

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Bülent Erdoğan

**METASTATİK KOLON KANSERİ HASTALARINDA
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT
İNDEKSLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Abdulsamet KALKAN

EDİRNE – 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Bülent Erdoğan'a, asistanlık eğitimimde ve tez çalışmamda katkılarını daima hissettiğim Uzm. Dr, Osman Köstek'e, hayatım boyunca varlıklarıyla her zaman güç bulduğum her daim yanımda olan anneme-babama-kardeşıme, en içten sevgilerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ	3
KOLOREKTAL KANSER ETYOLOJİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
KOLOREKTAL KANSERDE TARAMA	7
KOLOREKTAL KANSERDE TANI	7
KOLOREKTAL KANSER EVRELEMESİ	8
KOLOREKTAL KANSERDE PROGNOZ	10
KOLOREKTAL KANSER TEDAVİSİ	11
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN KLİNİK KULLANIMI	12
GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
BULGULAR.....	17
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR.....	34
ÖZET	35
SUMMARY	36
KAYNAKLAR.....	38
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APC	: Adenomatous poliposis coli
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
CA 19-9	: carbohydrate antigen 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	: European Society of Medical Oncology
FAP	: Familial adenomatöz poliposis
FIT	: Fekal immünokimyasal test
gFOBT	: guaiac-based fecal occult blood test
GSK	: Genel sağkalım
HNPCC	: Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma
IGF-1	: İnsulin like growth faktor 1
IGFBP-3	: İnsulin like growth faktor binding protein 3
K-RAS	: Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog
KRK	: Kolorektal kanser
MPV	: Mean platelet volume
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
NRAS	: Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog
PCT	: Platokrit
PDW	: Platelet distribution width

PNI : Perinöral invazyon
PSK : Progresyonsuz sağkalım
TNM : Tümör, lenf düğümü, metastaz
UICC : Union for International Cancer Control



GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal kanalın en sık görülen malignitesi kolon kanseridir. Trombositlerin rol aldığı hemostatik mekanizmalardaki değişiklikler kolorektal kanserlere eşlik eder. Genel olarak kolorektal kanserlerde trombositlerin hem aşırı üretimi hem de aşırı tüketimi olabilir. Bu nedenle, hem trombositoz hem de trombositopeni, biyolojik olarak agresif bir kanserin göstergesi olabilir. Kolorektal kanser hastalarında yapılan çeşitli klinik çalışmalar, artmış total trombosit sayılarının prognostik önemini göstermiştir. Trombosit indeksleri trombosit aktivitesinin göstergesidir. Bu nedenle kolorektal kanserlerin büyüme ve metastatik yayılma potansiyelini niteliksel olarak yansıtır. Günlük klinik ortamda en sık kullanılan trombosit indeksleri toplam trombosit sayısı, mean platelet volume (MPV), trombositlerin morfolojik heterojenliğini ölçen platelet distribution width (PDW) ve platokrit (PCT). Bu belirteçlerin ortak özelliği, yüksekliklerinin, daha büyük bir trombosit aktivitesini göstermesidir ki bu, kolorektal kanser progresyonunda, uzak metastazların gelişiminde önemlidir (1).

Yapılan çalışmalarda yüksek MPV'li hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süresi, düşük MPV'li hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha kısa bulunmuş ve metastatik kolon kanseri tanılı hastalarda MPV metastatik olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (2).

Lenfositler tümör süpresyonunda rol oynayan hücreler iken nötrofiller, tümör proliferasyonunda rol oynar(3). Lenfositlerin işlevi, kanser hücrelerinde sitotoksik hücre ölümünü ve sitokin üretimini teşvik etmektir(4). Lenfosit sayısındaki azalma, konağın antitumor immün yanıtını bozar ve kötü prognoza yol açabilir(4). Periferik kan hücresi sayımı, hızlı ve kolay bir test olduğundan, nötrofil lenfosit oranı, kötü prognozlu hastaları

tanımlamak için yararlı bir belirteç olabilir ve rezeke edilemeyen evre IV kolorektal kanserli hastalarda takip ve tedavide yol gösterici olabilir (5).

Yine sistemik inflamasyon ile lokal immün yanıt arasındaki etkileşim, malignitelerin oluşumu ve progresyonunda rol alır(6). Kansere bağlı inflamasyon, serum lökositleri, nötrofiller, lenfositler, trombositler ve C-reaktif protein gibi akut faz proteinleri ile belirlenir(7). Son zamanlarda, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı da dahil olmak üzere bu sistemik inflamasyon parametrelerinin kombinasyonları, kolon kanserlerinde prognostik faktörler olarak bildirilmiştir(8, 9). Sonuç olarak günümüze kadar yapılan birçok çalışmada nötrofil lenfosit oranı ve trombosit indeks parametrelerinin kolon kanserlerinde güçlü prognostik ayırt edici yeteneklere sahip olduğu ve progresyonsuz sağ kalımı tahmin etmek için kullanılabilecek belirteçler olduğu gösterilmiştir(10).

Günlük çalışmalarda pahalı laboratuvar yöntemlerine gerek kalmadan, rutin tam kan sayımı, kolorektal kanser tanısı olan hastalarda prognoz tahmininde yardımcı olabilir. Kanser gelişimi ve ilerlemesinde nötrofil, trombosit ve lenfositlerin rollerinin daha iyi anlaşılması amacıyla yukarıdaki bilgilerden yola çıkarak biz de çalışmamızda hastanemizdeki metastatik kolon kanseri tanılı hastalarında nötrofil lenfosit oranı ve trombosit indekslerinin klinikopatolojik ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisini ve prognostik önemini tespit etmeyi amaçlamaktayız.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Kolorektal kanser (KRK) yaygın ve ölümcül bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 101,420 kolon ve 44,180 rektum kanseri olmak üzere 145.600 yeni kolorektal kanser vakasının teşhis edildiği tahmin edilmektedir(11).

ABD 2017 verilerine göre dünyada en yüksek kolorektal kanser insidans oranları Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da olup, en düşük oranlar Afrika ve Güney-Orta Asya'da görülmektedir(12).

Ülkemizde kolorektal kanserler hem kadınlarda hem de erkeklerde üçüncü en sık kanser türüdür. Erkeklerde yüz binde 22,8 ve kadınlarda ise yüz binde 13,8 sıklığında görülmektedir(13). Her ne kadar tüm dünyada KRK mortalitesi 1990'dan bu yana aşamalı olarak düşse de, günümüzde yaklaşık yüzde 1,7 ila 1,9 oranında görülmektedir(14). Bu düşüşlerin aksine, 50 yaşın altındaki kadın ve erkeklerde KRK görülme sıklığı 1992'den 2012'ye kadar yılda yüzde 2,1 oranında giderek artmaktadır(15). Bu artışlar özellikle rektum kanseri ve sol taraflı kanserlerde görülmektedir. (16).

Mevcut literatür, 50 yaşın altındaki hastaların yüzde 86'sından fazlasının tanıda semptomatik olduğunu ve bunun tanıdaki daha ileri aşamalarla ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir(17).

KOLOREKTAL KANSER ETYOLOJİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Çevresel ve genetik faktörler, KRK geliştirme olasılığını artırabilir(18). Kolorektal kanserlerde genetik faktörler önemli rol almasına rağmen çevresel risk faktörleri daha sık gözlenmektedir.

Kalıtsal KRK Sendromlar:

Birçoğu otozomal dominant bir şekilde kalıtsal olarak geçen bazı spesifik genetik bozukluklar, kolon kanseri gelişme riskini artırır. Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve Lynch sendromu (Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma [HNPCC]), ailesel kolon kanseri sendromlarının en sık görülenleridir. Ancak bunlar tüm KRK vakalarının yaklaşık yüzde 5'ini oluşturmaktadır(19, 20). 50 yaşından önce teşhis edilmiş KRK'ların daha yüksek bir oranı (yüzde 16) kalıtsal bir sendromla ilişkilidir (21).

FAP: Familial adenomatoz polipozis (FAP) kromozom 5 üzerinde bulunan adenomatous polipozis coli (APC) genindeki germline mutasyonlarından kaynaklanır. FAP ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu), KRK'ların yüzde 1'inden azını oluşturur(22).

Lynch sendromu veya HNPCC: FAP'dan daha yaygın olan ve tüm kolon adenokarsinomlarının yaklaşık yüzde 3'ünü oluşturan otozomal dominant bir sendromdur(23, 24). Lynch sendromlu hastalarda gelişen kolorektal tümörler erken başlangıç yaşı ve sağ taraflı lezyonların baskınlığı ile karakterizedir(23).

Adenomatöz Polipler: Adenomatöz polip öyküsü olan hastalar gelecekteki kolon kanseri gelişimi için risk altındadır. Villöz veya tubulovillöz histolojisi veya yüksek dereceli displazi ile birlikte büyük (> 1 cm) adenomatöz polip öyküsü, özellikle polip sayısı birden fazla ise, KRK riskini artırır(25). Göreceli risk bu hastalarda yaklaşık %3.5 ila 6.5 arasında değişmektedir. Öte yandan, bir ya da iki küçük (<1 cm) tübüler adenomu olan hastaların, önemli ölçüde artmış KRK riski bulunmamaktadır(25).

Aile Öyküsü: Tanımlanmış genetik yatkınlığı olan sendromların dışında önemli bir risk faktörüdür. KRK tanısı almış birinci derece akraba (ebeveyn, kardeş veya çocuk) sahibi olmak, genel popülasyona göre KRK riskini yaklaşık iki kat artırır(26). Ailede bir veya daha fazla birinci veya ikinci derece akraba kolon kanseri varsa veya endeks vaka 50 yaş altında ise bu risk daha da artar(27). Adenomatoz kolon polipli bir aile üyesine sahip hastaların da adenom veya kanser açısından yüksek risk altında olabileceğine inanılmaktadır(26).

Ülseratif Kolit:

Kronik ülseratif kolit ve kolon neoplazisi arasında kanıtlanmış bir ilişki vardır; hastalığın derecesi, süresi ve aktivitesi ana belirleyicilerdir. Pankolit, genel popülasyonda beklenen insidansa kıyasla KKK riskini 5-15 kat artırırken, kolonun sol tarafı ile sınırlı olan hastalık yaklaşık üç kat nispi risk artışı ile ilişkilidir (28).

Crohn Hastalığı:

Özellikle 30 yaşın altındaki vakalarda Crohn hastalığına bağlı pankolit, geniş ülseratif kolit ile benzer nispi kolon malignite riski ile ilişkili olduğu görülmektedir(29, 30).

Radyasyon Öyküsü: Yapılan çalışmalarda çocukluk çağında herhangi bir malignite nedenli karın bölgesine alınan radyasyonun yetişkinlik evresinde KKK riskini arttırdığı gösterilmiştir(31).

İrk ve Cinsiyet: ABD'deki tüm etnik gruplar içinde en sık Afrikalı Amerikalılar'da KKK görülmektedir. KKK mortalitesi de Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlardan yaklaşık yüzde 20 daha yüksektir. Ek olarak 50 yaş altındaki Afrika kökenli Amerikalılarda KKK daha sık görülmektedir(32). Bu nedenle hem Amerikan Gastroenteroloji Koleji hem de Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği, KKK taramasının Afrika kökenli Amerikalılarda 45 yaşında başlamasını ve kolonoskopinin tercih edilen tarama testi olmasını önerir(33).

Erkeklerde KKK mortalitesi kadınlardan yaklaşık yüzde 25 daha fazladır, hem kolonik adenomların hem de KKK'ların kadınlarda daha proksimalde yerleşim gösterdiği bilinmektedir(34). Özellikle menopoz sonrası kadınlarda. Tarama rehberlerinin hiçbirisi taramanın cinsiyete göre sınıflandırılmasını önermiyor, ancak bazı yazarlar bunun dikkate alınması gerektiğini ya da esnek sigmoidoskopinin kadınlarda yetersiz bir tarama testi olduğunu iddia etmektedir(34, 35).

Akromegali: Birçok çalışma kolonik adenomların ve KKK'nın, akromegalide, özellikle kontrolsüz hastalığı olanlarda, sıklığının arttığını ortaya koymaktadır(36, 37). Akromegali rehberleri tanı anında premalign kolon poliplerinin erken tespiti ve tedavisi için kolonoskopi önermektedir(38).

Obezite: KKK için bir risk faktörüdür(38, 39). 13 çalışmadan elde edilen verilerin sistematik bir gözden geçirmesi ve meta-analizi, erken yetişkinlik ile orta yaş arasında kilo alımının, KKK riskindeki az fakat anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir(38).

Diyabet ve İnsülin Direnci: Diyabet yüksek KRK riski ile ilişkilidir(40, 41). 14 çalışmanın meta-analizinde (6 vaka kontrolü ve 8 kohort) diyabetiklerde kolon kanseri riskinin diyabetik olmayanlara göre yaklaşık yüzde 38 daha yüksek olduğu bildirilmiştir ve rektal kanser riski % 20 daha yüksektir(40). Diyabeti KRK'ya bağlayan olası bir açıklama hiperinsülinemidir, çünkü insülin kolonik mukozal hücreler için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolonik tümör hücrelerini uyarır(42, 43). İnsülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) ve IGF bağlayıcı protein-3'ün (IGFBP-3) plazma konsantrasyonlarının, prospektif olarak takip edilen 14.916 erkekten oluşan bir kohortta KRK riskini etkilediği rapor edilmiştir(44). Hastalık riskinin artmasına ek olarak, diyabet KRK'lı hastalarda prognozu da etkileyebilir. Metastatik olmayan KRK hastalarının bir kohort çalışmasında, tip 2 diyabetli bireylerin, diyabetsizlere göre insülin kullanımından bağımsız olarak kansere özgü ölüm riski daha yüksek olduğu bulunmuştur(45).

Kırmızı ve işlenmemiş et tüketimi: Veriler tümüyle tutarlı olmasa da, uzun süreli kırmızı et veya işlenmiş et tüketiminin, özellikle sol kolon yerleşimli KRK riski artışı ile ilişkili olduğu görülmektedir(46, 47). Yüksek sıcaklıkta pişirmenin (örneğin mangal, tavada kızartma), muhtemelen kömürleme işleminde proteinlerden ortaya çıkan poliamatik hidrokarbonların ve diğer kanserojenlerin ortaya çıkmasının KRK riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Sigara Kullanımı: Sigara içmek, KRK görülme sıklığı ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. 106 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, sigara içen bireylerde hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla KRK gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir(48). Sigara içmek de esasen tüm kolon polipleri için risk faktörüdür. Özellikle Adenomatöz poliplerde, risk daha da yüksektir (49).

Alkol Kullanımı: 2014 yılında yayınlanan sistematik bir gözden geçirme ve 23 vaka kontrol ve kohort çalışmasının meta-analizi, alkol tüketimi ile kolorektal kanser arasında doz-cevap ilişkisi bulmuştur. Özellikle günde 50 gr dan fazla alkol tüketen bireylerde KRK gelişme riski artmıştır(50).

Kolesistektomi: Kolesistektomi ile sağ kolon kanseri arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Örnek olarak, ameliyattan 33 yıla kadar takip edilen 278.460 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, kolesistektomi geçirmiş olan hastalarda sağ taraflı kolon kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir(51).

KOLOREKTAL KANSERDE TARAMA

Kolorektal kanser taraması premalign lezyonları tanımlayabilme ve asemptomatik erken evre kanserleri tespit etmek amacı ile yapılır. Taramanın KRK nedenli ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir(52). Taramanın ne zaman başlatılacağına karar vermeden önce, klinisyenler hastanın bireysel risk seviyesini belirlemelidir.

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından KRK için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar; kişinin kendisi veya birinci derece akrabasında kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü olması, kolorektal kansere predispozisyon oluşturan ülseratif kolit veya crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalığı bulunması, çocukluk döneminde karın bölgesine alınan radyasyon öyküsüdür. Kişide bu risk faktörlerinden herhangi biri varsa KRK için yüksek riskli kabul edilirken, hiçbir risk faktörü olmayan 50 yaş üstü bireyler ortalama risk altında kabul edilir(53, 54).

Günümüzde önerilen testler dışkı bazlı veya kolonu görselleştiren testlerdir. Endoskopik ve dışkı bazlı testler, erken evre tedavi edilebilir kanserleri (ve bazen kansere ilerleyebilen gelişmiş adenomları) tespit ederek hastalık prognozunu iyileştirebilir.

- **Dışkı bazlı testler:** Gayak bazlı dışkı gizli kan testi (gFOBT), Fekal immünokimyasal test (FIT) ve dışkı DNA testidir.
- **Endoskopik ve radyolojik incelemeler:** Kolonoskopi (kapsül kolonoskopi dahil) esnek sigmoidoskopi ve bilgisayarlı tomografidir.

Gözlemsel çalışmalar kolonoskopi, gayak bazlı dışkıda gizli kan testi (gFOBT) ve sigmoidoskopi ile yapılan taramanın, KRK'ya bağlı ölüm oranını azalttığını göstermektedir. Önerilen tüm testler tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler (55, 56).

KOLOREKTAL KANSERDE TANI

KRK semptomatik veya asemptomatik seyredebilir. KRK ile ilişkili tipik klinik bulgular karın ağrısı, alt gastrointestinal sistem kanaması, kilo kaybı, nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve / veya bağırsak alışkanlıklarındaki değişikliklerdir. Hastalarda barsak tıkanıklığına bağlı şişkinlik ve bulantı kusma görülebilir(57).

Bir KRK'dan şüphelenildiğinde, bir sonraki test kolonoskopi, bilgisayarlı tomografi veya kolonografidir. Ancak, tanı koymak için dokunun incelenmesi gerekir; bu genellikle kolonoskopi ile yapılır. Histopatolojik olarak kolon ve rektumda ortaya çıkan kanserlerin çoğunluğu adenokarsinomlardır.

KRK tanısına yardımcı çeşitli tümör belirteçleri de kullanılmaktadır. Bununla birlikte, CEA (karsinoembriyonik antijen) dahil olmak üzere tüm bu belirteçler, düşük özgüllük ve duyarlılıkları nedeniyle KRK'yı saptama konusunda düşük bir teşhis yeteneğine sahiptir (58, 59). Yapılan bir meta analiz çalışmasında KRK tanısında CEA'nın duyarlılığı % 46 CA 19-9 duyarlılığı % 0,3 olarak saptanmıştır(60).

KOLOREKTAL KANSER EVRELEMESİ

AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (Union for International Cancer Control) tarafından geliştirilen ve 2017 yılında güncellenen tümör, lenf düğümü, metastaz (TNM) evreleme sistemi, KRK için en çok tercih edilen evreleme sistemidir(61).

Tablo1. Kolorektal kanserlerde T sınıflaması

Primer tümör (T)	
T Kategorisi	T Kriteri
T _x	Primer tümör hakkında herhangi bir bilgi yok
T ₀	Primer tümör gösterilemedi
T ₁	Tümör submukozayı invaze eder
T ₂	Muskularis propria tutulmuş
T ₃	Muskularis propriadan perikolorektal dokulara yayılmış
T ₄	Tümör visseral peritonu işgal eder veya bitişik organ veya yapıya invaze olur veya yapışır
T4a	Tümör, visseral peritondan içeri girer (tümör boyunca bağırsağın perforasyonu ve periton yüzey inflamasyon alanları oluşturur).
T4b	Tümör doğrudan komşu organlara veya yapılara invaze olur veya yapışır

Tablo2.Kolorektal kanserlerde N sınıflaması

Bölgesel Lenf Nodları (N)	
N Kategorisi	N Kriteri
N _x	Bölgesel lenf nodları hakkında herhangi bir bilgi yok
N ₀	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N ₁	Bir ila üç bölgesel lenf nodu pozitifdir ($\geq 0,2$ mm'lik lenf düğümlerinde tümör) veya herhangi bir sayıda tümör depositleri mevcuttur ve tüm tanımlanabilir lenf nodları negatiftir.
N1a	Bir bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	İki veya üç bölgesel lenf nodu pozitif
N1c	Bölgesel lenf nodları pozitif değildir, ancak tümör depositleri vardır; subserosa, mesenter veya nonperitoneal perikolik veya perirektal /mezorektal dokular.
N ₂	Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitifdir
N2a	Dört ila altı bölgesel lenf nodu pozitif
N2b	Yedi veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif

Tablo3.Kolorektal kanserlerde M sınıflaması

Uzak Metastaz (M)	
M Kategorisi	M Kriteri
M ₀	Görüntüleme ile uzak bölgelerde veya organlarda tümör bulgusu yok
M ₁	Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa veya peritoneal metastaz
M1a	Peritoneal metastaz olmadan bir bölge veya organ metastazı
M1b	Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz
M1c	Tek başına peritoneal metastaz veya birlikte diğer organ metastazları

Tablo4. Kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi

TNM Evrelemesi			
T	N	M	Evresi
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Herhangi T	Herhangi N	M1a	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1b	IVB
Herhangi T	Herhangi N	M1c	IVC

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz

KOLOREKTAL KANSERDE PROGNOZ

KRK'da en önemli prognostik faktör tanı anındaki patolojik evredir. Kolon kanseri tanısı almış hastalarda beş yıllık sağkalım evre 1 hastalarda yaklaşık %74 evre 2'de %62,5 evre 3'de %49 evre 4'de %5.7'dir(62).

KRK tanı anındaki patolojik evrenin ötesinde, KRK için en önemli prognostik belirleyiciler, ektramural tümör birikintilerinin varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, preoperatif serum karsinoembriyonik antijen seviyesi (CEA), KRAS ve BRAF mutasyonlarının varlığıdır.

Extramural tümör birikintileri: 2017 TNM evrelemesine göre N1c olarak belirlenen bu tümör birikimlerinin varlığı güçlü bir olumsuz prognostik özelliktir(63).

Lenfovasküler invazyon: Lenfovasküler invazyon terimi damarların postkapiller lenfatiklerinin veya venüllerinin tutulumu için kullanılmaktadır. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Joint Committee on Cancer: ASCO) ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (European Society of Medical Oncology: ESMO) lenfovasküler tutulumu kötü prognostik faktör olarak tanımlamıştır(64, 65).

Perinöral invazyon: ASCO ve ESMO tarafından tanımlanan bir diğer kötü prognostik belirteç perinöral invazyon varlığıdır(64, 65).

Preoperatif serum karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleri: Serum CEA seviyeleri yeni tanı konmuş KRK'lı hastalarda prognostik fayda sağlar. Yapılan çalışmalarda KRK tanılı preoperatif aynı evre hastalarda serum CEA > 5 ng / mL olanların prognozunun CEA seviyesi daha düşük olanlara göre daha kötü olduğu saptanmıştır(66). ASCO ve ESMO postoperatif dönemdeki kolon kanseri hastalarının takibinde en az 3 yıl CEA kullanılmasını önermektedir(67, 68).

RAS ve BRAF Mutasyonları: Kodon 12 veya 13'te yer alan KRAS mutasyonları, tümörlerin yüzde 12 ila 75'inde tanımlanabilir; çoğu hastada bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilendirilmişlerdir(69). BRAF mutasyonu, sporadik KRK'ların yüzde 10'undan azında meydana gelir ve ileri evre, tekrarlayan tümörler için güçlü bir negatif prognostik belirteçtir(70).

KOLOREKTAL KANSER TEDAVİSİ

Lokalize Kolorektal Kanser Tedavisi:

Kolonda ortaya çıkan primer kanserlerin çoğu adenokarsinomlardır. Cerrahi rezeksiyon lokalize kolon kanseri için tek iyileştirici tedavi yöntemidir. Primer kolon kanserinin cerrahi rezeksiyonu, tümörün, majör vasküler pediküllerinin ve etkilenen kolon segmentinin lenfatik drenaj havzasının tamamen çıkarılmasıdır(71). Cerrahi rezeksiyon teknikleri anatomik olarak lezyonun konumuna, kanlanmasına ve malign lezyonlar için kolonun lenfatik drenajına dayanır. Bu parametrelere göre sağ, sol, segmental, total veya subtotal kolektomi yapılmasına karar verilmektedir(72). Ayrıca lenf nodu örnekleme için yeterli sayılması için en az 12 lenf nodu çıkarılması gereklidir(73).

Özellikle evre III (lenf nodu pozitif) kolon kanserlerinde 6 ay süreyle oksaplatin bazlı postoperatif (adjuvan) kemoterapi önerilmektedir(74). Yapılan çalışmalarda postoperatif (adjuvan) kemoterapi verilen evre III kolon kanseri vakalarında hastalığın nüks etme riskinde

yaklaşık yüzde 30, mortalitede yüzde 22 ila 32 arasında azalma gözlenmiştir(75).

Metastatik Kolon Kanseri Tedavisi:

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kolon kanserleri hastalarının yaklaşık yüzde 20'sinde tanı anında uzak metastatik hastalık saptanmıştır. Bu hastalarda en yaygın metastatik bölgeler karaciğer, akciğerler ve peritondur(15).

Evre 4 metastatik kolon kanseri hastalarının başlangıç tedavisi hastaların semptomlarına, oluşan komplikasyonlara ve primer tümörün veya metastatik lezyonun rezeke edilip edilemeyeceğine göre değişmektedir.

Karaciğer veya akciğerde potansiyel olarak rezeke edilebilir metastazı olan hastalar için, hem primer hem de metastatik bölgeler için küratif cerrahi yaklaşım faydalı olabilir (76, 77). İzole karaciğer metastazı olan cerrahi vaka serilerinde rezeksiyon sonrası beş yıllık sağkalım oranları yüzde 24 ile yüzde 58 arasında değişmekte olup, ortalama yüzde 40'tır ve cerrahi ölüm oranları genellikle yüzde 5'ten azdır(78-80). Yine yapılan retrospektif çalışmalarda izole akciğer metastazı olan hastalarda cerrahi yapılmış vaka serilerinde toplam 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla yüzde 35 ila 70 ve yüzde 20 ila 30'dur. Genel olarak, bu oranlar sadece sistemik kemoterapi alanlara göre daha yüksektir(81-83).

Metastatik kolon kanserli hastaların yüzde 35'inde metastaz periton ile sınırlıdır(84). Bu hastalarda yapılan küratif cerrahi sonrası izole retroperitoneal nodal nüks, hastaların yüzde 2'sinden azında görülür(85, 86).

Son yirmi yılda rezektabl olmayan metastatik KRK'lı hastalarda, tek başına veya 5-Flourourasil bazlı kombine rejimlerde oksaliplatin, irinotekan, bevacizumab, panituzumab ve setuksimab gibi ilaçların uygun hastalarda kullanılması medyan sağkalımı altı ila yedi aydan neredeyse üç yıla kadar arttırmıştır(87-89).

NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN KLİNİK KULLANIMI

Nötrofil Lenfosit Oranı:

Kanserli hastalardaki sonuçların sadece tümör özelliklerine göre belirlenmediği ve hasta ile ilişkili faktörlerin de önemli olduğu artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Son on yılda, kansere bağlı inflamasyonun çoğu kanserde hastalığın ilerlemesinin ve sağkalımının kilit bir belirleyicisi olduğu giderek daha belirgin hale gelmiştir(90, 91). Tümör mikro çevresi, tümör hücrelerinin yanı sıra sayısız immün ve immün olmayan hücre tiplerinden oluşur(92). Bu

hücrelerden en önemlisi kansere bağlı inflamasyonda önemli rol alan nötrofillerdir(93, 94). Yapılan çalışmalarda tümör hücrelerinin IL8 salgılayarak tümör mikroçevresinde nötrofil birikimine aracılık ettikleri görülmüş ve özellikle, IL-8 seviyeleri nötrofil birikimi ve kanser hastalarında daha kısa genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir(94). Aktive edilmiş nötrofiller hücre dışı ortama proteinaz salgırlarlar(4). Nötrofil elastaz, matriks metalloproteinaz 8 ve 9 adı verilen bu proteinazların tümör yayılımı ve çoğalması, metastaz potansiyelini arttırdığı düşünülmektedir(95). Kronik inflamasyon nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olur(96, 97). Bu nedenle kanser hücrelerinin oluşturduğu inflamasyona bağlı artan NLO'nun kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür(98). Yapılan çalışmalarda NLO artışının akut koroner sendrom ve dekompanse kalp yetmezliğinde yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(99, 100).

Literatürde NLO ile ilişkili çalışmalarda eşik değer 2,5 ile 5 arasında değişmekte olup bu konuda fikir birliğine varılamamıştır.(101-103). Birçok çalışmada yüksek NLO'nun kolorektal kanserlerde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(104-106).

Trombosit İndeks Parametrelerinin Kullanımı:

Kanın temel bileşenlerinden olan trombositler, hemostaz ve tromboz yollarındaki görevlerinin yansira, sistemik inflamasyon, immün modülasyon, mikrobiyal konakçı savunması, vasküler endotel hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesi, angiogenez ve yara iyileşmesinde de rol oynar(107-110). Trombositlerin diğer hücrelerle etkileşimi birçok hastalığın patofizyolojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir(110).

Normal fizyolojik koşullarda trombosit yapım ve yıkımı dengededir. Şiddetli enfeksiyon, travma, sistemik inflamasyon veya trombotik hastalıklar; pıhtılaşma sistemini aktive ederek trombosit sayı ve yapısında dolayısıyla da ölçülen trombosit indekslerinde değişikliğe neden olmaktadır(111). Trombosit indeksleri, trombositlerin morfolojisi ve fonksiyonları hakkında bilgi veren biyolojik belirteçlerdir(111).

Trombosit indeksleri; mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platokrit (PCT), geniş trombosit oranı ve geniş trombosit konsantrasyonu, Ortalama trombosit bileşeni, Ortalama trombosit kütlesi, trombosit bileşeni dağılım genişliği ve olgunlaşmamış trombosit fraksiyonudur (112). Trombosit indeksleri trombositopeni ve trombolizin ayırıcı tanısında kullanılır(113). Rutin hematolojik tetkiklerde yer almasına rağmen klinisyenler tarafından nispeten daha az önemsenen trombosit indeksler son zamanlarda hematolojik

olmayan hastalıkların şiddeti ve prognozuyla da ilişkilendirilmektedir(114-117). KRK hastalarında total trombosit sayısının ve MPV'nin prognostik önemini değerlendiren klinik çalışmaların varlığının aksine, PDW ve PCT için benzer potansiyel bir rolü araştıran ve anlamlı sonuçlara ulaşan hiçbir yayınlanmış veri yoktur(1, 2, 118). Literatürdeki KRK çalışmalarında trombosit indeks parametreleri için farklı eşik değerleri alınmıştır. Örneğin KRK hastalarında total trombosit sayısı için eşik değeri 300000/ μ l ile 400000/ μ l arasında değişen değerler alınarak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir(119-121). MPV'nin KRK'daki prognostik rolünü gösteren sınırlı sayıda yayın olmakla birlikte; Na Li ve arkadaşlarının 509 KRK tanılı hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada eşik değeri 8,6 olarak alınmış ve MPV'nin KRK'da bağımsız prognostik bir parametre olduğu bulunmuştur (HR = 1.452, 95% CI = 1.118–1.884, p = 0.005) (122). Yine Tuncel ve arkadaşlarının bevasizumab ile kombine kemoterapi alan 144 KRK'lı hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada MPV eşik değeri 7,9 olarak alınmış ve MPV'nin metastatik KRK'de prognostik bir faktör olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir(2).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yaptığımız çalışma Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. (Ek-1)

Bu retrospektif çalışmamızda 1 Ocak 2010 – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğine başvurmuş yada servisinde yatarak tedavi almış metastatik kolon kanseri tanılı tüm olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde 300 hastanın dosya kayıtları incelendi. Çalışmaya metastatik kolon kanseri tanısı almış ve dosya verileri tam olan 171 hasta dahil edildi. 129 hasta dosya verileri eksik olduğundan çalışmadan çıkarıldı.

Veri toplanması sırasında Medikal Onkoloji arşiv kayıtlarından, hastane dosyalarından, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sisteminden faydalanıldı. En son takiplerinden 6 aydan fazla süre geçen hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı. Tanı tarihi, patolojik tanı zamanı ya da preoperatif tanısı olmayan hastalarda operasyon zamanı olarak alınmıştır.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalık hikayesi, operasyon tarihi, primer tümörün yeri, tümör histopatolojisi; histoloji, evre, grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, genetik mutasyon analizi; K-RAS, N-RAS,

BRAF durumu, tanı anında preoperatif ve varsa nüks metastaz anındaki nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit indeks parametreleri; trombosit sayısı, MPV, PDW, PCT, CEA değerleri tespit edildi.

Çalışma verileri kaydedilirken; KRK tanısını hastanemizde ya da başka merkezde almış ve hastanemizde opere olan hastaların operasyon öncesi bakılan tetkiklerindeki çalışılan verilerin olmasına dikkat edildi. Nötrofil lenfosit oranı tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı. Literatürde nötrofil lenfosit oranı ve trombosit indeks parametreleri (trombosit sayısı, MPV, PDW, PCT) için fikir birliğine varılmış herhangi bir eşik değeri olmadığından eşik değeri medyan değer olarak belirlendi. Buna göre nötrofil lenfosit oranı için 3, trombosit sayısı için 328000/uL, PCT için % 0,27, MPV için 8,6 fL, PDW için 16,5 fL eşik değeri olarak belirlendi. Genel sağkalım (GSK); tanı anından ölüme kadar geçen süre, progresyonsuz sağkalım (PSK); tanı anında metastatik olan hastalarda ilk progresyonun tespit edildiği tarihe ve takibe gelmeyen hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı. Standart sapma ($\pm$) olarak belirtildi. Parametrik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması bağımsız değişken t testi ile yapıldı. Parametrik olmayan değişkenlerin birbiri ile ilişkileri Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier analizleri kullanıldı. Çok değişkenli analiz için Cox Regresyon analizi yapıldı. Güvenilirlik aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edildi. Tüm veriler SPSS 22.0 paket programında kodlanarak girildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 171 hastanın 107'si (% 62,6) erkek, 64'ü (% 37,4) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 66 ± 10 yıl (37-89 yıl) idi.

Hastaların 137'sinin (%80,1) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru 0-1 iken, 32 (%19,9) hastanın ECOG performans skoru 2 idi.

Tümör yerleşim yerini incelediğimizde; hastaların 61'inde (%35,7) sağ kolonda, 76'sında (%44,4) sol kolonda, 34'ünde rektumda tümör vardı.

Hastaların 127'sinde (%74.2) karaciğer, 48'inde (%28.1) akciğer, 24'ünde (%14.1) periton, 18'inde (%10.5) lenf nodu, 2'sinde (%1.1) beyin metastazı vardı.

Hastaların 121 'inde (%70.8) de novo metastatik hastalık vardı. Primer tümörü opere olan 98 hastadan (%57,3) 57'sinin (%33.3) primer + metastazektomi, 41'inin (%24.0) sadece primer rezeksiyon operasyonu geçirdiği gözlemlendi. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler

Yaş, yıl Medyan ±standart sapma	66 ±10
Cinsiyet, Kadın/Erkek	64/107
ECOG-performans skoru, n (%) 0-1 2	137 (80.1) 32 (19.9)
Tümör yerleşim yeri, n (%) Sağ kolon Sol kolon Rektum	61 (35.7) 76 (44.4) 34 (19.9)
Metastaz yeri, n (%) Karaciğer Akciğer Periton Lenf nodu Beyin	127 (74.2) 48 (28.1) 24 (14.1) 18 (10.5) 2 (1.1)
Primeri opere hastalık, n (%) Metastazektomi+primer Primer rezeksiyon	57 (33.3) 41 (24.0)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tümörün histolojik tipine bakıldığında; hastaların 25'inde (%14,6) müsinöz, 146'sında (%75,4) adenokanser çeşidinde tümör vardı.

Hastalık evrelemesinde AJCC(American Joint Committee on Cancer recommendations) in önerdiği TNM evrelemesi kullanıldı. Bu evreleme sistemine göre primer tümör yerleşimi (T) incelendiğinde; hastaların 2'si (%1,2) T2, 67'si (%39,2) T3, 25'i (%14,6) T4a, 13'ü (%7,6) T4b kategorisinde yer almaktaydı. Kanserin bölgesel lenf nodlarına yayılım yapıp yapmadığını ve tutulan lenf nodlarının sayısını gösteren N kategorisine göre; N0 9 (%5,3), N1 38 (%22,2), N2 27 (%15,8) Nx 33 (%19,3) hasta bulunmaktaydı.

TNM evreleme sistemine göre; Evre 1 olan 1 hasta (%0,6), evre 2a olan 12 hasta (%7), evre 2b olan 2 hasta (%1,2), evre 2c olan 2 hasta (%1,2), evre 3a olan 1 hasta (%0,6), evre 3b olan 20 hasta (%11,7), evre 3c olan 12 hasta (%7), evre 4a olan 79 hasta (%46,2), evre 4b olan 42 hasta (%24,6) vardı.

Operasyon ile çıkarılan lenf nodu sayısına bakıldığında; <12 lenf nodu çıkarılan 63 (%36.8) hasta, ≥12 lenf nodu çıkarılan 44 (% 25.7) hasta vardı. (Tablo 6)

Patolojik incelemede hastaların 33'ünde (%19.3) perinöral invazyon varlığı, 30 'unda (%17.5) vasküler invazyon varlığı izlendi. 49 (%28.7) hastada KRAS pozitifliği, 4 (%2.3) hastada NRAS pozitifliği izlendi. (Tablo 6)

Tablo 6. Hastalara ait patolojik özellikler

Histolojik tip, n (%)	
Müsinöz	25 (14.6)
Adenokanser	146 (85.4)
Primer tümör, T, n (%)	
T2	2 (1.2)
T3	67 (39.2)
T4a	25 (14.6)
T4b	13 (7.6)
Bilinmiyor	64 (37.4)
Lenf nodu tutulumu, N, n (%)	
N0	9 (5.3)
N1	38 (22.2)
N2	27 (15.8)
Nx	33 (19.3)
Bilinmiyor	64 (37.4)
Tanıda TNM, n(%)	
Evre 1	1 (0.6)
Evre2a	12 (7.0)
Evre2b	2 (1.2)
Evre2c	2 (1.2)
Evre3a	1 (0.6)
Evre3b	20 (11.7)
Evre3c	12 (7.0)
Evre4a	79 (46.2)
Evre4b	42 (24.6)
Çıkarılan lenf nodu, n (%)	
<12 lenf nodu	63 (36.8)
≥12 lenf nodu	44 (25.7)
Bilinmiyor	64 (37.5)
Perinöral invazyon varlığı, n (%)	33 (19.3)
Vasküler invazyon varlığı, n (%)	30 (17.5)
De novo metastatik hastalık, n (%)	121 (70.8)
Sitogenetik bulgular, n (%)	
K-RAS mutant	49 (28.7)
N-RAS mutant	4 (2.3)

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz **K-RAS:** Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog

N-RAS: Neuroblastoma rat sarcoma viral onkogen homolog

Mean Platelet Volume ve Nötrofil Lenfosit Oranının Klinik Patolojik Faktörlerle İlişkisi:

Çalışmamızda NLO 3'ten büyük olan hastalar ile NLO 3'ten küçük olan hastaların yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, histopatolojik tip, perinöral ve vasküler invazyon varlığı karşılaştırıldı. İki grup arasında benzer sonuçlar elde edildi. (Tablo 7)

KRK'lı hastalarda tümörün histolojik tipi ile NLO arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Buna göre; Müsinöz tip KRK hastalarının %70'inde NLO <3 iken, adenokanser hastalarının %53'ünde NLO ≥ 3 olarak saptandı. (p:0,01)

Çalışmamızda K-RAS ve N-RAS mutasyonunun NLO < 3 olan hastalarda, NLO ≥ 3 olanlara göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptandı. (p:0,01)

NLO ≥ 3 olan hastalarda, CEA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak medyan değerinin üzerinde (>10) bulundu. (p $< 0,001$) (Tablo 7)

Tablo 7. Nötrofil lenfosit oranının klinik patolojik faktörlerle ilişkisi

	NLO <3.0	NLO ≥ 3.0	P değeri
Yaş, yıl Medyan $\pm$ standart sapma	64 $\pm$ 11	67 $\pm$ 9	0,05
Cinsiyet, Kadın/Erkek	27/55	37/51	0,22
Tümör yerleşim yeri, n (%)			
Sağ kolon	31 (37,8)	29 (33)	0,42
Sol kolon	38 (46,3)	38 (43,2)	
Rektum	13 (15,9)	21 (23,7)	
Histolojik tip, n (%)			
Müsinöz	17 (20,7)	7 (8)	0,01
Adenokanser	65 (79,3)	81 (92)	
Perinöral invazyon varlığı, n (%)	18 (28,1)	15 (42,9)	0,32
Vasküler invazyon varlığı, n (%)	17 (26,6)	13 (37,1)	0,34
Sitogenetik bulgular, n (%)			
K-RAS mutant	29 (35,4)	19 (22,1)	0,01
N-RAS mutant	4 (4,9)	0 (0)	
RAS-RAF wild tip	32 (39)	12 (21,6)	
CEA yüksekliği (>10)	29 (37,2)	50 (65,8)	$<0,001$

MPV: Mean platelet volume **K-RAS:** Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog

N-RAS: Neuroblastoma rat sarcoma viral onkogen homolog

CEA: Karsinoembriyonik antijen

Çalışmamızda MPV düzeyi medyan değerinin üzerinde olan ($\geq 8,6$) hastalar ile MPV düzeyi medyan değerinin altında olan ($< 8,6$) hastaların klinik ve patolojik özelliklerini karşılaştırdık. Bu iki hasta grubu arasında yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, histolojik tip, PNI ve vasküler invazyon, K-RAS, N-RAS mutasyonu varlığı, CEA yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 8)

Tablo 8. Mean platelet volume ile klinik patolojik faktörlerin ilişkisi

	MPV<8.6	MPV $\geq$ 8.6	P değeri
Yaş, yıl Medyan $\pm$ standart sapma	64 $\pm$ 10	67 $\pm$ 10	0,06
Cinsiyet, Kadın/Erkek	27/58	37/48	0,15
Tümör yerleşim yeri, n (%)			
Sağ kolon	33 (38,8)	27 (31,8)	0,62
Sol kolon	36 (42,4)	40 (47,1)	
Rektum	16 (18,8)	18 (21,2)	
Histolojik tip, n (%)			
Müsinöz	11 (12,9)	13 (15,3)	0,82
Adenokanser	74 (87,1)	72 (84,7)	
Perinöral invazyon varlığı, n (%)	16 (29,6)	17 (37,8)	0,2
Vasküler invazyon varlığı, n (%)	14 (25,9)	16 (35,6)	0,55
Sitogenetik bulgular, n (%)			
K-RAS mutant	24 (28,9)	24 (28,2)	0,86
N-RAS mutant	2 (2,4)	2 (2,4)	
RAS-RAF wild tip	26 (30,6)	25 (29,4)	
CEA yüksekliği (>10)	38 (48,1)	41 (54,7)	0,41

MPV: Mean platelet volume **K-RAS:** Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog

N-RAS: Neuroblastoma rat sarcoma viral onkogen homolog

CEA: Karsinoembriyonik antijen

Metastatik Kolon Kanseri Progrediyonsuz Sağkalım:

Hastalara yaş, cinsiyet, ECOG, tümör yerleşimi, histopatolojik tip, çıkarılan lenf nodu sayısı, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı, sitogenetik incelemeler, demografik verilerine göre tek değişkenli progrediyonsuz sağkalım analizi yapıldı. Bu analize göre;

Erkek hastalarda medyan PSK 11,2 ay (9,2-13,1), kadın hastalarda 9,4 ay (6,9-11,8) olarak bulundu. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. (p: 0,03)

Yapılan incelemede perinöral invazyonu olan hastalarda medyan progrediyonsuz sağkalım 9,9 ay (6,5-13,4), olmayan hastalarda 14,1 ay (10,0-18,2) olarak bulundu. Perinöral

invazyonu olan hastalarda PSK'nın, olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha kısa olduğu gözlemlendi. (p: 0,03) Diğer demografik verilerin PSK üzerine tek değişkenli analizinde anlamlı bir fark gözlemlenmedi. (Tablo 9)

Tablo 9. Progresyonsuz sağkalımla ilişkili faktörler

	Medyan PSK (%95 Güven Aralığı)	P değeri
Yaş, yıl <60 ≥60	10,1 (7,8-12,4) 11,0 (9,2-12,7)	0,52
Cinsiyet Erkek Kadın	11,2 (9,2-13,1) 9,4 (6,9-11,8)	0,03
ECOG 0-1 2	11,0 (9,8-12,6) 7,1 (2,7-11,5)	0,40
Tümör Yerleşimi Sağ kolon Sol kolon	8,9 (7,1-10,7) 11,7 (9,8-13,6)	0,06
Histopatoloji Müsinöz Adenokanser	11,0 (4,4-17,6) 10,3 (8,9-11,7)	0,93
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı <12 ≥12	11,7 (8,8-14,7) 10,7 (9,5-11,9)	0,8
Perinöral İnvazyon Var Yok	9,9 (6,5-13,4) 14,1 (10,0-18,2)	0,03
Lenfovasküler İnvazyon Var Yok	10,3 (3,3-17,4) 11,3 (9,0-13,5)	0,61
RAS Durumu Mutant (KRAS:49, NRAS:4) Wild tip	11,0 (8,8-13,2) 10,3 (8,8-11,8)	0,86

PSK: Progresyonsuz sağkalım **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

K-RAS: Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog

N-RAS: Neuroblastoma rat sarcoma viral onkogen homolog

Nötrofil Lenfosit Oranı Ve Trombosit İndekslerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi:

Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım üzerine NLO'nun, trombosit indeks parametreleri; MPV, PDW, PCT, trombosit sayısının ve CEA'nın etkisi incelendi.

Nötrofil lenfosit oranı medyan değerin altında (<3) olan hastalarda medyan PSK 10,3 ay (8,0-12,6) iken Nötrofil lenfosit oranı medyan değerin üzerinde (≥ 3) olan hastalarda medyan PSK 10,7 ay (7,9-13,5) olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,88$)

Trombosit sayısı medyan değerin altında (<328000) olan hastalarda medyan PSK 10,1 ay (8,2-12,1) iken Trombosit sayısı medyan değerin üzerinde (≥ 328000) olan hastalarda medyan PSK 11,8 ay (8,0-15,7) olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,52$)

PCT medyan değerin altında ($<0,27$) olan hastalarda medyan PSK 10,2 ay (8,7-11,7) iken Trombosit sayısı medyan değerin üzerinde ($\geq 0,27$) olan hastalarda medyan PSK 11,8 ay (7,9-15,6) olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,45$)

MPV medyan değerin altında ($<8,6$) olan hastalarda medyan PSK 13,8 ay (10,9-16,8) iken MPV medyan değerin üzerinde ($\geq 8,6$) olan hastalarda medyan PSK 8,9 ay (7,2-10,6) olarak bulundu. MPV düşük olan hastalarda progresyonsuz sağkalım daha uzun saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,04$)

PDW medyan değerin altında ($<16,5$) olan hastalarda medyan PSK 10,1 ay (8,5-11,7) iken PDW medyan değerin üzerinde ($\geq 16,5$) olan hastalarda medyan PSK 8,9 ay (7,2-10,6) olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,11$)

CEA medyan değerin altında (<10) olan hastalarda medyan PSK 10,3 (8,8-11,8) iken PDW medyan değerin üzerinde (≥ 10) olan hastalarda medyan CEA 11,3 (9,4-13,1) olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,47$) (Tablo 10)

Tablo 10. Nötrofil lenfosit oranı, trombosit indeksleri ve CEA ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi

	Median PSK (%95 Güven Aralığı)	P değeri
NLO <3 ≥3	10,3 (8,0-12,6) 10,7 (7,9-13,5)	0,88
TROMBOSİT <328000 ≥328000	10,1 (8,2-12,1) 11,8 (8,0-15,7)	0,52
PCT <0,27 ≥0,27	10,2 (8,7-11,7) 11,7 (7,9-15,6)	0,45
MPV <8,6 ≥8,6	13,8 (10,9-16,8) 8,9 (7,2-10,6)	0,04
PDW <16,5 ≥16,5	10,1 (8,5-11,7) 8,9 (7,2-10,6)	0,11
CEA <10 ≥10	10,3 (8,8-11,8) 11,3 (9,4-13,1)	0,47

PSK: Progresyonsuz sağkalım **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı **PCT:** platokrit **MPV:** Mean platelet volume
PDW: Platelet distribution width **CEA:** Karsinoembriyonik antijen

Metastatik Kolon Kanserinde Genel Sağkalım:

Tüm hastaların tanı anından ölüme kadar geçen süre hesaplanarak genel sağkalım (GSK) analizi yapıldı. Yaş, histopatolojik tip, çıkarılan lenf nodu sayısı, RAS durumu, perinöral ve vasküler invazyona göre yapılan tek değişkenli genel sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 8)

Erkek hastalarda genel sağkalımın medyan 18,5 ay (13,0-24,1), kadın hastalarda 12,2 ay (7,1-17,2) olduğu belirlendi. Erkek hastalarda genel sağkalımın daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p: 0,02) (Tablo 8)

ECOG performans skoru 0-1 olan hastalarda GSK medyan 18,5 ay (12,9-24,2) iken,

ECOG 2 olan hastalarda GSK 6,8 ay (2,9-10,7) olarak bulundu. Buna göre ECOG’u düşük olan (0-1) hastalarda genel sağkalımın daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı idi. (p: 0,002)

Ayrıca tümör yerleşiminin genel sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; sağ kolon yerleşimli tümörü olan hastalarda GSK medyan 8,6 ay (6,5-10,8) iken, sol kolon yerleşimli tümörü olan hastalarda GSK medyan 19,3 ay (11,7-27,0) olarak bulundu. Sağ kolon tümörlerinde genel sağkalım istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa bulundu. (p: 0,002) (Tablo 11)

Tablo 11. Genel sağkalım ile ilişkili faktörler

	Medyan GSK (%95 Güven Aralığı)	P değeri
Yaş, yıl <60 ≥60	16,8 (6,3-27,2) 14,2 (9,7-18,6)	0,5
Cinsiyet Erkek Kadın	18,5 (13,0-24,1) 12,2 (7,1-17,2)	0,02
ECOG 0_1 2	18,5 (12,9-24,2) 6,8 (2,9-10,7)	0,002
Tümör Yerleşimi Sağ kolon Sol kolon	8,6 (6,5-10,8) 19,3 (11,7-27,0)	0,002
Histopatoloji Müsinöz Adenokanser	21,3 (13,5-29,1) 13,1(6,9-19,2)	0,86
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı <12 ≥12	17,7 (5,9-29,5) 23,0 (16,6-29,4)	0,56
Perinöral İnvazyon Var Yok	18,5 (1,2-35,9) 22,8 (10,1-35,6)	0,62
Lenfovasküler İnvazyon Var Yok	20,0 (10,9-29,0) 15,8 (1,6-30,1)	0,79
RAS Durumu Mutant (KRAS:49, NRAS:4) Wild tip	12,1 (6,8-17,4) 22,4 (17-27,8)	0,64

GSK : Genel sağkalım **ECOG**: Eastern Cooperative Oncology Group

K-RAS: Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog

N-RAS: Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog

Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit İndekslerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi:

Nötrofil lenfosit oranı ve trombosit indeks parametrelerinin genel sağkalım üzerine etkisi incelendi. Buna göre;

Nötrofil lenfosit oranı medyan değerin altında olan (<3) hastalarda genel sağkalım medyan 23,5 ay (18,4-28,6) iken, nötrofil lenfosit oranı medyan değerin üstünde olan (≥ 3) hastalarda genel sağkalım medyan 9,1 ay (5,0-13,1) olarak bulundu. Buna göre NLO <3 olan hastalarda genel sağkalımın daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p: $<0,001$) (Tablo 9)

Trombosit indeks parametrelerinin genel sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde;

Trombosit düzeyi medyan değerin altında olan (<328000) hastalarda GSK medyan 12,8 ay (7,7-17,8), trombosit düzeyi medyan değerin üstünde olan (≥ 328000) hastalarda GSK medyan 16,2 ay (9,7-22,7) olarak bulundu. Genel sağkalımda bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p:0,69)

PCT düzeyi medyan değerin altında olan ($<0,27$) hastalarda GSK medyan 15,8 ay (6,6-25,1) iken, PCT düzeyi medyan değerin üzerinde olan ($\geq 0,27$) hastalarda GSK medyan 15,7 ay (11,3-20,0) olarak bulundu. Genel sağkalımda bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.(p:0,2)

MPV düzeyi medyan değerin altında olan ($<8,6$) hastalarda GSK medyan 24,0 ay (19,9-28,1), MPV düzeyi medyan değerin üzerinde olan ($\geq 8,6$) hastalarda GSK medyan 11,7 ay (7,4-16,0) olarak bulundu. Buna göre MPV $<8,6$ olan hastalarda genel sağkalımın daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p: 0,003) (Tablo 9)

PDW düzeyi medyan değerin altında olan ($<16,5$) hastalarda GSK medyan 14,6 ay (10,7-18,5) iken, PDW düzeyi medyan değerin üzerinde olan ($\geq 16,5$) hastalarda GSK medyan 16,8 ay (4,3-29,2) olarak bulundu. (p:0,13)

CEA düzeyinin genel sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; CEA <10 olan hastalarda GSK medyan 21,3 ay (16,6-26) iken, CEA ≥ 10 olan hastalarda GSK medyan 14,6 ay (7,4-21,7) olarak bulundu. Buna göre CEA'sı medyan değerin üzerinde olan grup ile medyan değerin altında olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p: 0,47) (Tablo 12)

Tablo 12. Laboratuvar deęerlerinin genel sağkalım üzerine etkisi

	Medyan GSK (%95 Güven Aralığı)	P değeri
NLO <3 ≥3	23,5 (18,4-28,6) 9,1 (5,0-13,1)	<0,001
TROMBOSİT <328000 ≥328000	12,8 (7,7-17,8) 16,2 (9,7-22,7)	0,69
PCT <0,27 ≥0,27	15,8 (6,6-25,1) 15,7 (11,3-20,0)	0,2
MPV <8,6 ≥8,6	24,0 (19,9-28,1) 11,7 (7,4-16,0)	0,003
PDW <16,5 ≥16,5	14,6 (10,7-18,5) 16,8 (4,3-29,2)	0,13
CEA <10 ≥10	21,3 (16,6-26) 14,6 (7,4-21,7)	0,47

GSK: Genel sağkalım **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı **PCT:** platokrit **MPV:** Mean platelet volume

PDW: Platelet distribution width **CEA:** Karsinoembriyonik antijen

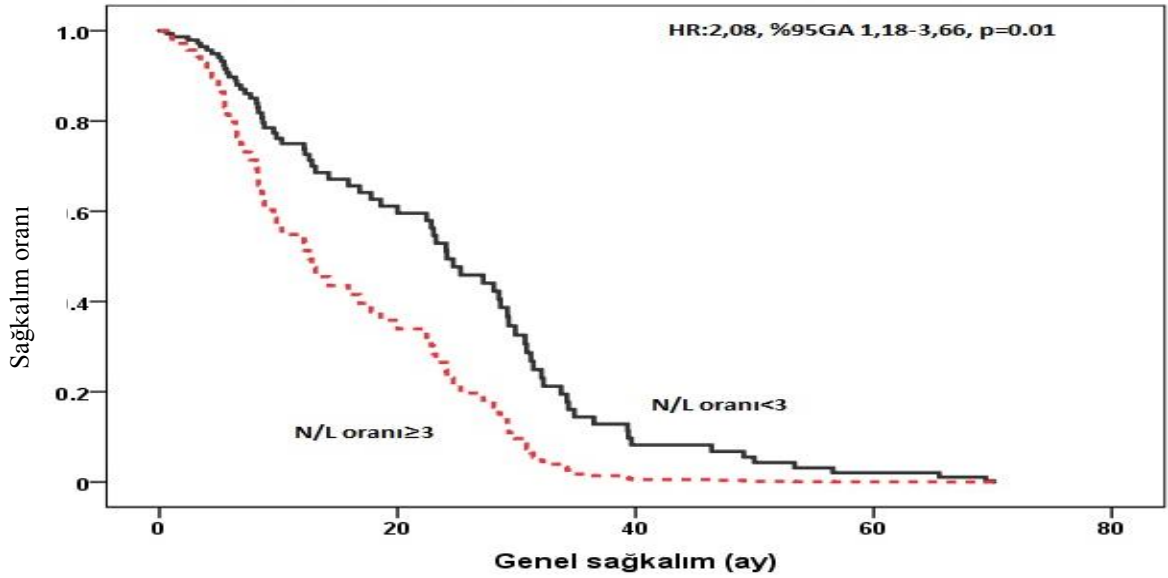
Çalışmamızda genel sağkalımı predikte eden faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldı. Buna göre; MPV (≥8,6) ve nötrofil lenfosit oranının (≥3) medyan değerinin üzerinde olması, tümörün sağ kolon yerleşimli olmasının bağımsız genel sağkalımı etkileyen bir risk faktörü olduğunu tespit ettik. (Tablo 13)

Tablo 13. Genel sağkalımı predikte eden faktörlerin çok değişkenli analizi

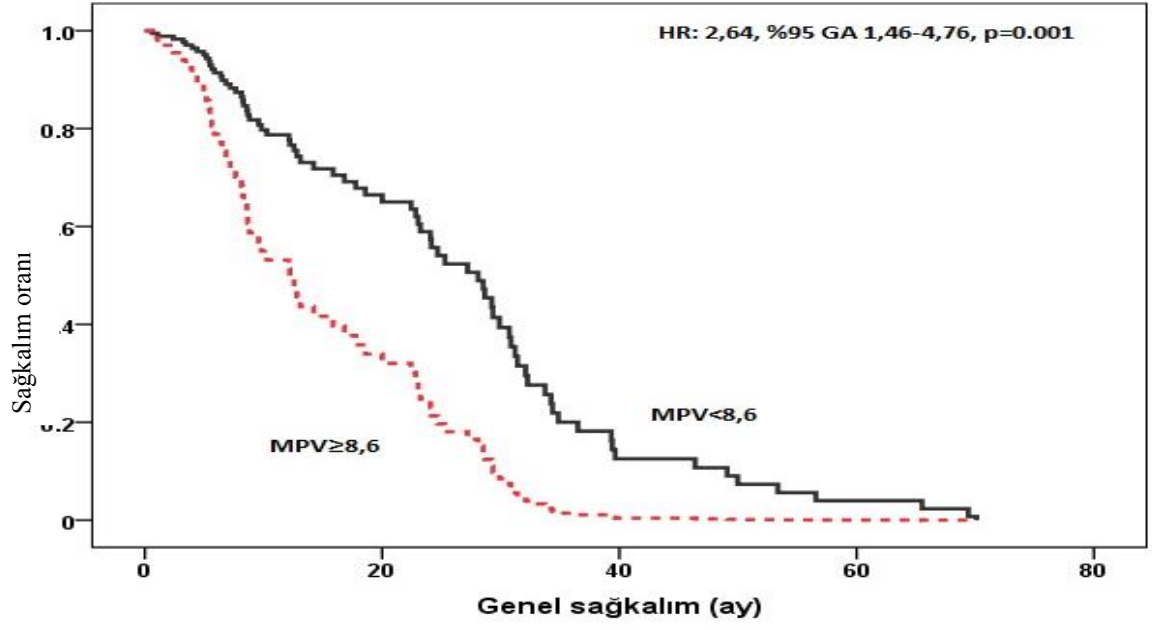
	HR	%95 Güven aralığı	P değeri
Yaş, yıl (≥ 60)	0,86	0,47-1,56	0,61
Cinsiyet (Erkek)	0,62	0,34-1,10	0,10
MPV, $>8,6$	2,64	1,46-4,76	0,001
NLO, >3	2,08	1,18-3,66	0,01
ECOG 0-1	0,69	0,32-1,47	0,34
Tümör Yerleşimi, sağ	3,45	1,76-6,74	$<0,001$
Histolojik Tip (Müsinöz)	1,22	0,60-2,46	0,57
PDW $\geq 16,5$	1,19	0,66-2,16	0,55
Perinöral İnvazyon Varlığı	2,01	0,62-6,54	0,24
Vasküler İnvazyon Varlığı	0,49	0,57-4,23	0,51
RAS (mutant)	1,45	0,80-2,61	0,21

HR: Hazard ratio **MPV:** Mean platelet volume **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group **PDW:** Platelet distribution width



Şekil 1. Nötrofil lenfosit oranının genel sağkalıma etki eğrisi



Şekil 2. MPV düzeyinin genel sağkalıma etki eğrisi

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. KKK'lı hastaların yaklaşık %35'inde tanı anında metastaz saptanmakta, evre 2 ve 3 hastaların yarısında hastalık süreci boyunca metastaz gelişmektedir(123). Tanı anında metastatik olan hastalar cerrahi şansını büyük oranda kaybetmekte ve tedavi seçenekleri azalmaktadır. Çalışmamızda hastaların %70.8'i tanı anında metastatik olup hastaların %57.3'ünün cerrahi operasyon geçirdiği belirlendi. Bu nedenle hastaların erken tanısı ve tedavisi için her geçen gün kolorektal kanserlerin prognozunu, tedavi yanıtını etkileyen yeni prediktif faktörler, yeni tedavi şemaları ortaya konmaktadır.

ECOG performans skoru hastanın kemoterapiyi tolere etme yeteneğini ve prognozu değerlendirmede faydalıdır. Hastanın yaşına bakılmaksızın, performans skoru düşük olan hastaların (örn. ECOG ≥ 2) genellikle kemoterapi toleransı kötüdür ve daha kısa genel sağkalım süresine sahiptir(124). Biz de çalışmamızda ECOG performans skoru 2 olan metastatik KKK'lı hastalarda ECOG 0-1 olanlara göre GSK'nın istatistiksel olarak anlamlı daha kısa olduğunu tespit ettik. (p:0,002)

Perinöral invazyon (PNI), tümörün sinir yapılarına invazyonu ve sinir kılıfları boyunca yayılması ile karakterize patolojik bir süreçtir(125). Liebig ve arkadaşları 249 kolorektal kanser hastasında PNI varlığının GSK ve PSK'ı azaltan bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirlemiştir(126). Bizim çalışmamızda da PNI varlığının PSK'yı istatistiksel olarak anlamlı azalttığını tespit ettik. (p:0,03) Çalışmamızda genel sağkalım PNI olan hastalarda daha az olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.

İnflamatuvar mikroçevrenin kanser gelişimi ve ilerlemesinde, anjiyogeneze, metastastazda ve sistemik tedavilere karşı tümör direncinde kritik bir role sahip olduğu bilinmektedir(127). Sistemik inflamasyonu yansıttığı düşünülen NLO artışı protümöral inflamasyonun göstergesi olup birçok kanser türünde kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir(128-130).

KRK tanılı hastalarda en yaygın kullanılan prognostik tümör belirteci CEA'dır(131, 132). Li ve arkadaşları meta analiz çalışmasında NLO artışının yüksek CEA düzeyleri ile ilişkili olduğunu belirlemiştir(102). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak NLO >3 olmasının yüksek CEA (>10) düzeyi ile ilişkili olduğunu istatistiksel anlamlı olarak belirledik. (p< 0,001)

KRK'lı hastalarda prognozun tümörün histoloji tipi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda müsinöz tip KRK hastalarında, adenokanser hastalarına göre prognoz daha kötü olduğu saptanmıştır(133). Bizim çalışmamızda müsinöz tip KRK hastalarında NLO istatistiksel anlamlı olarak medyan değerinin altında (< 3) olduğunu bulduk. (p:0,01). Bu durumu çalışmamızın retrospektif olması ve uygulanan tedavilerin heterojen olmasından kaynaklanabileceği gibi müsinöz tümörlerin adeno karsinomlardan daha farklı bir biyoloji ve mikroçevreye sahip olmasından da kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

KRK'da kötü prognostik faktör olduğu bilinen RAS mutasyonları prognozu kötü olan NLO 3 ün üzerinde olan hastalarda daha fazla idi. Bu bulguda NLO oranının kötü prognozu tespit etmede faydalı bir belirteç olacağını düşündürmektedir.

Wenzhuo He ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 243 metastatik kolon kanser tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiş ve NLO>3 olan hastalarda GSK 15.87 ay (2.53–70.47), NLO ≤3 olanlarda GSK 25.20 ay (4.07–86.97) olarak saptanmıştır.(p<0,001) PSK NLO ≤3 olan hastalarda 6.67 ay (0.47–58.03) iken, NLO>3 olanlarda PSK 3.13 ay (0.47–35.80) saptanmıştır (p<0,001) Çalışmada NLO >3 olmasının PSK ve GSK'yı kısalttığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (134).

Chua ve arkadaşlarının evre 4 metastatik kolon kanseri tanısı almış 349 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada NLO ≤ 5 olan hastalarda PSK 8.0 ay (6.9–9.0) GSK 18.3 ay (16.2–20.4) bulunurken, NLO>5 olan hastalarda PSK 4.7 ay (4.1–5.3) GSK 10.0 ay (8.6–11.5) olarak bulunmuştur (103).

Literatürdeki çalışmalarda NLO için eşik değeri 2,5 ile 5 arasında değişse de yüksek NLO'nun kolorektal kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir(101, 103, 129). Çalışmamızda NLO için eşik değeri 3 olarak alınmış olup, NLO (≥3) yüksekliğinin genel

sağkalımı azaltan bağımsız bir risk faktörü olduğunu, dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olduğunu literatürle uyumlu olarak tespit ettik. (HR:2,08 p:0,01)

Trombositler kanser gelişiminde kilit rol oynayan kronik inflamasyonla ilişkili kan hücreleridir(135). Bu nedenle kolorektal kanser hastalarında trombosit indeks parametrelerinin (MPV PCT PDW trombosit sayısı) prognostik değeri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Literatürde parametrelerin eşik değerleri farklılık gösterdiğinden çalışmamızda medyan değerleri eşik değeri olarak aldık.

Trombosit indekslerinden en önemlisi olan MPV, inflamasyonu belirten bir parametre olarak kabul edilir ve trombosit aktivasyonunun erken tespiti için kullanılır(136). Son yıllardaki çalışmalar yüksek MPV düzeylerinin kolorektal kanserlerde kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(2, 122, 137). Çalışmamızda MPV yüksek olan hastaların, düşük olan hastalara göre hem GSK hem PSK'larının daha kısa olduğunu tespit ettik. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p:0,003 ve p:0,04) Ayrıca çalışmamızda MPV'nin genel sağkalımı predikte eden bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirledik.(HR:2,64 Güven Aralığı %95 1,46-4,76 p:0,001)

Kolorektal kanserli hastalarda yapılan çeşitli klinik çalışmalar, total trombosit sayısının prognostik önemini göstermiştir. Cravioto-Villanueva ve arkadaşları trombosit sayısının >350000 olmasının, Ishizuka ve arkadaşları trombosit sayısının >300000 olmasının kolorektal kanser hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur(119, 120). Ancak çalışmamızda trombosit sayısı yüksekliğinin (>328000) GSK'ya herhangi bir etkisini tespit etmedik.(p:0,69)

Son dönemde kolorektal kanserle ilgili yapılan çalışmalarda ortaya çıkan prognostik ve prediktif önemi olduğu düşünülen faktörlerden biri de tümör yerleşimidir.

Metastatik kolon kanseri tanısı almış hastalarda yapılan PROVETTA, AVF 2107g ve NO16966 çalışmalarında, sol kolon kanser yerleşimi sağ kolon kanserine göre daha üstün genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerlerine ulaşmıştır(138). 1268 hasta ile yapılan NO16966 faz 3 çalışmasında kemoterapi ± bevasizumab alan 3 ayrı grupta yapılan çalışmada medyan GSK sağ kolon tümörü olanlarda 18 ay, sol kolon tümörü olanlarda 23 ay olarak bulunmuş ve istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir. (p<0,001) Sağ kolon yerleşimli tümörü olan hastaların GSK'yı istatistiksel olarak anlamlı daha kısa olduğu ancak PSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir(138). Bizim çalışmamızda da sağ kolon kanserinde medyan GSK 8,6 ay, sol kolon kanserinde medyan GSK 19,3 ay olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (p:0,002) . Çalışmamızın randomize

kontrollü bir çalışma olmaması, hastaların tedavisi standardize edilmemiş retrospektif bir çalışma olması nedeniyle progresyonsuz sağkalım süreleri sağ kolon kanserlerinde daha kısa olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. (p:0,06) Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak sağ kolon yerleşiminin metastatik kolon kanserinde genel sağ kalımı kısaltan bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirledik. (HR:3,45 p < 0,001)

Bu çalışma kliniğimizin metastatik kolorektal kanser hastalarına ait tedavi sonuçlarını gözden geçirme, tedavi başarısını değerlendirme ve literatür ile karşılaştırma yapabilmesi açısından önemlidir. Bizim çalışmamızın pozitif yanları etik kurul izni ile yapılmış olması, tek merkezli yapılan bir çalışma olması, 7 yılı aşkın süre içerisinde merkezimize başvuran tüm hastaları içermiş olması, araştırılan parametrelerin hasta dosyalarından eksiksiz olarak aktarılmasıdır. Randomize kontrollü çalışma olmaması, retrospektif olarak dizayn edilmiş olması sebebiyle homojen hasta dağılımının sağlanamaması bu çalışmanın dezavantajlarıdır. Ancak seçilmemiş hasta grubu üzerine, kliniğimizde yatan ve polikliniğe başvurmuş hastalarda yapılmış bir çalışma olması sebebiyle gerçek yaşam verileri sunmaktadır.

Sonuç olarak yaygın ve ölümcül bir hastalık olan metastatik kolon kanserinde kronik inflamatuvar süreci yansıtan NLO, trombosit indeks parametrelerinden özellikle MPV'nin ve sağ kolon yerleşiminin hastalığın genel sağkalımını predikte eden bağımsız değişkenler olduğunu belirledik. Çalışmamız ile NLO ve MPV'nin uygun ve maliyet-etkin bir şekilde hastalığın takip ve tedavi sürecinde kullanılabilecek prognostik parametreler olabileceğini gösterdik. Elde edilen istatistiksel veriler ile de literatüre katkı sağlanacağını düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Retrospektif olarak 1 Ocak 2010 – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğine başvurmuş yada servisinde yatarak tedavi almış metastatik kolon kanseri tanısı almış tüm olgular arasından 171 adet hastanın klinik, demografik ve patolojik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmamızda şu sonuçlara ulaştık:

1. MPV yüksekliğinin metastatik KRK’da hem PSK hem GSK’yı düşüren kötü prognozla ilişkili bir parametre olduğunu tespit ettik.
2. Adenokarsinom histolojik tipinde, yüksek CEA düzeyi (>10) olan, RAS mutant hastalarda NLO > 3 olduğu görüldü.
3. NLO’nın, MPV’nin ve sağ kolon tümör yerleşiminin metastatik KRK hastalarında genel sağkalımı predikte eden bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirledik.
4. Metastatik kolon kanseri tanısı olan erkeklerde PSK’nın daha kısa olduğunu tespit ettik (p:0,03)
5. ECOG skoru 0-1 olan hastalarda GSK’nın ECOG 2 olan hastalara göre daha yüksek olduğunu belirledik (p:0,002)
6. PNI varlığının metastatik KRK’da kötü prognozla ilişkili PSK’yı düşüren bir patolojik süreç olduğunu bulduk (p:0,03)

ÖZET

Daha önce kolorektal kanserde genel sağkalımına etki edebilecek çeşitli faktörler tanımlanmıştır ancak bunların birkaçı prognostik belirteç olarak kabul edilir. Çalışmamızda nötrofil lenfosit oranı ve trombosit indeks parametrelerinin (trombosit sayısı, PCT, MPV, PDW) kolorektal kanserli hastalarda prognostik bir belirteç olma potansiyelini araştırdık.

Retrospektif olarak 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında tanı almış 171 metastatik kolorektal kanser tanılı hastanın klinik ve demografik verilerini inceledik. Literatürde belirlenmiş herhangi bir eşik değeri olmadığından nötrofil lenfosit oranı ve trombosit indeks parametrelerinin her biri için medyan değeri eşik değeri olarak belirledik.

Çalışmamızda, Adenokarsinom histolojik tipinde, yüksek CEA düzeyi (>10) olan, RAS mutant hastalarda NLO'nun 3'ten büyük olduğu ve nötrofil lenfosit oranı 3'ten büyük olan hastalarda genel sağkalımın daha kısa olduğu bulundu. ($p: <0,001$) MPV 8,6'dan büyük olan hastalarda hem genel sağkalım hem progresyonsuz sağkalımın daha kısa olduğu belirlendi. ($p:0,003$ ve $p:0,04$) Ayrıca sağ kolon tümörü olan hastalarda genel sağkalımın daha kısa olduğu görüldü. ($p: 0,002$)

Çalışmamız nötrofil lenfosit oranı ve MPV seviyelerinin metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda güvenilir prognostik biyobelirteçler olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı, biyobelirteç

CLINICOPATHOLOGICAL AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AND THROMBOCYTE INDEX IN METASTATIC COLON CANCER PATIENTS

SUMMARY

Several factors have been identified that may have an impact on overall survival in colorectal cancer, but a few are considered to be prognostic markers. In this study, we investigated the potential of neutrophil lymphocyte ratio and platelet index parameters (platelet count, PCT, MPV, PDW) to be a prognostic marker in patients with colorectal cancer.

We retrospectively analyzed the clinical and demographic data of 171 patients with metastatic colorectal cancer diagnosed between January 1, 2010 and December 31, 2017. Since there is no threshold in the literature, we determined the median value for each of the neutrophil lymphocyte ratio and platelet index parameters as the threshold value. In our study, overall survival was reduced in patients with neutrophil / lymphocyte ratio ≥ 3 . (p: <0.001) Both overall survival and progression - free survival decreased in patients with MPV ≥ 8.6 . (p: 0,003 and p: 0,04) In addition, right colon placement decreased overall survival (p: 0,002).

In our study, Adeno carcinoma histological type, high CEA level (> 10), RAS mutant patients with NLO greater than 3 and neutrophil lymphocyte ratio was found to be shorter than the overall survival in patients. (p: <0.001) Both overall and progression-free survival

were shorter in patients with MPV greater than 8.6. (p: 0.003 and p: 0.04) In addition, overall survival was shorter in patients with right colon tumors (p: 0.002).

Our study showed that neutrophil lymphocyte ratio and MPV levels may be reliable prognostic biomarkers in patients with metastatic colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer, mean platelet volume, neutrophil lymphocyte ratio, biomarker



KAYNAKLAR

1. Seretis C, Youssef H, Chapman MJP. Hypercoagulation in colorectal cancer: what can platelet indices tell us? 2015;26(2):114-8.
2. Tuncel T, Ozgun A, Emirzeoglu L, Celik S, Bilgi O, Karagoz BJAPjocpA. Mean platelet volume as a prognostic marker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-combined chemotherapy. 2014;15(15):6421-3.
3. Tazzyman S, Lewis CE, Murdoch CJIjoep. Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis. 2009;90(3):222-31.
4. Huber C, Bobek N, Kuball J, Thaler S, Hoffarth S, Theobald M, et al. Inhibitors of apoptosis confer resistance to tumour suppression by adoptively transplanted cytotoxic T-lymphocytes in vitro and in vivo. 2005;12(4):317.
5. Maeda K, Shibutani M, Otani H, Nagahara H, Ikeya T, Iseki Y, et al. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer. 2015;7(8):111.
6. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJJTLO. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. 2014;15(11):e493-e503.
7. West NR, McCuaig S, Franchini F, Powrie FJNRI. Emerging cytokine networks in colorectal cancer. 2015;15(10):615.
8. Zou ZY, Liu HL, Ning N, Li SY, Du XH, Li RJOL. Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. 2016;11(3):2241-8.
9. Li Y, Jia H, Yu W, Xu Y, Li X, Li Q, et al. Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection. International journal of cancer. 2016;139(1):220-31.

10. Chen J-H, Zhai E-T, Yuan Y-J, Wu K-M, Xu J-B, Peng J-J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. 2017;23(34):6261.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69(1):7-34.
12. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA oncology. 2017;3(4):524-48.
13. Gültekin M, Boztaş GJSB, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye kanser istatistikleri. 2014;43.
14. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlander N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. Cancer. 2018;124(13):2785-800.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians. 2016;66(1):7-30.
16. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyre J, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. Mayo Clinic proceedings. 2014;89(2):216-24.
17. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, Limburg PJ, Cima RR, Bakken JL, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? Medicine. 2008;87(5):259-63.
18. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2029-43.e10.
19. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(10):1086-95.
20. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology. 1993;104(5):1535-49.
21. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. JAMA oncology. 2017;3(4):464-71.
22. Boursi B, Sella T, Liberman E, Shapira S, David M, Kazanov D, et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(17):3680-5.

23. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011;60(7):950-7.
24. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *Jama*. 2012;308(15):1555-65.
25. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *The New England journal of medicine*. 1992;326(10):658-62.
26. Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*. 2014;120(1):35-42.
27. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, Williams MS, Mitchell JA, Haug PJ, et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13(5):385-91.
28. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *The New England journal of medicine*. 1990;323(18):1228-33.
29. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet (London, England)*. 1990;336(8711):357-9.
30. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(9):993-8; quiz 53-4.
31. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, Li C, Srivastava D, Robison LL, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2552-8.
32. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(5):277-300.
33. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(3):739-50.
34. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *The New England journal of medicine*. 2005;352(20):2061-8.
35. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Boer R, Wilschut J, Winawer SJ, et al. Individualizing colonoscopy screening by sex and race. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70(1):96-108, .e1-24.

36. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E, Yasumoto K, Sata A, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2001;40(10):987-92.
37. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(11):3223-6.
38. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(5):1509-17.
39. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):794-8.
40. 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.
41. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine*. 2006;166(17):1871-7.
42. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 1995;6(2):164-79.
43. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Japanese journal of cancer research : Gann*. 1989;80(1):51-8.
44. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(7):620-5.
45. Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM, Campbell PT. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(1):53-9.
46. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *Jama*. 2005;293(2):172-82.
47. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(12):906-16.
48. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(23):2765-78.

49. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):388-95.
50. Zhu JZ, Wang YM, Zhou QY, Zhu KF, Yu CH, Li YM. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(4):325-37.
51. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*. 2001;121(3):542-7.
52. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zuber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010;116(3):544-73.
53. Freedman AN, Slatery ML, Ballard-Barbash R, Willis G, Cann BJ, Pee D, et al. Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(5):686-93.
54. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124(2):544-60.
55. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *The New England journal of medicine*. 2013;369(12):1095-105.
56. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zuber AG, Goodman M, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut*. 2018;67(2):291-8.
57. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *Southern medical journal*. 1991;84(5):575-8.
58. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(33):5313-27.
59. van der Schouw YT, Verbeek AL, Wobbes T, Segers MF, Thomas CM. Comparison of four serum tumour markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. *British journal of cancer*. 1992;66(1):148-54.
60. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PloS one*. 2014;9(8):e103910.
61. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual*: Springer; 2017.
62. Edge SBJS. *AJCC cancer staging manual*. 2010;7:97-100.

63. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer*. 2000;88(10):2228-38.
64. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3408-19.
65. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(10):2479-516.
66. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA oncology*. 2018;4(3):309-15.
67. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(35):4465-70.
68. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 5:v70-7.
69. Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, Robertson M, Leppert M, Slattery ML. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2000;9(11):1193-7.
70. Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, Nelson GD, Alberts SR, Sinicrope FA, et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(7).
71. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2017;60(10):999-1017.
72. Rodriguez-Bigas M. Overview of colon resection. Uptodate; 2017.
73. Chau I, Cunningham DJAoO. Adjuvant therapy in colon cancer—what, when and how? 2006;17(9):1347-59.
74. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(13):1177-88.

75. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, Haller DG, Gray R, Benedetti J, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(29):4569-74.
76. Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, Capanu M, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *Journal of surgical oncology*. 2016;113(5):477-84.
77. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(29):4575-80.
78. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. *Cancer*. 2009;115(4):752-9.
79. Cummings LC, Payes JD, Cooper GSJCIJotACS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. 2007;109(4):718-26.
80. Nanji S, Cleary S, Ryan P, Guindi M, Selvarajah S, Grieg P, et al. Up-front hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in favorable long-term survival. 2013;20(1):295-304.
81. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, Hofstetter W, Kim MP, Mehran RJ, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(6):1802-9.
82. Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, et al. Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *American journal of surgery*. 2011;202(4):419-26.
83. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002;124(5):1007-13.
84. Hompes D, D'Hoore A, Van Cutsem E, Fieuws S, Ceelen W, Peeters M, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin: a Belgian multicentre prospective phase II clinical study. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(7):2186-94.
85. Shibata D, Paty PB, Guillem JG, Wong WD, Cohen AM. Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. *Diseases of the colon and rectum*. 2002;45(6):795-801.
86. Wong JS, Tan GH, Teo MC. Management of para-aortic lymph node metastasis in colorectal patients: A systemic review. *Surgical oncology*. 2016;25(4):411-8.

87. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(11):1032-44.
88. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9138):1413-8.
89. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;357(20):2040-8.
90. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
91. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
92. Coussens LM, Werb ZJN. Inflammation and cancer. 2002;420(6917):860.
93. Eck M, Schmausser B, Scheller K, Brändlein S, Müller-Hermelink HJC, Immunology E. Pleiotropic effects of CXC chemokines in gastric carcinoma: differences in CXCL8 and CXCL1 expression between diffuse and intestinal types of gastric carcinoma. 2003;134(3):508-15.
94. Bellocq A, Antoine M, Flahault A, Philippe C, Crestani B, Bernaudin J-F, et al. Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. 1998;152(1):83.
95. Gregory AD, McGarry Houghton A. Tumor-Associated Neutrophils: New Targets for Cancer Therapy. 2011;71(7):2411-6.
96. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
97. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. 2001;102(1):5-14.
98. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*. 2005;91(3):181-4.
99. Huehnergath KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, Crane BA, Wilkinson CW, Lawler RL, et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. 2005;95(12):1492-5.
100. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HSJTAjoc. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. 2008;102(6):653-7.

101. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Noda E, Ohtani H, Nishiguchi Y, et al. A High Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Is Associated with Poor Survival in Patients with Colorectal Cancer. 2013;33(8):3291-4.
102. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. 2014;134(10):2403-13.
103. Chua W, Charles K, Baracos V, Clarke SJBjoc. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. 2011;104(8):1288.
104. He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. Medical oncology (Northwood, London, England). 2013;30(1):439.
105. Kilincalp S, Coban S, Akinci H, Hamamci M, Karaahmet F, Coskun Y, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP). 2015;24(4):328-33.
106. Halazun K, Aldoori A, Malik H, Al-Mukhtar A, Prasad K, Toogood G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. 2008;34(1):55-60.
107. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Current pharmaceutical design. 2011;17(1):47-58.
108. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. Blood reviews. 2015;29(3):153-62.
109. Ozturk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? European review for medical and pharmacological sciences. 2013;17(3):334-41.
110. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. Biochemia medica. 2016;26(2):178-93.
111. Zhang S, Cui YL, Diao MY, Chen DC, Lin ZF. Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients. Chinese medical journal. 2015;128(15):2012-8.
112. Sachdev R, Tiwari AK, Goel S, Raina V, Sethi M. Establishing biological reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution width) and their correlations among each other. Indian journal of pathology & microbiology. 2014;57(2):231-5.

113. Negash M, Tsegaye A, G/Medhin A. Diagnostic predictive value of platelet indices for discriminating hypo productive versus immune thrombocytopenia purpura in patients attending a tertiary care teaching hospital in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC hematology*. 2016;16:18-.
114. Al-Sweedan SA, Alhaj MJHo, therapy sc. The effect of low altitude on blood count parameters. 2012;5(3):158-61.
115. Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? 2012;23(6):447-54.
116. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Xanthoudaki M, Goula T, Froudarakis M, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of comorbidities. 2013;64(7):535-9.
117. Thachil J, editor *Platelets in inflammatory disorders: a pathophysiological and clinical perspective*. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2015: Thieme Medical Publishers.
118. Li J-Y, Li Y, Jiang Z, Wang R-T, Wang X-SJAPJCP. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer. 2014;15(23):10501-4.
119. Cravioto-Villanueva A, Luna-Perez P, Gutierrez-de la Barrera M, Martinez-Gómez H, Maffuz A, Rojas-Garcia P, et al. Thrombocytosis as a predictor of distant recurrence in patients with rectal cancer. 2012;43(4):305-11.
120. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota KJJoso. Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. 2012;106(7):887-91.
121. Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama JJWjos. Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. 2012;36(1):192-200.
122. Li N, Yu Z, Zhang X, Liu T, Sun Y-x, Wang R-t, et al. Elevated mean platelet volume predicts poor prognosis in colorectal cancer. 2017;7(1):10261.
123. Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, Smaro T, Kosmas C, Dokou A, et al. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. 2010;30(2):653-60.
124. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(14):1936-44.
125. Nair K, George T, El Beltagi AJJorcr. Perineural tumour spread from colon cancer, an unusual cause of trigeminal neuropathy-a case report. 2015;9(8):8.
126. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. 2009;27(31):5131.

127. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill FJN. Cancer-related inflammation. 2008;454(7203):436.
128. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. 2012;14(11):864-9.
129. Walsh S, Cook E, Goulder F, Justin T, Keeling NJJoso. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. 2005;91(3):181-4.
130. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. 2010;13(3):170-6.
131. Carriquiry LA, Piñeyro AJDotc, rectum. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer? 1999;42(7):921-9.
132. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AMJJotACoS. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. 1997;185(1):55-9.
133. Byrd JC, Bresalier RSJC, Reviews M. Mucins and mucin binding proteins in colorectal cancer. 2004;23(1-2):77-99.
134. He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. 2013;30(1):439.
135. Rickles FR, Levine M, Edwards RLJC, Reviews M. Hemostatic alterations in cancer patients. 1992;11(3-4):237-48.
136. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura SJLc. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. 2014;83(1):97-101.
137. Kilincalp S, Çoban Ş, Akinci H, Hamamcı M, Karaahmet F, Coşkun Y, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. 2015;24(4):328-33.
138. Loupakakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. 2015;107(3).



EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2018/202	
	PROTOKOL ADI	Metastatik Kolon Kanseri Hastalarında Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit İndekslerinin Klinikopatolojik ve Prognostik Önemi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Bülent ERDOĞAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 16/32		Tarih: 01.10.2018
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Bülent ERDOĞAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Abdulsamet KALKAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Özden İPÇİ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.