



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ TEDAVİSİ ALAN
REKTUM KANSERLİ HASTALARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ PATOLOJİK TAM
YANITI GÖSTERMEDEKİ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Ece SALİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ TEDAVİSİ ALAN
REKTUM KANSERLİ HASTALARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ PATOLOJİK TAM
YANITI GÖSTERMEDEKİ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Ece SALİM

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa KARACA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2022

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, sürdürülmesi, tezin oluşum ve yazılım aşamasında tecrübe, bilgisi ve samimiyetiyle her zaman yanımda olan elinden gelen her türlü anlayış ve yardımını gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa Karaca' ya;

Asistanlık eğitimime bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin olmak üzere tüm hocalarıma;

Asistanlık hayatım süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım, asistanlık eğitimini tamamlamış ve hala asistan olan arkadaşlarıma, beraber ekip olarak çalıştığımız tüm hemşirelerimiz ve personel arkadaşlarımıza teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her konuda, her türlü desteği ile yanımda olan, sevgisi ve değeri paha biçilemeyen canım aileme; bir aileden farksız olan dostlarıma; asistanlık sürecim boyunca değişim ve gelişimime katkıda bulunan herkese teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ece SALİM

Antalya, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. REKTUM KANSERİ	2
2.1.1. Rektumun Anatomisi.....	2
2.1.2. Rektum Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Rektum Kanseri Risk Faktörleri	4
2.1.4. Rektum Kanseri Klinik Prezantasyonları	5
2.1.5. Tarama.....	6
2.1.5.1. Ortalama riskli popülasyonda tarama	6
2.1.5.2. Yüksek riskli popülasyonda tarama	7
2.1.6. Tanı	8
2.1.7. Evreleme	9
2.1.8. Tedavi.....	11
2.1.8.1. Cerrahi rezeksiyon	11
2.1.8.2. Lokal eksizyon.....	12
2.1.8.3. Düşük anterior rezeksiyonlar (sfinkter koruyucu prosedürler)	12
2.1.8.4. Abdominoperineal rezeksiyon.....	13
2.1.8.5. Neoadjuvan terapi.....	13
2.1.8.6. Adjuvan terapi	14

2.1.8.7. Lokal rekürent rektum kanseri tedavisi.....	15
2.2. LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ TEDAVİSİ.....	17
2.2.1. Eşzamanlı Preoperatif Kemoradyoterapi.....	18
2.2.2. Preoperatif Radyoterapi.....	21
2.2.2.1. Neoadjuvan radyoterapi için hasta seçimi	21
2.2.2.2. Preoperatif kemoradyoterapi endikasyonunun tartışılması.....	22
2.2.2.3. Sfinkter korumalı radyoterapi	23
2.2.2.4. IMRT'nin yararları ve etkisi	24
2.2.3. Eşzamanlı Preoperatif Kemoradyoterapi Şeması Seçimi	24
2.2.4. Rektum Kanserinde Neoadjuvan Tedavinin Etkinliği İçin Değerlendirme Kriterleri.....	25
2.2.5. Preoperatif Kemoradyoterapinin Cerrahi Seçimine Etkisi	26
2.2.6. Neoadjuvan Tedavi İle Cerrahi Arasındaki Zaman Aralığı.....	27
2.2.7. Preoperatif Kemoterapi	27
2.3. NÖTROFİL: LENFOSİT ORANI (NLR)	28
2.3.1. NLR'nin Kolorektal Kanserdeki Rolü	28
2.3.2. Metastatik Kolorektal Kanserde NLR.....	29
2.3.3. NLR ve Tümör Rekürens Oranı.....	30
2.3.4. NLR ve Tümör Biyolojisi.....	31
2.3.5. Kolorektal Kanserde NLR ve Onkolojik Tedaviye Yanıt	31
2.3.6. Kolorektal Kanserde NLR ve Postoperatif Komplikasyonlar	33
2.3.7. Geniş Sistemik İnflamatuvar Yanıtın Bir Bileşeni Olarak NLR	34
2.3.8. NLR ve Mikrobiyom.....	34
2.3.9. NLR'nin Kolorektal Kanserdeki Prognostik Değeri ve Mekanizması	35
2.3.10. Kolorektal Kanserde Diğer Periferik Serum İnflamatuvar Biyobelirteçlerinin Kısa Bir Özeti (42).....	35
2.3.11. Tüm Kanserler için NLR'nin Rolü	37
2.3.12. Nötrofil:Lenfosit Oranının Kansere Dışı Hastalıklardaki Faydası	37

3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	41
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ.....	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER	77
EK-1. TEZ ONAY FORMU	77
9. ÖZGEÇMİŞ	80

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Kolorektal kanserde tarama – American Cancer Society and United States Multi-society Task Force (ACS-MTSF).....	15
Tablo 2.	TNM sınıflaması.....	16
Tablo 3.	Kolorektal kanserlerin sınıflaması.....	16
Tablo 4.	Non metastatik kolorektal kanserlerde survey ve NLR ilişkisini gösteren literatürdeki çalışmalardan örnekler	38
Tablo 5.	Metastatik kolorektal kanser hastalarında NLR ile prognoz ilişkisinin literatürdeki örnekleri	39
Tablo 6.	NLR ve onkolojik tedavi sonrası cevabı gösteren literatür örnekleri	39
Tablo 7.	Hasta özellikleri.....	43
Tablo 8.	Hastaların biyokimyasal parametreleri	44
Tablo 9.	NLR gruplarına göre hasta özellikleri	46
Tablo 10.	Patolojik yanıtı göre hasta özellikleri.....	47
Tablo 11.	Kötü patolojik yanıt ile ilişkili faktörler	48
Tablo 12.	Hastaların progresyonsuz sağkalımları ile ilişkili faktörler	50
Tablo 13.	Hastaların genel sağkalımları ile ilişkili faktörler	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Progresyonsuz sağkalımın öngörülmesinde NLR için ROC eğrisi45
- Şekil 2.** NLR gruplarına göre progresyonsuz sağkalım.....48
- Şekil 3.** NLR gruplarına göre genel sağkalım49



KISALTMALAR DİZİNİ

APR	: Abdominoperineal rezeksiyon
BMI	: Beden kitle indeksi
CA	: Karbonhidrat antijeni
CAPOX	: Kapesitabin, oksaliplatin
CCR	: Klinik tam remisyon
CD	: Crohn hastalığı
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CI	: Güven aralığı
CRC	: Kolorektal kanser
CRM	: Çevresel rezeksiyon marjı
CRP	: C-reaktif protein
CT/CTC	: Bilgisayarlı tomografi
DCBE	: Çift kontrastlı baryumlu enema
3DCR	: 3 Boyutlu konforman radyoterapi
DFS	: Progrezyonsuz sağkalım
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EMVI	: Ekstramural vasküler invazyon
ESMO	: European Society for Medical Oncology
FAP	: Familial adenomatöz polipozis
FOBT	: Gaitada gizli kan testleri
FOLFOX	: Florourasil, lökoverin, oksaliplatin kombinasyonu
FOLFIRI	: Florourasil, lökoverin, irinotekan
FOLFOXIRI	: Florourasil, lökoverin, irinotekan, oksaliplatin
FSIG	: Fleksibl sigmoidoskopi
gFOBT	: Guaiac bazlı gaitada gizli kan testleri

GA	: Güven aralığı
GPS	: Glasgow prognostik skoru
HB	: Hemoglobin
HNPCC	: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser
HR	: Risk oranı
HT	: Hipertansiyon
IBD	: İnflamatuvar barsak hastalığı
IMRT	: Yoğunluk modülasyonlu radyoterapi
IL	: İnterlökin
iFOBT	: İmmunokimyasal bazlı gaitada gizli kan testleri
JPS	: Juvenil polipozis sendromu
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KRK	: Kolorektal kanser
KT	: Kemoterapi
LAR	: Düşük anterior rezeksiyon
LARC	: Lokal ileri rektal kanser
LCCRT	: Uzun süreli kemoradyoterapi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MAP	: MUTYH ile ilişkili polipoz
MUTYH	: mutY DNA glikozilaz
MRF	: Mezorektal fasya
MRI/MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSI	: Mikrosatellit kararsızlığı
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
nCRT	: Neoadjuvan kemoradyoterapi
OR	: Göreceli olasılıklar oranı

OS	: Genel sağkalım
pCR	: Patolojik tam yanıt
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PJS	: Peutz jegers sendromu
PLR	: Platelet lenfosit oranı
PLT	: Platelet
SCRT	: Kısa süreli radyoterapi
TAE	: Transanal endoskopi
TEM	: Transanal endoskopik mikrocerrahi
TNM	: Tumor, nod ve metastaz
TRG	: Tumor gerileme derecesi
TRUS	: Transrektal ultrason
UC	: Ülseratif kolit
ULAR	: Ultra düşük anterior rezeksiyon
VEGF	: Vasküloendotelial büyüme faktörü
VLAR	: Çok düşük anterior rezeksiyon
VMAT	: Volumetrik yoğunluk ayarlı ark tedavisi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
XELOX	: Kapesitabin, oksaliplatin

ÖZET

Neoadjuvan Kemoradyoterapi Tedavisi Alan Rektum Kanserli Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranının Patolojik Tam Yanıtı Göstermedeki Prognostik Önemi

Amaç: Toplumda kolorektal kanserler en sık görülen ikinci kanser türü olup önemli bir halk sağlığı problemidir. Tarama programları ve görüntüleme yöntemleri sayesinde erken evrelerde hastalık teşhis edilebilmektedir. Cerrahi, neoadjuvan ve adjuvan kemoradyoterapi seçeneklerinin rektum kanserinde sağkalım üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Çalışmamız neoadjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanserli hastalarda nötrofil/lenfosit oranına bakarak patolojik iyileşmeyi öngörebilmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Bu retrospektif kesitsel çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2016-2020 tarihleri arasında tedavi görmüş rektum kanserli hastalar dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıtlarından neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi ve sonrası nötrofil/lenfosit oranları incelendi, patoloji raporları tarandı. Hastaların nötrofil/lenfosit oranı ile bu veriler karşılaştırılarak, bu oranın sağkalım ve hastalığın prognozunu öngörmedeki yeri incelendi. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 187 hastanın yaş ortalaması $64,59 \pm 11,19$ yıl ve %65,8'i erkekti. Hastaların %51,3'üne Kapesitabin verildi. Kemoterapi sonrasında 34 hastadan (%18,2) tam yanıt, 61 hastadan (%32,6) tama yakın yanıt ve 68 hastadan (%36,4) kısmi yanıt alınmış olup, 24 hastada (%12,8) tedaviye yanıt alınmadı. Tanı anındaki NLR'nin $>3,63$ olması progresyonu öngörmek için belirlediğimiz en optimal cut off değeri oldu. NLR $>3,63$ olan grupta kemoterapi olarak 5 FU verilme oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu. İki grubun tedavi yanıt oranları incelendiğinde, NLR $<3,63$ olan hastalarda tama yakın yanıt oranı daha yüksek izlendi. NLR $<3,63$ olan grupta 5-yıllık PFS oranı %63,6 ve NLR $>3,63$ olan grupta %40,1 olarak bulundu. NLR $>3,63$ olan grupta PFS oranları anlamlı düzeyde daha düşük belirlendi. NLR $<3,63$ olan grupta 5-yıllık OS oranı %72,3 ve NLR $>3,63$ olan grupta %63,1 olarak hesaplandı. NLR $>3,63$ olan grupta OS oranları daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Çalışmada incelenen rektum kanserli neoadjuvan kemoradyoterapi alan NLR <3,63 olan hastalarda tama yakın yanıt oranı daha yüksek izlendi. Bu sonuç düşük preoperatif NLR oranının patolojik yanıtı göstermede iyi bir prognostik faktör olduğunu desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Neoadjuvan, kemoradyoterapi, rektum kanseri, nötrofil/lenfosit oranı, patolojik tam yanıt



ABSTRACT

The Prognostic Importance of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Demonstrating Pathological Complete Response in Patients with Rectal Cancer Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy Treatment

Aim: Colorectal cancers are the second most common cancer type in the community and are an important public health problem. With screening programs and imaging methods, the disease can be diagnosed in the early stages. Surgical, neoadjuvant and adjuvant chemoradiotherapy options have positive effects on survival in rectal cancer. It aims to predict pathological recovery by looking at the neutrophil / lymphocyte ratio.

Material and Method: In this retrospective cross-sectional study, patients with rectal cancer who were treated at the Medical Oncology Clinic of the Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital between 2016-2020 were included. The neutrophil/lymphocyte ratios before and after neoadjuvant chemoradiotherapy were analyzed from the medical records of the patients, and their pathology reports were scanned. By comparing the neutrophil/lymphocyte ratio of the patients with these data, the role of this ratio in predicting survival and prognosis of the disease was examined. The data obtained were analyzed with appropriate statistical methods.

Results: The mean age of 187 patients included in the study was 64.59 ± 11.19 years and 65.8% were men. Capecitabine was given to 51.3% of the patients. Almost complete response was obtained from 32.6% and partial response was obtained from 68 patients (36.4%), and 24 patients (12.8%) did not respond to treatment. NLR at the time of diagnosis >3.63 was the most optimal cut-off value we determined to predict progression. The rate of administration of 5 FU as chemotherapy was found to be significantly higher in the group with NLR >3.63 . When the treatment response rates of the two groups were examined, the almost complete response rate was higher in patients with NLR <3.63 . The 5-year PFS rate was 63.6% in the NLR <3.63 group, and 40.1% in the NLR >3.63 group. The rate of PFS was found to be significantly lower in the group with NLR >3.63 . The 5-year OS rate was calculated as 72.3% in the group with NLR <3.63 and 63.1% in the group with NLR >3.63 . Although OS

rates were lower in the group with NLR >3.63 , this difference was not statistically significant.

Conclusion: A near-complete response rate was observed in patients with NLR <3.63 who received neoadjuvant chemoradiotherapy with rectal cancer examined in the study. This result supports that low preoperative NLR rate is a good prognostic factor in demonstrating pathological response.

Keywords: chemoradiotherapy, neoadjuvant, neutrophil/lymphocyte ratio, pathological complete response, rectal cancer



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rektum kanseri dünyada en sık görülen malign neoplazmlardan ikinci sırada olup kolonda da en sık görülen ikinci kanserdir. Kolorektal kanserler (CRC), dünya genelinde majör halk sağlığı problemleri arasındadır (1).

Kolon ve rektumun farklı embriyonik kökenleri göz önüne alındığında, kalın bağırsağın bu iki bölgesinden kaynaklanan kanserlerin birkaç farklı ayırt edici özelliği vardır. Kolon orta bağırsaktan, rektum ise arka bağırsaktan çıkar. Hormon reseptörlerinin gradyanı da farklıdır. Bu ikisi aynı zamanda farklı işlevlere de hizmet eder. Rektum, doğrudan bir şekilde daha konsantre bir fekal maddeye maruz kalır. Ayrıca, kolondan geçen sindirilmemiş madde, alkalik mukus ile kaplanır. Kolon ve rektumdaki farklı pH seviyeleri de çevresel faktörlere duyarlılığı etkileyebilir (2). Bu nedenle bu tümörlerde farklı risk faktörleri rol oynayabilir.

Rektumun pelvik kavite içindeki yeri ve genitoüriner organlarla olan ilişkisi nedeniyle rektum tümörleri gastrointestinal sistemdeki diğer kanserlerden farklı olarak özel klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Son birkaç yılda, kolonun diğer bölümlerinden ayrı bir varlık olarak rektal tümörlerin teşhisi ve tedavisi büyük ölçüde göz önüne alınmıştır. Rektosigmoidoskopi ve yeni görüntüleme yöntemleri sayesinde bu kanserler daha erken evrelerde teşhis edilebilmektedir. Cerrahi, preoperatif ve postoperatif kemo veya radyoterapiyi içeren multimodalite tedavi yaklaşımları bu hastalarda daha iyi bir sağkalım sağlamıştır. Çalışmamızda rektum kanserinin anatomi, epidemiyoloji ve risk faktörlerine genel bir bakış sunulacak ve ardından klinik prezentasyonlar, güncel evreleme ve tarama protokolleri ile rektum kanseri tanı ve tedavi modalitelerine ilişkin en son yaklaşımlar üzerinden geçilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. REKTUM KANSERİ

2.1.1. Rektumun Anatomisi

Rektum, kalın bağırsağın sigmoid kolon ile anal kanal arasındaki son kısmıdır. Üçüncü sakral vertebra veya sakral çıkıntı düzeyinde rektosigmoid bileşmeden başlar ve anorektal halka düzeyinde sona erer. Başlangıçta sigmoid kolona benzer bir iç kalibre ile yaklaşık 12-15 santimetre uzunluğundadır. Sonuna yakın genişleyerek rektal ampullayı oluşturur.

Tümör evrelemesi, rezektabilitenin değerlendirilmesi ve cerrahinin planlanmasındaki önemi nedeniyle rektumun anatomik işaretleri göz önünde bulundurulmalıdır. Anal kanalın en distal kısmı olan anal kenar, önemli bir cerrahi dönüm noktasıdır. Rektumda yer alan tümörün alt sınırı bu çizgiye göre belirlenmelidir. Üst üçte ikisinin ve alt üçte birinin birleştiği yerde, rektum anterior peritoneal yansıma ile intra ve ekstraperitoneal bölümlere ayrılır. Rektovezikal kese, rektum ile mesanenin arka yüzü arasında peritonla kaplı bir girintidir. Rektum posteriora pelvik sınırlardan ve presakral venözden presakral fasya ile ayrılır. Denonvilliers (rektoprostatik) fasyası erkeklerde rektumun ön yüzü ile prostat ve seminal veziküller arasında, kadınlarda vajina ile arasında yer alır.

Anal sfinkterlere göre rektal tümörün anatomik konumu da sfinkter koruyucu cerrahi için hasta seçiminde önemli bir konudur. Anal sfinkter kompleksi, intersfinkterik bir düzlemle ayrılmış iç ve dış sfinkterleri içerir. İç sfinkter, rektumun iç düz kas tabakasının kalınlaşmış bir devamıdır. Eksternal sfinkter, puborektal kasın bir uzantısıdır ve levator ani kaslarının alt insersiyonunda başlar.

Rektal duvar mukoza, submukoza, iç sirküler kas, dış longitudinal kas ve seroza olmak üzere beş tabakadan oluşur. Rektumun proksimal üçte biri periton ile kaplıdır; ancak orta ve alt rektum serozadan yoksundur.

Houston valfleri, rektal lümene uzanan üç mukoza kıvrımıdır. Dentat veya pektinat çizgi, kolumnar rektal mukoza ile skuamöz anoderm arasındaki geçiş bölgesidir. Uzunlamasına mukoza kıvrımları olan Morgagni sütunları ile çevrilidir.

Anal geçiş bölgesi, kolumnar, küboidal ve skuamöz epitelin histolojik özellikleri ile dentat çizginin hemen proksimalindeki 1 ila 2 cm'lik mukozadır (3-5).

2.1.2. Rektum Kanseri Epidemiyolojisi

Rektal kanserler, kalın bağırsakta proksimal kolon kanserlerinden (%42) sonra en sık görülen ikinci (%28) kanserdir (1). Bu nedenle, ilgili epidemiyolojik çalışmalarda rektum kanserleri her zaman CRC'lerin bir parçası olarak düşünülmüştür. En önemli halk sağlığı sorunlarından biri olan CRC, yaşam boyu %4.7-5 olasılıkla erkeklerde en sık görülen üçüncü, kadınlarda ise ikinci kanserdir (6). Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde erkek ve kadınlarda kanser ölümlerinin üçüncü önde gelen nedeni olarak bildirilmiştir (1).

CRC'nin coğrafi insidansı dünya çapında farklılık gösterse de, paterni erkekler ve kadınlar arasında benzerdir. Şu anda, CRC'ler dünyanın gelişmiş bölgelerinde daha yaygın görünmektedir. Tahmini en yüksek oranlar Avustralya/Yeni Zelanda'da (100.000'de sırasıyla erkeklerde ve kadınlarda 44.8 ve 32.2 ve en düşük Batı Afrika'dadır (100.000'de 4.5 ve 3.8) (6). Amerika Birleşik Devletleri'nden alınan son verilere göre, 40.000 rektum kanseri de dahil olmak üzere yılda yaklaşık 136.830 yeni CRC tanısı konulmaktadır (7). Ayrıca 2014 yılında bu ülkede 71.830 erkek ve 65.000 kadının kolorektal kansere yakalanacağı ve 26.270 erkek ve 24.040 kadının bu hastalıktan öleceği tahmin edilmektedir (1). Tarama ve standart tedaviye erişimin ve kullanımının iyileştirilmesi ile ilgili olarak, genel insidans oranı son on yılda yılda yaklaşık %3 azalmıştır. 65 yaş ve üstü erişkinlerde rektum kanseri sayısında büyük bir düşüş saptanmış olsa da (50-64 yaş için %1.5 ve 65 yaş üstü için %4.3), 50 yaş altı erişkinlerde rektum kanserlerinde bu oran her yıl %1,8 artmıştır.

Proksimal ve distal kolon kanserlerinin aksine, rektum kanseri tanısında medyan yaş daha gençtir (erkeklerde 63, kadınlarda 65). Ayrıca, daha ileri yaşlarda rektal tümörlerde kayda değer bir azalma ile birlikte, tümör yerleşiminde yaşa göre önemli bir değişiklik vardır. Rektum kanserleri için erkek-kadın insidans oranı da

farklı yaş grupları arasında aşağıdaki gibi değişiklik gösterir: 0-49 yaş için 1.10, 50-64 yaş için 1.19, 50-79 yaş için 1.27 ve 80 yaş ve üzeri için 1.29 (1).

Rektum kanserinin toplam 5 yıllık sağkalım oranı (%66,5) kolon kanserlerinden (%64,2) biraz daha yüksektir, ancak evreye özgü sağkalım benzerdir. Ayrıca, sağkalım oranları cinsiyete göre önemli ölçüde değişmez. Erkeklerde ölüm oranı kadınlara göre %30-40 daha fazladır, ancak bu fark yaşa göre değişmektedir. Irk ve etnik köken de ölüm oranını etkileyebilir; örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nden gelen son raporlar, siyahlardaki ölüm oranlarının Asyalılar/Pasifik Adalılarındakinin iki katından fazla olduğunu göstermektedir (1).

CRC'ler daha gelişmiş bölgelerde daha yaygın olmasına rağmen, ölüm oranları dünyanın daha az gelişmiş bölgelerinde daha yüksek görünmektedir, bu da bu ülkelerde daha kötü bir sağkalım durumunu yansıtmaktadır. Her iki cinsiyette de en yüksek tahmini ölüm oranları Orta ve Doğu Avrupa'da (erkekler için 100.000'de 10.3, kadınlar için 11.7'de 11.7) ve en düşükleri Batı Afrika'da (sırasıyla 3.5 ve 3.0) bildirilmiştir (6).

2.1.3. Rektum Kanseri Risk Faktörleri

Çok sayıda inceleme ve çalışma, genel olarak CRC'lerde risk faktörlerini dikkate almıştır, ancak bunların sınırlı bir kısmı kolon ve rektum kanseri olasılığını etkileyebilecek çevresel ve genetik faktörleri ayırmaya çalışmıştır (2, 8).

Araştırmalar, ailede kolorektal kanser öyküsünün kolon kanseri riskini rektum kanseri riskinden daha güçlü etkilediğini doğrulamıştır (2). Ailesel adenomatöz polipoz (FAP), kalıtsal polipoz olmayan kolorektal kanser (HNPCC) ve MUTYH ile ilişkili polipoz (MAP) gibi kalıtsal sendromlar, ailesel kolon kanseri sendromlarının örnekleridir. Ayrıca, kişisel bir CRC öyküsü veya kolonun adenomatöz polipleri olan hastalar, gelecekte kolon kanseri gelişimi için risk altındadır. Rektum kanserlerinde p53 genindeki K-ras mutasyonlarının prevalansı ve mutasyon paternleri de kolon kanserlerinde görülenlerden farklıdır (9).

Yaş ve cinsiyet hem kolon hem de rektum kanserlerini etkileyen önemli risk faktörleridir (2). Artan boy ile kolon kanseri için istatistiksel olarak anlamlı bir risk

artışı bildirilmiştir. Vücut Kitle İndeksi (BMI) için, erkekler ve kadınlar arasında CRC'ler üzerinde farklı bir etki vardır. Sistemik bir derlemede, BMI'deki her 5 kg/m²'lik artışın, erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %24 ve %9 oranında artan CRC insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Ayrıca, kadınlar arasında rektum kanseri için en yüksek BMI kategorisinde anlamlı bir risk artışı vardır.

Diyet ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler de riski etkileyebilmektedir. Kalsiyumun rektum kanserleri üzerindeki rolü konusunda çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Wei ve ark. (2), rektum kanserli hastaların biraz daha yüksek folat ve biraz daha düşük kalsiyum alımı eğiliminde olduğunu gösterirken, Wu ve ark. (11) ise kalsiyum ile distal kolonda ortaya çıkan kanserler arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Ayrıca daha yüksek süt ve süt ürünleri içeren diyetlerin kolon kanseri riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğu ve rektum kanseri riskini etkilemediği de gösterilmiştir (12). Kadınlarda magnezyum alımı ile hem kolon hem de rektum kanseri riski arasında ters bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (13). Fiziksel aktivitenin kolon kanseri ile rektum kanserinden daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ana yemek olarak sığır, domuz veya kuzu eti, işlenmiş et ve alkol kolon kanseri ile ilişkilidir (2). Sigara içimi ile rektum kanseri arasında kolon kanserine göre biraz daha güçlü bir ilişki bildirilmektedir (2, 14). Prostat kanseri için radyasyon tedavisi öyküsü, rektum kanseri için başka bir risk faktörüdür (15). Bir meta-analize göre, diyabetli hastalarda kolon ve rektum kanseri riski, diyabetik olmayan hastalara göre sırasıyla yaklaşık %38 ve %20 daha yüksektir (16).

2.1.4. Rektum Kanseri Klinik Prezantasyonları

Dünya çapında mevcut tarama programları sonucunda çok sayıda asemptomatik olgu erken evrelerde teşhis edilse de, önemli sayıda olguya semptomların başlamasından sonra tanı konmaktadır. Rektal tümörün komşu organlara veya gastrointestinal sistem lümenine yayılması semptomatik prezantasyona yol açar. Bu nedenle semptomlar genellikle en azından lokal olarak ilerlemiş bir kanseri yansıtır.

Rektal kanama, rektum kanserinin en sık görülen prezantasyonudur. Hastalığın sonraki aşamalarında, tenesmus, yetersiz defekasyon hissi, pelvik ve rektal ağrı veya

obstrüktif semptomlar gibi diğer semptomlar ortaya çıkabilir. Genel olarak CRC'lerin mevcut semptomlarını karşılaştırdığımızda, klinik belirtilerin tümörün konumuna (asendan, transvers veya sigmoid kolon veya rektum) bağlı olarak farklılık gösterdiğini fark edeceğiz (17). Hematokezya ve bağırsak alışkanlığındaki değişiklik rektum kanserlerinde ve sol taraflı KKK'lerde daha sık görülür; ancak kaynağı bilinmeyen demir eksikliği anemisine daha çok sağ taraflı kanserler neden olur. Abdominal ağrı hem sol hem de sağ taraflı tümörlerde ortaya çıkabilir. Kısmi tıkanıklık, tümörün periton yayılımı, bağırsak perforasyonu ve hatta peritonit belirtisi olabilir. Portal sistem yoluyla üst rektumun venöz drenajına dayanarak, en sık hematojen metastaz yeri karaciğerdir, bunu akciğerler ve kemik takip eder; bununla birlikte distal rektum inferior rektal vene (ve ardından vena kava inferiora) drene olur ve başlangıçta akciğerlere metastaz yapabilir (18-20).

2.1.5. Tarama

Kolon ve rektum kanseri taramasının amacı, erken evre adenokarsinomların tespiti ve adenomatöz poliplerin çıkarılması yoluyla mortaliteyi azaltmak için yeterli hedef popülasyon kapsamına ulaşmaktır. Bu, ilerlemiş kanserlerin insidansında bir azalmaya yol açar (24).

2.1.5.1. Ortalama riskli popülasyonda tarama

Bu gruptaki CRC taraması, duyarlılığı artırmak için tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilen yapısal muayeneler veya dışkı testleri kullanılarak gerçekleştirilir. Yapısal muayeneler hem adenokarsinom hem de adenomatöz poliplerin teşhisinde yardımcı olabilirken, dışkı testleri kanserlerin tespiti için uygundur. Tek adımlı tarama programı olarak da adlandırılan yapısal muayeneler, kolonoskopi, esnek sigmoidoskopi (FSIG), çift kontrastlı baryum lavmanı (DCBE) ve bilgisayarlı tomografik kolonografiyi (CTC) içerir. Dışkı testleri, iki aşamalı bir programın ilk yöntemidir. Gaitada gizli kan testleri (FOBT), guaiac bazlı (gFOBT), immünokimyasal bazlı (iFOBT veya FIT) veya fekal DNA yöntemleri kullanılarak yapılabilir. Şu anda gFOBT, dünya çapında CRC tarama programlarında en sık kullanılan testtir. FOBT'nin pozitif olduğu durumlarda, yapısal tetkiklerde daha fazla

değerlendirme önerilmiştir (21, 22). Dijital rektal muayenede bir grup rektum kanseri tespit edilebilmesine rağmen, güncel tarama kılavuzlarında önerilmemektedir (23).

ACS-MSTF kılavuzu (21) ortalama riskli hastalar için 50 yaşından itibaren CRC taraması yapılmasını önermektedir. Bireyin tahmini yaşam beklentisi 10 yıldan az olduğunda tarama sonlandırılabilir. Erken teşhisten ziyade önlemeye daha fazla önem verir ve hastaların her sınıfa özel testler seçmesini önerir. Bu Kılavuz Tablo 1’de özetlenmiştir. gFOBT veya FIT, hassas bir guaiac testi kullanılarak ardışık üç dışkı örneğinde yapılmalıdır. Pozitif testlerin ardından kolonoskopi yapılması gerekir. FSIG tercih eden hastalarda 40 cm’ye veya splenik fleksura insersiyon ile yapılmalıdır.

Diğer kılavuzlar, CRC taraması için farklı yaklaşımlar önermiştir.

2.1.5.2. Yüksek riskli popülasyonda tarama

Genetik yatkınlık kolon ve rektum kanserlerinin gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir. Kolorektal kanserli hastaların %25’inde aile öyküsünün bir risk faktörü olduğu tahmin edilmektedir. HNPCC ve FAP gibi kansere yatkınlık sendromları olan hastalar da yüksek risk altındadır (24). Etkilenen çok sayıda aile üyesi, birinci derece akrabalarda CRC öyküsü ve akrabalarda erken yaşta (50 yaşından küçük) CRC gelişmesi önemli risk faktörleridir (25,26). Ayrıca, aile öyküsü olan hastalarda CRC’ler daha erken ortaya çıkmaktadır (27).

American College of Gastroenterology’nin (ACG) en son kılavuzuna göre, tek bir birinci derece akrabasında 60 yaş ve üzerinde CRC veya ilerlemiş bir adenom tanısı konmuş kişiler için 50 yaşından başlayarak her 10 yılda bir kolonoskopi ile tarama yapılması önerilir. Oysa 60 yaşından önce tek bir birinci derece akrabada CRC veya ilerlemiş adenom tanısı konmuş veya herhangi bir yaşta bu tanıları olan iki veya daha fazla birinci derece akraba olması durumunda kolonoskopi taramasının 40 yaşında veya en genç akrabanın tanısından 10 yaş önce yapılması ve 5 yılda bir tekrarlanması gerekmektedir.

Ülseratif kolit (UC) ve Crohn hastalığı (CD) dahil olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) olan hastalarda CRC riski artar (28). İnflamasyonun süresi ve kapsamı UC’de riski etkileyen iki önemli faktördür. British Society of

Gastroenterology (BSG), hastalığın yaygınlığı ve şiddetine bakılmaksızın tüm hastalarda semptomların başlamasından 10 yıl sonra tarama kolonoskopisini önermektedir; ancak tarama aralığı hastalığın süresi ile yaygınlığına ve ek risk faktörlerinin varlığına bağlıdır (29). CD’de CRC riskini etkileyen paternler ve faktörler UC’ninkine benzemektedir (30). Bu nedenle, AGA ve BSG kılavuzları CD için aynı önerileri uygulamıştır.

HNPCC veya Lynch sendromu, FAP, MAP, juvenil polipozis (JPS) ve Peutz-Jeghers sendromu (PJS) gibi polip sendromlarında da CRC riskinde artış tespit edilmiştir. HNPCC’li hastalar için 25 yaşından başlayarak 70-75 yaşına kadar iki yılda bir kolonoskopi taraması önerilmiştir. FAP mutasyon taşıyıcılarında tanıdan itibaren yıllık fleksibl sigmoidoskopi önerilir, ancak genetik bağlantı analizinin mümkün olmadığı ailelerde 13–15 yaşından 30 yaşına kadar yıllık, daha sonra 60 yaşına kadar 3-5 yılda bir tarama yapılmalıdır. JPS için risk altındaki bireylerde ve mutasyon taşıyıcılarında, 15-18 yaşından itibaren her 1-2 yılda bir tarama önerilmektedir. Bi-allelık MUTYH taşıyıcısı olan hastalar için 25 yaşından itibaren 2-3 yılda bir kolonoskopi ile tarama yapılması önerilir. PJS’li hastalarda 25 yaşından itibaren 2 yılda bir CRC taraması önerilmiştir (29).

2.1.6. Tanı

Rektum kanserinden alarm semptomları veya rektal muayene ile şüphelenilebilir. Şüphelenildiğinde, kolonoskopi veya görüntüleme ile ileri tetkiki gereklidir. Tarama ile de rektum kanserleri erken dönemde saptanabilir. Teşhisi doğrulamak için histolojik doku incelemesi ve ardından uygun bir evreleme gereklidir.

Sigmoidoskopi ve kolonoskopi, rektum kanserleri için yaygın olarak kullanılan tanı ve tarama yöntemleridir. Fleksible sigmoidoskopi rektum kanserleri için doğru bir tanı yöntemi olmasına rağmen hastaların %4’ünde bulunan senkron kolon polipleri veya tümörleri için kolonun diğer kısımlarını değerlendirmek üzere kolonoskopiye yine de ihtiyaç duyulmaktadır (31). Ayrıca kolonoskopi ile kolonda düz veya polipoid olmayan adenomlar görüntülenebilir, biyopsi ile lezyonlar çıkarılabilir.

Çift kontrastlı baryumlu lavman (DCBE), tek başına veya fleksible sigmoidoskopi ile birlikte kullanılan başka bir tanı ve tarama aracıdır. Ayrıca

kemoradyoterapinin etkisini değerlendirmede ve tümör nüksü olasılığını tahmin etmede Katı Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerinden (RECIST- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) daha üstün olduğu bulunmuştur (32), ancak tanısız verimi kolonoskopiden daha azdır (33).

Ek olarak, histolojiyi belirlemek ve senkronize lezyonları aramak için DCBE tarafından tespit edilen tüm lezyonlar için kolonoskopi önerilir.

Bilgisayarlı tomografik kolonografi (CTC) (aynı zamanda sanal kolonoskopi olarak da bilinir), invazif olmayan ve güvenli bir başka tanı aracıdır. CTC, kolon ve rektumun endoluminal görüntülenmesinin yanı sıra ekstrakolonik organların incelenmesini de sağlar (34).

Tümörün evresini belirlemek için manyetik rezonans görüntüleme (MRI), endoskopik ultrason (transrektal veya transvajinal) gibi diğer görüntüleme yöntemleri de kullanılır. Transrektal ultrason (TRUS), mukoza ve submukozayı içeren lokalize kanserleri, muskularis propria veya perirektal yağ içeren kanserlerden ayırt edebilmektedir (35). MRI, rektum kanserinin evreleme değerlendirmesi için başka bir doğru görüntüleme testidir. Sadece tümörün başlangıç evrelemede yerleşik bir role sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda tedavi yanıtının ve lokal rekürensini değerlendirilmesinde de kullanılabilir (5). Bu iki modalitenin tümör evrelemedeki rolü, evreleme bölümünde daha ayrıntılı tartışılacaktır.

Karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) dahil olmak üzere kolon ve rektum kanserleri için bir dizi serum belirteci de önerilmiştir. Erken evre hastalığa karşı düşük duyarlılıkları ve kanser dışı tıbbi durumlarda artma olasılığı nedeniyle, CRC'ler için tarama veya tanı testi olarak kullanılamazlar (36,37). CEA ayrıca tedavi sonrası takip, cerrahi tedavi planlaması ve prognozunu değerlendirilmesinde de değerlere sahiptir (36).

2.1.7. Evreleme

Rektum kanseri tanısı konulduktan sonra, ileri tedavi yaklaşımı için tümörün lokal ve uzak yayılımı belirlenmelidir. Abdominopelvik CT veya MRI ve transrektal endoskopik ultrason (TRUS) gibi görüntüleme yöntemleri lokorejyonel değerlendirme

için sıklıkla kullanılır. Uzak metastaz göğüs CT, karaciğer MRI veya pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması ile tespit edilebilir.

Rektum tanısı kanseri olan hastada CT taraması, lokal ve uzak metastazların saptanması ve tümöre bağlı komplikasyonların (obstrüksiyon, perforasyon veya fistül oluşumu gibi) değerlendirilmesi için yardımcı bir evreleme testidir (38).CT'nin perirektal lenf nodlarının değerlendirilmesinde duyarlılığı TRUS veya MRI'dan daha az olmasına rağmen, rektum kanserlerinde malign lenf nodlarını saptama duyarlılığı kolon kanserlerinden daha yüksektir (39). Ayrıca CT taraması, 0.5-5 cm boyutundaki peritoneal lezyonlar için %37 hassasiyetle peritoneal yüzeylerdeki küçük implantları tespit etmede güvenilir değildir (40,41). Rektum kanserlerinde rutin preoperatif göğüs CT yapılması da tartışma konusu olmuştur; ancak ancak alt rektumun hemoroidal damarlar yoluyla vena kava içine venöz drenajı ve rektum kanserlerinde akciğer metastazı olasılığının yüksek olması nedeniyle, bu tümörlerde ameliyat öncesi göğüs BT'si daha değerli görünmektedir (42).

MRI, malign dokuları muskularis propriadan ayırmada ve mezorektal fasyanın tümöral infiltrasyonunu tanımlamada yararlı bir yöntemdir. Rektum kanserinin MRI evrelemesi, endorektal yüzey sarmalı, gradyan sarmal sistemleri veya yüksek çözünürlüklü yüzey sarmalları kullanılarak gerçekleştirilebilir. MRI'nın intranodal sinyalleri ve sınırlarının düzensizliğini saptama yeteneği nedeniyle, MRI'nın perirektal nodal tutulumu değerlendirmede EUS'a göre daha yüksek duyarlılığı vardır (43-44). Niekel ve ark. (46) tarafından yapılan başka bir meta-analiz temelinde, daha önce tedavi görmemiş hastalarda CRC karaciğer metastazlarını değerlendirmek için tercih edilen birinci basamak görüntüleme çalışması olarak MRI önerilmiştir (46).

TRUS, mukoza ve submukozayı içeren tümörleri, muskularis propria veya perirektal yağ içeren tümörlerden ayırt etme yeteneğini kullanarak, rektum kanserlerinin bölgesel evrelemesi için doğru bir yöntemdir (35). CT ve MRI ile karşılaştırıldığında, TRUS rektum kanserinin T evrelemesi için üstün olmuştur (47). TRUS ve MRI, cerrahi işlem öncesi çevresel rezeksiyon marjının (CRM) değerlendirilmesinde de değerli modalitelerdir. Cerrahi rezeksiyon sırasında CRM olan mezorektal fasya tutulumu, rezidü tümör ve lokal rekürrensi yüksek oranda öngören önemli bir prognostik faktördür.

Doğru bir evreleme sistemi, kanserden muzdarip hastalar için en iyi terapötik seçeneği seçmede yardımcı olabilir. Ayrıca hekimin, yönetiminin sonuçlarını değerlendirmesine yardımcı olabilir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) (49) tarafından kolorektal kanserler için sağlanan TNM (Tümör, Nod ve Metastaz) evreleme sistemi şu anda dünya çapında kullanılmaktadır. En son 7. baskı (2010), gözden geçirilmiş bir evreleme sistemini tanımlamaktadır. T4, N1, N2 ve M1 alt bölümlerinin yanı sıra II. evrenin alt evrelendirilmesi yeni baskıdaki değişiklikler arasında yer almaktadır. Son evreleme sistemine göre kolorektal kanserin evrelendirilmesi için TNM sınıflandırması Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

2.1.8. Tedavi

Rektum kanserli hastalar için farklı tedavi yöntemleri önerilmiştir. Rezektabl rektum kanserli olgularda tedavinin temeli cerrahidir. Tümörün konumuna ve evresine göre cerrahi rezeksiyon tek tedavi yöntemi olarak veya diğer neoadjuvan ve/veya adjuvan tedavilerle kombinasyon halinde yapılabilir (50).

2.1.8.1. Cerrahi rezeksiyon

Tümörün ve ilgili lenfatik dokuların tamamen çıkarılması cerrahi rezeksiyonun birincil amacıdır. Mümkün olduğunda bağırsak devamlılığı ve anorektal sfinkterin korunması gibi diğer hedefler de düşünülmelidir. Rezektabl rektum kanserleri için cerrahi seçenekler lokal eksizyon, sfinkter koruyucu prosedürler (düşük, çok düşük veya ultra düşük anterior rezeksiyonlar gibi) ve abdominal perineal rezeksiyondur. Rezektabl tümörler için potansiyel küratif yaklaşımlar olarak daha radikal rezeksiyonlar önerilebilmesine rağmen, seçilmiş hasta gruplarına lokal eksizyon veya sfinkter koruyucu prosedürler gibi diğer seçenekler önerilebilir. Prosedür seçimi, tümörün evresi, kanserin dentat çizgiden konumu ve pelvisin uyum özelliklerine göre belirlenir (51).

Lokal nüks riskini azaltmak için histolojik olarak negatif proksimal, distal ve radyal cerrahi rezeksiyon sınırlarının elde edilmesi de düşünülmelidir (52). Çoğu rektum kanseri için 5 cm negatif proksimal sınır yeterli görünmektedir. TME ile

birlikte, rektum kanserleri için 2 cm negatif distal sınır yeterlidir; ancak mezorektal sınırda veya altında yer alan kanserler için 1 cm distal negatif sınır kabul edilmiştir (51,53,54). 1 cm negatif distal sınır elde etmek mümkünse anorektal sfinkterin korunması önerilir (50).

Rektal tümörlerin cerrahi rezeksiyonu için minimal invaziv yaklaşımın açık cerrahi ile karşılaştırılabilir olduğu bulunmuştur (55).

2.1.8.2. Lokal eksizyon

Agresif olmayan özelliklere sahip distal rektal tümörler lokal eksizyon ile rezeke edilebilir; ancak, rektumun proksimal kısmında yer alan tümörler için önerilmez. Transanal, transsfinkterik veya transsakral yaklaşımlarla yapılabilir. Bu prosedürlerde T1 tümörler için %7 ila %21'lik bir lokal nüks oranı bildirilmiştir, bu nedenle beş yıl sonra sigmoidoskopiye içerecek şekilde yıllık takip önerilmiştir (51, 56-59).

Uygun histolojik özellikler gösteren (iyi diferansiye, vasküler ve/veya nöral invazyon yok gibi) orta ila distal rektumda yer alan ve çapı 3 cm'den az olan seçilmiş rektal T1N0M0 tümörleri lokal eksizyon için adaydır. Radikal bir cerrahi operasyonu engelleyen eşzamanlı komorbiditelerin varlığı ve diğer cerrahi seçeneğin reddedilmesi lokal eksizyon için diğer endikasyonlardır. Klinik bir çalışma ortamında, neoadjuvan kemoradyasyondan sonra tam yanıt veren submukozadan (>T1) daha derindeki tümörler için de önerilebilir (51).

Daha az postoperatif komplikasyon (60) ve yüksek nüks oranı (61) bu tekniğin sırasıyla artıları ve eksileridir. Transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM), anal vergeden 4-18 cm uzaktaki tümörler için uygulanan bir alternatiftir. TAE yaklaşımı daha yüksek tümörler için önerilir (62-66).

2.1.8.3. Düşük anterior rezeksiyonlar (sfinkter koruyucu prosedürler)

Rektumun üst ve orta kısımlarında yer alan tümörler için düşük anterior rezeksiyon (LAR) kullanılır. Sigmoid kolon ve rektum, distal sınırın tümörsüz olduğu bir seviyeye rezeke edilir ve ardından inen kolon ile distal rektum arasında bir primer

anastomoz yapılır. Anal sfinktere invazyon olmaksızın distal rektumda yer alan kanserler için çok düşük anterior rezeksiyon (VLAR) veya ultra düşük anterior rezeksiyon (ULAR) önerilmiştir (67).

2.1.8.4. Abdominoperineal rezeksiyon

Abdominoperineal rezeksiyon (APR), sfinkter koruyucu prosedürler için endike olmayan düşük rektal tümörler için kabul edilen bir cerrahi yaklaşımdır. Sigmoid kolon, rektum ve anüsün rezeksiyonu ve ardından kalıcı bir kolostomi içerir. Sfinkter koruyucu prosedürlerle negatif bir distal sınır elde etmenin mümkün olmadığı durumlarda veya lokal nüks veya lokal olarak ilerlemiş rektal tümörler için bir kurtarma prosedürü olarak endikedir. Düşük rektal anastomozlar için dairesel zımbalama cihazlarının kullanılmaya başlaması, rektal kanserlerin küçültülmesi için neoadjuvan tedavinin kullanılması ve sfinkter koruyucu prosedürlerdeki son gelişmeler, sfinkterik tutulumu olmayan düşük rektal tümörler için düşük anterior rezeksiyonların kullanımının artmasıyla sonuçlanmıştır (68).

2.1.8.5. Neoadjuvan terapi

Neoadjuvan tedavi, orta veya distal rektumda lokal olarak ilerlemiş kanserler için şiddetle tavsiye edilmektedir. T4 rektum kanseri varlığı neoadjuvan tedavi için en önemli endikasyondur. Ayrıca nod pozitif hastalığı olan hastalarda da önerilmektedir (51). Kısa süreli radyoterapi (SCRT) ve uzun süreli kemoradyoterapi (LCCRT), preoperatif neoadjuvan tedavi uygulamak için kabul edilen yaklaşımlardır. SCRT, 5 gün boyunca günlük 5 Gy radyasyon dozu kullanılarak yapılır. LCCRT’de ise 5-florourasil bazlı kemoterapinin eşzamanlı uygulanmasına ek olarak 5-6 hafta boyunca 1.8-2 Gy dozları (toplam 45-50,4 Gy doza kadar) kullanır. Cerrahi rezeksiyon 8-12 hafta sonra yapılır (69,70). Neoadjuvan SCRT, Kuzey Avrupa ve İskandinavya’da tercih edilen preoperatif tedavi olmasına rağmen, Kuzey Amerika’da ve bazı Avrupa ülkelerinde LCCRT daha fazla kabul görmüştür (51). SCRT ve LCCRT karşılaştırıldığında, sfinkter koruma, lokal nüks, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları benzer olmuştur, ancak LCCRT alan hastalarda tam patolojik yanıt daha yüksektir (71,72).

Rektum kanserlerinin neoadjuvan tedavisi için çeşitli kemoterapötik rejimler kullanılmıştır. Bu rejimler, tek başına infüzyonel veya bolus fluorourasil ve lökovorin ile fluorourasil (74) içerir. Oral floropirimidinler (örn. Kapesitabin (75), Oksaliptatin, Irinotecan (76), Bevacizumab, Cetuximab ve Panitumumab) gibi diğer ajanlar da incelenmiştir.

Neoadjuvan radyoterapi (LCCRT ve SCRT) ve optimal mezorektal eksizyon kombinasyonu, özellikle anal vergeden 5-10 cm uzakta bulunan, lenf nodu tutulumu ve negatif çevresel sınırları olan tümörlerde rektal tümörlerin daha düşük rekürensisi ile sonuçlanmıştır (77,78). Bu ortamda kronik bağırsak disfonksiyonu ve cinsel disfonksiyon gibi uzun vadeli yan etkiler de bildirilmiştir (51). Preoperatif SCRT uygulanan hastalarda, tek başına cerrahi uygulanan hastalara göre daha düşük lokal rekürens ve daha yüksek 5 yıllık sağkalım vardır (79).

Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan hastalarda prognoz, tümörün son evresi ve cerrahi numunede lenf nodu tutulumunun varlığı ile ilişkilidir. Fibrozisin derecesi ve canlı tümör yüzdesi ile tanımlanan Tümör Gerileme Derecesi (TRG), prognozu etkileyen diğer bir faktördür (80-82).

2.1.8.6. Adjuvan terapi

Genel olarak adjuvan tedavi, evre III veya yüksek riskli evre II rektum kanseri olan hastalar için şiddetle tavsiye edilmiştir. Neoadjuvan tedavi almamış hastalarda postoperatif kemoradyoterapi tercih edilen adjuvan tedavi iken, postoperatif kemoterapi ise daha önce neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda önerilir (51). Adjuvan kemoradyoterapinin rektum kanserinden kaynaklanan lokal rekürensisi ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş perineal yara iyileşmesi ve ince bağırsak toksisitesi dezavantajlarıdır (83-85). Preoperatif kemoradyasyon nedeniyle evresi küçülmüş tümörü olan hastalar da postoperatif kemoterapiden fayda görebilir. Bu olgularda adjuvan tedavi kararlarının tümörün ameliyat öncesi evrelenmesine dayandırılması önerilir (51).

Rektum kanserlerinin adjuvan tedavisinin kemoterapi bileşeni için çeşitli rejimler çalışılmış ve kullanılmıştır. Bu rejimler arasında bolus veya infüzyonel fluorourasil (86), Roswell Park rejimi (haftalık bolus fluorourasil ile lökovorin), de

Gramont rejimi (kısa süreli infüzyon florourasil ve lökovorin) , kapesitabin (ağızdan aktif floro-pirimidines) veya FOLFOX (infüzyonal florourasil ve lökovorin ve oksaliplatin) (87) ya da CAPOX (Kapesitabin ile oksaliplatin) gibi oksaliplatin bazlı rejimler yer alır.

2.1.8.7. Lokal rekürent rektum kanseri tedavisi

Lokal olarak tekrarlayan rektum kanserinin uygun yönetimi bir tartışma konusu olmuştur. Daha önceki tedavilere ve tekrarlayan tümörün lokal yaygınlığına bağlı olarak, tek başına cerrahi veya radyasyon tedavisi gibi tedavi modaliteleri önerilmiştir. Bu hastalarda adjuvan kemoterapi kullanımına ilişkin güçlü veriler bulunmamaktadır. Negatif sınırlarla tümörün tam rezeksiyonu imkanı sağlayan pelvik ekzenterasyon (parsiyel sakrektomi dahil) gibi kapsamlı cerrahi işlemler uzun süreli sağkalım ile sonuçlanabilir (89-95). Pelvik radyoterapi daha önce ışınlanmış hastalarda genellikle önerilmez; ancak bazı çalışmalarda bildirilmiştir (96-98). İntraoperatif radyasyon tedavisi de olumlu sonuçlarla bildirilmiştir (99)

Tablo 1. Kolorektal kanserde tarama – American Cancer Society and United States Multi-society Task Force (ACS-MTSF)

	TARAMA TESTİ	TARAMA SIKLIĞI
YENİ SAPTANAN ADENOMATOZ POLİP VE KANSERLER	Fleksible Sigmoidoskopi Kolonoskopi Çift Kontrast Baryum Enema Bilgisayarlı Tomografi	5 Senede bir, ya da 10 Senede bir, ya da 5 Senede bir, ya da 5 Senede bir
	gFOBT	Senede bir
YENİ SAPTANAN KANSERLER	Yüksek Duyarlıklı Fekal İmmünohistokimyasal Test Yüksek Duyarlıklı Dışkı DNA Testi	Senede bir Herhangi bir zamanda

Tablo 2. TNM sınıflaması

PRİMER TUMOR(T)
TX Saptanamayan tumor
T0. Primer tümöre dair kanıt yok
Tis. Karsinoma in situ;intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
T1. Submukozayı invaze eden tumor
T2. Muskularis propriayı invaze eden tumor
T3. Tumor muskularis propriayı aşp perikolorektal dokulara invaze
T4a. Tumor viseral peritona penetre
Rejyonel Lenf Nodları (N)
NX. Rejyonel lenf nodu saptanamadı
N0. Rejyonel lenf nodunda metastaz saptanmadı
N1. 1-3 lenf nodunda rejyonel metastaz
N1a. 1 rejyonel lenf nodu metastazı
N1b. 2-3 rejyonel lenf nodu metastazı
N1c. Subserosa,mezenter,perikolik ya da perirektal dokularda tumor depositleri
N2. >4 rejyonel lenf nodu metastazı
N2a. 4-6 rejyonel lenf nodu metastazı
N2b. >7 rejyonel lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz(M)
M0. Uzak metastaz yok
M1. Uzak metastaz var
M1a. Organ metastazı(karaciğer,akciğer ,over...)
M1b. Birden fazla organ metastazı

Tablo 3. Kolorektal kanserlerin sınıflaması

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1	T1	N0	M0
2A	T3	N0	M0
2B	T4a	N0	M0
2C	T4b	N0	M0
3A	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
3B	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
3C	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
4A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
4B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

2.2. LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ TEDAVİSİ

Primer tümör, bölgesel lenf nodu ve uzak metastazın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, uygun tedavi seçimi ile rektum kanserinin sağkalımını artıracaktır. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içeren üç ana tedavi iyi entegre edilmelidir. Kombine tedavi, lokal-bölgesel rekürensleri azaltır, ancak genel sağkalım oranı kayda değer ölçüde iyileşmemiştir. Daha iyi evreleme, daha iyi cerrahi teknik ve radyoterapinin dahil edilmesiyle, birkaç büyük randomize çalışmada biraz daha iyi 5 yıllık sağkalım oranı bildirilmiştir (100,101).

Genel sağkalım oranı için en önemli prognostik faktör, hastalığın patolojik yaygınlığı (TNM evresi), lenfatik invazyon, vasküler invazyon, patolojik tip, çevresel rezeksiyon sınırı ve cerrahi tekniğin tipidir (kesici kenarın uzunluğu ve lenf nodu diseksiyonunun derecesi). Neoadjuvan radyokemoterapinin (nCRT) evre düşürme etkisi de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Rezektabl evre II ~ III rektum kanseri hastalarının loko-bölgesel rekürens oranı %15 ila %65 idi. Total mezorektal eksizyon (TME) ile bile evre III hastalarda lokal bölgesel rekürens oranı %20 ~ %30 kadardır. Lokal kontrol oranını ve uzun süreli sağkalım oranını iyileştirmek için, rezektabl evre II ~ III hastaların ameliyattan önce neoadjuvan tedavi almaları gereklidir. Preoperatif eşzamanlı radyokemoterapi (nCRT), rezektabl evre II ~ III hastalar için standart tedavi haline gelmiştir. Rezeke edilemeyen lokal ileri rektum kanseri için, ameliyat öncesi eşzamanlı kemoradyoterapi tek standart tedavidir ve bu hastaların çoğu nCRT'den sonra rezeke edilebilir hale gelir.

Lokal ileri orta ve düşük rektum kanserinde standart tedavi olarak preoperatif kemoradyoterapi önerilmektedir. Preoperatif kemoradyoterapi tümör kitlesini azaltabilir, tümör invazyonunu bloke edebilir, tümör rezeksiyon oranını ve anüs retansiyon oranını artırabilir, operasyon sırasında iyatrojenik yayılımı azaltabilir ve lokal nüks oranını azaltabilir. Bu makale, rektum kanseri için ameliyat öncesi kemoradyoterapinin ilerlemesini özetlemektedir.

2.2.1. Eşzamanlı Preoperatif Kemoradyoterapi

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları, II/III rektum kanseri için öncelikli standart tedavi olarak preoperatif eşzamanlı kemoradyoterapiyi önermektedir. Klinik Çalışmalar FFCD 92-03 ve EORTC 22921’de, 1993’ten 2003’e kadar ameliyat öncesi radyoterapi ve eş zamanlı ameliyat öncesi kemoradyoterapi incelenmiştir. Sonuçlar, rezektabl rektum kanserli hastalarda, eşzamanlı preoperatif kemoradyoterapinin, patolojik tam yanıtı (pCR) ve lokal kontrol oranını önemli ölçüde iyileştirdiğini, preoperatif radyoterapiye kıyasla patolojik evrelemeyi azalttığını, ancak uzun dönem sağkalım ve anal sfinkter retansiyon oranını iyileştiremediğini göstermiştir. Bunun yanı sıra, Hwang’ın yakın tarihli bir çalışması, preoperatif kemoradyoterapi alan hastalarda patolojik evrenin prognozu öngörebileceğini göstermiştir (102). Kapsamlı tedavi, rezektabl evre II-III rektum kanseri için tedavi etkinliğini sağlamanın tek yoludur (103-105) (Tablo 4).

Eşzamanlı preoperatif kemoradyoterapi ve ardından total mezorektal eksizyon (TME) cerrahisi ve sistemik kemoterapi ilk önerilen standart tedavi yöntemidir (109). Hollanda’daki Faz III randomize çalışma, tümör yerleşiminin tedavi etkinliği için prognostik bir faktör olduğunu göstermiştir. Orta ve alt rektum kanseri, yüksek rektum kanserine kıyasla neoadjuvan kemoradyoterapiden daha fazla yararlanmış (103-108) (Tablo 4).

Görüntüleme ile değerlendirilen T3N0 ve T1~3N1~2 rektal kanserli hastanın ameliyat öncesi kemoradyoterapi alması gerektiği konusunda güncel bir fikir birliği vardır (110). Sadece kontrendikasyonu olan hastalarda öncelikle cerrahi rezeksiyon düşünülür. Rektum kanserinin neoadjuvan kemoradyoterapisi, uzun vadeli preoperatif radyoterapi, uzun vadeli preoperatif eşzamanlı kemoradyoterapi (eş zamanlı radyoterapi, CRT) ve kısa vadeli preoperatif radyoterapiyi içerir (111-114) (Tablo 5).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu ile European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzları arasında lokal ileri rektum kanseri için neoadjuvan kemoradyoterapi ile ilgili minör farklılıklar vardır.

NCCN kılavuzlarına göre evre II (T3-4, lenf nodu negatif, tümör bağırsak kas tabakasını istila etmiş) ve evre III (pozitif lenf nodu, uzak metastaz yok) dahil, lokal nüks riski yüksek olan hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavi önerilmektedir.

Önerilen radyasyon dozu, çoklu radyasyon alanları (genellikle 3~4 alan tekniği) kullanılarak 25~28 fraksiyonda 45~50Gy'dir. Alanlardaki ince bağırsak hacmini en aza indirmek için konumlandırma ve diğer teknikler teşvik edilmektedir. Neoadjuvan kemoradyoterapi için tedavi periyodu yaklaşık 5.5~6 haftadır, ardından 5~10 hafta aradan sonra ameliyat yapılır.

ESMO kılavuzları ilk kez 2013 yılında rektum kanseri tedavisinin rekürens riskine göre sınıflandırılması gerektiğini önermiştir. Rekürens riski temel olarak tümör invazyon derinliği (T evrelemesi), metastatik lenf nodu sayısı (N evrelemesi) (115), anüse olan mesafe, mezorektal fasya (MRF) ve ektramural vasküler (EMVI) invazyon durumu v.b. dahil olmak üzere tedavi öncesi MRI ile değerlendirilir. Hastalar rekürens riskine göre ultra düşük risk grubu, düşük risk grubu, orta risk grubu ve yüksek risk grubu olarak ayrılmalıdır. Sınıflandırmadan sonraki tedavi şekli, geleneksel tekli tedaviden çok farklıdır.

Ultra-düşük risk grubu için, tümörün lokalizasyonuna bakılmaksızın neoadjuvan kemoradyoterapi olmadan doğrudan cerrahi yapılabilir.

Orta risk grubu, T4a'nın bir parçası olan T2~3'lü (peritonun yalnızca bir kısmı istila edilmiş), MRI ile değerlendirilen tümör invazyon derinliği 5 mm'den fazla, etkilenmemiş mezorektal fasya (MRF) ve/veya metastatik lenf düğümleri bulunan hastaları içerir. Orta risk grubundaki hastalar için neoadjuvan kemoradyoterapi lokal rekürens oranını önemli ölçüde azaltabilir. Uzun süreli veya kısa süreli tedavi seçiminde tartışmalar vardır, ancak uzun süreli kemoradyoterapi daha yüksek pCR oranı sağlayabilir ve şu anda çoğu radyoterapi merkezinin ilk tercihidir.

Yüksek risk grubu, mezorektal fasya (MRF) invazyonu ve/veya metastatik iliak lenf düğümleri olan T3~T4b hastalarını içerir. Uzun süreli kemoradyoterapiyi takiben 6-8 hafta sonra TME cerrahisi, yüksek risk grubu hastalarda ilk tercih ve kabul edilen tedavi modaliteleridir. Yaşlı hastalar veya uzun süreli kemoterapiyi tolere edemeyen hastalar için 5×5Gy kısa süreli radyoterapi düşünülebilir.

ESMO kılavuzu, 5-florourasil (5-FU) ile birlikte kısa süreli radyoterapi (1 hafta, 25 Gy/5f) veya uzun süreli radyoterapi (45-50,4 Gy/1,8-2 Gy) önermektedir.

Neoadjuvan kemoradyoterapinin avantajları şunları içermektedir: (100) Lokal kan akımının zarar görmemesi ve radyasyon duyarlılığı için tümör oksijenasyonunun

önemli olması nedeniyle ameliyat öncesi tümör radyoterapiye duyarlıdır ve tedavi etkisi ameliyat sonrası radyoterapiden daha iyidir, (101) Preoperatif neoadjuvan kemoradyoterapi, invaziv bağırsak duvarının kalınlığının azalması ve metastatik lenf nodlarının sayısının azalmasıyla gösterilen tümörlerin evresini hatta pCR'ye kadar küçültebilir. Böylece preoperatif kemoradyoterapi, düşük rektum kanseri için pozitif cerrahi sınır oranını azaltabilir ve R0 rezeksiyon oranını ve anal sfinkter koruma oranını artırabilir; (102) Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası tümör dokusu farklı derecelerde nekroz ve fibrozis olarak görülür, aktif tümör hücreleri büyük ölçüde azalır, operasyon sırasında tümör hücrelerinin düşme, yayılma ve ekim yapma olasılığı büyük ölçüde azalır, böylece lokal tekrarlama azalır; (103) Neoadjuvan radyoterapi öncesi abdominal organların yapısı hasarsız ve yapışık olmadığı için radyasyon reaksiyonu ve akut toksisite reaksiyonu minimumdur. Hastaların çoğu iyi toleransla radyoterapinin terapötik dozlarını tamamlayabilir; (104) Neoadjuvan radyoterapi lokal kontrol oranını iyileştirebilir.

Preoperatif kemoradyoterapinin dezavantajları ise şunları içermektedir: (100) Erken rektum kanseri (T1-T2N0) ve preoperatif klinik görüntüleme ile evrelemenin fazla tahmin edilmesi (116) olmak üzere iki olguda hastalar ameliyat öncesi doğru patolojik evreleme elde edememekte ve bu da tedavi modeli seçiminde belirli körlüğe yol açacaktır. Diğer durum ise ameliyattan önce keşfedilmemiş uzak metastaz varsa prognozu etkileyen ana faktör lokal nüks değil uzak metastaz lezyonudur. Bu nedenle, ameliyat öncesi görüntülemenin (transrektal ultrason, BT veya MRI dahil) doğruluğunu artırarak ameliyat öncesi radyokemoterapi için hastaları doğru bir şekilde seçmek önemlidir; (101) Radyoterapi ve kemoterapiye duyarsız olan tümörler için neoadjuvan kemoradyoterapi, cerrahi rezeksiyon fırsatını geciktirebilir, bu da bu dönemde tümör gelişimine yol açar; (102) Preoperatif radyoterapi, özellikle kısa süreli hipofraksiyone radyoterapi için cerrahinin zorluklarını artırır. Ameliyat sırasında, tümörler ve çevre dokular, intraoperatif kanamayı artırabilen tıkanıklık ve ödem olarak temsil edilen inflamatuvar durumdadır. Uzun süreli preoperatif radyoterapiden sonra doku fibrotik hale gelir ve tümör çevre yapılara sıkıca yapışır, bu da cerrahi ayırma zorluklarını ve anastomoz kaçağı (LAR cerrahisi) ve perineal yara ayrılması (APR cerrahisi) gibi postoperatif komplikasyonları artırır.

Preoperatif radyoterapi, özellikle alt rektum kanseri olan hastalarda, düşük evrelemede, rezeksiyon oranını ve lokal kontrol oranını artırmada etkilidir ve hastaların belirli bir bölümünde genel sağkalım oranını artırır. Postoperatif radyoterapi, lokal kontrol oranını iyileştirmeye yardımcı olur.

Serosa ötesinde 5 mm'den fazla infiltrasyonu olan ve sadece cerrahi uygulanan T3 hastaları için rekürens oranları ve prognozları önemli ölçüde daha kötüdür. Bu nedenle, rektumun ortasında yer alan tümörü olan, serozanın 5 mm'den daha az infiltrasyon derinliği olan ve lenf nodu negatif olan T3 hastalarında, kısa süreli preoperatif radyoterapi veya tek başına TME cerrahisi yeterli olabilir. Ancak, 5 mm'den fazla serozanın ötesinde infiltrasyonu olan veya pozitif lenf nodu veya çevresel rezeksiyon marjı (CRM) > 1 mm olan veya Mile's ameliyatına ihtiyaç duyan T3 hastaları için, uzun süreli preoperatif radyokemoterapi ve TME ameliyatı ve ardından postoperatif yoğun kemoterapi, gerekli ve önemlidir. CRM < 1 mm ise radyasyon dozunun artırılması ve diğer tüm tedavilerin yanı sıra daha etkili kombine kemoterapinin araştırılması gerekir (117).

2.2.2. Preoperatif Radyoterapi

2.2.2.1. Neoadjuvan radyoterapi için hasta seçimi

Preoperatif radyoterapide aşırı tedavi fark edilmeli ve önlenmelidir. Neoadjuvan tedavinin seçimi ve stratejisi klinik tanıya dayanmaktadır. Klinik tanı %10 ila %20 oranında fazla veya eksik tahmin olasılığını indüklediğinden, neoadjuvan tedavi için uygun hastaların nasıl seçileceği çalışma için bir sıcak noktadır. Preoperatif evreleme hatası nedeniyle, T1-T2, N0 hastaların küçük bir kısmı, orta risk ve yüksek risk grubu olarak yanlış teşhis edilebilir ve gereksiz tedavi ile sonuçlanır. Preoperatif değerlendirme sisteminin en az MRI veya endoluminal ultrason içermesi gerekir. Germany Rectal Cancer Research Group tarafından 2004 yılında New England Journal of Medicine'de yayınlanan preoperatif tedavi ile postoperatif tedavi karşılaştırmalı çalışması, T1-T2, N0 evresindeki hastaların hala %18'inde endosonografi ile yüksek riskli hastalar olarak (T3 veya N1) yanlış teşhis edilen konulduğunu göstermiştir (104). Ek olarak, kötü diferansiye rektum kanserinin küçük bir kısmı neoadjuvan tedaviye

direnç gösterebilir ve neoadjuvan tedavi sürecinde tümör gelişmeye devam eder, bu hastalar zamanında muayene edilmeli ve değerlendirilmelidir. Neoadjuvan tedavi gerektiğinde cerrahi ile değiştirilebilir (118).

2.2.2.2. Preoperatif kemoradyoterapi endikasyonunun tartışılması

T1~2N0M0 rektum kanseri olan hastaların çoğu ameliyatla tedavi edilebilir. Hastalısız sağkalım oranı ve yerel başarısızlık oranı verileri, orta riskli hastaların hayatta kalma oranlarının daha da geliştirilme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Preoperatif radyoterapi veya eşzamanlı kemoradyoterapi, evre II ve III'teki hastaların lokal başarısızlığını azaltabileceğinden, orta risk grubuna neoadjuvan kemoradyoterapi gerekir. Kısa vadeli veya uzun vadeli konvansiyonel fraksiyone kemoradyoterapiyi seçmeye yönelik tartışmalar vardır. Orta-alt rektum kanseri olan ve yüksek riskli hastaların geleneksel fraksiyone uzun süreli kemoradyoterapiden fayda gördüğü gösterilmiştir (119). Mevcut araştırmalar, hem ameliyat öncesi kısa vadeli hem de uzun vadeli kemoradyoterapinin T3 rektum kanserinin lokal kontrolüne katkıda bulunabileceğini doğrulamıştır. T3 hastalarının evresi düşürülerek (pT0-2) ardından neoadjuvan radyoterapi uygulanabiliyorsa, adjuvan kemoterapi daha fazla katkıda bulunacaktır.

Preoperatif kemoradyoterapi endikasyonunun ana tartışması T3N0 hastalarıdır. Araştırmacılar, nöral invazyonu olan veya olmayan tümörün yerleşimi ve tümörden anüse olan mesafe dahil olmak üzere T3 hastalarının lokal nüks ile farklı klinik özellikleri arasındaki ilişkileri incelemiştir. Peng ve ark. sinir invazyonu olmayan T3N0 hastalarını incelemiş ve 5 yıllık lokal nüks oranının, nöral invazyonu olan hastaların %22.7'sine kıyasla bu hastaların sadece %7.9 olduğunu bulmuştur (p=0.017). Bu, T3N0 hastalarının bu kısmı için neoadjuvan kemoradyoterapinin rolünün sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Merkel ve ark. tarafından yapılan çalışmada, lenf nodu metastaz durumundan bağımsız olarak, T3 tümürlü ve infiltrasyon derinliği < 5mm olan hastaların 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranlarının %85 olduğu, tümör infiltrasyon derinliği ≥5mm olan T3 hastalarda ise %54 olduğu gösterilmiştir. Mercury'nin çalışmasında, T3 tümör infiltrasyon derinliği < 5 mm olan ve mezorektal klirens invazyonu olmayan,

vasküler tümör trombüsü olmayan ve MRG ile değerlendirilen yüksek risk faktörleri olmayan hastaların rekürens oranı yalnızca ameliyat olduklarında sadece %1.7 idi. Dolayısıyla T3N0 hastalarının bu kısmı için neoadjuvan kemoradyoterapinin rolü sınırlı olabilir.

T3 alt grubunun sınıflandırması şu anda rektum kanserinin MRG ile preoperatif değerlendirmesinde gerçekleştirilmiştir, ancak henüz TNM evreleme kriterlerine resmi olarak dahil edilmemiştir. MRI tarafından istila derinliğini değerlendirmek için iki sınıflandırma sistemi ESMO ve RSNA standartlarıdır.

ESMO standardı T3a, <1mm; T3b, 15mm; T3c, 5~15 mm; T3d > 15 mm olarak açıklanmaktadır. RSNA standardı T3a, <5mm; T3b, 5-10 mm; T3c, >15mm olarak açıklanmaktadır. ESMO standardı daha doğrudur, ancak ölçüm zorluklarını artırır ve tekrarlanabilirliği düşüktür. RSNA standardı daha fazla klinik uygulama değerine sahiptir.

Lokal rekürens olasılığı tümörün rektumdaki yerleşimine göre değişir. Tümör anal sınırdan 10 cm'den fazla uzakta olduğunda, hastalar sadece ameliyat olsa bile rekürens riski önemli ölçüde azalır. Bu nedenle neoadjuvan tedavinin hastaların bu kısmı için sınırlı rolü vardır. Ancak bunun büyük ölçekli randomize klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

2.2.2.3. Sfinkter korumalı radyoterapi

Bir çalışma, 35 hastaya 4~6 hafta içinde 55 Gy pelvik ışınlama uygulandığında, hastaların sırasıyla %45 ve %23'ünde acil dışkılama ve fekal inkontinans olduğunu göstermiştir. Hasar mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ve anal sfinkterin elektromiyografisi anormal sinir iletim sinyali göstermemiştir, bu nedenle muhtemelen kasın kendi hasarı ile ilişkilidir. Bu nedenle uygun radyoterapi şekli ve dozu dikkatle değerlendirilmelidir (120).

Anal sfinkter ve distal rektumu içeren ışınlama alanlarının belirli bir kısmı için doz ayrıca 40~45 Gy ile sınırlandırılmalıdır (121).

2.2.2.4. IMRT'nin yararları ve etkisi

Neoadjuvan radyoterapi için, konvansiyonel radyoterapi veya üç boyutlu konformal radyoterapi (3DCR) ile karşılaştırıldığında, çevreleyen normal dokuların, özellikle ince bağırsağın yüksek radyasyon dozunun hacmini azaltarak radyasyonla ilişkili toksisiteyi azaltmak için Yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (IMRT) kullanılmıştır (122-124).

IMRT, çevreleyen normal kritik yapılara verilen dozu en aza indirirken daha yüksek radyasyon dozlarının tümöre odaklanmasına olanak sağlar. Çalışmalar ayrıca neoadjuvan kemoradyoterapi ile tedavi edildiğinde lokal ileri rektal kanserli (LARC) hastalarda hacimsel modülasyonlu ark tedavisi (VMAT) ve IMRT'yi karşılaştırmıştır. Wen'in çalışmasında, VMAT'nin IMRT ile benzer hedef kapsamı gösterdiği, ancak üstün normal doku koruyucusu olduğu bulunmuştur (125). Bu, VMAT'ın neoadjuvan radyoterapide daha iyi olabileceğini göstermektedir, ancak bunun için daha fazla çalışmaya ve kanıt ihtiyacı vardır.

2.2.3. Eşzamanlı Preoperatif Kemoradyoterapi Şeması Seçimi

Kapesitabin vs 5-FU: Eşzamanlı kemoradyoterapinin çoklu faz I çalışmaları, preoperatif radyoterapi ile birlikte 1600 mg/(m²·d) ve 1650 mg/(m²·d) dozlarında kapesitabinin güvenliğini kanıtlamıştır (126-128). Faz II çalışmaları, preoperatif kapesitabinin evre düşürme oranı ve patolojik tam yanıt oranının (%9,2~31%) preoperatif 5-FU ile benzer olduğunu göstermiştir (129-133). 2009 yılında, NCCN ayrıca rektum kanserinin eş zamanlı preoperatif kemoradyoterapisi için bir radyoterapi sensitizörü olarak kapesitabini tavsiye etmiştir (134). 2011'de ASCO, NASBP R-04 ilk olarak rektal kanserin preoperatif eşzamanlı kemoradyoterapisinde kapesitabin ve 5-FU'nun etkisini rastgele karşılaştırmıştır. Elde ettikleri sonuçlar, kapesitabin ile 5-FU arasında pCR oranı ve üçüncü derece ve dördüncü derece advers reaksiyon oranlarında anlamlı bir fark olmadığını kanıtlamış ve bu da kapesitabin'in rektum kanserine preoperatif kemoradyoterapi için uygun olduğunu doğrulamıştır (135). Yakın zamanda yayınlanan bir faz III klinik çok merkezli, randomize, eşdeğerlik çalışmasında da kapesitabinin, lokal ileri rektum kanserinin adjuvan ve neoadjuvan radyoterapi/kemoterapisindeki konumunu doğrulamıştır. Sonuçlar, kapesitabin ve 5-

FU arasında 3 yıllık DFS ve lokal nüks oranı açısından istatistiksel bir fark olmadığını göstermiştir. Kapesitabin'in lokal ileri rektum kanseri için adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi olarak 5-FU'nun yerini alabileceği öne sürülmüştür.

Oksaliplatin: Lokal ilerlemiş rektum kanserinin eş zamanlı preoperatif kemoradyoterapisinde, oksaliplatin ile kapesitabin veya 5-FU kombinasyonunun etkisi, tek bir kapesitabin veya 5-FU ilacının etkisinden daha iyi olacak mıdır (136) STAR-01, ACCORD12/0405, NSABPR-04 ve PETACC 6 (137-140) (Tablo 3) dahil olmak üzere bu konuya odaklanan 4 prospektif faz III randomize çalışma bulunmaktadır. Çalışmalar, kapesitabin veya 5-FU ile oksaliplatin kombinasyonunun, tek ilaca kıyasla pCR oranını veya aşama düşürme oranını artırmada başarısız olurken, üçüncü derece ve dördüncü derece yan etkileri önemli ölçüde artırdığını göstermiştir.

ACCORD 12/0405 çalışmasında, 3 yıllık lokal nüks oranı (%4'e karşı %6), hastaliksız sağkalım oranı (%74'e karşı %69) ve genel sağkalım oranında (her ikisi de %88) kombine iki ilaç ve tek ilaç arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle NCCN, rektum kanseri için preoperatif eşzamanlı kemoradyoterapinin standart ilacının hala tek başına kapesitabin veya 5-FU olduğunu önermektedir (138-140) (Tablo 6).

2.2.4. Rektum Kanserinde Neoadjuvan Tedavinin Etkinliği İçin Değerlendirme Kriterleri

Lokal ileri rektum kanseri için preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapinin etkinliği nasıl değerlendirilir? Kriterler oldukça önemlidir. Değerlendirme yöntemleri arasında klinik semptomlar, serum biyobelirteçleri ve transrektal ultrason (ERU), bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) dahil olmak üzere görüntülemeler bulunur (141,142).

Moleküler belirteçler: Mikrosatellite kararsızlığı (MSI) ile rektum kanseri için kemoterapinin prognozu ve etkinliği arasındaki ilişki, şu anda moleküler belirteç araştırmalarının sıcak noktasıdır (143,144). Ribic'in çalışması, MSI'nin rektum kanseri hastalarının iyi prognozunu gösterebileceğini ortaya koymuştur (145).

Rektum kanseri için neoadjuvan tedavinin etkinliğinin değerlendirme kriteri: RECIST kriteri (2000, versiyon 1.0, 2009, versiyon 1.1): WHO kriterinin kusurlarını göz önünde bulundurarak, European Association of Cancer Research and Treatment, U.S. National Cancer Institute ve Canadian National Cancer Institute, 2000 yılında katı tümörlerde yeni bir değerlendirme olan RECIST kriterini yayınlamıştır (146,147). Yeni kriterler, minimum tümör odağının boyutunu, toplam hedef lezyon sayısını ve iç organ kısıtlamalarını ayrıntılı olarak tanımlamakta ve WHO kriterinin yaptığı gibi progresyonun aşırı değerlendirilmesinden kaçınmaktadır. RECIST kriteri, tümörleri ölçülebilir lezyonlar ve ölçülemeyen lezyonlar olarak açıkça sınıflandırır.

Ölçülebilir lezyonlar, rutin muayene yöntemi ile çapı ≥ 20 mm olan veya spiral BT ile çapı ≥ 10 mm olan tümör lezyonlarını ifade eder. Ölçülemeyen lezyonlar, belirtilen boyuttan daha küçük çaplı lezyonlar, kemik lezyonları, meningeal lezyonlar, peritoneal efüzyon, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, abdominal kitle ve görüntüleme ile doğrulanamayan ve değerlendirilemeyen kistik lezyonlar dahil, ölçülebilir lezyonlar dışındaki tüm diğer lezyonlardır. Ancak, RECIST kriterlerinin aşağıdakiler dahil olmak üzere halen sınırlamaları vardır: tek çap ölçümü periferik olmayan büyüme gösteren tümör için uygun değildir; tümör boyutundaki değişiklikler tedaviden sonra tümörün biyolojik özelliklerini tam olarak yansıtamaz; anatomik değişiklikler fonksiyonel değişikliklerden daha yavaş gelişir ve kavite organındaki tümör değerlendirmesi yeterince doğru değildir (141).

2.2.5. Preoperatif Kemoradyoterapinin Cerrahi Seçimine Etkisi

Habr-Gama et al. preoperatif kemoradyoterapi ile klinik tam remisyon (CCR) elde edilen hastaların 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranı ve hastalıksız sağkalım (DFS) oranlarının sırasıyla %83 ve %92'ye ulaşabildiğini ve CCR sonrası gözlem için bekleyen hastaların lokal rekürens oranının %31 olduğunu saptamıştır (148). Bu nedenle, ameliyat öncesi kemoradyoterapi sonrası CCR'li hastalarda bekleme ve gözlem stratejisi ve ameliyatsız tedavide dikkatli olunmalıdır. Belluco'nun rektum kanserli T3N0~1 hastalarının 139 vakasını içeren retrospektif analizinde, TME rezeksiyonu uygulanan hastalar ile kısmi rezeksiyon uygulanan ve tümü neoadjuvan kemoradyoterapiden sonra pCR alan hastalar arasında genel sağkalım oranı açısından

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (149). Kanıtlar, CCR'li hastalar neoadjuvan kemoradyoterapiye ulaşırsa, izleyen tedavinin yoğunluğunun azaltılabileceğini ileri sürmüştür. Ugun popülasyona dikkat edilmelidir. Ayrıca, daha yüksek nüks oranı ile daha yüksek sfinkter koruma oranı arasındaki denge değerlendirilmeli ve dikkate alınmalıdır. Ayrıca neoadjuvan radyokemoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesi mümkün olduğunca yeterli olmalıdır (119).

2.2.6. Neoadjuvan Tedavi İle Cerrahi Arasındaki Zaman Aralığı

Şimdiye kadar, neoadjuvan tedavi ile takip edilen cerrahi arasında belirli bir zaman aralığı önermek zordur. Neoadjuvan tedavi ile takip eden cerrahi arasındaki uygun zaman aralığını inceleyen iki ünlü araştırma vardır. İlk çalışma, 1990'dan 2001'e kadar olan Lyon çalışmasıdır (150). Neoadjuvan radyoterapi dozu 39 Gy/13 kezdir. Grup 1 kısa interval süresini alırken, Grup 2 daha uzun interval süresini 6-8 hafta olaral almıştır. Grup 1 ve grup 2'nin etkin radyoterapi oranları sırasıyla %53.1 ve %71.7 idi. Grup 1 ve grup 2'nin patolojik evre gerileme oranı sırasıyla %10,3 ve %26 idi. Grup 1 ve grup 2'nin anüsü koruma oranı sırasıyla %68 ve %76 idi. Bu sonuç, uzun aralık süresinin kısa aralık zamanından daha iyi olduğunu göstermiştir.

İkinci araştırma, neoadjuvan kemoradyoterapiden 4-8 hafta (aralık süresi) sonra cerrahi rezeksiyon uygulanan lokal ileri rektum kanserli 397 hastanın prospektif analizidir. Grup A (4 hafta~6 hafta aralık süresi) ve grup B (6 hafta ~8 hafta aralık süresi) arasındaki farkı incelenmiştir (151). Grup B'nin kemoradyoterapisinin etkinliğinin daha fazla geliştirilemeyeceği, grup B'nin komplikasyon oranı ve lokal nüks oranının A grubuna göre daha fazla düşürülemeyeceği saptanmıştır.

Bu nedenle, cerrahi öncesi neoadjuvan kemoradyoterapiden sonra 4~6 haftalık aralık süresi önerilmektedir.

2.2.7. Preoperatif Kemoterapi

Ameliyat öncesi kemoterapi çalışmasının, ameliyattan önce sıralı eşzamanlı kemoradyoterapiyi tanıtan yeni bir yönü vardır.

Sıralı eşzamanlı neoadjuvan kemoradyoterapi: Bu alanda bazı faz II klinik çalışmalar yapılmıştır ve %14-36 arasında pCR gibi bazı cesaret verici sonuçlar elde

edilmiştir. Bir İspanyol çalışmasında grup 1 (4 kür XELOX, ardından XELOX ile eş zamanlı neoadjuvan kemoradyoterapi, ardından cerrahi) ve grup 2 (XELOX ile eş zamanlı neoadjuvan kemoradyoterapi, ardından cerrahi, ardından 4 kür XELOX adjuvan kemoterapi) karşılaştırılmıştır. Sonuç, kemoterapinin indüklenmesi ve sıralı eşzamanlı neoadjuvan kemoradyoterapinin uygulanabilmesidir; Ameliyat öncesi kemoterapi, ameliyat sonrası kemoterapiden daha iyi tolere edilmiştir; Kemoterapiyi indüklemek, eşzamanlı kemoradyoterapinin toksisitesini artırmamıştır; Kemoterapinin indüklenmesini takiben eşzamanlı kemoradyoterapide R0 rezeksiyon oranı ve pCR oranı tek başına preoperatif kemoterapi ile aynıdır. Bu faz II çalışmaları bize oldukça ilham vermektedir. Halihazırda, Avrupa’da faz III çalışması olan RAPIDO araştırması yürütülmektedir. NCCN kılavuzları, 2A dereceli bir öneri olarak sıralı senkron kemoradyoterapi ile kombine kemoterapinin başlatılmasını önermiştir.

Lokal olarak ilerlemiş rektum kanseri için neoadjuvan kemoradyasyonun bazı sorularının daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Özet olarak, neoadjuvan kemoradyoterapi, lokal olarak ilerlemiş rektum kanseri için halen standart tedavi seçeneğidir.

2.3. NÖTROFİL: LENFOSİT ORANI (NLR)

NLR, diğer geleneksel risk belirteçlerinden farklı olarak prognozu öngörmede kullanılabilen maliyet etkin, kolay ulaşılabilen bir parametredir. NLR’nin hesaplanması, basit bir şekilde tam kan sayımında periferik nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesini içerir. NLR, pek çok hastalıkta kötü prognozla ilişkili olan sistemik inflamasyonun iyi bir belirteci olarak gösterilmiştir (153).

2.3.1. NLR’nin Kolorektal Kanserdeki Rolü

NLR’nin CRC’deki etkinlik kavramı yeni değildir. 2005 yılında Walsh ve ark (154) tarafından yapılan bir dönüm noktası çalışmasında yapılan tek değişkenli analizlerde NLR>5 değerinin (yani lenfositlerin 5 katı nötrofil bulunmasının) kötü genel sağkalım ve kansere özgü sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Diğer

çalışmalar, popülasyonları ikiye ayırmak için daha düşük bir 2 veya 3 değerini belirlemiş ve böylece daha kötü prognoz grubundaki bireylerin sayısını artırmıştır.

Bu gözlem o zamandan beri yapılan çalışmalar tarafından tekrarlanmış (Tablo 4) ve bir meta-analizin havuzlanmış analizi ile desteklenmiştir (155). NLR'nin CRC sağkalım sonuçları üzerindeki bu etkisinin tekrarlandığı birçok örnek çalışma vardır. Elektif kolorektal kanser rezeksiyonu geçiren hastalarda daha düşük bir postoperatif NLR'nin daha uzun kansere özgü ve hastaliksız sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (156). Benzer bir şekilde başka bir çalışmada yüksek bir preoperatif NLR (>3) daha kötü hastaliksız sağkalım ve kansere özgü ölümlerle ilişkilendirilmiştir [Risk oranı(HR) 1,277; %95 güven aralığı (CI) 1,104-1,717, p=0.014] (157). Bu farkın kolon kanserinde rektum kanseri hastalarına göre daha büyük olduğu not edilmelidir. Tutarlı bir şekilde, küratif cerrahi adayı olan erken evreli kolorektal kanser hastalarının yer aldığı bir çalışmada, NLR oranı yüksek olanlarda düşük olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere 5 yıllık hastaliksız sağkalım ve kansere özgü sağkalımda daha kötü sonuçlar bulunduğu saptanmıştır (158). Benzer bulgu paternlerinin izlendiği ve evre II kolon kanserinin incelendiği bir çalışmada Cox regresyon analizi ile analiz edildiğinde yüksek NLR'nin daha kötü genel sağkalımı öngören bağımsız bir faktör olduğu, ancak bunun hastaliksız sağkalım için geçerli olmadığı bulunmuştur (159).

Literatürü özetlemek gerekirse sistematik bir derlemede düşük bir NLR'ye sahip hastalarda yüksek bir NLR'si bulunanlara kıyasla daha yüksek 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları saptanmış olup (%77.8 vs %61.8), yüksek ve düşük NLR'li grupları belirlemek için kullanılan değer aralığı 2 ile 5 arasında değişmiştir (160).

2.3.2. Metastatik Kolorektal Kanserde NLR

Primer barsak rezeksiyonu sonrasında bile karaciğer metastazları hastaların %40 kadarında yüksek bir rekürrens oranıyla gelişmektedir. Çok sayıda çalışmada NLR'nin bu tür bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (Tablo 5,6). Sistematik bir derlemede CRC ve karaciğer metastazları bulunan hastalarda sağkalım sonuçlarını bildiren çalışmalar tanımlanmıştır (160). Non-metastatik hastalıkta gözlenen paterne benzer bir şekilde düşük NLR'li grupta yüksek NLR'li gruba kıyasla daha iyi bir 3 yıllık sağkalım vardır (sırasıyla %64.74 ve %45.1). Bu sistematik derlemede, bu hasta

grubunda farklı bir 5 yıllık sağkalım oranını gösteren çok sayıda çalışma tanımlanmış olup, 5 yıllık sağkalım düşük bir NLR'si bulunan hastalarda yüksek NLR'li hastalara kıyasla daha yüksektir (sırasıyla %47.6 vs %27). 1,685 hastayı içeren bir diğer meta-analizde kolorektal karaciğer metastazlı hastalarda tedavi öncesi yükselen NLR, daha kötü genel ve rekürens olmaksızın sağkalım ile ilişkilidir (161). Çalışmanın önemli bir olumsuz bulgusu, tanı anındaki metastazların zamanlaması ve sayısı ile NLR arasında bir ilişki olmamasıdır.

Halazun ve ark. (162), kolorektal karaciğer metastazları için rezeksiyon geçiren hastalarda artmış bir NLR oranının 5 yıllık sağ kalım oranını ve rekürens riskini azalttığını saptamıştır. Çok değişkenli bir analizde Neal ve ark. (163), yüksek bir NLR'nin hepatektomi sonrası majör enfeksiyöz komplikasyonlarla bağımsız olarak ilişkili olduğunu ve bunun, önceki çalışmalarda bu hasta grubunda daha kötü sağkalım oranlarını açıklayabileceğini saptamıştır.

Prospektif, çok merkezli, randomize kontrollü bir İtalyan İleri Kolorektal Kanser çalışmasında (164) hastalar bevacizumab (anti-anjiyojenik monoklonal bir antikor) ile veya bevacizumab olmaksızın ilk basamak kemoterapiye randomize edilmiş ve NLR'nin metastatik kolorektal kanser hastalarında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın bir belirteci olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bevacizumablı kombine kemoterapi ile tedavi edilen yüksek NLR'li hastalar, tek ajan ile tedavi edilenlere göre daha kötü bir genel sağkalıma sahipti ancak bunun patofizyolojik açıklaması net değildir.

2.3.3. NLR ve Tümör Rekürens Oranı

CRC, karın içi lenf nodları, periton ve retroperiton veya anastomoz dahil olmak üzere birçok bölgede lokal olarak tekrarlayabilir. Evre II ve evre III hastalık bulunanlarda daha yüksek NLR değerleri, daha yüksek tümör rekürens oranıyla ilişkilidir (160). Leeds'de yapılan bir çalışmada $NLR \geq 5$ daha fazla hastalık rekürensi ile ilişkili bulunmuştur. Küratif rezeksiyon geçiren evre IIA kolon kanseri hastalarından oluşan bir popülasyonun yer aldığı bir çalışmada, yüksek NLR daha kötü rekürensiz sağkalımı öngören bağımsız bir faktör olarak saptanmış olup, 5 yıllık

rekürensiz sağkalım normal NLR bulunanlarda %91.4 iken, bu oran yüksek NLR bulunanlarda %63.8 olarak bulunmuştur.

2.3.4. NLR ve Tümör Biyolojisi

Çok sayıda çalışmayı içeren bir sistematik derlemede yetersiz diferansiye tümörlerin yüksek NLR ile ilişkili olma olasılığının daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (160). Aynı sistematik derlemede aynı zamanda yüksek NLR değeri ile ileri tümör evresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu gösteren çok sayıda çalışma yer almıştır.

Evre I-III küratif CRC hastalarının yer aldığı bir çalışmada yüksek NLR'nin; artmış tümör boyutu, ileri tümör evresi, yüksek CEA, düşük albümin ve komplikasyon varlığıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (157).

2.3.5. Kolorektal Kanserde NLR ve Onkolojik Tedaviye Yanıt

Oksaliptin bazlı kemoterapi alan ileri CRC hastalarının yer aldığı bir çalışmada çok değişkenli analizde yükselmiş NLR daha kötü genel sağkalım ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (168). Düşük NLR grubuna kıyasla yüksek bir NLR, daha düşük bir objektif yanıt ve hastalık kontrol oranı ile de ilişkilendirilmiştir. Rezeke edilemeyen metastatik CRC hastalarının, FOLFOXIRI ve bevacizumab ya da FOLFIRI ve bevacizumaba randomize edildiği çok merkezli faz III TRIBE çalışmasında (169) yer alan hastaların NLR analizinde, yüksek NLR'ye (>3) sahip olanların progresyonsuz sağ kalımlarının anlamlı derecede daha kısa olduğu saptanmıştır (HR=1.27, %95 CI=1.05-1.55, p=0.017). Ayrıca üçlü bevacizumab grubunda daha iyi bir objektif yanıt oranı (%65 vs %53, p=0.006), progresyonsuz ve genel sağkalım bildirilmiştir. Bu veriler, yalnızca bu hasta grubu için tercih edilen birinci basamak tedavi olarak FOLFOXIRI ve bevacizumab seçimini desteklemekle kalmamakta, aynı zamanda NLR ölçümünün, bu daha yoğun kemoterapi rejiminden daha fazla fayda sağlayacak olanlar için daha iyi hasta seçimi için yararlı bir araç olabileceğini de düşündürmektedir. Başka bir retrospektif çok merkezli çalışmada (170), yukarıdaki bulgularla uyumlu olarak kemoterapinin metastatik CRC

hastalarında NLR'yi normalleştirebileceği ve sonuç olarak bu hastalarda, tedaviyi takiben NLR'leri normalleşmeyenlere kıyasla olaya kadar daha uzun bir süre sağlayabileceği anlaşılmıştır. 349 ileri kolorektal kanserli hastanın yer aldığı bir çalışmada Chua ve ark., tek döngülü bir kemoterapiyi takiben NLR'nin normalizasyonunun progresyonsuz sağkalımda iyileşme ile sonuçlanarak sistemik inflamatuvar yanıtın manipülasyonunun klinik fayda sağlayabileceği fikrine yol açmıştır. Bu gözlem, ileri kolorektal kanser hastalarında yüksek bir bazal NLR'si bulunan hastalarda deprese immün yanıtların, 6 haftalık ilk basamak kemoterapi sonrasında tersine dönebileceğini ve PD-1'in doğal öldürücü hücrelerin yanı sıra B hücreleri ve monositlerde ekspresyon artışıyla bu hasta grubunun immünoterapi için aday olarak tanımlanabileceğini ileri süren Turnbull ve ark. tarafından da desteklenmiştir (172). Lenfosit sayımı yapılmadıysa, türetilen NLR aşağıdaki denklemden hesaplanabilir: $dNLR = \frac{\text{Mutlak nötrofil sayısı}}{(\text{beyaz kan hücresi sayımı} - \text{mutlak nötrofil sayısı})}$.

Daha geniş literatür, yüksek NLR ile daha kötü sağkalım arasındaki ilişkinin, muhtemelen daha büyük bir tümör yükünü ve daha önemli bir kronik inflamatuvar süreci yansıtan metastatik hastalığı olan hastalarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Grenader ve ark., dNLR'nin ileri kolorektal kanser hastalarında aralıklı vs sürekli kemoterapinin etkisini öngörüp göremeyeceğini incelemiştir (173). dNLR ile genel sağkalım arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır, ancak sürekli ve aralıklı tedaviden fayda görece hastaların seçiminde trombosit sayısının prognostik değerine katkıda bulunmadığı ve bu nedenle kemoterapisiz molalar için hastaları seçmek üzere kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır. Bu bulgular daha önce normal bazal trombosit sayısı bulunan hastaların sağkalım maliyeti olmaksızın aralıklı kemoterapiye aday olabileceğini, oysa trombositoz (trombosit sayısı > 400,000) bulunanların tedavi molası olmaksızın daha iyi sonuçlar elde edeceğini bildiren COIN çalışmasına katkıda bulunmaktadır (174). Yukarıdaki açıklamalar, bu bağlamda trombosit sayısının prognozu göstermede dNLR'den daha iyi bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Lokal ileri rektum kanseri olan hastalarla ilgili olarak, yükselmiş bazal NLR'nin daha kötü genel sağkalımı öngördüğü kaydedilmiş olmakla birlikte neoadjuvan kemoradyasyonu takiben tedaviye yanıtı öngörmede başarısız olmuştur.

Hodek ve ark. neoadjuvan kemoterapiye maruz kalan büyük bir lokal ileri rektal adenokarsinom hastasını değerlendirmiştir (176). 2.2 ile 2.8 arasındaki bir NLR aralığının anlamlı derecede daha iyi genel sağkalım ve tedaviye yanıtı gösterdiğini, ancak NLR'nin patolojik komple remisyon üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadığını saptamışlardır. Bu gözlem paterni, yükselmiş bir NLR'nin kemoterapi gören hastalarda yararlı bir prognostik belirteç olduğunu gözleyen Carruther ve ark. tarafından da tekrarlanmıştır (177). NLR'nin genel sağkalım, lokal rekürrens kadar geçen zaman ve hastalısız sağkalım açısından prognostik bir güce sahip olduğu saptanmıştır.

Yukarıdaki bulguları klinik bağlama yerleştirirsek, tümörsüz çevresel rezeksiyon marjının (CRM) rektum kanseri cerrahisini takiben kanser sonucunun önemli bir belirleyicisi olduğunu bilmekteyiz (178). İlk cerrahi ile net bir CRM'nin elde edilmesinin olası olmadığı belirlendikten sonra, neoadjuvan kemoradyoterapi için hastaları seçmede için preoperatif MRG evrelemesi kullanılır. Yukarıdaki bulgular, radyolojiden ayrı olarak, NLR'nin ameliyat öncesi kemoradyoterapinin sonuçlarıyla ilgili daha fazla prognostik bilgi sağlayabilecek ucuz, kolay erişilebilir bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

2.3.6. Kolorektal Kanserde NLR ve Postoperatif Komplikasyonlar

Josse ve ark., 2.3-5 arasında bir NLR değerinin en yaygını yara enfeksiyonu (%12) olmak üzere perioperatif komplikasyonların insidansı ile ilişkili olduğunu saptamıştır (179). Yüksek NLR ile postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar arasındaki ilişki Kubo ve ark. tarafından desteklenmiştir (156). Anastomoz ayrılması, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile rezeksiyonel cerrahinin önemli bir postoperatif komplikasyonudur. Bir olgu kontrol çalışmasında hem CRP hem de NLR'nin anastomotik ayrılmanın önemli göstergeleri olduğu saptanmıştır (180). Bununla birlikte, bu çalışmanın sağladığı bir ayrıntı, alıcı işletim karakteristik analizinde eğrinin altında daha küçük bir alana sahip olduğu için NLR'nin anastomoz ayrılmasını öngörmede CRP kadar etkili olmaması idi.

Paliogiannis ve arkadaşları, anastomoz kaçağı geliştirmesi muhtemel olmayan ve taburcu olmaya uygun hastaları belirlemede CRP'nin postoperatif 4. günde yüksek bir negatif prediktif değere sahip olduğunu bulmuşlardır (181). Bu çalışmada aynı zamanda postoperatif 4. gündeki NLR değerinin, anastomoz ayrılma insidansının yanı sıra bu komplikasyondan kaynaklanan mortalite ve morbidite ile korele olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, Walker ve ark. ile uyumlu olarak, bu çalışma aynı zamanda alıcı çalışma eğrisi analizlerine dayalı NLR doğruluğunun daha kötü bir sonuca sahip olduğunu bulmuştur, bu da bu biyobelirtecini CRP ile karşılaştırıldığında anastomoz kaçağı tahmin etmedeki yetersizliğini ortaya koymaktadır.

2.3.7. Geniş Sistemik İnflamatuvar Yanıtın Bir Bileşeni Olarak NLR

Yüksek bir NLR'yi neyin aktive ettiğitamolarak henüz anlayamamıştır. Bununla birlikte Motomura ve ark., tümörle ilgili makrofajlar (splenik monositlerden türeyen), IL-17 üretici T hücreleri (hem peritümoral bölgede hem de periferik kanda) ve yüksek bir NLR değeri arasında bir bağlantı bulunduğunu ortaya koymuştur (182). Interlökin (IL) 17 ve yüksek bir NLR'nin arkasındaki mekanizma, IL17'nin CCL2 ve CXCL kemokinlerinin salınımı aracılığıyla nötrofil kemotaksisinde önemli bir rol oynaması olabilir. Yazarlar ayrıca, nötrofilleri çeken aynı kemokin ailesinin üretiminde IL17 üreten T hücreleri ve tümörle ilişkili makrofajlar arasında bir etkileşim olduğunu öne sürmektedir.

2.3.8. NLR ve Mikrobiyom

Kolorektal kanserde prognozu tahmin etmek için sistemik inflamatuvar yanıtı tek başına kullanmanın yanı sıra, NLR'nin bağırsak bakteri ortamı (barsak mikrobiyomu) gibi CRC'nin diğer prognostik parametreleri ile birlikte kullanılması önerisi de vardır. Önceki bir çalışmada, çeşitli koşullarda faydalı bir sonuçla ilişkilendirilen daha çeşitli bir barsak mikrobiyal ortamının daha düşük bir NLR ile ilişkili olduğunu gözlenmiş olup, böylece kansere karşı sistemik bağışıklığı harekete geçirmek için mikrobiyatı değiştirme fikri doğmaktadır (183).

2.3.9. NLR'nin Kolorektal Kanserdeki Prognostik Değeri ve Mekanizması

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimi yoluyla tümörle ilişkili anjiyogenezin, nötrofillerin tümör önleyici etkiye sahip olduğu bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Nötrofiller, IL16 gibi sitokinleri aktive ederek inflamasyon sürecini başlattığı düşünölmektedir (184). Lenfopeni, T4 yardımcı lenfositlerde azalma ve T8 baskılayıcı lenfositlerde artış ile doğal hücresele bağışıklığın depresyonunu işaret edebilir. Bu denge, NLR yüksekliğinin neoplastik süreçle ilişkilendirilebileceğini gösterir(154).

Neoplastik ilerleme ile, tümör mikroçevresinde oksijenizasyon bozulur, bu da nekroza ve nötrofil gibi inflamatuvar hücreleri toplayan mediatörlerin salınmasına yol açar. Hipoksinin bu pro-tümör etkisi, yüksek NLR'nin CRC'deki prognostik rolünü açıklayabilir.

2.3.10. Kolorektal Kanserde Diğer Periferik Serum İnflamatuvar Biyobelirteçlerinin Kısa Bir Özeti (42)

C-reaktif Protein Düzeyi: Bu, sistemik inflamatuvar yanıtta rol oynayan karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir. Çok sayıda çalışmada yükselmiş CRP'nin kolorektal kanseri cerrahisinden sonra rekürens ile korele olduğu gösterilmiştir (186)

Glasgow Prognostik Skoru (GPS): Serum CRP ve albüminden hesaplanan GPS'in, kansere karşı sistemik inflamatuvar yanıtı yansıttığı yaygın olarak düşünölmektedir. Primer kolorektal adenokarsinom bulunan 1590 hastalık bir kohortta yazarlar, çok değişkenli analizde GPS'in uzun vadeli sağkalımı öngörmede bir etkisi olduğunu bulmuşlardır (187).

Platelet : Lenfosit Oranı (PLR): Trombosit agregasyonu ve trombosit kaynaklı proanjiyojenik mediatörlerin degranülasyon yoluyla tümör mikro-ortamina salınımının tümör büyümesini etkilediğı ileri sürölmektedir. Bir meta-analizin bulgularına göre yüksek bir PLR, CRC'li hastalarda tümör farklılaşması ve infiltrasyon derecesini öngörmede prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir (188).

Karsinoembriyonik Antijen (CEA): Bu, postoperatif seviyesi kolorektal kanserde prognoz için tümör belirteci olarak rutin olarak kullanılan, kolay erişilebilir bir periferik kan belirtecidir. Neoadjuvan radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilen rektum kanseri hastalarında Toiyama ve ark. yüksek CEA'nın genel olarak kötü sağkalımın bir göstergesi olduğunu bulmuştur (186).

Kolorektal Kanserde Biyobelirteçlerin Karşılaştırılması: Bir biyobelirtecin diğeri ile karşılaştırılmasında Kwon ve ark., CRC'de prognostik olarak PNR'nin NLR'den daha iyi olduğunu saptamıştır (HR=1.971, p=0.021). Sağkalım eğri analizi, daha büyük bir PLR değerinde, ilerleyici bir şekilde daha kötü sağkalım paternini göstermiştir (189). Ayrıca PLR'nin, kolorektal kanserde prognostik anlamı bulunan pozitif bir lenf nodu oranıyla da anlamlı bir ilişkisi bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada, PLR'nin sağkalımı öngörmeye yeri olduğu sonucuna varılmıştır ayrıca bu çalışmada serum CEA'nın da önemini koruduğu belirtilmelidir.

Yukarıdakilerle uyumlu olarak, Szkandera ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, küratif rezeksiyon uygulanan CRC hastalarında nükse kadar geçen süreyi öngörmeye, PLR'nin rolü desteklenmiştir (190). Bong ve ark. operatif ve kemoterapi ile tedavi edilen kolorektal peritoneal karsinomatozisli hastalarda PLR, NLR ve CEA'nın sağkalımı öngörmedeki prognostik etkisini eşzamanlı olarak incelemiştir (191). Çok değişkenli bir analizde, 5 yıllık genel sağkalımı öngörmeye yalnızca PLR önemini korumuştur.

Bununla birlikte yukarıdaki bulgular Choi et al. ile çelişkilidir (192). Kolorektal kanserli aynı hasta popülasyonunda hem NLR hem de PLR yalnızca sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yüksek bir NLR'nin CRC'de negatif bir bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmış olup, daha kötü rekürensiz ve genel sağkalımı öngörmüştür. İlginç bir şekilde bu çalışmada PLR ve sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır, ancak Kwon ve ark. nın bu çalışmaya göre yüksek PLR için farklı bir kestirim değeri kullanmış olması belirtilmelidir (189). PLR'nin CRC üzerindeki farklı prognostik etkisinin çeşitli faktörlere bağlı olduğu ileri sürülmektedir. PLR için optimal cut-off değerine ilişkin bir fikir birliği olmamasının yanı sıra, tümör spesifikliğindeki heterojenlik ve kullanılan hasta popülasyonlarının çeşitliliği arasındaki genetik ve biyolojik farklılıkların altında yatan sebepler, bu

farklılıkların temel nedenleri olarak gösterilmekte olup, çalışmalar arasında tam anlamıyla bir karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır.

2.3.11. Tüm Kanserler için NLR'nin Rolü

NLR'nin bir dizi katı tümör üzerindeki prognostik etkisini araştıran bir meta-analizde, çeşitli kanserler arasında çeşitli evrelerde sürekli olarak sağkalımı öngördüğü bulunmuştur (193). NLR'nin metastatik ve metastatik olmayan hastalıkta sağkalımda ayırıcı bir rolü olup, bu da tümör yükünün altında yatan patofizyolojideki farklılıkları veya inflamatuvar sürecin kronikliğini yansıtabilir. NLR'nin hem birincil malignite bölgesi hem de kanser evresi boyunca kansere özgü sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerinde tutarlı bir etkisi vardır.

2.3.12. Nötrofil:Lenfosit Oranının Kanser Dışı Hastalıklardaki Faydası

Epidemiyolojik çalışmalar, NLR tarafından ölçülen kronik düşük dereceli inflamasyonun, diyabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler hastalık için geniş bir risk faktörü yelpazesiyile bağlantılı olduğunu göstermiştir (194). Ayrıca NLR'nin KOAH (akut alevlenmelerde, fonksiyonel durum ve mortalitenin bir belirteci olarak) (195), pulmoner emboli (kısa ve uzun vadeli mortaliteyi öngörmede) (196) ve COVID-19 (akut solunum sıkıntısı sendromu olasılığını ve ventilasyon gereksinimini öngörmede) gibi solunum kondisyonlarında prospektif anlamı belirtilmiştir (196,197). Yukarıdaki kanıtlar, NLR'nin, sistemik immün yanıtın hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı hem neoplastik hem de neoplastik olmayan koşullarda sonuçları tahmin edebilen bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 4. Non metastatik kolorektal kanserlerde survey ve NLR ilişkisini gösteren literatürdeki çalışmalardan örnekler

Author	Title	Source	Sample size	NLR cut off	Findings
Li et al. ³	Prognostic significance of elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients with colorectal cancer undergoing curative surgery: A meta-analysis	Medicine (Baltimore)	5897	2.3-5	An elevated NLR correlates with lower overall survival, disease-free survival, recurrence-free survival and disease-specific survival after treatment.
Chiang et al. ⁵	Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively?	International Journal of Colorectal Disease	3857	3	A NLR >3 was associated with worse 5 year disease-free survival, with a larger difference in colonic vs rectal cancer. An elevated NLR was also associated with clinicopathological factors related to advanced diseases.
Shin et al. ⁶	Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with T1-2N0 colorectal cancer	Journal of Surgical Oncology	269	3	Preoperative NLR is a prognostic factor for disease-free survival and cancer-specific survival in stage I colorectal cancer patients.
Hung et al. ⁷	Effect of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy	International Journal of Colorectal Disease	1040	5	Cox regression analysis revealed that an elevated NLR is an independent predictor of overall survival but not disease-free survival.
Pine et al. ⁸	Systemic neutrophil- to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour	British Journal of Cancer	358	5	An elevated NLR predicts disease-free and overall survival and more advanced tumour biology. The NLR is not associated with tumour mutation status.

Tablo 5. Metastatik kolorektal kanser hastalarında NLR ile prognoz ilişkisinin literatürdeki örnekleri

Title	Source	Sample size	NLR cut off	Findings
The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review	Journal of Surgical Oncology	10,259	5	A NLR >5 is associated with worse 3- and 5-year survival in CRC patients with liver metastases.
Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal liver	PLoS One	1,685	2.5-5	An elevated NLR is associated with poor overall survival and recurrence-free survival in colorectal patients with liver metastases.
Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases	European Journal of Surgical Oncology	440	5	An elevated NLR is associated with a worse 5-year survival and tumour recurrence.
Preoperative systemic inflammation and infectious complications after resection of colorectal liver metastases	Archives of Surgery	202	5	A high NLR is associated with postoperative infectious morbidity and overall and disease-free survival on univariate analysis.
Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer	Oncotarget	289	3	The correlation between lower NLR levels and improved overall and progression-free survival was significantly associated with the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy.

NLR: Neutrophil:lymphocyte ratio, CRC: Colorectal cancer

Tablo 6. NLR ve onkolojik tedavi sonrası cevabı gösteren literatür örnekleri

Author	Title	Source	Sample size	NLR cut off	Findings
Kaneko et al. ²¹	Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Advanced Colorectal Cancer Patients Receiving Oxaliplatin-Based Chemotherapy.	Oncology	50	4.0	An elevated NLR is associated with overall survival and the disease response rate in patients with advanced or recurrent CRC receiving oxaliplatin-based combination chemotherapy.
Dell'Aquila et al. ²²	Prognostic and predictive role of neutrophil/lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO.	Annals of Oncology	508	3	The NLR had prognostic value in predicting overall survival, progression-free survival and the response rate in patients treated with FOLFOX and bevacizumab.

Tablo 6'nin devamı...

Author	Title	Source	Sample size	NLR cut off	Findings
Kishi et al. ²³	Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy.	Annals of Surgical Oncology	200	5	In patients with colorectal liver metastases treated with chemotherapy and resection, a NLR >5 was an independent predictor of 5-year survival. In this patient group, preoperative chemotherapy normalised the NLR and improved survival. In the non-resection group receiving chemotherapy only, an NLR >5 was an independent predictor of worse 3-year survival.
Botta et al. ²⁴	1439 POSTER Treatment-related Changes in Systemic Inflammatory Status, Measured by Neutrophil-to-lymphocyte Ratio, is Predictive of Outcome in Metastatic Colorectal Cancer Patients.	European Journal of Cancer	247	3	NLR >3 was a significant prognostic factor for overall and progression-free survival in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy. The reduction to a NLR <3 following treatment was associated with a longer time to event.
Chua et al. ²⁵	Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer.	British Journal of Cancer	349	5	In patients with unresectable metastatic colorectal cancer undergoing first-line palliative chemotherapy, the NLR was predictive of overall and progression-free survival. Normalisation of NLR following treatment could improve progression-free survival.
Turnbull et al. ²⁶	Chemotherapy to reverse diminished immune responses (IRs) associated with a raised neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with advanced colorectal cancer (aCRC).	Journal of Clinical Oncology	29	5	A high NLR is associated with reduced overall survival and measured IRs in patients with advanced colorectal cancer. The NLR normalises after 6 weeks of first-line chemotherapy, and their depressed IRs can be reversed by chemotherapy.
Wood et al. ²⁷	Derived neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer according to RAS and BRAF status: a post-hoc analysis of the MRC COIN study.	Anticancer Drugs	1603	dNLR cut-off was 2.2	In patients with metastatic colorectal cancer, a dNLR <2.2 was associated with better overall survival in patients in all mutation groups, but it did not predict the survival benefit from the addition of cetuximab to oxaliplatin.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2016-2020 tarihleri arasında tedavi görmüş evre 3 rektum kanserli hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara kemoradyoterapi için tedavi periyodu yaklaşık 4-6 haftadır, ardından 4-8 hafta aradan sonra hastalar opere edilmiştir. Hastaların tıbbi kayıtlarından neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi ve sonrası nötrofil/lenfosit oranları incelendi, patoloji raporları tarandı. Hastaların nötrofil/lenfosit oranı ile bu veriler karşılaştırılarak, bu oranın sağkalım ve hastalığın prognozunu öngörmedeki yeri incelendi.

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmaya S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 30/09/2021 tarih, 15/19 karar numaralı onay alındıktan sonra başlandı.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma (SS), medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile incelendi. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Bağımsız gruplara göre sürekli değişkenlerin parametrik olmayan karşılaştırmasında Mann-Whitney U test ve Kruskal-Wallis test, parametrik karşılaştırılmasında Independent t-test ve tek yönlü ANOVA kullanıldı. Tüm post-hoc karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Progresyonun belirlenmesinde hastaları NLR değerlerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı ve analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. NLR için optimal kesim noktası Youden indeks ile hesaplandı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle

oluşturuldu ve NLR gruplarına göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları Log-Rank testi ile karşılaştırıldı. Genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ çıkan değişkenler ile çok değişkenli model kuruldu. Elde edilen sonuçlar risk oranları (Hazard ratio (HR)) ve %95'lik güven aralığı ile sunuldu. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 187 hastanın yaş ortalaması $64,59 \pm 11,19$ yıl ve %65,8'i erkekti. 75 hastada (%40,1) komorbid hastalık olduğu belirlenirken, 37 hastada (%19,8) DM ve 34 hastada (%18,2) HT olduğu görüldü. Hastaların %51,3'üne Kapesitabin verildi. Hastaların %82,4'üne LAR uygulandı. Kemoterapi sonrasında 34 hastadan (%18,2) tam yanıt, 61 hastadan (%32,6) tama yakın yanıt ve 68 hastadan (%36,4) kısmi yanıt alınmış olup, 24 hastada (%12,8) tedaviye yanıt alınamadı. Tablo 7'da hastaların tanıtıcı özelliklerine ilişkin bilgiler verilmiştir.

Tablo 7. Hasta özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n=187)
Yaş (Yıl), ort \pm SS	64,59 \pm 11,19
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	123(65,8)
Kadın	64(34,2)
Komorbid hastalık, n(%)	
<i>DM</i>	37(19,8)
<i>HT</i>	34(18,2)
<i>UC</i>	2(1,1)
<i>KAH</i>	2(1,1)
KT ajan, n(%)	
Kapesitabin	96(51,3)
5 FU	91(48,7)
Ameliyat şekli, n(%)	
LAR	154(82,4)
MİLES	33(17,6)
Patolojik yanıt, n(%)	
Tam yanıt	34(18,2)
Tama yakın yanıt	61(32,6)
Kısmi yanıt	68(36,4)
Yanıt yok	24(12,8)

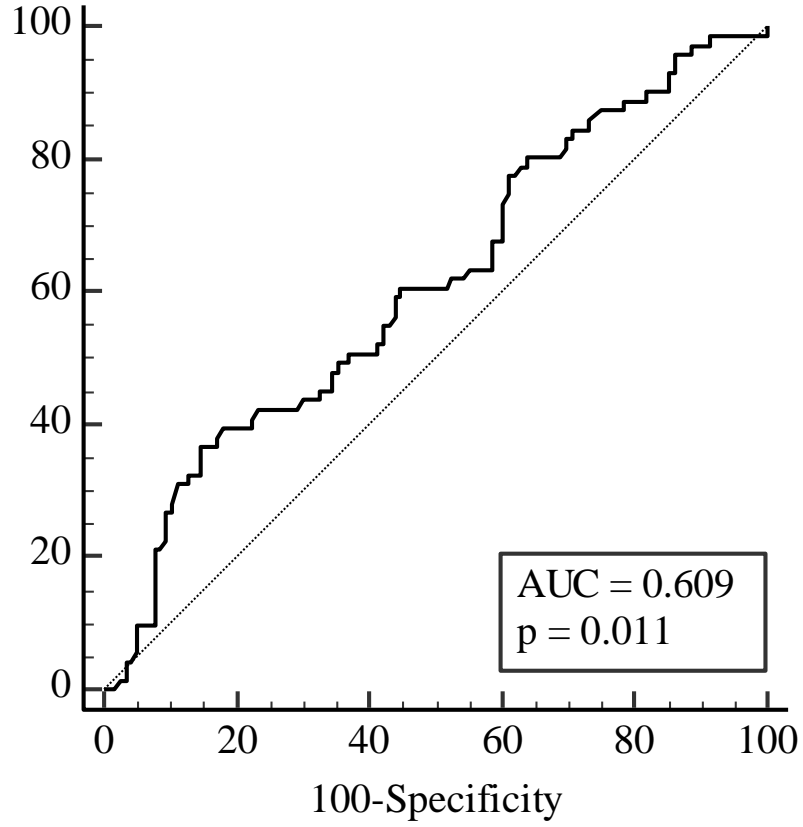
Tablo 8’de hastaların tanı anındaki ve postoperatif dönemdeki biyokimyasal parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler belirtilmiştir. Tanı anında ortalama hemoglobin değeri $12,48 \pm 2,07$, medyan nötrofil değeri 5 (IQR: 4-6,3), medyan lenfosit değeri 1,9 (IQR: 1,4-2,3), medyan PLT değeri 282 (IQR: 233-338), medyan NLR değeri 2,77 (IQR: 2,06-3,7) ve medyan LDH değeri 191 (IQR: 163-226) hesaplandı.

Hastaların postoperatif hemoglobin ortalaması $11,91 \pm 1,72$ olarak bulunurken, medyan nötrofil, lenfosit, PLT, NLR ve LDH değerleri sırasıyla; 3,5 (IQR: 2,7-4,7), 0,8 (IQR: 0,6-1,2), 226 (IQR: 176-271) ve 4,29 (IQR: 3-6,83) belirlendi.

Tablo 8. Hastaların biyokimyasal parametreleri

Değişkenler	Tanı anı	Postoperatif
Hemoglobin, ort \pm SS	$12,48 \pm 2,07$	$11,91 \pm 1,72$
Nötrofil, medyan(IQR)	5(4-6,3)	3,5(2,7-4,7)
Lenfosit, medyan(IQR)	1,9(1,4-2,3)	0,8(0,6-1,2)
PLT, medyan(IQR)	282(233-338)	226(176-271)
NLR, medyan(IQR)	2,77(2,06-3,7)	4,29(3-6,83)
LDH, medyan(IQR)	191(163-226)	–

Hastalarda tanı anı NLR parametresinin progresyonu tahmininde ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmış ve Şekil 1’de verilmiştir. NLR parametresinin hastalarda progresyonsuz sağkalımı kabul edilebilir düzeyde ayırt edebildiği belirlendi (AUC=0,609 [%95 GA: 0,535-0,679]; p=0,011; Şekil 1). Tanı anındaki NLR eşik düzeyinin $>3,63$ olması progresyonsuz sağkalımı %39,44 duyarlılık ve %81,9 seçicilik ile tahmin edebilmektedir.



Şekil 1. Progresyonsuz sağkalımın öngörülmesinde NLR için ROC eğrisi

Hastalar NLR $>3,63$ ($n=50$) ve NLR $<3,63$ ($n=137$) olarak iki gruba ayrıldı. Tablo 9’de iki gruptaki hastaların genel özellikleri karşılaştırılmıştır. NLR $>3,63$ olan hastaların yaş ortalaması ($67,64\pm 9,44$) NLR $<3,63$ olan hastalara göre ($63,47\pm 11,6$) istatistiksel açıdan daha yüksekti ($p=0,024$). Erkek hasta oranının NLR $>3,63$ olan grupta daha yüksek olduğu belirlendi (%82 ve %59,9; $p=0,005$). İki grubun komorbid hastalık dağılımları ve ameliyat şekilleri istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). NLR $>3,63$ olan grupta kemoterapi olarak 5 FU verilme oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu (%72 ve %40,1; $p<0,001$). İki grubun tedavi yanıt oranları incelendiğinde, NLR $<3,63$ olan hastalarda tama yakın yanıt oranı daha yüksek izlendi (%38 ve %18; $p=0,035$). Kötü yanıt oranı NLR $>3,63$ olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (%64 ve %43,8; $p=0,014$). Tanı anı hemoglobin ($p=0,145$), PLT ($p=0,328$) ve LDH ($p=0,480$) değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 9. NLR gruplarına göre hasta özellikleri

Değişkenler	NLR <3,63 (n=137)	NLR >3,63 (n=50)	P
Yaş (yıl), ort±SS	63,47±11,6	67,64±9,44	0,024
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	82(59,9)	41(82)	0,005
Kadın	55(40,1)	9(18)	
Komorbid hastalık, n(%)			
<i>DM</i>	28(20,4)	9(18)	0,711
<i>HT</i>	2(1,5)	0(0)	0,999
<i>UC</i>	26(19)	8(16)	0,640
<i>KAH</i>	1(0,7)	1(2)	0,464
KT ajanı, n(%)			
Kapesitabin	82(59,9)	14(28)	<0,001
5 FU	55(40,1)	36(72)	
Ameliyat şekli, n(%)			
LAR	111(81)	43(86)	0,429
MİLES	26(19)	7(14)	
Patolojik yanıt, n(%)			
Tam yanıt	25(18,2) ^a	9(18) ^a	0,035
Tama yakın yanıt	52(38) ^a	9(18) ^b	
Kısmi yanıt	46(33,6) ^a	22(44) ^a	
Yanıt yok	14(10,2) ^a	10(20) ^a	
Kötü yanıt, n(%)	60(43,8)	32(64)	0,014
Tanı anı HB, ort±SS	12,61±2,03	12,11±2,14	0,145
Tanı anı PLT, medyan(IQR)	276(239-341)	288(220-333)	0,328
Tanı anı LDH, medyan(IQR)	191(165-228)	191,5(163-222)	0,480

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 10'da tedavi sonrası patolojik yanıtla göre hastaların genel özellikleri karşılaştırılmıştır. Grupların yaş ortalaması ($p=0,188$) ve cinsiyet dağılımları ($p=0,292$) arasında anlamlı fark belirlenmedi. Komorbid hastalıkların dağılımı ($p>0,05$), kullanılan kemoterapi ajanı ($p=0,463$) ve ameliyat şekli ($p=0,577$) patolojik yanıtla ilişkili bulunmadı. Ayrıca, hastaların patolojik yanıtla göre tanı anındaki hemoglobin ($p=0,247$), nötrofil ($p=0,198$), lenfosit ($p=0,580$), PLT ($p=0,903$) ve LDH ($p=0,756$) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. NLR değerleri kısmi yanıt

sağlanan ve yanıt alınmayan hastalarda daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,127$). Tedaviye yanıt alınmayan hastalarda $NLR >3,63$ olma oranı (%41,7) tama yakın yanıt sağlanan hastalara göre (%14,8) anlamlı yüksek bulundu ($p=0,040$).

Tablo 10. Patolojik yanıtta göre hasta özellikleri

Değişkenler	Tam yanıt (n=34)	Tama yakın yanıt (n=61)	Kısmi yanıt (n=68)	Yanıt yok (n=24)	p
Yaş (yıl)	65,38±11,11	66,79±10,55	62,75±11,8	63,08±10,65	0,188
Cinsiyet					
Erkek	25(73,5)	35(57,4)	45(66,2)	18(75)	0,292
Kadın	9(26,5)	26(42,6)	23(33,8)	6(25)	
Komorbid hastalık	10(29,4)	26(42,6)	27(39,7)	12(50)	0,430
<i>DM</i>	4(11,8)	12(19,7)	14(20,6)	7(29,2)	0,434
<i>HT</i>	0(0)	2(3,3)	0(0)	0(0)	0,375
<i>UC</i>	6(17,6)	12(19,7)	11(16,2)	5(20,8)	0,941
<i>KAH</i>	0(0)	0(0)	2(2,9)	0(0)	0,628
KT ajan					
Kapesitabin	19(55,9)	35(57,4)	32(47,1)	10(41,7)	0,463
5 FU	15(44,1)	26(42,6)	36(52,9)	14(58,3)	
Ameliyat şekli					
LAR	30(88,2)	49(80,3)	57(83,8)	18(75)	0,577
MİLES	4(11,8)	12(19,7)	11(16,2)	6(25)	
Tanı anı HB	13,06±1,81	12,47±1,73	12,18±2,28	12,53±2,5	0,247
Tanı anı nötrofil	5(3,9-6)	4,6(3,8-6)	5,5(4,15-6,3)	5,3(4,35-6,9)	0,198
Tanı anı lenfosit	1,85(1,4-2,2)	1,9(1,5-2,4)	1,9(1,4-2,3)	1,65(1,4-2,1)	0,580
Tanı anı PLT	275(206-353)	287(239-327)	287,5(239,5-337,5)	261(235,5-349,5)	0,903
Tanı anı LDH	190,5(174-222)	194(163-235)	188(162,5-220)	194(160-230)	0,756
Tanı anı NLR	2,93(1,8-3,67)	2,43(2,06-3,13)	3,06(2,16-3,98)	3,29(2,07-4,07)	0,127
>3,63	9(26,5) ^{ab}	9(14,8) ^a	22(32,4) ^{ab}	10(41,7) ^b	0,040

Bulgular ort±SS, medyan(IQR) veya n(%) ile verilmiştir. Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

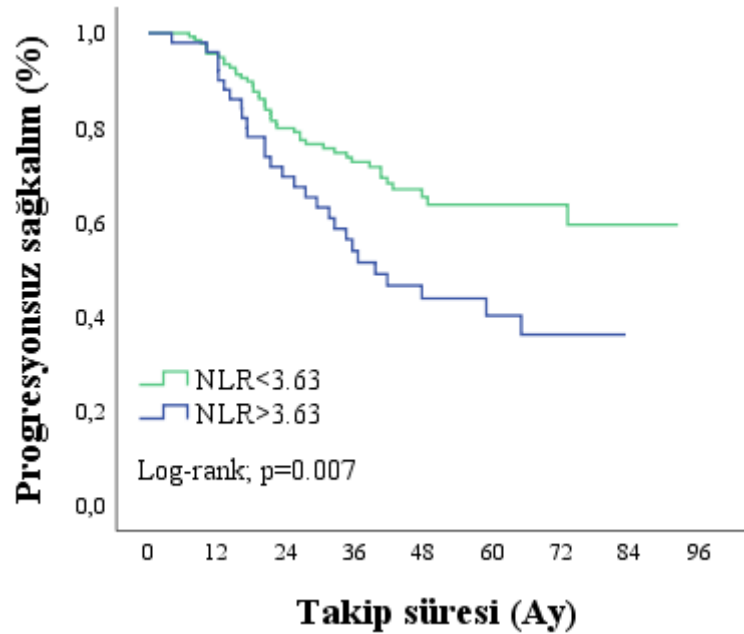
Çalışmaya dahil edilen hastalarda kötü patolojik yanıt ile bağımsız olarak ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi

yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 11’de sunulmuştur. Hastalarda azalan yaş (OR: 0,959; %95 GA: 0,932-0,988; p=0,006) ve tanı anı NLR değerinin >3,63 olmasının (OR: 2,595; %95 GA: 1,229-5,478; p=0,012) kötü patolojik yanıt alınması riskini arttırdığı saptandı.

Tablo 11. Kötü patolojik yanıt ile ilişkili faktörler

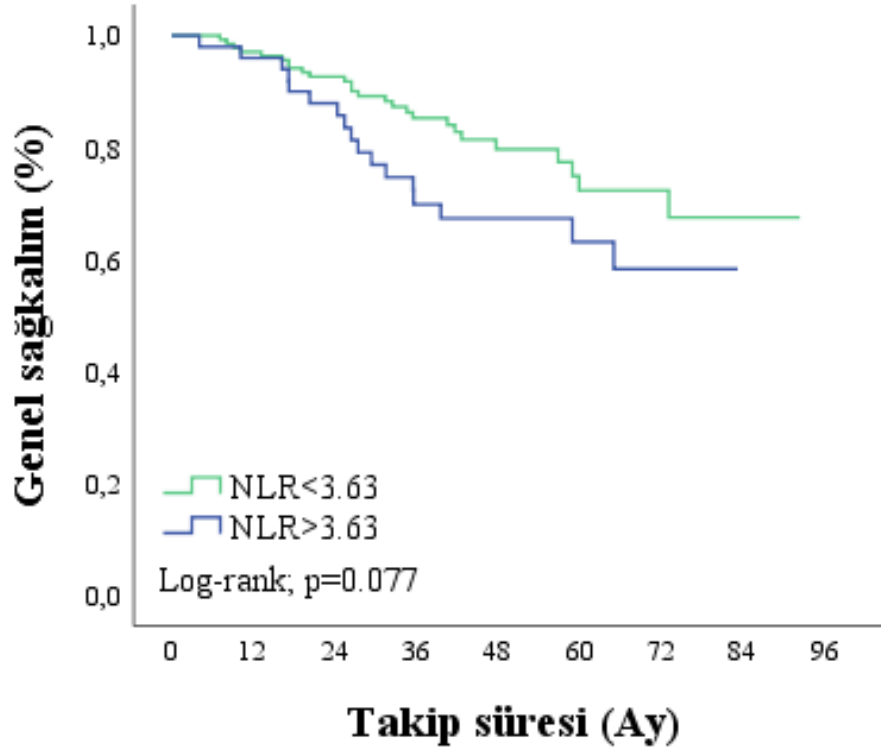
Değişkenler	OR(%95 GA)	p
Yaş	0,959(0,932-0,988)	0,006
Erkek cinsiyet	1,194(0,625-2,284)	0,591
Komorbid hastalık	1,664(0,875-3,167)	0,121
KT ajan		
Kapesitabin	Referans	-
5 FU	1,239(0,663-2,317)	0,501
Tanı anı NLR >3,63	2,595(1,229-5,478)	0,012

NLR <3,63 olan grupta 5-yıllık PFS oranı %63,6 ve NLR >3,63 olan grupta %40,1 olarak bulundu. NLR >3,63 olan grupta PFS oranları anlamlı düzeyde daha düşük belirlendi (Log-rank=7,369; p=0,007) (Şekil 2).



Şekil 2. NLR gruplarına göre progresyonsuz sağkalım

NLR <3,63 olan grupta 5-yıllık OS oranı %72,3 ve NLR >3,63 olan grupta %63,1 olarak hesaplandı. NLR >3,63 olan grupta OS oranları daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Log-rank=3,117; p=0,077) (Şekil 3).



Şekil 3. NLR gruplarına göre genel sağkalım

Hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi ile Tablo 12’de değerlendirilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda cinsiyet, kullanılan kemoterapi ajanı ve tanı anı NLR değerinin >3,63 olmasının progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu tespit edildi. Tek değişkenli analizler sonucunda p<0,1 çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Kemoterapi ajanı olarak 5 FU kullanılan olan hastalarda kötü PFS riskinin yüksek olduğu belirlendi (HR: 1,941; %95 CI: 1,165-3,234; p=0,011).

Tablo 12. Hastaların progresyonsuz sağkalımları ile ilişkili faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş	1,022(0,999-1,045)	0,058	1,02(0,998-1,043)	0,074
Erkek cinsiyet	1,755(1,027-3)	0,040	1,693(0,976-2,937)	0,061
Komorbid hastalık	0,748(0,454-1,231)	0,253	-	-
KT ajan				
Kapesitabin	Referans	-	Referans	-
5 FU	1,981(1,221-3,215)	0,006	1,941(1,165-3,234)	0,011
Ameliyat şekli				
LAR	Referans	-	-	-
MİLES	1,318(0,755-2,301)	0,332	-	-
Tanı anı HB	0,972(0,865-1,091)	0,626	-	-
Tanı anı PLT	1,001(0,998-1,004)	0,489	-	-
Tanı anı LDH	1,003(0,998-1,007)	0,228	-	-
Tanı anı NLR >3,63	1,911(1,187-3,077)	0,008	1,314(0,784-2,204)	0,300

Hastalarda genel sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 13’de sunulmuştur. Tek değişkenli analizlerde yaş, kullanılan kemoterapi ajanı ve ameliyat şekli genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,1$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Azalan yaş (HR: 1,04; %95 CI: 1,007-1,073; $p=0,017$), 5 FU kullanımı (HR: 2,188; %95 CI: 1,129-4,238; $p=0,020$) ve MİLES yönteminin (HR:2,11; %95 CI: 1,097-4,055; $p=0,025$) genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği görüldü.

Tablo 13. Hastaların genel sağkalımları ile ilişkili faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş	1,035(1,004-1,068)	0,027	1,04(1,007-1,073)	0,017
Erkek cinsiyet	1,312(0,683-2,519)	0,415		
Komorbid hastalık	0,538(0,27-1,071)	0,078	0,474(0,234-1,018)	0,065
KT ajan				
Kapesitabin	Referans	-	Referans	-
5 FU	2,097(1,104-3,982)	0,024	2,188(1,129-4,238)	0,020
Ameliyat şekli				
LAR	Referans	-	Referans	-
MİLES	2,347(1,239-4,446)	0,009	2,11(1,097-4,055)	0,025
Tanı anı HB	0,904(0,78-1,048)	0,904		
Tanı anı PLT	1(0,996-1,003)	0,853		
Tanı anı LDH	1,003(0,998-1,009)	0,246		
Tanı anı NLR >3,63	1,724(0,934-3,181)	0,082	1,144(0,604-2,167)	0,680

5. TARTIŞMA

Neoadjuvan kemoradyoterapi rektum kanserli hastalarda lokal rekürrensleri azaltmak, evre düşürmek ve genel sağkalımda iyileşmeye sebep olması amacıyla kullanılmaktadır.

Çalışmamızda neoadjuvan kemoradyoterapi alan 187 hastanın yaş ortalaması $64,59 \pm 11,19$ yıl ve %65,8'i erkekti. Nagasaki ve ark tarafından yapılan benzer çalışmada 201 hasta çalışmaya dahil edilmiş, bunların %52,2 si 60 yaş üstü olup %68,9'u erkekti.(198) Hasta grubunun cinsiyet ve yaş ortalaması literatür ile uyumludur. Çalışmamızda 75 hastada (%40,1) komorbid hastalık olduğu belirlenirken, 37 hastada (%19,8) DM ve 34 hastada (%18,2) HT olduğu görüldü. Literatür tarandığında benzer çalışmalarda komorbid hastalıklar parametre olarak kullanılmadığından karşılaştırma yapılamadı. Hastaların %51,3'üne Kapesitabin verildi. Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada hastaların %31,3'üne Kapesitabin verilmiş(200).Nagasaki ve arklarının çalışmasında ise çalışmaya sadece 5-FU alan hastalar dahil edilmiş (198), Bizim çalışmamız her iki ajana yanıtın karşılaştırılabilmesi açısından daha uygundur. Hastaların %82,4'üne LAR uygulandı. Taranan benzer çalışmalarda ameliyat şekli belirtilmediği için çalışmamız ile karşılaştırma yapılamadı. Çalışmamızda kemoterapi sonrasında 34 hastadan (%18,2) tam yanıt, 61 hastadan (%32,6) tama yakın yanıt ve 68 hastadan (%36,4) kısmi yanıt alınmış olup, 24 hastada (%12,8) tedaviye yanıt alınmadı. 201 hasta ile yapılan Nagasaki ve ark'larının çalışmasında 26 hastada (%12,9) tam yanıt, 175 hasta (%87,1) yanıtız olarak saptanmış(198).Dimitriou ve ark tarafından yapılan 296 hasta içeren çalışmada da hastaların %74 ü tam yanıt, %15,2'si tama yakın yanıt,%7,8'i kısmi yanıt, %2,7'si ise yanıtız olarak görülmüştür (202).

Çalışmamızda tanı anı NLR parametresinin progresyonu tahmininde ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmıştır. NLR parametresinin hastalarda progresyonsuz sağkalımı kabul edilebilir düzeyde ayırt edebildiği belirlendi (AUC=0,609 [%95 GA: 0,535-0,679]; p=0,011) Tanı anındaki NLR eşik düzeyinin >3,63 olması progresyonsuz sağkalımı %39,44 duyarlılık ve %81,9 seçicilik ile tahmin edebilmektedir. NLR cut off değerimiz literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumlu

görüldü. Diğer çalışmalardan birkaç örnek tabloda mevcuttur .Belli bir aralıkta farklı NLR değerlerinin olması çalışmalara dahil edilen farklı hasta sayıları , farklı evrede rektum kanserli hastaların çalışmaya dahil edilmesi olarak düşünüldü.

ÇALIŞMA ADI	NLR CUT OFF	SENSİTİVİTE (%)	SPESİFİTE (%)
NAGASAKİ VE ARK	3,00	42,1	84,6
KİM VE ARK	2,00	56,6	55,7
YOSHIDA VE ARK	2,58	71,0	69,0
SUM FU CHIANG	3,5	50,2	55,8

Çalışmamızın ana parametresi olan bu NLR cut-off değerine göre hasta özelliklerini inceleyecek olursak NLR >3,63 olan hastaların yaş ortalaması (67,64±9,44) NLR <3,63 olan hastalara göre (63,47±11,6) istatistiksel açıdan daha yüksekti (p=0,024).Nagasaki ve ark tarafından yapılan çalışmada NLR cut off değeri 3,00 olarak belirlenmiş olup hastaların NLR ≥3,00 olan grupta 60 yaş üstü popülasyon ağırlıkta saptanmıştır (%54.5; p=0,785)(198). Dimitriou ve ark'larının yaptığı çalışmada da yüksek NLR ile yüksek yaş ortalaması arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (p=0,004) (202). Bu verilerden de yola çıkarak, literatürde genel olarak yüksek NLR, yüksek yaş ortalaması ile ilişkilendirilebilir.

Cinsiyet dağılımına baktığımızda erkek hasta oranının NLR >3,63 olan grupta daha yüksek olduğu belirlendi (%82 ve %59,9; p=0,005). Nagasaki ve ark tarafından yapılan çalışmada NLR≥3,00 olan grupta erkek hasta oranı yüksek saptanmıştır (%79,5; p=0,096) (198). Ancak Dimitriou ve ark'larının çalışmasında NLR yüksek olan grupta kadın erkek dağılımının eşit olduğu görüldü(202). Dimitriou'nun çalışmasının daha fazla hasta sayısı içermesi buna sebep olarak düşünüldü.

NLR >3,63 olan grupta kemoterapi olarak 5 FU verilme oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu (%72 ve %40,1; p<0,001). Ishikawa ve ark tarafından yapılan çalışmada NLR için cut off değeri belirlenmemiş olup, kendi çalışmamızda cut off değerimiz olan ≥3,63 bu çalışmada low NLR grubuna dahil edilmiştir. Low NLR grubunda kemoterapi olarak 5 FU verilme oranı çalışmamızdan farklı olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmadı (%12.5; p=0,210) (199). Çalışmamızda KT ajanı olarak

kapesitabin ve 5-FU yer almaktadır ancak Ishikawa ve ark tarafından yapılan çalışmada Kapesitabine yer verilmediği için ,iki ajanın tedavi yanıt oranı çalışmamız ile karşılaştırılamamıştır(199). Nagasaki ve ark tarafından yapılan çalışmada ise NLR ve verilen KT ajan ilişkisi incelenmemiştir(198).

Çalışmamızın temel sorusu olan NLR ile patolojik yanıt ilişkisinde tam yanıt, tama yakın yanıt, kısmi yanıt ve yanıt yok olarak dört grup şeklinde sınıflandırılmıştır. NLR gruplarına göre tedavi yanıt oranları incelendiğinde, NLR <3,63 olan hastalarda tama yakın yanıt oranı daha yüksek izlendi (%38 ve %18; p=0,035). Kötü yanıt oranı NLR >3,63 olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (%64 ve %43,8; p=0,014). Nagasaki ve ark tarafından yapılan çalışmada ise NLR'ye göre patolojik yanıt tam yanıt ve yanıt yok olarak iki grupta incelenmiş olup, çalışmamızdan farklı olarak NLR<3,00 ve NLR≥3,00 olan her iki gruptaki hastalarda kötü yanıt oranı daha yüksek izlendi (%86 ve %90.9 ; p=0,458)(198) . Dimitriou ve ark tarafından yapılan çalışmada da çalışmamız ile benzer olarak NLR düşük olan grupta tama yakın yanıt oranı yüksek bulunmuş(202).Dimitriou'nin çalışmasına dahil edilen hasta sayısının fazla olması ve bizim çalışmamız gibi patolojik yanıtları dört grupta incelemesi çalışmamızla daha uyumlu görüldü. Literatürdeki diğer çalışmalarda da ağırlıklı olarak düşük NLR iyi prognoz, yüksek NLR kötü prognozla ilişkilendirilmiş. Bunun sebebi olarak yüksek nötrofil sayısının tümör mikroçevresinde tümör gelişimini indüklemesi olarak görülmektedir.

Hastaların tanı hemoglobin (p=0,145), plt (p=0,328) ve ldh (p=0,480) değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Literatür tarandığında NLR gruplarına göre hastalar hemoglobin, plt, ldh değerlerine göre incelenmediğinden çalışmamızla kıyaslaması yapılamamıştır.

Patolojik yanıtta yanıtta göre hastaların yaş ortalaması (p=0,188) ve cinsiyet dağılımları (p=0,292) arasında anlamlı fark belirlenmedi. Benzer olarak Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada da grupların yaş ortalaması (p=0,386) ve cinsiyet dağılımları (p=0,379) arasında anlamlı fark yoktu(200).

Yine benzer olarak komorbid hastalıkların dağılımı (p>0,05) ve ameliyat şekli (p=0,577) patolojik yanıtla ilişkili bulunmadı. Literatür tarandığında patolojik yanıtın,

komorbid hastalıklar ve ameliyat şekli açısından incelenmemiş olduğu için çalışmamızla kıyaslama yapılamamıştır.

Patolojik yanıtı dört grupta inceleyen çalışmamızda tam ve tama yakın yanıt alınan hastalarda Kapesitabin verilmiş olan hastalar daha yüksek oranda saptandı (%55,9 ve %57,4). Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak patolojik iyi yanıt alınan hastalarda 5-FU verilmiş olan hastalar daha yüksek oranda saptandı (%61,4)(200). Çalışmamızda kısmi yanıt alınan ve yanıtı olmayan olan grupta 5-FU verilmiş olan hastalar daha yüksek oranda saptandı(%52,9 ve %58,3). Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada çalışmamıza benzer olarak kötü yanıt alınan grupta 5-FU verilmiş olan hastalar daha yüksek oranda saptandı(%73,6) . Ancak çalışmamızda ve Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada kullanılan KT ajanı patolojik yanıtla ilişkili bulunmadı (p=0,463 ve p=0,089)(200).

Nagasaki'nin çalışmasında sadece 5-FU alan hastalar çalışmaya dahil edildiğinden karşılaştırma yapılamadı. Patolojik yanıtı dört grup olarak incelemesiyle çalışmamızla benzer olan Dimitriou'nun çalışması patolojik yanıtı göre hasta özelliklerini incelemediğinden karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda ve Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada benzer olarak hastaların patolojik yanıtı göre tanı anındaki hemoglobin (p=0,247 ve p=0,276), nötrofil (p=0,198 ve 0,90) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı(200). Çalışmamızda patolojik yanıtı göre tanı anındaki lenfosit(p=0,580) ve plt(p=0,903) değeri arasında anlamlı fark saptanmamışken, Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada lenfosit(p=0,025) ve plt(p=0,002) değeri ile patolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(200).

Daha önce belirttiğimiz gibi NLR değerleri kısmi yanıt sağlanan ve yanıt alınamayan hastalarda daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,127). Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada da kötü yanıt alınan hastalarda çalışmamızla benzer olarak NLR değeri yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda tedaviye yanıt alınamayan hastalarda NLR >3,63 olma oranı (%41,7) tama yakın yanıt sağlanan hastalara göre (%14,8) anlamlı yüksek bulundu (p=0,040).

Kim ve ark'ın çalışmasında benzer olarak yüksek NLR değeri, kötü yanıtlı grupta iyi yanıt alınan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı($p=0,001$)(200).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kötü patolojik yanıt ile bağımsız olarak ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Hastalarda azalan yaş (OR: 0,959; %95 GA: 0,932-0,988; $p=0,006$) ve tanı anı NLR değerinin $>3,63$ olmasının (OR: 2,595; %95 GA: 1,229-5,478; $p=0,012$) kötü patolojik yanıt alınması riskini arttırdığı saptandı. Kim ve ark'larının yaptığı çalışmada da benzer olarak $NLR \geq 2,0$ olması kötü patolojik yanıt alınma riskini artırmıştır($p=0,008$)(200).

Çalışmamızda NLR $<3,63$ olan grupta 5-yıllık PFS oranı %63,6 ve NLR $>3,63$ olan grupta %40,1 olarak bulundu. NLR $>3,63$ olan grupta PFS oranları anlamlı düzeyde daha düşük belirlendi (Log-rank=7,369; $p=0,007$). Nagasaki ve ark tarafından yapılan çalışmada çalışmamızdan farklı olarak NLR ile PFS arasında anlamlı ilişki bulunmadı(NLR $<3,0$: %75,8 ve NLR $\geq 3,0$: %75,8 ; $p=0,8437$)(198). Kim ve ark'larının yaptığı çalışmada NLR $\geq 2,0$ olan grupta PFS oranları çalışmamıza benzer olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi(NLR $<2,0$:%86,8 ve NLR $\geq 2,0$:%70,7 ; $p=0,014$)(200).

Genel sağkalıma bakıldığında NLR $<3,63$ olan grupta 5-yıllık OS oranı %72,3 ve NLR $>3,63$ olan grupta %63,1 olarak hesaplandı. NLR $>3,63$ olan grupta OS oranları daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Log-rank=3,117; $p=0,077$). Nagasaki ve ark'larının yaptığı çalışmada da benzer olarak NLR yüksek olan grupta OS oranları daha düşük saptandı, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu(NLR $<3,0$: %92,5 ve NLR $\geq 3,0$: %80,5; $p=0,0108$)(198). Kim ve ark'larının yaptığı çalışmada farklı olarak NLR $\geq 2,0$ olan grupta OS oranları istatistiksel anlamlı bulundu (NLR $<2,0$:%71,9 ve NLR $\geq 2,0$:%92,4 ; $p=0,027$)(200).

Hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda cinsiyet($p=0,040$), kullanılan kemoterapi ajanı($p=0,006$) ve tanı

anı NLR(p=0,008) değerinin >3,63 olmasının progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Nagasaki ve ark tarafından yapılan çalışmada tek değişkenli analizler sonucunda cinsiyet ve NLR değerinin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi anlamsız saptanmış(p=0,553 ve p=0,843)(198). Yoshida ve ark tarafından yapılan çalışmada tek değişkenli analizler sonucunda cinsiyet progresyonla ilişkili bulunmayıp, NLR değerinin $\geq 2,58$ olmasının progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu tespit edildi(p=0,018)(201).Dimitriou ve ark tarafından yapılan çalışmanın tek değişkenli analizler sonucunda cinsiyet ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi anlamsız, NLR değerinin >4,7 olmasının sağkalım ile ilişkisi anlamlı saptanmıştır.(p=0,207 ve p=0,014)(202).

Çalışmamızda p<0,1 çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Kemoterapi ajanı olarak 5 FU kullanılan olan hastalarda kötü PFS riskinin yüksek olduğu belirlendi (HR: 1,941; %95 CI: 1,165-3,234; p=0,011). Literatür tarandığında kemoterapi ajanı ile PFS ilişkisini gösteren çalışma bulunamadığından çalışmamız ile karşılaştırma yapılamamıştır. Nagasaki ve ark'larının çalışmasında çok değişkenli modele dahil edilen parametreler çalışmamız ile ortak olmadığından karşılaştırma yapılamadı(198).Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada çok değişkenli analizde cinsiyet ve kullanılan kemoterapi ajanının progresyonsuz sağkalıma etkisi bakılmadığından karşılaştırma yapılamadı, ancak NLR<2,0 olan grupta progresyonsuz sağkalım ile ilişki olarak anlamlı bulundu(p=0,014)(200).Yoshida ve ark'larının ve Dimitriou ve ark'larının yaptığı çalışmaların çok değişkenli analizlerinde NLR yüksek olan gruplarda progresyonsuz sağkalım ile olan ilişki çalışmamızdan farklı olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001 ve p =0,048)(201,202).

Çalışmamızda hastalarda genel sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde yaş(p=0,027), kullanılan kemoterapi ajanı(p=0,024) ve ameliyat şekli(p=0,009) genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Nagasaki ve ark'larının yaptığı çalışmada yaş(p=0,407) ve ameliyat şekli(p=0,067) genel sağkalım ile ilişkili bulunmamış ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak NLR değeri(p=0,015) ile kötü sağkalım arasında ilişki bulunmuştur(198). Kemoterapi ajanı ile genel sağkalım

arasındaki ilişkiyi inceleyen ek çalışma literatürde saptanamadığından çalışmamız ile karşılaştırma yapılamadı.

Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,1$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Azalan yaş (HR: 1,04; %95 CI: 1,007-1,073; $p=0,017$), 5 FU kullanımı (HR: 2,188; %95 CI: 1,129-4,238; $p=0,020$) ve MİLES yönteminin (HR:2,11; %95 CI: 1,097-4,055; $p=0,025$) genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği görüldü. Nagasaki ve ark tarafından yapılan çalışmada tek değişkenli analizlerdeki $p < 0,1$ çıkan değişkenler çalışmamızla ortak olmayıp azalan yaş, 5FU kullanımı çok değişkenli modele dahil edilememiştir. Sadece MİLES yöntemi çok değişkenli modele dahil edilebilmiş olup çalışmamızdan farklı olarak genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir($p=0,521$)(198). Dimitriou ve ark'larının yaptığı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak artan yaş genel sağkalımı olumsuz yönde etkilemiştir($p=0,002$)(202). Literatürdeki tüm bu çalışmalarda farklı parametrelerin çalışmaya dahil edilmesi karşılaştırma açısından kısıtlılık yaratmıştır.

6. SONUÇLAR

Rektum kanserli hastalarda cerrahi, neoadjuvan ve adjuvan kemoradyoterapi seçeneklerinin sağkalım üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Çalışmamızda neoadjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanserli hastalarda preoperatif nötrofil/lenfosit oranı ile patolojik yanıt ilişkisini 187 hasta üzerinden inceledik.

Kemoradyoterapi sonrasında 34 hastadan tam yanıt, 61 hastadan tama yakın yanıt ve 68 hastadan kısmi yanıt alınmış olup, 24 hastada tedaviye yanıt alınamadı.

Çalışmamızda ana prognostik faktör olarak belirlenen NLR'ye göre hastalar; NLR $>3,63$ ve NLR $<3,63$ olarak iki gruba ayrıldı. Kötü yanıt oranı NLR $>3,63$ olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. NLR $<3,63$ olan hastalarda tama yakın yanıt oranı istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek izlendi.

Hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımlarına bakıldığında; NLR $>3,63$ olan grupta PFS oranları anlamlı düzeyde daha düşük belirlendi. Ve yine NLR $>3,63$ olan grupta OS oranları daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Bu sonuçlarla çalışmamızda incelenen rektum kanserli neoadjuvan kemoradyoterapi alan NLR $<3,63$ olan hastalarda tama yakın yanıt oranı daha yüksek izlendi. Bu da düşük preoperatif NLR oranının patolojik yanıtı göstermede iyi bir prognostik faktör olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlar literatür ile de uyumlu görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(2):104-17. doi: 10.3322/caac.21220.
2. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2004;108(3):433-42. PMID: 2903217. doi: 10.1002/ijc.11540.
3. Beck DE RP, Saclarides TJ, Senagore AJ, Stamos MJ, Wexner SD. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. Second ed. New York:Springer; 2001. 946 p.
4. Brunicaudi FC AD, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery*. Ninth ed: McGraw-Hill; 2010. 1888 p.
5. Furey E, Jhaveri KS. Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2014;22(2):165-90. doi: 10.1016/j.mric.2014.01.004.
6. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: International Agency for research on Cancer. World Health Organization; 2014 [cited 2014/13/2014].
7. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA*. 2014;64(1):9-29. doi:10.3322/caac.21208.
8. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029-43 e10. PMID: 2947820. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.057.
9. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2012;156(10):703-9. doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00006.
10. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
11. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(6):437-46.
12. Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Annals of Oncology*. 2012;23(1):37-45. doi: 1093/annonc/mdr269.
13. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA*. 2005;293(1):86-9. doi: 10.1001/jama.293.1.86.

14. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Prospective cohort study of cigarette smoking and colorectal cancer risk in women. *International Journal of Cancer*. 2002;99(3):480-3. doi: 10.1002/ijc.10364.
15. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a populationbased study. *Gastroenterology*. 2005;128(4):819-24.
16. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *The American Journal of Gastroenterology*.2011;106(11):1911-21; quiz 22. PMID: 3741453.doi: 10.1038/ajg.2011.301.
17. Wilkes G, Hartshorn K. Clinical update: colon, rectal, and anal cancers. *Seminars in oncology nursing*. 2012;28(4):e1-22. doi:10.1016/j.soncn.2012.09.012.
18. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *The American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(10):3039-45. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01454.x.
19. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East African Medical Journal*.2008;85(6):259-62.
20. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectalcancer: current trends in initial clinical manifestations. *Southern Medical Journal*.1991;84(5):575-8.
21. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, 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.*Gastroenterology*. 2008;134(5):1570-95. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.002.
22. Zavoral M, Suchanek S, Majek O, Fric P,Minarikova P, Minarik M, et al. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World journal of gastroenterology : WJG*.2014;20(14):3825-34. PMID: 3983439. doi:10.3748/wjg.v20.i14.3825.
23. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG, Veterans Affairs Cooperative Study Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Annals of Internal Medicine*. 2005;142(2):81-5.
24. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F,Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112(2):594-642.
25. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(10):2992-3003. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04677.x.
26. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P.Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis.*European Journal of Cancer*. 2006;42(2):216-27. doi: 10.1016/j.ejca.2005.09.023.

27. 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. doi: 10.1056/NEJM 199412223312501.
28. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):746-74, 74 e1-4; quiz e12-3. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.035.
29. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59(5):666-89. doi: 10.1136/gut.2009.179804.
30. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*. 1994;35(7):950-4. PMID: 1374843.
31. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, de Wilt JH, Ouwendijk RJ, Kuipers EJ, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiology*. 2011;35(5):442-7. doi: 10.1016/j.canep.2010.12.007.
32. Muroso K, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, et al. Barium Enema and CT Volumetry for Predicting Pathologic Response to Preoperative Chemoradiotherapy in Rectal Cancer Patients. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2014;57(6):715-24. doi: 10.1097/DCR.000000000000070.
33. Irvine EJ, O'Connor J, Frost RA, Shorvon P, Somers S, Stevenson GW, et al. Prospective comparison of double contrast barium enema plus flexible sigmoidoscopy v colonoscopy in rectal bleeding: barium enema v colonoscopy in rectal bleeding. *Gut*. 1988;29(9):1188-93. PMID: 1434375.
34. Hong N, Park SH. CT colonography in the diagnosis and management of colorectal cancer: emphasis on pre- and post-surgical evaluation. *WJG*. 2014;20(8):2014-22. PMID: 3934471. doi:10.3748/wjg.v20.i8.2014.
35. Beynon J, Foy DM, Roe AM, Temple LN, Mortensen NJ. Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. *The British Journal of Surgery*. 1986;73(6):474-7.
36. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(33):5313-27. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2644.
37. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *European Journal of Cancer*. 2003;39(6):718-27.
38. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. SpiralCT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2000;20(2):419-30. doi: 10.1148/radiographics.20.2.g00mc14419.

39. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologicstaging. Radiologic Clinics of North America.1997;35(2):457-85.
40. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, SugarbakerPH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer.1993;72(5):1631-6.
41. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. Annals of Surgical Oncology. 2009;16(2):327-33. doi: 10.1245/s10434-008-0234-2.
42. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. Journal of Computer Assisted Tomography.2007;31(4):569-71. doi:10.1097/rct.0b013e318032e8c9.
43. Blomqvist L, Machado M, Rubio C, Gabrielsson N, Granqvist S, Goldman S, et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopicultrasonography. European Radiology. 2000;10(4):653-60.
44. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. Radiology. 2003;227(2):371-7. doi:10.1148/radiol.2272011747.
45. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. Diseases of the Colon and Rectum.1999;42(6):770-5.
46. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a metaanalysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology. 2010;257(3):674-84. doi: 10.1148/radiol.10100729.
47. Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. International Journal of Colorectal Disease. 2000;15(1):9-20.
48. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a metaanalysis. Radiology. 2004;232(3):773-83. doi:10.1148/radiol.2323031368.
49. Edge SB BD, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 7thed. New York: Springer; 2010.
50. McCourt M, Armitage J, Monson JR. Rectal cancer. The Surgeon. 2009;7(3):162-9.
51. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Diseases of the colon and rectum. 2013;56(5):535-50. doi: 10.1097/DCR.0b013e31828cb66c.

52. Kim YW, Kim NK, Min BS, Huh H, Kim JS, Kim JY, et al. Factors associated with anastomotic recurrence after total mesorectal excision in rectal cancer patients. *Journal of Surgical Oncology*. 2009;99(1):58-64. doi: 10.1002/jso.21166.
53. Wolmark N, Cruz I, Redmond CK, Fisher B, Fisher ER. Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer. A preliminary analysis from the NSABP clinical trials. *Cancer*. 1983;51(7):1315-22.
54. Wolmark N, Fisher B. An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Annals of Surgery*. 1986;204(4):480-9. PMID: 1251324.
55. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *The British Journal of Surgery*. 2009;96(9):982-9. doi: 10.1002/bjs.6662.
56. Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE, 2nd, Steele GD, Jr., Mayer R, Bleday R. Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2008;51(8):1185-91; discussion 91-4. doi:10.1007/s10350-008-9231-6.
57. Wentworth S, Russell GB, Tuner, II, Levine EA, Mishra G, Waters GS, et al. Long-term results of local excision with and without chemoradiation for adenocarcinoma of the rectum. *Clinical Colorectal Cancer*. 2005;4(5):332-5.
58. Paty PB, Nash GM, Baron P, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Annals of Surgery*. 2002;236(4):522-29; discussion 9-30. PMID: 1422607. doi: 10.1097/01.SLA.0000029001.10244.61.
59. Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *WJG*. 2006;12(20):3186-95.
60. Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Koeckerling F, Gastinger I, et al. Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Archives of Surgery*. 2007;142(7):649-55; discussion 56. doi: 10.1001/archsurg.142.7.649.
61. Gonzalez QH, Heslin MJ, Shore G, Vickers SM, Urist MM, Bland KI. Results of long-term follow-up for transanal excision for rectal cancer. *The American Surgeon*. 2003;69(8):675-8; discussion 8.
62. Neary P, Makin GB, White TJ, White E, Hartley J, MacDonald A, et al. Transanal endoscopic microsurgery: a viable operative alternative in selected patients with rectal lesions. *Annals of Surgical Oncology*. 2003;10(9):1106-11.
63. Langer C, Liersch T, Suss M, Siemer A, Markus P, Ghadimi BM, et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection. *International Journal of Colorectal Disease*. 2003;18(3):222-9. doi: 10.1007/s00384-002-0441-4.

64. Demartines N, von Flue MO, Harder FH. Transanal endoscopic microsurgical excision of rectal tumors: indications and results. *World Journal of Surgery*. 2001;25(7):870-5.
65. Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, Mellgren AF, Madoff RD, Finne CO. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Annals of Surgery*. 2009;249(5):776-82. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a3e54b.
66. Palma P, Freudenberg S, Samel S, Post S. Transanal endoscopic microsurgery: indications and results after 100 cases. *Colorectal Disease*.2004;6(5):350-5. doi: 10.1111/j.1463-1318.2004.00671.x.
67. Jessup JM, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. *Cancer*. 1998;83(11):2408-18.
68. Murrell ZA, Dixon MR, Vargas H, Arnell TD, Kumar R, Stamos MJ. Contemporary indications for and early outcomes ofabdominoperineal resection. *The American Surgeon*. 2005;71(10):837-40.
69. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, 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(9666):811-20.PMCID: 2668947. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
70. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*.2006;355(11):1114-23. doi: 10.1056/NEJMoa060829.
71. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, et al. Sphincter preservation following preoperativeradiotherapy for rectal cancer: report of arandomised trial comparing short-term radiotherapyvs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiotherapy and Oncology*.2004;72(1):15-24. doi:10.1016/j.radonc.2003.12.006.
72. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionall fractionated chemoradiation for rectal cancer. *The British Journal of Surgery*. 2006;93(10):1215-23. doi: 10.1002/bjs.5506.
73. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(17):1731-40. doi:10.1056/NEJMoa040694.
74. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(28):4620-5. doi:10.1200/JCO.2006.06.7629.

75. Craven I, Crellin A, Cooper R, Melcher A, Byrne P, Sebag-Montefiore D. Preoperative radiotherapy combined with 5 days per week capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2007;97(10):1333-7. PMID: 2360245. doi:10.1038/sj.bjc.6604042.
76. Navarro M, Dotor E, Rivera F, Sanchez- Rovira P, Vega-Villegas ME, Cervantes A, et al. A Phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006;66(1):201-5. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.007.
77. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(9):638-46. doi: 10.1056/NEJMoa010580.
78. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12- year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(6):575-82. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
79. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *The New England Journal of Medicine*. 1997;336(14):980-7. doi: 10.1056/NEJM199704033361402.
80. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8688-96. doi: 10.1200/JCO.2005.02.1329.
81. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, Ekanyaka N, Kulacoglu H, Jones AC, et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2002;45(8):1051-6.
82. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression. grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2005;62(3):752-60. doi: 10.1016/j.ijrobp. 2004.11.017.
83. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *Journal of the National Cancer Institute*. 1988;80(1):21-9.
84. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 1991;324(11):709-15. doi: 10.1056/NEJM199103143241101.

85. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370(9604):2020-9. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2.
86. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(22):3542-7. doi: 10.1200/JCO.2005.04.9544.
87. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, Wilson G, Dent JT, Richards FJ, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2002;87(4):393-9. PMID:2376131. doi: 10.1038/sj.bjc.6600467.
88. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3523-9. doi:10.1200/JCO.2007.MJIRI, Vol. 29.171. 31 January 2015 15.4138.
89. Tepper JE, O'Connell M, Hollis D, Niedzwiecki D, Cooke E, Mayer RJ, et al. Analysis of surgical salvage after failure of primary therapy in rectal cancer: results from Intergroup Study 0114. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3623-8. doi: 10.1200/JCO.2003.03.018.
90. Henry LR, Sigurdson E, Ross EA, Lee JS, Watson JC, Cheng JD, et al. Resection of isolated pelvic recurrences after colorectal surgery: long-term results and predictors of improved clinical outcome. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(3): 1081-91. doi: 10.1245/s10434-006-9266-7.
91. Bosman SJ, Vermeer TA, Dudink RL, deHingh IH, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ. Abdominosacral resection: long-term outcome in 86 patients with locally advanced or locally recurrent rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014;40(6):699-705. doi: 10.1016/j.ejso. 2014.02.233.
92. Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, Dwarkasing RS, Eggermont AM, de Wilt JH MJIRI, Vol. 29.171. 31 January 2015 Abdominosacral resection for locally advanced and recurrent rectal cancer. *The British Journal of Surgery*. 2009;96(11):1341-7. doi: 10.1002/bjs.6695.
93. Bhangu A, Brown G, Akmal M, Tekkis P. Outcome of abdominosacral resection for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *The British Journal of Surgery*. 2012;99(10):1453-61. doi: 10.1002/bjs.8881.
94. Colibaseanu DT, Mathis KL, Abdelsattar ZM, Larson DW, Haddock MG, Dozois EJ. Is curative resection and long-term survival possible for locally re-recurrent colorectal cancer in the pelvis? *Diseases of the Colon and Rectum*. 2013;56(1):14-9. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182741929.
95. Alberda WJ, Verhoef C, Nuyttens JJ, Rothbarth J, van Meerten E, de Wilt JH, et al. Outcome in patients with resectable locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with and without previous neoadjuvant radiotherapy for the primary rectal tumor. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(2):520-6. doi:10.1245/s10434-013-3306-x.

96. Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer*. 2002;95(5):1144-50. doi:10.1002/cncr.10799.
97. Koom WS, Choi Y, Shim SJ, Cha J, Seong J, Kim NK, et al. Reirradiation to the pelvis for recurrent rectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2012;105(7):637-42. doi: 10.1002/jso.23023.
98. Vermaas M, Nuyttens JJ, Ferenschild FT, Verhoef C, Eggermont AM, de Wilt JH. Reirradiation, surgery and IORT for recurrent rectal cancer in previously irradiated patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;87(3):357-60. doi: 10.1016/j.radonc.2008.02.021.
99. Haddock MG, Miller RC, Nelson H, Pemberton JH, Dozois EJ, Alberts SR, et al. Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011;79(1):143-50. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.046.
100. Lemmens V, Steenberghe LV, Janssenheijnen M, Martijn H, Rutten H, Coebergh JW. Trends in colorectal cancer in the south of the Netherlands 1975–2007: Rectal cancer survival levels with colon cancer survival. *Acta Oncol*. 2010; 49: 784-96.
101. Glimelius B, editor *Multidisciplinary treatment of patients with rectal cancer: Development during the past decades and plans for the future*. Mechatronics and Automation (ICMA), 2012 International Conference on; 2012.
102. Hwang K, Park IJ, Chang SY, Lim SB, Lee JL, Yong SY, et al. Impression of prognosis regarding pathologic stage after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *World J Gastroenterology*. 2015: 555-62.
103. Brændengen M, Tveit KM, Berglund Å, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized Phase III Study Comparing Preoperative Radiotherapy With Chemoradiotherapy in Nonresectable Rectal Cancer. *J Clinical Oncology*. 2008; 26: 3687-94.
104. R S, H B, W H, C R, C W, R F, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New Engl J Med*. 2004; 351: 1731-40.
105. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5124-30.
106. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, benek MBjm, Pudelko M, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiotherapy & Oncology Journal of the European Society for Therapeutic Radiology & Oncology*. 2004; 72: 15-24.
107. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-25.

108. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevicjelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New Engl J Med*. 2006; 355: 1114-23.
109. Serra-Aracil X, Mora-Lopez L, Alcantara-Moral M, Caro-Tarrago A, Gomez-Diaz CJ, Navarro-Soto S. Transanal endoscopic surgery in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 11538-45.
110. Wang ZZ, Zhou ZX. Radiotherapy In Comprehensive Treatment Of Low Rectal Cancer Multidisciplinary Significance. *Practical Oncology*. 2011; 26: 13-16.
111. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30: 3827-33.
112. Nilsson PJ, Etten BV, Hospers GA, Pählman L, Velde CJVD, Beets-Tan RG, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer – the RAPIDO trial. *Bmc Cancer*. 2013; 13: 1-9.
113. Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Wyrwicz L, Malinowska M, Krynski J, Kosakowska E, et al. Neoadjuvant treatment for unresectable rectal cancer: An interim analysis of a multicentre randomized study. *Radiotherapy & Oncology*. 2013; 107: 171–77.
114. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pählman L, Glimelius B, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer †. *Bri J Surgery*. 2010; 97: 580-87.
115. Park, Chang, Seok-Byung, Yong, Yoon, Chan, et al. Ratio of metastatic lymph nodes is more important for rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 3274-81.
116. Daniel, Damin, Anderson, Lazzaron. Evolving treatment strategies for colorectal cancer: A critical review of current therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 877-87.
117. Wang FW, Wang HT, Yin XD, Zhang L, Zhang T, Zhang MZ. The value of neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer in the Chinese. *J Integr Med*. 2011;17: 22-24.
118. Costi R, Leonardi F, Zanoni D, Violi V, Roncoroni L. palliative care and end-stage colorectal cancer management: The surgeon meets the oncologist. *World J of Gastroenterol*. 2014; 20: 7602-21.
119. Zhang Z. Radiation therapy for middle and low rectum cancer. *Chinese Journal of Surgery* 2014; 34: 854-856.
120. Jin YN. A Hot Issue Of Low Rectal Cancer Radiotherapy. *Surgical Theory And Practice*. 2010; 15:111-114.

121. Gervaz P, Lavertu S, Kazemba B, Pemberton JH, Haddock MG, Gunderson LL. Sphincter-preserving radiation therapy for rectal cancer: a simulation study using three-dimensional computerized technology. *Colorectal Dis.* 2006; 8:570–4.
122. Urbano MTG, Henrys AJ, Adams EJ, Norman AR, Bedford JL, Harrington KJ, et al. Intensity modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65: 907-16.
123. Arbea L, Ramos LI, Martínez-Monge R, Moreno M, Aristu J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol.* 2010; 5: 1-9.
124. Caravatta L, Padula GDA, Picardi V, Macchia G, Deodato F, Massaccesi M, et al. Concomitant boost radiotherapy and multidrug chemotherapy in the neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Results of a phase II study. *Acta Oncologica.* 2011; 50: 1151-57.
125. Wen G, Zhang J, Chi F, Chen L, Huang S, Niu S, et al. Dosimetric Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT) in Rectal Carcinoma Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *International Journal of Medical Physics Clinical Engineering & Radiation Oncology.* 2015; 04: 54-63.
126. Dunst J, Reese T, Sutter T, Zühlke H, Hinke A, Köllingschlebusch K, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002; 20: 3983-91.
127. Souglakos J, Androulakis N, Mavroudis D, Kourousis C, Kakolyris S, Vardakis N, et al. Multicenter dose-finding study of concurrent capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment for operable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 1284-7.
128. Jin J, Li YX, Liu YP, Wang WH, Song YW, Li T, et al. A Phase I study of concurrent radiotherapy and capecitabine as adjuvant treatment for operable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64: 725-9.
129. Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Song KS, Yoon WH. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2002; 54: 403-8.
130. JC K, TW K, JH K, CS Y, HC K, HM C, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2005; 63: 346-53.
131. Dupuis O, Vie B, Lledo G, Hennequin C, Noirclerc M, Bennamoun M, et al. Preoperative treatment combining capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: a GERCOR Phase II Study. *Oncology.* 2007; 73: 169-76.
132. Martin M, Cerezo L, Couñago F, Martín-Angulo M, Lopez M, Marin A, et al. A phase II study of preoperative capecitabine and radiation therapy in patients with rectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007; 30: 340-5.

133. Craven I, Crellin A, Cooper R, Melcher A, Byrne P, Sebag-Montefiore D. Preoperative radiotherapy combined with 5 days per week capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer*. 2007; 97: 1333-7.
134. CS Y, TW K, JH K, WS C, HC K, HM C, et al. Optimal time interval between capecitabine intake and radiotherapy in preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*. 2007; 67: 1020-6.
135. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *Proceedings of the ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2011; 3503.
136. Eagleton N. Silencing Fas-associated phosphatase 1 expression enhances efficiency of chemotherapy for colon carcinoma with oxaliplatin. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 112-8.
137. Carrato A. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *Zeitschrift Für Gastroenterologie Verhandlungsband*. 1988; 23: 168-85.
138. C A, L C, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2773-80.
139. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1638-44.
140. Roedel C, Grabenbauer GG, Hohenberger W, Papadopoulos T, Sauer R, Roedel C, et al. O-0028 *Ann Oncol*. 2012; 13:679-87.
141. Zhao HC, Gao C. Evaluation criteria of the efficacy of neoadjuvant therapy for colorectal cancer. *J Digest Dis*. 2011; 31: 253-255.
142. Boxberger F, Albrecht H, Konturek PC, Reulbach U, Maennlein G, Meyer T, et al. Neoadjuvant treatment with weekly high-dose 5-fluorouracil as a 24h-infusion, folinic acid and biweekly oxaliplatin in patients with primary resectable liver metastases of colorectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research*. 2010; 16: 19-30.
143. Des GG, Uzzan B, Nicolas P, Schischmanoff O, Perret GY, Morere JF. Microsatellite instability does not predict the efficacy of chemotherapy in metastatic colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2009; 29: 1615-20.
144. Guetz GD, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45: 1890-6.
145. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *New Eng J Med*. 2003; 349: 247-57.

146. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45: 228-47.
147. Yoshiaki Tsuchida MD, Patrick Therasse MD. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST): New guidelines. *Medical & Pediatric Oncology*. 2001;
148. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Julião GPS, Proscurschim I, Sabbagh C, Lynn PB, et al. Local Recurrence After Complete Clinical Response and Watchand Wait in Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiation: Impact of Salvage Therapy on Local Disease Control. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*. 2014;88: 822-8.
149. Belluco C, Paoli AD, Canzonieri V, Sigon R, Fornasarig M, Buonadonna A, et al. Long-Term Outcome of Patients with Complete Pathologic Response after Neoadjuvant Chemoradiation for cT3 Rectal Cancer: Implications for Local Excision Surgical Strategies. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 3686-93.
150. Gerard JP, Francois Y, Nemoz C, Adeleine P. 55 Influence of the interval between pre-operative radiotherapy (preop-XRT) and surgery on the downstaging and sphincter preservation for the rectal cancer, the lyon R90 01 randomized trial. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 1999; 45:2396-2396.
151. Lim S, Choi H, Sy, Kim D, Jung K, Hong Y, Chang H, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg*. 2008; 248: 243-51.
152. Trakarnsanga A, Ithimakin S, Weiser MR. Treatment of locally advanced rectal cancer: Controversies and questions. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 5521-32.
153. Heng Wan YW, Fang S, Chen Y, Zhang W, Xia F, Wang N, Yingli L. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic complications in adults with diabetes: a cross-sectional study. *J Diabetes Res*. doi: doi.org/10.1155/2020/6219545
154. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophillymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181-184.
155. Li H, Zhao Y, Zheng F. Prognostic significance of elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients with colorectal cancer undergoing curative surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*2019;98:e14126.
156. Kubo T, Ono S, Ueno H, Shinto E, Yamamoto J, Hase K. Impact of the erioperative neutrophil-to-lymphocyte ratio on the long-term survival following an elective resection of colorectal carcinoma. *International J Colorectal Dis* 2014;29:1091-1099.
157. Chiang SF, Hung HY, Tang R, Changchien CR, Chen JS, You YT, Chiang JM, Lin JR. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1347-1357.

158. Shin JS, Suh KW, Oh SY. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with T1-2N0 colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2015;112:654-657.
159. Hung HY, Chen js, Yeh cy, Changchien CR, Tang R, Hsieh PS, Tasi WS, You JF, You YT, Fan CW, Wang JY, Chiang JM. Effect of preoperative 11 Bhattacharjee and Quirke. Neutrophil:lymphocyte Ratio in Colorectal Cancer neutrophil–lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy. *International J Colorectal Dis* 2011;26:1059-1065.
160. Haram A, Boland MR, Kelly ME, Bolger JC, Waldron RM, Kerin MJ. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *J Surg Oncol* 2017;115:470-479.
161. Tang, H, Li B, Zhang A, Lu W, Xiang C, Dong J. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0159447.
162. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JPA. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:55-60.
163. Neal CP, Mann CD, Garcea G, Briggs CD, Dennison AR, Berry DP. Preoperative systemic inflammation and infectious complications after resection of colorectal liver metastases. *Arch Surg* 2011;146:471-478.
164. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dall'Agata M, Tassinari D, Leo S, Bernardini I, Gelsomino F, Tamberi S, Brandes AA, Tenti E, Vespignani R, Frassinetti GL, Amadori D, De Giorgi U. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7:33210-33219.
165. Ward R, Meagher A, Tomlinson I, O'Connor T, Norrie M, Wu R, Hawkins N. Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer. *Gut* 2001;48:821-829.
166. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL, Fan H, Wang H, Lubber BS, Zhang M, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Sears CL, Anders RA, Pardoll DM, Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5:43-51.
167. Climent M, Ryan EJ, Stakelum A, Khaw YL, Creavin B, Lloyd A, Alhassan D, Mohan HM, Kennelly R, Sheahan K, Winter DC. Systemic inflammatory response predicts oncological outcomes in patients undergoing elective surgery for mismatch repair-deficient colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:1069-1078.
168. Kaneko M, Nozawa H, Sasaki K, Hongo K, Hiyoshi M, Tada N, Murono K, Nirei K, Kawai K, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J. Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Poor

- Prognosis in Advanced Colorectal Cancer Patients Receiving Oxaliplatin-Based Chemotherapy. *Oncology* 2012;82:261-268.
169. Dell'Aquila E, Cremolini C, Zeppola T, Lonardi S, Bergamo F, Masi G, Stellato M, Marmorino F, Schirripa M, Urbano F, Ronzoni M, Tomasello G, Zaniboni A, Racca P, Buonadonna A, Allegrini G, Fea E, Di Donato S, Chiara S, Tonini G, Tomcikova D, Boni L, Falcone A, Santini D. Prognostic and predictive role of neutrophil/lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO. *Ann Oncol* 2018;29:924-930.
 170. Botta C, et al. 1439 POSTER Treatment-related Changes in Systemic Inflammatory Status, Measured by Neutrophil-to-lymphocyte Ratio, is Predictive of Outcome in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Eur J Cancer* 2011;47:S181.
 171. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratiopredicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011;104:1288-1295.
 172. Turnbull SJ, West E, Scott K, Tidswell E, Melcher A, Seymour MT, Ralph C, Seligmann CF. Chemotherapy to reverse diminished immune responses (IRs) associated with a raised neutrophil lymphocyte ratio(NLR) in patients with advanced colorectal cancer (aCRC). *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):e15635-e15635.
 173. Grenader T, Nash S, Adams R, Kaplan R, Fisher D, Maughan T, Bridgewater J. Derived neutrophil lymphocyte ratio is predictive of survival from intermittent therapy in advanced colorectal cancer: a post hoc analysis of the MRC COIN study. *Br J Cancer* 2016;114:612-615.
 174. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Hodgkinson E, Pope M, Rogers P, Wasan H, Falk S, Gollins S, Hickish T, Bessell EM, Propper D, Kennedy MJ, Kaplan R, Maughan TS, FRCR on behalf of the MRC COIN Trial Investigators. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011;12:642-653.
 175. Shen L, Zhang, H Liang L, Li G, Fan M, Wu Y, Zhu J, Zhang Z. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (≥ 2.8) as a prognostic factor for patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Radiation Oncol* 2014;9:295.
 176. Hodek M, Sirák I, Ferko A, Örhalmi J, Hovorková E, Nikolov DH, Paluska P, Kopecký J, Petera J, Vošmik M. Neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal carcinoma: Baseline hematologic parameters influencing outcomes. *Strahlenther Onkol* 2016;192:632-640.
 177. Carruther R, Tho LM, Brown J, Kakumanu S, McCartney E, McDonald AC. Systemic inflammatory response is a predictor of outcome in patients undergoing preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14:e701-e707.
 178. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457.

179. Josse JM, Cleghorn MC, Ramji KM, Jiang H, Elnahas A, Jackson TD, Okrainec A, Quereshy FA. The neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts major perioperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2016;18:O236-O242. Bhattacharjee and Quirke. 12 Neutrophil:lymphocyte Ratio in Colorectal Cancer
180. Walker PA, Kunjuraman B, Bartolo DCC. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts anastomotic dehiscence. *ANZ J Surg* 2018. doi: 10.1111/ans.14369
181. Paliogiannis PA, Zinellu A. Zinellu, Predictive values of c-reactive protein and neutrophil to lymphocyte ratio in detecting anastomotic leak in open colorectal surgery. *Digest Surg* 2018;35:85.
182. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, Fukuhara T, Uchiyama H, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *Journal of Hepatol* 2013;8:58-64.
183. Yoon HY, Kim HN, Lee SH, Kim SJ, Chang Y, Ryu S, Shin H, Kim HL, Lee JH. Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Gut Microbiota in a Large Population: a Retrospective Cross-Sectional Study. *Sci Rep* 2018;8:16031.
184. Donati K, Sépult C, Rocks N, Blacher S, Gérard C, Noel A, Cataldo D. Neutrophil-Derived Interleukin 16 in Premetastatic Lungs Promotes Breast Tumor Cell Seeding. *Cancer Growth Metastasis* 2017;10:1179064417738513.
185. Maeda K, Shibutani M, Otani H, Nagahara, H Ikeya T, Iseki Y, Tanaka H, Muguruma K, Hirakawa K. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7:111-117.
186. Toiyama Y, Inoue Y, Saigusa S, Kawamura M, Kawamoto A, Okugawa Y, Hiro J, Tanaka K, Mohri Y, Kusunoki M. C-reactive protein as predictor of recurrence in patients with rectal cancer undergoing chemoradiotherapy followed by surgery. *Anticancer Res* 2013;33:5065-5074.
187. Lee SC, Huh JW, Lee WY, Yun SH, Kim HC, Cho YB, Park YA, Shin JK. Prognostic value of serum inflammatory markers in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2020;35:1211-1219.
188. Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine(Baltimore)* 2016;95:e3837.
189. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ, Lee JH. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* 2012;17:216-222.
190. Szkandera J, Pichler M, Absenger G, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, Schaberl-Moser R, Samonigg H, Kornprat P, Stojakovic T, Avian A, Gerger A. The elevated preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts decreased time to recurrence in colon cancer patients. *Am J Surg* 2014;208:210-214.
191. Bong TSH, Tan GHC, Chia C, Soo KC, Teo MCC. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent prognostic marker and superior to carcinoembryonic antigen in colorectal peritoneal

- carcinomatosis patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2017;22:511-518.
192. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, Wang T, Zhu W, Liu P. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e101119.
 193. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja PP, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox J, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju124.
 194. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, Iyisoy A. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22:405-411.
 195. Pascual-González Y, López-Sánchez M, Dorca J, Santos S. Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3651-3662.
 196. Karataş MB, İpek G, Onuk T, Güngör B, Durmuş G, Çanga Y, Çakıllı Y, Bolca O. Assessment of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:313-320.
 197. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care* 2020;24:288.
 198. Nagasaki, T., Akiyoshi, T., Fujimoto, Y., Konishi, T., Nagayama, S., Fukunaga, Y., & Ueno, M. (2015). Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with advanced low rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Digestive surgery*, 32(6), 496-503.
 199. Ishikawa, D., Nishi, M., Takasu, C., Kashihara, H., Tokunaga, T., Higashijima, J., ... & Shimada, M. (2020). The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio on the effect of CRT for patients with rectal cancer. *in vivo*, 34(2), 863-868.
 200. Kim, T. G., Park, W., Kim, H., Choi, D. H., Park, H. C., Kim, S. H., ... & Kang, K. M. (2019). Baseline neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Tumori Journal*, 105(5), 434-440.
 201. Yoshida, D., Minami, K., Sugiyama, M., Ota, M., Ikebe, M., Morita, M., ... & Toh, Y. (2020). Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in stage I-II rectal cancer patients. *Journal of surgical research*, 245, 281-287.
 202. Dimitriou, N., Felekouras, E., Karavokyros, I., Alexandrou, A., Pikoulis, E., & Griniatsos, J. (2018). Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients. *BMC cancer*, 18(1), 1-14.
 203. Ke, T. M., Lin, L. C., Huang, C. C., Chien, Y. W., Ting, W. C., & Yang, C. C. (2020). High neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predict poor survival in rectal cancer patients receiving neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy. *Medicine*, 99(17).