneal sıvı sitolojik bulgularının olduğu ve ya uzak bölge lenfatiklerinde tümör saptanması halinde hastalık pM1 olarak değerlendirilmelidir.

Tablo.3 TNM tanımı

TNM evrelemesi

Aynı sınıflama hem klinik hem de patolojik evreleme için kullanılmaktadır.

Primer Tümör (T)

TX Primer tümör değerlendirilememektedir.

T0 Primer tümör kanıtı yok.

Tis Karsinoma in situ: intraepitelyal ve ya lamina propria invazyonu

T1 Submukoza invazyonu

T2 Muskularis propria invazyonu

T3 Subseroza ve ya nonperitonize perikolik ve ya perirektal doku invazyonu

T4a Seroza ve ya visseral periton invazyonu

T4b Komşu organ yapışıklığı ve ya invazyonu

Bölgesel Lenf Nodu (N)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
 N1 1-3 bölgesel lenf nodu metastazı ya da tümör depoziti varlığı
 N1a 1 bölgesel lenf nodu metastazı
 N1b 2-3 bölgesel lenf nodu metastazı
 N1c Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın tümör depoziti varlığı
 N2 4 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
 N2a 4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
 N2b >7 bölgesel lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

MX Uzak metastaz değerlendirilememektedir.

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var.

M1a Peritoneal metastaz olmaksızın 1 organ ve ya bölgeye sınırlı metastaz

M1b Peritoneal metastaz olmaksızın >1 organ ve ya bölgeye metastaz

M1c Diğer organ ve ya bölgelere metastaza bakılmaksızın peritoneal metastaz

Union for International Cancer, *TNM classification of malignant tumours*. Eighth edition[54]

Tablo.4 AJCC/UICC Kolorektal kanser evrelemesi

AJCC/UICC Evreleme Sistemi	Primer Tümör	Bölgesel Lenf Nodu	Metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Evre IIa	T3	N0	M0
Evre IIb	T4a	N0	M0
Evre IIc	T4b	N0	M0
Evre IIIa	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Evre IIIb	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Evre IIIc	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Evre IVa	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a

Evre IVb	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVc	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

4.Histopatoloji

Uluslararası kabul edilen KRK'in histopatolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından tasarlanmıştır. (Tablo.5) Bu sınıflamaya göre KRK'in çoğu spesifik tip olmayan adenokarsinomlardır. Spesifik grupları belirlemek spesifik genotipik özelliklerle ve prognoz ile ilişkili oldukları için önemlidir. [55] Musinöz, medüller ve taşlı yüzük hücreli subtipleri mikrosatellit instabilite-high(MSI-H) genotiple ilişkili olma ihtimali daha yüksektir. Mikrosatellite stabil (MSS) genotipe sahip taşlı yüzük hücreli varyant daha agresif klinik gidişata ve kötü sağkalıma sahiptir. Serrated adenokarsinom BRAF mutasyonu ile ilişkilidir ve hem serrated hem de kribriform fenotip CpG hipermetilasyonu genotipi ile daha yakından ilişkilidir.

KRK derecesi genel olarak yapısal özelliklere ve sitolojik özelliklere(pleomorfizm, hiperkromatozis ve müsin üretimi) dayanmakta olmasına rağmen gland formasyonunun derecesi en önemli özelliktir. Çoğu sistem tümörleri 3 gruba ayırır: grade 1 (iyi diferansiye), grade 2(orta diferansiye) ve grade 3(kötü diferansiye). Orta ve iyi diferansiye tümörlerin benzer sağkalıma sahip olması nedeniyle iki aşamalı sınıflama(düşük ve yüksek dereceli adenokarsinom) tercih edilmektedir. Bu derece sistemi yalnızca spesifik tip olmayan adenokarsinom için kullanılmaktadır. Spesifik subtipler, dereceden bağımsız kendi prognozlarına sahiptir. Andiferansiye adenokarsinom ise açıkça tanımlanmış histolojik alt gruplandırması olmayan yüksek dereceli karsinomlar için bir dışlama terimidir. Herhangi bir subtipde, MSI-H genotip daha iyi prognoza sahiptir.

Tablo.5 Dünya Sağlık Örgütü kolorektal karsinom sınıflaması

- Adenokarsinom
- Kribriform komedo tip adenokarsinom
- Medüller karsinom
- Mikropapiller karsinom
- Müsinöz karsinom
- Serrated karsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Adenoskuamoz karsinom
- İğsi hücreli karsinom
- Skuamoz hücreli karsinom
- Andiferansiye karsinom
- Nöroendokrin karsinoma
 - Büyük nöroendokrin karsinom
 - Küçük nöroendokrin karsinom
- Mikst adenonöroendokrin karsinom

Standart patolojik değerlendirme Tablo.6’da belirtilen kriterleri içermesi gerekmektedir.[56]

Tablo.6 Standart patolojik değerlendirme

- Örneğin morfolojik tanımı
- Uygulanan cerrahi işlem
- Tümör yeri ve boyutu
- Makroskopik perforasyon varlığı/yokluğu
- Histolojik tip ve derecesi
- Tümör barsak duvarı ve komşu organlara uzanımı (T evresi)
- Tümörün rezeke edilen uçlardan uzaklığı (proksimal, distal, radial)
- Tümör depoziti varlığı/yokluğu
- Lenfovasküler invazyon
- Perinöral invazyon
- Tümöral tomurcuklanma varlığı[57]
- Lenf nodlarının sayısı ve yeri (N evresi)
- Örneklenmiş ya da alınmışsa diğer organların tutulumu (M evresi)
- Tümörün mismatch repair(MMR)/microsatellite instabilite(MSI) durumu

a.Tümör Uzanımları

Radyal uzanım tümör penetre ettiği en derin yere komşu adventistal yumuşak dokuyu belirtmektedir. 608 rektum kanseri olan hasta ile yapılan bir çalışmada pozitif radyal uzanımın hem lokal nüks hem de ortalama sağkalım için negatif prediktif olduğu gösterilmiştir. Radyal marjin pozitif hastalarda lokal nüks %38.2 iken, negatif hastalarda %10'dur. [58]

b.Lenf Nodu

Daha önce de bahsedildiği üzere daha doğru evreleme için en az 12 lenf nodu incelenmesi önerilmektedir.[53] 12'den daha az lenf nodu incelenen ve nod negatif olan hastalar suboptimal evrelenmiştir ve yüksek risk grubu olarak kabul etmek gerekir. Lenf nodu pozitif olanlarla yapılmış 33 çalışmanın metaanalizinde pozitif lenf nodu sayısının total incelenen lenf noduna oranı yüksek olanlar daha kısa ortalama sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma sahiptir.[59]

c.Tümör Depoziti

Tümör depoziti, perikolik ve ya perirektal yağ dokudaki, lenf nodu özelliği göstermeyen fakat lenfatik dren içindeki düzensiz ayrık tümör birikimidir. Lenf nodunun tümör infiltrasyonu anlamına gelmez fakat azalmış ortalama sağkalıma ve hastalıksız sağkalım ile ilişkilidir.[60, 61] pN0 ve tümör depoziti olmayan hastalar için 5 yıllık sağkalım %91.5 iken pN0 ve tümör depoziti olan hastalar için %37'dir.[61]

d.Perinöral İnvazyon(PNİ)

Çeşitli çalışmalarda PNİ varlığı belirgin olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[62-64] Evre 2 rektal kanser hastaları ile yapılan çokdeğişkenli analizde PNİ olan hastalar olmayanlara göre daha kötü 5 yıllık ortalama sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma sahiptir.(%29 vs %82, p=.0005)[64] Benzer sonuçlar evre 3 hastalarda da görülmüştür.[62]

e.Tümör Tomurcuklanması

Tümör tomurcuklanması invazif karsinomun ilerleyen ucunda bir neoplastik hücre ya da dört ya da daha az neoplastik hücreden oluşan kümenin saptanması şeklinde tanımlanmaktadır. Çalışmalar tümör tomurcuklanmasını evre II kolon kanseri için bağımsız prognostik faktör olarak desteklemektedir. Bir 135 evre II kolon kanseri vakası içeren retrospektif çalışmada tümör tomurcuklanmasının sağkalım ile korele olduğu bulunmuştur. Hastalık spesifik sağkalım tümör tomurcuklanmasının az olduğu vakalarda daha yüksektir.[65]

5.Kolorektal Kanser Evrelemesi için Görüntüleme Modaliteleri

Görüntüleme yöntemleri ana olarak iki amaç için kullanılır: (1) primer tümörün tanısı ve evrelemesi ve (2) metastatik hastalığın uzanımının belirlenmesidir. Primer tümör ve 1cm'den büyük poliplerin tespiti için rutin olarak kolonoskopi kullanılır. Kolonoskopinin uygun olmadığı obstrüksiyon ve ya yetersiz barsak hazırlığı gibi durumlarda tüm kolonu değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi(BT) kolonoskopi ana yöntemdir.[66]

a.Bilgisayarlı Tomografi

Primer tümörün rezeksiyonu ya da anrezektabl uzak metastaz varlığına bağlı sistemik tedavi kararı verilmesi açısından preoperatif hastalık uzanımının değerlendirilmesi gerekmektedir. Yeni kolon kanseri vakalarında yaklaşık %20 oranın senkron metastaz bulunmaktadır. En sık tutulum karaciğer(%17) olup sırayla periton(%5), akciğer(%5) ve lenf nodudur(%3).[67] Toraks, abdomen ve pelvis kontrastlı BT, KRK hastalarının preoperatif görüntülemesinde ana seçenek olarak değerlendirilmektedir. Hastalığın bölgesel uzanımının yanısıra tümör ilişkili komplikasyonlarının(obstrüksiyon,perforasyon,fistül gelişimi) da tanınmasına olanak verir.[68] Karaciğer ve akciğer metastazlarının saptanmasında yüksek sensiviteye sahipken peritoneal karsinomatosis gibi

visseral yüzeylere ve ya periton yapışık patolojiler için sensitivitesi düşüktür.[69, 70]

b.Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) rektal karsinomları değerlendirilmesi ve preoperatif radyoterapi ihtiyacını belirlenmesi için optimal görüntüleme yöntemidir. Rektal duvar invazyonunun(T3/T4 hastalık) ve mezorektal ve pelvik duvar lenf nodu tutulumlarını değerlendirilmesine imkan sağlar.

MRG, KKK karaciğer metastazlarının değerlendirilmesine ek olarak önemli vasküler ve biliyer yapılara yakınlığının belirlenmesi sayesinde BT'ye üstündür.[71-73]

MRG ayrıca santral sinir sistemi semptomu olan hastada metastaz varlığını araştırmada da endikedir.

c.Fluorodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi

Fluorodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi(FDG-PET) rutin preoperatif evrelemede BT'ye ek belirgin bilgi katmamaktadır.[74, 75] FDG-PET şu durumlarda diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılabilir:

1. Postoperatif CEA düzeyi yükselen, lokalize nüks düşünülen, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile lezyon tespit edilemediği durumlarda FDG-PET okkult metastazı saptayabilir. Bu durumda, salvaj tedaviden hasta fayda görebilir. 105 vakalık retrospektif bir çalışmada FDG-PET ile konvansiyonel görüntüleme yöntemleri karşılaştırılmış ve rekürrens ve ya metastaz saptamada FDG-PET'nin konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre daha sensitif (%87 vs. %66) ve spesifik (%68 vs % 59) olduğu gösterilmiştir.[76]

2. İzole metastaz nedeniyle rezeksiyonu adayı olduğu düşünülen hastaları değerlendirilmesi için FDG-PET kullanılabilir. Flamen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada açıklanamayan CEA yüksekliği olan ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin normal ya da şüpheli bulunduğu 50 hastadan 14'ünün FDG-PET yöntemi ile potansiyel kuratif rezeksiyona gittiği bildirilmiştir.[77]

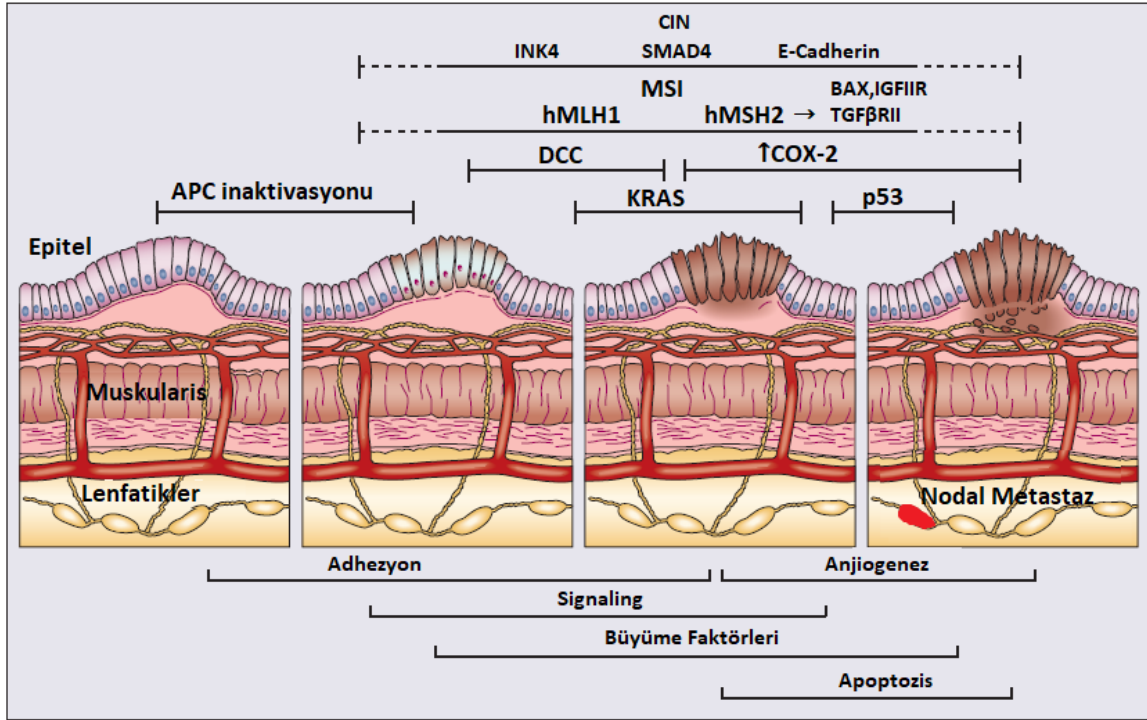
d.İntraoperatif Ultrasonografi(Transkütan ya da Laparoskopik)

Karaciğeri değerlendirmek için ana yöntem MRG olmakla birlikte intraoperatif ultrasonografi KRK hepatik metastaz tespiti için yüksek spesifite ve sensitiviteli görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. Hepatik cerrahlara kısıtlı olup intraoperatif değerlendirmenin bir parçası olarak, karaciğer rezeksiyonu sırasında ya da şüpheli lezyon biyopsi ve tümör ablasyonu için kılavuz olarak kullanılabilir.[78, 79] 3.0 mm kadar küçük hepatik metastazlar rutin bir şekilde intraoperatif ultrasonografi ile saptanabilir.[80]

E-Kolorektal Kanserlerin Moleküler Patogenezi

1988'de, Vogelstein ve arkadaşları KRK gelişimi ile ilişkilendirilen onkogen ve tümör süpresör genlerin anahtar patolojik değişimlerinin taslağının çizildiği çok basamaklı modeli ileri sürdüler.[81] Bu basamaklı model karsinogenezi anlamada, fenotip ve genotipik değişiklikleri karşılaştırmada ve KRK patogenezi çalışmaları için prototip çerçeve sunmada yardımcı olmuştur. Vogelogram adenomdan karsinoma dönüşte ilişkili onkogen ve tümör süpresör genleri(Figüre-1) göstermesine rağmen KRK karsinogenezi daha iyi tariflemek için diğer moleküler paradigmaları da anlamak gerekmektedir.

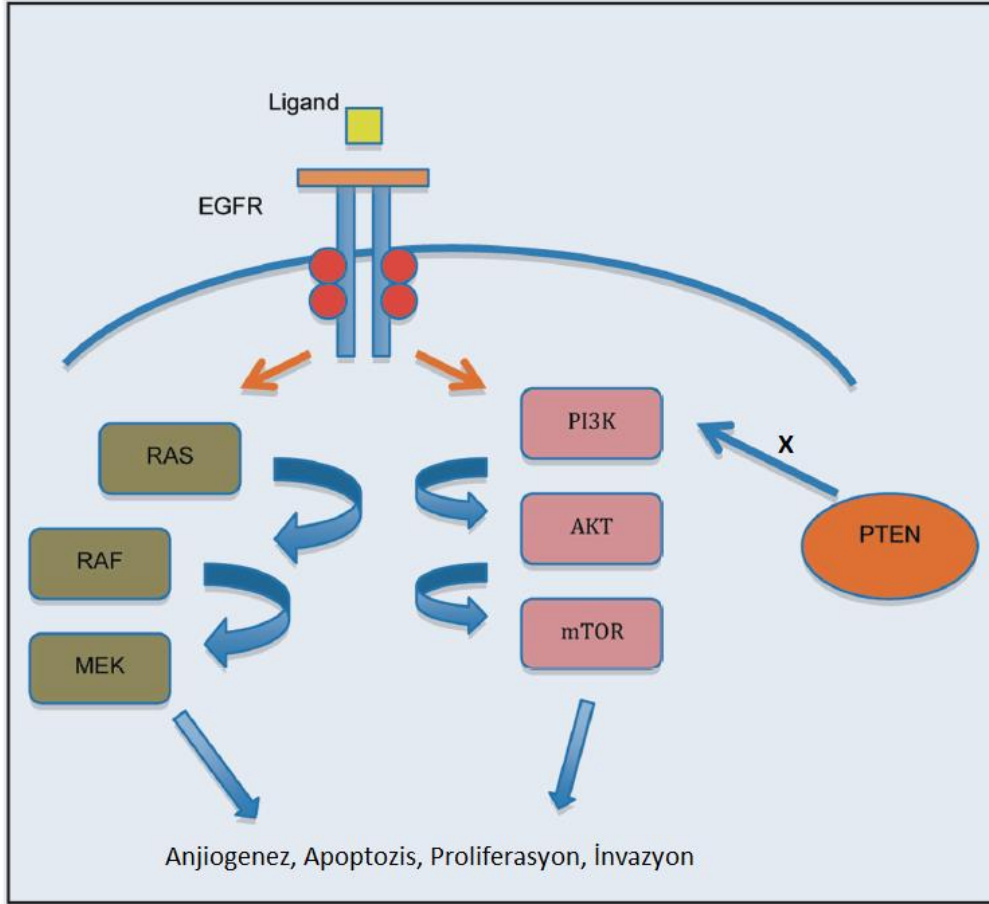
Fig.1 Adenom karsinom sekansı ve kolon kanseri gelişimi ile ilişkilendirilen moleküler değişiklikler



1.Epidermal Growth Faktör Reseptör(EGFR) Yolağı

KRK gelişiminde anahtar yolaklardan biri EGFR yolağıdır. EGFR, ErbR ve ya HER'nin (human epidermal receptor) transmembrane reseptör tirozin kinazıdır. 4 ilişkili reseptöre sahiptir: EGFR(ErbR1/HER1), ErbR2(HER2/NEU), ErbR3(HER3) ve ErbR4(HER4).[82, 83] EGFR ligant bağımlı ya da bağımsız şekilde, overekspresyon ya da mutasyon ile aktive olur. Aktive EGFR apoptozis, proliferasyon ve invazyon gibi birçok sellüler fonksiyona aracılık yapan MAPK, PI3K-Akt ve STAT yolaklarının artmış sinyalleri ile sonuçlanır.[84](Fig.-2) EGFR KRK hastalarında %25-77 arasında overekspresyonu, %80-90 arasında ekspresyonu gözlenmiştir.[85] EGFR overekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili olup EGFR-hedefli tedaviye yanıt açısından prediktif değildir.[86]

Fig.2 EGFR sinyal yolağı



2.Kromozomal İnstabilite Yolağı

Kromozomal instabilite yolağı ayrıca adenom-karsinom sekansı olarak da bilinir ve sıralı genetik değişiklikler ve buna uyan histopatolojik değişiklikleri içerir. (Fig.-1) Genetik değişiklikler proto-onkogen olan K-RAS aktivasyonu ve en az üç tümör supresör genin inaktivasyonu içerir. Bu tümör süpresör genler APC (5q21 kromozom bölgesi), p53 (17p13 kromozom bölgesi) ve DCC'dir. (Deleted in colon cancer, 18q21 kromozom bölgesi)[87]

3.Defektif DNA Mismatch Onarım Yolağı

Mikrosatellit tüm genom içine dağılmış di,tri,tetra ya da pentanukleotid tekrarlarıdır. DNA polimeraz DNA replikasyonu sırasında oluşan hataları tarayarak onarımını sağlar. Fakat mikrosatellit bölgelerinde DNA polimeraz hataları mükemmel şekilde tanımlayamaz. MMR sayesinde bu bölgedeki DNA

polimerazın kaçırdığı hatalar onarılır ve genomun bütünlüğü sağlamada ek sistem olarak fonksiyon görür.[88] MSI, ana olarak MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 MMR genlerinin defekti sonucu ortaya çıkar.[89]

MSI, Lynch sendromunun (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu) bir özelliğidir ve bu hastaların %95'inden fazlasında görülmektedir.[90] Çoğu sporadik kolorektal kanserde ise kromozomal instabiliteden sorumlu mekanizma belirsizdir ve MSI bu vakaların yalnızca %15-20'sinden sorumludur.[90] MSI pozitifliği evreye bağlı farklılıklar göstermektedir. En fazla evre II(%22), belirgin daha az olarak evre III (%12) ve evre IV'te (%3.5) görülmektedir.[11, 91-93]

MSI tespiti[94] , MMR proteinleri için immunohistokimyasal (İHK) analiz[95] ve ya MMR genlerinde mutasyon tespiti[91] ile MSI tespit etmede kullanılan testlerdir.

50 yaş altında KRK tanısı konulan hastalarda MSI analizi ve MMR durumunun tespitinin uygun maliyetli olacağı konusunda artan bir konsensus vardır.[96]

4.Epigenetik ve Kolorektal Kanseri

Kanser gelişiminde onkogen ve/ ve ya tümör süpresör gen mutasyonları klasik mutasyonel yolağı temsil etmesine rağmen KRK dahil birçok kanser tipinde epigenetik değişimlerin kanser gelişimi ve progresyonu üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir.[97]

Gen seviyesinde (DNA nükleotid metilasyonu vs.) ve ya protein seviyesinde (histon asetilasyonu vs.) epigenetik değişiklikler gen ekspresyonu üzerinde belirgin etkiye sahiptir. KRK'de metilasyon durumuna göre beklenen aberrant metilasyon sıklığına göre subgruplama yapılmaktadır ve buna CpG island methylator phenotype (CIMP) adı verilmektedir.[98] Hastalar genetik ve epigenetik değişikliklerin kombinasyonuna dayanarak 3 gruba ayrılır. CIMP1

MSİ (%80) ve BRAF mutasyonu (%53), CİMP2 KRAS mutasyonu(%92) ile karakterize iken CİMP-negatif vakalar p53 mutasyonuna (%71 e kadar) sahiptir.[99, 100]

Aberan metilasyon tanısıl, prognostik ve tedavi ile ilişkili olduğu için pratikte dikkat edilmesi gerekmektedir.[101]

5.Gen Ekspresyon Profili ve Kolorektal Kanser

Günümüzde birçok transkriptomik çalışma yayınlanmaktadır. Bu çalışmalardan altısı KKK için RNA-bazlı transkriptomik sınıflamayı oluşturmuştur.[102-107] Bu sınıflama beş kategoriye sahiptir:

- 1.CMS1 (%14)- MSİ, CİMP yüksek, BRAF mutasyonu, immün infiltrasyon ve aktivasyon ve relaps sonrasında kötü gidişatlı
- 2.CMS2 (%37) Kanonik subtip, WNT ve MYC'nin yüksek somatik kopya sayı değişimi ve aktivasyonu
- 3.CMS3 (%13) Metabolik subtip, karışık MSİ durumu, düşük CİMP ve KRAS mutasyonu
- 4.CMS4 (%23) Mezenkimal subtip, stromal infiltrasyon, TGF- β aktivasyonu ve anjiogenez, kötü prognostik ve kısa ortalama sağkalım
- 5.Karışık ve ya bilinmeyen/karar verilememiş (%13)

Gen ekspresyon profili ayrıca KKK stromal yapısı ve hastalık kötü prognozu hakkında da bilgi verir.[108]

F-Cerrahi Tedavi

Tümör içeren kolon segmentinin geniş sınırlarla, lenfatik drenajı ile rezeksiyonu standart tedavidir ve kür için en iyi şansı sunar. Rezeksiyonun genişliğini tümör boyutu, lokalizasyonu, histolojik derece ve tümörün kolon

duvarı, komşu doku ve ya organlara uzanımı belirler. Cerrahi palyatif amaç ile yapılacaksa sınırlı segmental rezeksiyon endike olabilir.

1.Lokelize Kolon Tümörlerinin Yönetimi

a.Adenom içinde Bulunan Adenokarsinom

Non-invazif (pTis yani intraepitelyal ve ya intramukozal) adenokarsinomlar için endoskopik rezeksiyon yeterlidir.[109] pT1 invazif karsinomlar için yönetimi polip morfolojisi ve histolojik kötü prognostik faktörler belirler.[110] Bu faktörler lenfatik ve ya venöz invazyon, az diferansiasyon ve belirgin tümör tomurcuklanmasıdır.Kötü prognostik faktör içermeyen, pedunküle polipler için submukozal invazyon olsa bile endoskopik tedavi ve sonrasında uygun takip yeterlidir.[111] Herhangi bir kötü prognostik faktöre sahip pT1 karsinom içeren düz ya da sesil polipler cerrahi rezeksiyon gerektirmektedir.[112]

Cerrahi tedavi uygun değilse, polipektomi sonrası 6 ay içinde takip kolonoskopi ve lenf nodu rekürrensi açısından BT tarama önerilir.[111, 112]

b.Lokal İnfiltratif Kolon Kanseri Yönetimi

İnfiltratif kolon kanseri endoskopik tedavi ile rezeke edilemez ve ilgili kolon segmentinin ve lenfatik drejanın cerrahi rezeksiyonu gerekir. Rezeksiyon tümörün iki yönünde de en az 5cm'lik kolon segmentinin içermelidir ama genellikle arteryal besleme nedeniyle daha geniş rezeksiyon gerçekleştirilir. Evre II ve III ayrımı ve potensiyel lenf nodu metastazlarının tespit edebilebilmesi için en blok kolonik ve mezenterik rezeksiyon önerilir. pT4b vakalarda invaze olduğu komşu organın etkilenen kısmı da en blok olarak çıkarılmalıdır.[4]

Cerrahi sırasında tüm peritoneal kavite ve overler muhtemel metastaz açısından değerlendirilmelidir.[4]

c.Küratif Cerrahi Sonrası Takip

Tüm lokorejyonal KRK'lerin %30-50'si nüks eder ve hastalar bu nedenle ölür.[3, 5] Takip rejimlerinin temel amacı relapsı erken dönemde yakalamak ve metastatik hastaların sağkalımını maksimize etmektedir. KRK doğal seyri takip yaklaşımını etkileyen farklı bir özelliğe sahiptir. 20,898 hasta içeren 18 randomize çalışmada nüks eden vakaların %80'inin küratif cerrahiden sonraki 3 yıl içinde olduğu gösterilmiştir.[3] Bu nedenle daha sonraki yıllarda daha az sık aralıklı takip gerektirir.[6] Tüm nüks vakalarının yalnızca %5'i 5 yıl sonrasında görülür. Bunların çoğu da soliter ve ya sınırlıdır ve tamamen rezeke edildiğinde vakaların en az %35'inde kür sağlanabilir.[7, 113] Nod pozitif hastalarda negatif olanlara göre daha erken rekürrens görülür ve buna dayanarak geç rekürrens evre II hastalıkta daha sıktır.

Evre II ve ya III hastalığa sahip vakalarda daha yakın takibin avantajları birçok çalışmada gösterilmiştir.[114-116] Popülasyon bazlı raporlarda artan rezektabl hastalık oranı ve tedavi edilen lokal nüks ve ya metastatik hastalığı olan vaka sayısındaki artış yakın postoperatif takibi desteklemektedir.[117] Bir çok çalışmaya rağmen klinik pratikte optimal sürveyans için belirli algoritma yoktur.

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberleri[118] aşağıdaki takip ölçülerinin önermektedir:

- Uygun aile öyküsü olan ve ya 50 yaş altında KRK saptanan hastalarda MMR protein eksikliği testleri ve ya genetik test önerilmektedir.
- Evre I hastalığın düşük rekürrens riski ve takip sırasındaki zararlar (tekrarlanan Bt'ye bağlı radyasyon maruziyeti, takip ve görüntülemeler sırasındaki psikolojik stres vb.) nedeniyle daha az yoğunlukta takip önerilmektedir. Bu nedenle endoskopik ve ya cerrahi tedavi sonrasında birinci yılda kolonoskopik takip önerilmektedir. Tekrar kolonoskopi 3. ve 5. yılda, daha sonra ileri adenom (villöz polip, >1cm polip ya da yüksek

dereceli displazi) çıkana kadar her 5 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. İleri adenom varlığında kolonoskopi yıllık tekrarlanmalıdır.[119]

- Evre II ve III hastalar için ilk 2 yılda her 3-6 ayda bir öykü ve fizik muayene, 5 yıla kadar 6 ayda bir öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. CEA düzeyi bazal olarak ve için ilk 2 yılda her 3-6 ayda bir bakılmalı, tüm evre III ve evre II olup agresif küratif cerrahiye aday olma potansiyeli olan hastalar için 5 yıla kadar 6 ayda bir CEA düzeyi bakılması önerilmektedir.[50, 120]
- Kolonoskopi rezeksiyon sonrasında birinci yılda önerilmektedir.(eğer obstruktif lezyon nedeniyle preoperatif kolonoskopi yapılmamışsa postoperatif 3-6.aylarda) Tekrar kolonoskopi 3. ve 5. yılda, daha sonra ileri adenom (villöz polip, >1cm polip ya da yüksek dereceli displazi) çıkana kadar her 5 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. İleri adenom varlığında kolonoskopi yıllık tekrarlanmalıdır.[119]
- Toraks, abdomen ve pelvik BT 5 yıla kadar 6-12 ayda bir tekrarlanması önerilmektedir.[120, 121]
- 5 yıldan sonra rutin CEA ve BT taraması önerilmemektedir.
- Hastalık rekürrensini izlemek için FDG-PET önerilmemektedir.[121, 122]

G-Rekürrens Riski ve Adjuvan Tedavi Yararının Değerlendirilmesi

Risk değerlendirilmesi, relaps ve ölüm riskini azaltmak amacıyla önerilecek olan adjuvan tedavi kararı için önemlidir. Rezeksiyon sonrası relaps riski klinikopatolojik özellikler ve MMR durumunu belirten moleküler belirteçlerin bütünleştirilmesidir.[8]

TNM evrelemesi cerrahi sonrası risk değerlendirilmesinde en ilişkili histopatolojik kriter olarak kalmaktadır. Yalnız cerrahi sonrasında 5 yıllık sağkalım oranları evre I için %99, evre II için %68-83 ve evre III için %45-65 olarak bildirilmiştir.[54]

Ek olarak, ara evre II vakalar için prognozu değerlendirmek için ileri parametreler gerekmektedir. [8]

Evre II risk değerlendirilmesi için major prognostik parametreler[8, 54, 123]:

- Lenf nodu örneklenmesi <12
- Perforasyonun eşlik ettiği pT4 evre

Evre II risk değerlendirilmesi için minör prognostik parametreler[8]:

- Yüksek dereceli tümör
- Vasküler invazyon
- Lenfatik invazyon
- Perinöral invazyon
- Obstruksiyon ile prezente olan tümör
- Yüksek preoperatif CEA düzeyi

Genel olarak yalnız 5-fluourasil (5-FU) içeren adjuvan terapi ile yüksek riskli evre II hastalıkta ölüm oranında %3-5, evre III hastalıkta ise %10-15 azalma, oksaliptatin içeren kombinasyonla ise ek olarak %4-5 oranının risk azalması saptanmıştır.

MSİ/MMR durumu tedavi kararı vermede en çok onaylanmış moleküler belirteçtir. MSİ/MMR durumunun belirlenmesinde iki amaç vardır: prognozu belirlemek ve adjuvan tedavi tahminidir. Evre II hastalığa sahip hastalarda MSİ/MMR eksik oranı %10-15'tir. Bu alt küme çok düşük rekürrens riskine sahiptir ve 5-FU içeren adjuvan terapi fayda göstermediği görülmüştür. Bu nedenle bu vakalarda adjuvan kemoterapi endike değildir.[124]

Evre III hastalık için ise pT1-3 N1 vakalar düşük risk, pT4 ve/ve ya N2 vakalar yüksek risk olarak değerlendirilmektedir.

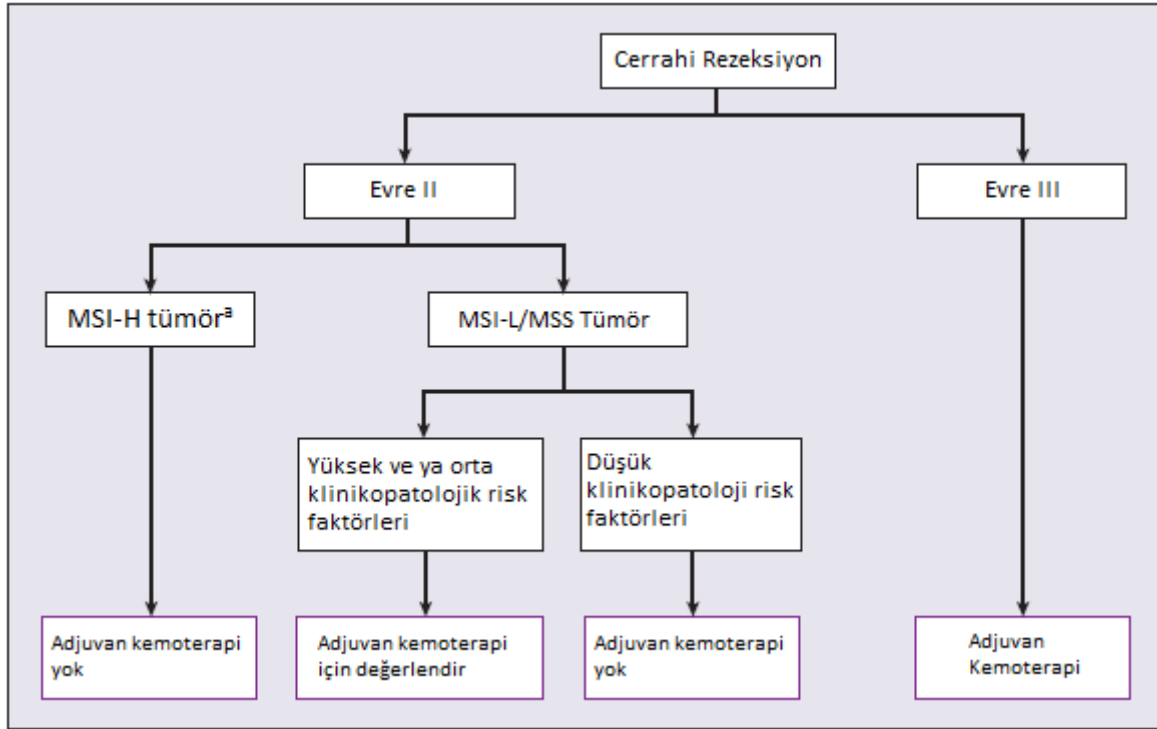
1.Evre II Hastalık

Daha önce de bahsedildiği üzere evre II hastalıkta relaps riski üzerine etkili majör ve minör klinikopatolojik faktörler vardır. Major risk faktörlerinin varlığında yüksek riskli, minör risk faktörlerinden birinin olduğu durumlarda orta riskli, herhangi bir risk faktörünün olmadığı durumda ise düşük riskli evre II hastalık olarak değerlendirilmektedir. Yüksek ve orta riskli durumda adjuvan tedavi ile relasp riski azalmakta iken düşük riskli hastalık durumunda takip önerilmektedir.

De Gramont rejimi (Lökoverin/ 5-FU) bu durumlarda etkinliği gösterilen tek rejimdir. QUASAR çalışmasında 5-FU/LV(Lökoverin) alan ve almayan evre II hastalığa sahip vakaların karşılaştırılmasında 2 yıllık takipte rekürrens riskinde tedavi alan kolda düşük fakat istatistik anlamlı fark saptanmıştır.[125] Fakat bu çalışmadaki vakaların %64'ünde lenf nodu örneklemesi 12'nin altındadır. Bu da adjuvan tedavinin özellikle yüksek riskli subgrupta daha yararlı olacağı anlamına gelebilmektedir.[126] Santral venöz kateter insersiyonu için kontrendikasyonları olan vakalarda kapesitabin bir seçenektir. Evre II hastalığı olan hastalarda oksaliplatinin adjuvan tedavideki yeri de MOSAIC çalışmasında değerlendirilmiştir. 6 yıllık takipte FOLFOX(5-FU/LV ve oksaliplatin) rejiminin 5-FU/LV'ye göre anlamlı farklılığı görülmemiştir.[127] Adjuvan tedaviye oksaliplatin eklenmesinin, majör risk faktörü içeren ya da birden fazla minör risk faktörüne sahip evre II hastalığı olan vakalarda da MOSAIC çalışmasında sağkalımda yararı gösterilmemiştir fakat panel üyeleri tarafından oksaliplatin eklenebileceği belirtilmiştir.[128]

Yüksek risk grubunda oksaliplatin içeren rejimlerin optimal süresi IDEA çalışmasında değerlendirilmiştir. 6 aylık FOLFOX rejimi ile karşılaştırıldığında 3 aylık CAPOX(kapestabin-oksalipatin) non-inferior, 3 aylık FOLFOX ise inferior olarak sonuçlanmıştır.[129]

Fig.3 Lokorejyonal kolon kanseri tedavi önerileri



^a Yüksek klinikopatolojik risk faktörlerinin olduğu MSI-H vakalarda adjuvan kemoterapinin etkinliği belirsizdir.

2.Evre III Hastalık

Evre III kolon kanserinde güncel standart tedavi fluoroprimidin ve oksaliptatin kombinasyonudur. Bu kombinasyonun hastalıksız sağkalımda üzerine yararlı etkileri MOSAIC, NSABP C-07 ve XELOXA çalışmalarında gösterilmiştir.[128, 130, 131] İrinotekan, bevasizumab ve setuksimabın lokalize hastalıkta klinik aktivitesi gösterilmemiştir ve bu şartlarda hiçbir zaman kullanılmamalıdır.[132-136]

Fluoroprimidin ve oksaliptatin kombinasyonun majör kümülatif toksitesi duysal periferik nöropatidir. Nöropati insidansını azaltmak ve hastane giderlerini azaltabilmek için kombinasyon süresini 6 aydan 3 ay indirebilmek için dünya çapında 6 çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalar IDEA çalışmasında değerlendirilmiştir.[137] IDEA çalışmasındaki tedavi süreleri seçilecek rejime

bağlıdır. CAPOX alan hastalar için 3 yıllık hastalıksız sağkalım açısından 3 aylık tedavi 6 aya göre non-inferior iken FOLFOX için 3 aylık tedavi 6 aya göre inferior olarak görülmüştür. Buna dayanarak hem 3 aylık CAPOX hem de 6 aylık FOLFOX evre III kolon kanseri için adjuvan kemoterapi rejimi olarak önerilmektedir.

IDEA çalışmasında ayrıca evre III kolon kanseri olan hastaların risk gruplarına göre rejim sürelerine rehberlik edilmiştir. Düşük risk subgrupta (pT1-3 N1) CAPOX seçilecekse 3 aylık tedavi süresi yeterli görülmüştür. Yüksek risk subgrup (pT4 ve/ve ya N2) tedavi süresinde 3 aylık CAPOX rejiminin non-inferior sınırı kaçırdığı görülmüştür. FOLFOX rejimi ise her iki risk grubunda da 6 ay olarak önerilmektedir.

CAPOX rejimi santral kateter ihtiyacını ortadan kaldırıp 3 aylık tedavi yeterli ise FOLFOX rejimine göre daha az nöropati yan etkisine sahiptir. Fakat daha çok diyare ve el-ayak sendromu görülmektedir. Bu nedenle ileostomi ve renal yetmezlik vakalarında rölatif kontrendikedir.

G-Uzun Dönem Takip ve Bakım

KRK sağkalanları Batı toplumunda tüm kanser sağkalanları arasında %11 ile en geniş üçüncü topluluktur. Bu grup için ek post-tedavi takip girişimleri hasta sonuçları üzerindeki etkileri gösterilmiştir.[138] Bu şartlarda birinci basamak hekimler onkolojik takım ile birlikte önemli görevlere sahiptir.

Sağkalanların takibindeki en önemli unsurlar aşağıdadır:

- Rekürren ve ya yeni kanser gelişiminin engellenmesi
- Kanser ve tedavisi sonucu ortaya çıkan sekellere müdahaleler
- Tıbbi ve ya psikolojik geç yan etkilerin değerlendirilmesi
- Sağlığın geliştirilmesi (Yaşam tarzı değişiklikleri, komorbiditelerin engellenmesi)

III.Gereç ve Yöntem

1.Gereç

Lokalize, non-metastatik kolon kanserinde cerrahi tedavi ana tedavi seçeneği olmasına rağmen adjuvan kemoterapi yüksek risk gruplarında rekürrensi %40-50 oranında azaltmaktadır. Buna rağmen güncel kemoterapi rejimleri ile başta periferik nöropati ve grade 3-4 nötropeni olmak üzere belirgin yan etkiler görülmektedir. Bu nedenle rekürrensi öngörebilecek faktörlerin saptanması adjuvan kemoterapi önerilmesi ya da tedavisiz izlem konusunda yardımcı olacaktır.

2.Yöntem

Retrospektif ve tek merkez olarak yapılan çalışmaya 2013-2019 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya The American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve the International Union Against Cancer tarafından belirlenen tumor,nod ve metastaz(TNM) evreleme sistemine göre evre II ve evre III kolon kanseri olan hastalar alınmıştır.

Tüm hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, laboratuvar ve patolojik verilerine takip dosyalarından ulaşıldı. Çalışma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uygun şekilde yürütüldü.

3.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (SPSS Windows Inc. versiyon 22.0, IBM Corp., Chicago, Illinois, ABD) programı kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı histogram, Kolmogorov-Smirnov testi, Q-plot testlerine göre belirlenmiştir. Normal dağılıma sahip veriler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılıma sahip olmayan veriler ise medyan(İQR %25-75) olarak belirtildi. Kategorik

veriler ki-kare testi, normal dağılıma sahip sürekli veriler student-t testi, normal dağılmayan sürekli veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizi Kaplan-Meier testi ile değerlendirilmiştir. Regresyon analizleri için multivariate regresyon analizi ve Cox regresyon analizi kullanılmıştır.



IV.BULGULAR

A-Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya lokalize non-metastatik 304 hasta dahil edildi. Vakaların %45.1'i kadın (137), %54.9(167)'u erkekti. Ortalama yaş 59.8 ± 12.2 idi. 40 yaş altında 18 vaka mevcuttu.(18/304, %5.9) Hastaların ölüm veya son takibe kadar olan ortalama takip süresi 37.4 aydır.(IQR %25-75 21.7-63.6) Sigara ve alkol kullanımı, ailede kolon kanseri öyküsü varlığı ve vücut kitle indeksi Tablo.7'de gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi zayıf(<18.5 kg/m²), normal (18.5-24.9 kg/m²), kilolu (25-29.9 kg/m²), obez (30-39.9 kg/m²), morbid obez (>40 kg/m²) kategorik olarak sınıflandırıldı. Zayıf ve normal grup ile kilolu, obez ve morbid obez vakalar karşılaştırıldı. Bakılan verilerden hiçbirinin nüks açısından farklılığı görülmemiştir. (Tablo.7)

Tablo.7 Demografik ve klinik özellikler

Hasta Özellikleri	Toplam (304 hasta)	Nüks Oranı	p değeri
Cinsiyet (n, %)	Kadın (137, %45,1) Erkek (167, %54.9)	23/130, %17.7 31/160, %19.4	.714
Tanı anında Yaş (ortalama, +-SS)	59.8 yıl (+-12,2)		.267
Takip Süresi (Tanıdan son takip/ölüme kadar geçen süre) (ortalama, IQR 25-75)	37.4 ay, (21.7-63.6)		
Sigara (n,%)	Hiç içmemiş(133, %55.6) Eski içici ya da aktif içici(106, %44.4)	28/130, %21.5 18/105, %17.5	.439
Alkol (n,%)	İçmeyen (201, %84.5) İçen (27, %15.5)	42/205, %20.5 4/27, %14.8	.487
Ailede kolon kanseri öyküsü (n,%)	Var (40, 17.6%) Yok (187, %82.4)	37/181, %20.4 7/40, %17.5	.673
Vücut kitle indeksi (ortalama, IQR 25-75) Kategorik Veriler (n, %)	26.2kg/m ² (23.8-29.5) Zayıf 5,%2.2 Normal 79, %34.2 Kilolu 90, %39 Obez 54, %23.4	1/5, %20 17/76, %22.4 22/89, %24.9 11/53, %20.8	.893

	Morbid obez 3, %1.3	0/3, %0	
	Zayıf ve normal Kilolu, obez ve morbid obez	18/81, %22.2 33/147, %22.4	.919

B-Laboratuvar Değerleri

Lokalize kolon kanseri için nüks üzerine etkili olabileceğini düşündüğümüz veriler Tablo.8’de gösterilmiştir. Laboratuvar değerleri için üst ve/ve ya alt sınırlar Tablo.9’da belirtilmiştir.

Tablo.8 Laboratuvar değerleri

Lökosit sayımı /mm ³ (ortanca, IQR 25-75)	7600 (6200-9200)		.140
Lökopeni (n,%)	5, %1.7	0/5, %0	
Normal (n,%)	239, %79.7	38/227, %16.7	
Lökositoz (n,%)	56, %18.7	15/55, %27.2	
Nötrofil sayımı /mm ³ (ortanca, IQR 25-75)	4500 (3500-6200)		.135
Nötropeni (n,%)	15, %5	1/15, %6.7	
Normal (n,%)	253, %84.6	42/241, %17.4	
Nötrofili (n,%)	31, %10.4	9/30, %30	
Lenfosit sayımı /mm ³ (ortanca, IQR 25-75)	1900 (1450-2300)		.056
Lenfopeni (n,%)	142, %47.5	32/106, %23.5	
Normal (n,%)	152, %50.8	19/145, %13.1	
Lenfositoz (n,%)	5, %1.7	1/5, %20	
Lökosit/Nötrofil oranı	0.63(0.54-0.71)		.007
Nüks Var	0.66(0.59-0.75)		
Nüks Yok	0.62(0.54-0.70)		
Nötrofil/Lenfosit oranı (ortanca, IQR 25-75)	2.42(1.65-3.7)		.025
Nüks Var	2.82(1.91-4.15)		
Nüks Yok	2.72(1.63-3.47)		
Monosit/Lenfosit oranı (ortanca, IQR 25-75)	0.3(0.22-0.42)		.021
Nüks Var	0.34(0.25-0.5)		
Nüks Yok	0.3(0.22-0.39)		

Monosit sayımı /mm ³ (ortanca, IQR 25-75)	600 (450-700)		.504
Monositopeni (n,%)	5, %1.7	1/5, %20	
Normal (n,%)	256, %85.6	42/244, %17.2	
Monositoz (n,%)	38, %12.7	9/37, %24.3	
Trombosit sayımı /mm ³ (ortanca, IQR25-75)	298000 (241000-374000)		.149
Trombositopeni (n,%)	5, %1.7	0/4, %0	
Normal (n,%)	256, %88.6	44/253, %17.4	
Trombositoz (n,%)	29, 9.7	9/29, %31	
MPV fl (ortalama, ± SS)	8.6±1.0		.133
Nüks var	8.8±1.3		
Nüks yok	8.5±1.2		
MPV/Trombosit oranı fl/mm ³ (ortanca, IQR 25-75)	2.84 10 ⁻⁵ (2.3-3.7)		.380
Nüks var	2.73 10 ⁻⁵ (2.1-3.5)		
Nüks yok	2.86 10 ⁻⁵ (2.3-5.4)		
Hemoglobin değeri g/dl (ortalama, ± SS)	11.9 (±1.8)		.767
Kadın (ortalama, ± SS)	11.3 (± 1.6)		
Anemi varlığı (n,%)		92/137, %67.7	
Erkek (ortalama, ± SS)	12.4 (± 1.9)		
Anemi varlığı (n,%)		95/167, %56.9	
C-reaktif protein düzeyi mg/dl (ortanca, IQR 25-75)	4.47 (2.3-12.7)		.175
Nüks var	5.79 (2.6-12,6)		
Nüks yok	4.29 (2.23-12.7)		
Albumin düzeyi g/dl ortanca, IQR 25-75)	4.21(3.86-4.5)		.072
Nüks var	4.1 (3.67-4.4)		
Nüks yok	4.26 (3.9-4.5)		
CEA düzeyi ng/mL (ortanca, IQR 25-75)	2,35 (1.56-4.21)		.017
Nüks var	2.98 (2.0-5.74)		
Nüks yok	2.3 (1.46-3.87)		
CA 19-9 düzeyi U/ml (ortanca, IQR 25-75)	10.2 (4.9-19.3)		.053
Nüks var	12.6 (6.4-24.2)		
Nüks yok	9.6 (4.6-18.4)		

Tablo.9 Laboratuvar değerleri için st ve/ve ya alt sınırlar

Lökosit sayımı /mm ³ Lökopeni Normal Lökositoz	<4000 4000-10000 >10000
Nötrofil sayımı /mm ³ Ntrogeni Normal Nötrofili	<2500 2500-8000 >8000
Lenfosit sayımı /mm ³ Lenfopeni Normal Lenfositoz	<1800 1800-4000 >4000
Monosit sayımı /mm ³ Monositopeni Normal Monositoz	<200 200-800 >800
Trombosit sayımı /mm ³ Trombositopeni Normal Trombositoz	<150000 150000-450000 >450000
Hemogloblin değeri g/dl Kadın için Anemi Normal Erkek için Anemi Normal	<12 ≥12 <13 ≥13
ALT IU/ml Normal (n,%) Yüksek (n,%)	<40 ≥40
AST IU/ml Normal Yüksek	<40 ≥40
LDH IU/ml Normal Yüksek	<250 ≥250
Albumin g/dl Normal Düşük	≥4 <4

CRP mg/L	
Normal	<5
Yüksek	≥5

Hastaların tam kan sayımında total lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit sayımı ve hemoglobin düzeyleri kategorik verilere dönüştürüldü ve üst ve alt sınırlar belirtildi. (Tablo.9)

Nüks ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz veriler arasında CEA düzeyinin ($p=.017$), lökosit sayımının nötrofil sayımına oranının ($p=.007$), nötrofil sayımının lenfosit sayımına oranının ($p=.025$) ve monosit sayımının lenfosit sayımına oranının ($p=.021$) nüks üzerine etkili olduğunu saptadık. Nüks olanlarda CEA düzeyi(ortanca, IQR 25-75) 2.98ng/ml (2.0-5.74) iken nüks olmayanlarda 2.3ng/ml (1.46-3.87) saptanmıştır($p =.017$). Nüks olan vakalarda nötrofil sayımının lökosit sayımına oranı 0.66(0.59-0.75) (ortanca, IQR 25-75) , nüks olamayanlarda ise 0.62(0.54-0.70), nötrofil sayımının lenfosit sayımına oranı nüks görülen vakalarda 2.82(1.91-4.15) (ortanca, IQR 25-75), nüks görülmeyen vakalarda ise 2.72(1.63-3.47) ve monosit sayımının lenfosit sayımına oranı nüks görülen grupta 0.34(0.25-0.5) ve nüks görülmeyen grupta 0.3(0.22-0.39) (ortanca, IQR 25-75) saptandı.

Yüksek nötrofil/lenfosit, nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranlarının ve CEA düzeyinin belirgin olarak daha kötü HS ile ilişkili olduğunu gördük. (Ayrı ayrı, HR 1.078, %95 CI 1.029-1.130, $p=.002$, HR 5.457 %95 CI 1.547-19.254, $p=.008$, HR 2.318, %95 CI 1.113-4.824, $p=0.25$, HR 1.014, %95 CI 1.004-1.024 $p=.007$)

C-Patoloji Verileri

Patolojik incelemede bakılan ve nüks ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz parametreler Tablo.10'da gösterilmiştir.

Tablo.10 Patoloji verileri

Patoloji Verileri	Vaka oranı	Nüks Oranı	p değeri
Tanıda Obstruksiyon (n, %)	Yok 223, %73.4 Var 81, %26.6	30/212, %14.2 24/78, %30.8	.001
Tümör Lokalizasyonu (n,%)	Sağ ve transvers kolon 112, %36.8 Sol 192, %63.2	20/110, %18.2 34/180, %18.9	.881
Patolojik subtipler (n,%) Adenokarsinom başka türlü sınıflandırılmayan (BTS) Müsinöz Taşlı yüzük hücreli Medüller	256, %84.2 35, %11.5 9, %3 4, %1.3	38/245, %15.5 10/32, %31.3 5/9, %55.6 1/4, %25	.001
Adenokarsinom BTS Adenokarsinom BTS dışı	256, %84.2 48, %15.8	35/245, %15.5 16/45, %35.6	.001
Tümör boyutu (ortanca,İQR) Nüks var Nüks yok	4.7 (3.73-6) 5 (3.5-6.5) 4 (3.7-6)		.437
Tümör sayısı Tek (n,%) Çoklu (n,%)	278, %93.9 18, %6.1	50/266, %18.8 1/17, %5.9	.325
T evresi (n,%) T1 T2 T3 T4	4, %1.3 14, %4.7 180, %60.2 102, %33.2	0/4, %0 0/13, %0 25/174, %14.4 28/94, %29.8	.004
T1-3 T4	198, %66.8 102, %33.2	25/191, %13 28/94, %29.8	.001
Tümör derecesi (n,%) İyi ve orta Kötü	239, %89.2 29, %10.8	36/226, %15.9 8/29, %27.6	.118
Evre III hastalarda tümör depositi (n,%) Yok Var	98, %60.9 63, %39.1	21/98, %21.4 24/63, %38.1	.021
Tümöral tomurcuklanma (n,%) Yok	82, % 34.9	10/78, %12.8	.116

Var	153, % 65.1	32/150, %21.3	
Tümörde perforasyon (n,%)			.001
Yok	273, %93.2	42/263, %16	
Var	20, %6.8	9/18, %50	
Lenfatik invazyon (n,%)			.006
Yok	80, %27.3	9/77, %11.7	
Var	213, %72.7	42/203, %20.7	
Vasküler invazyon(n,%)			.001
Yok	167,%58.8	19/162, %11.7	
Var	117, %41.2	30/109, %27.5	
Perinöral invazyon (n,%)			.001
Yok	161, %55.7	17/153, %11.1	
Var	128, %44.3	32/123, %26	
Crohn benzeri reaksiyon (n,%)			.484
Yok	117, %49.6	23/111, %20.7	
Var	119, %50.4	20/117, %17.1	
MSİ durumu (n,%)			.759
Bakılmadı	264, %90.7	45/253, %17.8	
MSİ-H	8, %2.7	2/8, %25	
MSİ-L	19, %6.5	3/18, %16.7	
Total lenf nodu diseksiyon (ortanca, İQR 25-75)	25 (17-34)		.459
Nüks Var	24 (16-35.5)		
Nüks Yok	26 (18-34)		
Evre III kolon kanserinde pozitif lenf nodu oranı % (ortanca, İQR)	%10.7 (5.6-19.7)		<.001
Nüks Var	%17.9 (8-38.7)		
Nüks Yok	%8,3 (4.8-15)		

Tümör lokalizasyonunun nüks üzerine etkisini değerlendirilmesi için sağ ve transvers kolon ile sol kolon tümörleri karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.(p=.881) Tümör diferansiasyonunun değerlendirilmesinde ise iyi ve orta diferansiye grup ile kötü diferansiye grup karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.(p=.118)

Tanıda tümör obstrüksiyon varlığı(p=.001), tümörde perforasyon varlığı(p=.001), tümör depoziti varlığı(p= <.001), lenfatik invazyon varlığı(p=.006), vasküler invazyon varlığı (p=.001) perinöral invazyon varlığı(p

=.001) ve tümör T evresinin T4 olması($p=.004$), nüks ile ilişkili olduğu saptandı. Patoloji subtiplerinden müsinöz, medüller ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinom subtiplerinin sayısı analizler için yeterli olmadığı için adenokarsinom başka türlü sınıflandırılmayan olmayanlar olarak birleştirilmiştir. Bu subtiplerden oluşan grup ile adenokarsinom başka türlü sınıflandırılmayan subtipi karşılaştırıldığında ilk grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede nüks gösterilmiştir.($p=.001$) Evre III kolon kanseri olan hastalarda ise pozitif lenf nodunun diseke edilen tüm lenf nodu sayısına oranındaki artışın da nüks ile ilişkili olduğu gösterildi.($p<.001$) Lokorejiyonal hastalığın yüksek risk faktörü olarak tümör derecesinin kötü olması ($p=.118$) çalışmamızda nüks üzerine etkili bulunmamıştır.

Nüks ile ilişkili bulduğumuz parametrelerin multivariate analiz ile nüks üzerine etkilerine baktığımızda; nüks, tümör obstrüksiyonun varlığında 2.32 kat (%95 CI, 1.35-3.97), tümörde perforasyon varlığında 4.96 kat (%95 CI, 2.38-10.32), evre III hastalarda tümör depositi varlığında 3.43 kat (%95 CI, 1.97-5.98), T1-3 evreleri ile karşılaştırdığımızda tümörün T4 evresinde olması halinde 1.98 (%95 CI, 1.46-3.41), lenfatik invazyon varlığında 2.54 kat (%95 CI 1.23-5.27), vasküler invazyon varlığında 2.87 kat (%95 CI, 1.61-5.1), perinöral invazyon varlığında 2.48 (%95 CI, 1.38-4.78), adenokarsinom BTS dışındaki subtip olması halinde 2.88 kat (%95 CI, 1.6-5.17) daha fazla görülmektedir. Evre III kolon kanseri olan hastalarda pozitif lenf nodu yüzdesindeki her %1 artışta nüks 1.048 kat (%95 CI, 1.032-1.065) artmaktadır. (Tablo.11)

Tablo.11 Nüks için bağımsız risk faktörleri ve risk oranları

Nüks risk faktörleri	Risk oranları (HR, %95 CI, p değeri)
Tümör obstrüksiyonu	2.32 (%95 CI, 1.35-3.97, $p=.001$)
Tümör perforasyonu	4.96 (%95 CI, 2.38-10.32, $p<.001$)
Evre III hastalarda tümör depositi	1.97 (%95 CI, 1.10-3.54, $p=.020$)
Tümörün T4 evresi olması	1.98 (%95 CI, 1.46-3.41, $p=.004$)
Lenfatik invazyon	2.54 (%95 CI 1.23-5.27, $p=.006$)
Vasküler invazyon	2.87 (%95 CI, 1.61-5.1, $p=.001$)

Perinöral invazyon	2.48 (%95 CI, 1.38-4.78, p.001)
Tümör subtipinin adenokarsinom BTS dışında olması	2.88 (%95 CI, 1.6-5.17, p.001)
Evre III hastalarda pozitif lenf nodu oranı	1.048 (%95 CI, 1.032-1.065), p<.001)

D-Tedavi Öyküsü ve Kullanılan Rejimler

Tedavi alma ve alınan tedavi rejimleri Tablo.12’de gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda evre II kolon kanseri olan hastaların %82.6 sı adjuvan kemoterapi alırken, evre III hastaların %98.9’u almıştır. Evre II kolon kanseri hastalarının %76.6’si fluopirimidin ve oksaliptatin kombinasyonu(% 47.8’i Xelox vs %28.8’i Folfox) ve %23.3’ü yalnız kapesitabin almıştır. Evre III kolon kanseri olan hastaları %92.7’si fluopirimidin ve oksaliptatin kombinasyonu (%55.4’ü Xelox ve %36.9’u Folfox) ve %7.3’ü yalnız kapesitabin rejimi almıştır.

Tablo.12 Tedavi alma ve alınan tedavi rejimler

	Vaka oranı	Nüks oranı	p değeri
Kemoterapi alma öyküsü (n,%)			
Yok	25,%8.3	1/24, %4.2	.059
Var	275, %91.7	53/266, %19.9	
Kullanılan kemoterapi rejimleri (n,%)			.087
Xelox	144, %52.4	28/140, %20	
Folfox	95, %34.5	23/92, %25	
Kapesitabin	35, %12.7	2/33, %6.1	
Evre III hastalarda Xelox vs Folfox			.275
Evre II hastalarda Xelox vs Kapesitabin			.545

Tedavi öyküsünün ve ya kullanılan rejimlerin nüks üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

E- Ortalama Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım

Çalışmamızda vakaların 11’i lokalize nüks(%3.6) ve 42’si uzak metastaz(%13.8) olmak üzere toplam 53 (%17.4) nüks ettiği tespit

edilmiştir.(Tablo.13) Evre II ve III hastaların nüks tiplerine göre değerlendirildiğinde evre III hastalarda uzak metastaz daha sık görülmektedir ve istatistiksel anlamlı fark görülmüştür.(p=.005)(Tablo.14)

Tablo.13 Nüks varlığı

Nüks Varlığı	Sıklık	Yüzde (%)
Yok	251/304	82.6
Lokalize nüks	11/304	3.6
Uzak metastaz	42/304	13.8

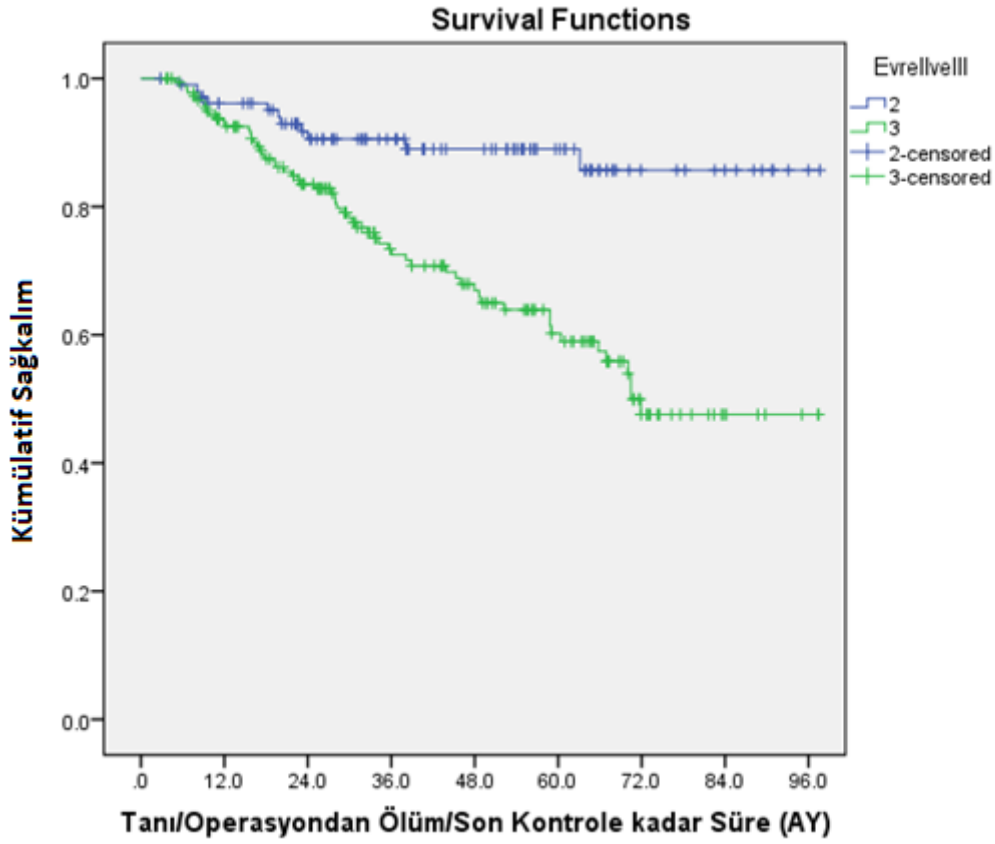
Tablo.14 Nüks şekilleri

Nüks Tipi	Lokalize Nüks	Uzak Metastaz	Toplam
Evre II	4	1	5
Evre III	7	41	48

Evre II için kümülatif sağkalım oranı %89.6 idi. 1 yıllık ortalama sağkalım (%n±SS) %96.1 ±1.9, 3 yıllık 90.5 ±3 ve 5 yıllık %89 ±3.3 idi. Ortalama sağkalım süresi 87.8±2.8 aydır (%95 CI, 82.3-93.3 ay).

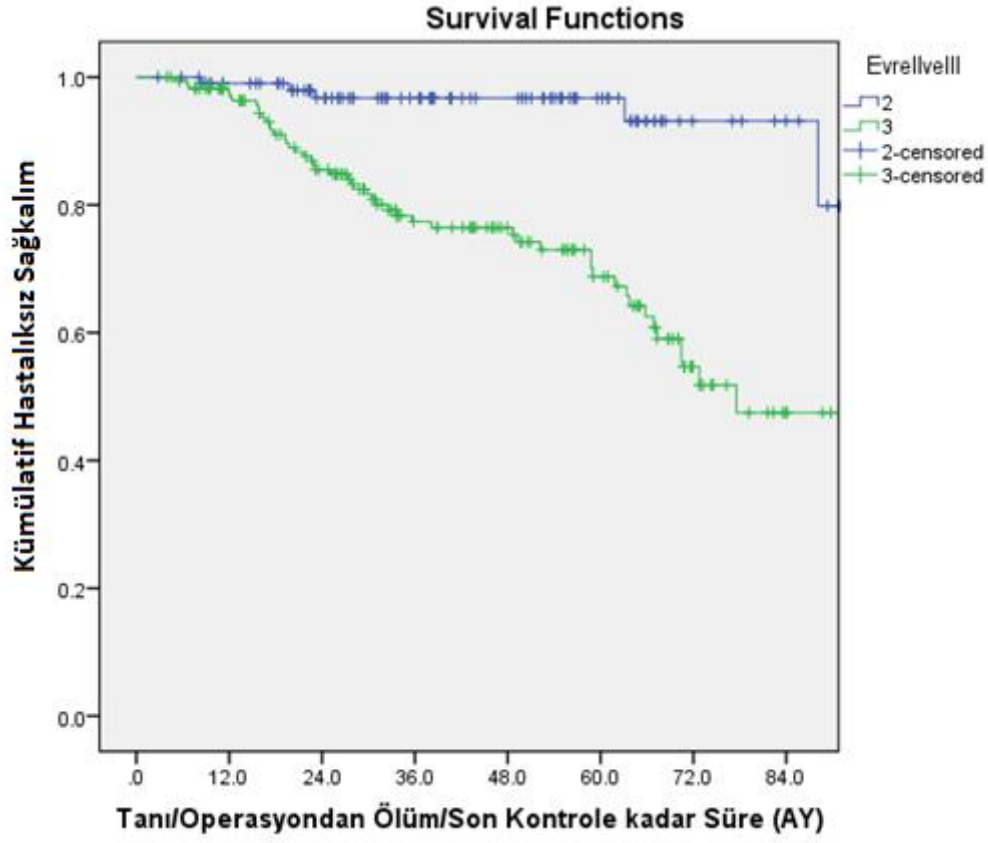
Evre III için kümülatif sağkalım oranı %66.9, 1 yıllık ortalama sağkalım 93.1±1.9, 3 yıllık %73.4±3.7 ve 5 yıllık %60.2±4.5 idi. Ortalama sağkalım süresi 66.8±2,9 aydır. %95'lik güven aralığı 60.9-72.7 aydır. Evre II ve III birlikte ortalama sağkalım süresi 73.9±2.3 aydır (%95 CI, 69.4-78.5 ay). (Şekil.1)

Şekil.1 Kümülatif sağkalım



Hastaliksız sağkalıma baktığımızda; evre II için kümülatif hastaliksız sağkalım oranı % 95.3 idi. 1 yıllık hastaliksız sağkalım 99.1 ± 1 , 3 yıllık % 96.7 ± 1.9 , 5 yıllık 93.1 ± 4 idi. Evre III için kümülatif hastaliksız sağkalım oranı %71.8 idi. 1 yıllık 97.6 ± 1.2 , 3 yıllık 77.4 ± 3.6 , 5 yıllık 68.8 ± 4.4 idi. (Şekil.2)

Şekil.2 Kümülatif hastalıksız sağkalım



V.Tartışma

A-Klinik ve Demografik Bulgular

Çalışmamızda vakaların %45.1'i kadın (137), %54.9(167)'u erkekti. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün yayınladığı verilerde ise 2015-2019 arasında tüm yeni kolon kanseri tanısı alan hastaların %43'ü kadın iken %57'si erkek olarak belirtilmiş. Yine yeni tanı tüm kolon kanseri olan hastaların median yaşı 66 olarak belirtilmiş.[9] Çalışmamızda ise lokorejyonal kolon kanseri olan hastaların ortalama tanı yaşını $59.8 \pm 12.2 (n \pm SS)$ olarak bulduk.

Obezite ve sigara kullanımı kolorektal kanser yatkınlığı yapan yaşam tarzı alışkanlıklarıdır. Batı tarzında diyet alışkanlığının sonuçlarından biri olan obezite ve diabetes mellitus kolorektal kansere yakalanmada bilinen risk faktörleridir. Diabetes mellitus ve obezite hiperinsülinemi, artmış insülin benzeri büyüme faktörü düzeyi ve kronik inflamasyona yol açmakta ve bu faktörlerin kanserojenik patolojik mekanizmalar olduğu düşünülmektedir.[139, 140] Bu bilgilere ek olarak sigara kullanımı, obezite ve DM'un kemoterapötik ajanların etkinliğini azalttığı yönünde kanıtlar vardır. Nikotin 5-FU'in in vitro KKK hücreleri üzerindeki antiproliferatif ve pro-apoptotik etkilerini azalttığı bulunmuştur.[141-143] Benzer şekilde hiperglisemi de hayvan modellerinde kemoterapi ajanlarının etkinliğini azalması ile ilişkilidir.[141, 143] Bunlara ek olarak visseral obezite ilaçların farmokokinetik ve ilaç-hacim dağılımını olumsuz etkileyebilir ve yan etkilerini potansiyelize ederken subterapötik doza yol açar.[142] Bu bilgiler ışığında sigara kullanımı, obezite ve DM'un postoperatif dönemde nükse yol açabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda sigara kullanımı ve VKİ'nin nüks ile ilişkili olup olmadığı değerlendirildi. Vücut kitle indeksi zayıf(<18.5 kg/m²), normal (18.5-24.9 kg/m²), kilolu (25-29.9 kg/m²), obez (30-39.9 kg/m²), morbid obez (>40 kg/m²) kategorik olarak sınıflandırıldı. Zayıf ve normal VKİ'ne sahip olan hastalar ile kilolu, obez ve morbid obez hastalar karşılaştırıldı ve nüks açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. [18/81 (%22.2) vs. 33/147 (%22.4)]

p=.919] Çalışmamızda sigara kullanımı açısından da nüks açısından fark olmadığı gösterilmiştir. (Sigara içen ve ya eski içici vs. hiç içmemiş, %17.5 vs %21.5 p=.439) Çalışmamız dışında da Philip Q Ding ve arkadaşlarının yaptığı 2011 ile 2016 arasında evre III kolon kanseri tanısı almış ve adjuvan kemoterapi almış 915 hastanın VKİ ile ortalama sağkalım ve kanser spesifik sağkalım açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda obez ve kilo fazlası olan hastaların normal VKİ'ne sahip hastalara göre ortalama sağkalım ve kanser spesifik sağkalım(KSS) açısından fark olmadığı gösterilmiştir.(p=.61 ve p=.30, ayrı ayrı OS ve KSS)[144] Diğer bir çalışmada da, Australian Cancer Outcomes and Research Database'den (ACCORD) alınan verilerle yapılan, 2003 ile 2015 yılında takip edilen 785 evre III kolon kanseri tanılı hastalar sigara kullanımı, diyabetes mellitus varlığı ve vücut kitle indeksinin ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkisi açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda da ortalama sağkalım açısından sigara kullanımı(p=.71), VKİ(p=.3) ve diabetes mellitus(p=.72) ilişkili bulunmamıştır. Benzer şekilde hastalıksız sağkalım üzerinde de sigara kullanımı(p=.34), VKİ(p=.2) ve diabetes mellitusun(p=.34) fark olmadığı belirtilmiştir.[145]

Alkol kullanım açısından değerlendirdiğimizde ise hafif ve ağır alkol içiciler ile hiç alkol tüketmeyen hasta grupları değerlendirildiğinde nüks açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.(p=.487) Walter ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı popülasyon bazlı bir çalışmada 2003-2010 yıllarında kolorektal kanser tanısı almış 3121 hastanın yaşam tarzı özellikleri değerlendirmiştir. Yaşam boyu alkol içmeyen non-metastatik hastalığı olan vakalar daha kötü kss (HR 1.48, 95% CI: 1.10-2.00) ve rekürrens-olmayan sağkalıma (HR 1.32 95% CI: 1.02-1.70) sahiptir.[146]

Aile öyküsünde birinci derece aile bireylerinde kolorektal kanser varlığının ortalama sağkalıma olan etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.(p=.673) Aile öyküsü olanlar 40 hastanın 7'sinde nüks görülürken

(%17.5), aile öyküsü olmayan 181 hastanın 37'sinde nüks görülmüştür.(%20.4) Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 979 evre III kolorektal kanseri hastası birinci derece aile bireylerinde kolorektal kanseri varlığının ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından karşılaştırılmıştır. Aile öyküsü olan hastalarda ölüm 69 hastanın 14'ünde (%20.3), aile öyküsü olmayan 910 hastanın 348'inde(%38.2) görülmüştür. Birinci derece aile öyküsünde krk olan grupta HR 0.52 ile (95% CI, 0.29-0.92) ölüm riskinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Hastalıksız sağkalım açısından da aile öyküsünde kolorektal kanser ve ya adenom olan grupta HR 0.57 (95% CI, 0.36-0.89) oranında iyileşme saptanmıştır.[147]

Çalışmamızda nüks için risk faktörü olabileceğini düşündüğümüz obezite, sigara ve alkol kullanımı ve ailede kolorektal kanser varlığının nüks olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farka sahip olmadığını ve bu nedenle nüks için bağımsız birer risk faktörleri olmadığı düşünmekteyiz.

B-Laboratuvar Bulgular

Sistemik inflamasyon kolorektal kanserli hastaların %20-40'ında preoperatif dönemde mevcut olup kötü prognozun bir göstergesidir. Sistemik inflamasyon tümör ve konak arasındaki ilişki sonucu salınan sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve proanjiogenik faktörlerin bir sonucudur. Bu faktörler, tümör proliferasyonunu ve anti-tümör immunitiyi de azaltarak tümör hücrelerinin sağkalımına neden olmakta ve hastalık seyrini kötü yönde etkilemektedir. [148] Sistemik inflamasyon kötü diferansiye ve ileri evre KRK vakalarında daha sık olmakla birlikte daha kötü prognoz için bağımsız bir göstergedir.[149, 150] Rezektabl KRK olan hastalarda ise sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan artmış CRP düzeyi vakaların %21-41 oranın görülmektedir.[149]

Çalışmamızda lokorejyonal kolon kanserinde nüks ile ilişkili olacağını düşündüğümüz lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, trombosit,

MPV(mean platelet volüme) C-reaktif protein, albümin değerlerini, buna ek olarak nötrofil/lökosit, nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit ve MPV/platelet oranlarını karşılaştırdık. Bu veriler arasında CEA düzeyi, nötrofil/lökosit($p=.007$), nötrofil/lenfosit($p=.025$) ve monosit/lenfosit($p=.021$) oranlarının nüks açısından istatistiksel anlamlı farka sahip olduğu görüldü.

Lökositozun da içinde olduğu bazı hematolojik indekslerin solid tümörlerin çoğunda prognoz ve mortalite açısından prediktif faktör olduğu yönünde çalışmalar vardır. [151, 152] Çalışmamızda preoperatif lökositozu olan hasta oranı %18.7’idi. Preoperatif lökositozu olan 55 hastanın 15’inde (%27.2), normal lökosit sayımı olan 227 hastanın 38’inde(%16.7) nüks görülmüştür. ($p=.140$) Lökosit sayımı nüks açısından farka sahip değilken nötrofil/lökosit oranı nüks açısından farka sahip olduğu ve nüks için risk faktörü olduğunu gördük.(HR 1.078, %95 CI 1.029-1.130) Mazaki ve arkadaşları 2000 ile 2014 yılında Tokyo Medical University Hospital’da radikal cerrahiye giden 375 kolon kanseri hastasında nötrofil/lenfosit oranlarının ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım etkisini incelemiştir. Bunun için cut-off değerini 3 olarak belirlemişler ve düşük ve yüksek nötrofil/lenfosit oranı gruplarının 5 yıllık OS ve HS açısından anlamlı fark bulunmamıştır.(OS ve HS için ayrı ayrı $p=233$ ve $p=.277$)[153] Bizim çalışmamızda ise nüks olan grupta nötrofil/lenfosit oranı 2.82(İQR 25-75, 1.91-4.15) iken nüks olmayan grupta 2.72(İQR 25-75, 1.63-3.47) ($p=.025$) ve yüksek nötrofil/lenfosit nüks için risk faktörü olduğu saptandı.(HR 5.457 %95 CI 1.547-19.254, $p=.008$) Kyu Noh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada küratif cerrahiye giden ve adjuvan FOLFOX kemoterapisi alan hastalarda 5 yıllık HS’nın düşük lenfosit sayımı olan grupta daha düşük olduğu saptanmıştır.(%61.9 vs. %76.7, $p=.026$) Cox multivariate analizi ile düşük lenfosit sayımının kötü hastalıksız sağkalım ile bağımsız ilişkisinin olduğunu bulmuşlardır.(HR 1.829, 95% CI 1.096-3.050, $p=.021$) Biz de lenfosit sayımının nüks ile ilişkisine baktığımızda lenfopenisi olan 106 hastanın 32’sinde (%23.5), normal lenfosit sayımına sahip

145 hastanın 19'ında(%13.1) nüks görülmüştür ve nüks açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur.($p=.056$) Yine kanser ilişkili inflamasyonu düşündüren ve bu nedenle nüks için risk faktörü olarak düşündüğümüz monosit/lenfosit oranı da nüks olan ve olmayan grupta farklılık gösterdiği ve nüks için risk faktörü olarak görüldü. (HR 2.318, %95 CI 1.113-4.824, $p=0.25$) Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da bizim sonuçları destekleyen şekilde yüksek lenfosit/monosit oranının daha iyi OS ve HS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(HR:0.57, %95 CI 0.52-0.62 $p<.001$ ve HR:0.77,%95 CI 0.7-0.84, $p<.001$) [154]

MPV ortalama trombosit hacmidir ve trombosit aktivasyonu ve üretimi ilişkilidir.[155] İnflamasyon durumlarında trombosit sayımı ile ters ilişkili olduğu için MPV değerini kullanmak yerine trombosit ile oranını kullanılması önerilmektedir.[156] MPV/PLT oranının kolorektal kanseri olan hastalarda kanser evresi ve lenf nodu metastazı ile olan ilişkisine bakılan bir çalışmada Evre I-II ile evre III-IV grupları ve lenf nodu metastazı varlığı karşılaştırılmıştır. Evre I-II hastalarda oran 0.0311 ± 0.0089 iken evre III-IV'te 0.0349 ± 0.0129 saptanmıştır.($p=.021$) Lenf nodu metastazı olanlarda 0.0351 ± 0.0129 , olmayanlarda 0.0308 ± 0.0088 saptanmıştır.($p=.009$) Bizim çalışmamızda MPV nüks olan grupta 8.8 ± 1.3 fl, olmayan grupta 8.5 ± 1.2 fl saptandı.($p=.133$) MPV/PLT oranı(fl/mm³) nüks olan grupta $2.73 \cdot 10^{-5}$ (IQR 25-75, 2.1-3.5), nüks olmayan grupta ise $2.86 \cdot 10^{-5}$ (IQR 25-75, 2.3-5.4) saptandı.($p=.380$) Çalışmamızda gerek MPV düzeyi gerek de MPV/PLT oranının nüks açısından istatistiksel farklı olmadığı görüldü.($p=.133$ ve $p=.380$)

Preoperatif anemi varlığının kolorektal kanser karakteri, sistemik inflamasyon ve sağkalım açısından yapılan bir düşük hemoglobin düzeylerinin ileri TNM evresi ve daha yüksek T evresi ile ilişkili olduğu görülmüştür.(ayrı ayrı, $p<.001$ ve $p=.001$) Bizim çalışmamızda kadınlarda anemi varlığı oranı %67.7(92/137), erkeklerde ise %56.9(95/167) idi. Anemi varlığının nüks açısından farkına baktığımızda istatistiksel anlamlılık saptamadık.($p=.767$)

Sistemik inflamasyonun eşlik ettiği KKK hastalarında bunun bulgusu olarak serum CRP düzeyi artmış ve serum albumin düzeyi düşüktür.[150] Özellikle IL-6 aracılığıyla karaciğerden CRP sentezi artarken albumin sentezi azalır. [157] Bu iki parametrenin kombinasyonu(modifiye Glaskow Prognostik Skor) KKK'de kötü prognoz ile ilişkilidir.[150] Çalışmamızda nüks olan vakalarda CRP düzeyi(mg/dl) 5.79 (IQR 25-75, 2.6-12,6), nüks olmayanlarda ise 4.29 (IQR 25-75, 2.23-12.7) saptandı. Yine albumin(g/dl) nüks olan grupta 4.1 (IQR 25-75, 3.67-4.4) olmayan grupta ise 4.26 (IQR 25-75, 3.9-4.5) saptandı. CRP ve albumin düzeylerinin nüks açısından fark olmadığını gösterdik.(Ayrı ayrı, $p=.175$ ve $p=.072$)

CEA düzeyi doğrulayıcı tümör biyopsisi olmadan tek başına tanı için yeterli olmamakla birlikte cerrahi öncesinde ve takiplerde erken metastaz tespiti açısından değerlendirilmelidir.[42-44] Ek olarak kolon kanseri tanısından sonra postoperatif CEA düzeyinin prognostik önemi de vardır; CEA düzeyi $>5\text{ng/ml}$ kötü klinik gidişatı düşündürmektedir.[44] Çalışmamızda preoperatif CEA (ng/ml) nüks görülen hastalarda 2.98 (IQR 25-75, 2.0-5.74) iken nüks olmayan grupta ise 2.3 (IQR 25-75 1.46-3.87) olarak görüldü ve istatistiksel anlamlı fark görüldü.($p=.017$) Yüksek CEA düzeyinin rekürrens açısından risk faktörü olduğunu gördük. (HR 1.014, %95 CI 1.004-1.024 $p=.007$) Özet olarak sistemik inflamasyonu gösterebilecek yüksek nötrofil/lökosit, nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranlarının ve yüksek CEA düzeyinin multivariate analizlerde düşük HS için bağımsız risk faktörleri olduğunu saptadık. (Ayrı ayrı, HR 1.078, %95 CI 1.029-1.130, $p=.002$, HR, HR 5.457 %95 CI 1.547-19.254, $p=.008$, HR 2.318, %95 CI 1.113-4.824, $p=0.25$) Bu sonuçlar tanı anındaki hematolojik indekslerden yüksek nötrofil/lökosit, nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranlarının nüks öngördürebildiğini düşünmekteyiz.

C-Patolojik Veriler

Tümör obstruksiyonu ve perforasyonu kolorektal kanserler için acil cerrahi gerektiren en sık iki nedendir. Perforasyon, ani başlayan karın ağrısı, serbest hava ve diffüz peritonit vakalarında düşünülmelidir. Yine obstrüksiyon kolorektal kanserlerin acil cerrahi müdahale gerektiren en yaygın akut problemidir(yaklaşık %20 vakada). Başlangıç tablosu obstruksiyon olan ve bu duruma perforasyonun eşlik ettiği vakalarda rekürrens insidansı ayrı ayrı %42 ve %44'tir.[158] 320 obstruksiyon ve 73 perforasyon gözlenen 393 hasta ile yapılan gözlemsel bir çalışmada nüks oranı %30.1'dir. (Uzak metastaz %67.4, lokal nüks %22.8 , her ikisi de %9.8) Pozitif lenf nodu varlığı ve erkek cinsiyet lokal nüks için bağımsız prediktörler olarak bulunmuştur.[159] Çalışmamızda obstruksiyon olan 78 vakada 24 nüks (%30.8) görüldü.($p=.001$) Perforasyon olan 18 hastanın ise 9'unda nüks(%50) görüldü.($p<.001$) Tümör obstrüksiyonun varlığında nüks açısından HR 2.32 (%95 CI, 1.35-3.97, $p=.001$), tümörde perforasyon varlığında HR 4.96 (%95 CI, 2.38-10.32, $p<.001$) saptandı. 979 krk hastasının olduğu bir çalışmada 94 hastada obstruksiyon mevcuttu.(%9.6) Hem evre II hem de evre III hastalarda tümör obstruksiyon varlığı obstruksiyon olmayan grup ile karşılaştırıldığında belirgin daha kötü OS ve HS' a sahip olduğu görülmüş.(5 yıllık OS, obstruksiyon vs non-obstruksiyon, evre II: %65.9 vs %86.5, $p=.002$; evre III: %55.9 vs %76.3, $p=.007$) (5 yıllık HS obstruksiyon vs non-obstruksiyon, evre II: %59.2 vs 77.8, $p=.008$; evre III %31.3 vs %56.3 $p=.001$) Multivariate analiz tümör obstruksiyonun HS açısından hem evre II hem de evre III için belirgin bağımsız ve kötü prognostik faktör olduğunu göstermiştir.(Evre II: HR 1.992; 95% CI 1.160-3.425; $p=.012$, evre III: HR 1.626; 95% CI 1.070-2.469; $p=.023$) Bizim çalışmamızda evre II ve III hastalar için alt grup analizi yapılmadı ve HR 2.32 (%95 CI, 1.35-3.97) olarak daha yüksek saptandı. Bunun nedenini hasta sayımızın daha az olması ve obstruksiyon görülen hasta oranının yüksek olması ile açıklamaktayız.(78/304, %25.7) Diğer bir çalışmada 260 kolon kanseri

hastasından 32'si perforasyon ve 22'si obstruksiyon olmakla birlikte acil cerrahi operasyona giden 54 hasta incelenmiş. Perforasyon olan grup obstruksiyon olan grupla karşılaştırıldığında daha düşük 3 yıllık rekürrensiz sağkalıma sahip olduğu görülmüştür.(%42.4 vs. %78.8, $p=.025$) Multivariate analizde perforasyonun belirgin artmış rekürrens riskine sahip olduğu görülmüştür.(HR 3.67, %95 CI: 1.049-12.839, $p=.042$)[160] Bizim çalışmamızda da perforasyon varlığının belirgin artmış rekürrens riskine ve bahsedilen çalışmada olduğu gibi obstruksiyona göre daha yüksek risk oranlarına sahip olduğu saptandı. (Perforasyon vs obstruksiyon: HR 4.96, %95 CI, 2.38-10.32 vs HR 2.32 %95 CI, 1.35-3.97)

Lokorejyonal kolon kanseri hastalarında tümör lokalizasyonunun hastalıksız sağkalım ve ortalama sağkalım üzerine etkisini araştıran çok da çalışma olmadığını gözlemledik. Bu konuda yapılan bir çalışmada evre I-III kolon kanseri tanısı alan ve küratif cerrahiye giden hastalarda sağ ve sol kolon kanserinin 5 yıllık sağkalıma etkisi değerlendirilmiştir. Tümör lokalizasyonunun tüm evrelerin kombine olduğu durumda (HR, 1.01; 95% CI, 0.98 to 1.04; $P = .598$) ve yalnızca evre I kanserindeki(HR, 0.95; 95% CI, 0.88 to 1.03; $P = .211$) karşılaştırmada ölüm açısından anlamlı fark görülmemiş. Evre II sağ kolon kanseri sola göre daha az mortaliteye sahipken (HR, 0.92; 95% CI, 0.87 to 0.97; $P = .001$), evre III' te ise daha fazla mortaliteye sahiptir. (HR, 1.12; 95% CI, 1.06 to 1.18; $P < .001$) Bu durum Evre II sağ kolon kanserlerinin daha belirgin MSI-H tümör olması ve evre II sağ kolon kanserlerinin evre III ve IV'e göre daha fazla MSI-H tümör olması ile açıklanmaya çalışılmıştır.[161] Bizim çalışmamızda tüm lokorejyonal kolon kanseri tanılı hastalarda tümör lokalizasyonun nüks üzerine etkisi değerlendirildi ve anlamlı fark görülmedi.[Sağ vs sol, 20/110(%18.2) vs 34/180(%18.9) $p=.881$] Bu da tümör lokalizasyonun nüks için bağımsız bir risk faktörü olmadığını göstermektedir.

Tümör boyutunun nüks üzerine etkisini karşılaştırdığımızda nüks olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. [Medyan 5cm (IQR 25-75, 3.5-6.5) vs 4cm (IQR 25-75, 3.7-6) $p=.437$] Çok merkezli bir çalışmada tümör boyutunun prognostik faktörler ile pozitif korele olduğu ve sağkalım ile ters ilişkili olduğu belirtilmiştir.[162] Fakat bizim çalışmamızın nüks açısından bu çalışma ile uyumsuz olduğunu gördük. Tedavi rehberleri ise çalışmamızı destekler şekilde tümör boyutunu risk faktörü olarak değerlendirmemekte ve tedavi kararı için bir parametre olarak önermemektedir. Tümör sayısının tek olması ve çoklu olmasının da nüks üzerine etkili olmadığını gözlemledik. [Tek vs Çoklu, 50/266 (%18.8) vs 1/17 (%5.9) $p=.325$] Tümör sayısı belirtilmesi önerilen standart patolojik değerlendirmenin bir parçası değildir.[56] Bu konu üzerine literatürde karşılaştırma yapabileceğimiz veri de olmadığını gördük. Bu sonuçlar tümör boyutu ve sayısının nüks için bir risk faktörü olmadığını göstermektedir.

T evresi de nüks için risk sınıflamasında kullanılan diğer bir parametredir. Bizim çalışmamızda ise tüm T4 evre hastalarda nüks oranı %29.8(28/94) iken T1-3 evrede oran %13.1'tür.(25/191) Hastanın T4 evre olması T1-3'e göre nüks açısından 1.978 HR'ya (%95 CI, 1.146-3.414) sahiptir. Literatüre baktığımızda nüks açısından T evreleri arasında yapılmış karşılaştırma çalışmaları olmadığını gördük. Bu konu ile ilgili olarak risk sınıflamasında peforasyonun eşlik ettiği pT4 evresinin risk sınıflamasında yüksek risk sınıfında olduğu bilmekteyiz ve bu duruma sahip evre II kolon kanseri hastaları için adjuvan kemoterapi önerilmektedir.[163]

Lenfovasküler ve perinöral varlığı kolorektal kanser tanılı hastalarda kötü prognoz, yüksek nüks riski ve azalmış 5 yıllık ortalama sağkalım ile ilişkilidir.[164] Risk sınıflamasında minör prognostik faktörlerden olan lenfatik,vasküler ve perinöral invazyon varlığında çalışmamızda da nüks açısından fark saptandı. (Ayrı ayrı, $p=.006$, $p=.001$ ve $p=.001$) Lenfatik,vasküler

ve perinöral invazyon varlığında nüks için HR ayrı ayrı 2.54 (%95 CI 1.23-5.27), 2.87 (%95 CI, 1.61-5.1) ve 2.48 (%95 CI, 1.38-4.78) saptandı. Lokorejyonal kolon kanseri rekürrensi için prediktörlerin incelendiği bir çalışmada lenfovasküler invazyon varlığının nüks için bağımsız faktör olduğu gösterilmiştir. (HR 1.9, 95% CI 1.06-3.5)[165] Çalışmamızda nüks için lenfatik ve vasküler invazyonun bu çalışmaya göre nüks açısından daha yüksek risk oranına sahip olduğunu saptadık. Diğer bir çalışmada evre I-III hastalarda nüks açısından değerlendirilen perinöral invazyonun nüks üzerine etkili olduğu görülmüştür. (HR 3.13, 95% CI 2.8-3.5, $p < .0001$)[166] Çalışmamız ile karşılaştırıldığında perinöral invazyon bizde daha düşük risk oranına sahip olduğunu görmekteyiz. (HR 2.48, %95 CI, 1.38-4.78) Risk oranlarındaki farklılığı ise çalışmamızdaki vaka sayısının azlığı ile ilişkilendirmekteyiz.

Tümör depoziti, perikolik ve ya perirektal yağ dokudaki, lenf nodu özelliği göstermeyen fakat lenfatik dren içindeki düzensiz ayrık tümör birikimidir. Lenf nodunun tümör infiltrasyonu anlamına gelmez fakat azalmış ortalama sağkalıma ve hastalıksız sağkalım ile ilişkilidir. Sekizinci AJCC/UICC TNM evreleme sistemine göre tümör depoziti varlığı pN1c olarak değerlendirilmiştir. Sekizinci AJCC/UICC TNM evreleme sistemi kullanılarak yapılan, evre III kolon kanserinde rekürrens açısından tümör depositinin değerlendirildiği bir çalışmada tümör depositi varlığı nüks için 2.2 kat artmış riske sahiptir.(95% CI, 1.1-4.2, $p = .02$)[167] Çalışmamızda evre III hastalarda tümör depoziti olan 63 hastanın 24'ünde(%38.1) nüks görülmüşken tümör depoziti olmayan 98 hastanın 21'inde(%21.4) nüks görülmüştür.($p = .021$) Tümör depoziti varlığında nüks için HR 1.97 (%95 CI, 1.096-3.542) saptandı ve bahsettiğimiz çalışma ile benzer risk oranlarına sahip olduğunu gördük. Bu sonuçlar tümör depoziti olan hasta grubunun sadece lenf nodu tutulumu olan evre III hastalara göre daha kısa HS sahip olduğunu ve nüks için daha yüksek riske sahip olduğunu göstermektedir.

Kolorektal kanser histopatolojik subtiplerine baktığımızda 256 hastanın adenokarsinom BTS, 35 müsinöz, 9 taşlı yüzük hücreli ve 4 medüller adenokarsinom olduğu görüldü. Adenokarsinom BTS hastalarda nüks oranı %15.5(38/245), adenokarsinom BTS dışı subgrupların toplamında %35.6(16/45) olarak saptandı.($p<.001$) Adenokarsinom BTS dışı subgruplarda nüks için HR 2.88 (%95 CI, 1.6-5.17, $p.001$) bulundu ve multivariate analizlerde nüks için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü. 8005 kolorektal adenokarsinomu tanımlı hasta ile yapılan bir çalışmada adenokarsinom subtiplerinin 5 yıllık ortalama sağkalımları değerlendirilmiş. Müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomların 5 yıllık ortalama sağkalımları adenokarsinom BTS'a göre belirgin düşük olduğu saptanmıştır. Müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomun daha fazla lenf nodu metastazı, lenfovasküler ve perinöral invazyon yapma ve daha yüksek T evresine sahip olma ihtimalini göstermişlerdir.[168] Çalışmamızda evre II hastalarda adenokarsinom subtiplerini karşılaştırdığımızda ise 92 vakaya sahip adenokarsinom BTS subgrupta 4 hastada, 14 vakaya sahip adenokarsinom BTS dışı subgrupta 1 nüks görülmüştür ve nük açısından anlamlı farka sahip değildir.($p=.646$) Bu durumu evre II hasta grubunun az olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Evre III kolon kanseri tanımlı hastalarda pozitif lenf nodu oranı diseke edilen pozitif lenf nodlarının diseke edilen tüm lenf nodlarına bölünmesi ile bulundu. Nüks grubunda pozitif lenf nodu oranı medyan değeri %17.9 (IQR 25-75, 8-38.7) iken nüks olmayan grupta %8.3 (4.8-15) olarak saptandı.($p<.001$) Pozitif lenf nodu yüzdesi için HR 1.048 (%95 CI, 1.032-1.065 $p<.001$) saptandı. Evre III kolon kanseri tanımlı hastalarda prognozu tayin etmek için yapılan bir çalışmada pozitif lenf nodu oranı için sınır değeri %10 olarak önerilmiştir. %10 değerinin altındaki ve üstündeki hastalar 3 yıllık ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır.(Ayrı ayrı, $p=.02$ ve

p=.02)[169] Bu sonuçlar pozitif lenf varlığının yanı sıra yüksek pozitif lenf nodu oranının da hastalık rekürrensini öngördürebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda risk değerlendirilmesinde minör prognostik faktör kabul edilen tümör derecesinin nüks açısından farkına bakmak için kötü ile iyi ve orta diferansiye tümörler karşılaştırıldı. 29 kötü diferansiye tümörü olan hastanın 8'inde(%27.6) nüks görülürken toplam 226 iyi ve orta diferansiye tümörün 36'sında(%16) nüks görüldü ve nüks açısından fark saptanmadı.(p=.118) Çalışmamızda bu sonucun çıkmasını kötü diferansiye tümöre sahip hasta grubunun azlığı nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Tümör tomurcuklanması kolorektal kanserlerin kötü gidişatında üç nedenle katkı sağladı belirtilmiştir: (1) malign poliplerde tümöral tomurcuklanma varlığı kolorektal cerrahi gereksinimini belirleyen lenf nodu metastazı için risk faktörüdür; (2) evre II kolorektal kanserde kötü prognostiktir ve adjuvan kemoterapi kararında yardımcı olabilir; (3) rektal kanser biyopsisinde tümöral tomurcuklanma saptanması neoadjuvan tedavi kararı vermede yardımcı olabilir.[170] Bizim çalışmamızda tümöral tomurcuklanma varlığının nüks açısından istatistiksel anlamlı fark yaratmadığı gösterildi.(p=116) Tümöral tomurcuklanma olan grupta 150 hastanın 32'sinde(%21.3) ve olmayan grupta 78 hastanın 10'unda(%12.8) nüks görüldü.

Crohn benzeri lenfoid reaksiyon kolon kanserinde kanser hücrelerine karşı konuk immun cevabının major komponenti olan peritümöral lenfosit agregasyonu göstermektedir. Klinik uygulamada objektif ve tekdüze bir değerlendirme standartı yoktur. Bir çalışmada crohn benzeri lenfoid reaksiyonunun derecesinin ortalama sağkalıma olan etkisine bakıldığında artmış CBR yüksek OS ile ilişkili olduğu (HR 0.58, %95 CI 0.38-0.89, p=.012) ve bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.[171] Biz çalışmamızda CBR varlığı ile yokluğunu karşılaştırdık ve istatistiksel anlamlı fark olmadığını gördük. [23/111 (%20.7) vs. 20/117 (%17.1), p=484] Bu farklılığı CBR değerlendirilmesindeki farklılık ile

ilişkili olduğunu düşünmekteyiz ve ileriki zamanlarda klinik uygulamada standardize bir CBR değerlendirilmesinin nüks risk sınıflamasında bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz.

MSI durumu 264 hastada bakılamadığı için nüks üzerine etkisini değerlendirilemedi. Çalışmamızın en önemli eksiğinin bu durum olduğunu düşünmekteyiz.

Bu sonuçlar ışığında tümör obstruksiyonu, perforasyonu, evre III hastalarda tümör depositi varlığı, tümörde lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığı, tümör T evresinin T4 olması, tümörün adenokarsinom BTS dışında subtip olması ve evre III hastalarda pozitif lenf nodu oranının yüksek olması multivariate analizlerde nüks için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.(Tablo.11)

Tablo.11 Nüks için bağımsız risk faktörleri ve risk oranları

Nüks risk faktörleri	Risk oranları (HR, %95 CI, p değeri)
Tümör obstruksiyonu	2.32 (%95 CI, 1.35-3.97, p.001)
Tümör perforasyonu	4.96 (%95 CI, 2.38-10.32, p<.001)
Evre III hastalarda tümör depositi	1.97 (%95 CI, 1.10-3.54, p.020)
Tümörün T4 evresi olması	1.98 (%95 CI, 1.46-3.41, p.004)
Lenfatik invazyon	2.54 (%95 CI 1.23-5.27, p.006)
Vasküler invazyon	2.87 (%95 CI, 1.61-5.1, p.001)
Perinöral invazyon	2.48 (%95 CI, 1.38-4.78, p.001)
Tümör subtipinin adenokarsinom BTS dışında olması	2.88 (%95 CI, 1.6-5.17, p.001)
Evre III hastalarda pozitif lenf nodu oranı	1.048 (%95 CI, 1.032-1.065), p<.001)

D-Tedavi Öyküsü ve Kullanılan Rejimler

Evre II ve evre III kolon kanseri tedavilerinde daha önce de bahsedildiği üzere tümör içeren kolon segmentinin geniş sınırlarla, lenfatik drenajı ile rezeksiyonu standart tedavidir ve kür için en iyi şansı sunar.

Tüm lokorejyonal KRK'lerin %30-50'si nüks eder ve hastalar bu nedenle ölür.[3, 5] Rezeksiyon sonrası relaps riski azaltmak için klinikopatolojik özellikler ve MMR durumunu belirten moleküler belirteçlerin bütünleştirilmesi ile yapılacak risk sınıflamasına göre adjuvan tedavi kararı verilir.[8] Evre II kolon kanseri hastaları yüksek, orta ve düşük risk grubu olmak üzere üçe ayrılır ve yüksek ve orta risk grupları için adjuvan kemoterapi önerilir. Yüksek ve orta riskli evre II kolon kanseri hastaları için De Gramont rejimi (Lökoverin/5-FU) etkinliği gösterilen tek rejimdir. Adjuvan tedaviye oksaliplatin eklenmesinin, majör risk faktörü içeren ya da birden fazla minör risk faktörüne sahip evre II hastalığı olan vakalarda da MOSAIC çalışmasında sağkalımda yararı gösterilmemiştir fakat panel üyeleri tarafından oksaliplatin eklenebileceği belirtilmiştir.[128] Bizim çalışmamızda evre II kolon kanseri olan hastaların %82.6'sı adjuvan kemoterapi alırken, evre III hastaların %98.9'u almıştır. Evre II kolon kanseri hastalarının %76.6'si fluopirimidin ve oksaliplatin kombinasyonu(% 47.8'i Xelox ve %28.9'u Folfox) ve %23.3'ü yalnız kapesitabin almıştır. Evre III kolon kanseri olan hastaları %92.7'si fluopirimidin ve oksaliplatin kombinasyonu (%55.4'ü Xelox ve %36.9'u Folfox) ve %7.3'ü yalnız kapesitabin rejimi almıştır. Evre III kolon kanseri olup kapesitabin verilme nedeni bu hastaların ortalama tanı yaşlarının $79 \pm 6,2$ olup ilaç toksisitesinden kaçınılmasıdır. Evre III kolon kanseri hastalarında Xelox alan ve Folfox alan hastalar karşılaştırıldığında nüks açısından fark olmadığı görüldü.(Xelox vs Folfox, 25/95 vs 22/64, $p=.275$) Evre II kolon kanseri hastalarında yalnızca kapesitabin alan hastalar ile kapesitabin ile oksaliplatin kombinasyon tedavisinin nüks üzerine etkisi değerlendirildiğinde fark saptanmadı. (Kapesitabin vs Xelox, 0/20 vs 3/43, $p=.545$)

Evre II hastalar için tedavi önerilmesi açısından çok önemli bir yere sahip olan MMR durumu kliniğimizde 2015-2019 yılları arasında standar patolojik inceleme olarak bakılmadığı için hastalarımıza tedavi önerilmiştir.

E-Ortalama Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım

Evre II 120 hastada 5 (%4.2) nüks görülürken evre III 180 hastada 48(%26.7) nüks görüldü. Evre II ve III için toplam nüks oranı %17.4'tür. Nüks olan hastalarda lokalize(barsak duvarı, çevre doku ve bölgesel lenf nodalarının içermektedir.) ve uzak metastaz nüksü açısından değerlendirdiğimizde 53 toplam nüksün 11'i(%20.7) lokalize ve 42'si(%79.3) uzak metastaz olduğu görüldü. Evre II için lokalize nüks oranı %80 iken evre III'te uzak metastaz oranı %85.4 idi. Evre II ve III hastaların nüks tiplerine göre değerlendirildiğinde evre III hastalarda uzak metastaz daha sık görülmektedir.(Evre II vs III için lokal/uzak metastaz nüksü, 4/1 vs 7/41 p=.005) Rekürrens paterni değerlendirilen bir çalışmada uzak metastaz %78, lokal rekürrens %18 ve ikisi birlikte %4 olarak saptanmıştır.[172] Evreye göre nüks paterninin değerlendirildiği bir çalışmada evre II kolon kanseri hastalarında lokalize nüks oranı %22.4 iken evre III'te bu oran %19.4 saptanmış.(p=.69) Bu farklılık yine hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

İsveç'te yapılan toplum bazlı kohort çalışmasında 2007-2012 tarihleri arasında radikal cerrahiye giden, neoadjuvan tedavi almamış, evre I-III 14,325 hastalarda rekürrens değerlendirilmiş. 5 yıllık rekürrens oranları evre I için %5, evre II için %12 ve evre III için %33 olarak belirtilmiştir.[173] Çalışmamızda hastalıksız sağkalıma baktığımızda; evre II için kümülatif hastalıksız sağkalım oranı % 95.3 idi. 1 yıllık hastalıksız sağkalım %99.1±1, 3 yıllık % 96.7±1.9, 5 yıllık %93.1±4 idi. Evre III için kümülatif hastalıksız sağkalım oranı %71.8 idi. 1 yıllık %97.6±1.2, 3 yıllık 77.4±3.6, 5 yıllık 68.8±4.4 idi. Bu verilerin dünya verileri ile benzer olduğunu gördük.

National Cancer Institute'nun sürveyans, epidemiyoloji, nihai sonuçlar programının(SEER) belirttiği 5 yıllık ortalama sağkalım lokalize tümörlerde %91, rejyonal tümörlerde %72 ve uzak metastazlı vakalarda %14'tür. Çalışmamızda evre II kolon kanseri için kümülatif sağkalım oranı %89.6 idi. 1 yıllık ortalama

sağkalım ($\%n \pm SS$) $\%96.1 \pm 1.9$, 3 yıllık 90.5 ± 3 ve 5 yıllık $\%89 \pm 3.3$ idi. Ortalama sağkalım süresi 87.8 ± 2.8 aydır. ($\%95$ CI, 82.3-93.3 ay) Evre III kolon kanseri için kümülatif sağkalım oranı $\%66.9$, 1 yıllık ortalama sağkalım 93.1 ± 1.9 , 3 yıllık $\%73.4 \pm 3.7$ ve 5 yıllık $\%60.2 \pm 4.5$ idi. Ortalama sağkalım süresi 66.8 ± 2.9 aydır. ($\%95$ CI, 60.9-72.7 ay) Evre II ve III birlikte ortalama sağkalım süresi 73.9 ± 2.3 aydır. ($\%95$ CI, 69.4-78.5 ay) Yine ortalama sağkalımın dünya verilerine benzer olduğunu gördük.



VI.Sonuçlar

Çalışmamız sonucunda tanı yaşı, cinsiyet, ailede kolon kanseri varlığı, sigara ve alkol kullanımı ve vücut kitle indeksinin nüks ile ilişkili olmadığı görüldü. Bu verilerin birçok çalışmada da nüks için birer risk faktörü olmadığını belirtilmiştir. Laboratuvar testlerinden sistemik inflamasyonu gösterdiğini düşündüğümüz yüksek nötrofil/lökosit, nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranının ve tanıda yüksek CEA düzeyinin nüks açısından bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı ve daha önce belirttiğimiz çalışmalar da verilerimizi desteklemekte idi. Patoloji parametrelerinden tümör obstruksiyonu ve perforasyonu, tümörde lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığı, tümör T evresinin T4 olması, tümörün adenokarsinom BTS dışında subtip olması, evre III hastalarda tümör depositi varlığı ve evre III hastalarda pozitif lenf nodu oranının yüksek olması multivariate analizlerde nüks için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Tartışmada belirttiğimiz çalışmalarla nüks risk oranları farklılıklar olsa da benzer olduğu saptandı. Bu farklılıkların çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki diğer bir eksiklik ise çoğu hastada MMR durumunun bilinmemesidir.

VII.Kaynaklar

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(1): p. 7-30.
2. American Cancer Society. *Survival Rates for Colorectal Cancer*. 2022; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
3. Sargent, D., et al., *Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials*. J Clin Oncol, 2009. **27**(6): p. 872-7.
4. Xynos, E., et al., *Clinical practice guidelines for the surgical management of colon cancer: a consensus statement of the Hellenic and Cypriot Colorectal Cancer Study Group by the HeSMO*. Ann Gastroenterol, 2016. **29**(1): p. 3-17.
5. Seo, S.I., et al., *Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients*. J Surg Oncol, 2013. **108**(1): p. 9-13.
6. Galandiuk, S., et al., *Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum*. Surg Gynecol Obstet, 1992. **174**(1): p. 27-32.
7. D'Angelica, M., et al., *Ninety-six five-year survivors after liver resection for metastatic colorectal cancer*. J Am Coll Surg, 1997. **185**(6): p. 554-9.
8. Roth, A.D., et al., *Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(21): p. 1635-46.
9. American Cancer Society. *Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer*. 2022; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı, *Türkiye Kanser İstatistikleri*, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Editor. 2021: Ankara.
11. Torre, L.A., et al., *Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2016. **25**(1): p. 16-27.
12. Welch, H.G. and D.J. Robertson, *Colorectal Cancer on the Decline--Why Screening Can't Explain It All*. N Engl J Med, 2016. **374**(17): p. 1605-7.
13. Lynch, H.T. and A. de la Chapelle, *Hereditary colorectal cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(10): p. 919-32.
14. Davis, D.M., et al., *Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer?* J Am Coll Surg, 2011. **213**(3): p. 352-61.
15. Bond, J.H., *Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps*. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(11): p. 3053-63.
16. Eaden, J.A., K.R. Abrams, and J.F. Mayberry, *The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis*. Gut, 2001. **48**(4): p. 526-35.
17. Giovannucci, E., et al., *Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States)*. Cancer Causes Control, 1996. **7**(2): p. 253-63.
18. Norat, T., et al., *Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(12): p. 906-16.
19. Trock, B., E. Lanza, and P. Greenwald, *Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence*. J Natl Cancer Inst, 1990. **82**(8): p. 650-61.
20. Chao, A., et al., *Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(23): p. 1888-96.
21. Burt, R. and D.W. Neklason, *Genetic testing for inherited colon cancer*. Gastroenterology, 2005. **128**(6): p. 1696-716.
22. Samad, A.K., et al., *A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer*. Colorectal Dis, 2005. **7**(3): p. 204-13.

23. Chan, A.T. and E.L. Giovannucci, *Primary prevention of colorectal cancer*. Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2029-2043.e10.
24. Bingham, S.A., et al., *Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study*. Lancet, 2003. **361**(9368): p. 1496-501.
25. Kirkegaard, H., et al., *Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study*. Bmj, 2010. **341**: p. c5504.
26. Rothwell, P.M., et al., *Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials*. Lancet, 2011. **377**(9759): p. 31-41.
27. Rothwell, P.M., et al., *Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials*. Lancet, 2010. **376**(9754): p. 1741-50.
28. Cook, N.R., et al., *Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial*. Ann Intern Med, 2013. **159**(2): p. 77-85.
29. Burn, J., et al., *Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial*. Lancet, 2011. **378**(9809): p. 2081-7.
30. Bertagnolli, M.M., et al., *Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 873-84.
31. Giardiello, F.M., et al., *Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis*. N Engl J Med, 1993. **328**(18): p. 1313-6.
32. Force, U.P.S.T., *Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. Annals of internal medicine, 2007. **146**(5): p. 361-364.
33. Pedersen, T.R., et al., *Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study*. Archives of internal medicine, 1996. **156**(18): p. 2085-2092.
34. Sacks, F.M., et al., *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. New England Journal of Medicine, 1996. **335**(14): p. 1001-1009.
35. Singh, H., et al., *Long-term use of statins and risk of colorectal cancer: a population-based study*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2009. **104**(12): p. 3015-3023.
36. Coogan, P.F., J. Smith, and L. Rosenberg, *Statin use and risk of colorectal cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(1): p. 32-40.
37. Chlebowski, R.T., et al., *Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(10): p. 991-1004.
38. Colditz, G.A., et al., *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women*. New England Journal of Medicine, 1995. **332**(24): p. 1589-1593.
39. Winawer, S.J., et al., *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy*. New England Journal of Medicine, 1993. **329**(27): p. 1977-1981.
40. Fedewa, S.A., et al., *Colorectal cancer screening initiation after age 50 years in an organized program*. American journal of preventive medicine, 2017. **53**(3): p. 335-344.
41. Cairns, S.R., et al., *Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002)*. Gut, 2010. **59**(5): p. 666-689.
42. Imperiale, T.F. and D.F. Ransohoff, *Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review*. Ann Intern Med, 2012. **156**(10): p. 703-9.
43. Stoffel, E.M., et al., *Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines*. J Clin Oncol, 2015. **33**(2): p. 209-17.
44. Rex, D.K., et al., *American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(3): p. 739-50.

45. Leddin, D.J., et al., *Canadian Association of Gastroenterology position statement on screening individuals at average risk for developing colorectal cancer: 2010*. Can J Gastroenterol, 2010. **24**(12): p. 705-14.
46. Allison, J.E., et al., *Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(19): p. 1462-70.
47. van Rossum, L.G., et al., *Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population*. Gastroenterology, 2008. **135**(1): p. 82-90.
48. Bretthauer, M., et al., *Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Internal Medicine, 2016. **176**(7): p. 894-902.
49. Duffy, M.J., et al., *Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines*. European Journal of Cancer, 2003. **39**(6): p. 718-727.
50. Locker, G.Y., et al., *ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(33): p. 5313-5327.
51. Konishi, T., et al., *Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome*. JAMA oncology, 2018. **4**(3): p. 309-315.
52. Sobin, L.H., et al., *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. 2010, Chichester ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
53. Compton, C.C., et al., *Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(7): p. 979-94.
54. Brierley, J.D. and C. Union for International Cancer, *TNM classification of malignant tumours*. Eighth edition. ed. 2017, Chichester, England: Wiley Blackwell.
55. Bosman, F.T., et al., *WHO classification of tumours of the digestive system*. 2010: World Health Organization.
56. Washington, M.K., et al., *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2009. **133**(10): p. 1539-1551.
57. Lugli, A., et al., *Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016*. Modern Pathology, 2017. **30**(9): p. 1299-1311.
58. Birbeck, K.F., et al., *Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery*. Ann Surg, 2002. **235**(4): p. 449-57.
59. Zhang, M.R., et al., *Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis*. Oncotarget, 2016. **7**(45): p. 72898-72907.
60. Lo, D.S., et al., *Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer*. Cancer, 2008. **112**(1): p. 50-4.
61. Ueno, H., et al., *Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging*. Am J Clin Pathol, 2007. **127**(2): p. 287-94.
62. Fujita, S., et al., *Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection*. J Surg Oncol, 2003. **84**(3): p. 127-31.
63. Liebig, C., et al., *Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(31): p. 5131-7.
64. Quah, H.M., et al., *Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy*. Dis Colon Rectum, 2008. **51**(5): p. 503-7.
65. Lee, V.W.K. and K.F. Chan, *Tumor budding and poorly-differentiated cluster in prognostication in Stage II colon cancer*. Pathol Res Pract, 2018. **214**(3): p. 402-407.
66. Fenlon, H.M., et al., *A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps*. N Engl J Med, 1999. **341**(20): p. 1496-503.
67. van der Geest, L.G.M., et al., *Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases*. Clinical & Experimental Metastasis, 2015. **32**(5): p. 457-465.
68. Horton, K.M., R.A. Abrams, and E.K. Fishman, *Spiral CT of Colon Cancer: Imaging Features and Role in Management*. RadioGraphics, 2000. **20**(2): p. 419-430.

69. Nerad, E., et al., *Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. American Journal of Roentgenology, 2016. **207**(5): p. 984-995.
70. Koh, J.-L., et al., *Evaluation of Preoperative Computed Tomography in Estimating Peritoneal Cancer Index in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis*. Annals of Surgical Oncology, 2009. **16**(2): p. 327-333.
71. Bipat, S., et al., *Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis*. Radiology, 2005. **237**(1): p. 123-31.
72. Bluemke, D.A., et al., *Detection of hepatic lesions in candidates for surgery: comparison of ferumoxides-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **175**(6): p. 1653-8.
73. Oudkerk, M., et al., *Characterization of liver lesions with mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging: multicenter study comparing MR and dual-phase spiral CT*. Radiology, 2002. **223**(2): p. 517-24.
74. Furukawa, H., et al., *Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer*. Gut, 2006. **55**(7): p. 1007-11.
75. Nahas, C.S., et al., *Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(3): p. 704-11.
76. Whiteford, M.H., et al., *Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum*. Dis Colon Rectum, 2000. **43**(6): p. 759-67; discussion 767-70.
77. Flamen, P., et al., *Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET)*. Eur J Cancer, 2001. **37**(7): p. 862-9.
78. Yu, J. and S. Zhong, *Intraoperative ultrasound for hepatic neoplasm during surgery*. Chin Med Sci J, 1999. **14**(3): p. 170-3.
79. Staren, E.D., et al., *Intraoperative ultrasound in the management of liver neoplasms*. Am Surg, 1997. **63**(7): p. 591-6; discussion 596-7.
80. Kane, R.A., et al., *The impact of intraoperative ultrasonography on surgery for liver neoplasms*. J Ultrasound Med, 1994. **13**(1): p. 1-6.
81. Vogelstein, B., et al., *Genetic alterations during colorectal-tumor development*. N Engl J Med, 1988. **319**(9): p. 525-32.
82. Mendelsohn, J. and J. Baselga, *Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(14): p. 2787-99.
83. Yarden, Y. and M.X. Sliwkowski, *Untangling the ErbB signalling network*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001. **2**(2): p. 127-37.
84. Capdevila, J., et al., *Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer treatment*. Cancer Treat Rev, 2009. **35**(4): p. 354-63.
85. Spano, J.P., et al., *Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival*. Ann Oncol, 2005. **16**(1): p. 102-8.
86. Hynes, N.E. and H.A. Lane, *ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors*. Nat Rev Cancer, 2005. **5**(5): p. 341-54.
87. Weinberg, R., *The Biology of Cancer*. 2006, New York: Garland Science.
88. Ionov, Y., et al., *Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis*. Nature, 1993. **363**(6429): p. 558-61.
89. Abdel-Rahman, W.M., J.P. Mecklin, and P. Peltomäki, *The genetics of HNPCC: application to diagnosis and screening*. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. **58**(3): p. 208-20.
90. Geiersbach, K.B. and W.S. Samowitz, *Microsatellite instability and colorectal cancer*. Arch Pathol Lab Med, 2011. **135**(10): p. 1269-77.
91. Koopman, M., et al., *Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer*. Br J Cancer, 2009. **100**(2): p. 266-73.

92. Dietmaier, W., et al., *Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression*. Cancer Res, 1997. **57**(21): p. 4749-56.
93. Vilar, E. and S.B. Gruber, *Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence*. Nat Rev Clin Oncol, 2010. **7**(3): p. 153-62.
94. Mead, L.J., et al., *Microsatellite instability markers for identifying early-onset colorectal cancers caused by germ-line mutations in DNA mismatch repair genes*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(10): p. 2865-9.
95. Lynch, H.T., et al., *Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications*. Clin Genet, 2009. **76**(1): p. 1-18.
96. Grosse, S.D., et al., *The cost-effectiveness of routine testing for Lynch syndrome in newly diagnosed patients with colorectal cancer in the United States: corrected estimates*. Genet Med, 2015. **17**(6): p. 510-1.
97. Lao, V.V. and W.M. Grady, *Epigenetics and colorectal cancer*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **8**(12): p. 686-700.
98. Shen, L., et al., *Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(47): p. 18654-9.
99. Ogino, S. and A. Goel, *Molecular classification and correlates in colorectal cancer*. J Mol Diagn, 2008. **10**(1): p. 13-27.
100. Hawkins, N., et al., *CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability*. Gastroenterology, 2002. **122**(5): p. 1376-87.
101. Itzkowitz, S.H., et al., *Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(1): p. 111-7.
102. Roepman, P., et al., *Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition*. Int J Cancer, 2014. **134**(3): p. 552-62.
103. Budinska, E., et al., *Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer*. J Pathol, 2013. **231**(1): p. 63-76.
104. Schlicker, A., et al., *Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response to targeted treatment in colorectal cell lines*. BMC Med Genomics, 2012. **5**: p. 66.
105. Sadanandam, A., et al., *A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy*. Nat Med, 2013. **19**(5): p. 619-25.
106. De Sousa, E.M.F., et al., *Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions*. Nat Med, 2013. **19**(5): p. 614-8.
107. Marisa, L., et al., *Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value*. PLoS Med, 2013. **10**(5): p. e1001453.
108. Isella, C., et al., *Stromal contribution to the colorectal cancer transcriptome*. Nat Genet, 2015. **47**(4): p. 312-9.
109. Aarons, C.B., S. Shanmugan, and J.I. Bleier, *Management of malignant colon polyps: current status and controversies*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(43): p. 16178-83.
110. Haggitt, R.C., et al., *Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy*. Gastroenterology, 1985. **89**(2): p. 328-336.
111. Backes, Y., et al., *Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas*. Gastroenterology, 2018. **154**(6): p. 1647-1659.
112. Bujanda, L., et al., *Malignant colorectal polyps*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(25): p. 3103-11.
113. Jamison, R.L., et al., *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients*. Arch Surg, 1997. **132**(5): p. 505-10; discussion 511.
114. Pietra, N., et al., *Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study*. Dis Colon Rectum, 1998. **41**(9): p. 1127-33.

115. Rodríguez-Moranta, F., et al., *Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial*. J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 386-93.
116. Secco, G.B., et al., *Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial*. Eur J Surg Oncol, 2002. **28**(4): p. 418-23.
117. Guyot, F., et al., *Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer*. Ann Oncol, 2005. **16**(5): p. 756-61.
118. Benson, A.B., et al., *Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2021. **19**(3): p. 329-359.
119. Kahi, C.J., et al., *Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. Gastroenterology, 2016. **150**(3): p. 758-768.e11.
120. Desch, C.E., et al., *Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline*. J Clin Oncol, 2005. **23**(33): p. 8512-9.
121. Pfister, D.G., A.B. Benson, 3rd, and M.R. Somerfield, *Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2375-82.
122. Patel, K., et al., *The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review*. J Nucl Med, 2013. **54**(9): p. 1518-27.
123. Wells, K.O., et al., *Omission of Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Increased Mortality in Patients With T3N0 Colon Cancer With Inadequate Lymph Node Harvest*. Dis Colon Rectum, 2017. **60**(1): p. 15-21.
124. Ribic, C.M., 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**(3): p. 247-57.
125. Gray, R., et al., *Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study*. Lancet, 2007. **370**(9604): p. 2020-9.
126. Hutchins, G., et al., *Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(10): p. 1261-70.
127. Tournigand, C., et al., *Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial*. J Clin Oncol, 2012. **30**(27): p. 3353-60.
128. André, T., et al., *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial*. J Clin Oncol, 2009. **27**(19): p. 3109-16.
129. Iveson, T., et al., *Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC)*. 2019, American Society of Clinical Oncology.
130. Kuebler, J.P., et al., *Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07*. J Clin Oncol, 2007. **25**(16): p. 2198-204.
131. Haller, D.G., et al., *Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(11): p. 1465-71.
132. Van Cutsem, E., et al., *Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3*. J Clin Oncol, 2009. **27**(19): p. 3117-25.
133. Alberts, S.R., et al., *Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial*. Jama, 2012. **307**(13): p. 1383-93.

134. Taieb, J., et al., *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(8): p. 862-73.
135. Allegra, C.J., et al., *Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(1): p. 11-6.
136. de Gramont, A., et al., *Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(12): p. 1225-33.
137. Grothey, A., et al., *Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(13): p. 1177-1188.
138. Howell, D., et al., *Models of care for post-treatment follow-up of adult cancer survivors: a systematic review and quality appraisal of the evidence*. *J Cancer Surviv*, 2012. **6**(4): p. 359-71.
139. Dong, Y., et al., *Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies*. *Biosci Rep*, 2017. **37**(6).
140. Yuhara, H., et al., *Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?* *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(11): p. 1911-21; quiz 1922.
141. Dinicola, S., et al., *Nicotine increases survival in human colon cancer cells treated with chemotherapeutic drugs*. *Toxicol In Vitro*, 2013. **27**(8): p. 2256-63.
142. Lee, C.S., et al., *Visceral Adiposity is a Risk Factor for Poor Prognosis in Colorectal Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy*. *J Gastrointest Cancer*, 2015. **46**(3): p. 243-50.
143. Gerards, M.C., et al., *Impact of hyperglycemia on the efficacy of chemotherapy-A systematic review of preclinical studies*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. **113**: p. 235-241.
144. Ding, P.Q., et al., *Obesity and Its Impact on Outcomes in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy*. *Clin Colorectal Cancer*, 2020. **19**(3): p. 209-218.
145. Croese, A., et al., *The effect of smoking, obesity and diabetes on recurrence-free and overall survival in patients with stage III colon cancer receiving adjuvant chemotherapy*. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2021. **4**(3): p. e1346.
146. Walter, V., et al., *Alcohol consumption and survival of colorectal cancer patients: a population-based study from Germany*. *Am J Clin Nutr*, 2016. **103**(6): p. 1497-506.
147. Park, Y., et al., *Association of Family History With Cancer Recurrence, Survival, and the Incidence of Colorectal Adenoma in Patients With Colorectal Cancer*. *J Cancer Prev*, 2019. **24**(1): p. 1-10.
148. Tuomisto, A.E., M.J. Mäkinen, and J.P. Väyrynen, *Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance*. *World J Gastroenterol*, 2019. **25**(31): p. 4383-4404.
149. Park, J.H., et al., *Colorectal Cancer, Systemic Inflammation, and Outcome: Staging the Tumor and Staging the Host*. *Ann Surg*, 2016. **263**(2): p. 326-36.
150. McMillan, D.C., *The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer*. *Cancer Treat Rev*, 2013. **39**(5): p. 534-40.
151. Qiu, M.Z., et al., *Incidence of anemia, leukocytosis, and thrombocytosis in patients with solid tumors in China*. *Tumour Biol*, 2010. **31**(6): p. 633-41.
152. Qiu, M.Z., et al., *Impact of pretreatment hematologic profile on survival of colorectal cancer patients*. *Tumour Biol*, 2010. **31**(4): p. 255-60.
153. Mazaki, J., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic factor for colon cancer: a propensity score analysis*. *BMC Cancer*, 2020. **20**(1): p. 922.
154. Tan, D., et al., *Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis*. *International Journal of Surgery*, 2018. **55**: p. 128-138.
155. Li, J.Y., et al., *Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. **15**(23): p. 10501-4.
156. Bessman, J.D., L.J. Williams, and P.R. Gilmer, Jr., *Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles*. *Am J Clin Pathol*, 1981. **76**(3): p. 289-93.

157. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. N Engl J Med, 1999. **340**(6): p. 448-54.
158. Willett, C., et al., *Obstructive and perforative colonic carcinoma: patterns of failure*. J Clin Oncol, 1985. **3**(3): p. 379-84.
159. Biondo, S., et al., *Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors*. Tech Coloproctol, 2019. **23**(12): p. 1141-1161.
160. Yang, K.M., et al., *Oncologic outcome of colon cancer with perforation and obstruction*. BMC Gastroenterol, 2022. **22**(1): p. 247.
161. Yahagi, M., et al., *The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis*. J Gastrointest Surg, 2016. **20**(3): p. 648-55.
162. Saha, S., et al., *Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base*. Am J Surg, 2015. **209**(3): p. 570-4.
163. Argilés, G., et al., *Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2020. **31**(10): p. 1291-1305.
164. Wang, X., et al., *Oncological and prognostic impact of lymphovascular invasion in Colorectal Cancer patients*. Int J Med Sci, 2021. **18**(7): p. 1721-1729.
165. Liska, D., et al., *Incidence, Patterns, and Predictors of Locoregional Recurrence in Colon Cancer*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(4): p. 1093-1099.
166. Osterman, E., et al., *Accurate population-based model for individual prediction of colon cancer recurrence*. Acta Oncol, 2021. **60**(10): p. 1241-1249.
167. Landau, M.A., et al., *Histopathological Predictors of Recurrence in Stage III Colon Cancer: Reappraisal of Tumor Deposits and Tumor Budding Using AJCC8 Criteria*. Int J Surg Pathol, 2019. **27**(2): p. 147-158.
168. Li, C., et al., *Prognosis of three histological subtypes of colorectal adenocarcinoma: A retrospective analysis of 8005 Chinese patients*. Cancer Med, 2019. **8**(7): p. 3411-3419.
169. Sabbagh, C., et al., *A lymph node ratio of 10% is predictive of survival in stage III colon cancer: a French regional study*. Int Surg, 2014. **99**(4): p. 344-53.
170. Koelzer, V.H., I. Zlobec, and A. Lugli, *Tumor budding in colorectal cancer—ready for diagnostic practice?* Human Pathology, 2016. **47**(1): p. 4-19.
171. Zhao, M., et al., *The Crohn's-like lymphoid reaction density: a new artificial intelligence quantified prognostic immune index in colon cancer*. Cancer Immunol Immunother, 2022. **71**(5): p. 1221-1231.
172. Hara, P.D., et al., *Follow-up of colorectal cancer and patterns of recurrence*. Clinical Radiology, 2021. **76**(12): p. 908-915.
173. Osterman, E. and B. Glimelius, *Recurrence Risk After Up-to-Date Colon Cancer Staging, Surgery, and Pathology: Analysis of the Entire Swedish Population*. Dis Colon Rectum, 2018. **61**(9): p. 1016-1025.



**İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**



Sayın Gönüllü,

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu sizi **“Erken Evre Kolon Kanseri Hastalarında Antropometrik , Laboratuvar ve Patolojik Verilerin Değerlendirilmesi”** adlı araştırmamıza davet etmek için hazırlanmıştır. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağımız bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Evre II kolon kanseri olan hastalar belli kriterlere göre risk sınıflarına ayrılmaktadır. Bu sınıflama sonucunda bazı hasta grupları operasyon sonrasında kemoterapi almakta iken bazıları ilaçsız takip edilmektedir. Tedavi almadan takip edilecek hastalarda hastalık tekrarlarının önlenmesi ve tedavi alacak hastalarda ise tedavi ilişkili yan etkileri azaltabilmek amacıyla bu çalışma planlanmaktadır.

Araştırmamızda, onkoloji polikliniğimizde hastalığınızın tanısı ve takibi için yapılmış olan laboratuvar , patolojik veriler ve tanı anındaki boy ve kilo değerleriniz kullanılacaktır.

Araştırma kapsamında herhangi bir maddi yükümlülüğünüz olmayacaktır. Araştırma ile bağlantılı olarak hastalığınızın tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz ya da sonradan vazgeçmeniz halinde tedavinizde herhangi bir değişiklik ya da aksaklık olmayacaktır. Kişisel bilgileriniz (ad soyad vs) hiçbir yerde yayınlanmayacaktır.

Araştırma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doktor Süleyman Karakeçi ile 05327444821 numaralı telefondan 24 saat bağlantı kurabilirsiniz.

Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu bilgiler ışığında **“Erken Evre Kolon Kanseri Hastalarında Antropometrik , Laboratuvar ve Patolojik Verilerin Değerlendirilmesi”** adlı araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı

İmza

Tarih

Araştırmacının Adı Soyadı

İmza

Tarih