



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TIP FAKÜLTESİ
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ



Dr. Musa HALAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TIP FAKÜLTESİ
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**Neoadjuvan Kemoterapi Almış Rektum Kanserli Hastalarda Pan-İmmün-
İnflamasyon Değeri, Nötrofil-lenfosit ve Platelet-lenfosit Oranlarının Patolojik
Yanıtla İlişkisinin Değerlendirilmesi**

Dr. Musa HALAT

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Cem KARAALİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1 REKTUM ANATOMİSİ.....	13
2.1.1 Vasküler Yapılar ve Lenfatik Drenaj	15
2.1.2 Sinirler.....	15
2.1.3 Kaslar	15
2.2 REKTUM HİSTOLOJİSİ.....	16
2.3 REKTUM EMBRİYOLOJİSİ	16
2.4. KOLOREKTAL KANSER	17
2.4.1. Epidemiyoloji.....	17
2.4.2 Etiyoloji.....	19
2.4.3 Risk Faktörleri.....	20
2.4.4 Klinik Belirtiler	21
2.4.5. Tarama Yöntemleri	24
2.4.5.1 Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Önerisi (NCCN):	26
2.4.5.2 Ülkemizdeki Kolorektal Tarama Ulusal Programı :	26
2.4.6 Tanı	27
2.4.7 Evreleme	28
2.4.8 Patoloji	30
2.4.9 Rektum Kanseri Tedavisi.....	33
2.4.9.1 Cerrahi tedavinin prensipleri:.....	33
2.4.9.1.1 Lokal eksizyon:	33
2.4.9.1.2 Onkolojik rektal rezeksiyon:	34
2.4.9.2 Neoadjuvan tedavi:	35

2.4.9.3 Adjuvan tedavi:	35
2.4.9.4 Yeni yaklaşımlar:	36
2.5 SİSTEMİK İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ.....	36
2.5.1 Nörtofil – Lenfosit Oranı (NLR).....	36
2.5.2 Trombosit – Lenfosit Oranı (PLR).....	37
2.5.3 Monosit – Lenfosit Oranı (MLR).....	37
2.5.4 Panimmün İnflamasyon Değeri (PIV)	37
2.5.6 Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI).....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1 ÖRNEKLEM.....	39
3.2 HASTA SEÇİMİ	39
3.3 HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI	39
3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKÇA	55

ÖNSÖZ

Asistanlık sürecim boyunca eğitimime önemli katkıları olan, güvenli ve saygılı çalışma ortamı yaratan değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz Aydın'a ve Doç. Dr. Mehmet Üstün'e,

Tez çalışması planlama ve yazım süresince bana yol gösteren, bilgisinden ve bir hekim olarak oluşturdukları örneklerden sonuna kadar yararlandığım, sayın danışmanlarım Doç. Dr. Cem Karaali ve Op.Dr. Hüseyin Esin'e,

Asistanlık sürecinde eğitimime katkıları için Op. Dr. Ozan Barış Namdaroğlu, Op. Dr. Levent Uğurlu, Doç. Dr. Necdet Güler, Doç. Dr. Tayfun Kaya ve bütün uzman abi ablalarım,

Her zaman desteklerini hissettiğim, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım bütün asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde beraber çalışma fırsatı bulduğum bütün hemşire ve personellere,

Her koşulda sevgi ve desteklerini hissettiğim, üstümde büyük emekleri olan rahmetli babaannem Nuriye Halat'a, canım babam Himet Halat'a, canım annem Sevgi Halat'a, bitanecik ablam Hazal Halat'a ve yanımda olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim, hayat arkadaşım, canım eşim Minel Karaca Halat'a sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Musa HALAT

İzmir/2023

KISALTMALAR

LARC: İleri rektum kanseri

TME: Total Mezorektal Eksizyon

KRK: Kolorektal kanser

nKRT: Neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi

pCR: Patolojik tam yanıt

cCR: Klinik tam yanıt

NLR: Nötrofil-lenfosit oranı

PLR: Trombosit-lenfosit oranı

MLR: Monosit-lenfosit oranı

SIRI: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi

PIV: Pan-immün inflamasyon değeri

IMA: Alt mezenterik arter

FAP: Ailesel adenomatöz polipozu

HNPCC: Polipozis dışı kalıtsal kolorektal kanser

BT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Manyetik rezonans

PET: Pozitron emisyon tomografisi

DRE: Dijital rektal muayene

USG: Ultrasonografi

ÇKBE: Çift Kontrast Baryumlu Enema

BTK: Bilgisayarlı Tomografi ile Kolonografi

ERUS: Endoskopik rektal ultrason

TEM: Transanal endoskopik mikrocerrahi

UICC: Uluslararası Kansер Kontrolü Birliğı

PME: Kısmi mezorektal eksizyon

LAR: Low anterior rezeksiyon

APR: Abdominoperineal rezeksiyon

WHO: *World Health Organization (eng.org); “Dünya Sağlık Örgütü”(tr,çeviri)*

AJCC: Amerikan Kansер Ortak Komitesi

TNM: Tümör lenf nodu metastaz

NAK: Neoadjuvan kemoterapi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Rektum anatomisi.....	13
Şekil 2. Rektum etrafındaki fasya oluşumlarının yerleri	14
Şekil 3. Dünya çapında kanser tahmini vaka ve ölüm sayısı	18
Şekil 4. Adenom-karsinom sekansı.....	19
Şekil 5. Kolorektal kanser tanısında kullanılan algoritma	28
Şekil 6. Birleşik Devletleri ve Avrupa'da rektum kanserinin yönetim kavramları	33
Şekil 7. MLR için ROC Eğrisi.....	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) kolon ve rektum kanseri TNM evreleme sınıflandırması (8. baskı)	29
Tablo 2. Kolon ve rektum kanserinin evrelemesi	30
Tablo 3. Gastrointestinal epitelyal neoplazinin revize edilmiş Viyana sınıflaması ...	31
Tablo 4. Modifiye Ryan Skoru.....	40
Tablo 5. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	41-43
Tablo 6. Patolojik Yanıt Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması.....	44-45
Tablo 7. Patolojik Yanıt Göre Oran ve Index değerlerin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 8. Patolojik yanıt öngörmede MLR'nin performansının ROC Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi	46

ÖZET

Giriş ve Amaç: Lokal ileri rektum kanseri dünya genelinde sıklığı ve mortalitesi yüksek kanser grubundadır. Neoadjuvan tedavi ile patolojik yanıt arasındaki ilişkinin tanımlanmasının, ileriye dönük tedavi stratejilerinin değişiminde etkili olacağı öngörülmektedir. Biz de çalışmamızda prognostik inflamatuvar belirteçlerin neoadjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanserli hastalarda patolojik yanıtı öngörmede etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif olarak kurgulanan çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2017 – Ocak 2023 tarihleri arasında rektum kanseri tanısıyla takipli neoadjuvan kemoterapi alan hastalar alınmıştır. Araştırmayla ilişkili bulunan hastalara ait cinsiyet, yaş, tedavi öncesi ve sonrası Kolorektal Kanser TNM kılavuzuna göre tümör evresi, tümör diferansiyasyonu, tümör histolojik tipi, ameliyat tipi, Modifiye Ryan Skoru, tedavi öncesi NLR, PLR, MLR, PIV ve SIRI prognostik belirteç değerleri kaydedildi. Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 29 istatistik paket programında değerlendirildi. Patolojik yanıtına göre NLR, PLR, MLR, PIV ve SIRI değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Patoloji yanıtına göre kategorik değişkenler Fisher-Freeman-Halton exact test, Fisher exact test ve Yates kıkare testi ile karşılaştırıldı. Fisher-Freeman-Halton exact test sonucunun önemli bulunması durumunda alt grup analizleri Bonferroni düzeltmeli iki oran Z testi ile yapıldı. MLR'nin patolojik yanıtı öngörmedeki performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada 28 kadın ve 53 erkek olmak üzere toplam 81 hasta yer almıştır. Hastaların yaşları 35-78 yıl aralığındadır ve yaş ortalaması 61,7'dir. Tüm hastaların histopatolojik tipi adenokarsinomdur. TNM sınıflandırmasına göre tedavi öncesi evre 2, evre 3, olan hasta oranı sırayla %37 ve %63 olarak bulunmuştur. Hastaların tamamı radyoterapi almıştır. Patolojik yanıt saptanan hasta sayısı 26'dır. Patolojik yanıt olan ve olmayan hastaların NLR, PLR, PIV ve SIRI değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. Patolojik yanıt izlenen hastaların MLR değerleri istatistiksel olarak düşüktür

Tartışma ve Sonuç: Tedavi öncesinde alınan hemogram parametrelerinden elde edilen PIV, NLR, PLR, SİRİ sistemik inflamatuvar yanıt indekslerinin patolojik yanıt etkisinin olmadığını saptadık. Düşük MLR'nin ise nKRT sonrası patolojik yanıt izlenen hastalarda anlamlı olduğu görüldü. Erken yaş ve tedavi öncesi düşük T evreleminin patolojik yanıtla ilişkili olduğu, Cinsiyet, ameliyat tipi, tümör diferansiasyonu ve tedavi öncesi N evresinin patolojik yanıtla ilişkisinin olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, neoadjuvan tedavi, patolojik yanıt, MLR, PIV



ABSTRACT

Introduction and aim: Locally advanced rectal cancer is a type of cancer with high mortality and mortality worldwide. It is anticipated that defining the relationship between neoadjuvant treatment and pathological response will be effective in changing prospective treatment strategies. In our study, we investigated the effect of prognostic inflammatory markers in predicting the pathological response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy.

Materials and Method: Patients who received follow-up neoadjuvant chemotherapy with a diagnosis of rectal cancer between January 2017 and January 2023 at the Health Sciences University Izmir Faculty of Medicine Tepecik Training and Research Hospital General Surgery Clinic were included in our retrospective study. Gender, age, pre- and post-treatment Colorectal Cancer tumor stage according to the TNM guide, tumor differentiation, tumor histological type, surgery type, Modified Ryan Score, pre-treatment NLR, PLR, MLR, PIV and SIRI prognostic marker values of the patients associated with the study were recorded. The data were evaluated in the IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 29 statistical package program. According to the pathological response, NLR, PLR, MLR, PIV and SIRI values were compared with the Mann-Whitney U test. Categorical variables according to pathological response were compared with Fisher-Freeman-Halton exact test, Fisher exact test and Yates chi-square test. If the Fisher-Freeman-Halton exact test result was found to be significant, subgroup analyzes were performed with the two-proportion Z test with Bonferroni correction. The performance of MLR in predicting pathological response was evaluated by ROC curve analysis.

Results: A total of 81 patients, 28 women and 53 men, were included in the study. The ages of the patients range from 35 to 78 years and the average age is 61.7. The histopathological type of all patients was adenocarcinoma. According to the TNM classification, the rate of patients with stage 2 and stage 3 before treatment was found to be 37% and 63%, respectively. All patients received radiotherapy. The number of patients with a pathological response is 26. The differences between NLR, PLR, PIV

and SIRI values of patients with and without pathological response are not statistically significant. MLR values of patients with pathological response are statistically low.

Discussion and Conclusion: We found that PIV, NLR, PLR, SIRI systemic inflammatory response indices obtained from hemogram parameters taken before treatment had no effect on the pathological response. Low MLR was found to be significant in patients with pathological response after nCRT. It was observed that early age and low T staging before treatment were associated with pathological response. Gender, surgery type, tumor differentiation and pre-treatment N stage had no relationship with pathological response.

Key words: Rectum cancer, neoadjuvant treatment, pathological response, MLR, PIV

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünyanın her ülkesinde önde gelen ölüm nedenidir ve yaşam beklentisinin artmasının önünde önemli bir engeldir. Kanserler arasında en sık üçüncü kanser olarak görülen kolorektal kanser, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. (1). Bunların %35 kadarını rektum kanseri oluşturur (2). İleri rektum kanseri (LARC) hastalarına yönelik standart klinik tedavi, neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisinin (nKRT), ardından total mezorektal eksizyon (TME) ve adjuvan kemoterapiyi içerir. Bu hastalarda nKRT'ye patolojik yanıt prognozla yüksek oranda ilişkilidir. Ancak nKRT'ye bireysel yanıt değişkendir. Primer tümörlerin çoğu nKRT'ye iyi yanıt verir ve hatta hastaların yaklaşık %20'sinde patolojik tam yanıt (pCR) gösterir; bu da olumlu bir prognoza işaret eder. Ayrıca, nKRT uygulanan hastaların önemli bir kısmında pCR gözlenmesi ve ameliyatın olumsuz etkileri (bağırsak, idrar ve cinsel işlev bozuklukları) göz önüne alındığında, "izle ve bekle" politikası da gelişmeye açık tedavi yöntemlerinden sayılmaktadır. Bununla birlikte, hastaların üçte biri kadarı nKRT'ye direnç göstermektedir ve bu hastalarda nKRT kullanımı, hastalığın ilerlemesi veya ameliyatın gecikmesi nedeniyle ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, nKRT'den fayda görecektir veya görmeyecek olan rektum kanseri hastalarının seçilerek hastaya yönelik optimal tedavinin sağlanmasına olanak tanıyan, hastaların nKRT'ye yanıtını erken zamanda öngören biyobelirteçlere kritik bir ihtiyaç vardır (3, 4).

Sistemik inflamatuvar yanıt; meme, kolorektal kanserler (KRK) prostat dahil olmak üzere birçok kanser türünün progresyonunda, tedaviye cevabında, sağkalım ve prognozunda rol oynar. Biriken kanıtlar, KRK'de sistematik inflamasyon ile radyoterapi ve kemoterapiye direnç arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Sistematik inflamatuvar yanıt, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve monosit-lenfosit oranı (MLR) da dahil olmak üzere hematolojik değişkenlerle gösterilebilir (5).

Bunlara ek olarak SIRI (sistemik inflamasyon yanıt indeksi) ve PIV (pan-immün inflamasyon değeri) gibi yeni kullanılan biyobelirteçlerin kanser prognozunda etkili olduğu öne sürülmüştür (6, 7).

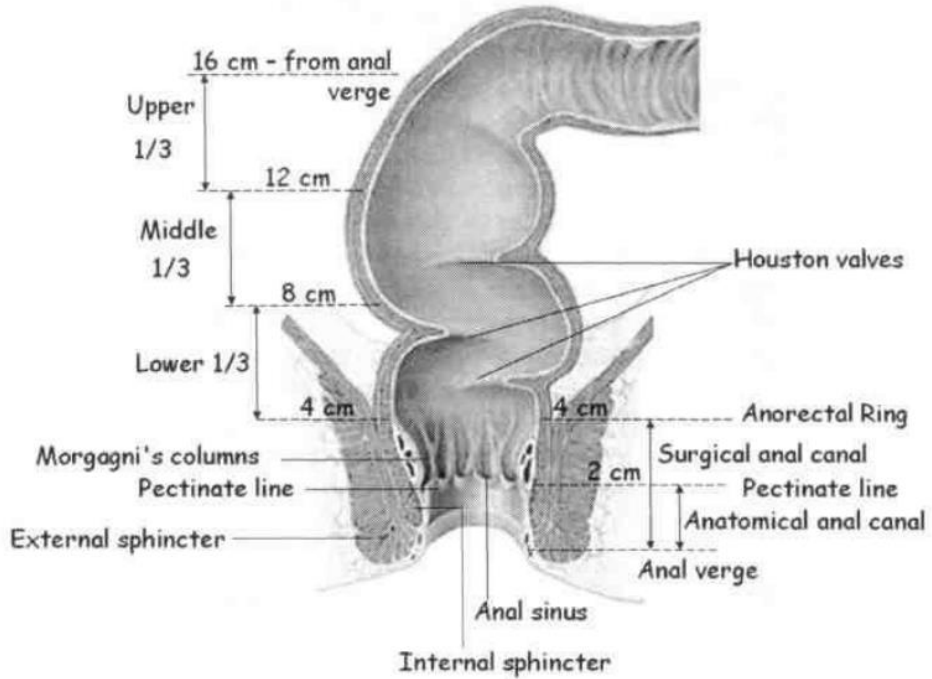
Biz de çalışmamızda literatürde güncel çalışma konularından olan prognostik inflamatuvar belirteçlerin neoadjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanserli hastalarda patolojik yanıtı öngörmede etkisini araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 REKTUM ANATOMİSİ

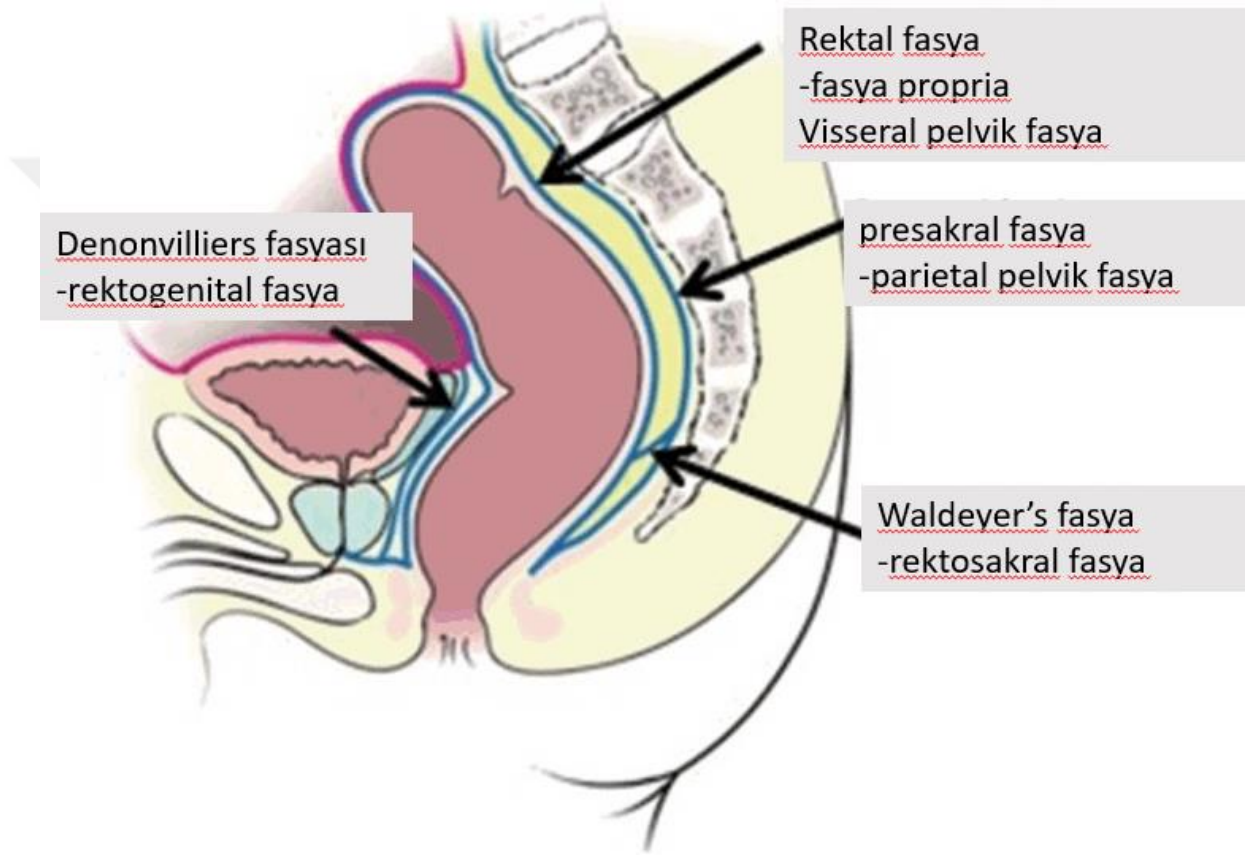
Cerrahlar ve anatomistler arasında fikir ayrılığı nedeniyle rektumun başlangıç yeri tartışmalıdır. Cerrahlar için rektum başlangıç yeri anorektal halka, anatomistler için ise dentat çizgidir. Rektum, proksimale doğru 12 ila 15 cm kadar devam eder (8). Rektumun üst sınırı operasyonel olarak sigmoid kolondaki tenia coli'nin yayıldığı ve belirsizleştiği yer olarak tanımlanır. Yönü iki ön-arka fleksura ile işaretlenir; rektum başlangıçta sakral fleksurada sakral kemiğin içbükey yapısını izler ve daha sonra anorektal fleksurada öne doğru bir dışbükeylikle devam eder (9,10). Rektumun son kısmı, pelvik diyaframa dayanır. Burda oluşturduğu genişlemiş yapıya ampulla denir. Rektumun anal kanala geçtiği yer, levator ani kas hizasıdır. (9). Rektum, 3 parçadan oluşur: alt rektum, 0-6 cm; orta rektum, 7-11 cm; ve üst rektum, 12-15 cm. Rektumun lümenindeki submukozal kıvrımlara 'Houston Valfleri' adı verilir (8).



Şekil 1: Rektum anatomisi

Rektum gerçek bir mezenter tarafından asılı değildir. Periton, üst rektumu önden ve yanlardan sarar, orta rektumu sadece önden sarar. Alt rektumuda periton

yoktur fakat alt rektumu fasya propria sarar. Bu fasya yanlarda belirginleşerek ve lateral rektal sapları meydana getirir. Rektum posteriorda waldayer fasyası yoluyla sakral kemiğe(S4) tutunur. Erkeklerde rektum mesane arasındaki peritoneal çıkmaza rektovezikal boşluk denir. Kadınlarda rektum serviks arasındaki boşluk douglas boşluğu (rektouterin boşluk) olarak adlandırılır (9).



Şekil 2: Rektum etrafındaki fasya oluşumlarının yerleri gösterilmiştir. Mezurektumu saran fasya olan rektal fasya, visseral endopelvik fasya olarak da adlandırılır. Sakrumu saran presakral fasyaya parietal endopelvik fasya da denir. Rektum ile seminal vezüküllerin arasında kalan, yoğunlaşmış bir zar tabakası olan Denonvilliers fasyası rektogenital fasya olarak da isimlendirilir. Walderyer fasyası, rektal fasyanın arka kısmı ile S3 ve S4 hizasındaki presakral fasya arasında yoğun bir bağ dokusu tabakasıdır (8).

2.1.1 Vasküler Yapılar ve Lenfatik Drenaj

Aorta abdominalisin dallanamdan önce verdiği en distal dalı olan alt mezenterik arter (IMA), devam ederek superior rektal (hemoroidal) arter olarak sonlanır. Superior rektal arter rektumla birlikte anal kanalın üst üçte birlik kısmını besler. Orta rektal arter internal iliak damardan dallanır ve distal rektum ile anal kanalın proksimalini besler. İnferior rektal arter pudental arterden dallanır. İnferior ve superior hemoroidal arterler arasındaki kollateraller sayesinde rektal iskemi insidansı düşüktür (9, 11).

Rektumun venöz yapıları, arterlere eşlik eder. Rektumdan gelen kanın önemli kısmı, alt mezenterik damar aracılığıyla, portal sistemle birleşen superior rektal vene drene olur. Rektumun ve anal kanalın distal kısmından gelen kan pudental ven yoluyla internal iliak damarlara akar (9, 10).

Rektumun lenfatik drenajı venler gibi arteriyel damarları izler. Rektal lenfatik drenaj, superior rektal lenfatiklere ve retroperitoneal alt mezenterik lenf yollarına olur. Dentat çizgi altındaki lenfatikler inguinal lenf kanallarına boşalır (9, 10).

2.1.2 Sinirler

Rektum, inervasyonu sempatik ve parasempatik liflerden olur. Sempatik innervasyon L1'den L2'ye doğru uzanan lomber splanknik sinirlerden sağlanır. Preganglionik sempatik lifler IMA'yı takip ederek sol kolonla birlikte rektumu innerve eder. Daha sonra birleşip preaortik ve superior hipogastrik pleksusları meydana getirirler. bu pleksuslardan köken alan sinir lifleri rektuma lateralinden girerek rektumun sempatik innervasyonunu sağlar. Parasempatik innervasyon ise sakral bölgeden kaynaklanır ve öne devam ederek pelvik pleksusu meydana getiren sempatik liflere dahil olur. Postganglionik parasempatik ve sempatik lifler daha sonra alt mezenterik pleksus yoluyla rektuma yayılır. Rektal gerilim hissi parasempatik sistem aracılığıyla S2, S3 ve S4'e taşınır (9, 11).

2.1.3 Kaslar

Rektum, dışkılama ve idrarını tutma sürecine de yardımcı olan pelvik taban kasları tarafından desteklenir. Pelvik taban kaslarının çoğunu levator ani meydana getirir; bunlar iliococcygeus, pubococcygeus ve puborektalis kasıdır (9).

2.2 REKTUM HİSTOLOJİSİ

Rektum dört ayrı katmandan oluşur; mukoza, submukoza, muskularis propria ve serozadır. Mukozal tabaka da kendi içinde 3 bölüme ayrılır. İlk bölüm, birbirine paralel uzanan ve dallanmayan düz tübüllerden oluşan kolumnar epitelden oluşur. Tübül yüzeyi basit sütunlu hücrelerle kaplıdır. Tübüllerin yanlarında esas olarak mukus salgılayan goblet hücreleri bulunur. Nöroendokrin hücreleri, tübüllerin tabanında bulunur. Bazal membranın lamina densası epitel tabakasını bağ dokusundan ayırır. Mukozanın ikinci bölümü, kılcacık damarları, inflamatuvar hücreleri ve lenfoid folikülleri içeren bağ dokusu stromasını içeren lamina propriadır. Mukozanın üçüncü bölümü düz kaslardan oluşan muskularis mukozadır. Submukoza rektumun bir sonraki tabakasıdır ve vasküler yapılar, lenfatikler ve Meissner pleksus dahil olmak üzere, kollajen ve elastin fibriller içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Bu katman anastomoz için güç sağlar. Muskularis propria, hem dairesel hem de uzunlamasına liflerden oluşan kas tabakasıdır. Uzunlamasına kas lifleri tenia colilerin oluşumunu sağlar. Dairesel kaslar çekumdan anal kanala kadar devam eder ve anal kanalda sıkılığını arttırarak iç sfinkterin oluşumunu sağlar. Auerbach sinir ağı iki kas tabakası arasında bulunur. Miyelinsiz postganglionik lifler kasın içinden geçerek submukozal tabaka ile iletişim kurar. Son katman, rektumun en dış tabakası olan alt rektumda bulunmayan seroza veya visseral peritondur (12).

2.3 REKTUM EMBRİYOLOJİSİ

Gestasyonun 4. Haftasında embriyonik gastrointestinal kanal oluşmaya başlar. Primitif bağırsak endodermden oluşur. Primitif bağırsak embriyonun sefalik ve kaudal kısımlarında *önbarsak (foregut)* ve *sonbarsak (hindgut)* isimleri ile kör sonlanan bir tüp oluşturur. Bu tüpün orta kısmı, *ortabarsak (midgut)* ise, *vitelin kanal* vasıtasıyla yolk kesesiyle ilişkisini geçici bir süre daha sürdürür. Primitif bağırsak gelişimi 4 başlıkta incelenir: (a) orofaringeal membranla solunum divertikülü arasında kalan önbarsak bölümü, (b) farinks kaudalinden karaciğer tomurcuğuna uzanan önbarsağın geri kalan parçası (c) karaciğer tomurcuğunun distalinden başlayan ve yetişkinde transvers kolunun 2/3 proksimal kesimini de içeren ortabarsak (d) transvers kolunun distal 1/3'ten kloakal membrana kadar uzanan sonbarsak. Gastrointestinal sistemin

lümenini kaplayan epitel hücreleri, hepatositler ve pankreasın ekzokrin ve endokrin hücreleri (parankim) endodermden gelişir. Bezlerin stroması (bağ dokusu), bağırsak duvarının kas ve bağ dokuları ve peritoneal bileşenleri ise visseral mezoderm kökenlidir (13).

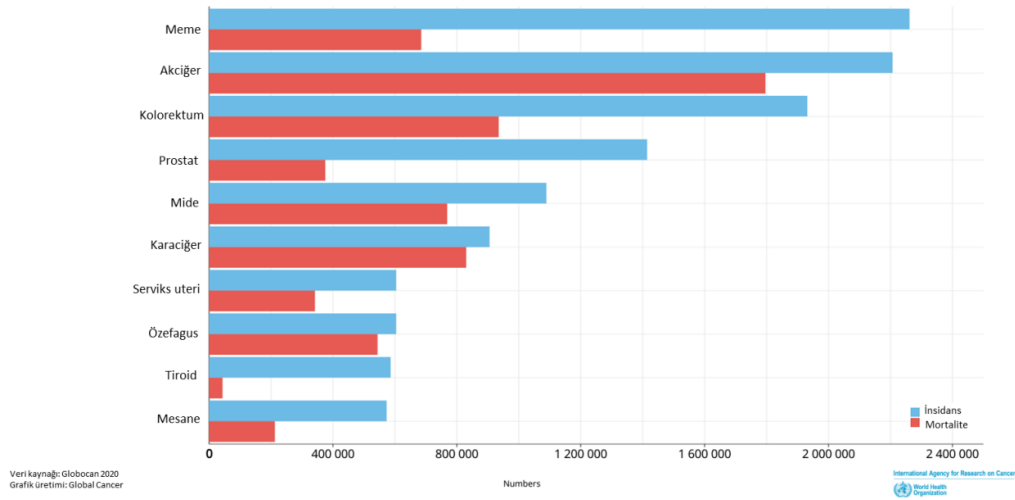
Son bağırsaktan, transverse kolonun distal 1/3' nden anal kanalın proksimal kısmına kadar olan bölüm gelişir. Sonbarsağın terminal parçası, primitif anorektal kanala; allantois de primitif ürogenital sinüse açılır. Kloakanın kendisi ventral sınırı ektoderm ile çevrili, içi ise endoderm ile döşeli bir boşluktur. Endoderm ve ektoderm sınırında kloakal membran vardır. Gestasyonun 7.haftasının sonunda kloakal membran yırtılır ve posteriorda son bağırsak için anal açıklık; anteriorda da ürogenital sinüs için ventral bir açıklık oluşur (13).

Anal kanalın üst parçası ( st 2 / 3' ) sonbarsağın endoderminden, alt parçası da (alt 1 / 3' ) proktodeumun çevresindeki ektodermden gelişir. Ektoderm prolifer ve invajine olarak anal çukuru yapar. En sonunda kloakal membran (bu dönemde anal membran olarak adlandırılır) dejenere olmasıyla, anal kanalın üst ve alt parçaları birleşir. Anal kanalının ektoderm kökenli kaudal parçası inferior rektal arter ile kanlanır. Anal kanalın endoderm kökenli kranial parçası ise sonbarsağın arteri olan inferior mezenterik arterin dalı olan süperior rektal arter yoluyla beslenir. Anal kanalın endoderm ve ektoderm birleşim hattı pectinate line olarak belirlenmiştir ve bu hattın distalinde epitel silendirik yapısını kaybederek çok katlı yapısı epitele dönüşür (13).

2.4. KOLOREKTAL KANSER

2.4.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser insidansı ve ölüm oranları, dünya çapında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon KRK tanısı konulurken, 500.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir (14). Dünya Sağlık  rg t 'nün GLOBOCAN veri tabanına göre, dünya çapında KRK erkeklerde, en sık üçüncü, kadınlarda ise ikinci en sık tanı konulan kanser türüdür (15). Kolorektal kanserlerin insidansı ve mortalite oranı erkeklerde kadınlara oranla bariz yüksektir.



Şekil 3: Dünya çapında kanser tahmini vaka ve ölüm sayısı (15)

En yüksek insidans oranları Avustralya ve Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da, en düşük oranlar ise Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır (16). Bu coğrafi farklılık diyet, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı olabileceği gibi, gelişmiş ülkelerde görülme sıklığının az gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksek bulunmasının nedeni, taramaların gelişmiş ülkelere daha etkin yapılması nedeniyle tanı alan hasta sayısının fazla olması olabilir. Tarama ile erken tanı, tedaviye önemli katkı sağlayarak gelişmiş ülkelere ölüm oranının daha düşük bulunmasını sağlar (17).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama risk altındaki hastalarda yaşam boyu KKK insidansı yaklaşık yüzde 4'tür. KKK insidansı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık yüzde 33 daha yüksektir ve siyah ırkta beyaz ırka göre yaklaşık yüzde 20 daha yüksektir (18).

Avrupa Birliği'nde yılda 125000 hastaya rektum kanseri tanısı konmaktadır, yani toplam kolorektal kanser görülme sıklığının %35'i olup, yılda 100.000 nüfus başına 15-25 vakayı yansıtmaktadır. Ölüm oranı yılda 4-10/100.000 nüfustur. Tanı anında medyan yaş 70'tir (19).

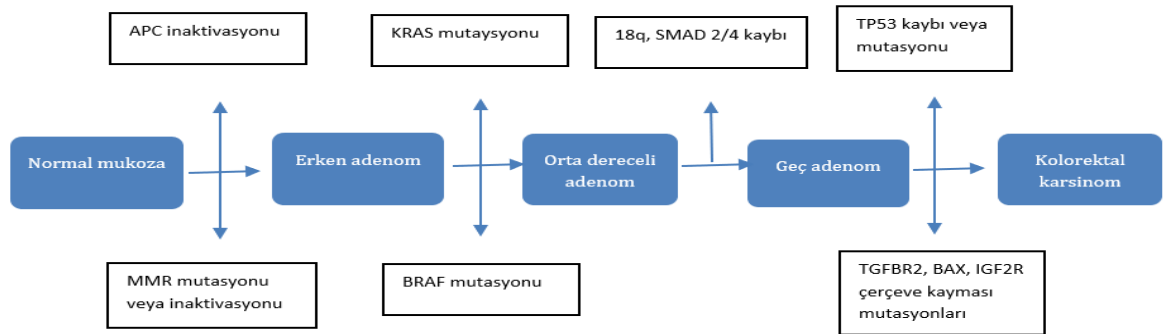
Türkiye'de 2010 yılı verileri itibarıyla KKK insidansı erkeklerde 20,7/100.000, kadınlarda 13,1/100.000 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre sahip olunan bu oranlar ile KKK erkeklerde dördüncü sırada, kadınlarda ise üçüncü sırada en yaygın görülen kanser türleri olarak belirlenmiştir. Kanser Önleme ve Taramaları Kısa Raporu 2014

verilerine göre, Türkiye’de 25 bin KRK hastası tespit edilmiştir ve bu kanserlerin üçte biri erken evredir (20).

2.4.2 Etiyoloji

Belirli genlerdeki mutasyonlar, diğer kanser türlerinde olduğu gibi kolorektal kanser oluşumuna yol açabilir. Bu mutasyonlar onkogenlerde, tümör baskılayıcı genlerde ve DNA onarım mekanizmalarıyla ilgili genlerde ortaya çıkabilir (21). Mutasyonun kökenine bağlı olarak kolorektal karsinomlar sporadik, kalıtsal ve ailesel olarak sınıflandırılabilir.

Hayat boyunca meydana gelen nokta mutasyonları kalıtsal sendromlarla alakalı değildir ve sadece tek tek hücreleri ve bu hücrelerin soyundan gelenleri etkiler. Nokta mutasyonlarından oluşan kanserlere sporadik kanserler denir ve tüm kolorektal kanserlerin %70’ini oluşturur. Mutasyonlar farklı genleri, hedefleyebildiği için sporadik kanserin moleküler patogenezi homojen değildir. Bununla birlikte, KRK vakalarının yaklaşık %70’i, bir adenom oluşumuyla başlayıp karsinom haliyle sonlanan, özel bir mutasyon serisini izler. İlk mutasyon, bir tümör baskılayıcı gen olan adenomatoz polipozis kolide (APC) meydana gelir ve polip olarak da adlandırılan kötü huylu olmayan adenomların oluşumunu tetikler. Bu adenomların yaklaşık %15’inin on yıl içerisinde karsinoma dönüşmesi beklenmektedir. Bu APC mutasyonunu KRAS , TP53 ve son olarak DCC'deki mutasyonlar takip etmektedir (21).



Şekil 4: Adenom-karsinom sekansı (22)

Kalıtsal kanserler tüm KRK vakalarının yalnızca %5'ini oluşturur. Bu kanserlere, mutasyona uğramış genin alellerinden birini etkileyen kalıtsal mutasyonlar neden olur; bu, diğer aleldeki bir nokta mutasyonunun, tümör hücresinin ve ardından karsinomun ortaya çıkmasını tetikleyeceği anlamına gelir. Kalıtsal kanserlerin daha doğru bir sınıflandırmasını yapabilmek için polipozisli ve polipsiz formlar olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Polipozis varyantı, asıl olarak kolonda birden çok pre-malign polip oluşumu ile karakterize olan ailesel adenomatöz polipozu (FAP) içermektedir. Buna karşılık, polipozis dışı kalıtsal kolorektal kanser (HNPCC), DNA onarım mekanizmalarındaki mutasyonlarla alakalıdır. HNPCC'nin temel nedeni, MSH2, MLH1, MLH6, PMS1 ve PMS2 gibi DNA onarım proteinlerini kodlayan alellerden birindeki kalıtsal mutasyonların sebep olduğu Lynch sendromudur. Lynch sendromu, tüm kolorektal kanser vakalarının %2-3'ünde bulunabilir ve bundan dolayı HNPCC grubunda en sık görülen sendromdur. Ailesel kolorektal kanser tüm vakaların yaklaşık %25'ini oluşturur ve ayrıca kalıtsal mutasyonlardan meydana gelir, fakat bunlar başka bir kalıtsal kanser varyantına dahil edilemediklerinden kendi başına kalıtsal kanserler olarak sınıflandırılmazlar (23).

2.4.3 Risk Faktörleri

İleri yaş risk faktörlerinin en önemlisidir. KRK 50 yaş sonrasında önemli ölçüde artar; yeni vakaların %90'ı ve KRK ile ilişkili ölümlerin %94'ü ≥ 50 yaş grubunda meydana gelir. Ortalama risk grubundaki ≥ 50 yaşındaki kişilerin taranması ve daha yüksek risk altındaki kişilerin yakından izlenmesi, KRK'nin önlenmesi ve erken teşhisi için en iyi fırsatı sağlar. Taramaya 50 yaş öncesinde başlanması önerilen yüksek risk tanımına uyan bireyler ise; kişisel veya ailesel KRK geçmişi, adenomatöz polipler, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kalıtsal KRK sendromları mevcut kişilerdir (19, 24).

Genetik ve çevresel faktörler KRK'nin riskini arttırmaktadır (18). Riski en çok arttıran genetik faktörler olsa da, KRK'lerin çoğu familial kanserden çok sporadik vakalardan oluşur (40). Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli (FAP) ve Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) familial kolon kanserleri içinde en sık teşhis edilenler olmalarına rağmen, bunlar KRK vakalarının % 5'ten daha küçük kısmını oluşturur (25).

Ailede ailesel kolon kanseri öyküsü, ailede veya kişide adenom veya KRK tanısı olması, kişide inflamatuvar bağırsak hastalığı olması tarama önerilerini değiştirebilen risk faktörlerindendir (26).

Bazı çevresel faktörler ve yaşam tarzı tiplerinin KRK gelişimi ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Bunlar kesin kanıt içermediğinden tarama programını etkileyecek risk faktörü olarak kullanılmamaktadır (26).

Diyet ile ilgili, lifli gıdalar, yeşil yapraklı sebzeler, folat ve kalsiyum alımının KRK gelişimine karşı koruyucu olduğu, aşırı kırmızı veya işlenmiş et tüketiminin ise büyük olasılıkla riski arttırdığı düşünülmektedir. Sigara, orta veya ağır alkol kullanımı riski artırır. Çoğu çalışmada DM'nin KRK'de artmış riskle ilişkili olduğunu göstermektedir. Obezitenin KRK gelişme riskini 1,5 kat artırdığı ortaya konulmuştur (21). Kardiyovasküler hastalıklar da yapılan çalışmalarda KRK için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (23). Bazı kaynaklarda NSAİ kullanımının KRK riskini düşürdüğü bildirilmiştir. (19).

2.4.4 Klinik Belirtiler

Hastalar üç klinik şekilde KRK tanısı alabilir:

- Şüpheli semptom veya belirtileri olan hastalarda poliklinik tetkiklerinde
- Rutin taramayla saptanan asemptomatik bireyler
- Bağırsak tıkanıklığı, perforasyon veya nadiren akut gastrointestinal kanama ile acil başvurusunda

Erken evre kolon kanseri hastalarının büyük çoğunluğunda herhangi bir belirti görülmez ve bu hastalara tarama sonucunda tanı konulur. KRK taramasının yaygınlaşan kullanımı daha fazla vakanın asemptomatik aşamada teşhis edilmesini sağlamasına rağmen, taramaların daha az kullanıldığı ülkelerde çoğu hasta hastalık semptomatik olduktan sonra teşhis edilmektedir. KRK semptomları tipik olarak tümörün lümen veya komşu yapılara doğru büyümesine bağlı oluşur ve sonuç olarak semptomların varlığı genellikle ilerlemiş KRK'yi yansıtır (27, 28).

Lokal tümörden kaynaklanan semptomlar: Kolorektal kanserle alakalı tipik semptomlar arasında, hematokezya ya da melena, karın ağrısı, farklı durumlarla izah edilemeyen demir eksikliği anemisi ve dışkılama alışkanlıklarında farklılık bulunur (29). Daha az yaygın görülen semptomlar arasında karın şişliği, mide bulantısı ve

kusma yer alır ve bunlar obstrüksiyonun göstergesi olabilir. 22 yıllık bir süre boyunca pratisyen hekimler tarafından ayaktan kolorektal cerrahi kliniğine sevk edilen 29.000'den fazla hastadan oluşan retrospektif bir kohortta, sonunda KRK tanısı konan 1626 hastada en sık görülen semptomlar arasında (30) :

- En sık görülen semptom olan bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik (yüzde 74)
- En sık görülen semptom kombinasyonu olan bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik ile birlikte rektal kanama
- Rektal kitle (yüzde 24,5) veya batında kitle (yüzde 12,5)
- Demir eksikliği anemisi (yüzde 9,6)
- Tek semptom olarak karın ağrısı, en az görülen semptom (yüzde 3,8) olarak görülmüştür.

Güncel çalışmalarda asemptomatik anemi, dışkılama alışkanlıklarındaki farklılıktan daha sık görünmektedir. Örnek olarak, 2011 ve 2014 yılları arasında KRK tanısı konulan 388 ardışık hastadan oluşan bir seride tanısal kolonoskopiye gerektiren en sık görülen semptom ve bulguların bir derlemesinde aşağıdakiler not edilmiştir (27):

- Rektal kanama (yüzde 37)
- Karın ağrısı (yüzde 34)
- Anemi (yüzde 23)
- Altı hastada (yüzde 1,9) başka bir nedenden dolayı yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntüsünde tesadüfen kolonik hipermetabolik aktivite tespit edildi.
- Sadece dört kişiye (yüzde 1,3) dışkılama alışkanlıklarındaki farklılık sebebiyle tanı amaçlı kolonoskopi yapıldı.

Semptomatik hastalarda klinik bulgular, tümörün yeriyle ilgili değişiklikler gösterir:

- Dışkılama alışkanlıklarındaki farklılık, sol taraflı KRK'lerde sağ taraflı KRK'lerden daha sık izlenen, bir semptomdur. Gayta içeriği sağ kolonda sıvıdır ve lümen daha geniştir ve bundan dolayı KRK'lerin kolik ağrı dahil tıkanmaya bağlı semptomlarla alakalı olma ihtimali daha düşüktür.

- Hematokezya, sağ taraflı kolon kanserinden daha çok rektosigmoid tümörü düşündürür.
- Fark edilmeyen kan kaybından kaynaklanan demir eksikliği anemisi, sağ taraflı KRK'lerde daha yaygındır. Çekal ve çıkan kolon tümörleri, diğer kolonik bölgelerdeki tümörlere göre dört kat daha fazla ortalama günlük kan kaybına (yaklaşık 9 mL/gün) sahiptir.
- Kalın bağırsağın her yerinde luşan tümörlerde karın ağrısı görülebilir; kısmi obstruksiyon, peritoneal yayılımı veya peritonite neden olan bağırsak delinmesinden kaynaklanabilir.
- Rektal ağrı, dışkı kalibresinde bozulma ve tenesmus rektum kanserlerinde görülebilir.

Metastatik hastalık: Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kolorektal kanserli vakaların beşte birinde, hastane başvurusunda uzak metastaz vardı (18). KRK, lenfatik ve hematojen yayılımla birlikte, transperitoneal yollardan da metastaz yapabilir. En sık metastaz yaptığı, bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğerler ve peritondur. Hastalar bu metastaz yerlerinden kaynaklanan semptomlarla hastaneye başvurabilirler. Sağ üst kadranda ağrısı, distansiyon, erken doyma, supraklaviküler lenf nodu varlığı veya periumblikal nodüllerin varlığı sıklıkla ilerlemiş, metastatik hastalığı, düşündürür.

Bağırsak venleri portal vene drene oldukları için, hematojen yayılım sıklıkla karaciğere olur, bunu akciğerler, kemik ve beyin takip eder. Beyin metastazları son derece nadir olmasına rağmen, hastalar daha fazla sistemik tedavi aldığından ve metastatik kanser tanısından sonra birkaç yıl hayatta kaldıklarından hem kemik hem de beyin metastazlarında bir artış olmuştur (31). Distal rektumdan kaynaklanan kanserler, hematojen yolla karaciğerden önce akciğere metastaz yapabilir. Bunun sebebi alt rektal ven, alt vena kavaya drene olur.

Olağandışı sunumlar: KRK'nin çeşitli atipik sunumları vardır. Bunlar aşağıdakileri içerir:

- Mesane (pnömatüri ile sonuçlanan) veya ince bağırsak gibi komşu organlarda malign fistül oluşumuna neden olan lokal istila veya sınırlı bir perforasyon. Bu en çok çekal veya sigmoid karsinomlarda görülür; ikinci durumda, durum divertikülit taklit edebilir.

- Lokelize perforé kolon kanserine bağlı bilinmeyen ateş, karın içi, retroperitoneal, karın duvarı veya intrahepatik apseler

- KKK, özellikle safra kesesi ve böbrek olmak üzere diğer organların tetkik edilmesi amacıyla çekilen USG ve BT’de tespit edilen karaciğer metastazlarının primeri araştırılırken tanı konulabilir.

2.4.5. Tarama Yöntemleri

KKK taraması, özellikle son iki dekatta KKK insidans ve mortalitesinde azalmaya belirgin şekilde katkı sağlamıştır. Bu taramaların klinikteki önemi, kanser öncülü lezyonları kansere dönüşmeden ve erken evre kanseri seroza aşımı yapmadan yakalayarak kanser morbiditesini, mortalitesini ve aşırı tedavi maliyetini engellemesidir. Erken evre, lokalize hastalığı (Evre I ve II) olanların 5 yıllık sağkalım oranları %90'a yaklaşmaktadır. Metastatik KKK tanısı alan hastaların, sağkalım oranı %13,1'dir. Bu aşamada tedavi genellikle palyatif hale gelir ve tedaviye bağlı mali yük fazladır (24, 32).

KKK tarama önerisinde etkinlik, duyarlılık, yalancı pozitiflik, güvenilirlik, maliyet-etkinlik ve hastanın tercihi göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir, bunun yanında farklı derneklerin önerdiği farklı tarama rehberleri bulunmaktadır. Önemli olan ülkeler için en uygulanabilir tarama programı rehberinin seçilerek hayata geçirilmesidir.

Gaitada Gizli Kan (GGK) Testleri: Uygulaması kolay, maliyeti düşük olması avantajlarındanir. Dezavantajları ise kanama yapmayan poliplerin taranmasında yanlış negatif sonuçlar, ayrıca başka nedenlerle yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir (22). 2 farklı yöntem ile GGK taraması yapılabilir.

- **Guaiac Tabanlı GGK Testi:** Gaitadaki hemoglobin varlığı peroksidaz reaksiyonuyla ortaya çıkar (22). Tek bir test KKK taramasında yeterli olmayıp, her testte iki numunenin yer aldığı üç sıralı testle yapılmalıdır (33). Yanlış pozitifliğinin yüksek olup toplum tabanlı taramalarda yüksek ve gereksiz kolonoskopi ihtiyacı gerektirmesinden ötürü daha az sıklıkta kullanılır.
- **GGK Taramasında İmmünokimyasal Testler:** Sadece insan hemoglobini test diğer GGK testlerine göre daha pahalıdır, fakat yanlış pozitiflik oranı daha

az olduğu için daha az kolonoskopi gerektirmesinden dolayı maliyet etkinlikte diğerklerinin önüne geçmektedir (22).

Fekal DNA Testi: Ticari amaçlı satılan kitlerde, DNA paneli vardır. KRK ile ilişkili tüm genetik anormallikler DNA testine dahil edilemediği için yanlış negatiflikler görülebilir. Tek bir testin KRK için duyarlılığı % 62-100, yüksek derece adenom için % 27-82, özgüllüğü de % 82-100'dür. Dezavantajı pahalı olmasıdır. Tarama sıklığı net değildir, günümüzde beş yıl arayla test yapılmaktadır (22).

Çift Kontrast Baryumlu Enema (ÇKBE): Bu tetkikte bağırsak mukozası baryumla sıvanarak rektal kateterle kolona hava verilir ve floroskopi altında çoklu ardışık grafi çekilir. Tetkik öncesi bağırsak temizliği yapılmalıdır. Sıklıkla sedasyon gerektirmez (22). ÇKBE 1 cm'den büyük adenomların %50'sini ve tüm poliplerin % 39'unu tespit edebilmektedir. (34). Geriye dönük yapılan araştırmalar ÇKBE'nin KRK'nin % 15-22'sini tespit edemediğini göstermektedir (35). Anormal bulgu görüldüğünde kolonoskopieşliğinde doku tanısı veya eksizyon yapılmalıdır (22).

Sigmoidoskopi: 60 cm'lik fleksible sigmoidoskopi splenik fleksuraya ulaşabilmektedir. Sigmoidoskopide bulunan poliplerden sonra hastaya kolonoskopi yapıldığında, % 20 hastada ek neoplazmlar bulunabilmektedir. Sadece proksimalde tümörü olan vakalar sigmoidoskopi taramasında atlanabilmektedir. Hasta hazırlığı, kolonoskopi ve BT kolonografi için yapılanla kıyaslandığında daha kolaydır. İşlem sedasyon gerektirmeden yapılabilir. En önemli komplikasyon perforasyondur. Küçük adenomlar sigmoidoskopide alınabilir (22). Kısıtlılıkları ve nedeniyle taramada pek kullanılmamaktadır.

Kolonoskopi: Kolonoskopi, KRK taraması, için altın standart yöntemdir ve 50 yaş üstünde olan ortalama risk barındıran hasta grubunda 10 yıl arayla önerilir. Kolonoskopi ile hem malign hem de premalign lezyonlar tespit edebilir. Kolonoskopinin KRK'yi saptamadaki sensitivite %95 üzerindeyken ileri evre adenomları (≥ 10 mm çapında), tespit etmede olan duyarlılığı %88-98'dir. Vaka kontrol çalışmaları, kolonoskopi ile KRK insidansında %53-72 oranında düşme ve KRK'ye bağlı mortalitede %31 azalma olduğunu, göstermiştir. Kolonoskopinin en büyük avantajlarından biri, premalign ve küçük malign lezyonları tespit anında ortadan kaldırmasıdır. Bunun yanında tüm kolonu değerlendirebilir. Dezavantajları arasında, işlemin invazivliği, işlemten önce bağırsak temizliği, sedasyon ihtiyacı yer

alır. Özellikle polipektomi sonrası hastalarda,, kolonoskopi sırasında bağırsak perforasyonu ihtimali ve kolonoskopi sonrası hemoraji riski vardır. Bu dezavantajlar kolonoskopi taramasına hasta uyumun düşük olmasına neden olur (24).

Bilgisayarlı Tomografi ile Kolonografi (BTK): BTK’de çok sayıda ince kesit tomografi çekimleri kullanılarak iki ve üç boyutlu görüntüler sağlanır. Yanlış pozitifliğin önüne geçebilmek için hastalar kolonoskopideki gibi bağırsak temizliği yapmaktadır (22). Sedasyon ihtiyacı yoktur. BTK’deki uygulamalar içinde oral kontrast verilmesi, karbondioksitle bağırsağın açılması, multidedektör-ince kesitli BT tarayıcılar kullanılması, iki ve üç boyutlu polip araması yapılması sayılabilir. BTK uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

Kapsül Endoskopi: Kapsülün iki tarafına yerleştirilmiş iki ufak kamera ile yapılır. Bu kameralar kolonda seyrederken lümen içinde görüntü almaktadır. İşlem öncesi bağırsak hazırlığı yapılmalıdır. Herhangi bir bulgu durumunda biyopsi veya polip eksizyonu için kolonoskopi gerekmektedir . Yapılan çalışmalarda bu yöntemin 6 mm üstü polipler için duyarlılığı % 64, özgüllüğü % 84 bulunmuştur (22).

2.4.5.1 Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı Önerisi (NCCN):

Ulaşılabilir olma durumunda 10 yılda bir kolonoskopi veya yıllık GGK testi veya 5 yılda bir sigmoidoskopi $\pm$ yıllık GGK testi tarama olarak belirtilmiştir. ÇKBE’nin sadece kolonoskopi yapılamadığında ve BTK veya GGK ile tarama düşünülmediğinde yapılması önerilmiştir (35).

2.4.5.2 Ülkemizdeki Kolorektal Tarama Ulusal Programı :

Ülkemizin altyapısı ve olanakları göz önüne alındığında ideal yöntem tüm erkek ve kadınlarda 50 yaşında başlayacak ve 70 yaşında bitecek olan toplum tabanlı taramadır. İki yılda bir uygulanacak Gaitada Gizli Kan Testi (GGK) ve 10 yılda bir yapılacak kolonoskopi yöntemleri ile yapılacak olan taramadır. Gaitada Gizli Kan Testi; Poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanarak dışkıda hemoglobin varlığını gösterebilmeli ve testlerde kullanılan antijenler yalnızca insan hemoglobinine duyarlı olmalı, besinlerle alınabilecek hayvan kaynaklı hemoglobinlerle reaksiyon oluşturmamalı ve bu yolla yalancı pozitif sonuçlara neden olmamalıdır.

Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde normal popülasyonla aynı prosedürler 40 yaşından itibaren başlamak

şartıyla, birinci derece akrabalarında erken yaşta kolorektal kanser ortaya çıkan bireylerde ise akrabalarında kanserin çıkış yaşından 5 yıl önce tarama prosedürü başlamalıdır.

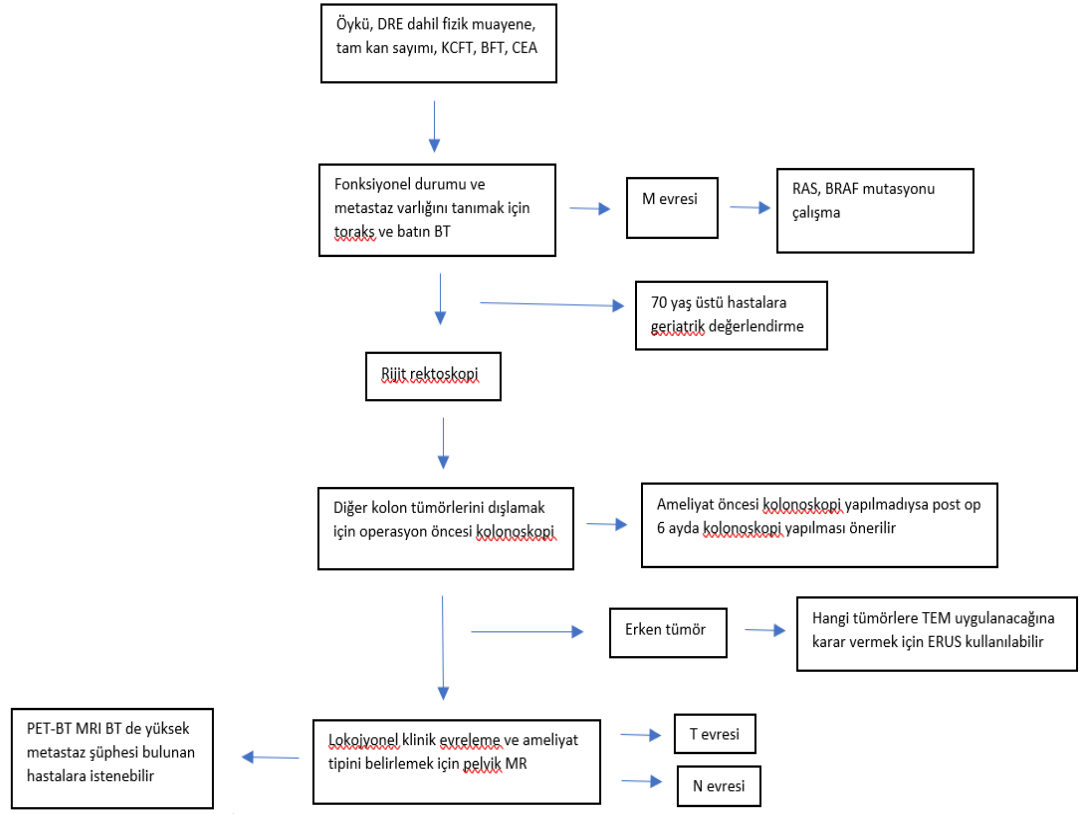
2.4.6 Tanı

Tıbbi öykü, ayrıntılı fizik muayene, hemogram, biyokimya, karsinoembriyonik antijen içeren kan tetkikleri, hastaya göre düzenlenmiş röntgen, BT, MR, USG görüntüleme tetkikleri ile tanı konur (19).

Erken evre tümörler (cT1-T2) için endoskopik rektal ultrason (ERUS) veya bütün evrelerdeki tümörler için rektal MR, preop tedavi ve ameliyatın tipini öngörmek için gereklidir (33, 36). Ameliyat öncesi tam kolonoskopi gereklidir. Tümör obstrüktif ise, diğer belirtileri dışlamak için sanal kolonoskopi veya baryum lavmanı da önerilir (yine de obstrüktif durum çözüldükten sonra tam kolonoskopi eklenmelidir) (19).

Nodal evreleme hem ERUS hem de MR kullanılsa bile yüzde yüz güvenilir değildir. Boyutun yanı sıra, şekli, düzensiz sınırı ve hipoekoik yapısı ek bilgi sağlar (19).

Histopatolojik inceleme proksimal, distal ve çevresel kenarları ve bölgesel lenf düğümlerini içeren cerrahi spesmeni içermelidir (en az 12 düğümün incelenmesi önerilir). Patohistolojik radyal cerrahi sınır durumu çok önemlidir. Ayrıca damar ve sinir invazyonu da değerlendirilmelidir (19).



Şekil 5: Kolorektal kanser tanısında kullanılan algoritma (2)

2.4.7 Evreleme

Evreleme ve risk değerlendirme Radyologlar, cerrahlar, radyasyon onkologları, tıbbi onkologlar ve patoloğlardan oluşan uzman ve özel bir multidisipliner ekip (MDT) ile yapılmalıdır (19).

Lokal durumu ve uzak organ tutulumunu değerlendirmek amacıyla ayrıntılı öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. Dijital rektal muayene (DRE), tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum karsinoembriyonik antijen (CEA) ve toraks ve batin bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılmalıdır. Rutin PET taraması önerilmemektedir (37, 38).

Endoskopik rektal ultrason (ERUS), erken evre tümörlerin tanısı ile eş zamanlı tedavisini de sağlayabilir. Transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) için elverişli T1 tümörler, tümörün mukoza veya submukoza ile sınırlı olup olmadığı öğrenilerek tercih edilebilir. ERUS, lokal ileri rektum kanserinde (LARC) aynı etkinliği sağlayamaz (39).

Pelvik manyetik rezonans görüntüleme, klinik evrelemeyi belirlemek için en güvenilir non-invaziv tetkiktir. MRG, ektramural vasküler invazyonu görerek, T alt evresini ve radyal cerrahi sınıra olan uzaklığı belirler. Bununla birlikte lokal nüks ve senkron/metakronik uzak metastaz risklerini de öngörebilir ve tedavi için ilgili preoperatif yönetimi ve ameliyatın kapsamını tanımlar. Histopatolog ve multidisipliner ekip tarafından kullanılan TNM evrelemesi güncel kılavuzlar yardımıyla oluşturulmalıdır (40).

T- Primer tümör	
TX	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	İn Situ karsinom: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
T1	Submukozaya invaze tümör
T2	Muskularis propriaya invaze tümör
T3	Tümör subserosaya veya peritoneal olmayan perikolik veya perirektal dokulara invaze olmuş
T4	Tümör doğrudan diğer organları veya yapıları invaze eder ve/veya visseral peritonu perforer eder
T4a	Tümör visseral peritonu perforer eder
T4b	Tümör doğrudan diğer organ veya yapıları invaze olmuş
N- Bölgesel lenf düğümleri	
NX	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1c	Subseroza, mezenter veya nonperitoneal perikolik veya perirektal dokularda bölgesel lenf nodu metastazı olmayan tümör depozitleri
N2	4 veya daha fazla sayıda bölgesel lenf nodu metastazı
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N2b	7 veya daha fazla sayıda bölgesel lenf nodu metastazı
M-Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın tek bir organa sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu)
M1b	Birden fazla organda metastaz
M1c	Diğer organ tutulumu olsun ya da olmasın peritonea metastaz

Tablo 1: Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) kolon ve rektum kanseri TNM evreleme sınıflandırması (8. baskı) (2)

Evre			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1, T2	N0	M0
Evre 2	T3, T4	N0	M0
Evre 2a	T3	N0	M0
Evre 2b	T4a	N0	M0
Evre 2c	T4b	N0	M0
Evre 3	Herhangi bir T	N1, N2	M0
Evre 3a	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Evre 3b	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Evre 3c	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
Evre 4a	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre 4b	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre 4c	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Tablo 2: Kolon ve rektum kanserinin evrelemesi (2).

Bazı meta-analizler ve popülasyon verileri, klinik nodal evrelemenin ERUS, CT ve MRI birlikte kullanılsa dahi kesin güvenilir olmadığını ortaya koymaktadır. Bu yayınlarda tümör ile mezorektal fasya arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, karar vermede lenf nodu tutulumundan daha önemli olduğu belirtilmiştir (37, 41)

PET-BT, ilk evreleme için rutin olarak önerilmez. Ancak karaciğer MR ve toraks, karın ve pelvisin kontrastlı BT'si ile birlikte, yüksek metastaz riskiyle ilişkili başvuru sırasındaki özellikleri değerlendirmek için kullanılabilir. Kemik taraması ve beyin görüntüleme yalnızca ilişkili semptomların olduğu durumlarda yapılmalıdır (37).

2.4.8 Patoloji

Kolorektal adenom, kolon ya da rektumda epitelyal neoplaziyi mutlak içeren bir lezyon şeklinde betimlenir. Adenomlar, düşük dereceli ve yüksek dereceli neoplazilerden oluşan iki katmanlı bir sistem ile Viyana sınıflandırmasına göre gruplandırılmıştır (34).

Kategori	Teşhis	Klinik yönetimi
1	Neoplazi için negatif	İsteğe bağlı takip
2	Neoplazi için süresiz	Takip etmek
3	Mukozal düşük dereceli neoplazi Düşük dereceli adenom Düşük dereceli displazi	Endoskopik rezeksiyon veya takip*
4	Mukozal yüksek dereceli neoplazi 4.1 Yüksek dereceli adenom/displazi 4.2 Non-invaziv karsinom (karsinoma in situ) 4.3 İnvaziv karsinom açısından şüpheli 4.4 İntramukozal karsinom	Endoskopik veya cerrahi lokal rezeksiyon*
5	Karsinomun submukozal istilası	Cerrahi rezeksiyon*

Tablo 3: Gastrointestinal epitelyal neoplazinin revize edilmiş Viyana sınıflaması

Lezyonun genel boyutuyla ilişkili olarak cerrahi rezeksiyon tipi tercihi yapılacaktır; radyolojik, endoskopik ya da ultrasonografik olarak değerlendirilen invazyon derinliği, hastanın yaşıyla ve ek hastalıklarıyla ve bu gibi genel etkenlerle ilişkilidir. Lokal rezeksiyon, sadece minimal submukozal invazyon olup lenfatik tutulum olmayan polipoid olmayan kolorektal iyi ve orta derece diferansiye karsinomlar için yeterli olmaktadır. Benzer biçimde, lenfatik ya da kan damarı invazyonu olmayıp fakat sapta/tabanda daha derin submukozal invazyon olan polipoid kolorektal karsinomlar için de tam lokal rezeksiyon tedavi açısından uygun görülür (42).

Bu derecelendirme sistemi ile biyopsilerin histopatolojisi ile rezeksiyon örnekleri arasındaki ilişkiyi geliştirerek endoskopik yöntemle belirlenen lezyonların yönetimini basitleştirmeyi hedeflemektedir (43). Alışılacağı gibi adenomlar tübüler, tübülo-villöz ya da villöz olmak üzere üç tipe ayrılır ve bu tipler arasındaki ayrım, sindirim sistemi tümörlerinin WHO sınıflandırmasında belirtilen “%20 kuralına” göre tübüler ve villöz bileşen yapıların nispi dağılımına bağlı olarak belirlenir. Bir adenomun tübülo-villöz adenom olarak kategorize edilmesi için öngörülen hacminin en az %20’sinin villöz olması ve villöz adenom diyebilmek için de %80’inin villöz olması gerekmektedir. Bunun dışındaki bütün lezyonlar tübüler şeklinde kategorize edilir. Endoskopik açıdan adenomlar polipoid, depresif ya da düz olabilirler. Kolorektal kanser riskinin depresif ve/veya düz lezyonlarla alakalı olarak artış göstermesi sebebiyle bunlar polipoid olmayan lezyonlar şeklinde rapor edilir (34).

Tarama programlarında ilerlemiş adenom ifadesinin yer edinmesi zamanla olgunlaşmıştır ve zaman zaman adenomları tedavi amaçlı sınıflandırmak için faydalanılmaktadır. Bu bağlamda ilerlemiş bir adenom, ≥ 10 mm olan veya yüksek dereceli mukozal neoplazi veya villöz bir bileşen içeren bir adenomdur (34).

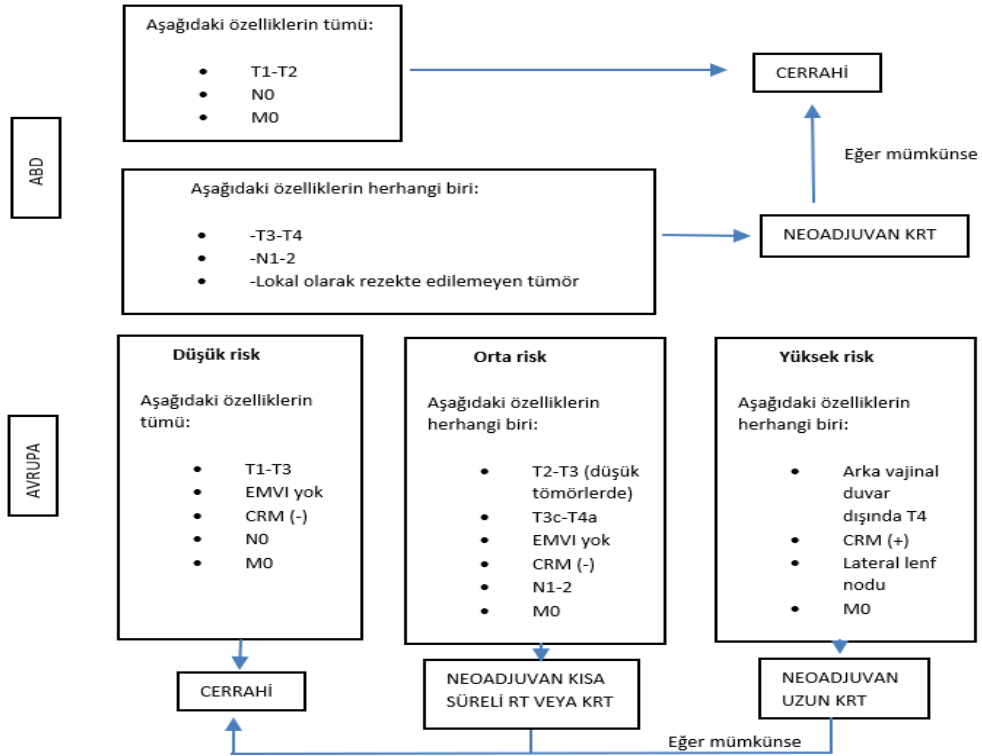
İntramukozal adenokarsinom, lamina proprianın stromasındaki neoplastik hücrelerin istilası ile karakterize edilir. Muskularis mukoza boyunca submukozaya yayılma submukozal adenokarsinomu karakterize eder. 'Erken' kolorektal kanser terimi hem intramukozal hem de submukozal adenokarsinomları içerir. Submukozanın ötesine uzanım "ileri" kanseri tanımlar. Eğer bir karsinom tamamen mukoza içinde bulunuyorsa, lenf nodu ve damar istilası riski sıfırdır; Kural olarak endoskopik rezeksiyon bu lezyonlarda uygun bir tedavidir. Submukozal invazyon varsa, endotelle döşeli vasküler alanlara yayılım, lenf nodu invazyonu veya uzak metastaz açısından önemli bir risk olarak kabul edilir. Submukozadaki invazyonun derinliği ve genişliği ile orantılı olarak risk artar. İnvazyon hafif olduğunda endoskopik tedavi uygun olabilir; invazyon derin olduğunda ameliyat gerekir. Endoskopik veya cerrahi tedavi arasındaki sınır tedaviden önce tahmin edilebilir, ancak doğrulanması, patoloğun spesmeninin tamamını incelemesi sırasında geriye dönük olarak yapılabilir (35).

Vakalarda esas olarak görülen adenokarsinomun ek özellik içermeyen tipine ilaveten, değişik morfolojilere sahip dokuz özgün alt tip daha bilinmektedir. Bu alt tipler müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, medüller karsinom, serrated adenokarsinom, mikropapiller adenokarsinom, adenom benzeri adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, sarkomatoid bileşenlere sahip karsinomlar ve farklılaşmamış karsinomları kapsar. Müsinöz karsinomlar için ($>50\%$ müsinöz farklılaşmayı barındıran olarak belirtilir) sınıflandırma günümüzde WHO 2010 sisteminde kast edildiği gibi mikrosatellit kararsızlığının olması veya olmamasına bağlı değildir. Taşlı yüzük hücreli karsinom için ($>50\%$ taşlı yüzük hücrelerini barındıran olarak belirtilir) sağ kolona yönelik bir seçenek ve kötü prognoz ifade edilmektedir. Medüller karsinom, tümörün ne kadarının katı olması gerektiğini tanımlamadan sadece mikrosatellit instabilitesinin yüksek ihtimaline dikkat çekerek, 'vesiküler çekirdek, belirgin nükleol ve bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya sahip, lenfositler ve nötrofilik granülositler tarafından belirgin infiltrasyon sergileyen malign hücre tabakaları' olarak tanımlanmıştır. Mikropapiller adenokarsinom, tümörün

%5'inden fazlasının mikropapiller bir mimari sergilediği (genellikle vasküler yapıyı taklit eden) kötü prognozlu bir alt tip olarak tanımlanır. 'Sarkomatoid bileşenli karsinom', yakın zamanda tanımlanan rabdoid morfolojiye sahip kolon tümörlerini ve SMARCB1 için nükleer immün boyama kaybını içerir. SWI/SNF ailesinin diğer üyelerinin kaybı veya birlikte aktivasyonu, diğer organlardakine benzer şekilde kötü prognozla ilişkili görülmüştür (44, 45).

2.4.9 Rektum Kanseri Tedavisi

Cerrahi rezeksiyon halen rektum kanserinin küratif tedavisi olarak kabul edilmektedir. Cerrahi teknik hastalığın lokasyonuna ve yaygınlığına göre değişiklik gösterebilir (17).



Şekil 6: Birleşik Devletleri ve Avrupa'da rektum kanserinin yönetim kavramları (17)

2.4.9.1 Cerrahi tedavinin prensipleri:

2.4.9.1.1 Lokal eksizyon:

Rektumun T1 karsinomunda lenf nodu metastazı olasılığı %10-20'dir. Düşük ve yüksek riskli durumlar arasında bir ayrım yapılır. Tümörün; T1 karsinom, G1/G2,

N0, çap <3 cm olması düşük riskli olduğunu gösterir. Bu kriterler karşılandığında lenf nodu metastazı olasılığı çok daha düşük olduğundan lokal eksizyon yapılabilir. Lokal eksizyon için R0 rezeksiyon ön şarttır. Genellikle R1 rezeksiyonu olan veya ek risk faktörleri bulunan hastalara onkolojik rezeksiyon önerilir (46).

2.4.9.1.2 Onkolojik rektal rezeksiyon:

Rektum kanserlerinde uygulanan küratif cerrahi yöntemlerinin tümü tümörün tamamını histolojik olarak negatif sınırlarla rezekte etmeyi içermelidir. Low anterior rezeksiyon (LAR) veya abdominoperineal rezeksiyon (APR) gibi transabdominal radikal rezeksiyonlar için embriyolojik planlara uygun total mezorektal eksizyon (TME) uygulanır. Küratif rezeksiyon sırasında mümkün olduğu kadar hastanın bağırsak devamlığının korunması gerekir (47). Onkolojik rektal rezeksiyon, primer malignitenin yanı sıra potansiyel olarak tutulmuş lenf düğümlerinin yeterli güvenlik sınırlarıyla çıkarılmasını içerir. Operasyonun kapsamını belirleyen önemli prensipler vardır:

- Potansiyel olarak tutulmuş lenf düğümlerinin çıkarılması, mezorektumun eksizyonunu içerir. Rektumun alt ve orta üçte birinde yer alan tümörler için mezorektum genellikle pelvik taban seviyesine kadar tamamen çıkarılır; buna total mezorektal eksizyon (TME) denir. Rektumun üst üçte birindeki tümörler için, rektumun tümörün 5 cm altına kadar çıkarıldığı kısmi mezorektal eksizyon (PME) gerçekleştirilebilir.
- Diseksiyon TME tabakası içinde, yani mezorektal ve presakral fasya arasında yapılmalıdır. Mezorektal fasya mezorektumu sarar, presakral fasya ise nöral ve venöz plexusları kaplar. Postoperatif disfonksiyon riskini en aza indirmek için otonom pelvik sinirlerin korunması önemlidir. TME'nin kalitesi daha sonra patoloji raporunda belgelenir; cerrahi numunenin bütünlüğü önemli bir prognostik faktördür.
- Onkolojik rezeksiyon açık cerrahi yoluyla veya gerekli tecrübenin mevcut olması durumunda minimal invaziv (laparoskopik) bir prosedürle gerçekleştirilebilir, çünkü iki ameliyat türü de verim sağlar benzer fonksiyonel ve onkolojik sonuçları vardır. Aynı şey robotik cerrahi için de geçerli görünmektedir. Ancak ilerlemiş T3 ve T4 karsinomları için, kontrollü

Çalışmalardan elde edilen ve minimal invaziv yaklaşımın faydasını belgeleyebilecek çalışmalar mevcut değildir.

- Sfinkter tutulmuşsa, sfinkterin çıkarılmasını da içeren bir rektal rezeksiyon, yani abdominoperineal rezeksiyon yapılmalıdır.
- Komşu organlar etkilenmişse, anblok rezeksiyon gereklidir.
- Bir TME gerçekleştirildiğinde, ameliyat sonrası anastomozun yetersizliği durumunda iyileşmeye olanak sağlamak için genellikle saptırıcı bir stoma oluşturulur. Ameliyat öncesinde stomanın açılması planlanan yer işaretlenmelidir (46-49).

2.4.9.2 Neoadjuvan tedavi:

Uygun tedavinin önemli bir belirleyicisi tümörün konumudur. Düşük riskli durumlarda T1 karsinomu lokal olarak eksize edilebilir. Üst üçte birlik kısımdaki rektal karsinomlar lokal nüks riskinde artış olmadığı sürece genellikle primer olarak rezeke edilir. Neoadjuvan tedavi yalnızca istisnai durumlarda veya klinik araştırma ortamında verilir (46).

Bunun aksine, rektumun orta ve alt üçte birindeki lokal ileri karsinomlar (cT3/4 ve/veya cN+) için neoadjuvan radyoterapi multimodal tedavinin temel unsurudur. Bu durumda radyoterapi, tek başına cerrahiye kıyasla lokorejyonel nüks oranını önemli ölçüde azaltır (50). Kısa süreli ışınlama veya uzun süreli kemotadyoterapi olarak uygulanabilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, özellikle ilerlemiş T4 tümörlerde, preoperatif görüntüleme ile belgelenen mezorektal fasyal tutulumda ve sfinkterin korunması gereken aşağı yerleşimli tümörlerde, ameliyattan önce tümörleri daha etkili bir şekilde küçültmek için kemotadyoterapi tercih edilir. Kemoradyoterapi, infüzyonel 5-florourasil ile veya onun oral ön ilacı olan kapesitabin ile daha kolay bir şekilde gerçekleştirilebilir. Klasik olarak ameliyat genellikle kemoradyoterapiden 6-8 hafta sonra yapılır (46-48).

2.4.9.3 Adjuvan tedavi:

Genel yaklaşım neoadjuvan tedavi ve cerrahi rezeksiyonun ardından tedaviye yanıt ne olursa olsun adjuvan kemoterapi verilmesi yönünde olmuştur (48).

2.4.9.4 Yeni yaklaşımlar:

Son yıllarda neoadjuvan tedaviye klinik tam yanıt (cCR) alınmışsa onkolojik rezeksiyonun yapılmadığı ve bunun yerine hastanın yakın takip edildiği ‘izle ve bekle’ stratejisi giderek daha fazla tartışılmaktadır. Bu strateji, neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen hastalarda %25–30 aralığındaki patolojik tam yanıt oranlarının görülmesi ile daha da önem kazanmıştır. Yani neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen hastaların yaklaşık üçte biri teorik olarak ‘izle ve bekle’ stratejisine uygun olabilir. Literatürdeki güncel çalışmalar ile neoadjuvan tedaviye yanıt veren hastalar erken belirlenebilirse, bu stratejinin rektum kanserinin tedavi protokolüne gireceği düşünülmektedir (48).

2.5 SİSTEMİK İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Prostat, meme ve kolorektal kanserlerin yanı sıra pek çok kanserin oluşumu ilerlemesi, tedaviye cevap ve prognozunda sistemik inflamatuvar yanıtın rolü vardır. Bazı çalışmalarda sistemik inflamasyona dayalı biyobelirteçlerin cerrahi ve uzun vadeli sonuçları öngörmede etkili olduğunu gösterilmiştir. Örneğin, sistemik inflamasyonun en yaygın göstergeleri olan nötrofil, trombosit ve monosit, çeşitli malignite türlerinde artan postoperatif komplikasyonlar, hastanede kalış süresinin uzaması ve kötü sağkalım sonuçları için güçlü göstergeler olarak rapor edilmiştir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI), pan immün inflamasyon değeri (PIV), monosit-lenfosit oranı (PLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) da içeren hematolojik göstergelerle sistemik inflamatuvar yanıt ortaya konulabilir. Farklı araştırmalar, rektum kanseri olan hastalarda onkolojik neticeler ve kemoradyoterapik cevaplar için hematolojik inflamatuvar belirteçlerin bu konuda proaktif olabileceğini göstermiştir (51, 52).

2.5.1 Nötrofil – Lenfosit Oranı (NLR)

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), enflamasyon ve prognozu öngörmede kullanılabilen bir belirteçtir. Mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranıdır. Doğuştan gelen vücuttaki bağışıklığın bir belirteci olarak faydalı olduğu öngörülür. Vücut stres altındayken, nötrofil sayısı artar ve lenfosit sayısı azalır. Böylece NLR daha hassas bir değişken olarak stresi gösterir. Demiyelizan ve immün aracılı nörolojik

hastalıklar ve solid tümör türlerinde prognozu öngörmeye etkileri araştırılmıştır(53-56).

Yüksek NLR, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte meme, akciğer KKK ve çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz ve azalmış sağkalımla ilişkilendirilmiştir. Bakteri kaynaklı enfeksiyonlarda NLR arttığı için enfeksiyonunun ciddiyetini öngörmeye ve antibiyotik seçiminde yardımcı olabilir. Bazı romatolojik hastalıklarda hastalığın aktivitesi ve verilen tedaviye yanıtı öngörmedeki etkisi araştırılmıştır (57, 58).

2.5.2 Trombosit – Lenfosit Oranı (PLR)

Trombosit-lenfosit oranı (PLR), enflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilen bir biyobelirteçtir. PLR kolay hesaplanır ama birçok durumdan etkilenebilir. Yapılan çalışmalarda PLR'nin inflamasyon, ateroskleroz ve trombosit aktivasyonunu gösterdiği bulunmuştur (59).

Kan numunesindeki trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle bulunur. Çeşitli kanser türleri de dahil farklı tıbbi alanlarda etkisi incelenmiştir.Yüksek MLR, kardiyovasküler olumsuz hadiselerle ilişkilendirilmiştir. MLR yüksekliğinin akciğer, kolorektal ve mide kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde prognozu ve sağkalımı değerlendirmede etkili olduğu bulunmuştur (60–62).

2.5.3 Monosit – Lenfosit Oranı (MLR)

Monosit/lenfosit oranı (MLR) vücuttaki enflamasyonu değerlendirmek için kullanılabilen biyobelirteçlerdendir. Monisit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle bulunmaktadır. Yüksek MLR, kardiyak hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Çeşitli kanser türlerinde artmış MLR seviyeleri kötü prognoz ve düşük sağkalım oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Romatolojik hastalıklarda hastalığın aktivitesi ve verilen tedaviye yanıtı öngörmedeki etkisi incelenmiştir (63-65).

2.5.4 Panimmün İnflamasyon Değeri (PIV)

Pan-immün inflamasyon değeri (PIV), kanser hastalarının prognozu için iyi bir prognostik değer gösteren yeni keşfedilmiş bir biyobelirteçtir. Panimmün inflamasyon

değeri (PIV) kapsamlı bir biyobelirteçtir. Formülle hesaplanmaktadır. Nötrofil sayısı $\times$ trombosit sayısı $\times$ monosit sayısı / lenfosit sayısı şeklinde hesaplanmaktadır. Çeşitli tıbbi alanlarda kullanılmaktadır. Yüksek PIV seviyelerine sahip hastaların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinin kısa olduğu bulunmuştur (66). Kolorektal kanserli hastalarda yüksektir. PIV, kanserlerde tedavi yanıtı değerlendirmek için potansiyel bir belirteç olarak da incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası PIV değerlerinin tedaviye yanıtını değerlendiren çalışmalar vardır (67, 68).

2.5.6 Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI)

Sistemik inflamasyon yanıt endeksi (SIRI), çeşitli hastalıkları olan hastalarda inflamasyonun değerlendirilmesinde araştırılan yeni bir biyobelirteçlerdendir. Bu biyobelirteçler; nötrofil, monosit ve lenfosit de katılarak periferik kan hücresi sayımları esas alınarak hesaplanmaktadır. SIRI, romatoid artrit, özofagogastrik bileşke adenokarsinomu ve kalp yetmezliği gibi farklı alanlarda incelenmektedir. Romatoid artritli (RA) hastalarda RA ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ve tümör gelişimini öngörmektedir (69–71). Yüksek SIRI, pankreas kanseri, gastrik adenokarsinom ve küratif rezeksiyon sonrası lokalize gastrik adenokarsinom gibi farklı kanser türlerinde daha kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek SIRI değerleri, artmış sistemik enflamasyon ve kanser hücrelerine karşı tehlikeye girmiş bir immün yanıtı göstermektedir (72, 73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÖRNEKLEM

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulununtarih ve karar numaralı onay alınmasından sonra hastane arşiv kayıt sisteminden hastalar retrospektif olarak tarandı.

3.2 HASTA SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği tarafından Ocak 2017 – Ocak 2023 tarihleri arasında rektum kanseri tanısıyla takipli neoadjuvan kemoterapi alan hastalar alınmıştır.

18 yaş altı, başka bir kanser bulunan, romatolojik ya da otoimmün hastalığı bulunan, antiinflamatuvar ya da immunsupresif tedavi gören, neoadjuvan kemoterapi (NAK) almamış olan, dosyasında eksik olan hastalar, takiplerine ulaşılamayan ya da takipten çıkmış hastalar, NAK sonrası opere edilmemiş hastalar çalışmadan dışlandı.

3.3 HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Hastanemizde kullanılan Probel Hastane Bilgi ve Yönetim Sistemi kullanılarak veriler retrospektif olarak taranıp dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan hastalar araştırmaya dahil edildi. Araştırmayla ilişkili bulunan hastalara ait cinsiyet, yaş, tedavi öncesi ve sonrası Kolorektal Kanser TNM kılavuzuna göre tümör evresi, tümör diferansiyasyonu, tümör histolojik tipi, ameliyat tipi, Modifiye Ryan Skoru, NAK başlanmasından 2 hafta önceki hemogram parametrelerinden nötrofil($\times 10^3/\text{ul}$), lenfosit($\times 10^3/\text{ul}$), trombosit($\times 10^3/\text{ul}$), monosit($\times 10^3/\text{ul}$) değerleri kaydedildi. Hematolojik biyobelirteçler;

- NLR, nötrofil($\times 10^3/\text{ul}$) /lenfosit($\times 10^3/\text{ul}$)
- PLR, trombosit($\times 10^3/\text{ul}$) /lenfosit($\times 10^3/\text{ul}$)
- MLR, monosit($\times 10^3/\text{ul}$) /lenfosit($\times 10^3/\text{ul}$)
- PIV, nötrofil($\times 10^3/\text{ul}$) xmonosit($\times 10^3/\text{ul}$) xtrombosit($\times 10^3/\text{ul}$) /lenfosit($\times 10^3/\text{ul}$)
- SIRI, nötrofil($\times 10^3/\text{ul}$) xmonosit($\times 10^3/\text{ul}$) /lenfosit($\times 10^3/\text{ul}$) formülleri ile elde edildi.

Neoadjuvan kemoradyoterapi onkoloji ve radyasyon onkolojisi kliniğinde yönetilmekte olup 2 haftalık radyoterapi ve 2 siklus 5 Flurourasil infüzyonu şeklinde uygulanmaktadır. Hastalar nKRT sonrası 6-8 haftada ameliyat edildi. Patolojik yanıt postop patolojide Modifiye Ryan Skoru ile değerlendirildi.

Tablo 4: Modifiye Ryan Skoru

Tanım	Skor
Canlı kanser hücresi yok (tam yanıt)	0
Tek hücreler veya nadir görülen küçük kanser hücresi grupları (tama takın yanıt)	1
Belirgin tümör gerilemesi olan ancak tek hücrelerden veya nadir görülen kanser hücresi gruplarından daha fazla olan kalıntı kanser (kısmi yanıt)	2
Belirgin tümör regresyonu olmayan yaygın kalıntı kanser (kötü yanıt)	3

3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 29 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve kartiller arası uzaklık değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Yaş değişkeni için grupların varyans homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Patoloji yanıtına göre hastaların yaşları bağımsız örneklerde t testi ile karşılaştırıldı. Patoloji yanıtına göre NLR, PLR, MLR, PIV ve SIRI değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Patoloji yanıtına göre kategorik değişkenler Fisher-Freeman-Halton exact test, Fisher exact test ve Yates kare testi ile karşılaştırıldı. Fisher-Freeman-Halton exact test sonucunun önemli bulunması durumunda alt grup analizleri Bonferroni düzeltmeli iki oran Z testi ile yapıldı. MLR'nin patolojik yanıtı öngörmedeki performansı ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 5: Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

	<i>n</i>	%
Cinsiyet		
Kadın	28	34,6
Erkek	53	65,4
Yaş		
$\bar{x} \pm ss$	61,7 $\pm$ 10,5	
<i>M (min-max)</i>	63,0 (35-78)	
Grade (n=71)		
Grade 1	15	21,1
Grade 2	52	73,2
Grade 3	4	5,6
Rektum kanseri tipi		
Adenokarsinom	81	100,0
Tedavi öncesi evre		
T3N0M0	27	33,3
T3N1M0	38	46,9
T3N2M0	4	4,9
T4N0M0	3	3,7
T4N1M0	7	8,6
T2N1M0	2	2,5
Tedavi öncesi T		
T2	2	2,5
T3	69	85,2
T4	10	12,3
Tedavi öncesi N		
N0	30	37,0
N1	47	58,0
N2	4	4,9
Tedavi öncesi M		
M0	81	100,0
Tedavi öncesi evre		
Evre 2	30	37,0
Evre 3	51	63,0

n: Hasta sayısı, %: Yüzde değeri, $\bar{x}$: Ortalama, *ss*: Standart sapma, *M*: Medyan

Tablo 5: Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri (*devam ediyor*)

	<i>n</i>	%
Tedavi sonrası evre		
pT0N0M0	12	14,8
pT1N0M0	2	2,5
pT2N0M0	16	19,8
pT2N1M0	2	2,5
pT2N0M1	1	1,2
pT3N0M0	17	21,0
pT3N1M0	18	22,2
pT3N2M0	5	6,2
pT4N0M0	3	3,7
pT4N1M0	4	4,9
pT0N0M1	1	1,2
Tedavi sonrası T		
pyT0	13	16,0
pyT1	2	2,5
pyT2	19	23,5
pyT3	40	49,4
pyT4	7	8,6
Tedavi sonrası N		
pyN0	52	64,2
pyN1	24	29,6
pyN2	5	6,2
Tedavi sonrası regresyon		
T evresinde regresyon	34	42
T evresinde progresyon	2	2,5
N evresinde regresyon	27	33,3
N evresinde progresyon	6	7,4
Radyoterapi durumu		
Aldı	81	100,0

n: Hasta sayısı, %: Yüzde değer

Tablo 5: Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri (*devam ediyor*)

	<i>n</i>	%
Ameliyat tipi		
LAR	47	58,0
APR	34	42,0
Patolojik yanıt		
Var	26	32,1
Yok	55	67,9
Patolojik yanıt skoru		
0 (tam yanıt)	13	16
1 (tam yanıtı yakın)	13	16
2 (kısmi yanıt)	34	42
3 (kötü yanıt)	21	26
NLR		
$\bar{x} \pm ss$	3,24 $\pm$ 2,29	
<i>M</i> (min-max)	2,65 (0,52-14,13)	
PLR		
$\bar{x} \pm ss$	186,03 $\pm$ 109,43	
<i>M</i> (min-max)	157,08 (35,0-660,0)	
MLR		
$\bar{x} \pm ss$	0,390 $\pm$ 0,229	
<i>M</i> (min-max)	0,304 (0,06-1,33)	
PIV		
$\bar{x} \pm ss$	658,05 $\pm$ 702,69	
<i>M</i> (min-max)	413,00 (61,26-4779,0)	
SIRI		
$\bar{x} \pm ss$	2,26 $\pm$ 1,96	
<i>M</i> (min-max)	1,969 (0,31-11,3)	

n: Hasta sayısı, %: Yüzde değeri, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart sapma, *M*: Medyan

Çalışmada 28 (%34,6) kadın ve 53 (%65,4) erkek olmak üzere toplam 81 hasta yer almıştır. Hastaların yaşları 35-78 yıl aralığındadır ve yaş ortalaması 61,7 $\pm$ 10,5 yıldır. Grade bilinen 71 hastanın 52'si (%73,2) Grade 2'dir. Tüm hastaların histopatolojik tipi adenokarsinomdur. Tedavi öncesi T3N0M0 evrede 27 (%33,3), T3N1M0 evrede 38 (%46,9) hasta bulunmaktadır. TNM sınıflandırmasına göre tedavi öncesi T2, T3, T4 evresinde sırasıyla 2 (%2,5), 69 (%85,2), 10 (%12,3) hasta bulunmaktadır. Lenf düğümü tutulumuna baktığımızda N0, N1, N2 evresinde sırasıyla

30 (%37), 47 (%58), 4 (%5) hasta vardır. M0 evresinde 81 (%100,0) hasta bulunmaktadır. Tedavi öncesi evre 2, evre 3, olan hasta sayısı sırasıyla 30 (%37), 51 (%63) olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası T0, T1, T2, T3, T4 evresinde sırasıyla 13 (%16), 2 (%2,5), 19 (23,5), 40 (%49,4), 7 (%8,6) hasta bulunmaktadır. N1, N2, N3 evresinde sırasıyla 52 (64,2), 24 (%29,6), 5 (%6,2) hasta bulunmaktadır. Çalışmamızda tedavi sonrası T evresinde regresyon saptanan hasta sayısı 34 (%42), progresyon saptanan hasta sayısı 2 (%2,5), N evresinde regresyon saptanan hasta sayısı 27 (%33,3), progresyon saptanan hasta sayısı 6 (%7,4) olarak bulunmuştur. Hastaların tamamı radyoterapi almıştır. LAR tipi ameliyat 47 (%58,0) hastaya, APR tipi ameliyat 34 (%42) hastaya uygulanmıştır. Patolojik yanıt saptanan hasta sayısı 26 (%32)'dir. Patolojik tam yanıt saptanan hasta sayısı 13 (%16), tama yakın yanıt saptanan 13 (%16), kısmi yanıt saptanan 34 (%42), kötü yanıt saptanan 21 (%26) hasta bulundu.

Tablo 6: Patolojik Yanıt Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması

	Patolojik Yanıt				Test İstatistikleri	
	Yok n=55		Var n=26		Test değeri	p değeri
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	17	60,7	11	39,3	0,573	0,449 ^Φ
Erkek	38	71,7	15	28,3		
Yaş $\bar{x} \pm ss$	64,4 $\pm$ 9,6		56,0 $\pm$ 10,2		3,593	0,001[‡]
Grade (n=71)						
Grade 1	11	73,3	4	26,7	2,447	0,252 [†]
Grade 2	42	80,8	10	19,2		
Grade 3	2	50,0	2	50,0		
Tedavi öncesi T						
T2	1	50,0	1	50,0	6,367	0,029[†]
T3	44	63,8	25	36,2		
T4	10	100,0	0	0,0		
Tedavi öncesi N						
N0	19	63,3	11	36,7	1,762	0,440 [†]
N1	32	68,1	15	31,9		
N2	4	100,0	0	0,0		
Tedavi öncesi evre						
Evre 2	19	63,3	11	36,7	0,184	0,668 ^Φ
Evre 3	36	70,6	15	29,4		

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi, Yaş için veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak özetlenmiştir. [†]: Fisher-Freeman-Halton exact test, ^Φ: Yates kıkare testi, [‡]: Bağımsız örneklerde t testi

Tablo 6: Patolojik Yanıt Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması (*devam ediyor*)

	Patolojik Yanıt				Test İstatistikleri	
	Yok n=55		Var n=26		Test değeri	p değeri
	n	%	n	%		
Ameliyat tipi						
LAR	32	68,1	15	31,9	0,001	0,999 ^Φ
APR	23	67,6	11	32,4		

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi, †: Fisher-Freeman-Halton exact test, Φ: Yates kıkare testi

Tablo 6'ya göre cinsiyete göre patolojik yanıt dağılımları istatistiksel olarak farklı değildir. Patolojik yanıt olan hastaların yaşları patolojik yanıt olmayan hastalara göre istatistiksel olarak düşüktür. Grade değişkenine göre patolojik yanıt dağılımları istatistiksel olarak farklı değildir. Tedavi öncesi T'ye göre patolojik yanıtlar istatistiksel olarak farklıdır. Patolojik yanıt oranı T2'de %50,0, T3'de %36,2 ve T4'de %0,0'dır. Tedavi öncesi N ve evreye göre patolojik dağılımlar istatistiksel olarak farklı değildir. Ameliyat tipine göre patolojik yanıt oranları istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 7: Patolojik Yanıt Göre Oran ve Index değerlerin Karşılaştırılması

	Patolojik Yanıt		Test İstatistikleri	
	Yok n=55	Var n=26	Test değeri	p değeri
NLR	2,68 (1,73)	2,24 (1,27)	1,032	0,302 ^{&}
PLR	169,44 (144,02)	152,34 (72,36)	1,027	0,305 ^{&}
MLR	0,33 (0,21)	0,28 (0,18)	2,004	0,045^{&}
PIV	540,90 (541,30)	378,90 (514,80)	0,809	0,418 ^{&}
SIRI	1,89 (1,84)	1,36 (1,72)	0,986	0,324 ^{&}

Sayısal değişkenler için veriler medyan (kartiller arası uzaklık) olarak özetlenmiştir. &: Mann-Whitney U testi

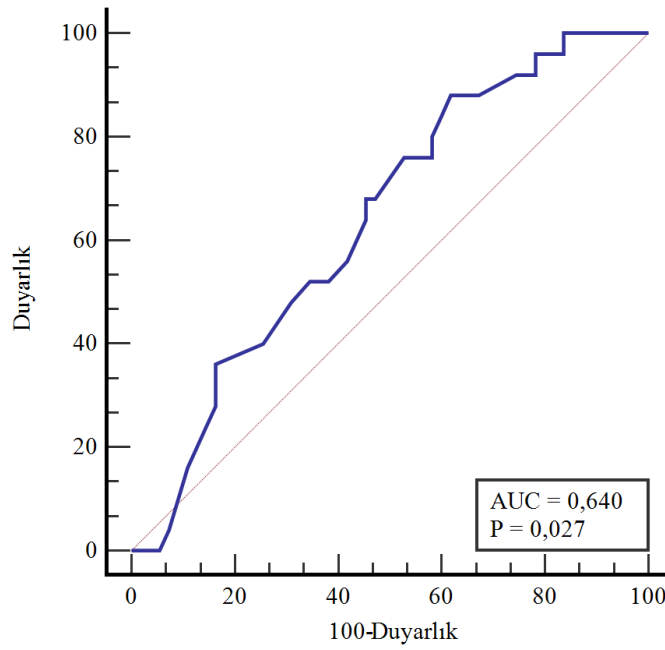
Tablo 7'ye göre patolojik yanıt olan ve olmayan hastaların NLR, PLR, PIV ve SIRI değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. Patolojik yanıt olan hastaların MLR değerleri istatistiksel olarak düşüktür.

Tablo 8: Patolojik yanıt öngörmede MLR'nin performansının ROC Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi

	AUC (%95 CI)	p değeri	Cut-off	Sens (%95 CI)	Spec (%95 CI)
MLR	0,640 (0,525-0,744)	0,027	$\leq 0,43$	88,0 (68,8-97,5)	38,1 (25,4-52,3)

Cut-off: Kesim noktası; AUC: Eğri altında kalan alan; CI: Güven aralığı; Sens, Duyarlılık; Spec, Özgüllük;

Tablo 8'de MLR'nin patolojik yanıt öngörmedeki performansı ROC Eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. Eğri altında kalan alan değeri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. $MLR \leq 0,43$ olduğunda duyarlık %88,0 ve özgüllük %38,1 olarak elde edilmiştir.



Şekil 7: MLR için ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser, dünya çapında en sık teşhis edilen üçüncü kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (74). Rektum kanserleri, KRK'nin üçte birinden fazlasını oluşturur ve sıklıkla, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından tanımlanan, T3/T4 evresi ve lenf düğümü pozitif veya negatif olarak lokal ileri evrede teşhis edilir (2,75). Neoadjuvan kemoradyoterapi (nKRT) ve ardından cerrahi rezeksiyon, lokal ileri rektal kanser (LARC) için standart bir tedavidir (2). nKRT'nin yararları, LARC'li hastalarda postoperatif kemoradyoterapiye kıyasla alt rektum tümörlerinde daha iyi lokal hastalık kontrolü ve daha yüksek sfinkter koruma yöntemini içerir (76). Patolojik tam yanıt (pCR), rezeke edilen örneğin histolojik incelemesinde rektal duvarda ve lenf düğümlerinde canlı tümör hücrelerinin bulunmaması olarak tanımlanır. LARC'de neoadjuvan tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılır. Çeşitli çalışmalar patolojik tam yanıtın lokal kontrol, uzak nüks, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından olumlu bir sonuçla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Birçok klinik çalışmadan elde edilen gözlemler, LARC'de nKRT'ye verilen yanıtın oldukça değişken olduğunu göstermektedir. Rektum kanserli hastaların yaklaşık %20-30'unda konvansiyonel nKRT ile yanıt alınabileceğini göstermiştir. nKRT'ye yanıt vermeyen de önemli oranda hasta vardır. nKRT'nin de ciddi yan etkileri olması nedeniyle, neoadjuvan tedavi yoğunluğunun hastaya yönelik potansiyel faydaya göre seçilmesi önemlidir. Bu nedenle, nKRT'ye yanıtı öngören biyobelirteçlerin belirlenmesi, LARC'nin yönetiminde önemlidir (77, 78).

Biz de çalışmamızda lokal ileri rektum kanseri tanısıyla takipli nKRT ardından opere edilen 81 hastanın patolojik yanıtı öngörmede kullanılabilecek biyobelirteçleri inceledik.

Ülkemizde ve dünyada LARC hastalarının klinik demografik özelliğini de inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Rakıcı ve ark.'nın (79) ülkemizde 37 hastada yaptığı çalışmada Hastaların 21'i (%56,8) erkek, 16'sı (%43,2) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 61,7'di. Zeng ve ark.'nın (80) neoadjuvan KRT ve ardından TME uygulanan klinik evre II ve III rektal adenokarsinomlu toplam 323 ardışık hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların 174'ü (%53,9) erkek, 149'u (%46,1) kadındı. Ortanca yaş 57'ydı. Park ve ark.'nın (81) geniş hasta katılımıyla rektum kanserli hastalarda

nKRT'ye yanıtın araştırıldığı çalışmada hastaların %62,6'sı erkek, %37,4'ü kadındı. Ortanca yaş 57'ydi. Bizim çalışmamızdaki 81 hastanın, 28'i (%34,6) kadın ve 53'ü (%65,4) erkektir. Hastaların yaş ortalaması $61,7 \pm 10,5$ yıldır. Çalışmalar arasındaki küçük fark oranlarının hasta sayısı ile ilgili olduğu düşünüldü. Bizim çalışmamız da dahil diğer çalışmalarda da erkek hastaların kadınlardan fazla olması rektum kanserinin erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğünü göstermiştir (48). Hastaların ortalama yaşları diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur.

Adenokarsinom rektum kanserinde en sık gözlenen histopatolojik tiptir (44). Bizim çalışmamızdaki tüm hastaların histopatolojik tipi adenokarsinom olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Gawinski ve ark.'nın (82) toplam 60 rektum kanseri hastası ile yaptığı çalışmada tüm hastaların patolojisinin adenokarsinom olduğu görülmüştür. Ülkemizde Rakıcı ve ark.'nın (79) nKRT alan lokal ileri rektum kanseri tanısı alan hastalarda yaptığı çalışmada en sık görülen histopatolojik tip %89,2 oranıyla adenokarsinom olarak saptanmıştır.

Rektum kanserinin evrelemesi hastalığın yönetiminde önemli bir rol oynamakta ve multidisipliner ekibin en uygun tedavi seçeneğini belirlemesine yardımcı olmaktadır (17). Onkolojide en çok uygulanan evreleme sistemi "tümör lenf nodu metastaz" (TNM) sistemidir. TNM, rektal kanser de dahil olmak üzere kanserin tanısal raporlaması için en yaygın kullanılan evreleme yöntemidir. Biz de rektum kanserinin radyolojik raporlamasında mevcut TNM'nin 8. baskısında yer alan güncel evreleme yöntemini kullandık (83). Çalışmamızda TNM sınıflandırmasına göre tedavi öncesi T2, T3, T4 evresindeki hastaların sırasıyla oranı (%2,5), (%85,2), (%12,3)'dir. Lenf düğümü tutulumu baktığımızda N0, N1, N2 evresinde hastaların oranı sırayla (%37), (%58), (%5)'dir. Uzak organ metastazı olan hasta bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki TNM sınıflamasındaki hastalar, Huh ve ark.'nın (84) ve Zhang ve ark.'nın (85) neoadjuvan kemoradyoterapi ve ardından TME uygulanan klinik evre II ve III rektal adenokarsinomlu hastalarda yaptığı çalışmalar ile benzer oranlarda görüldü.

Lokal ileri evre rektum kanseri TNM sınıflamasına göre (T3-4/N+M0) evre 2 ve 3'e uyan hastaları kapsamaktadır (3). Çalışmamız da bu hasta grubunu barındırır. Güncel literatür bilgisi ile uyumlu olarak Çalışmamızda tedavi öncesi evre 2 bulunan hastaların oranı %37, evre 3 olan hastaların oranı %63 olarak bulunmuştur (85-87).

Neoadjuvan tedaviye yanıtın doğru bir görüntüleme değerlendirmesi, hasta yönetimi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedeniyle çok önemlidir (88). Klinik evre II ve III rektum kanseri için standart tedavi neoadjuvan kemoradyoterapi ve cerrahidir. Tek başına cerrahi rezeksiyon veya postoperatif kemoradyoterapi ile karşılaştırıldığında neoadjuvan kemoradyoterapi lokal kontrolü iyileştirir. Rektal kanser için neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında T veya N evrelemesi gerileyen hastaların prognozunun önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiştir (85). Çalışmamızda tedavi sonrası T evresinde gerileme saptanan hasta oranı (%42), ilerleme saptanan hasta oranı (%2,5), N evresinde gerileme saptanan hasta oranı (%33,3), ilerleme saptanan hasta oranı (%7,4) olarak bulunmuştur. Çalışmamız, nKRT ile %28-62'lik evrelemede gerileme oranlarının bildirildiği literatürle uyumludur (89, 90).

Total mezorektal eksizyon (TME), lokal ileri rektum kanserinin standart cerrahi tedavisidir. Hastalığın lokal kontrolünü sağlar ve lokal nüks oranı %5'in altındadır. TME, sıklıkla koruyucu ostomi veya abdominoperineal rezeksiyon (APR) ve kesin kolostomi ile birlikte low anterior rezeksiyonu (LAR) içerir. Rakıcı ve ark.'nın (79) nKRT alan lokal ileri rektum kanseri tanısı alan hastalarda yaptığı çalışmada, hastaların %55,6'ine LAR, %36,1'ine APR uygulandı, klinik patolojik yanıt saptanan 3 hasta (%8,3) izle ve bekle yaklaşımı ile opere edilmedi. Wang ve ark.'nın (92) lokal ileri rektum kanseri tanılı hastalarla yaptığı çalışmada hastaların %70,8'ine LAR, %29,2'sine APR uygulandı. Bizim çalışmamızda da Wang ve ark.'nın (92) çalışmasında olduğu gibi tüm hastalar nKRT sonrası opere edilmiş olup hastaların %58'ine LAR, %42'sine APR uygulanmıştır. Operasyon tipi seçim oranının farklı olması hastaların tümör lokalizasyonu durumunun farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Patolojik yanıt, neoadjuvan tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için en önemli indekslerden biridir. Neoadjuvan radyoterapi veya tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında, nKRT'nin pCR oranı daha yüksektir (93). Neoadjuvan tedavi lokal ileri rektum kanserlerinde operasyon öncesi uygulanan temel tedavi prensibidir. Ancak lokal ileri rektum kanserinde nKRT'ye yanıt hastalar arasında farklılık göstermektedir. Hastaların ~%40'ında kısmi yanıt bulunurken hastaların %8-%20'sinde patolojik tam yanıt elde edilir. Neoadjuvan tedaviye yanıt vermeyen ciddi hasta popülasyonu bulunur (4). Clarke ve ark. (94) ve Lee ve ark.'nın (95) lokal

ileri rektum kanserinde yaptığı çalışmalarda da patolojik tam yanıt saptanan hastaların oranı bu aralıktaydı. Navaz ve ark.'nın (96) lokal ileri rektum kanseri tanılı nKRT alan 83 hasta ile yaptığı çalışmada Modifiye Ryan skoruna göre hastaların %46'sı iyi yanıt verenlerdi; bunlar arasında %17'si tam yanıt verenler ve %29'u tama yakın yanıt verenlerdi. Hastaların %54'ü yanıt vermeyenlerdi; bunlar arasında %36'sı kısmi yanıt verenler ve %18'i kötü yanıt verenlerdi. Çalışmamızda da literatür bilgisi ile uyumlu olarak hastaların %32'sinde Modifiye Ryan skoruna göre patolojik yanıt saptandı. %16'sında patolojik tam yanıt, %16'sında tama yakın yanıt, %42'sinde kısmi yanıt, %26'sında kötü yanıt saptandı.

Tedavi seçiminin hastaya yönelik potansiyel faydaya göre seçilmesi gerektiğinden, neoadjuvan tedavi ile patolojik yanıt ilişkisinin bilinmesi önemlidir. Bu nedenle, nKRT'ye yanıtı öngören belirteçlerin bulunması üzerine çalışmalar yapılmıştır. (77). Literatürdeki çalışmalarda çelişkili bulgular vardır. Navaz ve ark.'nın (96) lokal ileri rektum kanseri tanılı nKRT alan hastalarla yaptığı çalışmada kadınların erkeklere göre daha zayıf yanıt verdiği belirlendi. Garland ve ark. (97) ve Li ve ark.'nın (77) yaptığı çalışmada erken T evresi ve lenf nodu tutulumunun olmamasının patolojik yanıtın bağımsız belirleyicileri olduğu görüldü. Zhang ve ark.'nın (85), Zeng ve ark.'nın (80), Lee ve ark.'nın (95) lokal ileri evre rektum kanserinde nKRT yanıtını değerlendirdikleri çalışmalarında; yaş, cinsiyet, tümör evresinin patolojik yanıtla ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda cinsiyet ile patolojik yanıtla anlamlı ilişki saptanamasa da erken yaş grubundaki hastalarda ileri yaşa göre daha yüksek oranda patolojik yanıt elde edildiği bulundu. Aynı zamanda erken T evresinin patolojik yanıt oluşturmada etkisi var iken, nodal tutulumun olup olmamasının patolojik yanıtla ilişkisi saptanmadı. Literatürdeki çelişkili bulgular hasta popülasyonlarının heterojenliğinden kaynaklanmış olabilir.

Neoadjuvan tedaviye yanıtın belirleyicileri muhtemelen çok faktörlüdür ve bu nedenle yanıtın yalnızca demografik ve evreleme parametreleri kullanılarak tahmin edilmesi pek mümkün değildir. Genetik, epigenetik ve moleküler faktörlerin nKRT'ye yanıt üzerindeki etkisi daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır (94). Bu, KRK hastalarının prognozunu tahmin etmek amacıyla tamamlayıcı biyobelirteçlerin geliştirilmesi için geniş bir alan bırakmaktadır. Kanser hastalarında klinik sonuçlardaki değişikliklerin yalnızca tümörün onkolojik özelliklerinden değil aynı

zamanda konakçının yanıt faktörlerinden de etkilendiği giderek daha fazla kabul görmektedir. İnflamasyon ve kanser arasındaki ilişki klinik çalışmalarda kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (98).

Giderek daha fazla kanıt, kansere bağlı inflamasyonun kanserin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynadığını göstermektedir. Nötrofili, trombositoz, monositoz ve lenfopeni, kansere bağlı inflamasyona spesifik olmayan bir yanıtı temsil etme eğilimindedir ve kanserlerde kötü prognoz ile ilişkilidir. Nötrofiller, tümör hücresi proliferasyonunu, anjiyogenezi ve metastazı etkileyen sitokinler ve kemokinler üreterek tümör hücreleriyle etkileşime girer. Kan monositlerinden ortaya çıkan tümörle ilişkili makrofajlar, tümörün ilerlemesini ve metastazı teşvik eder (91). Periferik kan sayımı indekslerinden türetilen bileşik prognostik skorlar, kanserle inflamasyon arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanılan önemli biyobelirteçlerdir. Bu skorlar genellikle nötrofiller, trombositler ve monositler gibi pro-inflamatuar hücrelerin sayısının, tümör çevresindeki anti-kanser bağışıklığının ana itici güçleri olan lenfositlere bölünmesini içerir (99).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR), sistemik inflamasyonun yaygın olarak kullanılan kan belirteçleridir (85). Çalışmalar, sistemik inflamatuvar belirteçlerin yalnızca LARC'de nKRT'ye verilen patolojik yanıtın önemli belirleyicileri olmadığını, aynı zamanda hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalımın (OS) etkili faktörleri olduğunu ortaya çıkarmıştır (100).

LARC hastalarında nKRT öncesi sistemik inflamasyon belirteçlerinin patolojik yanıtı etkisi araştırılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Wang ve ark. (3), 273 LARC'yi değerlendirerek, tedavi öncesi daha yüksek NLR ve PLR'nin, zayıf patolojik yanıtla ilişkili olduğunu gösterdi. Li ve ark.'nın (101) başka bir retrospektif çalışmasında da buna benzer tedavi öncesi NLR, PLR ve MLR'nin, patolojik yanıtın önemli belirleyicileri olduğu bulundu. Buna karşılık Gawinski ve ark.'nın (82) 60 LARC tanılı prospektif çalışmasında MLR, NLR ve PLR ile tam patolojik yanıt arasında bir ilişki yoktu. Benzer şekilde Dudani ve ark. (102), daha geniş kapsamlı başka bir çalışmada, tedavi öncesi NLR ve PLR ile patolojik yanıt arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını gösterdi. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi NLR ve PLR değerinin patolojik yanıtta anlamlı olmadığı, düşük MLR oranının

ise patolojik yanıtla ilişkili olduğu görülmüştür. Bu tutarsızlıkların nedenleri belirsizdir ancak çalışma tasarımı ve analizindeki farklılıklarla ilgili olabilir.

Son yıllarda, periferik kanda nötrofil, monosit ve lenfosit değerlerine dayanan sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin (SIRI), çeşitli kanser tipi için yeni bir prognostik indeks olduğu tartışılmaktadır (6, 103). Çalışmalar SIRI'nın bazı kanserlerde NLR, MLR ve PLR'den daha yüksek bir prognostik öngörücü değere sahip olduğunu gösterdi. Chen ve ark. (104) SIRI ile ileri özofagogastrik bileşke kanserli hastaların prognozu arasında ilişkili bulmuş, benzer şekilde Li ve ark. (105) SIRI'nin mide kanseri hastalarında prognoza katkısının olduğunu göstermişlerdir. Literatürde görülebildiği kadarıyla lokal ileri rektum kanserinde patolojik yanıtı öngörmede SIRI ile ilgili çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda bazı kanserlerde prognostik belirteç olarak araştıran SIRI değerinin nKRT alan lokal ileri rektum kanserinde patolojik yanıtı etkisine baktık. Tedavi öncesi bakılan SIRI'nın lokal ileri rektum kanserinde patolojik yanıtı göstermede anlamlı olmadığı sonucunu saptadık.

Sistemik inflamatuvar belirteçler ile oluşan skorlama sistemleri ile prognoz arasındaki ilişkinin çalışmalarda çelişkili sonuçlar vermesi gelişmeye açık bu konuda farklı prognostik belirteçlerin araştırılmasına alan açmıştır. Son zamanlarda, yeni geliştirilen bir prognostik biyobelirteç olan pan-bağışıklık-inflamasyon değeri (PIV), klinisyenlerin büyük ilgisini çekmiştir (106). PIV'ın nötrofilleri, trombositleri, monositleri ve lenfositleri bir araya getirilerek, NLR, PLR ve MLR' den daha iyi bir prognostik belirleyici olduğu rapor edilmiştir (68, 107). Spesifik olarak PIV, ilk olarak Fuca ve arkadaşları tarafından tanımlanan 2020'de hedef tedaviyle birlikte kemoterapi alan metastatik kolorektal kanser için prognostik bir indeks olarak tanımlandı. Serum nötrofil, trombosit, monosit değerlerinin çarpımının, lenfosit değerine bölünmesi ile hesaplanır (7). Bundan sonra çeşitli kanserlerde PIV'in prognostik rolü araştırıldı. 15 çalışmanın güncel bir meta-analizi, yüksek PIV'ın kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (108). Çalışmamızda lokal ileri rektum kanseri hastalarında nKRT öncesi değerlendirilen PIV skoru ile patolojik yanıt arasında ilişki saptanmadı.

Neoadjuvan kemoterapi alan rektum kanserli hastalarda Pan-İmmün-Inflamasyon-Değeri, nötrofil-lenfosit ve platelet-lenfosit oranlarının patolojik yanıtla ilişkisinin incelendiği çalışmamızdaki kısıtlılıklar öncelikle tek merkezli retrospektif

gözlensel bir çalışma olmasından gelmektedir. Her ne kadar kronik inflamasyona neden olan otoimmün hastalıkları olan, ek malignitesi olan hastaları çalışma dışında bırakmış da olsak, inflamasyon belirteçlerinin lokal enfeksiyon, travma, dehidratasyon vb. gibi bir çok durumdan etkilenebildiği bilinmektedir. Bu durumların tespitine dair kayıtların olmaması çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılıktır.



6.SONUÇLAR

Neoadjuvan kemoterapi alan rektum kanserli hastalarda Pan-İmmün-Inflamasyon-Değeri, nötrofil-lenfosit ve platelet-lenfosit oranlarının patolojik yanıtla ilişkisinin incelendiği çalışmamızda, tedavi öncesinde alınan hemogram parametrelerinden elde edilen PIV, NLR, PLR, SIRI sistemik inflamatuvar yanıt indekslerinin patolojik yanıtla etkisinin olmadığını saptadık. Bununla birlikte düşük MLR'nin ise nKRT sonrası patolojik yanıt izlenen hastalarda anlamlı olduğu görüldü. Hastaların demografik ve tedavi öncesi TNM evrelemesi, ameliyat tipine göre değerlendirildiğinde; cinsiyet faktörünün patolojik yanıtla anlamlı olmadığı, erken yaşın patolojik yanıt ile ilişkili olduğu, tedavi öncesi düşük T evresin patolojikla ilişkili olduğu, N evresinin patolojik yanıtla ilişkisinin olmadığı, ameliyat tipinin patolojik yanıtla ilişkisinin olmadığı görüldü.

Literatürdeki çalışmalarda, nKRT'ye klinik fayda sağlayacak kadar güçlü bir yanıt veren öngörücü bir moleküler belirteç henüz bulunamamıştır. Bir çok çalışmada çelişkili sonuçlar mevcuttur. Klinikopatolojik, hematolojik ve genetik özellikler de dahil olmak üzere çeşitli parametrelerin entegrasyonu, tümör biyolojisi ve hastalık heterojenliğinin mekanik bağlantıları dikkate alınarak bir biyoprediktör geliştirilebileceğine dair çalışmalar devam etmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–49.
2. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.* 2017;28((Suppl. 4)):iv22–iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224.
3. Wang Y, Chen L, Zhang B, Song W, Zhou G, Xie L, Yu D. Pretreatment Inflammatory-Nutritional Biomarkers Predict Responses to Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Survival in Locally Advanced Rectal Cancer. *Front Oncol*. 2021 Mar 17;11:639909. doi: 10.3389/fonc.2021.639909. PMID: 33816284; PMCID: PMC8010250.
4. Dayde D, Tanaka I, Jain R, Tai MC, Taguchi A. Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 7;18(3):573. doi: 10.3390/ijms18030573. PMID: 28272347; PMCID: PMC5372589.
5. Zhang Y, Liu X, Xu M, Chen K, Li S, Guan G. Prognostic value of pretreatment systemic inflammatory markers in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Sci Rep*. 2020 May 15;10(1):8017. doi: 10.1038/s41598-020-64684-z. PMID: 32415197; PMCID: PMC7228917.
6. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. Xu L, Yu S, Zhuang L, Wang P, Shen Y, Lin J, Meng Z. *Oncotarget*. 2017;8:34954–34960.
7. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al.. The Pan-immune-inflammation value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer*. (2020) 123:403–9.
8. Lee JM, Kim NK. Essential Anatomy of the Anorectum for Colorectal Surgeons Focused on the Gross Anatomy and Histologic Findings. *Ann Coloproctol*. 2018 Apr;34(2):59-71. doi: 10.3393/ac.2017.12.15. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29742860; PMCID: PMC5951097.

9. Wang YHW, Wiseman J. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Rectum. 2023 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30725930.
10. Barleben A, Mills S. Anorectal anatomy and physiology. Surg Clin North Am. 2010 Feb;90(1):1-15, Table of Contents. doi: 10.1016/j.suc.2009.09.001. PMID: 20109629.
11. Stoker J. Anorectal and pelvic floor anatomy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2009;23(4):463-75. doi: 10.1016/j.bpg.2009.04.008. PMID: 19647683.
12. Dujovny, N., Quiros, R. M., & Saclarides, T. J. (2004). Anorectal anatomy and embryology. Surgical Oncology Clinics of North America, 13(2), 277–293. doi:10.1016/j.soc.2004.01.002
13. Sadler TW. Langman’s medical embryology. 14th ed. Philadelphia, PA:Wolters Kluwer Health; 2019.
14. Winawer SJ, Sherlock P. Best practice and research clinical gastroenterology. Colorectal cancer screening, 2007; vol. 21, 6: 1031.
15. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available at: <https://gco.iarc.fr/> (Accessed on January 23, 2023).
16. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. Dis Colon Rectum 1983; 26:658.
17. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. Radiographics. 2019 Mar-Apr;39(2):367-387. doi: 10.1148/rg.2019180114. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30768361; PMCID: PMC6438362.
18. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin 2023; 73:17.
19. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi81-8. doi: 10.1093/annonc/mdt240. PMID: 24078665
20. Numanoglu Tekin, R. &Şahin, B. (2019). TÜRKİYE’DE KOLON VE REKTUM KANSERİ TEDAVİ MALİYETİNİN YUKARIDAN AŞAĞI MALİYET

YAKLAŞIMI İLE BELİRLENMESİ . Sosyal Güvence , 0 (16) , 140-164 . DOI: 10.21441/sosyalguvence.675492

21. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759-67. doi: 10.1016/0092-8674(90)90186-i. PMID: 2188735.

22. Mezzapesa M, Losurdo G, Celiberto F, Rizzi S, d'Amati A, Piscitelli D, Ierardi E, Di Leo A. Serrated Colorectal Lesions: An Up-to-Date Review from Histological Pattern to Molecular Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 18;23(8):4461. doi: 10.3390/ijms23084461. PMID: 35457279; PMCID: PMC9032676.

23. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 19;18(1):197. doi: 10.3390/ijms18010197. PMID: 28106826; PMCID: PMC5297828.

24. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016 Jul 19;11:967-76. doi: 10.2147/CIA.S109285. PMID: 27486317; PMCID: PMC4958365.

25. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.

26. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors and protective factors. www.uptodate.com.

27. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67.

28. Moiel D, Thompson J. Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *Perm J* 2011; 15:30.

29. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, et al. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991; 84:575.

30. Thompson MR, O'Leary DP, Flashman K, et al. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *Br J Surg* 2017; 104:1393.

31. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, et al. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5:108.
32. American Cancer Society . *Cancer Facts & Figures 2015*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015.
33. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2009 May;16(5):1255-65. doi: 10.1245/s10434-009-0337-4. Epub 2009 Feb 14. PMID: 19219506.
34. Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis—European recommendations. *Virchows Arch*. 2011 Jan;458(1):1-19. doi: 10.1007/s00428-010-0977-6. PMID: 21061133; PMCID: PMC3016207.
35. Kudo Se, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van Gossum A, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc*. 2008 Oct;68(4 Suppl):S3-47. doi: 10.1016/j.gie.2008.07.052. PMID: 18805238.
36. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, Brown G, McLeod R, Kennedy E. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jul;19(7):2212-23. doi: 10.1245/s10434-011-2210-5. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22271205.
37. Association NHCOTPROC SOOCM. National Health Commission guidelines for diagnosis and treatment of colorectal cancer 2023 in China (English version). *Chin J Cancer Res*. 2023 Jun 30;35(3):197-232. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2023.03.01. PMID: 37440823; PMCID: PMC10334494.

38. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–1422.
39. Burdan F, Sudol-Szopinska I, Staroslawska E et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *Eur J Med Res* 2015; 20: 4.
40. Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C. (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc. 2016.
41. Brown G, Richards CJ, Bourne MW et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227: 371–377.
42. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*. 2002 Jul;51(1):130-1. doi: 10.1136/gut.51.1.130. PMID: 12077106; PMCID: PMC1773259.
43. Tominaga K, Fujinuma S, Endo T, Saida Y, Takahashi K, Maetani I. Efficacy of the revised Vienna classification for diagnosing colorectal epithelial neoplasias. *World J Gastroenterol*. 2009;15(19):2351–2356. doi: 10.3748/wjg.15.2351.
44. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology*. 2021 Jun;53(4):454-461. doi: 10.1016/j.pathol.2020.10.010. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33461799.
45. Agaimy A, Daum O, Märkl B, et al. SWI/SNF Complex-deficient undifferentiated/rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: a series of 13 cases highlighting mutually exclusive loss of SMARCA4 and SMARCA2 and frequent co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 544–53.
46. AWMF. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf (last accessed on 27 February 2022)
47. Bleday, R., Shibata, D., Weiser, M., & Chen, W. (2023, February 17). Radical resection of rectal cancer. UptoDate. Retrieved March 8, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/radical-resection-of-rectal-cancer>

48. Ghadimi M, Rödel C, Hofheinz R, Flebbe H, Grade M. Multimodal Treatment of Rectal Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Aug 22;119(33-34):570-580. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0254. PMID: 35791271; PMCID: PMC9743213.
49. Grade M, Flebbe H, Ghadimi BM. Evidenzbasierte Chirurgie des Rektumkarzinoms [Evidence-based surgery of rectal cancer]. *Chirurg.* 2019 May;90(5):387-397. German. doi: 10.1007/s00104-019-0802-y. PMID: 30758634.
50. Smith JJ, Garcia-Aguilar J. Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 1;33(16):1797-808. doi: 10.1200/JCO.2014.60.1054. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25918296; PMCID: PMC4559608.
51. Dias RF, de Paula ACRB, Hasparyk UG, de Oliveira Rabelo Bassalo Coutinho M, Alderete JRA, Kanjongo JC, vd. Use of C-reactive protein to guide the antibiotic therapy in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2023;23(1):1–11.
52. Davies J. Procalcitonin. *J. Clin. Pathol.* 2015;68(9):675–679.
53. R. Z. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek List.* 2001;102(1):5–14.
54. Min, J.H., Sohn, SY., Lee SY et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent predictor for neurological disability in patients with idiopathic transverse myelitis. *BMC Neurol.* 2023;23(336):1–8.
55. Cabanillas-Lazo M, Cruzalegui-Bazán C, Pascual-Guevara M, Quispe-Vicuña C, Terry-Escalante FA, Mori N, vd. Clinical and imagenologic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2023;18(2 February):1–13.
56. Zhou Q, Dong J, Sun Q, Lu N, Pan Y, Han X. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(9). doi:10.1136/bmjopen-2020-047957.
57. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Med. (United States)* 2018;97(26):1–5.

58. Huguet E, Maccallini G, Pardini P, Hidalgo M, Obregon S, Botto F, vd. Reference Values for Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), a Biomarker of Cardiovascular Risk, According to Age and Sex in a Latin American Population. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;46(3). doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.04.002.
59. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015;26(7):680–681.
60. Cao W, Yao X, Cen D, Zhi Y, Zhu N, Xu L. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio on overall survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):1–9.
61. Bao Y, Wang Y, Li X, Pan M, Zhang H, Cheng Z, vd. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in urothelial carcinoma patients: A meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2019;19(1):1–9.
62. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, vd. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res. Int.* 2022;2022(i). doi:10.1155/2022/9056363.
63. Yang Y, Xu Y, Lu P, Zhou H, Yang M, Xiang L. The prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio in peritoneal dialysis patients. *Eur. J. Med. Res.* 2023;28(1):1–9.
64. Buttle TS, Hummerstone CY, Billahalli T, Ward RJB, Barnes KE, Marshall NJ, vd. The monocyte-to-lymphocyte ratio: Sex-specific differences in the tuberculosis disease spectrum, diagnostic indices and defining normal ranges. *PLoS One* 2021;16(8 August). doi:10.1371/journal.pone.0247745.
65. Bastid J, Bonnefoy N, Eliaou JF, Bensussan A. Lymphocyte-derived interleukin-17A adds another brick in the wall of inflammation-induced breast carcinogenesis. *Oncoimmunology* 2014;3(3):10–12.
66. Qi X, Qiao B, Song T, Huang D, Zhang H, Liu Y, vd. Clinical utility of the pan-immune-inflammation value in breast cancer patients. *Front. Oncol.* 2023;13(August):1–8.
67. KAYHAN S, AYDIN İSAK Ö. The significance of pan-immune inflammation value and systemic immune inflammation Index in colorectal cancer screening. *Turkish J. Clin. Lab.* 2021;12(3):273–277.

68. Lin F, Zhang LP, Xie SY, Huang HY, Chen XY, Jiang TC, vd. Pan-Immune-Inflammation Value: A New Prognostic Index in Operative Breast Cancer. *Front. Oncol.* 2022;12(April):1–10.
69. Xu Y, He H, Zang Y, Yu Z, Hu H, Cui J, vd. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clin. Rheumatol.* 2022;41(7):1989–2000.
70. Feng Y, Zhang N, Wang S, Zou W, He Y, Ma JA, vd. Systemic Inflammation Response Index Is a Predictor of Poor Survival in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Propensity Score Matching Study. *Front. Oncol.* 2020;10(December):1–7.
71. Wang X, Ni Q, Wang J, Wu S, Chen P, Xing D. Systemic Inflammation Response Index Is a Promising Prognostic Marker in Elderly Patients With Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9(July):1–11.
72. Jiang S, Wang S, Wang Q, Deng C, Feng Y, Ma F, vd. Systemic inflammation response index (Siri) independently predicts survival in advanced lung adenocarcinoma patients treated with first-generation egfr-tkis. *Cancer Manag. Res.* 2021;13:1315–1322.
73. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. *Dose-Response* 2021;19(4):1–14.
74. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
75. Aklilu M, Eng C. The current landscape of locally advanced rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 649–659.
76. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–1740.
77. Li M, Xiao Q, Venkatachalam N, Hofheinz RD, Veldwijk MR, Herskind C, Ebert MP, Zhan T. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: from biomarkers to tumor models. *Ther Adv Med Oncol.* 2022 Feb 21;14:17588359221077972. doi: 10.1177/17588359221077972. PMID: 35222695; PMCID: PMC8864271.

78. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835–844.
79. Yılmaz Rakıcı S, Bedir R, Hatipoğlu C. Are there predictors that can determine neoadjuvant treatment responses in rectal cancer? *Turk J Gastroenterol*. 2019 Mar;30(3):220-227. doi: 10.5152/tjg.2018.18179. PMID: 30459135; PMCID: PMC6428507.
80. Zeng WG, Liang JW, Wang Z, Zhang XM, Hu JJ, Hou HR, Zhou HT, Zhou ZX. Clinical parameters predicting pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Chin J Cancer*. 2015 Aug 13;34(10):468-74. doi: 10.1186/s40880-015-0033-7. PMID: 26268466; PMCID: PMC4593378.
81. Park IJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, Feig BW, Das P, Krishnan S, Crane CH, Hu CY, Chang GJ. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1770-6. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7901. Epub 2012 Apr 9. PMID: 22493423; PMCID: PMC3383178.
82. Gawiński C, Mróz A, Roszkowska-Purska K, Sosnowska I, Derezińska-Wólek E, Michalski W, Wyrwicz L. A Prospective Study on the Roles of the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Biomedicines*. 2023 Nov 14;11(11):3048. doi: 10.3390/biomedicines11113048. PMID: 38002048; PMCID: PMC10669751.
83. Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, Fokas E, Garcia-Aguilar J, Glimelius B, Gollub MJ, Konishi T, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Nilsson PJ, Perez RO, Snaebjornsson P, Taylor SA, Tolan DJM, Valentini V, West NP, Wolthuis A, Lahaye MJ, Maas M, Beets GL, Beets-Tan RGH. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary expert consensus. *Eur Radiol*. 2022 Jul;32(7):4991-5003. doi: 10.1007/s00330-022-08591-z. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35254485; PMCID: PMC9213337.
84. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Pretreatment expression of 13 molecular markers as a predictor of tumor responses after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Ann*

Surg. 2014 Mar;259(3):508-15. doi: 10.1097/SLA.0b013e31829b3916. PMID: 23787217.

85. Zhang Q, Liang J, Chen J, Mei S, Wang Z. Predictive Factors for Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 May 1;22(5):1607-1611. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.5.1607. PMID: 34048192; PMCID: PMC8408379.

86. Liu M, Feng Y, Zhang Y, Liu H. Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio on Predicting Responsiveness to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer Patients. *Biomed Res Int.* 2022 Sep 28;2022:3839670. doi: 10.1155/2022/3839670. PMID: 36212713; PMCID: PMC9534654.

87. Peng J, Lin J, Qiu M, Wu X, Lu Z, Chen G, Li L, Ding P, Gao Y, Zeng Z, Zhang H, Wan D, Pan Z. Clinical factors of post-chemoradiotherapy as valuable indicators for pathological complete response in locally advanced rectal cancer. *Clinics (Sao Paulo).* 2016 Aug;71(8):449-54. doi: 10.6061/clinics/2016(08)07. PMID: 27626475; PMCID: PMC4975783.

88. Blazic IM, Campbell NM, Gollub MJ. MRI for evaluation of treatment response in rectal cancer. *Br J Radiol.* 2016 Aug;89(1064):20150964. doi: 10.1259/bjr.20150964. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27331883; PMCID: PMC5124873.

89. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, Allen PK, Lynch PM, Globler G, Wolff R, Rich TA, Skibber J. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:1027–1038. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00099-1.

90. Medich D, McGinty J, Parda D, Karlovits S, Davis C, Caushaj P, Lembersky B. Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1123–1128. doi: 10.1007/BF02234632.

91. Zhao J, Xu J, Zhang R. Clinical and Prognostic Significance of Pathological and Inflammatory Markers in Mucinous Rectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Curative Surgery. *Med Sci Monit.* 2017 Oct 8;23:4826-4833. doi: 10.12659/msm.904116. PMID: 28988257; PMCID: PMC5644457.

92. Wang K, Li M, Yan J. Construction and Evaluation of Nomogram for Hematological Indicators to Predict Pathological Response after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2023 Sep;54(3):791-801. doi: 10.1007/s12029-022-00861-9. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36103002; PMCID: PMC10613134.
93. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, Chen D, Cao J, Wei H, Peng X, Huang Z, Cai G, Zhao R, Huang Z, Xu L, Zhou H, Wei Y, Zhang H, Zheng J, Huang Y, Zhou Z, Cai Y, Kang L, Huang M, Peng J, Ren D, Wang J. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3300–3307. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6198
94. Clarke TL, White DA, Osborne ME, Shaw AM, Smart NJ, Daniels IR. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with serum biomarkers. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017 May;99(5):373-377. doi: 10.1308/rcsann.2017.0030. PMID: 28462648; PMCID: PMC5449704.
95. Lee JH, Song C, Kang SB, Lee HS, Lee KW, Kim JS. Predicting Pathological Complete Regression with Haematological Markers During Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Anticancer Res*. 2018 Dec;38(12):6905-6910. doi: 10.21873/anticancer.13067. PMID: 30504408.
96. Nawaz S, Nayanar SK, Yahiya N. Evaluation Of Pathological Response And Its Predictors In Carcinoma Rectum Following Neoadjuvant Chemoradiation. *Gulf J Oncolog*. 2021 Sep;1(37):17-22. PMID: 35152190.
97. Garland ML, Vather R, Bunkley N, Pearse M, Bissett IP. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Mar;29(3):301-7. doi: 10.1007/s00384-013-1821-7. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24420737.
98. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, Dong J, Cheng JW, Liu ZW, Ma L, Lv Y. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014 May 15;134(10):2403-13. doi: 10.1002/ijc.28536. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24122750.

99. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022 May 27;14(11):2675. doi: 10.3390/cancers14112675. PMID: 35681656; PMCID: PMC9179577.
100. Yang J, Deng Q, Chen Z, Chen Y, Fu Z. Body composition parameters combined with blood biomarkers and magnetic resonance imaging predict responses to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Front Oncol*. 2023 Nov 22;13:1242193. doi: 10.3389/fonc.2023.1242193. PMID: 38074647; PMCID: PMC10699861.
101. Li A, He K, Guo D, Liu C, Wang D, Mu X, Yu J. Pretreatment blood biomarkers predict pathologic responses to neo-CRT in patients with locally advanced rectal cancer. *Future Oncol*. 2019 Oct;15(28):3233-3242. doi: 10.2217/fon-2019-0389. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31373223.
102. Dudani S, Marginean H, Tang PA, Monzon JG, Raissouni S, Asmis TR, Goodwin RA, Gotfrit J, Cheung WY, Vickers MM. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictive and prognostic markers in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation. *BMC Cancer*. 2019 Jul 5;19(1):664. doi: 10.1186/s12885-019-5892-x. PMID: 31277604; PMCID: PMC6612202.
103. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. *Cancer*. 2016;122:2158–2167.
104. Development and validation of nomogram based on SIRI for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinomas. Chen Y, Jiang W, Xi D, et al. *J Investig Med*. 2019;67:691–698.
105. A high interferon gamma signature of CD8(+) T cells predicts response to neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy in gastric cancer. Li S, Li K, Tian F, et al. *Front Immunol*. 2022;13:1056144.
106. Yang XC, Liu H, Liu DC, Tong C, Liang XW, Chen RH. Prognostic value of pan-immune-inflammation value in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022 Dec 22;12:1036890. doi: 10.3389/fonc.2022.1036890. PMID: 36620576; PMCID: PMC9813847.

107. Karadağ I, Karakaya S, Yılmaz ME, Çakmak Öksüzoğlu ÖB. The potential prognostic novel markers PIV and PILE score to predict survival outcomes at hepatocellular cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* (2022) 26:7679–86.
108. Hai-Jing Y, Shan R, Jie-Qiong X. Prognostic significance of the pretreatment pan-immune-inflammation value in cancer patients: an updated meta-analysis of 30 studies. *Front Nutr.* 2023 Oct 2;10:1259929. doi: 10.3389/fnut.2023.1259929. PMID: 37850085; PMCID: PMC10577316.

