



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ GENEL CERRAHİ
KLİNİĞİ**

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA İLK TANI
ANINDA, KOAGULASYON PARAMETRELERİ VE
KARACİĞER METASTAZLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Melih Yıldırım

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ GENEL CERRAHİ
KLİNİĞİ**

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA İLK TANI
ANINDA, KOAGULASYON PARAMETRELERİ VE
KARACİĞER METASTAZLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Melih Yıldırım

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cebrail Akyüz

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde, tüm yardım ve emekleri için tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Cebail AKYÜZ'e, engin bilgi, sabır ve tecrübeleri ile bize yol gösteren, desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. M. Günay GÜRLEYİK ve Op. Dr. Mehmet TALU'ya başta olmak üzere bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran tüm değerli hocalarıma,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, abi, abla ve kardeşlerime,

Servis ve ameliyathanelerde beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personellere,

Varlıklarıyla bana her zaman güç veren, sevgisini her daim hissettiğim çok değerli aileme,

İyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan desteğini esirgemeyen, en büyük dayanağım olan sevgili eşim ve hayat arkadaşım Hilal Yıldırım'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Melih Yıldırım
İstanbul - 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLolar	iii
ŞEKİLLER.....	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
Kolorektal Kanserler.....	3
Kanser Metastazının Patogenezi	18
Hemostaz.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR	49

TABLÖLAR

Tablo 1: Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Verileri37	37
Tablo 2: Karaciğer metastazı olan hastalarda primer tümörün yerleşimi38	38
Tablo 3: Tüm hastaların TNM sınıflaması39	39
Tablo 4: Tüm hastaların evreleri ve patolojik tanıları40	40
Tablo 5: Karaciğer metastazı olan hastaların patolojik tanıları40	40
Tablo 6: Tüm hastaların koagülasyon ve hemogram parametrelerinin minimum, maksimum, medyan ve ortalama değerleri41	41
Tablo 7: Karaciğer metastazı olan hastalar ile olmayan hastalar arasındaki hemogram ve koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması41	41
Tablo 8: Karaciğer metastazı olan hastalarda tümör yerleşimine göre hemogram ve koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması42	42
Tablo 9: Tek karaciğer metastazı olan hastalar ile multiple karaciğer metastazı olan hastaların hemogram ve koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması43	43

ŞEKİLLER

Şekil 1: Erkeklerde Kolorektal Kanser İnsidansı ve Mortalitesi	15
Şekil 2: Kadınlarda Kolorektal Kanser İnsidansı ve Mortalitesi	16
Şekil 3: Kolorektal Kanserlerde Gen Mutasyonları.....	19
Şekil 4: TNM Evrelemesi (1. Kısım).....	27
Şekil 5: TNM Evrelemesi (2. Kısım).....	28
Şekil 6: Koagülasyon Kaskadı.....	32
Şekil 7: Metastatik Hastaların Dağılım Şeması	38



KISALTMALAR

AFAP	:Atenüe Familyal Adenomatöz Polipozis
AJCC	:Amerikan Kanser Ortak Komitesi
APC	:Adenomatöz Polipozis Koli
aPTT	:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BRAF	:V-raf Murine Sarcoma Virus
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	:Karbonidrat Antijeni 19-9
CEA	:Karsinoembriyogenik Antijen
CIN	:Kromozomal İnstabilite
CTFR	:Kistik Fibrozis Transmembran Regülatörü
DM	:Diabetes Mellitus
DMAH	:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
ECM	:Ekstraselüler Matriks
EGFR	:Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FAP	:Familyal Adenomatöz Polipozis
HMWK	:Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
HNEAH	:Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi
HNPCC	:Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser
INR	:Internation Normalized Ratio
KA EK	:Klinik Araştırma Etik Kurulu
KRAS	:Kristen Rat Sarcoma Virus
KRK	:Kolorektal Kanserler
MAP	:Mutyh İlişkili Adenomatöz Polipozis
MMP-14	:Matrix Metalloproteinase-14
MMP-2	:Matrix Metalloproteinase-2
MMR	:Mismatch Repair
MRI	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI	:Mikrosatellite İnstabilite

MUTYH	:Muty Dna Glycosylase
PT	:Protrombin Zamanı
UICC	:Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği
VEGFR	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA İLK TANI ANINDA, KOAGULASYON PARAMETRELERİ VE KARACİĞER METASTAZLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Uzak organ metastaz oluşumu, kanser hücrelerinin kan veya lenfatik yolla taşınması sonrası oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin metastatik progresyonu ‘metastaz kaskadı’ olarak adlandırılan bir süreçle meydana gelmektedir. Bu adımlar; lokal invazyon, intravazasyon (kan dolaşımına geçiş), kanser hücrelerinin dolaşımda canlı kalması, ekstrasvazasyon (spesifik organa ilerlemesi) ve kolonizasyon (yerleştiği organda büyümesi) şeklinde tanımlanmaktadır. Endotelyal bariyeri geçmek ve immün cevaptan kaçarak farklı bölgelere göç, yaygın olarak metastatik progresyon sırasında, tümör yayılımı için en önemli adımlar olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda, metastazı olmayanlara göre international normalized ratio (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT) test değerlerindeki bozulma ve hemogram parametrelerindeki farklılıkların istatistiksel anlamlılığının tespit edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015 - Haziran 2022 yılları arasında hastanemiz genel cerrahi kliniğine başvuran ve kolorektal kanser tanısı alan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler (yaş, cinsiyet), tümör yerleşim yeri, histopatolojik tanı, tek veya multipl metastaz durumu, metastaz lokasyonu, patolojik evre, koagülasyon parametreleri (PT, aPTT, INR), hemogram (lökosit, nötrofil, monosit, hematokrit, platelet) değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1073 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara yapılan peroperatif görüntüleme yöntemleri incelendiğinde ve hastaların peroperatif bulgularına bakıldığında 802 hastada (%74,7) metastaz izlenmedi. 205 hastada (%19,1) karaciğer metastazı olduğu saptandı. Karaciğer metastazı olan hastaların 184’ünde karaciğer dışında başka metastazı yoktu. 62 hastanın (%5,7) ise karaciğer metastazı olmadan, en çok intraabdominal metastaz, en

az intrakranial metastaz olmak üzere diğer organ veya sistemlerde metastazı olduğu saptandı. Karaciğer metastazı olan hastaların 72'sinde (%35,1) tek, 133'ünde (%64,9) multiple karaciğer metastazı olduğu izlendi. Karaciğer metastazı olan ve olmayan grupta APTT değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Metastaz olan grupta PT değeri metastaz olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Metastaz olan grupta INR değeri metastaz olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Nötrofil ve platelet değerlerine bakıldığında karaciğer metastazı olanlarda, olmayanlardan anlamlı ($p<0.05$) olarak yüksek bulundu. Hemotokrit değeri ise karaciğer metastazı olanlarda olmayanlardan anlamlı ($p<0.05$) olarak düşük bulundu. Hematokrit değerleri karaciğer de tek metastazı olan hastalarda, karaciğerde multiple metastazı olan hastalardan anlamlı ($p<0.05$) düşük izlendi. Lökosit değeri karaciğerde tek metastazı olanlarda, karaciğerde multiple metastaz olanlardan anlamlı ($p<0,05$) düşük saptandı. Monosit değeri karaciğerde tek metastazı olanlarda, karaciğerde multiple metastaz olanlardan anlamlı ($p<0,05$) yüksek saptandı.

Sonuç: KKK hastalarda karaciğer metastazı, metastaza bağlı koagülasyon kaskadının aktifleşmesi, koagülasyon faktörlerinin tüketilmesi sonucu PT ve INR değerinin uzamasına neden olabilir. Ayrıca metastaza bağlı sağlam karaciğer volümündeki azalmanın da buna etkisinin araştırılması bu hipoteze ışık tutabilir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanserler, aPTT, PT, INR, metastaz

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN COAGULATION PARAMETERS AND LIVER METASTASES AT THE FIRST DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Aim: Distant organ metastasis occurs after cancer cells are transported by blood or lymphatic route. Metastatic progression of tumor cells occurs through a process called the 'metastasis cascade'. These steps are; It is defined as local invasion, intravasation (transition into the bloodstream), survival of cancer cells in the circulation, extravasation (progression to a specific organ) and colonization (growth in the organ where it is located). Crossing the endothelial barrier and evading the immune response and migrating to different sites are widely recognized as the most important steps for tumor spread during metastatic progression. In our study, it is aimed to determine the statistical significance of the differences in international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT) test values and hemogram parameters in colorectal cancer patients with liver metastasis compared to those without metastasis.

Materials and Methods: The data of patients who applied to the general surgery clinic of our hospital and were diagnosed with colorectal cancer between January 2015 and June 2022 were retrospectively analyzed. Demographic data (age, gender), tumor location, histopathological diagnosis, single or multiple metastasis status, metastasis location, pathological stage, coagulation parameters (PT, aPTT, INR), hemogram (leukocyte, neutrophil, monocytes, hematocrit, platelet) values was recorded.

Results: 1073 patients included in the study were evaluated retrospectively. When the peroperative imaging methods performed on the patients were examined and the peroperative findings of the patients were examined, no metastasis was observed in 802 patients (74.7%). Liver metastases were detected in 205 patients (19.1%). Of the patients with liver metastases, 184 had no metastases other than liver. 62 patients (5.7%) were found to have metastases in other organs or systems, mostly intra-abdominal metastases and least intracranial metastases, without liver metastasis. It was

observed that 72 (35.1%) of the patients with liver metastases had single liver metastases and 133 (64.9%) had multiple liver metastases. The APTT value did not differ significantly ($p>0.05$) in the group with and without liver metastasis. The PT value in the metastasized group was significantly ($p<0.05$) higher than the non-metastasized group. The INR value in the metastasized group was significantly ($p<0.05$) higher than the non-metastasized group. Considering the neutrophil and platelet values, it was found that those with liver metastases were significantly higher ($p<0.05$) than those without. The hematocrit value was found to be significantly lower ($p<0.05$) in patients with liver metastases than those without. Hematocrit values were significantly lower ($p<0.05$) in patients with single metastasis in the liver than in patients with multiple metastases in the liver. The leukocyte value was found to be significantly lower ($p<0.05$) in patients with single metastasis in the liver than those with multiple metastases in the liver. Monocyte value was found to be significantly higher ($p<0.05$) in patients with single metastasis in the liver than in those with multiple metastases in the liver.

Conclusion: In CRC patients, liver metastasis may cause prolongation of PT and INR values as a result of activation of the metastasis-related coagulation cascade and depletion of coagulation factors. In addition, investigating the effect of decrease in healthy liver volume due to metastasis may shed light on this hypothesis.

Keywords: Colorectal cancers, aPTT, PT, INR, metastasis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanserler ülkemizde ve dünyada hastalığa bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Bu durum, ülkeler açısından önemli bir sosyoekonomik yüke, bireysel açıdan bakıldığında ise maddi ve manevi zorluklara neden olmaktadır. Kolorektal kanserler (KRK) ise hem mortalite hem morbidite oranlarının yüksek olması nedeniyle diğer kanser türlerine kıyasla daha fazla sorun teşkil etmektedir. Kolorektal kanserler, Globocan'ın 2020 yılında yayınladığı veri tabanına göre Türkiye'de ve tüm dünyada en sık görülen üçüncü kanser türüdür ve diğer kanser türleri ile karşılaştırıldığında kansere bağlı en sık ikinci ölüm sebebidir (1).

Erken evrede tanı alan hastalarda cerrahi tedavi, cerrahiye destekleyen adjuvan ve neoadjuvan medikal tedaviler, hastalık için küratiftir. Kür sağlanamayan hastalarda erken tanının, ortalama sağ kalım süresini uzattığı bilinmektedir. Günümüzde olgular, tarama programları ile erken evrede yakalanabilmektedir. Bu yöntemler ne kadar gelişmiş olsa da tarama testlerindeki anormal bulgularla veya semptomatik hastalarda yapılan görüntüleme yöntemleri ile kolorektal kanserli hastaların sadece %40'ı erken evrede tanı almaktadır. Tanı anında kolon kanserlerinin %25'inde, rektum kanserlerinin ise %18'inde uzak metastaz mevcuttur. Bu metastazlar en sık karaciğer ve peritona olmaktadır ve kolorektal kanserli hastalarda en sık ölüm sebebini oluşturmaktadır. Hastaların %20'sinde ise en sık karaciğerde görülmek üzere senkron metastaz izlenmektedir (2).

Uzak organ metastazı oluşumu, kanser hücrelerinin kan veya lenfatik yolla taşınması sonrasında oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin metastatik progresyonu, 'metastaz kaskadı' olarak adlandırılan bir süreçle meydana gelmektedir. Bu süreç; lokal invazyon, intravazasyon (kan dolaşımına geçiş), kanser hücrelerinin dolaşımda canlı kalması, ekstrasvazasyon, mikrometastaz formasyonu ve metastatik kolonizasyon (ilgili organda tutunma ve çoğalma) olmak üzere 6 adımda tanımlanmaktadır (3). Endotelial bariyeri geçmek, yaygın olarak metastatik progresyon sırasında tümör yayılımı için en önemli adımlardan biri olarak kabul edilmektedir.

Koagülasyon parametrelerindeki bozulma, permeabilite ve vasküler geçirgenliğin artması ile sonuçlanır. Geçirgenlik faktörleri, bağlantı proteinlerinin yeniden düzenlenmesini tetikler ve hücre morfolojisini etkilemek için hücre içi sinyali etkinleştirebilir. Bir koagülasyon belirteci olan trombin, endotel hücrelerinin

yüzeyinde eksprese edilen bir reseptör olan Protease Activated Receptor (PAR) üzerinden, hücrel morfolojik değişiklik ile hücreler arası boşlukları genişletir ve sonuç olarak endotelial geçirgenliği artırır. Vasküler geçirgenlikteki artış, metastaz kaskadının ikinci aşaması olan intravazasyonu önemli ölçüde artırır. Ayrıca tümör hücrelerinden salgılanan trombin, katepsin B, kanser prokoagülanları, Matrix Metalloproteinaz-2 (MMP-2) ve Matrix Metalloproteinaz-14 (MMP-14), tümör hücreleri etraflarındaki trombosit agregasyonunun artırarak immün cevaptan kaçınırlar (4).

Literatür bilgileri göz önünde bulundurulduğunda, kolorektal kanser tanısı almış hastalarda tanı anındaki koagülasyon parametrelerinin yüksek oluşu ile uzak organ metastazları arasında anlamlı bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada kolorektal kanserli hastalardan, karaciğer metastazı olanlarda, olmayanlara göre bazı hemogram parametreleri ile APTT, INR ve PT test değerlerindeki artış istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

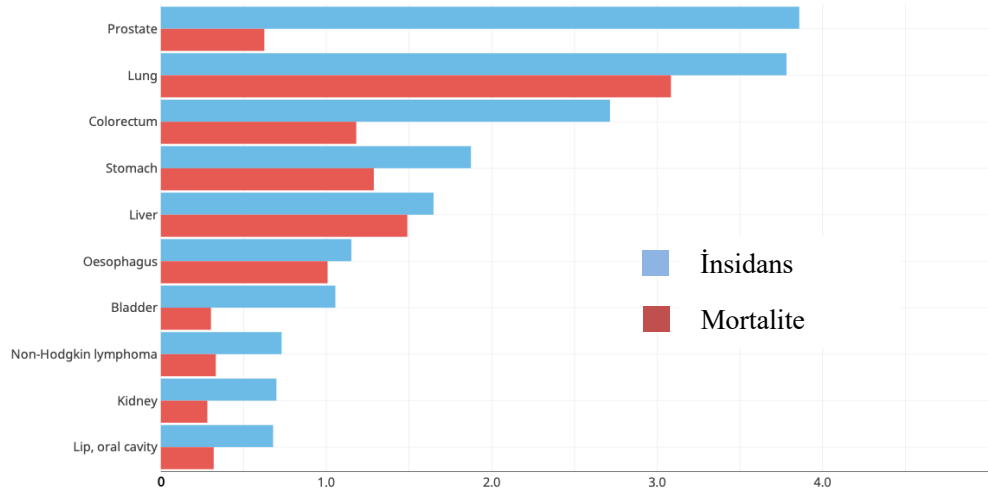
1. GENEL BİLGİLER

2.1 KOLOREKTAL KANSERLER

2.1.1 Epidemiyoloji:

Kolorektal kanserler, tüm dünyada en sık görülen üçüncü kanser türüdür ve diğer kanser türleri ile karşılaştırıldığında kansere bağlı en sık ikinci ölüm sebebidir. Erkeklerde, kadınlara göre hem insidans hem mortalite oranı önemli ölçüde daha yüksektir. Erkek cinsiyette prostat ve akciğer kanserlerinden sonra üçüncü sırada (Şekil-1), kadın cinsiyette ise meme kanserlerinden sonra ikinci sırada görülür (Şekil-2) (5).

Estimated cumulative risk of incidence and mortality in 2020, World, males, ages 0-74 (excl. NMSC)

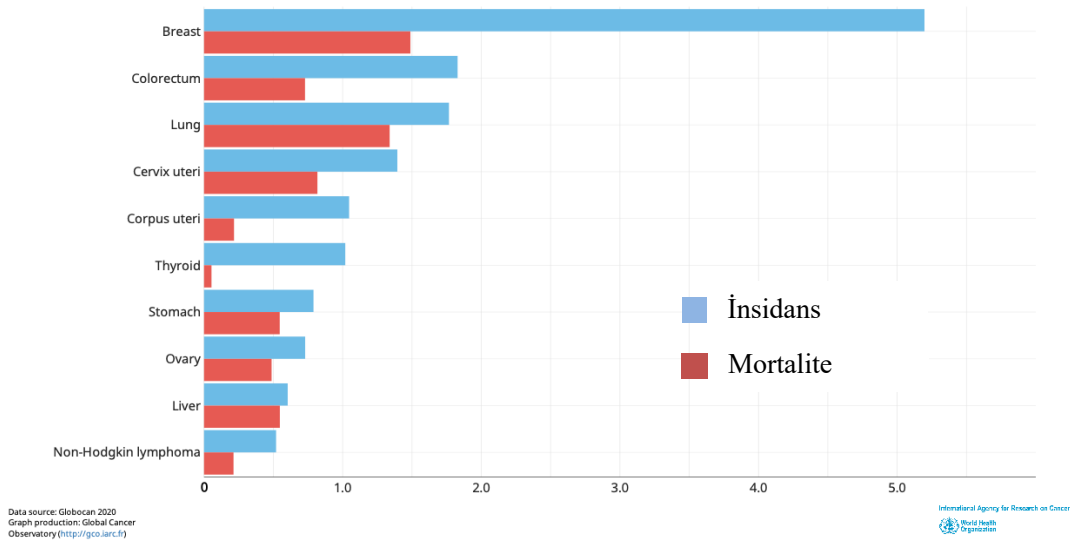


Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health
Organization

Şekil 1

Estimated cumulative risk of incidence and mortality in 2020, World, females, ages 0-74 (excl. NMSC)



Şekil 2

Her iki cinsiyete ortak bakıldığında ise ikinci en sık görülen kanser kolorektal kanserlerdir (6). En yüksek insidans oranları Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'dadır. En düşük oranlar Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunur (7). Bu coğrafi farklılıklar, diyet ve çevresel maruziyetlerdeki farklılıklara, düşük sosyoekonomik statüye ve değişen duyarlılık arka planına dayanan düşük KRK tarama oranlarına atfedilebilir gibi görünmektedir (8–10). Türkiye Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise Türkiye’de erkek cinsiyette akciğer ve prostat kanserini takiben üçüncü sırada, kadın cinsiyette ise meme ve tiroid kanserlerini takiben üçüncü sırada görülmektedir (11). Göç, dini faktörler ve KRK arasındaki korelasyon, KRK insidansının çevresel faktörler, yaşam tarzı ve diyetle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu, ancak etnik köken ile belirgin bir ilişkisi olmadığını göstermektedir (12).

2.1.2 Etiyoloji:

Tüm alt gruplara bakıldığında, kolorektal kanser riski yaş ile artar. Ek bir kanser riski olmayan kişilerde 40 yaş ve üzerinde bu insidans artmaya başlar(6). American College of Gastroenterology 2021 kılavuzu ortalama bir riske sahip 40 yaş üstü kişilerde kolonoskopi ile tarama önermektedir. Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser saptanan bireyler ise etikelenen akrabanın tanı yaşından 10 yaş önce taramaya başlanmalı ve bu bireylere 5 yılda bir kolonoskopi tekrarlanmalıdır (13).

Etioyolojiyi etkileyen faktörler bazı alt başlıklar altında sıralanabilir;

Cinsiyet: Hayat boyu kolorektal kansere yakalanma riski kadın ve erkeklerde birbirine yakın olsa da, kadınlarda yaşam beklentisi daha fazla olduğundan, insidans erkeklerde %31 daha fazladır (6).

Genetik faktörler: KRK vakalarının yaklaşık %20'si genetik faktörlerle ilişkilidir ve araştırmalar, KRK hastalarının birinci kuşak akrabalarında kanser riskinin üç kat arttığını göstermiştir. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP), KRK'ye predispoze eden genetik bir sendrom olarak tanımlanmıştır ve Mismatch Repair Genler (MMR)'de kalıtsal KRK ile ilişkilendirilmiştir (14)

Diyet faktörleri: Şu an için, yüksek yağlı, yüksek hayvansal proteinli ve düşük selülozlu diyetin kolorektal kanser insidansı ile bağlantılı olduğuna inanılmaktadır. Aşırı yağ alımı, safra salgısını, safra asitlerinin çözünmesini, artmış bağırsak kanserojenlerini ve bağırsakta anaerobik bakterilerin aktivitesini teşvik edecektir (15).

Prekanseröz Hastalıklar: Kolorektal polipler, kolorektal adenomlar, ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi rahatsızlıklar, kolorektal kanser gelişimine katkıda bulunabilir. Yapılan araştırmalar, ülseratif kolit hastalarının yaklaşık %3-5'inde kolorektal kanser gelişme riskinin arttığını ve 20 yıldan daha uzun süre ülseratif kolit hastalığı olanların malign transformasyon insidansının %10'dan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Kolon kanserlerinin yaklaşık %15-40'ı kolonik poliplerden kaynaklanır ve bu polipler ortalama 2-5 yıl süre ile kanser öncesi bir seyir gösterirler. Adenomların kansere dönüşme olasılığı, çapı 1 cm'den küçük olanlar için %2'den az iken, 3 cm'den büyük olanlar için %40'tan daha fazladır (16, 17).

Diğer Hastalıklar: Kistik fibrozis (KF)'te kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) geninde her iki alelde inaktive edici mutasyonlar ile karakterize olan kistik fibrozis hastalığı, yakın zamanda ailesel bir kolorektal kanser sendromu olarak sınıflandırılmaya başlamıştır. Bu hastalarda erken yaşlarda agresif seyirli kolorektal kanser gelişme ihtimali normal popülasyona göre artmıştır. Endoskopik tarama çalışmaları, 40 yaşında %50 KF hastasının adenom geliştireceğini göstermiştir. Organ nakli hastalarında kolonoskopik tarama yaşı 30'a indirilmiştir (18). Primer Sklerozan Kolanjit hastalarında sağlıklı nüfusa oranla hepatobiliyer, kolorektal, pankreatik

kanserler ve lenfoma riskinde 4 kat artış bildirilmiştir (19). Epidemiyolojik veriler özellikle tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) ile kolorektal kanser arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Tip 2 DM sürecinde var olan kronik hiperglisemi, insülin direnci, oksidatif stres ve inflamasyon aynı zamanda kolorektal kanser gelişiminde de rol oynamaktadır. Bu riskin azaltılmasında antidiyabetik ilaçların işe yaradığını gösteren çalışmalar mevcuttur (20).

İrk ve Coğrafya: Kolorektal kanser insidans ve mortalitesi ırklara göre değişim gösterir. En yüksek risk siyahi bireylerdedir. Yaşanılan coğrafya ise gerek diyet alışkanlıkları değişiklikleri gerek tarama hizmetlerine erişim gerekse sosyo-ekonomik düzeyi etkileyerek KRK insidansını değiştirir. Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde, batı bölgelerinde insidans ve mortalite en düşükken güney ile iç bölgelerde daha yüksektir (6).

İlaçlar: Bazı ilaçların düzenli kullanımının kolorektal kanser gelişme riskini azalttığını ve hatta sağkalımı artırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan en önemlileri aspirin ve steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlardır. Ayrıca, kadınlarda menopoza sonrası kullanılan hormon replasmanlarının kolorektal kanser riskini azalttığı raporlanmıştır (21).

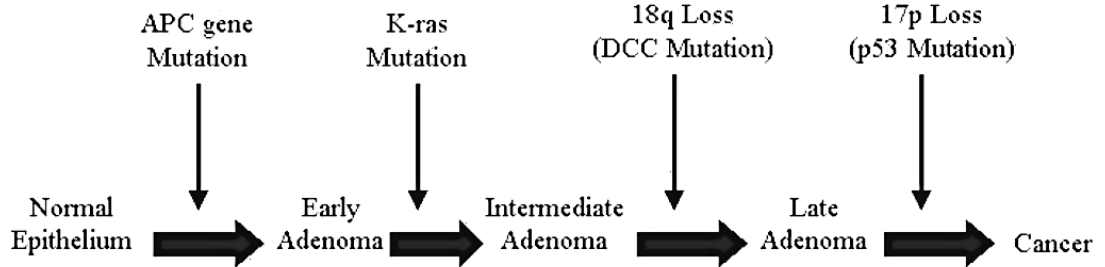
Diğer faktörler: Hareketsiz ve fazla kilolu olmak gibi kanserojen maruziyet ve yaşam tarzı KRK için risk faktörleridir ve pelvik radyasyon tedavisi gören hastalarda sigmoid ve rektal kanser insidansı daha yüksektir. Sigara ile birçok malignitenin ilişkisi ortaya konduğu gibi kolorektal kanserler ile de ilişkisi açıktır (12).

2.1.3 Kolorektal Kanserlerin Patogenezi

Kolorektal kanserler genetik seviyede heterojen bir yapı gösterse de belli başlı bazı yollarla vasıtasıyla ortaya çıkarlar. Karsinogenezis konusunda yapılan çalışmalar, literatüre yeni ve farklı mekanizmaları eklemeye devam etmektedir. Ana başlık olarak kromozomal instabilite (CIN), mikrosatellit instabilite (MSI) ve serrate neoplazi yolu bazen birbiri içine girse de bize sınıflama ve konuyu anlama açısından kolaylık sağlar (22). Kolorektal kanserlerin büyük kısmı tübüler adenom ya da serrate polipler gibi prekanseröz poliplerden kaynaklanır. Adenomlar deoksiribonükleik asit

(DNA) tamiri ve hücre proliferasyonunu düzenleyen genler işlevsizleştiği zaman ortaya çıkar. Zamanla adenomatöz polipler büyür ve displastik özellikler edinir, sonuçta invaziv potansiyel kazanırlar.

Ana düzenleyici genler arasındaki birbirini izleyen bozukluklar normal epitelden hiperproliferatif epilete geçiş noktalarını belirler. Bir tümör baskılayıcı gen olan adenomatöz polipozis koli (APC) geninde ya da v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF) adı verilen onkogendeki mutasyonlar adenom ya da serrate poliplerin gelişmesine neden olan hadiseleri başlatırlar. Sonrasında gelişen olaylar, karsinogenezisin takip edeceği yola göre değişir. Ek genetik değişiklikler orta dereceli neoplaziden, yüksek derecede displaziye ve daha sonra invaziv tümöre giden ilerlemeye neden olurlar. Her adenom kanserleşmez ve malignite gelişmesi için sırasıyla K-ras, DCC ve p53 gibi mutasyonların birbiri ardına gerçekleşmesi gerekmektedir (Şekil-3) (22).



Şekil 3

APC genindeki otozomal dominant mutasyonlar FAP sendromuna, mutY DNA glycosylase (MUTYH) genindeki bozukluk MAP sendromuna yol açar. MAP ve FAP sendromunda oluşan kolon adenomlarında APC mutasyonları vardır (22).

Mikrosatellit instabilite (MSI) yolağında, MLH1, MLH2, MSH6, PMS2 adı verilen DNA mismatch repair (MMR) genleri mutasyona uğramıştır ve mikrosatellit alanlarda instabiliteye yol açarlar. Hataları biriktiren DNA polimeraz enzimi bu tekrarlayan genom sekanslarını etkin bir şekilde bağlamaya çalışır. Bu alanlara

eklenecek bazlardaki bir hata çerçeve kayması'na (frameshift) sebep olabilir ve bu olay fonksiyonel olmayan protein üretimi ile sonuçlanabilir. MMR genleri sağlam olduğunda, bu hataları tanır ve DNA eksizyonu ile tamir yaparlar. MSI fenotipindeki tümörlerde bu sistem çalışmaz ve bu mutasyonlar korunur ve üstüne yeni mutasyonlar eklenir (22).

MSI, sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde, Lynch sendromundaki tümörlerin ise neredeyse tamamında görülür ve MMR genlerindeki germline mutasyonlar üzerinden gelişir (22, 23).

2.1.3.1 Kolorektal Karsinom Prekürsor Lezyonları:

Kolorektal kanserlerin büyük bir çoğunluğunun adenomatöz polipler üzerinden geliştiği günümüzde kabul görmektedir. Bu dizilime adenoma-karsinoma sekansı denilir. Polip adı verilen yapı intestinal mukoza yüzeyinden dışarı doğru uzanan herhangi bir yapıyı tarif eden histolojik yapıya özgün olmayan bir tanımlamadır. Kolorektal polipler neoplastik, hiperplastik, hamartomatöz ve inflamatuvar olarak sınıflandırılabilir.

Neoplastik polipler: Adenomatöz polipler yaygın olup 50 yaş üstü bireylerin %25 kadarında bulunur. Bu lezyonlar displastiktir ve maligniteye dönüşüm riski hem boyut hem de polip tipi ile ilişkilidir. Tübüler adenomların %5'i malignite ile ilişkili iken, villöz adenomların %40 kadarı yüksek risk taşımaktadır. Tübülovillöz adenomlarda ise risk orta düzeyde olup %22 civarındadır. İnvaziv karsinom gelişme riski 1 cm'den küçük poliplerde çok düşükken 2 cm üzeri poliplerde %35-50 civarındadır (24).

Hiperplastik polipler: Hiperplastik polipler genellikle küçüktür (<5 mm) ve histolojik olarak displazi içermeksizin hiperplastik özellik taşırlar. Premalign olarak değerlendirilmezler ancak 2 cm üzeri büyük hiperplastik poliplerde az da olsa malign transformasyon riski mevcuttur (24).

Serrate polipler: Serrate polipler histolojik olarak ayrı bir neoplastik polip grubudur. Bu lezyonlar da invaziv kansere dönüşebilir ve adenomatöz polipler gibi tedavi edilmelidir. (24)

Hamartomatöz polipler (Juvenil polipler): Adenomatöz polipler ve serrate poliplerden farklı olarak hamartomatöz polipler genellikle malignite riski taşımazlar. Bu lezyonlar çocukluk dönemi polipleridir ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Kanama yaygın bir bulgudur, intussepsiyon ya da tıkanıklığa yol açabilir. Adenomatöz poliplere benzeyen yapıları sebebiyle polipektomi ile tedavi edilmelidir (24).

2.1.3.2 Kolorektal İnvaziv Kanserler

Kolorektal kanserlerin neredeyse tamamı adenokarsinomdur (%90-95). Nadiren, skuamoz hücreli karsinom, gastrointestinal stromal tümör, nöroendokrin karsinom, lenfoma gibi başka tümörler de görülebilir.

Klasik adenokarsinom: Kolorektal kanserler çoğunlukla klasik adenokarsinomdur. Klasik adenokarsinomlar, diferansiyasyon derecesine göre 4'e ayrılırlar:

- İyi derecede diferansiye (>%95 bez formasyonu)
- Orta derecede diferansiye (%50-95 bez formasyonu)
- Az veya kötü derecede diferansiye (<%50 bez formasyonu)
- Undiferansiye (Bez formasyonu içermeyen)

Müsinöz adenokarsinom: Müsinöz adenokarsinom tüm kolorektal kanserlerin %10-15'inde görülen klinik ve histopatolojik olarak klasik adenokarsinomdan ayrılan bir alt tiptir. Kanser hücrelerinde müsin yapılar eşlik etmekte olup bu müsinöz adacıkların tümörün %50'sinden fazlasında görülmesi durumunda müsinöz adenokarsinom olarak adlandırılır. MSI ile ilişkilendirilmiştir. BRAF, KRAS ve PIK3CA mutasyonlarında da artış vardır (78).

Taşlı yüzük hücreli karsinom: Karakteristik olarak taşlı yüzük hücreli karsinomda sitoplazma içinde kapsüllü mukus vardır ve çekirdeği kenara iterek yüzük şekli ortaya çıkarır. Taşlı yüzük hücreli karsinom kötü prognoza işaret eder. Artmış oranlarda MSI, CIMP, BRAF/KRAS mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir (79).

Medüller karsinom: Medüller karsinom oldukça nadir olan bir alt tiptir. MSI oranları yüksektir. Klasik adenokarsinoma göre BRAF mutasyonları yüksek, KRAS mutasyonları düşüktür. Prognozunun ise daha iyi olduğu raporlanmıştır (80).

Mikropapiller karsinom: Klasik adenokarsinomdan daha kötü prognozlu bir alt tiptir.

Serrate adenokarsinom: Serrate adenomdan geliştiği düşünülen, serrasyon gösteren kötü prognozlu bir alt tiptir. Bir kısmı MSI ile ilişkilendirilmiştir.

2.1.4 Kolorektal Kansere Genetik Yatkınlık:

Çoğu otozomal dominant olarak aktarılan bazı özellikli genetik bozukluklarda KRK gelişme ihtimali önemli ölçüde artar. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Lynch Sendromu (HNPCC) ailesel kolon kanseri sendromlarının en yaygın olanlarıdır (25)

2.1.4.1 Ailesel Adenomatöz Polipozis Sendromu

FAP, 5. kromozom üzerinde yer alan adenomatöz poliposis koli (APC) genindeki germ hattı mutasyonlarından kaynaklanır. Aynı gen, FAP'ın atenüe formunda da yer alır, ancak APC gen mutasyonlarının bölgeleri farklıdır (25).

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve atenüe ailesel adenomatöz polipozis), KRK'lerin %1'inden azını oluşturur. Tipik FAP'da, çocukluk çağında çok sayıda kolonik adenom ortaya çıkar. Semptomlar ortalama 16 yaşında başlar ve tedavi edilmeyen bireylerde 45 yaşına kadar kolon kanseri görülme ihtimali %95 kadardır (26). Atenüe adenomatöz

polipozis sendromu (AFAP), önemi tam olarak anlaşılmamasına rağmen yüksek kolon kanseri geliştirme riski taşıyan diğer bir sendromdur. Daha az adenom içerir ve ortalama KRK görülme yaşı 54'tür (27).

2.1.4.2 Lynch Sendromu

Lynch sendromu, en yaygın kalıtsal KRK duyarlılık sendromudur ve yeni teşhis edilen KRK vakalarının yaklaşık %3'ünü ve endometriyal kanserin %2 ila 3'ünü oluşturur. KRK hastalarının yaklaşık %20'sinde en az bir birinci derece akrabada KRK aile öyküsü vardır. Lynch sendromu, 50 yaşın altında teşhis edilen KRK vakalarının yaklaşık %8'inin nedenidir (28). Lynch sendromundaki KRK'lar, sporadik KRK'ya kıyasla sıklıkla daha genç yaşta ortaya çıkar. Lynch sendromlu hastalardaki birçok KRK'nin 50 yaşın üzerinde ortaya çıkacağı da unutulmamalıdır. Ekstrakolonik kanserler, Lynch sendromunda çok yaygındır, özellikle bazı ailelerde kadın mutasyon taşıyıcılarının %60'ında endometriyal karsinom görülür. Neoplazm gelişimi riskinin arttığı diğer organlar arasında over, mide, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, beyin, renal pelvis, üreter ve muhtemelen meme ile prostat yer alır (29).

2.1.5 Kolorektal Kanserlerde Klinik

Erken evre kolon kanseri hastalarının büyük çoğunluğunda herhangi bir semptom görülmez ve bu hastalara yapılan taramalar sonucunda tanı konulur. KRK taramasının artması, daha fazla vakanın asemptomatik safhada teşhis edilmesini sağlamış olsa da hala vakaların %70 ila %90'ında semptomların başlamasından sonra tanı konulabilmektedir. (30, 31). KRK ile ilişkili tipik semptomlar arasında hematokezya, melena, karın ağrısı, başka türlü açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklik yer alır. Daha az görülen başvuru semptomları ise karın şişkinliği ve/veya mide bulantısı-kusmayı içerir ki bu semptomlar, tümörün obstrükte olduğunu gösteren bulgular arasında yer alır.

Semptomatik hastalarda belirtiler, tümörün yerleşim yerine göre farklılıklar gösterebilir. Bağırsak alışkanlığı değişiklikleri, sol taraflı KRK'lar için sağ taraflı

KRK'lerden daha yaygın bir semptomudur. Proksimal kolonda lümen çapının daha geniş olması ve buradaki gayta içeriğinin daha yumuşak olması nedeniyle, bu bölgeyi ilgilendiren KRK'lerde kolik ağrı başta olmak üzere diğer semptomları görülme sıklığı daha azdır. Hematokezya sağ kolon tümörlerine nazaran sigmoid kolon ve rektumu ilgilendiren KRK'lerde daha sık görülen bir bulgudur. Farkedilmeyen kan kaybına bağlı gelişen demir eksikliği anemisi ise sağ kolon kaynaklı KRK'lerde daha sık görülür (32). Rektum kanserlerinde tenesmus ve dışkı kalibrasyonunda değişiklik sık görülen bulgulardan biridir.

Kalın ve ince barsakların venöz drenajı portal sistem yoluyla olduğu için, hematojen yayılımın ilk yeri genellikle karaciğerdir. Ardından akciğerler, kemik ve beyin de dahil olmak üzere diğer birçok organ gelir. Beyin metastazları son derece nadir olmasına rağmen, hastaların sistemik tedavi alması ve metastatik kanser teşhisi konulduktan sonraki ortalama sağ kalım süresinin artması hem kemik hem de beyin metastazlarında artışa neden olmuştur (33).

2.1.6 Kolorektal Kanserlerde Tanı ve Tarama Yöntemleri

Çoğu kolorektal kanser, küçük (<8 mm) poliplerden büyük poliplere (≥8 mm) ilerleyen adenomatöz kolon poliplerinin displazi geliştirmesi ve sonrasında karsinoma dönüşmesinden kaynaklanır. Adenomatöz polipler erkeklerin yaklaşık %30'unda ve kadınların yaklaşık %20'sinde görülür. Patolojisini belirlemek için bir kolon polipinden biyopsi alınmalıdır. Çünkü makroskopik görünüme bakılarak adenomatöz polipler, kanser öncüsü olmayan hiperplastik poliplerden güvenilir bir şekilde ayırt edilemeyebilir. KRK tanısı, genellikle alt gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan biyopsiler ile veya peroperatif olarak alınan eksizyonel biyopsiler ile konur. Histopatolojik olarak kolon ve rektumda ortaya çıkan kanserlerin büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır.

Literatür bilgileri, 45 yaş üstü ortalama riskli hastaların KRK açısından taranmasını önerir. Amerika Birleşik Devletleri'nde KRK insidansı ve mortalite oranları, muhtemelen taramanın artan kullanımı nedeniyle düşmektedir (34).

Kolonoskopi, KRK ve adenomatöz polipler için en yüksek duyarlılığa sahip olan tarama testidir. Güncel klavuzlarda KRK için ortalama risk taşıyan bireyler için her 10 yılda bir kolonoskopi önerilmektedir. Malign transformasyondan önce biyopsiler ile kanseri saptamanın yanı sıra adenomatöz poliplerin çıkarılması ile kanseri önleme potansiyeline sahip tek bir prosedürdür.

Gastrointestinal sistemdeki küçük bir neoplastik lezyon (hem asemptomatik hem de semptomatik bireylerde) polipoid değildir ve nispeten düz veya basıktır. Bir çalışmada, polipoid olmayan kolorektal neoplazmalar, polipoid neoplazmalara göre karsinoma ile daha büyük bir ilişkiye sahip olduğu görüldü (35). Polipoid olmayan adenomlardan kaynaklanan kanserlerin kolonoskopik olarak görüntülenmesi polipoid lezyonlardan daha zor olabilir, ancak kolonoskopinin bu durumda da Bilgisayarlı Tomografi (BT)'ye göre daha yüksek duyarlılığı vardır.

Çeşitli serum belirteçleri, özellikle karsinoembriyonik antijen (CEA), KRK ile ilişkilendirilmiştir. CEA dahil tüm bu belirteçler, iyi huylu hastalıkla önemli ölçüde örtüşmesi ve erken evre hastalık için düşük duyarlılığı nedeniyle KRK'yi saptamada düşük tanısal değere sahiptir (36).

Bir meta-analiz, KRK tanısı için CEA'nın duyarlılığının yalnızca % 46 olduğu sonucuna varmıştır. Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) dahil olmak üzere başka hiçbir geleneksel tümör belirtecinin tanısal duyarlılığı daha yüksek değildir. Bu nedenle ne serum CEA seviyeleri ne de CA 19-9 dahil başka herhangi bir belirteç, KRK için bir tarama veya tanı testi olarak kullanılmamalıdır (37).

Göğüs, karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografi taraması ve rektum kanseri için pelvisin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) tarama ve tanı yöntemi olarak kullanımasından ziyade tanı sonrası evreleme için daha yaygın kullanılan tekniklerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve başka yerlerde, çoğu hastanedeki standart uygulama, evre II, III veya IV KRK'li tüm hastaların rezeksiyondan önce veya sonra göğüs, karın ve pelvik BT'ye tabi tutulmasıdır. Genel olarak, tarama sonuçları bazen cerrahi planlamayı değiştireceğinden, bu taramaların ameliyattan sonra yapılmasından ziyade ameliyattan önce yapılması tercih edilir (38).

Karaciğer enzimlerine sıklıkla preoperatif olarak bakılmasına rağmen, küçük hepatik metastazlar durumunda normal olabilir ve karaciğer tutulumunu dışlamak için güvenilir bir belirteç değildir. Karaciğer metastazları ile ilişkili tek ve en yaygın karaciğer testi anormalliği, serum alkalin fosfataz seviyesindeki bir yükselmedir (39).

2.1.7 Kolorektal Kanserlerde Evreleme:

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)/Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği'nin (UICC) tümör derinliği, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz (TNM) evreleme sistemi, KRK için tercih edilen evreleme sistemidir. Radyolojik, endoskopik (biyopsi dahil) ve intraoperatif bulgular klinik bir evre belirlemek için kullanılabilirken, patolojik evre (pT, pN, pM olarak adlandırılır) değerlendirmesi rezeksiyon örneğinin histolojik incelemesini gerektirir. Preoperatif radyoterapi ve kemoterapi (genellikle lokal olarak ilerlemiş rektum kanseri için yapıldığı gibi) klinik evrelemeyi önemli ölçüde değiştirebilir. Sonuç olarak tedavi sonrası patolojik evreleme bir yp önekiyle (ypT, ypN) belirtilir.

Preoperatif klinik evreleme en iyi fizik muayene ile gerçekleştirilir. TNM evreleme sisteminde kanser evresi önceden bahsedildiği gibi tümör derinliğine, lenf nodu ve uzak metastaz durumuna göre belirlenir. Evre 1 hastalık muskularis mukozayı invaze eden ancak submukozada (T1) veya muskularis propriada (T2) sınırlı kalan ve nodal metastazı olmayan hastalık olarak tanımlanır. Evre 2 hastalıkta subseroza veya periton ile kaplı olmayan perikolik ve perirektal dokular tutulmuş ise T3, diğer organ ve dokular viseral periton üzerinden tutulmuş ise T4 tümör olarak tanımlanır. Evre 2 hastalıkta lenf nodu tutulumu yoktur. Evre 3 hastalıkta tümörün T derecesi ne olursa

olsun lenf nodu tutulumu mevcut iken evre 4 hastalıkta uzak metastaz mevcuttur (M1) (Şekil-4 ve Şekil-5) (24, 40).

Primer Tümör (T)

TX Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümör kanıtı yok

Tis Karsinoma *in situ*; intraepitelyal veya lamina propriaya invazyon

T1 Tümör submukozaya invaze olmuştur (SM 1-3)

T2 Tümör muskularis propriaya invaze olmuştur

T3 Tümör muskularis propria aracılığıyla subserozaya veya non-peritonealize perikolik veya perirektal dokulara invaze olmuştur

T4 Tümör direkt olarak diğer organ veya yapılara invaze olmuş ve/veya visseral peritonu perforasyon etmiştir

T4a Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiştir

T4b Tümör diğer organ ya da yapıları doğrudan invaze etmiştir ya da yapışmıştır.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

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 Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada, mezenterde veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda

tümör depozit(ler)i olması

N2 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

N2a 4-6 bölgesel lenf nodu metastazı

N2b 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

MX Uzak metastaz değerlendirilemez

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

M1a 1 organ (örneğin karaciğer, akciğer, over)

M1b 1'den fazla organ/alan ya da periton metastazı

Şekil 4

Evre Gruplandırma

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	T(her)	N(her)	M1a
IVB	T(her)	N(her)	M1b

Histolojik Evre (Grade)

GX Evre değerlendirilemez

G1 İyi diferansiye

G2 Orta derecede diferansiye

G3 Kötü diferansiye

G4 Diferansiye olmamış

*American Joint Committee on Cancer (AJCC), AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010).

Şekil 5

2.1.8 Kolorektal Kansерlerde Kullanılan Tedavi Yöntemleri

Cerrahi: Kolorektal kanserde ana tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahide asıl amaç primer tümörü lenfovasküler ağı ile birlikte çıkarabilmektir. Eğer omentum gibi komşu yapılar tutulmuşsa tümör ile birlikte tek parça halinde çıkarılmalıdır. Tümörün çıkarılamayacağı düşünülüyorsa palyatif yaklaşımlar düşünülebilir (24).

Çıkarılacak lenf nodu miktarı ile ilgili çalışmalar uygun evreleme için en az 12 lenf nodu çıkarılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, daha fazla lenf nodu çıkarılan hastalarda daha uzun sağ kalım gösterilmiştir (41).

Kemoterapi: Neoadjuvan (ameliyat öncesi) ve adjuvan (ameliyat sonrası) kemoterapi olmak üzere 2 şekilde uygulanır. Neoadjuvan kemoterapi özellikle lokal ileri rektum kanserinin cerrahi tedavisi öncesinde çevre doku tutulumu olan vakalarda kullanılmaktadır. Radyoterapi ile eş zamanlı uygulanarak radyoterapinin etkinliği artırılır. Metastatik olmayan rektum dışı kolon kanserlerinde net bir uygulama önerisi yoktur. Ancak, izole hepatik metastazı olan vakalarda ilk değerlendirmede çıkarılamayacak olduğu düşünülen hastalarda başlanır. Çıkarılabilecek vakalar ise önce operasyona alınır. Adjuvan kemoterapi küratif cerrahi sonrasında nüksleri azaltmak amacıyla evre 3 hastalıkta standart olarak önerilmektedir. Evre 2 hastalıkta ise yeri tartışmalıdır (42).

Radyoterapi: Kolorektal kanserlerde en yaygın kullanım yerleri rektum kanserlerinde ameliyat öncesi uygulama, ameliyat sonrası nüksü azaltma ve metastatik vakalarda karaciğer ve akciğer metastazlarının tedavi edilmesidir (42).

Radyofrekans/Kriyoablasyon: Tümör hücrelerinin ısı ile yok edilmesi amaçlanan bu yöntem özellikle karaciğer metastazlarında tercih edilir (42).

Embolizasyon: Tümörü besleyen damarların tıkanması ile tümör hücrelerinin yok edilmesi olan bu yöntem de karaciğer metastazlarında tercih edilen bir yöntemdir (42).

Hedefe yönelik terapi: Özellikle ileri evre metastatik kolorektal kanserlerde kullanılan anti-EGFR ve anti-VEGFR tedavisi olup KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonları olan seçili vakalarda kullanılır (42).

İmmünoterapi: İnsan vücudunun bağışıklık sistemini güçlendirerek kanser ile savaşıma yeteneğini artırmak amacı olan bir tedavi yöntemidir (42).

2.2 KANSER METASTAZININ PATOGENEZİ

Kanser hücrelerinin birincil bir lezyondan uzak organlara yayılmasını içeren süreçler olan kanser metastazı, kanser mortalitesinin başlıca nedenidir. Metastaz bir dizi sıralı ve birbiriyle ilişkili adımı içerir. Metastatik kaskadı tamamlamak için, kanser hücrelerinin birincil tümörden ayrılması, dolaşım ve lenfatik sistemlere girmesi, bağışıklık saldırısından kaçınması, uzak kılcal yataklarda damar dışına çıkması ve uzak organları invaze etmesi ve çoğalması gerekir (43).

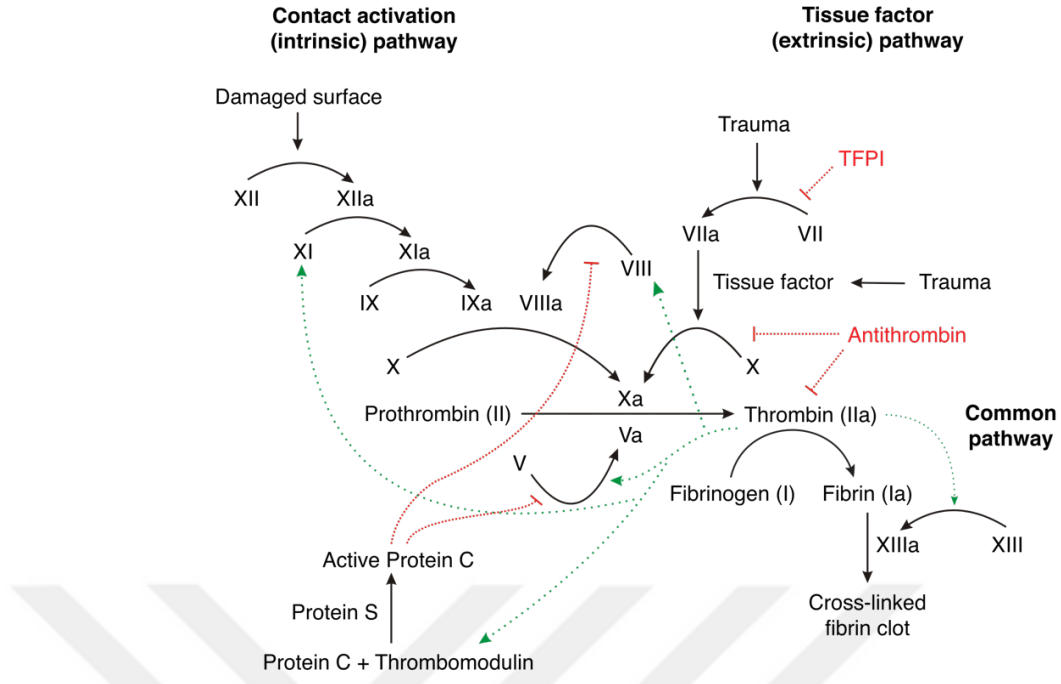
Metastatik hücreler ayrıca anjiyogenezi ve proliferasyonu kolaylaştıran ve makroskopik ikincil tümörlere neden olan bir mikro ortam oluşturur. Kanser ölümlerinin yaklaşık %90'ından sistemik metastazın sorumlu olduğu kabul edilmektedir (44, 45). Her gün yaklaşık 1.500 kişinin kanserden ölmeye devam etmesi, hastalık vücuda yayıldıktan sonra yönetimdeki başarısızlığı daha da ön plana çıkarmaktadır (45).

Fizyolojik ve patolojik tetikleyiciler üzerine, Ekstraselüler Matriks (ECM)'i yeniden modellemek, uygun bir fonksiyonel ağ örgüsünü yeniden kurmak ve doku homeostazını sürdürmek için matrikinler adı verilen ECM'yi parçalayan enzimler salınır (46, 47). Kanser metastazında, ECM'nin yeniden şekillenmesinin mekanizması bozulur ve bu durum stromal tümör oluşumuna yol açar (48). Proteoglikanlar, kollajen, lamininler, fibronektin, elastin, diğer glikoproteinler ve proteinazlar gibi çeşitli ana ECM bileşenleri, kanser hücrelerinin invazif ve metastatik süreçlerinde yer alır. İnvazyondaki önemli bir adım, ECM'nin ve bileşenlerinin, matriks metaloproteinazlar (MMP'ler) gibi enzimler aracılığıyla parçalanmasıdır. MMP'ler, invazyona ek olarak hücre proliferasyonu, hayatta kalma, bağışıklık tepkisi ve anjiyogeneizde önemli bir rol oynar (49, 50). Özellikle MMP-2 ve MMP-14 başta olmak üzere MMP'ler, çoğu kanser türünde yükselir ve sürekli olarak kötü prognozla ilişkilidir (51).

2.3 HEMOSTAZ

Normal hemostaz, vasküler endotel cevap, trombosit tıkaçının oluşması ve koagülasyon kaskadı olmak üzere 3 safhada oluşur. Endotel hasarına ilk cevap geçici bir vazospazmdır. Sonrasında bazı aktive edici moleküller ile trombosit granüllerinin salınması daha fazla trombositin bölgeye gelmesini stimüle ederek aktive olmasını sağlar. Fibrinojen, aktifleşen trombositlerin arasına bağlantı kurar. Trombositler birbirine yapışarak toplanır (agregasyon) ve endotel hasarının olduğu alanda tıkaç oluşturur (52, 53). Bu şekilde kontrol altına alınamayan hemorajilerde koagülasyon kaskadı başlatılır.

Koagülasyon kaskadı ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere 2 yoldan meydana gelir (Şekil 6). Endotel hasarı veya enflamasyon nedeniyle ortaya çıkan doku faktörü veya kolajen, faktör 12'yi aktive ederek koagülasyon sistemini başlatır. Daha sonra, doku faktörü faktör VIIa ile etkileşim kurarak faktör IX ve X'u aktive eder. Faktör Xa, protrombinden daha az trombin üretir. Trombinin faktör VIII'i tekrar tekrar aktive etmesi, koagülasyonun yayılmasını sağlar. Trombositlerin birleşmesini ve aktivasyonunu da trombin uyarır. Fazla miktarda protrombinden trombin, sistemde tekrar tekrar aktiflenen ve çoğalan koagülasyon faktörleri tarafından üretilir. Sonuç olarak, trombin fibrinojeni plazma proteinlerinden fibrine dönüştürür. Ek olarak, bu aşamada trombin, faktör XIII'ü aktifleştirerek fibrin lifçikleri ağı ile istenen kalıcı bir pıhtı oluşturma yeteneğine sahiptir.(54, 55).



Şekil 6

2.3.1 Hematolojik Terimler ve Koagulasyon Parametreleri

Protrombin Zamanı (PT): Pıhtılaşmanın ortak ve ekstrinsik yolunu değerlendirmede kullanılan bir testtir. Plazmaya kalsiyum ve tromboplastin (doku faktörü) eklenerek, ekstrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana dek geçen süre ölçülür.

Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR): Bu değer, hastanın protrombin zamanının, kontrol protrombin zamanına bölündükten sonra, uluslararası duyarlılık indeksi (ISI) değer kuvvetine yükseltilmesiyle bulunur [$INR = (PT \text{ hasta} / PT \text{ normal}) ISI$] (56, 57).

Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı (aPTT): Bu test, sitratlı plazmaya tekrar kalsiyum eklenerek ve ortama doku faktörü içermeyen tromboplastin (parsiyel tromboplastin) ve negatif yüklü bir madde (ör. selit, kaolin, silika) konarak yapılır. Bu ortam kontakt faktör aktivasyonuna neden olarak pıhtılaşmayı intrensek yoldan başlatır(58). Bu test genelde intrensek ve ana yoldaki anormallikleri taramada kullanılır. Bunlar arasında aşağıdaki testleri sayabiliriz:

- Prekalikrein, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK)

- Faktör XII, XI, IX, VIII, X ve V
- Protrombin (II) ve fibrinojen (I)

aPTT'nin normal sınırları genelde 28-34 saniye arasında değişmektedir. aPTT yöntemleri, İNR'de olduğu gibi standartize edilmediğinden değişik reaktif ve aletler kullanıldığında test sonuçlarında farklılıklar görülebilir(59).



2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için hastane etik kurulundan (HNEAH-KAEK 2023/32-4086) onay alındı. Çalışmaya Haziran 2015 – Aralık 2022 tarihleri arasında hasta seçim kriterlerini karşılayan, histolojik olarak endoskopik biyopsi veya cerrahi eksizyon spesmeninin incelenmesiyle kolorektal kanser tanısı kanıtlanmış 1073 hasta dahil edildi. Tüm hastalar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, tetkik ve tedavi süreçleri bu hastanede devam eden hastalar idi. Evreleme, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sistemi ile yapıldı. Metastatik hastalar, tetkik edildikleri sırada yapılan kesitsel görüntülemeler ile metastaz saptanan, intakt primer tümör ile eşzamanlı, rezeke edilebilen veya edilemeyen metastatik lezyonlara sahip hastalar olarak tanımlandı. Takip dahil klinik veriler dijital hasta dosyalarından elde edildi.

3.1 HASTA SEÇİMİ KRİTERLERİ:

Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir;

- 1- Kolorektal kanser tanısı almış hastalar
- 2- 18 yaşın üzerinde olan hastalar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise aşağıdaki gibidir;

- 1- 18 yaş altı hastalar
- 2- Parankimal karaciğer hastalığı tanısı olanlar
- 3- Herhangi bir neden ile antikoagulan veya antiagregan kullanan hastalar
- 4- Gebe hastalar
- 5- Kolonda aynı anda (senkron) veya 6 aydan yakın zamanda (metakron) 2 veya daha fazla odakta tümör saptanan hastalar
- 6- Familial Adenomatöz Polipozis, Atenu Familial Adenomatöz Polipozis gibi ailesel poliposis sendromu tanısı olan hastalar

3.2 VERİ TOPLANMASI

Kolorektal kanser tanısı almış hastalarda yaş, cinsiyet, kolon tümörünün lokalizasyonu (sağ, sol, sigmoid, rektum), tanı anındaki PT, APTT, INR, Lökosit, Monosit, Lenfosit, Nötrofil, Hemotokrit (HCT) ve Platelet (PLT) değerleri (Neoadjuvan veya sistemik kemoterapi alan hastaların tedavi öncesi laboratuvar bulguları kaydedildi.), tümörün tanı anındaki evresi, hastanın opere olup olmadığı, operasyonun acil veya elektif olduğu, metastaz durumu, metastaz lokalizasyonu ve metastazın tek veya multiple olma durumu retrospektif olarak kaydedildi.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 1073 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 64.6 idi. 661 hasta erkek 412 hasta kadındı. Tümör yerleşimine bakıldığında 221 hastada (%20,6) sağ kolon, 153 hastada (%14,3) sol kolon, 303 hastada (%28,2) sigmoid kolon, 396 hastada (%36,9) ise rektum tümörü saptandı. 796 hasta (%74,2) neoadjuvan tedavi almadı. 277 hasta (%25,8) tanı sonrası neoadjuvan tedaviye yönlendirildi. 117 hasta (%10,9) opere edilmedi. 874 hasta (%81,5) elektif, 82 hasta (%7,6) acil opere edildi. Hastalara yapılan peroperatif görüntüleme yöntemlerine ve hastaların peroperatif bulgularına bakıldığında 802 hastada (%74,7) metastaz izlenmedi. 205 hastada (%19,1) karaciğer metastazı olduğu saptandı (Tablo-1).

Karaciğer metastazı olan hastaların 184'ünde karaciğer dışında başka metastazı yoktu. Karaciğer metastazı ile birlikte 10 hastada akciğer metastazı, 3 hastada akciğer ve intraabdominal metastaz, 7 hastada intraabdominal metastaz, 1 hastada kemik metastazı saptandı. 58 hastanın (%5,7) ise karaciğer metastazı olmadan, en çok intraabdominal metastaz, en az intrakranial metastaz olmak üzere diğer organ veya sistemlerde metastazı olduğu saptandı (Şekil-7). Karaciğer metastazı olan 205 hastanın 41'inde (%20) sağ kolon, 22 hastada (%10,7) sol kolon, 61 hastada (%29,7) sigmoid kolon, 81 hastada (%39,5) rektum tümörü saptandı. Karaciğer metastazı olan hastaların 72'sinde (%35,1) tek, 133'ünde (%64,9) multiple karaciğer metastazı olduğu izlendi (Tablo-2).

Tüm hastalara bakıldığında; tümörlerin histopatolojik tanıları arasında adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, medüller karsinom, müsinöz karsinom, karsinoid tümör, mikropapiller karsinom ve hepatoid karsinom vardı. Tümör evreleri ve patolojik tanımlar ile ilgili ayrıntılı bilgiler Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

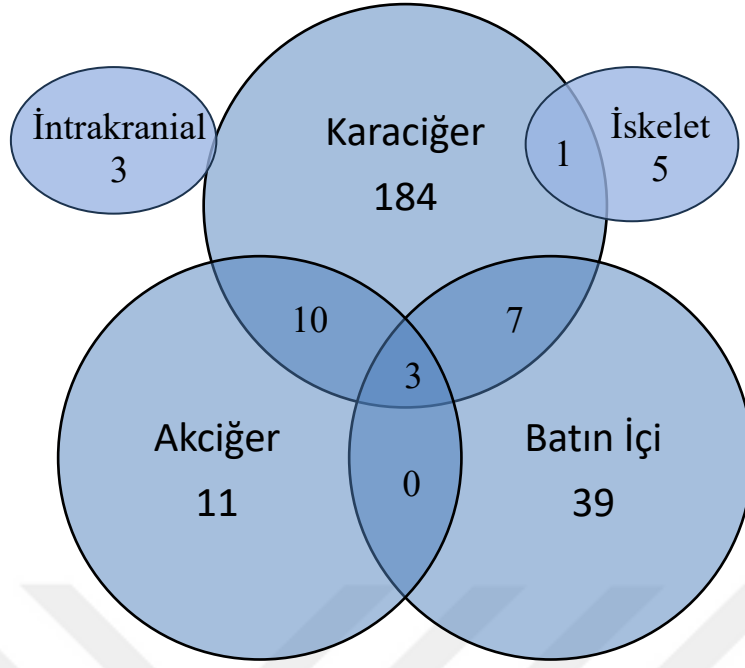
Tablo-1: Tüm hastaların demografik ve klinik verileri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss
Yaş		20.0 - 95.0	66.0	64.6 ± 12.1
Cinsiyet	Erkek		661	61.6%
	Kadın		412	38.4%
Tümör Yerleşimi	Sağ Kolon		221	20.6%
	Sol Kolon		153	14.3%
	Sigmoid Kolon		303	28.2%
	Rektum		396	36.9%
NeoAdjuvan*	Tedavi Almamış		796	74.2%
	Tedavi Almış		277	25.8%
Operasyon	Opere Edilmemiş		117	10.9%
	Elektif Opere		874	81.5%
	Acil Opere		82	7.6%
Metastaz	Metastaz Yok		802	74.7%
	Tek Metastaz		95	8.9%
	Multiple Metastaz		166	15.5%
	Bilinmiyor		10	0.9%
Metastaz Lokasyonu**	Metastaz Yok		802	74.7%
	Karaciğer		205	19.1%
	Akciğer		24	2.2%
	Batın İçi		49	4.6%
	İskelet		6	0.6%
	İntrakranial		3	0.3%
	Bilgi Yok		9	0.8%

±ss Standart sapma

*Kemotöropatik ilaçların laboratuvar bulgularına etkisi olduğu bilindiğinden, neoadjuvan tedavi alan hastaların tedavi öncesi laboratuvar değerleri kaydedildi.

**Aynı anda iki farklı lokasyonda metastazı olan hastalar ayrı ayrı sayılmıştır.



Şekil 7: Metastatik hastaların dağılım şeması

Tablo-2: Karaciğer metastazı olan hastalarda primer tümörün yerleşimi ve metastaz dağılımı

		n	%
Tümör Yerleşimi	Sağ Kolon	41	20%
	Sol Kolon	22	10.7%
	Sigmoid Kolon	61	29.7%
	Rektum	81	39.5%
Metastaz Sayısı	Tek Metastaz	72	35.1%
	Multiple Metastaz	133	64.9%

Tablo-3: Hastaların TNM evreleri

Neoadjuvan tedavi alan hastalar		n	%
Tümör	ypT0	16	5.7%
	ypT1	12	4.4%
	ypT2	50	18.1%
	ypT3	130	46.9%
	ypT4	18	6.5%
	İn Situ	1	0.4%
	Bilgi Yok	50	18%
Lenf Nodu	N0	134	48.3%
	N1	59	21.3%
	N2	34	12.3%
	Bilgi Yok	50	18.1%
Toplam		277	100%
Neoadjuvan tedavi almayan hastalar		n	%
Tümör	T0	0	0%
	T1	19	2.4%
	T2	76	9.5%
	T3	472	59.3%
	T4	154	19.3%
	İn Situ	12	1.6%
	Bilgi Yok	63	7.9%
Lenf Nodu	N0	400	50.3%
	N1	194	24.3%
	N2	139	17.5%
	Bilgi Yok	63	7.9%
Toplam		797	100%

Tablo-4: Tüm hastaların evreleri ve patolojik tanıları

Evre	0	18	1.7%
	1	126	11.7%
	2A	292	27.2%
	2B	53	4.9%
	3A	24	2.2%
	3B	168	15.7%
	3C	109	10.2%
	4	261	24.3%
	Bilgi Yok	22	2.1%
Patolojik Tanı	Bilinmiyor	2	0.2%
	Adenokarsinom	1028	95.8%
	Skuamoz Hücreli Karsinom	1	0.1%
	Medüller Karsinom	1	0.1%
	Müsinöz Adenokarsinom	35	3.3%
	Karsinoid Tümör	4	0.4%
	Mikropapiller Karsinom	1	0.1%
	Hepatoid Karsinom	1	0.1%

Karaciğer metastazı olan hastaların patolojik tanıları incelendiğinde 1 hastada medüller karsinom, 1 hastada hepatoid karsinom, geri kalan 203 hastada ise adenokarsinom saptandı (Tablo-5).

Tablo-5: Karaciğer metastazı olan hastaların patolojik tanıları

	n	%
Patolojik Tanı	Adenokarsinom	203
	Hepatoid Karsinom	1
	Medüller Karsinom	1

1073 hastada ortalama APTT değeri $27,9 \pm 2,9$, ortalama PT değeri $13,8 \pm 1,6$, ortalama INR değeri $1,1 \pm 0,1$, ortalama nötrofil $6,04 \pm 3,05$, ortalama lenfosit değeri $1,86 \pm 0,81$, hemotokrit değeri $37,09 \pm 5,74$, ortalama platelet değeri $298,3 \pm 102,5$, ortalama lökosit değeri $6,7 \pm 4,3$, ortalama monosit değeri $2,6 \pm 4,3$ şeklinde idi (Tablo-6).

Tablo-6: Tüm hastaların koagülasyon ve hemogram parametrelerinin minimum, maksimum, medyan ve ortalama değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss
APTT (Sn)	18,4 - 63,6	27,6	27,9 ± 2,9
PT (Sn)	2,2 - 36,9	13,6	13,8 ± 1,6
INR	0,8 - 3,6	1,0	1,1 ± 0,1
Nötrofil (x10 ³ /µL)	1,3 - 24,5	5,3	6,04 ± 3,05
Lenfosit (x10 ³ /µL)	0,1 - 6,7	1,8	1,86 ± 0,81
Hematokrit (%)	14,4 - 56,2	37,0	36,9 ± 5,7
Platelet (x 10 ³ /µL)	74,0 - 816,0	282,0	298,3 ± 102,5
Lökosit (x 10 ³ /µL)	0,1 - 27,4	7,1	6,7 ± 4,3
Monosit (x 10 ³ /µL)	0,1 - 5,6	0,6	2,6 ± 4,3

±ss Standart sapma

Karaciğer metastazı olan hastalar ile metastazı olmayan hastalar karşılaştırıldı. Metastaz olan ve olmayan grupta APTT değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Metastaz olan grupta PT değeri metastaz olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Metastaz olan grupta INR değeri metastaz olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti (Tablo-7).

Karaciğer metastazı olmayan ve olanların hemogram parametreleri karşılaştırıldığında, lenfosit, lökosit ve monosit değerleri arasında anlamlı (p>0.05) fark görülmedi. Nötrofil ve platelet değerlerine bakıldığında karaciğer metastazı olanlarda, olmayanlardan anlamlı (p<0.05) olarak yüksek bulundu. Hematokrit değeri ise karaciğer metastazı olanlarda olmayanlardan anlamlı (p<0.05) olarak düşük bulundu (Tablo-7).

Tablo-7: Karaciğer metastazı olan hastalar ile olmayan hastalar arasındaki hemogram ve koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması

	Karaciğer Metastazı Yok		Karaciğer Metastazı Var		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
APTT	27,91 ± 2,99	27,6	28,2 ± 2,8	27,8	0,167 ^m
PT	13,73 ± 1,5	13,6	14,05 ± 1,74	13,8	0,016 ^m
INR	1,05 ± 0,14	1,03	1,09 ± 0,16	1,06	0,006 ^m
Nötrofil	5,78 ± 2,81	-	6,31 ± 3,3	-	0,021* ^m
Lenfosit	1,88 ± 0,84	-	1,84 ± 0,77	-	0,542 ^m
Hematokrit	37,09 ± 5,74	-	35,92 ± 5,63	-	0,009* ^m
Platelet	295,29 ± 100,53	-	311,13 ± 109,59	-	0,047* ^m
Lökosit	6,66 ± 4,24	-	6,72 ± 4,46	-	0,854 ^m
Monosit	2,37 ± 3,56	-	2,83 ± 4,35	-	0,162 ^m

^m Mann-whitney u test

±ss Standart sapma

Karaciğer metastazı olan hastalar tümör yerleşimine göre dört gruba ayrıldı ve bu gruplar arasında hemogram ve koagulasyon parametreleri karşılaştırıldı. Koagulasyon parametreleri arasında tümör yerleşimine göre anlamlı bir fark ($p<0,05$) izlenmedi. Hemogram parametrelerinden hematokrit değeri, karaciğer metastazlı sağ ve sol kolon tümörü olanlarda, karaciğer metastazlı sigmoid kolon ve rektum tümörü olanlardan anlamlı olarak ($p<0.05$) düşük saptandı (Tablo-8).

Tablo-8: Karaciğer metastazı olan hastalarda tümör yerleşimine göre hemogram ve koagulasyon parametrelerinin karşılaştırılması

	Sağ Kolon	Sol Kolon	Sigmoid Kolon	Rektum	
	Ort.±ss	Ort.±ss	Ort.±ss	Ort.±ss	
APTT	28,22 ± 3,1	27,21 ± 2,42	28,73 ± 2,78	27,95 ± 2,82	0,150 ^m
PT	14,21 ± 11,16	14,19 ± 1,25	14,25 ± 2,3	13,77 ± 1,59	0,346 ^m
INR	1,09 ± 0,11	1,1 ± 0,12	1,11 ± 0,21	1,06 ± 0,14	0,407 ^m
Nötrofil	6,92 ± 4,05	6,52 ± 2,72	5,97 ± 2,9	6,19 ± 3,32	0,533 ^m
Lenfosit	1,7 ± 0,77	1,79 ± 0,56	1,88 ± 0,65	1,89 ± 0,89	0,558 ^m
Hematokrit	33,73 ± 6,2	33,31 ± 5,64	37,57 ± 4,97	36,5 ± 5,3	0,001 ^m
Platelet	324,41 ± 137,25	323,91 ± 100,97	297,43 ± 85,29	311,25 ± 113,12	0,606 ^m
Lökosit	7,45 ± 5,34	5,25 ± 4,2	6,6 ± 4,55	6,85 ± 3,92	0,307 ^m
Monosit	2,51 ± 3,76	4,32 ± 5,26	2,71 ± 3,87	2,68 ± 4,7	0,405 ^m

^m Mann-whitney u test

±ss Standart sapma

Karaciğerde tek metastazı olan hastalar ile karaciğerde multiple metastazları olan hastalar karşılaştırıldığında koagulasyon parametreleri arasında anlamlı fark ($p>0.05$) izlenmemiştir. Hemogram parametrelerinden nötrofil, lenfosit, platelet değerlerine bakıldığından iki grup arasında anlamlı fark ($p>0.05$) izlenmemiştir. Hematokrit değerleri karaciğerde tek metastazı olan hastalarda, karaciğerde multiple metastazı olan hastalardan anlamlı ($p<0.05$) düşük izlenmiştir. Lökosit değeri karaciğerde tek metastazı olanlarda, karaciğerde multiple metastaz olanlardan anlamlı ($p<0,05$) düşük saptanmıştır. Monosit değeri karaciğerde tek metastazı olanlarda, karaciğerde multiple metastaz olanlardan anlamlı ($p<0,05$) yüksek saptanmıştır (Tablo-9).

Tablo-9: Tek karaciğer metastazı olan hastalar ile multiple karaciğer metastazı olan hastaların hemogram ve koagulasyon parametrelerinin karşılaştırılması

	Tek Metastaz			Multiple Metastaz			p
	Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan	
APTT	27,9	± 2,9	27,6	28,3	± 2,8	27,9	0,132 ^m
PT	14,2	± 1,4	13,9	14,0	± 1,9	13,8	0,102 ^m
INR	1,09	± 0,12	1,06	1,08	± 0,17	1,06	0,246 ^m
Nötrofil	6,34	± 3,06	-	6,31	± 3,44	-	0,942 ^m
Lenfosit	1,89	± 0,7	-	1,81	± 0,81	-	0,493 ^m
Hematokrit	34,45	± 5,96	-	36,65	± 5,24	-	0,007 ^m
Platelet	311,72	± 125,33	-	311,11	± 100,87	-	0,970 ^m

^m Mann-whitney u test

±ss Standart sapma

4. TARTIŞMA

Malignite hastalarındaki pıhtılaşma ve fibrinolizisdeki bazı değişikliklerin tromboza yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Her ne kadar hiperpıhtılaşma mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmış olmasa da pıhtılaşma ve fibrinoliz aktivasyonunun tümör hücreleri ve/veya ilişkili enflamatuvar hücreler tarafından tetiklenebileceği düşünülmektedir (60). Pıhtılaşma bozuklukları, maligniteli hastaların yarısında görülebilir. Genel olarak bu bozukluklar, trombotik bozukluklarla birlikte polimerize fibrin, eritrosit, trombositler ve diğer hücre bileşenlerinin aglütinasyonu ile kontrolsüz damar oklüzyonunu içerir. Trousseau sendromu olarak adlandırılan kanserle ilişkili tromboz ise kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir. Tümör hücrelerinin, trombosit agregasyonunu ve trombosit aktivasyonunu indükleyerek protrombotik bir etki sergilediği bilinmektedir. Kanserden etkilenen hastalarda venöz tromboembolizm (VTE), ölümlerin %10-20'sinden sorumludur; genellikle sindirim sistemi kanserlerinin yanı sıra akciğer, prostat ve over kanserlerinde görülür ve profilaksisi özellikle yüksek riskli hastalarda önemlidir (61).

Metastatik hastaların %95 kadarında hemostatik parametrelerde anormallikler olduğu düşünülmektedir. Bu değişiklikler, morbidite ve mortalite ile sonuçlanan tromboembolik olayları tetikleyebilmektedir. Pıhtılaşma sisteminin etkisi sadece artan tromboembolik komplikasyonlarla ilişkili değildir. Bir çalışma, kanserde aktif pıhtılaşma ve anjiyogenez arasındaki bağlantının altını çizmiştir. Tümör stroma oluşumu, tümöriyogenezin önemli bir adımı, özellikle perivasküler bölgede pıhtılaşmanın aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır (62).

Çalışmalar, hemostatik faktörler ile tümör biyolojisi arasındaki etkileşimin kanser gelişimi, büyümesi ve metastazı üzerindeki etkisini ortaya koymuştur (63). Aktive edilmiş pıhtılaşma sisteminin kapsamının, kolorektal kanser dahil olmak üzere bazı malignitelerde tümörün evresi ve prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (64). Bu çalışmada karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastaların PT ve INR değerinde, metastatik olmayan hastalara göre anlamlı yükseklik izlendi. Genel olarak bakıldığında özellikle metastatik hastalarda pıhtılaşmaya yatkınlık olduğu bilindiğinden, metastaz yeri karaciğer olduğunda, bu durumun değişebileceği düşünülmektedir. Bunun sebebi 2 farklı mekanizmayla açıklanabilir; İlk olarak

karaciğer metastazına bağlı karaciğer parankiminde meydana gelen volüm azalması karaciğer yetmezliği bulgularının gelişmesine neden olabilir. Bu nedenle bu çalışmada koagülasyon kaskadını etkileyerek koagülasyon parametrelerinde bozukluklara yol açabilecek olan antikoagulan, antiagregan ilaç kullanan hastalar ve kronik parankimal karaciğer hastalığı olanlar dışlanmıştır. Karaciğer metastazı olan hastalarda karaciğer yetmezliği bulguları gelişmeden önceki safhada, parankiminde meydana gelen disfonksiyona bağlı ekstrasik ve ortak koagülasyon yolundaki faktör 3, faktör 5, faktör 7 ve faktör 10 üretiminde azalma meydana gelebilir. Bu azalmaya bağlı protrombin zamanında ve bunu takiben INR süresinde uzama meydana gelebilir. Diğer bir mekanizma ise tümör metastazına bağlı artmış koagülasyon durumuyla ilişkili olarak artmış koagülasyon faktörü kullanımına bağlı, koagülasyon faktörlerinin tüketilmesi olabilir. Bununla ilgili 2015 yılında Kılıç L ve ark., kolorektal kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada d-dimer, PT, aPTT, INR ve trombosit sayılarını içeren tüm pıhtılaşma testlerinin sonuçlarını, ileri evre tümörü olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada metastatik hastalık, daha ileri bir durumla ilişkili olarak pıhtılaşma faktörlerinin tükenmesine işaret eden daha yüksek INR değerleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum şu şekilde açıklanabilir; kanser varlığında en önemli hemostaz senaryosu, spontan tromboza karşı artan duyarlılıktır. Kanserli hastalarda malign hücreler ve normal hücreler etkileşime girerek, pıhtılaşma sistemini sistematik olarak aktive eder. Pıhtılaşma faktörleri tüketilir ve fibrinolizis aktive olur. Pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesi, INR ve PT değerlerinde uzamaya neden olabilir (65).

Bu senaryo ile aynı zamanda çapraz bağlı fibrin ve fibrinojenle ilişkili proteinlerin, tümör stroması içinde biriktirilerek tümör büyümesinin ve yayılmasının patogeneğinde de önemli roller oynadığı düşünülmektedir (66).

Gerek karaciğer parankiminde meydana gelen yetersizlik, gerekse kanserin etkilediği hiperkoagülabilité sonrası aşırı tüketime bağlı gelişen faktör eksiklikleriyle, karaciğer metastazı olan kolorektal hastalarda koagülasyon parametrelerinden PT ve INR'de uzama meydana gelebilir.

Karaciğerde tek odakta metastazı olan hastalar ile multiple karaciğer metastazları olan hastalar karşılaştırıldığında ise hemogram ve koagülasyon parametrelerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu çalışmada karaciğer

metastazlarının boyutu veya karaciğerde işgal ettiği parankim volümü araştırılmadığı için bu bulgu yanıltıcı olabilir. Bir metastazın karaciğerde kapladığı alan ve sebep olduğu parankim harabiyeti arttıkça, metastaz sayısından bağımsız olarak PT ve INR değerlerini artırması beklenebilir.

Kwon ve ark. tarafından mide kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon testleri ile hangi hemostaz belirteçlerinin lenf nodu metastazını en iyi öngördüğünü belirlenmeye çalışmış ve sonuç olarak uzamış PT ve fibrinojen düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı belirteçler olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre, mide kanseri hastalarında hemostazın, özellikle D dimer, fibrinojen ve PT'nin ameliyat öncesi laboratuvar incelemesi, lenf nodu tutulumu ve tümör evresi dahil olmak üzere hastalık durumu hakkında ek bilgi sağlayabilir (67).

Kolorektal kanserlerin diğer kanserler gibi kronik hastalık anemisine veya kronik kayıplara bağlı demir eksikliğine ve sonuç olarak anemiye sebep olduğu bilinmektedir. Mevcut literatür bilgilerine bakıldığında, sağ kolon tümörlerinde sol kolon tümörlerine göre daha fazla anemi görülür. Bunun sebebi ise sağ kolon tümörlerinin geç bulgu vermesi ve daha geç tanı almasıdır. Bu çalışmada sağ kolon ve sol kolon tümörü olan hastaların tanı anındaki hematokrit düzeyleri, sigmoid kolon ve rektum tümörü olan hastaların hematokrit düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgu mevcut literatür bilgilerinde gördüğümüz metastatik veya nonmetastatik olan proksimal kolon tümörlerinde anemi görülme ihtimalinin, distal kolon tümörlerine göre daha yüksek olmasıyla paraleldir ve karaciğer metastazı olan hastalarda da paralel seyir göstermiştir. Bu çalışmada en çok karaciğer metastazı yapan tümörler sigmoid kolon (%29,7) ve rektum tümörleri (%39,5) olmasına rağmen tanı anında tümör yerleşimi ile koagülasyon faktörleri arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Daha önce de bahsedildiği gibi sigmoid kolon ve rektum tümörleri proksimal kolon tümörlerine göre daha yüksek hematokrit değer ile karşımıza çıkmışlardır. Bunun sebebi, karaciğer metastazından bağımsız olarak, tümör yerleşiminin daha distalde olması ve makroskopik hematokezyanın daha erken ortaya çıkarak hastaların daha erken tanı almasını sağlaması olabilir. Aynı zamanda distal yerleşimli tümörlerde gayta alışkanlıklarındaki değişiklik daha fazladır. Bu da erken tanıda diğer bir etken olabilir.

Bu çalışmada karaciğer metastazı olan hastalarda nötrofil ve platelet değerleri karaciğer metastazı olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Karaciğer metastazı olan hastaların tutulan lenf nodu sayısı ve tümör boyutunun, karaciğer metastazı olmayan hasta grubuna göre daha ileri seviyede olduğu aşıkardır. Bu durumun primer tümörün olduğu bölgedeki ve/veya metastaz bölgelerindeki inflamasyonu daha fazla aktive ediyor oluşu, nötrofil değerlerindeki anlamlı yüksekliklerin sebebi olduğu düşünüldü. Tümör hücrelerinden salgılanan trombin gibi bazı prokoagulanlar tümör hücreleri etraflarındaki trombosit agregasyonunun artırır. Trombositler, dolaşımdaki tümör hücrelerini bir trombüs içine alarak, onları doğal öldürücü hücrelerden ve böylelikle konağın immün cevabından korur (68). Palumbo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada trombositopenik fareler ile trombosit sayıları normal fareler karşılaştırıldı. Trombositopenik farelerde tümör hücresi sağkalımında ciddi bir azalma tespit edildi (69). Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada metastatik hastalardaki trombosit sayılarının yüksek oluşunun, bu hastalarda metastaza yatkınlık oluşturduğu ve kanser metastazının bir sonucu değil, sebebi olduğu düşünüldü.

Yukarıda da belirtildiği gibi karaciğer metastaz alanı ile fonksiyone karaciğer parankimi oranlarının mevcut hipotez ile ilişkilendirilmesi için daha ileri çalışmalar yapılabileceği öngörüldü. Ayrıca trombosit agregasyonu ve koagülasyon kaskadı aktivasyonu, PT ve INR'den daha duyarlı yöntemler ile araştırılmalıdır. Karaciğerdeki sağlam parankim araştırmasında volümetri ölçümleri ve metastaz sürecinde koagülasyon parametrelerinin daha yakın takibi gibi bazı gereksinimlerin yerine getirilememesi nedeniyle bu çalışmanın prospektif olmasının litaretüre daha fazla katkı sağlayacağı düşünüldü.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçlarına göre karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda PT ve INR değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. İleri araştırmalar ile PT veya INR’de bir cut-off değer saptanarak bu testlerin kanser taramasında kullanılabileceği düşünülebilir. Aynı zamanda trombosit sayıları yüksek olan hastaların metastaza yatkınlığı olduğu saptandı. Trombosit sayıları yüksek hastalarda metastaz açısından daha dikkatli olunması uygun olacaktır. Mevcut literatür bilgileriyle paralel olarak metastatik proksimal kolon tümörlerinde de semptomlardan önce demir eksikliği anemisi görüldü. Anemi saptanan hastaların kolorektal kanser açısından tetkik edilmesi gerektiği aşıkardır.

6. KAYNAKLAR

1. <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *J Oncol* 2019;2019. doi:10.1155/2019/7407190.
3. Pachmayr E, Treese C, Stein U. Underlying Mechanisms for Distant Metastasis - Molecular Biology. *Visc Med* 2017;33(1):11–20.
4. Amado-Azevedo J, de Menezes RX, van Nieuw Amerongen GP, van Hinsbergh VWM, Hordijk PL. A functional siRNA screen identifies RhoGTPase-associated genes involved in thrombin-induced endothelial permeability. *PLoS One* 2018;13(7):e0201231.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.
6. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(3):145–164.
7. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524.
8. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer. *Cancer* 2012;118(14):3636–3644.
9. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zauber AG, Hollenbeck AR, et al. Contribution of Behavioral Risk Factors and Obesity to Socioeconomic Differences in Colorectal Cancer Incidence. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2012;104(18):1353–1362.
10. Klabunde CN, Cronin KA, Breen N, Waldron WR, Ambis AH, Nadel MR. Trends in Colorectal Cancer Test Use among Vulnerable Populations in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2011;20(8):1611–1621.
11. Şencan İ, Keskinliç B. Türkiye kanser istatistikleri. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2017:19-44.) .
12. Duan B, Zhao Y, Bai J, Wang J, Duan X, Luo X, et al. Colorectal Cancer: An Overview. In: *Gastrointestinal Cancers*. Exon Publications; 2022:1–12.

13. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *American Journal of Gastroenterology* 2021;116(3):458–479.
14. Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, Mangiola F, Sinagra E, Hold G, et al. Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(12):1131–1146.
15. Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med* 2019;69:2–9.
16. Andres Morgado-Diaz J, ed. *Gastrointestinal Cancers*. Exon Publications; 2022. doi:10.36255/exon-publications-gastrointestinal-cancers.
17. Roncucci L, Mariani F. Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket? *Eur J Intern Med* 2015;26(10):752–756.
18. Scott P, Anderson K, Singhanian M, Cormier R. Cystic Fibrosis, CFTR, and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(8):2891.
19. Lundberg Båve A, Bergquist A, Bottai M, Warnqvist A, von Seth E, Nordenvall C. Increased risk of cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Int* 2021;15(5):1174–1182.
20. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Giglio RV, Ciaccio M, Rizzo M. Diabetes and colorectal cancer risk: A new look at molecular mechanisms and potential role of novel antidiabetic agents. *Int J Mol Sci* 2021;22(22). doi:10.3390/ijms222212409.
21. Lin JH, Giovannucci E. Sex hormones and colorectal cancer: What have we learned so far? *J Natl Cancer Inst* 2010;102(23):1746–1747.
22. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2020;158(2):291–302.
23. Nguyen H, Duong H. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy (Review). *Oncol Lett* 2018. doi:10.3892/ol.2018.8679.
24. Brunicki F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's principles of surgery, 10e: McGraw-hill; 2014.*
25. Burt MDRW, DiSario MDJA, Cannon-Albright PhDL. GENETICS OF COLON CANCER: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk. *Annu Rev Med* 1995;46(1):371–379.

26. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology* 1991;100(6):1658–1664.
27. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP) a phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995;76(12):2427–2433.
28. Boparai KS, Dekker E, van Eeden S, Polak MM, Bartelsman JFWM, Mathus-Vliegen EMH, et al. Hyperplastic Polyps and Sessile Serrated Adenomas as a Phenotypic Expression of MYH-Associated Polyposis. *Gastroenterology* 2008;135(6):2014–2018.
29. Bonadona V. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in Genes in Lynch Syndrome. *JAMA* 2011;305(22):2304.
30. 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(4):30–38.
31. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, 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(1):67–73.
32. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *British Journal of Surgery* 2005;80(10):1327–1329.
33. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, Wang H, Cohen SJ. Changing Patterns of Bone and Brain Metastases in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5(2):108–113.
34. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone A-M, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2018;124(13):2785–2800.
35. Soetikno RM. Prevalence of Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms in Asymptomatic and Symptomatic Adults. *JAMA* 2008;299(9):1027.
36. Palmqvist R, Engarås B, Lindmark G, Hallmans G, Tavelin B, Nilsson O, et al. Prediagnostic Levels of Carcinoembryonic Antigen and CA 242 in Colorectal Cancer: A Matched Case-Control Study. *Dis Colon Rectum* 2003;46(11):1538–1544.

37. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic and Prognostic Serum Biomarkers of Colorectal Cancer. *PLoS One* 2014;9(8):e103910.
38. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
39. Niederhuber JE. Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer* 1993;71(12 S):4187–4192.
40. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(6):1454–1455.
41. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing Negative Lymph Node Count Is Independently Associated With Improved Long-Term Survival in Stage IIIB and IIIC Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(22):3570–3575.
42. TC Sağlık Bakanlığı. kolorektal-kanser-klinik-protokolpdf. 2020.
43. Fischer KR, Durrans A, Lee S, Sheng J, Li F, Wong STC, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature* 2015;527(7579):472–476.
44. Lazebnik Y. What are the hallmarks of cancer? *Nat Rev Cancer* 2010;10(4):232–233.
45. Seyfried TN. Cancer as a Metabolic Disease: On the Origin, Management, and Prevention of Cancer. John Wiley & Sons; Hoboken: 2012. p. 432. 2012.
46. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;97:4–27.
47. Maquart F-X, Pasco S, Ramont L, Hornebeck W, Monboisse J-C. An introduction to matrikines: extracellular matrix-derived peptides which regulate cell activity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49(3):199–202.
48. Iozzo R V., Gubbiotti MA. Extracellular matrix: The driving force of mammalian diseases. *Matrix Biology* 2018;71–72:1–9.
49. Shuman Moss LA, Jensen-Taubman S, Stetler-Stevenson WG. Matrix Metalloproteinases. *Am J Pathol* 2012;181(6):1895–1899.
50. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment. *Cell* 2010;141(1):52–67.
51. Hadler-Olsen E, Winberg J-O, Uhlin-Hansen L. Matrix metalloproteinases in cancer: their value as diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets. *Tumor Biology* 2013;34(4):2041–2051.
52. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol* 2004;11(4):272–277.

53. Rubin BG, Santoro SA, Sicard GA. Platelet Interactions With the Vessel Wall and Prosthetic Grafts. *Ann Vasc Surg* 1993;7(2):200–207.
54. Linden MD. Platelet Physiology. In: ; 2013:13–30.
55. Tapon-Brethaudiere J. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice, Fourth Edition. Robert W. Colman, Jack Hirsh, Victor J. Marder, Alexander W. Clowes, and James N. George, eds. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 1578 pp., \$249.00, hardcover. ISBN 0-7817-1455-9. *Clin Chem* 2003;49(2):345-a-346.
56. Hirsh J. The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med* 1994;154(3):282–288.
57. Becker DM HJWF 4th, DLBJAM. Standardizing the prothrombin time. Calibrating coagulation instruments as well as thromboplastin. *Arch Pathol Lab Med.* 1993 Jun;117(6):602-5. PMID: 8503731. 1993.
58. Schmaier AH. Contact activation: a revision. *Thromb Haemost.* 1997 Jul;78(1):101-7. PMID: 9198136. 1997.
59. D'Angelo A, Seveso MP, D'Angelo SV, Gilardoni F, Dettori AG, Bonini P. Effect of Clot-Detection Methods and Reagents on Activated Partial Thromboplastin Time (APTT): Implications in Heparin Monitoring by APTT. *Am J Clin Pathol* 1990;94(3):297–306.
60. Zacharski L, Wojtukiewicz M, Costantini V, Ornstein D, Memoli V. Pathways of Coagulation/Fibrinolysis Activation in Malignancy. *Semin Thromb Hemost* 1992;18(01):104–116.
61. Repetto O, De Re V. Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1404(1):27–48.
62. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Mignolet FY. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12(6):1266–1271.
63. Buccheri G, Ferrigno D, Ginardi C, Zuliani C. Haemostatic abnormalities in lung cancer: Prognostic implications. *Eur J Cancer* 1997;33(1):50–55.
64. Oya M. High Preoperative Plasma D-dimer Level is Associated with Advanced Tumor Stage and Short Survival After Curative Resection in Patients with Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(8):388–394.

65. Kilic L, Yildiz I, Sen FK, Erdem MG, Serilmez M, Keskin S, et al. D-dimer and international normalized ratio (INR) are correlated with tumor markers and disease stage in colorectal cancer patients. *Cancer Biomarkers* 2015;15(4):405–411.
66. R.W. Colman, V.J. Marder, A.W. Clowes, J.N. George, S.Z. Goldhaber. Dvorak, H.F. & F.R. Rickles. 2006. *Malignancy and hemostasis. In Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 5th ed. 5th ed.; 2006.*
67. Kwon H-C, Oh SY, Lee S, Kim S-H, Han JY, Koh RY, et al. Plasma Levels of Prothrombin Fragment F1+2, D-dimer and Prothrombin Time Correlate with Clinical Stage and Lymph Node Metastasis in Operable Gastric Cancer Patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(1):2–7.
68. Bernhard Nieswandt, Michael Hafner, Bernd Echtenacher, Daniela N. Männel. Lysis of Tumor Cells by Natural Killer Cells in Mice Is Impeded by Platelets. *Cancer Res* 15 March 1999; 59 (6): 1295–1300. 1999.
69. Palumbo JS, Talmage KE, Massari J V., La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood* 2005;105(1):178–185.

