

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI (NLR), TROMBOSİT /
LENFOSİT ORANI (PLR) ve ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ'NİN
(MPV) ADJUVAN TEDAVİ ALAN KOLOREKTAL KARSİNOM'LU
HASTALARIN ERKEN TANISINDA VE PROGNOZUNDA
BİYOBELİRTEÇ OLARAK KULLANIMI**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. ABDULLAH MURAT BUYRUK

İZMİR-2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI (NLR), TROMBOSİT /
LENFOSİT ORANI (PLR) ve ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ'NİN
(MPV) ADJUVAN TEDAVİ ALAN KOLOREKTAL KARSİNOM'LU
HASTALARIN ERKEN TANISINDA VE PROGNOZUNDA
BİYOBELİRTEÇ OLARAK KULLANIMI**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. ABDULLAH MURAT BUYRUK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. IŞIL SOMALI

İÇİNDEKİLER

TABLolar	III
KISALTMALAR	IV
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolorektal Kanser	3
2.1.1. Epidemiyoloji.	3
2.1.2. Kolorektal Kanser Etiyolojisi ve risk faktörleri	4
2.1.3. Kolorektal kanserde tarama	8
2.1.4. Kolorektal kanser tanı ve evreleme	10
2.1.5. Kolorektal kanserde Prognoz	12
2.1.6. Kolorektal kanser Tedavi	13
2.2. MPV,NLR VE PLR'nin klinik kullanımı	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. SONUÇLAR	22
5. TARTIŞMA	31
6. KAYNAKLAR	35

TABLolar:

Tablo-1 Kolorektal kanser TNM sınıflaması.	11
Tablo-2 Tanımlayıcı istatistikler	23
Tablo-3 tanımlayıcı istatistikler.....	24
Tablo-4 nüks dağılımı	25
Tablo-5 mutasyon analizi.....	25
Tablo-6 PLT-PLR-NLR-MPV-MCV-MHCH-CEA değerlerinin pre-op ve post-op karşılaştırması	26
Tablo-7 Nüks olan grupta pre-op ve post-op ölçüm değerlerinin karşılaştırması	27
Tablo-8 Nüks olan grupta post-op ve nüks anındaki ölçüm değerlerinin karşılaştırması.....	28
Tablo-9 Nüks olmayan grupta pre-op ve post-op ölçüm değerlerinin karşılaştırması	28
Tablo-10 Nüks olan ve olmayan gruplarda pre-op ölçüm değerlerinin karşılaştırması.....	29
Tablo-11 Evrelere göre pre-op ölçüm değerlerinin karşılaştırması	30

KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMA	AÇIKLAMA
CEA	carcinoembryonic antigen
CA 19-9	carbohydrate antigen 19-9
AFP	α -fetoprotein
NLR	Neutrophil lymphocyte ratio
PLR	Neutrophil platelet ratio
MPV	mean platelet volume
MCV	mean corpuscular volume
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
KRK	Kolorektal kanser
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
WHO	World Health Organization
SEER	Survey of Epidemiology and End Results
HNPCC	Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma
FAP	Familial Adenomatous Polyposis
FIT	Fecal immunochemical test
DM	Diabetes mellitus
ÜK	ülseratif kolit
IGF-1	Insulin-like growth faktor- 1
IGFBP-3	IGF binding protein-3
PPAF	Peroksizomal proliferatif- aktive edici faktor
DCBE	double-contrast barium enema
FSIG	Flexible sigmoidoscopy
GFOBT	guaiac-based fecal occult blood test
sDNA	stool DNA
CTC	Computed tomographic colonography
ACR	American College of Radiology
ACS	American Cancer Society
APACHE 2	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
GSK	genel sağkalım
HSK	hastalıksız sağkalım
PSK	progresyonsuz sağkalım
5-FU	5-fluorourasil

Uracil/tegafur	Uracil/tegafur
CRM	circumferential radial sınırlar
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
MOSAIC	Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU/LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer
USMSTF	US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer
KT	Kemoterapi
KRT	Kemoradyoterapi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında her aşamada desteğini esirgemeyen, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Işıl Somalı'ya; çalışmam sırasında istatistik hesaplamalarında destek olan sayın Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a;
Birlikte uyum içerisinde çalıştığım Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu'na;
Beni bugünlere getiren başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme;
Her mutlulukta ve zorlukta yanımda olan sevgili eşim Meral Buyruk'a
Sonsuz teşekkürler,

Dr. Abdullah Murat Buyruk

Ağustos 2015

ÖZET

NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI (NLR), TROMBOSİT / LENFOSİT ORANI (PLR) ve ORTALAMA TROMBOSİT HACMI'NİN (MPV) KOLOREKTAL KARSİNOM'LU HASTALARIN ERKEN TANISINDA VE PROGNOZUNDA KULLANIMI

Dr. Abdullah Murat Buyruk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı / İZMİR 35340

murat_buyruk@hotmail.com

Kolorektal kanser (KRK), yetişkinlerde gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olup tüm dünyada kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Bu çalışmada nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV)'nin KRK tanısı alan hastalarda erken tanıda ve postoperatif nüks izleminde biyomarker olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde 2005-2015 yılları arasında KRK tanısı alan 1020 hastanın hasta dosyaları tarandı. Verilerine ulaşılabilen çalışma için uygun koşulları sağlayan, erken evredeki 188 hastanın demografik, laboratuvar ve histopatolojik verileri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubumuzun tümör rezeksiyonu öncesi değerlendirmede NLR ort:3.15±2.6, PLR:163.05±84.07, MPV ort:8.19±1.17 fl ölçüldü.

Çalışmada hastalar nüks pozitif ve nüks negatif olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların 25'inde (%13,3) izlemde nüks görüldü. Nüks pozitif grupta nüks negatif gruba göre tümör rezeksiyonu öncesi dönemde NLR daha yüksek izlendi. Nüks negatif grupta tümör rezeksiyonu sonrasında MPV'de anlamlı azalma izlenirken; nüks pozitif hastalarda tümör rezeksiyonu sonrası NLR, PLR veya MPV'de anlamlı azalma görülmeydi. Nüks izlenen hastalarda, primer tümör rezeksiyonu sonrası takipte nüks anında NLR, PLR ve MPV'de anlamlı artış olmadı. Hastalık evrelerine göre değerlendirmede, evre 3 hastalarda evre 2 ye göre MPV değerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç olarak bu çalışma, NLR, MPV ve PLR nin KRK taramasında ve tümör rezeksiyonu sonrası takipte prognostik faktör olarak kullanılabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: kolorektal kanser, ortalama trombosit hacmi, trombosit/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, biyomarker

ABSTRACT NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO, AND MEAN PLATELET VOLUME AS POTENTIAL BIOMARKERS FOR EARLY DETECTION AND MONITORING OF COLORECTAL ADENOCARCINOMA

Dr. Abdullah Murat Buyruk

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

İnciraltı / İZMİR 35340 murat_buyruk@hotmail.com

Colorectal carcinoma (CRC) is the most common cancer diagnosed in the gastrointestinal system and it's second among all deaths due to cancer in the world after lung cancer.

In this study, we are aim to investigate the availability of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), mean platelet volume (MPV) of the CRC early diagnosis and postoperative recurrence monitoring in patients with diagnosed CRC as biomarkers.

1020 patients with diagnosed CRC files between 2005-2015 in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine were screened. 188 patients of in the early stages with Providing appropriate conditions for study and accessible data; demographic, laboratory and histological data were recorded.

Before tumor resection in our group of patients included in the study assessment NLR mean 3.15 ± 2.6 , PL: 163.05 ± 84.07 , MPV mean: 8.19 ± 1.17 fl were measured.

In this study, patients were divided into 2 groups recurrent positive and recurrent negative. In 25 patients (13.3%) recurrence was observed. Before the tumor resection NLR was higher in recurrent positive group than recurrent negative group. In recurrent negative group were observed in a significant decrease in MPV after tumor resection and in recurrent positive group NLR, PLR or MPV didn't significantly reduce after tumor resection. In recurrent positive group; NLR, PLR and MPV didn't significantly increase on time recurrence when resection of the primary tumor follow-up. According to the assessment disease stage, the higher MPV values in stage 3 than stage 2 were statistically significant.

As a result this study shows NLR, PLR MPV could be used as a prognostic factor for screening and follow up prognostic tumor resection in CRC.

Key words: colorectal cancer, mean platelet volume, platelet / lymphocyte ratio, neutrophil / lymphocyte ratio, biomarker

GİRİŞ

Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon kolorektal kanser (KRK) tanısı konulurken, 500.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir (1). Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2007-2008 yıllarında on iki ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7,8 ile kadınlarda üçüncü ve % 7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır (2).

Kolon tümörleri yavaş büyür ve semptomatik hale geldiklerinde genellikle hastalık ileri evreye varmış durumdadır (3,4). KRK’deki prognoz tanı anındaki evreyle yakından ilişkilidir. KRK tanısı hastaların sadece % 40’ında erken evrede (lokalize hastalık evresi) konulmaktadır. Bilinen uzak metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %10’dur (5,6). Bu nedenle semptomsuz hastada kanser tanınabilmelidir, bunun için de toplumu bilgilendirmek ve tarama programları uygulamak gereklidir. Tarama sonucu prekanseröz lezyonu veya erken evre tümörü saptama olasılığı fazladır.

KRK’de küratif rezeksiyon sonrası birincil hedef iyileştirilebilir tümör nüksü veya ikinci primer tümörün tespit edilmesidir. KRK’de tanıda ve takipte carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), α -fetoprotein (AFP), tumor specific growth factor gibi çok sayıda biyomarker kullanılmaktadır(7). Ancak mevcut biyomarkerların tanı, prognoz ve surveyans noktasında kullanımı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Nötrofillerin lenfositlere oranı (NLR) ve trombositlerin lenfositlere oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) parametreleri ayrıntılı bir tam kan sayımıyla kolayca elde edilebilen sistemik inflamatuvar yanıtın basit belirteçleridir.

MPV, trombosit sayısı ve aktivitesi hakkında bilgi veren bir parametredir ve sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı durumlarda değişkenlik göstermektedir(8). Güncel çalışmalarda MPV yüksekliği ile mide kanseri, pankreas kanseri, akciğer kanseri, endometrium kanseri ve hepatoselüler karsinom gibi solid tümörler arasında prognoz açısından ilişkili bulunmuştur.

Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt; nötrofil sayısında artış yani nötrofili ve buna eşlik eden relatif lenfosit sayısında bir düşüş yani lenfopeni

şeklindedir. Bundan dolayı bu iki alt grubun birbirine(nötrofil/lenfosit) oranının basit inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir. NLR yüksekliğinde, akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir. Metastatik mide kanseri nedeni ile takip edilen hastalarda pre-operatif dönemde bakılan NLR'nin prognoz ile ilişkisi incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.(9,10) Metastatik meme kanseri olan hastalarda ise NLR'nin prognostik faktör olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır (9,10).

PLR inflamasyon belirteci olarak kabul edilen bir diğer parametredir. Meme ve epitelyal over kanseri için prognostik bir faktörü olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (11).

NLR, PLR ve MPV'nin kolorektal kanser tanı ve takibinde prognostik faktör olarak kullanılabilirliği ile ilgili henüz yeterli araştırma yapılmamıştır. Bu çalışma ile NLR, PLR, MPV'nin kolorektal kanser tanısı alan hastalarda erken tanı ve postoperatif nüks izleminde biyomarker olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSER

2.1.1.EPİDEMİYOLOJİ

Kolorektal kanserler (KRK), Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve diğer Batı'lı ülkelerde, kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. ABD'de, hem erkeklerde (prostat ve akciğer kanserinden sonra) hem de kadınlarda (meme ve akciğer kanserinden sonra) yeni gelişen ve ölüme yol açan kanserler arasında 3. sırada yer almaktadır (12-14). 2007 yılında, ABD'de 112.340 yeni kolon kanseri ve 41.420 yeni rektum kanseri olgusu saptanmış ve 52.180 bireyin de KRK nedeniyle öleceği öngörülmüştür (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) global kanser oranlarını veren 2003 Nisan raporunda ise, her yıl dünya çapında 940.000'den fazla yeni gelişen KRK olgusu ve KRK'e bağlı yaklaşık 500.00 ölüm olgusu rapor edilmiştir (15). ABD'de doğan bir bireyde ömür boyu KRK gelişme riski ortalama %5 civarındadır (13). KRK gelişme riski, yaşla birlikte artmaktadır ve olguların %90'ı 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. En sık rastlandığı yaş grubu 6. ve 7. dekadlardır. ABD'de KRK, 75 yaş üzerindeki bireylerde en sık rastlanan kanser tipidir (16). Görülme sıklığı kadın ve erkekler arasında benzerdir.

ABD'de uygulanan Survey of Epidemiology and End Results (SEER) programı, KRK ile ilgili insidans, mortalite ve sağkalım eğilimlerini belirlemeye yöneliktir (17). Bu programdan elde edilen verilere göre, KRK insidansı geçmiş 40 yıl boyunca nisbeten stabil kalmış, ancak son dekadda insidans (1975'te 100.000'de 59.5'dan, 2001'de 100.000'de 51.8'e) ve mortalitede (1975-1984 yılları arasında ortalama %0.5 yıllık azalmadan, 1984-2001 yılları arasında ortalama %1.9 yıllık azalmaya) bir azalma eğilimi gözlenmiştir. Bu sonuçlar, son dönemde etkin koruyucu tedbirlerin yaygın olarak kullanımına bağlanmıştır.

KRK gelişimi açısından düşük risk grubuna giren bireylerde sağ yerleşimli kolon kanserlerinin, yüksek risk grubuna giren bireylerde ise sol yerleşimli kolon kanserlerinin gelişimine yatkınlığın daha fazla olduğu da ileri sürülmüştür (18). KRK gelişimi açısından riskli ülkeler Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya, düşük riskli ülkeler ise Afrika, Asya ve Güney Amerika olarak belirlenmiştir (19). Avrupa ülkeleri arasında ise, Batı Avrupa'da risk daha yüksek iken Güney Avrupa ülkelerinde bu risk

daha düşük olarak bulunmuştur (9). Ayrıca, KRK gelişimi açısından kentsel yörelerin kırsal kesime göre daha yüksek riske sahip olduğu ifade edilmektedir (13,21).

KRK'lerin moleküler ve biyolojik karakteristiklerinin yoğun biçimde araştırılması sayesinde, son yıllarda kanser patogenezinin anlaşılmasında oldukça aydınlatıcı bilgiler elde edilmiştir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında uzun bir süreç sonucu gelişen KRK'ların daha erken evrelerde yakalanabilmeleri, bu tümörlerin hem tedavileri hem de prognozları açısından daha olumlu sonuçlar doğuracaktır.

2.1.2. KOLOREKTAL KANSER ETYOLOJİSİ ve RİSK FAKTORLERİ

KRK gelişiminde rol oynadığı düşünülen çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. KRK gelişiminde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerinin doğru olarak belirlenmesi, hedef popülasyonda tarama ve takip programlarının başarıyla uygulanabilmesi için önem taşır.

Yaş: KRK için önemli bir risk faktördür. İnsidans 50 yaşından sonra belirgin şekilde artmaya başlar. KRK olgularının %90'ı bu yaştan sonra görülmektedir (12). KRK olgularının sadece %5'ine 40 yaş altında rastlanmaktadır (21). Bu nedenle, ortalama risk grubuna giren asemptomatik kişilerde tarama testlerinin 50 yaşından sonra başlatılması akılcı bir yaklaşımdır.

Kolorektal Adenom ve Karsinom Varlığı: KRK, nadiren non-adenomatöz mukozadan “de novo” olarak gelişebilir. Ancak, KRK çoğunlukla (>%90) daha önce gelişmiş olan adenomlardan kaynaklanmaktadır (24). Bu süreç “adenomkarsinom sekansı” adı verilir. Normal bir kolon mukozasından adenom oluşumu, adenomdan da displazi, insitu ve invazif kanser gelişiminin ortalama 10 yıl aldığı gösterilmiştir. KRK'ların FAP (Familial Adenomatous Polyposis) ve HNPCC (Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma) gibi herediter formlarında ise, kişiler mutant genlerle doğdukları için, adenom oluşumu ve karsinoma dönüşümü süreci bu kişilerde daha hızlıdır. Herediter ve çevresel mutajenlerin etkisiyle genlerde art arda ortaya çıkan mutasyonlar, kolon mukozasında polip oluşumuna, displastik değişikliklere, in situ karsinom ve invazif karsinom gelişimine sebep olur (22,25,26).

Kanser gelişme riski, adenomların sayısı ve büyüklüğü ile de doğrudan ilişkilidir. Adenom yapısındaki villöz komponentin fazlalığı da kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Tubuler adenomlarda kanserleşme riski %5 iken, bu risk tubulo-villöz adenomlarda %22, villöz adenomlarda ise %40 civarındadır. Polip boyutu 2 cm'den büyük olduğunda da, kanserleşme riski artmakta ve %35-50 düzeyine ulaşmaktadır (26).

KRK tanısı konan hastalarda, kolonda aynı anda ikinci bir kanserin de bulunması (senkron kolon kanseri) ya da daha sonra ikinci bir kanser gelişme (metakron kolon kanseri) olasılığı, normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat artmıştır ve ortalama %5 civarındadır (27). HNPCC ve ülseratif kolit (ÜK) hastalarında ise, senkron kolon kanserine daha sık oranda rastlanır. Senkron kanserlerde prognoz, evresi ileri olan tümöre göre değerlendirilir. Metakron kanserlerin yarıya yakın bir bölümü, ilk tümörden yaklaşık 5-7 yıl sonra ortaya çıkar. İkinci lezyonlar, genellikle kolonun ilk lezyondan daha uzak bir bölgesinde gelişirler (28,29).

Çevresel Faktörler: Hayvani yağ ve kırmızı etten zengin, fiberden fakir, yüksek kalorili diyetle beslenen gelişmiş toplumlarda KRK daha sık görülmektedir. Bu gözlemler, diyet ve çevresel faktörlerin KRK gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (21,23,25). Gıdalarda doymuş ya da çoklu doymamış yağların fazla olması, KRK gelişimini arttırmaktadır. Oysa oleik asitten zengin diyet (zeytinyağı, balık yağı vb.) ile beslenenlerde bu risk artmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda yağın kolon mukozasına toksik etkide olabileceği, bitkisel liflerin ise koruyucu olduğuna dair gözlemler vardır. Bol posa bırakan bitkisel liflerin tüketilmesi, kanserojen maddelerin kolon mukozasına temas süresini kısaltmakta, aynı zamanda dışkı hacmini artırarak zararlı maddelerin seyrelmesine yol açarak mukozaya olumsuz etkisi azalmaktadır. Diyetteki yağ miktarının artışı ise, karaciğerde kolesterol ve safra asidi sentezini uyarmakta ve bu sterollerin kolona geçişi artmaktadır. Kolon bakterilerinin etkisi ile artan miktarlarda sekonder safra asitleri ve diğer toksik metabolitler ortaya çıkarak kolon mukozasına olumsuz etki yapmaktadırlar (21,22).

Herediter Faktörler : KRK hastalarının %25'inde aile hikayesinin var olması hastalığın kalıtsal yatkınlığının olduğunu düşündürür. Kalıtsal kolon kanserleri, polipozis sendromları ve nonpolipozis sendromları olarak iki ana gruba ayrılır (29).

Polipozis Koli (Kolonun Familyal Adenomatöz Polipozisi-FAP): Hereditör bir hastalık olup % 80 malign transformasyon gösterir. Otozomal dominant geçer. KRK'lerin %1'ini oluşturmaktadır. Adenomlardan gelişmektedir. Bu adenomlar çocukluk çağında meydana gelmektedir. Semptomlar ortalama 16 yaşında ortaya çıkar ve takipsiz vakaların %90'ında kolon kanserinin klinik olarak ortaya çıkması ortalama 45 yaşlarındadır. Kolonda polip sayısı 100 veya üzeridir. Polipozis koli; neoplastik ve normal hücrelerin her ikisinde de 5. Kromozomun uzun kolunda yerleşmiş APC geninde bozulma ile ilişkilidir (30). Bu APC geninin kaybı neoplastik gelişimi engelleyecek proteinleri üreten tümör supressör genlerin yokluğu ile sonuçlanmaktadır. Polipozis koli grubuna giren bazı özel sendromlar bulunmaktadır. Bunlar Gardner ve Turcot sendromlarıdır. Gardner sendromunda; kolonda poliplerin yanı sıra yumuşak doku ve kemik tümörleri, retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, mezenterik desmoid tümör, ampullar kanserler mevcuttur. Turcot sendromu ise kolonda polipler ile beraber, santral sinir sisteminin nöroepitelyal tümörünün birlikteliği ile olan bir sendromdur.

Herediter Non-polipozis Kolon Kanseri (HNPKK) Sendromları (Lynch sendromu I ve II): Otozomal dominant geçen hastalık tipidir. FAP'den daha sık görülmekte olup sıklığı %1-5 civarındadır. Histolojik olarak KRK olduğu saptanan 3 ya da daha fazla akraba varlığı, bunlardan birinin birinci derece akraba olması, ailede bir veya daha fazla 50 yaşından önce KRK tanısı olması ve en az iki kuşakta KRK varlığı ile karakterizedir. HNPKK özellikle mismatch tamir genleri olan hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. HNPKK en çok sağ kolonda gözlenmektedir. Tanı yaşı ortalama 48'dir. Lynch I sendromunda sadece kolon kanseri söz konusu iken, Lynch II sendromunda; meme, uterus, over, mide, ince bağırsak, renal pelvis, üreter, pankreatikobiliyer sistem kanserleri gibi ekstrakolonik adenokanserler de görülmektedir (31).

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Kolon kanser insidansı, uzun süre inflamatuvar barsak hastalığı hikayesi olan bireylerde artmıştır. Hastalığın ilk 10-20 yılında %0,5

/yıl oranında artarken sonraki yıllarda %1/yıl artar (32,33). ÜK ile birlikte primer sklerozan kolanjit (PSK) birlikteliğinde risk daha çok artmaktadır (32). Tanı tarihinden 25 yıl sonra, hastaların %8-30'unda kanser gelişebilmektedir. Risk pankolitli genç hastalarda, normal popülasyona göre 5-15 kat artmıştır (34). Sistemik inflamasyon belki de kolon kanseri için bir risk faktörüdür. Buradan yola çıkarak nonsteroid antiinflamatuar ilaçların koruyucu etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

Diğer Yüksek Riskli Durumlar

Streptokokkus bovis bakteriyemisi: Bilinmeyen nedenlerden dolayı, bu fekal bakteri nedeni ile endokardit ve sepsisemi gelişen bireyler, okült KRK ve üst gastrointestinal kanser açısından yüksek insidansa sahiptir.

Üreterosigmoidostomi: Üreterosigmoidostomi ile konjental mesane ekstrofilerinin düzeltilmesinden 15-30 yıl sonra %5-10 kolon kanser insidansı mevcuttur.

Tütün kullanımı: Sigara kullanımı, KRK artmış insidansı ve KRK'e bağlı mortalite ile ilişkilidir. 106 gözleme dayalı meta-analiz çalışmasında, sigara içenlerde içmeyenlere göre KRK gelişme riski artmıştır. (RR 1.18, 95% CI 1.11-1.25) (35).

Diyabetes mellitus ve İnsulin direnci: Diabetes mellitus (DM)'un KRK riskini artırdığı bilinmektedir (36). 15 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde toplam 2.593.935 kişinin arasında, diyabetiklerde KRK gelişme riski diyabetik olmayan kişilere göre %30 daha fazla görüldüğü saptanmıştır (RR 1.30, 95% CI 1.20-1.40) (37). DM ve KRK arasındaki ilişkiyi açıklayan hipotezlerden birisi, hiperinsülineminin etkileri ile ilgilidir. İnsulin, kolonik mukoza hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolonik tümör hücrelerinin oluşumunu stimule etmektedir (38-40). 14.916 erkeğin katıldığı prospektif bir çalışmada İnsulin-like growth faktor- 1 (IGF-1) ve IGF binding protein-3 (IGFBP-3)'nin plazma düzeyleri ile KRK gelişme riski arasına ilişki olduğu saptanmıştır (41).

Kolesistektomi: Kolesistektomi ve sağ taraf kolon kanserleri arasındaki ilişki bazı yayınlarda bildirilmiştir. Yaklaşık 33 yıl önce kolesistektomi operasyonu geçiren 278.460 hastanın katıldığı çalışmada sağ taraf kolon kanseri riskinin artmış olduğu saptanmıştır (standart insidans oranı 1.16) (42).

Alkol: Birçok çalışmada alkolün KRK gelişim riskini artırdığı saptanmıştır (43-45). Özellikle 45 g/gün den fazla tüketim olduğu zaman risk daha çok artmaktadır.

Obezite: 2 büyük prospektif kohort çalışmasında KRK riskinin normal kilolu kişilere göre 1,5 kat arttığı saptanmıştır (normal vücut kitle indeksi 18,5-24,9kg/m²) (46,47).

Akromegali: Kolonik adenom ve gastrointestinal sistem kanser görülme sıklığı akromegalide artmış sıklıktadır (48,49). 103 akromegalili hastanın katıldığı prospektif kontrollü çalışmada kontrol grubunda adenomatöz polip görülme sıklığı %8 iken akromegalili kişilerde görülme yüzdesi %22 saptanmıştır. Akromegalide peroksizomal proliferatif- aktive edici faktör (PPAF) geninin ekspresyonunun azalmasının da KRK gelişim riski ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (50).

BRCA gen mutasyonu: Klinik kanser riskini araştıran birçok çalışmada BRCA-1 mutasyonunun kolon kanseri riskini 2 kat artırdığı saptanırken (51,52) diğer toplum bazlı çalışmalarda ilişkinin olmadığı saptanmıştır (53).

Prostat kanseri tedavisinde kullanılan radyoterapi(RT): Büyük veri tabanlı çalışmalarda prostat kanserinde uygulanan RT'nin rektum kanseri riskini artırdığı saptanmıştır (54).

2.1.3.KOLOREKTAL KANSERDE TARAMA

Kanser taramaları, hastalıkları erken evrede yakalamak, böylece ileri evredeki hastaların insidansını azaltmak ve bu yolla mortaliteyi düşürmek amacına yöneliktir. KRK için yapılan tarama testlerinin de, gerek KRK olgularını erken evrede yakalamak gerekse adenomları saptayarak çıkartmak yoluyla bu beklentileri karşıladığı bildirilmektedir.(55)

Tarama programlarında hastalar risklerine göre katagorilere ayrılmakta ve tarama yöntemlerinin tipi ve kullanım sıklığı da risk katagorilerine bağlı olarak belirlenmektedir. Risk grupları üçe ayrılmaktadır.

Ortalama riskli hastalar: Elli yaşın üzerinde, kendilerinde ya da ailesinde KRK yada polip olmayan, ayrıca ÜK ya da crohn koliti gibi kanser predispozisyonuna sahip

hastalıkları bulunmayan fertlerdir. Bu grup, taranan popülasyonun yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır.

Orta derecede riskli hastalar: Birinci dereceden akrabalarından birisinde 60 yaşından sonra KRK saptanmış olanlar bu grupta yer alır. Bu kişilerde KRK gelişme riski ortalama riske sahip hastaların iki katıdır. Yine bu grupta 40 yaşında KRK gelişme riski, genel popülasyonda 50 yaşında görülen KRK gelişme riskine eşittir. Ayrıca, kuvvetli aile öyküsüne sahip olan (çok sayıda birinci derece akrabasında KRK gelişen ya da birinci dereceden akrabalarından birinde 60 yaş altında KRK gelişen) hastalar da bu gruba girer. Bu fertlerde KRK kanser gelişme riski, ortalama risk grubunun 3-4 katıdır.

Yüksek riskli hastalar: FAP ya da HNPCC gibi herediter kanser sendromlarına sahip olan (ÜK ya da crohn koliti ile beraber ya da değil) fertlerdir (56). KRK için uygulanan tarama programlarında çeşitli testler kullanılmaktadır. Bu testler başlıca dışkı testleri ve yapısal incelemeler olarak iki gruba ayrılabilir:

a- Dışkı testleri: Gayak-bazlı dışkıda gizli kan testi (guaiac-based fecal occult blood test: gFOBT), fekal immünokimyasal test (Fecal immunochemical test: FIT) ve dışkı DNA testi (stool DNA: sDNA);

b- Yapısal incelemeler: fleksibl sigmoidoskopi (FSIG), kolonoskopi, çift kontrastlı baryum grafisi (double-contrast barium enema: DCBE), komputere tomografik kolonografi ya da sanal kolonoskopi (CTC: virtuel colonoscopy).

Dışkı testleri KRK'ların saptanmasında, yapısal incelemeler ise ilave olarak adenomatöz poliplerin de ortaya çıkartılmasında rol oynarlar. Dışkı testleri evde de uygulanabilen, barsak hazırlığına ihtiyaç göstermeyen özelliklere sahip olsalar bile; kanser prevansiyonunda invazif testlere kıyasla daha etkisiz oldukları, KRK'ların saptanmasında işe yarayabilmeleri için sık aralıklarla tekrarlanmaları gerektiği ve eğer pozitif çıkarlarsa invazif testlerin devreye girmesi gerekeceği vurgulanmalıdır. KRK prevansiyonu KRK tarama testlerinin temel amacı olduğundan, eğer olanaklar müsaitse ve taranacak fertler de invazif testlere rıza gösteriyorsa, taramalarda yapısal incelemelerin kullanımı teşvik edilmelidir. FSIG, DCBE ya da CTC testi pozitif

çıktığında, araştırmaya pankolonoskopi ile devam edilmelidir. Özet olarak bu testlerden her birisinin kendine özel avantaj ve dezavantajları vardır ve duruma göre ya tek başlarına ya da diğerleriyle kombine olarak kullanılabilirler (55,57).

2.1.4. KOLOREKTAL KANSER TANI VE EVRELEME

KRK düşündürülen klinik bulgular arasında; alt gastrointestinal sistem kanaması, karın ağrısı, barsak alışkanlığının değişmesi, iştah azalması, kilo kaybı, karında distansiyon gibi tıkanma bulguları ve perforasyon yer almaktadır. Hastalığın tanısında dikkatli öykü, belirtilerin değerlendirilmesi önemlidir. Fizik muayenenin bir parçası olan dijital rektal muayenenin yapılması rektum kanserinin tanınmasında faydalıdır. Yine rektal muayende melena saptanması sağ kolon tümörünü düşündürülebilir. Karında ele gelen kitle, karaciğer metastazına bağlı hepatomegali, sarılık diğer fizik muayene bulgularıdır. Laboratuvar değerlendirilmesinde gaytada gizli kan varlığı, demir eksikliği anemisi, karaciğer fonksiyon bozuklukları saptanabilir. Bütün bunların değerlendirilmesinden sonra kolonoskopik tanı ve ardından bilgisayarlı tomografi (BT) ile tüm vücut tarama yapılmalıdır.

1930 yılında İskoç patolojist Cuthbert Dukes tarafından rektal kanserin sınıflama şeması çalışılmış ve geliştirilen bu sistem onun adıyla anılmıştır. Bu sistem üzerinde hem Dukes hem de diğerleri tarafından modifikasyonlar yapılmıştır.

Güncel AJCC/UICC evreleme sistemi şu an kullanılan tek sistemdir. TNM sisteminde primer tümörün boyutu değil invazyon derecesi T, metastatik lokorejyonel lenf nodlarının sayısı N ve metastazların varlığı veya yokluğu M olarak tanımlanır (58) (tablo-1)

İn situ adenocarcinoma (Tis) glanduler bazal membran veya lamina propria ile sınırlı kanserleri içerir. Yüksek dereceli ve ciddi displazi in situ karsinoma ile eş anlamlıdır ve Tis olarak sınıflandırılır. T1 tümör submukoza tutulumu ile sınırlıdır. T2 tümör muskularis propria tutulumu içerir ve T3 tümör subseroza tutulumunu veya nonperitoneal perikolik ve perirektal doku invazyonunu içerir. T4 tümör diğer organlara ve yapılara invazyonu (T4a) ve perfore visseral peritonumu (T4b) içerir. Tümörün diğer kolorektal segmentlere seroza yoluyla invazyonu (çekum tümörünün

sigmoide invazyonu gibi) T4a olarak evrenir. Tümör diğr organlara makroskopik olarak bitişik ise klinik T4a, ancak mikroskopik değrlendirmede adhezyon saptanmazsa patolojik T3 olarak sınıflanır.

Tablo-1: Kolorektal kanser TNM sınıflaması.

PRİMER TÜMÖR (T)			
To	saptanabilen tümör yok		
Tis	karsinomainsitu		
T1	submukozatutulumu		
T2	muskularispropriatutulumu		
T3	subserozayayılm veya nonperitonealperikolikveyaperirektaltutulum		
T4a	diğer organ veya yapılarınvazyon		
T4b	viseralperitonperforasyonu		
BÖLGESEL LENF NODU (N)			
No	bölgesel lenfnodumetastazı yok		
N1a	1 bölgesel lenfnodututulumu		
N1b	2-3 bölgesel lenfnodututulumu		
N1c	bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada, mezenterde veya nonperitoneal perikolik veya perirektal dokularda tümör depozitleri		
N2a	4-6 lenfnodututulumu		
N2b	7 ve daha fazla bölgesel lenfnodututulumu		
UZAK METASTAZ (M)			
M1a	bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (nonrejonelbirnodututulumu veya akciğer gibi)		
M1b	birden fazla organ ve bölgeye veya peritona metastaz		
EVRE-1	T1N0M0	T2N0M0	
EVRE-2A	T3N0M0		
-2B	T4aN0M0		
-2C	T4bN0M0		
EVRE-3A	T1-T2,N1-N2a,M0		
-3B	T3-T4a,N1M0	T2-T3,N2a,M0	T1-T2,N2b,M0
-3C	T4a,N2a,M0	T3-T4a,N2b,M0	T4b,N1-N2,M0
EVRE-4	M1		

Evre 1 hastalık T1-2N0M0, evre 2 hastalık T3-4N0M0 olarak tanımlanır. T evresi stage 2 hastalık için prognostik anlam taşır. Bu nedenle T3N0 evre-2a, T4aN0 evre-2b, T4bN0 evre-2c olarak tanımlanır.

Uzak metastaz kanıtı olmayanlar M0 kabul edilir. Uzak metastaz saptanmışsa M1 olarak sınıflanır. Eksternal iliak, common iliak, paraaortik, supraklavikuler ve diğer nonrejyonel lenf nodları uzak metastaz (M1) gibi kabul edilir. M1 evresi ikiye ayrılır; bir uzak organda metastaz veya bir uzak lenf nodu tutulmuşsa M1a, birden fazla uzak organ veya lenf nodu tutulmuşsa veya peritona yayılım varsa M1b olarak kabul edilir.

Tümör tümüyle çıkarılmış ve histolojik olarak sınır negatif ise R0, tam olarak çıkarılmış ama mikroskopik sınır pozitif ise R1, yetersiz rezeksiyon yapılmış ve makroskopik olarak tümör var ise R2 olarak sınıflanır. R0, R1 ve R2 rezeksiyonların üçü de güçlü prognostik önem taşırlar.

2.1.5.KOLOREKTAL KANSERDE PROGNOZ

Rekürrens ve sağkalım üzerine etkisi olan birçok faktör tanımlanmış olmasına rağmen hiçbir faktör tümör evresi kadar prognostik değere sahip değildir. Hastalarda beş yıllık sağkalım oranları TNM sistemindeki evrelere göre değişmektedir. Evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları rektum ile kıyaslandığında kolon kanserinde daha iyidir. Kolon kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları evre-1'de %93, evre-2'de %72-85, evre3'de %44-83 ve evre-4'te %8 iken, bu oranlar rektum kanserinde sırası ile %72, 52, 37 ve 4'tür (59).

Amerika patoloji derneği KRK'da büyük oranda prognostik ve prediktif olduğu varsayılan faktörlerin doğruluğunu ve kullanılabilirliğini, bir uzman panelinde değerlendirilen yorumlarını konsensus taslağı (College of American Pathologists Consensus Statement) olarak yayınladılar. Değişkenleri dört kategoride toplamışlardı (60).

Kategori-1, yayınlanmış çalışmalarda birçok kanıt temelinde prognostik anlamı ispatlanmış, istatistiksel olarak sağlam ve hasta yönetiminde genel olarak kullanılan faktörler olarak tanımlandı. Güncel evrelemedeki T, N ve M kategorileri kategori-1

olarak sınıflandırıldı. Kategori-1 kapsamına ayrıca kan ve lenfatik damar invazyonu, küratif amaçlı yapılan cerrahi sonrası rezidüel tümör, patolojik olarak değerlendirilmese de operasyon öncesi CEA yüksekliği girer.

Kategori-2A, biyolojik ve klinik yoğun olarak çalışılmış, prognostik ve prediktif değeri tekrarlayan çalışmalarla gösterildiği için güncel patoloji raporlarında olması gereken, ancak istatistiksel olarak daha sağlam çalışmalarla doğruluğu test edilmesi gereken faktörler olarak tanımlandı. Kategori-2A'ya; tümör gradı, peritoneal yüzeyi içermeyen cerrahi materyalin radial sınır durumu ve neoadjuvan tedavi sonrası residuel tümör kalması girer.

Kategori-2B, birçok çalışmada ümit vaat eden ama kategori-1 ya da -2A kapsamına göre yetersiz veri içeren faktörleri içerir. Kategori-2B'ye; histolojik tip, MSI ile ilişkili histolojik özellikler (meduller veya musinöz histojik tipte tümöre aşırı lenfoid cevap), yüksek derece MSI (MSI-H), 18q heterozigositesinin kaybı (kolon kanserinde kaybolmuştur), tümör sınırının konfigürasyonu (infiltratif mi, sınırı iterek mi büyüyor) dahildir.

Kategori-3, prognostik değeri belirlemede yeterince çalışılmamış faktörleri içerir. Kategori-3'e; 18q heterozigositesinin kaybı ve MSI-H dışında bütün diğer DNA içeren moleküler markırlar, perinöral invazyon, küçük damar dansitesi, tümör ile ilişkili protein ve karbonhidratlar, peritümöral fibrozis, peritümöral inflamatuvar cevap, fokal nöroendokrin diferansiyasyon, nükleer kümelenme bölgeleri ve proliferasyon girer.

Kategori-4 ise, yeterince çalışılmış ama ikna edici prognostik anlam gösterilememiş faktörleri içerir. Tümör boyutu ve tümör kitlesinin konfigürasyonu kategori 4'ü oluşturur.

2.1.6.KOLOREKTAL KANSER TEDAVİSİ

Kolorektal kanser cerrahisi.

KRK tedavisinde cerrahi tümörün yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre değişmektedir. Tümör cerrahi sınır negatifliği ve yeterli sayıda lenf nodu çıkarılması

hastalığın kontrolü açısından önemlidir. Lenf nodu örneklemesinin yeterli sayılması için minimum 12 lenf nodu çıkarılması önerilmektedir (61). Tümör yerleşimi çekum ve çıkan kolonda ise sağ hemikolektomi ile çıkartılması uygundur. Transvers kolon yerleşimli tümörlerde ise sağ ve sol yakınlığına göre genişletilmiş sağ/sol hemikolektomi uygulanmalıdır. Sigmoid kolon yerleşimli tümörlerde sigmoid kolektomi yeterli görülmektedir. Rektum kanserlerinde ise uzun yıllardır uygulanan total mezorektal eksizyon nüks oranlarını azaltmada ve sağkalımı uzatmada altın standart olarak uygulanmaktadır (62). Bu prosedürde rektum ve mezorektum bir lenfovasküler yapı olarak sağlam fasia propia ile beraber çıkarılmaktadır. Son yıllarda hem sfinkter fonksiyonlarını korumak hem de lokal nüks oranlarını azaltmak amacı ile neoadjuvan kemoradyoterapi uygulamaları ön plana çıkmaktadır. Laparoskopik uygulamalar kolon cerrahisinde daha ön planda olmak üzere rektum cerrahisinde de uygulanabilmektedir. Özellikle orta rektum yerleşimli tümörlere 1-2 cm lik distal mukoza marjin sağlanarak low-anterior rezeksiyon uygulanmaktadır. Distal rektum yerleşimli tümörlerde abdominoperineal rezeksiyon uygulanmaktadır. Bu rezeksiyon sonucunda kalıcı kolostomi, sfinkter fonksiyon kaybı ortaya çıkmaktadır.

Lokal olarak tespit edilen birçok hastaya küratif cerrahi uygulanmasına rağmen hastalık çoğunda nüks etmektedir. Adjuvan kemoterapi (KT) mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırmayı ve bunun sonucunda nüksü engellemeyi amaçlamaktadır.

Evre II ve evre III kolon kanseri

Evre III KRK'li hastalarda adjuvan KT uygulanmasının faydası birçok çalışmada gösterilmiştir.

İntravenöz fluoropirimidinler: Hem hastalıksız sağkalım (HSK) hem de genel sağkalım (GSK) katkısının belirlenmesinden sonra uzun yıllar 5-fluorourasil (5-FU)/folinik asit (LV) kombinasyonu standart tedavi olarak kullanılmıştır. İnfüzyonel 5-FU ile bolus 5-FU nun karşılaştırmalı çalışmalarında infüzyonel grupta yan etkinin daha az olması ve her iki grupta da HSK ve GSK sürelerinin benzer olması nedeni ile daha çok infüzyonel grup tercih edilmektedir (63).

Oral fluoropirimidinler: Kapesitabin ile bolus 5-FU karşılaştırıldığı çalışmada HSK sonuçları non-inferior çıkması üzerine adjuvan KRK tedavisinde kapesitabin de

kullanılmaya başlandı (64). Bir diğer oral ajan UFT(Urasil/tegafur)'nin LV ile kombinasyonun 5-FU/LV kombinasyonu ile karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmada HSK ve GSK arasında fark saptanmadı (65).

Kombinasyon Rejimler: Metastatik KRK tedavisinde etkinliklerinin ortaya çıkmasından sonra hem oksaliptatinin hem de irinotekanın adjuvan uygulandığı çalışmalar yapıldı. Başta bevasizumab olmak üzere setuksimab ve panitumumab gibi hedefe yönelik ajanların da adjuvan çalışmalarına eklenerek kür oranları artırılmaya çalışıldı. Oksaliptatinin infüzyonel 5-FU/LV eklenerek değerlendirildiği ilk adjuvan çalışması Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU/LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC)'dir. Evre II ve III 2,246 hastanın dâhil edildiği bu çalışmada FOLFOX-4 ile 5FU/LV rejimleri karşılaştırıldı. Tüm evrelerde hastaların 5 yıllık HSK karşılaştırıldığında FOLFOX-4 grubunda %73,3 iken 5-FU/LV grubunda %67,4 idi (HR 0.80; %95 Güven Aralığı, 0.68-0.93; p=0.003). Evre III hastalarda 6 yıllık GSK oranları FOLFOX-4 kolunda %72,9, 5-FU/LV kolunda %68,7 saptanırken (p=0.023), evre II hastalarda oksaliptatin eklenmesi faydası saptanmadı (%85 ve %83,3 sırasıyla, p=0.65)(66). Oksaliptatin adjuvan tedaviye eklendiği bir diğer çalışma NSABP C-07 çalışmasıdır. Bu çalışmada klasik Roswell Park bolus 5-FU/LV rejimi ile oksaliptatinli kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Oksaliptatin eklenmesi ile HSK açısından %21 risk azalması elde edilmiş ancak MOSAIC çalışmasına göre grade 3/4 toksisite oranı fazla görülmüştür (67). Her iki çalışmada oksaliptatin alan kolda grade3/4 nöropati oranları daha fazla görülmüştür. Kapesitabin ve oksaliptatin kombinasyonu ile bolus 5-FU/LV karşılaştırıldığı güvenlik analizi çalışmasında, her iki grubun toksisite profilleri farklı olsa da benzer oranda yan etkiler görüldüğü saptanmıştır (68). Etkinliği değerlendiren son çalışma ise Haller DG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Çalışmada kapesitabin ve oksaliptatin alan 944 hasta ile 5-FU/LV ve oksaliptatin alan 942 hasta karşılaştırılmış. Relaps oranları kapesitabin kolunda daha az saptanmasına rağmen 3 yıllık HSK ve 5 yıllık GSK oranları her iki grupta benzer bulunmuştur (69). Adjuvan KRK tedavisinde 5-FU/LV eklenen diğer bir ajan ise irinotekandır. İrinotekanın eklendiği 3 büyük randomize çalışmada hem HSK hem de GSK açısından bir fark gözlenmediği hatta toksisiteyi artırdığı saptanmıştır (70-72). Hedefe yönelik ajanlardan bevasizumabın FOLFOX-6' ya eklenerek uygulandığı randomize çalışmasında herhangi bir yaşam süresi katkısı saptanmadı (73). Evre III

KRK'li hastalarda modifiye FOLFOX-6 ya setuksimab eklendiği randomize çalışmada setuximab alt gruplarda dahil yaşam süresi avantajı sağlamadığı gösterildi (74). K-RAS wild tip gruplarda yapılan son çalışmalarda da evre III KRK'li hastalarda adjuvan tedavide K-RAS'ın prediktif bir değeri olmadığı saptandı (75,76).

Evre II KRK'li hastaların tedavisi ise evre III kadar net değildir. Ancak T4 tümörü olan, obstrüksiyon bulguları ile başvuran, kötü diferansiye, ektramural venöz invazyonu olan, 10-12 lenf nodundan daha az çıkartılmış ve pozitif cerrahi sınırı olan yüksek risk grubu evre II hastalarda KT önerilmektedir (77). Cerrahi öncesi ve sonrası CEA yüksekliği olan, MSI-H olmayan, 18q delesyon olan tümörlerde kötü prognoz ile ilişkilidir. MOSAIC çalışmasında ise yüksek riskli evre II hastalarda oksaliplatin eklenmesinin de yararı gösterilmiştir.

Lokal rektum kanserinde tedavi

Rektum kanseri tedavi yaklaşımında birçok disiplinler arası yaklaşım gerekmektedir. Temel tedavi yaklaşımı cerrahi olmasına rağmen lokal nüks oranlarının yüksek olması nedeni ile adjuvan uygulamalara ihtiyaç duyulmaktadır. Preoperatif radyoterapi (RT) uygulamasının tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda hem lokal nüks oranlarında hem de 5 yıllık GSK düzelme saptanmıştır (78). Diğer bir çalışmada ise HSK ve lokal rekürrense faydanın olduğu ama GSK'da farklılık olmadığı gözlenmiştir (79). Tek başına postoperatif RT genelde önerilmemektedir. Cerrahi öncesi RT daha etkin olduğu bilinmektedir (80,81). Daha sonra postoperatif RT ye 5-FU eklenmesinin tek başına RT ye göre daha etkin olduğu saptanması üzerine uzun yıllar postoperatif KRT standart haline geldi (71). Ancak son yıllarda preoperatif kemoaradyoterapi (KRT) uygulamaları, sfinkter koruyucu cerrahi şansını artırması nedeni ile daha çok ön plana çıkmaktadır. Ayrıca cerrahi ve KRT uygulamaları sonrasında aynı kolon kanserinde olduğu gibi bolus, infüzyonel, kapesitabin ve hatta oksaliplatin adjuvan KT olarak faydası gösterilmiştir.

Metastatik Hastalık tedavisi

Metastatik KRK'da palyatif KT, sağkalımı iyileştirmesinin yanı sıra semptomların baskılanması, yaşam kalitesinin artması ve potansiyel rezektabl izole karaciğer veya akciğer metastazlarının küçülerek cerrahiye daha uygun hale gelmesi içinde fayda sağlayabilir. Metastatik KRK'da florourasil monoterapisi ile 12 ay olan sağkalım, irinotekan, oksaliptatin ve hedefe yönelik ilaçların kullanılmasıyla iki yılı geçmiştir. İrinotekan veya oksaliptatin ile birlikte florourasilin infüzyonel kullanımı daha az toksik ve etkin olmaktadır (83). Kapesitabinin florourasil yerine oksaliptatinle kombinasyonu da etkin ve güvenli bir tedavi alternatifidir (84) Metastatik KRK tedavisinde esas gelişmeler son beş yılda hedefe yönelik ajanların tedaviye girmesiyle olmuştur. Bevasizumab, setuksimab ve panitumumab sağkalım üzerine etkileri gösterilmiş ajanlardır. Bevasizumab, antianjiyogenik monoklonal bir antikordur ve ayrıca tümör damarlanmasında normalizasyona neden olarak tümör hücrelerine ilaç dağılımını da kolaylaştırır. Daha önceden tedavi almamış ileri evre KRK hastalarında FOLFİRİ (Irinotecan de Gramont, Irinotecan modified de Gramont) protokolüne bevasizumab eklendiğinde GSK'da 4,7 ay ve cevap oranlarında %10 artış bildirilmiştir (85). Gözlemsel çalışmalarda, hastalık progresyonu sonrası sitotoksik rejimi değiştirerek bevasizumaba devam edilmesi ile sağkalım avantajı olduğu bildirilmiştir (86). Kombinasyon tedavisine cevap alındıktan sonra idame bevasizumab araştırılmış fakat bu ilaç tek başına kullanıldığında zayıf bir etkinlik göstermiştir (87). Bevasizumabın muhtemel yan etkileri; hipertansiyon, gastrointestinal perforasyon, yara iyileşmesinde gecikme, kanama ve tromboembolizmdir. Yara iyileşmesi gibi postoperatif komplikasyonlar bevasizumab ile artsa da, son bevasizumab dozundan cerrahiye kadar geçen süre 6 haftayı geçerse risk oldukça azalmaktadır (88).

Setuksimab, EGFR'ne (epidermal growth factor receptor) yüksek duyarlılıkta ve afiniteyle bağlanarak EGFR-ligand ilişkili fosforilasyonu engeller. KT dirençli hastalarda setuksimab tek başına kullanıldığında aktivite gösterirken, irinotekana eklendiğinde de bu ilaca karşı gelişen direnci geri çevirebilmektedir. Ayrıca setuksimab daha önce tedavi edilmemiş hastalarda FOLFOX ve FOLFİRİ rejimlerine eklenmesinde sağkalıma katkı sağlamıştır (89,90). Metastatik ilk sıra tedavide

florourasil ve irinotekan kombinasyonuna setuksimab eklenmesi ile sınırda anlamlı progresyonsuz sağkalım (PSK) verileri elde edilse de, bu çalışmada yapılan retrospektif alt grup analizi ile KRAS wild tip, yalnızca karaciğer metastazı olan hastalarda istatistiksel anlamlı PSK ve cevap oranı artışı gösterilmiştir. Yine kombinasyon tedavisi ile karaciğer rezeksiyon oranları da artmıştır. Uzun süreli takip sonrası KRAS wild tip ve mutant hastalar arasındaki PSK ve GSK farkı giderek açılmış ve GSK farkı istatistiksel anlama ulaşmıştır (91). Diğer bir çalışmada, setuksimab eklenen ve eklenmeyen oksaliplatin temelli KT rejimleri karşılaştırılmış ve setuksimab kolunda daha yüksek cevap oranları tespit edilmiştir (92). Bununla birlikte, K-RAS ve B-RAF wild tip hastalar dahil, PSK ve GSK avantajı gösterilememiştir.

Panitumumab, insan IgG2 monoklonal antikorudur ve yüksek düzeyde EGFR'ne affinite gösterir. Panitumumab K-RAS wild tip daha önce tedavi almamış hastalara 5-FU ve okzaliplatin ile birlikte verildiğinde anlamlı olarak PSK ve GSK avantajı sağlamıştır (93). Yine panitumumab K-RAS wild tip daha önce tedavi almış hastalara 5-FU ve irinotekan ile birlikte verildiğinde anlamlı olarak PSK avantajı sağlamış ancak GSK avantajı gösterilememiştir (94). Anti-EGFR monoklonal antikorlar için tedaviye cevabı tahminde K-RAS mutasyon durumu prediktif bir faktördür ve ileri evre KRK hastalarında K-RAS wild tip grupta setuksimab ve panitumumab önerilmektedir. Anti-EGFR ilaçların karakteristik yan etkileride; raş, diyare ve hipomagnezemidir. Hedefe yönelik ajanların metastatik KRK tedavisinde birbirleriyle kombine kullanımları toksisiteyi artırmakla birlikte sağkalım ve cevap oranı avantajı gösterememişlerdir (95).

2.2. MPV, NLR , PLR'NİN KLİNİK KULLANIMI

MPV (Mean Platelet Volum) Fizyolojisi

Trombosit volüm parametreleri 1980'lerden beri otomatik tam kan sayımı profilinde bakılabilmektedir. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik

tam kan sayımı sırasında bakılabilir(96). Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (98,99). Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, MPV olarak ölçülür(97). Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL)(97).

Artmış MPV, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler (100). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretimi bozulduğu hallerde azalır (96,102). Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (102). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte (98,103).

MPV Klinik Önemi

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, MPV artar. Artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (96).

Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Trombosit/Lenfosit Oranı

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışı ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (104-107).

Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar (108-111). inflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLR inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 (Acute

Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. Artmış NLR'nin, kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, NLR'de yükselmeye birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (112,113). Nötrofili, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. NLR'nin, kolorektal ve over kanserinde yaşamda kalma üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (114,115). Preoperatif NLR'nin KRK'da kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (116).

Trombosit lenfosit oranı değeri de NLR gibi kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen enflamatuvar bir belirteçtir. Azab ve ark.nın (117) non-STelevasyon miyokard enfarktüsü 619 hastada yaptıkları çalışmada PLR değerinin yüksek olmasının mortaliteyi artırdığı ve PLR >176 olan hastalara ikili antitrombosit tedavinin tekli antitrombosit tedaviye göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda enflamasyon göstergesi olarak PLR değerinin NLR değerinden daha değerli olduğu ve PLR değerinin önemli bir enflamasyon göstergesi olduğu vurgulanmıştır.(118) Raunkaewmanee ve ark.nın (119) epitelyal yumurtalık kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada PLR değerinin hastanın yaşam süresinde önemli bir prognostik faktör olduğu ve PLR >200 olan hastaların yaşam sürelerinin PLR <200 olan hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde 2005-2015 yılları arasında kolorektal adenokarsinom tanısı almış 1020 hasta çalışmaya uygunluk açısından tarandı. Serum nötrofil ve lökosit değerinde artışa neden olabilecek ilaç kullanımı olan, eşlik eden enfeksiyon, hematolojik hastalığı, böbrek hastalığı, romatolojik hastalığı ve diğer kanser türleri olan, verilerine tam olarak ulaşılamayan veya tanı anında metastazı olan toplamda 832 hasta çalışma dışında bırakıldı. Tanı anında metastatik olmayan, verilerine tam olarak ulaşılan erken evredeki 188 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalık hikayesi, operasyon tarihi, primer tümörün yeri, tümör histopatolojisi (histoloji, evre, grade, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, tümör tomurcuklanması), genetik mutasyon analizi (K-RAS,N-RAS,BRAF) durumu, pre-operatif, post-operatif ve varsa nüks anındaki nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, MPV, CEA değerleri tespit edildi. Pre-operatif veriler kolonoskopik muayene sırasındaki değerleri, postoperatif verileri operasyondan 2 hafta sonra ki değerleri, nüks verileri ise nüks anındaki değerleri içermektedir. Çalışma verileri kaydedilirken; KRK tanısını hastanemizde ya da başka merkezde almış ve hastanemizde opere olan hastaların operasyon öncesi bakılan tetkiklerindeki çalışılan verilerin olmasına dikkat edildi. NLR ve PLR sırayla tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden ve trombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı.

Tüm istatistiki analizler SPSS 15.0 (Chicago, Illinois) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde Ki Kare Testi, Kruskal-Wallis testi, Mann Whitney-U Testi ve Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Etik Kurulu onayı (Tarih:22,01,2015 ve Sayı 2015/02-16) alınmıştır.

4. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 188 hastanın 113'ü (%60.1) erkek, 75'i (%39.9) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $62,25 \pm 11,868$ yıl (33-86 yıl) idi.

Tümör yerleşim yerine baktığımızda; hastaların 69'unda (%36,7) sigmoid kolonda, 49'unda (%26,1) rektumda ve 70'inde (%37,2) sağ kolonda tümör vardı.

Hastalarımız içinde evre 4 olan hasta yoktu. Evre 1 olan 20 hasta (%11,7), evre 2 olan 81 hasta (%47,7) ve evre 3 olan 70 hasta (%40,9) vardı. Hastalık evrelemesinde AJCC(American Joint Committee on Cancer recommendations) in önerdiği TNM evrelemesi kullanıldı. Patolojik incelemede 110 hasta (%64) iyi differansiye, 44 hasta (%25.5) orta differansiye, 18 hasta (10.5) kötü diferansiye olarak değerlendirildi. Hastaların 26'sında (%13.8) vasküler invazyon pozitifliği, 63'ünde (%33.5) lenfatik invazyon pozitifliği, 31'inde (%16.5) nöral invazyon pozitifliği görüldü. 98 hastada (%52.1) tümör tomurcuklanması izlendi.(tablo-2)

Tablo-2 Tanımlayıcı istatistikler

Yaş (Ortalama ± Std. Sapma)		62.25±11.868	
Kadın/erkek		113(60.1)/75(39.9)	
Tm yeri [n (%)]	Rektum	69 (36.7)	
	Sigmoid	49(26.1)	
	Sağ kolon	70 (37.2)	
TNM evreleme [n (%)]	Evre1	20 (11.7)	
	Evre 2	81 (47.4)	
	Evre 3	70 (40.9)	
Grade [n (%)]	İyi diff.	110 (64)	
	Orta diff.	44 (25.5)	
	Kötü diff.	18 (10.5)	
Vasküler invazyon [n (%)]	Var	26 (13.8)	
	Yok	162 (86.2)	
Lenfatik inv.[n (%)]	Var	63 (33.5)	
	Yok	125 (66.5)	
Nöral invazyon [n (%)]	Var	31 (16.5)	
	Yok	157 (83.5)	
Tümör tomurcuklanması [n (%)]	Var	98 (52.1)	
	yok	90 (47.9)	
Nüks [n (%)]	var	25 (13.3)	
	yok	163 (86.7)	
Exitus / total hasta		2/188	
Tromboz [n (%)]	Var	13 (6.9)	
	Yok	175 (93.1)	
Adjuvan kt [n (%)]	Var	5-fu	51(27.9)
		folfox	83(45.4)
		xelox	11(6.0)
		kapesitabin	10(5.5)
		raltitrexed+oxaliplatin	1(0.5)
	Yok	27(14.8)	

Hastaların 25'inde (%13,3) izlemde nüks görüldü. Nüks ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.($p>0.05$)(erkek : %15,5 iken kadın :%13 nüks izlendi.)(tablo-3)

Vasküler invazyon pozitifliği, lenfatik invazyon pozitifliği, nöral invazyon pozitifliği ve tümör tomurcuklanması varlığı ile nüks arasındaki ilişki incelendiğinde; nüks, vasküler invazyon pozitif hastalarda istatistiksel olarak daha sık izlendi.(v.inv+ nüks %34.8 iken v.inv. - nüks %11.4 $p<0.05$)(tablo-5) Lenfatik invazyon, nöral invazyon ve tümör tomurcuklanması ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. (tablo-3)

Tablo-3 tanımlayıcı istatistikler

		Nüks		
		var	Yok	
Cinsiyet [n (%)]	Erkek	16(%15.5)	87(%84.5)	P:0.826
	Kadın	9(%13)	60(%87.0)	
TNM [n (%)]	Evre1	3(%15)	17(%85)	P:0.831
	Evre2	10(%12.3)	71(%87.7)	
	Evre3	11(%15.7)	59(%84.3)	
Vasküler inv. [n (%)]	Var	8(%34.8)	15(%62.2)	P:0.007
	Yok	17(%11.4)	132(%88.6)	
Lenfatik inv. [n (%)]	Var	6(%11.1)	48(%88.9)	P:0.488
	Yok	19(%16.1)	99(%83.9)	
Nöral inv. [n (%)]	Var	7(%26.9)	19(%73.1)	P:0.068
	Yok	18(%12.3)	128(%87.7)	
Tümör tomurcuklanması[n (%)]	Var	10(%11.9)	74(%88.1)	P:0.391
	Yok	15(%17.0)	73(%83.0)	
Lenf nodu [n (%)]	Var	9(%16.1)	47(%83.9)	P:0.818
	Yok	16(%13.8)	100(%86.2)	
Grade [n (%)]	İyi	17(%15.5)	93(%84.5)	P:0.872
	Orta	6(%13.6)	38(86.4)	
	Kötü	2(%11.1)	16(%88.9)	

Tümör yeri ile nüks sıklığı arasında anlamlı fark gözlenmedi. Tüm nüks görülen yerler incelendiğinde en çok nüks akciğerde veya karaciğerde izlendi. Nüks görülen 25 hastanın 6'sında (%24) akciğerde nüks izlenirken, akciğerde nüks izlenen 6 hastanın 5'inin primer tümör yeri rektum oldu. Karaciğerde nüks izlenen 6 nüks hastasının 4'ünün primer tümör yeri ise sigmoid kolonu (tablo-4).

Tablo-4 nüks dağılımı

	n (%)
Akciğer+karaciğer	1 (%4)
Akciğer	6 (%24)
Beyin	1 (%4)
Karaciğer	6 (%24)
Kemik	1 (%4)
Kolon	5 (%20)
Perikard	1 (%4)
Periton	1 (%4)
Rektum	3 (%12)
Total	25 (%100)

K-ras mutasyon analizi yapılan 16 hastanın 11'i k-ras wild tip olarak saptandı. (tablo-5)

Tablo-5 mutasyon analizi

	mutant	wild	bilinmiyor
k-ras	5(31.3)	11(68.7)	0
n-ras	1(8.3)	2(16.7)	9(75.0)
Braf	1(7.1)	8(57.1)	5(35.7)

□ Tüm hastaların pre-op ve post-op değerleri karşılaştırıldığında tümör rezeksiyonu sonrası MPV ve CEA düzeylerinde izlenen düşüş anlamlı olarak değerlendirildi. (MPV için pre-op ort:8.19 fl ve post-op ort:8.05 fl p=0.001)(CEA için pre-op ort:13.5 ve post-op ort:3.2 p<0.001). Pre-op ve post-op NLR (p=0.869), MCV (p=0.059), MCHC (p=0.43) değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken PLR (p=0.001) değerinde post-op dönemde izlenen artış anlamlı bulunmuştur. (tablo-6)

Tablo-6 PLT-PLR-NLR-MPV-MCV-MHCH-CEA değerlerinin pre-op ve post-op karşılaştırması

Total hasta grubu	Pre-op (Ortalama ± Std. Sapma)	Post-op (Ortalama ± Std. Sapma)	P
Plt	292419,354 ±88627,04396	295956,149±98497,00832	P:0,05
mpv	8,1908±1,17637	8,0567±1,05621	P:0.001
plr	163,0558±84,07006	193,3475±112,24901	P:0.001
nlr	3,1571±2,65277	3,4954±7,74208	P:0.869
mcv	82,1527±8,10682	82,9411±6,82137	P:0,059
mchc	33,2210±1,47257	33,4385±3,04172	P:0.433
cea	13,5130±28,81985	3,2170±4,31354	P:0,000

□ Nüks olan 25 hasta grubunda pre-op ve post-op ölçümlerde sadece CEA' da tümör rezeksiyonu sonrası CEA düzeyinde ki düşüş anlamlı olarak değerlendirildi.(CEA için pre-op ort:7.51 ve post-op ort:3.05, p=0.003). Diğer ölçümlerde nüks olan grupta pre-op ve post-op ölçüm değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. (tablo-7)

Tablo-7 : Nüks olan grupta pre-op ve post-op ölçüm değerlerinin karşılaştırması

Nüks hasta grubu	PRE-OP(Ortalama $\pm$ Std. Sapma)	POST-OP(Ortalama $\pm$ Std. Sapma)	P
Plt	303541.66 $\pm$ 65503.38	283320.0 $\pm$ 65364.38	P:0.125
mpv	8.00 $\pm$ 0.71	7.8 $\pm$ 0.70	P:0.079
plr	178.39 $\pm$ 78.12	216.59 $\pm$ 99.54	P:0,097
nlr	3,77 $\pm$ 2.46	3,14 $\pm$ 2.02	P:0,361
mcv	83.63 $\pm$ 9.23	84.22 $\pm$ 6.54	P:0.920
mchc	33,30 $\pm$ 1.14	33,39 $\pm$ 0.84	P:0.749
cea	7.51 $\pm$ 8.45	3.05 $\pm$ 4.20	P:0,003

□ Nüks olan grupta post-op ve nüks anındaki değerler incelendiğinde CEA ve MCV düzeyinde nüks döneminde post-op döneme göre anlamlı artış izlendi. PLR değerinde nüks anında izlenen düşüş anlamlı bulundu. (p:0,05) (tablo-8)

Tablo 8 : Nüks olan grupta post-op ve nüks anındaki ölçüm değerlerinin karşılaştırması

Nüks hasta grubu	Post-op (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)	nüks(Ortalama $\pm$ Std. Sapma)	P
Plt	280791,7 $\pm$ 65509,36154	229125,0 $\pm$ 69833,53654	P:0,05
mpv	7,80 $\pm$ 0,72106	7,99 $\pm$ 1,01916	P:0,37
plr	216,065 $\pm$ 101,64950	158,57 $\pm$ 59,85455	P:0,05
nlr	3,14 $\pm$ 2,06402	3,11 $\pm$ 2,06859	P:0,372
mcv	83,90 $\pm$ 6,47325	87,40 $\pm$ 7,86168	P:0,029
mchc	33,35 $\pm$ 0,83249	33,40 $\pm$ 1,01203	P:1,000
cea	2,81 $\pm$ 4,24786	3,10 $\pm$ 2,05041	P:0,042

□ Nüks olmayan grupta kişi sayısı 147'dir. Nüks olmayan grupta pre-op ve post-op değerleri incelendiğinde MPV ve CEA düzeyinde cerrahi sonrası önemli düşüş izlendi.($p < 0.001$ ve $p = 0.007$) PLR düzeyinde post-op dönemde artış gözlemlendi. ($p = 0.02$) Pre-op ve post-op NLR ($p = 0.606$), MCV ($p = 0.121$), MCHC (0.468) ölçüm değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (tablo-9)

Tablo 9 : Nüks olmayan grupta pre-op ve post-op ölçüm değerlerinin karşılaştırması

	Pre-op(Ortalama $\pm$ Std. Sapma)	Post-op(Ortalama $\pm$ Std. Sapma)	P
PLT	290013,79 $\pm$ 91168,41758	300095,1724 $\pm$ 104961,48522	0.229
PLR	157,7401 $\pm$ 85,82386	188,5841 $\pm$ 112,81476	0,002
NLR	3,1121 $\pm$ 2,79824	3,6160 $\pm$ 8,70511	0,606
MPV	8,1855 $\pm$ 1,17108	8,0753 $\pm$ 1,08568	0,007
MCV	82,0774 $\pm$ 7,85713	82,8053 $\pm$ 6,87515	0,121
MCHC	33,2329 $\pm$ 1,54938	33,2356 $\pm$ 1,18681	0,468
CEA	14,1522 $\pm$ 31,49913	3,2888 $\pm$ 4,45454	<0,001

□ Pre-op ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında nüks olan ve olmayan gruplar arasında sadece NLR ölçüm değerleri arasında anlamlı bir fark vardı. Nüks olan grupta pre-op NLR, nüks olmayan gruba göre yüksek izlendi (p:0.041). PLR değeri nüks olan grupta yüksek izlenmekle birlikte bu durum istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (tablo-10).

Tablo 10 : Nüks olan ve olmayan gruplarda pre-op ölçüm değerlerinin karşılaştırması

Pre-op	Nüks	Mean rank	P
PLT	YOK VAR	83,12 99,98	0,120
PLR	YOK VAR	82,31 101,23	0,079
NLR	YOK VAR	82,37 104,54	0,041
MPV	YOK VAR	86,80 77,60	0,396
MCV	YOK VAR	83,92 95,10	0,302
MCHC	YOK VAR	84,76 90,02	0,627
CEA	YOK VAR	48,36 52,79	0,586

□ 3 evre için pre-op ölçüm değerlerinin karşılaştırması yapıldığında sadece MPV’ de anlamlı bir fark bulunmuştur. 3 evrede diğer ölçüm değerleri arasında bir fark bulunmamıştır. Evre 2 ve Evre 3 arasında pre-op MPV ölçüm değerleri açısından evre 3 hastalarda 2 ye göre MPV değerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.001 ve p<0.017)(tablo 11)

Tablo 11 : Evrelere göre pre-op ölçüm değerlerinin karşılaştırması

	level	Mean rank	p
PLT0	1	82,97	0.114
	2	101,40	
	3	85,56	
PLR0	1	77,37	0.413
	2	95,17	
	3	93,13	
NLR0	1	76,18	0.273
	2	97,64	
	3	91,71	
MPV0	1	88,00	0.004
	2	80,94	
	3	108,53	
MCV0	1	107,68	0.408
	2	89,62	
	3	93,34	
MCHC0	1	110,34	0.328
	2	90,66	
	3	91,44	
CEA0	1	42,18	0.141
	2	50,96	
	3	59,83	

5.TARTIŞMA

KRK önemli bir sağlık sorunu olup dünyada tanı alan en sık üçüncü kanserdir. Genel popülasyonda bir insanın ömrü boyunca KRK'e yakalanma olasılığı erkeklerde %5,1; kadınlarda %4,7'dir (120). Kanser gelişme riski yaşla beraber artar ve aile öyküsü olanlarda daha fazladır (121).

Kolon tümörleri yavaş büyür ve semptomatik hale geldiklerinde genellikle hastalık ileri evreye varmış durumdadır (122,123). Bu nedenle semptomsuz hastada kanser tanınabilmeli, bunun için de toplum bilgilendirilmeli ve tarama programları geliştirilmelidir. KRK tanısı alan hastalar operasyon sonrası takip programları için adaydırlar ve poliklinikte klinik, hematolojik, radyolojik ve kolonoskopik değerlendirme ile takip edilir. Ancak yine de asemptomatik rekürrenslerin saptanmasında %50 gibi oranda başarısız sonuç, reoperasyonların gecikmesi ile sonuçlanmaktadır (123).

Sistemik inflamasyonu yansıttığı düşünülen NLR ve PLR değerleri birçok hastalıkta çalışılmıştır. Mide, over ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde preoperatif bakılan NLR yüksekliği kötü prognostik faktör lehine yorumlanmıştır (124,125).

MPV, trombosit hacminin göstergesidir. Ortalama trombosit hacmi aynı zamanda inflamasyonu da yansıtmakta olup kronik inflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (126). Ayrıca yüksek MPV değerleri hipertansiyon ve miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü, kardiyovasküler hastalıklar için ise kötü prognoz belirteçidir (126,127). Mide, hepatoselüler ve endometrium kanserli hastalarla yapılan çalışmalarda pre-op dönemde MPV düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (128).

Yeni tanı alan KRK'li hastalardaki MPV, NLR ve PLR değerleri kolondaki inflamasyonun, artan sitokin düzeyinin bir yansıması olabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada KRK'li hastalarda MPV, NLR, PLR değerleri pre-op dönemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek izlenmiş, cerrahi sonrası NLR, PLR ve MPV'de anlamlı düşüş saptanmıştır (129).

Mevcut çalışmada daha önceki çalışmalarda izlenen pre-op NLR, PLR, MPV değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslaması, çalışmamızda kontrol hasta grubu olmadığı

için yapılamamıştır. KRK'li hastalarda mevcut biyobelirteçler üzerinde yapılan bir çalışmada işlem karakteristik eğrisi analizinde KRK taramasında NLR için 2.02 fl, PLR için 135 fl, MPV için 8.25 fl cutt off değerleri belirlenmiş; KRK erken tanısında sıra ile sensitivite oranları %86, %70, %54 ve spesitivite oranları %84, %90, %76 bulunmuştur (129). Çalışmamızda nüks hasta sayısı 25 (%13.3) idi ve nüks hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile çalışmada roc eğrisi analizi yapılamamıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta grubumuzun pre-op değerlendirmede NLR ort:3.15±2.6, PLR:163.05±84.07 ,MPV ort:8.19±1.17 fl ölçüldü. Daha önce yapılan çalışmanın cutt off değerleri göz önüne alındığında KRK'li hasta grubumuzda preoperatif bakılan PLR ve NLR'nin yüksek sonuçlandığı görülmüştür. Bu sonuç PLR ve NLR'nin KRK erken tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tümör rezeksiyonu sonrası sadece MPV ve CEA düzeylerinde anlamlı düşüş izlendi. (MPV için pre-op ort:8.19 fl, post-op ort:8.05 fl p=0.001; CEA için pre-op ort:13.5 post-op ort:3.2 p<0.001). MPV ve CEA düzeyindeki düşüş, cerrahi rezeksiyonun hem tümör yükünü hafifletmesi hem de KRK ilişkili inflamasyonun azalması ile ilişkilendirildi. NLR ve PLR'de daha önceki çalışmalarda izlenen tümör rezeksiyonu sonrasındaki düşüş, bizim çalışmamızda izlenmedi.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak nüks izlenen hastalar nüks olmayan grup ile kıyaslandı. Pre-op ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında nüks olan grupta pre-op NLR, nüks olmayan gruba göre yüksek izlendi (p:0.041). Buradan pre-op NLR yüksekliği yeni tanı KRK hastalarında kötü prognostik faktör lehine yorumlandı.

Nüks olmayan grupta pre-op ve post-op değerleri incelendiğinde MPV ve CEA düzeyinde cerrahi sonrası anlamlı düşüş izlendi (p<0.001 ve p=0.007). Bu durum yine cerrahi rezeksiyonun hem tümör yükünü hafifletmesi hem de KRK ilişkili inflamasyonun azalması ile ilişkilendirildi.

Nüks olan hasta grubunda ise pre-op ve post-op ölçümlerde sadece CEA' da tümör rezeksiyonu sonrası anlamlı düşüş izlendi (CEA için pre-op ort:7.51 fl post-op ort:3.05 fl, p=0.003). Diğer ölçümlerde nüks olan grupta pre-op ve post-op ölçüm değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Nüks olan hasta grubunda CEA düzeyinde

anlamalı düşüş izlenirken MPV'de anlamalı düşüş izlenmemesi MPV'nin prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Çalışmamız MPV, NLR ve PLR'nin cerrahi rezeksiyon sonrası KRK monitorizasyonunda TNM evresinden bağımsız olarak kullanılabileceğini öngörmektedir. Ancak nüks izlenen hastalarda post-op ve nüks değerleri incelendiğinde nüks döneminde bu belirteçlerde anlamalı artış olmazken; CEA ve MCV düzeyinde nüks döneminde post-op döneme göre anlamalı artış izlendi ($p=0.042$ ve 0.029).

CEA düzeyleri ile tümör evresi arasındaki korelasyon incelendiğinde ileri evre KRK'de CEA düzeyinin yükseldiği görülmüştür (130). Bunun dışında CEA düzeyindeki artışın daha yüksek risk oranı ve kötü prognoza işaret ettiği gösterilmiştir (130). Bizim çalışmamızda tanı anında 3 evre için pre-op ölçüm değerlerinin karşılaştırması yapıldığında sadece MPV'de anlamalı bir fark bulunurken NLR, PLR ve CEA değerleri arasında bir fark bulunamadı. Evre 2 ve Evre 3 arasında pre-op MPV ölçüm değerleri açısından evre 3 hastalarda evre 2'ye göre MPV değerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamalı bulundu ($p=0.004$).

Mevcut çalışmada bazı kısıtlamalar mevcut idi. Birincisi, çalışma tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. İkincisi, bakılan NLR, PLR ve MPV değerleri yeni tanı KRK'li hastalarda KRK'e rağmen belki nonspesifik bir inflamasyonun yansıması olabilir.

Pratikte sadece bu belirteçler kullanarak asemptomatik popülasyonda tarama için düşük pozitif prediktif değer elde edilir. Bu nedenle pre-operatif çalışmaların asemptomatik hastalar üzerinde NLR, PLR ve MPV nin tanısal yararını kıyaslamada diğer diagnostik ve monitorizasyon testleri ile karşılaştırılmaya ihtiyaç vardır.

Bütün kısıtlamalara rağmen çalışmamızın üç bakımdan önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Birincisi; cerrahi rezeksiyon sonrası MPV değerinde izlenen düşüş nedeniyle takipte post-operatif dönemde MPV, CEA veya Ca 19-9 ile birlikte kullanılabilir.

İkincisi; nüks olan grupta pre-operatif NLR değeri nüks olmayan gruba göre yüksek izlendi. Buradan pre-op NLR yüksekliğinin yeni tanı KRK hastalarında kötü prognostik faktör göstergesi olabileceği düşünüldü.

Üçüncüsü; evre 2 ve evre 3 KRK'li hasta grupları arasında pre-op MPV ölçüm değerleri açısından evre 3 hastalarda evre 2'ye göre MPV değerinin yüksek olması nedeniyle, yine tanı anındaki MPV yüksekliği KRK hastalarında kötü prognostik faktör olarak yorumlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Winawer SJ, Sherlock P. Best practice and research clinical gastroenterology. Colorectal cancer screening, 2007; vol. 21, 6: 1031.
2. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye Kanseri İnsidansı, www.kanser.gov.tr.
3. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, editörler. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık, 2007: 963-970.
4. Dolar E, editör. Kolorektal Tümörler. Nobel ve Güneş Yayınları. 2005: 400408.
5. American Cancer Society Cancer Facts and Figures (2011-2013). Available at:<http://www.cancer.org/>. [Accessed 2 August 2014].
6. Speights, VO, Johnson, MW, Stoltenberg, PH, et al. Colorectal cancer: Current trends in initial clinical manifestations. South Med J 1991; 84:575.
7. Hu Y, Wang JL, Tao HT, Wu BS, Sun J, Cheng Y, et al. (2013). Expression and significance of TSGF, CEA and AFP in patients before and after radical surgery for colon cancer. Asian Pac J Cancer Prev 14:3877–3880.
8. Gasparian AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Curr Pharm Des 2011; 17(1):47-58.
9. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. Int J Oncol 2002;20:361-5.
10. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T Lymphocyte Count and Survival Time in Women with Metastatic Breast Cancer. Breast j 2004;10:195-9
11. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with

- cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17):2633-2641.
12. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Ross HM. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) *Sabiston Textbook of Surgery*. 18th Ed. 1348-1432, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008
13. Corman ML. Carcinoma of the Colon. In: Corman ML (Ed.) *Colon & Rectal Surgery*. 5th Ed. 767-903, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
14. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States cancer statistics: 2002 Incidence and mortality web-based report version. Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute, 2005. Available at <http://www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs>, <http://seer.cancer.gov/statistics>, accessed January 18, 2006
15. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>
16. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on US cancer burden. *Cancer* 2002; 94: 2766-2792
17. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). SEER cancer statistics review 1975-2001. seer.cancer.gov. Accessed July 4, 2004
18. Correa P, Haenszel W. The epidemiology of large bowel cancer. *Adv Cancer Res* 1978; 26: 1-141
19. Colon, rectum. In: Cannon G (Ed.) *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective*. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Washington DC, 1997; 216-251
20. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99-166

21. Gordon PH. Malignant Neoplasms of the Colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S (Eds.) Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus. 3rd Ed. 489- 643, Informa Healthcare USA Inc., 2007
22. Itzkowitz SH, Rochester J. Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds.) Gastrointestinal and Liver Disease. 8th Ed. 2713-2757, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006
23. Keighley MRB, Williams NS. Colorectal Cancer: Epidemiology, Aetiology, Pathology, Staging, Clinical Features, Diagnosis and Screening. In: Keighley MRB, Williams NS (Eds.) Surgery of the Anus, Rectum & Colon. 2nd Ed. 998-1061, WB Saunders Company, London, 1999
24. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor-development. N Engl J Med 1988; 319: 525-532
25. Kaiser AM, Nunoo-Mensab JW, Berarb LW Jr. Tumors of the Colon. In: Zinner MJ, Ashley SW (Eds.), Maingot's Abdominal Operations. 11th Ed. 625-659, The McGraw- Hill Companies Inc., New York, 2007
26. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon, Rectum, and Anus. In: Brunicki FC, Andersen DK, et al. (Eds.) Schwartz's Principles of Surgery. 8th Ed. 1055-1117, The McGraw- Hill Companies Inc., New York, 2005
27. Winawer SJ, Enker WE, Levin B. Colorectal Cancer. In: Winawer SJ, Almy T (Eds.) Management of Gastrointestinal Disease. 1-40, Gower Medical Publishing, New York, 1992
28. Doburcalı A. Kolon Kanserinde Sınıflandırma. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Edit.) Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. 2.ci Baskı 395-412, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul, 2004
29. Herald RJ. Synchronous and metachronous carcinoma of the colon and rectum. Ann R Col Surg Engl 1990; 172- 174

30. Longnecker, M.P., et al., A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*, 1990. 1(1): p. 59-68.
31. Gapstur, S.M., J.D. Potter, and A.R. Folsom, Alcohol consumption and colon and rectal cancer in postmenopausal women. *Int J Epidemiol*, 1994. 23(1): p. 50-7.
32. Brentnall, T.A., et al., Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1996. 110(2): p. 331-8.
33. D'Haens, G.R., B.A. Lashner, and S.B. Hanauer, Pericholangitis and sclerosing cholangitis are risk factors for dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1993. 88(8): p. 1174-8.
34. Ekblom, A., et al., Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*, 1990. 323(18): p. 1228-33.
35. Botteri, E., et al., Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 2008. 300(23): p. 2765-78.
36. Inoue, M., et al., Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a largescale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med*, 2006. 166(17): p. 1871-7.
37. Larsson, S.C., N. Orsini, and A. Wolk, Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(22): p. 1679-87.
38. Giovannucci, E., Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*, 1995. 6(2): p. 164-79.
39. Koenuma, M., T. Yamori, and T. Tsuruo, Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res*, 1989. 80(1): p. 51-8.

40. Watkins, L.F., L.R. Lewis, and A.E. Levine, Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer*, 1990. 45(2): p. 372-5.
41. Ma, J., et al., Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91(7): p. 620-5.
42. Lagergren, J., W. Ye, and A. Ekblom, Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*, 2001. 121(3): p. 542-7.
43. Longnecker, M.P., et al., A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*, 1990. 1(1): p. 59-68.
44. Gapstur, S.M., J.D. Potter, and A.R. Folsom, Alcohol consumption and colon and rectal cancer in postmenopausal women. *Int J Epidemiol*, 1994. 23(1): p. 50-7.
45. Cho, E., et al., Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*, 2004. 140(8): p. 603-13.
46. Martinez, M.E., et al., Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst*, 1997. 89(13): p. 948-55.
47. Giovannucci, E., et al., Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med*, 1995. 122(5): p. 327-34.
48. Delhougne, B., et al., The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(11): p. 3223-6.
49. Fukuda, I., et al., Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med*, 2001. 40(10): p. 987- 92.

50. Bogazzi, F., et al., Changes in the expression of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene in the colonic polyps and colonic mucosa of acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(8): p. 3938-42.
51. Brose, M.S., et al., Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(18): p. 1365- 72.
52. Thompson, D. and D.F. Easton, Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(18): p. 1358-65.
53. Kirchhoff, T., et al., Frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(1): p. 68-70.
54. Baxter, N.N., et al., Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*, 2005. 128(4): p. 819-24.
55. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2008: A review of current American Cancer Society Guidelines and Cancer Screening Issues. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 161-179
56. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, et al. Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-877
57. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:130-160
58. Edge SB, Byrd DB, Compton CC, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.

- 59.Libutti SK, Teper JE, Saltz LB. Rectum Cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA Eds. Cancer. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 1285-1301.
- 60.Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 979.
- 61.Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer— what, when and how? Ann Oncol 2006; 17: 1347–59.
- 62.Wibe A, Moller B, Norstein J et al. Norwegian Rectal Cancer Group. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer: implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. Dis. Colon Rectum 2002; 45: 857–66.
- 63.Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer—what, when and how? Ann Oncol 2006; 17: 1347–59.
- 64.Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2696–704.
- 65.Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al. A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-06. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;22:2. abstract 3508.
- 66.Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343–51.
- 67.Wolmark N, Wieand S, Kuebler PJ et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: survival results of NSABP Protocol C-07. J Clin Oncol 2008; 26(May 20 Suppl): abstract LBA 4005.

68. Schmoll H-J, Cartwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102–9.
69. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1465-71
70. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3456–61.
71. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2005; 23: LBA8.
72. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674–80.
73. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, Atkins JN, Seay TE, Fehrenbacher L, Goldberg RM, O'Reilly S, Chu L, Azar CA, Lopa S, Wolmark N. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):11-6.
74. Alberts SR, Sinicrope FA, Grothey A. N0147: a randomized phase III trial of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin with or without cetuximab after curative resection of stage III colon cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2005 Sep;5(3):211-3
75. Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Schaefer P, Whittom R, Hantel A, Benson AB 3rd, Goldberg RM,

- Bertagnolli MM, Fuchs CS; Cancer and Leukemia Group B; North Central Cancer Treatment Group; Canadian Cancer Society Research Institute; Southwest Oncology Group. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15(23):7322-9.
76. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, Smyrk TC, Sinicrope FA, Chan E, Gill S, Kahlenberg MS, Shields AF, Quesenberry JT, Webb TA, Farr GH Jr, Pockaj BA, Grothey A, Goldberg RM. 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 Apr 4;307(13):1383-93.
77. Cunningham D, Starling N. Adjuvant chemotherapy of colorectal cancer. *Lancet* 2007; 370: 1980–81.
78. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980–7.
79. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–20.
80. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358:1291–304.
81. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:564–72.
82. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1294–5.

83. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–37.
84. Cassidy J, Clarke S, Az-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006–12.
85. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
86. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326–34.
87. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–44.
88. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *JSurg Oncol* 2005; 91: 173–80.
89. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–17.
90. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–71.

91. Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: results according to KRAS and BRAF mutation status. *Eur J Cancer* 2009; 7: 6077 (abstr).
92. Maughan T, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer: a randomised superiority trial (MRC COIN). *Eur J Cancer* 2009; 7 (suppl): 6LBA (abstr).
93. Siena S, Cassidy J, Tabernero J, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. *Gastrointestinal Symposium* 2010; 283 (abstr).
94. Peeters M, Price TJ, Hotko YS, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): patient-reported outcomes (PRO). *Gastrointestinal Symposium* 2010; 282 (abstr).
95. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563–72.
96. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of thrombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
97. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean thrombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-387.
98. Bath PM, Butterworth RJ. Thrombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.

99. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15. 137. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. *JLab Clin Med* 1983;101:205-213.
100. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of trombosit heterogeneity. *Blood* 1988;72:1-8.
101. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
102. Paulus JM. Trombosit size in man. *Blood* 1975;46:321-334.
103. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
104. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
105. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-76.
106. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869- 75.
107. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
108. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.

109. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
110. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56.
111. Tousoulis D, Antoniades C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33.
112. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
113. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:993-6.
114. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5.
115. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
116. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophillymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005, 91:181-4.
117. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of allcause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:326-34.
118. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2013;17:670.

119. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23:265-73.
120. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer Journal for Clinicians* 2013;63(1):11-30.
121. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine* 1994;331(25):1669-74.
122. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, editörler. *Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık, 2007: 963-970.*
123. Dolar E, editör. *Kolorektal Tümörler. Nobel ve Güneş Yayınları. 2005: 400408.*
124. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. x, 545 p. P*
125. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23:265-73
126. Altınbaş S, Tomrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *J Clin Lab Anal* 2012;26:403-6
127. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 31
128. Karaman K, Bostancı EB, Aksoy E, Kurt M, Celep B, Ulas M, et al. (2011). The predictive value of mean platelet volume in differential diagnosis of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic adenocarcinomas. *Eur J Intern Med* 22:e95–e98.

129. Kilincalp S, Çoban Ş, Akinci H, Hamamcı M, Karaahmet F, Coşkun Y, Üstün Y, Şimşek Z, Erarslan E, Yüksel İ. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev.* 2015 Jul;24(4):328-33
130. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, Oettgen HF (1978). Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 299:448–451.