

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

**ERKEN EVRE KOLON KANSERİ OLGULARINDA
SİSTEMİK VE TÜMÖR-İÇİ İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİ**

Araş. Grv. Dr. Safa Can EFİL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2020**

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

**ERKEN EVRE KOLON KANSERİ OLGULARINDA
SİSTEMİK VE TÜMÖR-İÇİ İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİ**

Araş. Grv. Dr. Safa Can EFİL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ömer DİZDAR**

**ANKARA
2020**

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ömer DİZDAR'a çalışmanın her aşamasında sağladığı destek ve yakın ilgi için,

Örneklerin Patoloji Anabilim Dalı arşivinden temin edilerek boyanmasında ve değerlendirilmesinde katkıları olan başta Prof. Dr. Aytekin AKYOL'a, Uzm. Dr. Güneş GÜNER'e ve tüm laboratuvar ekibine,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan Uzm. Dr. Deniz Can GÜVEN'e,

Bugünlere gelmemde emeği olan annem Nilüfer Sema EFİL, babam Prof.Dr. İsmail EFİL, kardeşlerim Merve ve Nil Sena EFİL'e sağladıkları maddi-manevi destek için,

Tez yazım sürecinde bana her zaman destek olan eşim Shanzeda Khan EFİL'e,

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Safa Can EFİL

ANKARA, 2020

ÖZET

Efil SC. Erken evre kolon kanseri olgularında sistemik ve tümör-içi inflamasyon belirteçlerinin prognostik ve prediktif değeri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2020. Bu çalışmanın amacı erken evre kolon kanseri olan hastalarda sistemik ve lokal inflamasyon belirteçlerinin prognostik, prediktif etkisini araştırmak ve bu iki belirteci birlikte kullanarak prognoza ve kemoterapi yanıtlarına etkisini değerlendirmektir. Bu araştırmaya küratif rezeksiyonu yapıldıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji bölümüne başvuran, Ocak 2008- Ocak 2016 tarihleri arasında tanı alan, evre 2-3 olan, tanı anında 18 yaş ve üzerinde olan 304 hasta dahil edildi. Sistemik inflamasyon belirteçleri olarak cerrahi öncesi nötrofil lenfosit oranı (NLR), albumin-NLR skoru, sistemik immun inflamasyon indeksi (SII) ve panimmun inflamasyon değeri (PIV) değerlendirildi. Hastaların tümör dokularında tümör periferi ve merkezinde CD8 lenfosit yoğunluğu 75.persantiline göre düşük veya yüksek yoğunluk olarak ikiye ayrıldı. Kombine inflamasyon skoru (KİS); PIV değeri yüksek ve CD8 yoğunluğu düşük olan hastalarda KİS yüksek riskli, diğer hastalarda KİS düşük riskli olarak sınıflandırıldı. Yüksek albümin-NLR skoru ve yüksek PIV daha kısa DFS ve OS ile ilişkili bulundu. Ortalama CD8 yoğunluğunun düşük olması kısa DFS ile ilişkili bulundu. Kombine inflamasyon skorunun yüksek olması hem daha kısa OS hem de daha kısa DFS ile ilişkili bulundu. Evre 2 hastalarda KİS yüksek olan olgularda adjuvan kemoterapinin DFS'yi anlamlı olarak artırdığı görüldü. KİS düşük olan hastalarda ise adjuvan kemoterapinin DFS katkısı yoktu. Hastalısız sağkalım için çok değişkenli analizde; ≥ 65 yaş (HR:3,12 %95 CI 1,78-5,48, $p<0,001$), evre 3 hastalık (HR:1,82 %95 CI 1,06-3,12, $p=0,029$), kombine inflamasyon skorunun yüksek olması (HR:3,82 %95 CI 2,21-6,61, $p<0,001$) daha kısa DFS ile ilişkili bulundu. Bu çalışmada tanımladığımız kombine inflamasyon skorunun yaş ve evreden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili ve evre 2 hastalarda kemoterapinin katkısı için prediktif değeri olabileceği görülmüştür. Kombine inflamasyon skoru erken evre kolon kanseri olan hastalarda prognostik ve kemoterapi yanıtını ön gören yeni bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelime: Kolon Kanseri, sistemik inflamasyon, CD8 infiltrasyonu, prognoz

ABSTRACT

Efil SC. Prognostic and predictive value of systemic and intra-tumor inflammation markers in early stage colon cancer cases. Hacettepe University, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2020. The aim of this study is to investigate the prognostic and predictive effects of systemic and local inflammation markers in patients with early stage colon cancer, and to evaluate the effect of these two markers on prognosis and chemotherapy responses. This study included 304 patients who were admitted to Hacettepe University Medical Oncology Department after curative resection, diagnosed between January 2008 and January 2016, who were stage 2-3, and who were 18 years and older at the time of diagnosis. Preoperative Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), albumin-NLR score, systemic immune inflammation index (SII) and panimmun inflammation value (PIV) was evaluated as systemic inflammation markers. The density of CD8 lymphocytes in the tumor periphery and center of the tumor tissues of the patients was divided into two as low or high density compared to the 75th percentile. Combined inflammation score (CIS) was classified as high risk in patients with high PIV and low CD8 density, and low risk in other patients. High albumin-NLR score and high PIV were associated with shorter DFS and OS. Low mean CD8 density was found to be associated with short DFS. Higher combined inflammation score was found to be associated with both shorter OS and shorter DFS. It was observed that adjuvant chemotherapy significantly increased DFS in patients with high CIS in stage 2 patients. Adjuvant chemotherapy did not contribute to DFS in patients with low CIS. In multivariate analysis for disease free survival; ≥ 65 years old age (HR: 3.12 95% CI 1.78-5.48, $p < 0.001$), stage 3 disease (HR: 1.82 95% CI 1.06-3.12, $p = 0.029$), higher combined inflammation score (HR: 3.82 95% CI 2.21-6.61, $p < 0.001$) was found to be associated with shorter DFS. The combined inflammation score we described in this study is associated with a poor prognosis regardless of age and stage. In addition, it has been observed that it may have predictive value for the contribution of chemotherapy in stage 2 patients. The combined inflammation score can be used as a new marker predicting prognostic and chemotherapy response in patients with early stage colon cancer.

Keywords: Colon Cancer, systemic inflammation, CD8 infiltration, prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etyoloji	3
2.3. Kolorektal Kanserlerden Korunma	6
2.4. Kolorektal Polipler ve Kolorektal Kanser Taramaları	7
2.4.1. Non-İnvaziv Tesler	8
2.4.2. İnvaziv Testler	10
2.5. Kolorektal Kanserlerin Moleküler Patogenezi	11
2.5.1. Adenom Karsinom Sekansı	11
2.5.2. CIN Yolağı	11
2.5.3. MSI Yolağı	13
2.5.4. CpG Ada Metilatör Fenotipi (CIMP) / Serrated Neoplazi Yolağı	13
2.5.5. Moleküler Alt Tipler	14
2.6. Kolorektal Kanserin Kliniğı, Tanısı ve Evrelemesi	15
2.6.1. Kolorektal Kanselerde Semptom ve Bulgular	15
2.6.2. Kolorektal Kanserlerin Tanısı	15
2.6.3. Kolorektal Kanserlerin Güncel Evrelemesi	16
2.7. Kolorektal Kanserde Prognostik ve Prediktif Faktörler	18
2.7.1. Patolojik Faktörler	19
2.7.2. Klinik ve Laboratuvar Faktörler	20
2.7.3. Moleküler Belirteçler	21

2.7.4. Lokal ve Sistemik İmmun İnflamasyon Belirteçleri	22
2.8. Kolorektal Kanserlerin Tedavisi	25
2.8.1. Cerrahi Tedavi	25
2.8.2. Medikal Tedavi	26
3. MATERYAL-METOD	31
3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı	31
3.2. Hastaların Belirlenmesi	31
3.3. Sistemik İnflamasyon Belirteçleri	31
3.4. İmmunhistokimya ile Boyama	32
3.5. İmmunhistokimya ile Boyanmanın Değerlendirilmesi	34
3.6. İmmünohistokimyasal Skorlama	35
3.7. Kombine İnflamasyon Skorunun Tanımlanması	35
3.8. İstatiksel Analiz	36
3.9. Araştırmanın Etik Yönü	36
4. BULGULAR	37
4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri	37
4.2. Sistemik İnflamasyon Belirteçleri ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	39
4.3. MMR Durumu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	41
4.4. Lokal İnflamasyon ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	42
4.5. Sistemik İnflamasyon Belirteçleri, CD8 Yoğunluğu ve MMR Durumunun Arasındaki İlişkiler	44
4.6. Sağkalım Analizleri	46
4.7. Klinikopatolojik Özellikler, Sistemik İnflamasyon Belirteçleri ve Ortalama CD8 Yoğunluğunun Sağkalım ile İlişkisi	47
4.8. Sistemik İnflamasyon Belirteçleri ve CD8 Yoğunluğunun Kemoterapi Yanıtı ile İlişkisi	55
4.9. Hastalısız Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analizler	60
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER	
Ek-1. Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU	5-Fluorourasil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Adenomatosis poliposis koli
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAPOX	Kapesitabin, oksaliplatin
CD3+	Cluster of Differentiation 3 (Farklılaşma Kümesi 3)
CD8+	Cluster of Differentiation 8 (Farklılaşma Kümesi 8)
CEA	Karsinoembriyonik Antigen
CIMP	CpG Ada Metilatör Fenotip
CIN	Kromozomal İnstabilite
CMS	Konsensus Moleküler Subtip
DFS	Hastaliksız Sağkalım
dMMR	Yetersiz yanlış eşleşme onarım
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FAP	Familiyal Adenomatöz Polipozis
FDA	Food and Drug Administration
FIT-DNA	Fekal İmmünokimyasal Test Deoksiribonükleik Asit
FOLFIRI	Flourourasil, lökovorin ve irinotekan
FOLFOX	Flourourasil, lökovorin ve oksaliplatin
gFOBT	Guinac Bazlı Gaitada Gizli Kan Test
GPS	Glasgow Prognostik Skoru
H-E	Hematoksilen Eozin
HNPCC	Hereditör non-polipozis kolorektal kanser
IDEA	International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy
IHK	İmmünohistokimya
KİS	Kombine İnflamasyon Skoru
KRK	Kolorektal kanser
LMR	Lenfosit monosit oranı
LVI	Lenfovasküler invazyon

MAP	MUTYH ilişkili polipozis
MMR	Yanlış eşleşme onarım
MSI	Mikrosatellit instabil
MSI-H	Yüksek mikrosatellit instabil
MSI-L	Düşük mikrosatellit instabil
MSS	Mikrosatellit stabil
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NLR	Nötrofil lenfosit oranı
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatur ilaç
OS	Genel Sağkalım
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PI3K	Fosfoinositid 3 kinaz
PIV	Panimmün inflamasyon değeri
PLR	Trombosit lenfosit oranı
pMMR	Yeterli yanlış eşleşme onarım
PNİ	Perinöral invazyon
ROC	Receiver Operating Characteristics
SEER	Surveillance Epidemiology and Results
SII	Sistemik immün inflamasyon indeksi
SPSS	Statistical Packages for Social Sciences
SSA	Sesil serrated adenom
TIL	Tümörü infiltre eden lenfositler
TMA	Tissue Microarray
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TSA	Geleneksel serrated adenom
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
3.1.	Sistemik inflamasyon belirteçlerinin formülleri	32
3.2.	Kombine inflamasyon skorunun tanımlaması	36
4.1.	Çalışmaya dahil edilen 304 hastaya ait genel sağkalım grafiği.	46
4.2.	Çalışmaya dahil edilen 304 hastaya ait hastaliksız sağkalım grafiği.	46
4.3.	T-N evresine göre 5 yıllık hastaliksız sağkalım yüzdeleri	47
4.4.	Tüm grupta, evre 2 hastalarda, evre 3 hastalarda Albumin-NLR skoruna göre hastaliksız sağkalım grafikleri.	51
4.5.	Tüm grupta, evre 2 hastalarda, evre 3 hastalarda PIV'a göre hastaliksız sağkalım grafikleri.	52
4.6.	Tüm grupta, evre 2 hastalarda, evre 3 hastalarda ortalama CD8 yoğunluğuna göre hastaliksız sağkalım grafikleri.	53
4.7.	Tüm grupta, evre 2 hastalarda, evre 3 hastalarda kombine inflamasyon skoruna göre hastaliksız sağkalım grafikleri	54
4.8.	Evre 2 hastalarda kemoterapi almayanlar ve alanların hastaliksız sağkalım grafiği.	56
4.9.	Evre 2 hastalarda PIV Düşük veya Yüksek olanların kemoterapi alma durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği.	57
4.10.	Evre 2 hastalarda ortalama CD 8 yoğunluğu Düşük veya Yüksek olanların kemoterapi alma durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği.	58
4.11.	Evre 2 hastalarda kombine inflamasyon skoru "Düşük" veya "Yüksek" olanların kemoterapi alma durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği	59

RESİMLER DİZİNİ

Resim		Sayfa
3.1.	Hematoksilen eozin (üstte) ve CD8 (altta) boyalı doku mikrodizin kesit örneklerinin 20'lik büyütmedeki görünüşleri.	33
3.2.	CD8 lenfosit infiltrasyonu bol olan bir örneğin Olympus VS 120 sisteminde taranmış ve OlyVIA yazılımında görüntülenmiş resmi.	34
3.3.	CD8 lenfosit infiltrasyonu az olan bir örneğin Olympus VS 120 sisteminde taranmış ve OlyVIA yazılımında görüntülenmiş resmi.	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Kolorektal Kanser Evrelemesi (AJCC 8)	17
2.2.	Kolorektal Kanser Evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik Gruplar)	18
4.1.	Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri	38
4.2.	Sistemik İnflamasyon Belirteçlerine Ait Sayısal ve Kategorik Özellikler	39
4.3.	Sistemik İnflamasyon Belirteçleri ile Klinikopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki	41
4.4.	MMR Durumunun Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	42
4.5.	Tümör Merkezi, Tümör Periferi ve Ortalama CD 8 Yoğunlukları	43
4.6.	Ortalama CD 8 Yoğunluğunun Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	44
4.7.	Sistemik İnflamasyon Belirteçleri ile MMR Durumunun İlişkisi	45
4.8.	CD8 Yoğunluğu ile MMR Durumunun İlişkisi	45
4.9.	Beş Yıllık OS ve DFS için Tek Değişkenli Analizler	48
4.10.	Hastaliksız Sağkalım ile İlgili Çok Değişkenli Analizler	60

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en sık görülen kanserlerden biri olup tarama ve tedavi stratejilerindeki gelişmelere rağmen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kolorektal kanserin insidans ve prevalansı giderek artmaktadır. Sağkalım oranları kanser evresine göre değişmekte olup Surveillance Epidemiology and Results (SEER) verilerine göre (1) kolorektal kanserlerde 5 yıllık sağkalım lokal hastalıkta %90, rejional hastalıkta %72 ve metastatik hastalıkta %14'tür. Güncel uluslararası rehberler evre 3 kolon kanserinde ve yüksek riskli evre 2 kolon kanserinde adjuvan kemoterapiyi önermektedir. Yüksek riski gösteren klinikopatolojik kriterler; T4 tümör, histolojik olarak kötü diferansiyasyon, lenfatik veya vasküler invazyon, barsak obstrüksiyonu, barsak perforasyonu, 12 taneden daha az lenf nodunun örneklenmesi ve perinöral invazyondur (2, 3).

Evre 2 ve 3 kolon kanserinde prognoz tayini ve tedavi stratejileri için Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evreleme sistemi ve yukarıda tanımlanan yüksek riski gösteren klinikopatolojik kriterlerden başka, konağın immun yanıtı ve tümör mikroçevresi ile ilgili birtakım faktörlerin de önemli olduğunu ortaya konulmuştur. Bu faktörler sistemik inflamasyon ve lokal inflamasyon şeklinde ikiye ayrılabilir.

Sistemik inflamasyonun kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Sistemik inflamasyonun göstergeleri dolaşımdaki beyaz kan hücreleri, trombositler ve ayrıca karaciğer kaynaklı albumin gibi mediatörlerdir. Nötrofiller, monositler ve trombositler kanser hücre proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazını arttırmaları (4-6). Lenfositler ise sitotoksik hücre ölümünü indükleyerek ve tümör hücresi proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ederek tümör savunmasında önemli bir rol oynar (7). Kanser gelişimi ve ilerlemesindeki rolünün yanı sıra sistemik inflamasyonun varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışmada KRK'deki olumsuz prognostik rolü gösterilmiştir (8).

Sistemik inflamasyonun yanı sıra tümör dokusundaki lokal inflamasyon ve tümör mikroçevresi de kanserin seyrinde rol oynar. Tümör mikroçevresindeki tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) konağın immun durumunu yansıtmaktadır ve varlığı iyi prognozu göstermektedir. Birçok çalışmada kolon kanser hücrelerinin

inflamatuvar hücrelerce infiltre edilmesi patolojik evreden bağımsız olarak daha iyi sağkalımla ilişkili bulunmuştur (9).

Tümör içi ve çevresindeki inflamasyonun belirleyicilerinden biri de tümörün mikrosatellit instabilite (MSI)/ yanlış eşleşme onarım (MMR) durumudur. Eksik MMR (dMMR) /MSI yüksek (MSI-H) tümörlerde görülen daha yüksek mutasyon yükü, daha fazla neoantigen sunumu ile ilişkilidir (10). Bu da mutasyon yükü fazla olan dMMR/MSI-H kolorektal kanserlerin T hücrelerce infiltrasyonunu arttırmaktadır (11). Bu immün yanıt nedeniyle MSI-H olan tümörler daha iyi prognozlu olmaktadır.

Çalışmamızda sistemik ve lokal tümör-içi inflamasyonun birlikte değerlendirilmesinin hem erken evre kolon kanserinin prognozunun belirlenmesinde, hem de adjuvan kemoterapinin katkısının predikte edilmesinde katkısı olup olmadığını araştırdık. Sistemik inflamasyonu değerlendirmek için nötrofil lenfosit oranı (NLR), albumin-NLR skoru, sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve panimmün inflamasyon değeri (PIV) değerlendirilmiştir. Lokal inflamasyon belirteçleri olarak hastaların patoloji örneklerindeki tümörü infiltre eden CD8 T lenfosit yoğunlukları ve MMR durumu değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK), Dünya Sağlık Örgütü 2018 verilerine göre 1.8 milyon yeni vaka ve yaklaşık 861.000 ölümlerle erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanserdir (12). Erkeklerde KRK gelişme olasılığı kadınlara göre %25 daha fazladır (13). Batılı yaşam tarzı olan Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi ülkeler ve bölgelerde geleneksel olarak en yüksek oranda iken en düşük oranlar Afrika ve Asya'dadır (13, 14). Düşük sosyoekonomik statüye sahip ülkelerde insidansı artmakta iken gelişmiş ülkelerde insidansı azalmaktadır. Bu artışın fiziksel aktivite ve yaşam tarzındaki farklılıklar ve diyetteki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir (15). Tam aksine gelişmiş ülkelerde insidansı azalmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kolorektal kanser insidansı yıllık %2 azalmaktadır. Bu düşüş büyük ölçüde artan tarama imkanlarına bağlanmıştır (16).

İleri yaş sporadik kolorektal kanseri için bir risk faktörüdür ve 40 yaşından önce nadir görülür. 50 yaş üzerindeki kişilerde, 50 yaş altındaki kişilere göre 15 kat daha fazla görülmektedir (17). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda 50 yaş altındaki grupta insidansın arttığı aksine 50 yaş üzerinde ise insidansın azaldığı gösterilmiştir. Elli yaş altındaki gruptaki bu artış genel olarak sol taraflı kanserler ve özellikle rektal kanserlerde görülmektedir (18).

Amerika'da 5 yıllık sağkalım %65 civarında iken Birleşik Krallık'ta bu oran %60'a yaklaşmaktadır (19). KRK ile ilişkili ölüm oranları 1980'lerden günümüze azalma göstermiştir (16, 20). Bu azalmanın, tarama yöntemleri ile kanser öncüsü poliplerin saptanması ve çıkarılması, tarama ile KRK hastalarının erken evrede saptanması ve tedavi edilmesi, hastalık için gösterilen risk faktörlerinin aradan kaldırılması ve KRK tedavisindeki gelişmeler sonucunda olduğuna inanılmaktadır (18).

2.2. Etyoloji

KRK'ler genetik ve çevresel risk faktörlerinin birleşiminden oluşan çok faktörlü etyolojiye sahiptir.

Hereditör Kolorektal Kanseri Sendromları

KRK hastalarının %20 kadarında aile öyküsü mevcuttur ancak bunların çok az bir kısmı Mendeliyen kalıtımla aktarılan sendromlardan oluşur (21). Hereditör kolorektal kanser sendromları, adenomatöz polipozis sendromları ve hamartamatöz polipozis sendromları olarak ikiye ayrılır. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP), Attenuated FAP, Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC), Turcot Sendromu, Gardner Sendromu, MUTYH İlişkili Polipozis (MAP); adenomatöz polipozis sendromları içinde sınıflanırken, Peutz Jeghers Sendromu, Juvenile Polipozis Sendromu ve Cowden Sendromu; hamartamatöz polipozis sendromları içinde sınıflanır. FAP ve HNPCC hereditör kolon kanseri sendromlarının en sık görülenleridir. Kalıtsal kolon kanser sendromları tüm kolon kanserlerinin yaklaşık %5 kadarını oluşturur (22).

Aile Öyküsü

Kalıtsal sendromlar dışında aile öyküsünün varlığı KRK için önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece bir tane akrabada kolorektal kanser tanısı olması riski 2,2 kat artırır. (23). Aile öyküsü olan bireylerde daha erken dönemde tarama önerilmektedir. Bu yüzden birinci derece bir akrabasına 50 yaşından önce kolon kanseri tanısı konmuş bireylere, 40 yaşından itibaren veya en erken tanı alan akrabasının yaşından on yıl önce başlanarak kolon kanseri taraması yapılması önerilmektedir (24).

İnflamatuar Barsak Hastalığı

İnflamatuar barsak hastalığında tutulan kolon segmentinin büyüklüğü ve hastalığın süresi riski belirleyen faktörlerdir. Ülseratif pankolitis genel popülasyona göre 5-15 kat risk artışına sebep olmaktadır sol kolon tutulumunda bu risk artışı yaklaşık 3 kat kadardır. (25).

Pankolonik tutulumlarda kolorektal kanser riski hastalık süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (10 yılda %2, 30 yılda %18) (26, 27). Ülseratif kolit için kanser taramasına pankolit olan vakalarda tanıdan 8-10 yıl sonra, sol kolon yerleşimli kolitte ise tanıdan 15-20 yıl sonra başlanması önerilmektedir. Tarama amaçlı kolonoskopinin 1-2 yılda bir yapılması gerekmektedir (28). Crohn

hastalığında kolorektal kanser taraması için net bir fikir birliği bulunmamasına rağmen Amerikan Gastroenteroloji Derneği tanıdan 8 yıl sonra başlayarak 1-3 yıl aralıklarla taramayı önermektedir (29).

Yaş ve Cinsiyet

İlerleyen yaşla birlikte KRK insidansı artmaktadır. 40 yaşından önce nadir görülmekle birlikte insidansı 50 yaşında üzerinde katlanarak artmaktadır. KRK vakalarının sadece %10'u 50 yaşından önce görülür (30). Tarama programlarını başlatma yaşı olarak genelde 50 yaşın seçilmesi bu yüzdendir. KRK insidansı erkeklerde daha fazladır. Erkeklerde genelde sol kolon kanseri daha sık görülmekte iken, kadınlarda sağ kolon kanseri daha sık görülür (30).

Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Obezite

Diyabet ve KRK arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Bu ilişkisi kısmen obezite, fiziksel hareketsizlik ve sigara kullanımı gibi ek faktörlerle açıklanmasına rağmen diyabet varlığı ek bağımsız bir faktör gibi görünmektedir. Obezite ve özellikle abdominal obezite fiziksel aktiviteden bağımsız olarak KRK için bir risk faktörüdür (31).

Alkol

Birçok çalışmada fazla miktarda alkol tüketimi ile KRK ve kolorektal adenom arasında bir ilişki gösterilmiştir (32). Bu konuda 2007'de yayımlanan bir çalışmada günde ortalama iki ila dört birim alkollü içki tüketiminin, günde bir birimden az alkollü içki tüketimine kıyasla %23 oranında KRK risk artışına sebep olduğu gösterilmiştir (33).

Sigara

Sigara kullanımı KRK riski ve mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir. Risk artışının sigara bırakıldıktan sonra 25 yıla kadar devam ettiği görülmüştür (34). KRK'lerin %15 ila %20'sinin sigaraya atfedilebileceği ve ilişkinin rektal kanser için en güçlü olduğu tahmin edilmektedir (35).

2.3. Kolorektal Kanserlerden Korunma

Birçok çalışmada azalmış KRK riski ile ilişkili olan çok sayıda faktör gösterilmiştir (36). Bunlar; düzenli fiziksel aktivite, çeşitli diyet faktörleri, aspirin veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) düzenli kullanımı ve postmenapozal kadınlarda hormon replasman tedavisini içerir.

Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisini destekleyen çok sayıda çalışma vardır. Yüksek aktivite seviyelerinin KRK riskini %50'ye kadar azalttığı gösterilmiştir. Orta derecede fiziksel aktivitenin bile (haftada 3-4 gün tempolu yürüyüş) faydalı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca KRK öncesi ve sonrası fiziksel aktivitenin düşük mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (37).

Diyet

Beş büyük epidemiyolojik çalışmada yüksek lif alımının kolonik adenom ve KRK riskinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (38-42). Buna rağmen prospektif kohort çalışmalarında bu ilişki gösterilememiştir (43, 44).

Kırmızı et tüketimi ile KRK arasındaki ilişkiyi destekleyen çok sayıda çalışma vardır. Bu ilişki özellikle işlenmiş etlerde ve uzun süre yüksek sıcaklıkta pişirilmiş etlerde geçerlidir. Bu konuda yapılmış bir çalışma 10 yıllık süreçte KRK gelişme riskinin fazla miktarda işlenmiş kırmızı et tüketenlerde %1,7 olduğunu, az miktarda tüketim olan grupta ise %1,3 olduğunu göstermiştir (45).

Kalsiyum ve D Vitamini Desteği

D vitamininin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve in vitro apoptozu arttırdığı gösterilmiştir ve eksikliğinin birçok solid kanser türü için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Düşük D vitamini seviyeleri ile KRK riski arasındaki ilişki 17 kohorttan toplanan 5706 KRK vakası ve 7107 kontrol içeren bir analizde gösterilmiştir (46). Bu analizde 20 ila 25 ng/ mL arasındaki 25-hidroksivitamin D seviyeleri ile karşılaştırıldığında, 12 ng/ mL' den düşük seviyeler daha yüksek KRK riski ile ilişkilendirilmiştir. Oysa 25-hidroksivitamin D seviyeleri 30 ng/ mL üzerinde olan grubun daha düşük bir riske sahip olduğu görülmüştür (46).

Aynı şekilde kalsiyum takviyesi ile kolorektal adenom nüks oranlarının azaldığı gösterilmiştir (47).

Aspirin ve NSAİİ

Aspirinin kullanıldığı kardiyovasküler koruma çalışmalarında ek fayda olarak kolorektal kanserin azaldığı görülmüştür (48). Bu fayda özellikle 5 yıl gibi uzun bir kullanımdan sonra ortaya çıkmaktadır. Dört büyük randomize çalışmadan 14.033 kişinin analizinde düşük doz aspirinin (günde 75 ila 300 mg) 5 yıl veya daha uzun süre kullanımında kolorektal kansere bağlı 20 yıllık insidans ve mortalitede azalma olduğu bulunmuştur. Bu azalma özellikle sağ taraflı tümörlerde tespit edilmiştir (49).

2.4. Kolorektal Polipler ve Kolorektal Kanser Taramaları

KRK taramalarında amaç, tümörü erken evrede, prekürsör lezyon aşamasında saptamaktır. Kolorektal kanserlerin prekürsör lezyonları neoplastik poliplerdir. Kolorektal polipler mukozadan köken alan ve lümeneye doğru çıkıntı yapan lezyonlardır. Kolorektal polip insidansı yaşla birlikte artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaş üzerinde sıklığı %30 olarak tahmin edilmektedir (50, 51). Makroskopik görünümüne göre saplı (pedüneküle) veya sapsız (sesil) olarak sınıflandırılırlar.

Histolojik olarak neoplastik ve neoplastik olmayan polipler olarak ikiye ayrılırlar. Neoplastik polipler, kanser prekürsör lezyonu olan poliplerdir ve adenomatöz polipler (konvansiyonal adenomlar) ve serrated poliplerden oluşurlar. Adenomatöz polipler tüm adenomların üçte ikisini oluşturur. Tübüler, tübülo-villöz ve villöz yapıda olabilirler. Villöz içerik arttıkça malignite potansiyeli artmakta olup villöz olanlarda bu risk %35-40'a kadar çıkabilmektedir (52).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %85'nin konvansiyonal adenomlardan geliştiği düşünülmektedir ve bu sürece adenom karsinom sekansı adı verilir (53). Bu sürecin yaklaşık 10 yıl kadar sürdüğü gösterilmiştir (54). Bir adenomun kansere ilerlemesini yol açan en önemli risk faktörü büyüklüğüdür. Bunun dışında adenom sayısının fazla olması, villöz içerğin miktarı, displazi varlığı bu riski belirleyen diğer faktörlerdir. Serrated adenomlar; hiperplastik polipler, geleneksel serrated adenom ve sesil serrated adenomlardan oluşmaktadır. Hiperplastik polipler en sık görülen alt

tipidir ve oldukça düşük malignite riski vardır. Sesil serrated adenomlar genelde proksimal kolonda bulunurlar, displazi mevcut olanların malignite riski vardır. Geleneksel serrated adenomlar distal kolonda daha sık bulunurlar ve yüksek malignite potansiyeline sahiptirler (55, 56). Konvansiyonal adenomlarda ve sesil serrated adenomlarda, adenomdan karsinom gelişimi moleküler düzeyde kromozomal instabilite (CIN) yolağı veya MSI yolağından birisi ile ortaya çıkmaktadır (55).

KRK taraması için öncelikle bireyin risk düzeyi belirlenmelidir. Rehberlerin çoğu ortalama riske sahip bireylerde 50 yaşında taramanın başlatılmasını önermektedir. Yine birçok rehber, yaşam beklentisi en az 10 yıl olduğu sürece ortalama riskli bireylerin 75 yaşına kadar taranmasını önermektedir (57). Ortalama riskli olan bireyler; adenomatöz polip veya kolorektal kanser öyküsünün olmaması, kalıtsal kolorektal kanser sendromu öyküsünün olmaması, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsünün olmaması, ailede KRK öyküsünün olmaması şeklinde tanımlanabilir (58). Bu özelliklerin dışında herhangi bir yüksek riskli özellik gösteren bireylerde taramaya daha erken yaşta başlamak ve daha sık tarama yapmak gereği vardır.

Türkiye'deki duruma bakıldığı zaman 2016 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayımlanan Türkiye Kanser Kontrol Programı'nda tüm erkek ve kadınlarda 50 yaşında başlayan ve 70 yaşında biten bir tarama önerilmiştir. İdeal yöntem olarak gaitada gizli kan testinin 2 yılda bir ve kolonoskopinin 10 yılda bir yapılması önerilmiştir (59).

Güncel KRK tarama yöntemleri invaziv ve non-invaziv olarak ikiye ayrılır.

2.4.1. Non-İnvaziv Tesler

Gaita Bazlı Testler

Guaiac bazlı gaitada gizli kan testi (gFOBT), fekal immunokimyasal test (FIT) ve çok hedefli gaita DNA (FIT kombine, FIT-DNA) testinden oluşur. Bu testler vaskülarize polipler, adenomlar ve kanserler tarafından saçılan kan veya hücre debrislerini tespit etme prensibine dayanır (60).

Guaiac Bazlı Gaitada Gizli Kan Testi (g FOBT)

Gaitada bulunan “hem” molekülüne duyarlıdır. “Hem” varlığında peroksidaz reaksiyonun ortaya çıkması prensibine dayanır (61). Bu yüzden tüketilen gıdalardan etkilenerek yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Öncesinde özel bir diyet yapılması gerekmektedir. Tek bir test kolorektal kanser taramasında yeterli değildir. Duyarlılığını arttırmak için tarama amaçlı yıllık 3 ardışık örnekle yapılmalıdır (62). Yine de guaiac bazlı gaitada gizli kan testinin duyarlılığı diğer tarama yöntemlerine göre düşüktür. Bu yüzden pozitif test sonuçlarının ileri testlerle doğrulanması gerekmektedir (63). Bu testin kullanımı ile kolorektal kansere bağlı ölümlerin kısa vadede %15 ila 33 azaldığı gösterilmiştir, ancak kullanımı uzun vadede tüm nedenlere bağlı mortaliteyi etkilememiştir (64, 65).

Fekal İmmunokimyasal Test (FIT)

İnsan hemoglobininin globin bileşenini tespit eden antikorlar kullanılarak yapılır ve diğer gaita bazlı testlere göre daha özgüldür. Öncesinde özel bir diyet gerek yoktur. Birçok çalışmada ileri adenomları ve karsinomları tespit etmek için daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (66).

Ancak bir dezavantajı kolon poliplerini saptamadaki duyarlılığının düşük olmasıdır (67). Globin üst gastrointestinal kanaldaki proteolitik enzimlerce parçalandığı için üst gastrointestinal kökenli kanamalardan etkilenmez (63).

Çok Hedefli Gaita DNA testi (FIT kombine, FIT-DNA)

Bu test ile gaita örneklerinde anormal DNA saptanabilmektedir. Fekal immunohistokimyasal test ile kombine olarak yapılır. Tek bir testin kolorektal kanser için duyarlılığı %62-100, ileri adenomlar için %27-82, özgüllüğü ise %82-100'dür (68). Pahalı bir testtir. Bu test kullanılarak yapılan tarama aralıkları tam net olmamakla birlikte 3 yılda bir yapılması önerilmektedir (53).

Kan Testleri

KRK taraması için onaylanan ilk kan testi Septin 9 testidir. Aşırı metillenmiş Septin 9, tüm bağırsak anatomik bölgelerinden kan dolaşımına dökülen tümör DNA'sında bulunabilir. Bu test kolorektal kansere bağlı artmış serum Septin 9 gen

düzeşinin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile kalitatif ölçümüne dayanır.

Radyolojik Testler

Bilgisayarlı Tomografi (BT) Kolonografi

Sanal kolonoskopi olarak da adlandırılan bu tetkik kılavuzlar tarafından kolonoskopiye alternatif tetkik olarak önerilmektedir. Kolon dışındaki patolojilerin değerlendirilebilmesi önemli avantajlarından birisidir (69). Ancak polip boyutunun 8 mm altında olduğu durumlarda duyarlılığı düşmektedir (70). Tarama amaçlı olarak 5 yılda bir yapılması önerilmektedir (57).

2.4.2. İnvaziv Testler

Sigmoidoskopi

Kolonoskopi ve BT kolonografiye göre daha kolay hasta hazırlığı ile yapılabilir, barsak temizliği ve sedasyon gerektirmez. Sadece splenik fleksuraya kadar olan kolon segmentleri değerlendirilir. Bu yüzden kadınlar ve yaşlılar gibi proksimal lezyonların daha sık görüldüğü vakalarda tanı atlanabilir (71). Kolorektal kansere bağılı mortaliteyi %46 oranında azalttığı gösterilmiştir (72).

Kolonoskopi

Tüm kolonun incelenmesine olanak tanıyan eş zamanlı olarak biyopsi yapılmasına ve ayrıca prekanseröz lezyonların çıkartılması ve tedavisine olanak sağlayan tarama yöntemidir. On milimetre ve üzerindeki polipler için % 90 duyarlılığı vardır (53). Çok sayıda vaka kontrol ve prospektif kohort çalışmasında, kolonoskopi taraması yapılan kişilerde yapılmayanlara göre kanser mortalitesinin %68-%88 daha düşük olduğu gösterilmiştir (73-75). Kolonoskopi kolorektal kanser taraması için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir ve birçok rehberde ortalama risk olan bireylerde tarama amaçlı 10 yılda bir yapılması önerilmektedir.

Kapsül Kolonoskopi

Bu yöntem tek başına bir tarama seçeneği olarak değil de inkomplet kolonoskopisi olan hastalar için onaylanmıştır. Barsak hazırlığı gerektirmekle birlikte sedasyona gerek duyulmadan yapılabilir. Prospektif bir çalışmada 6 mm üzerindeki poliplerde duyarlılığı %64, özgüllüğü %84 olarak bulunmuştur (76). Birleşik Devletler Multi Society Task Force rehberinde her 5 yılda bir 3.sıra tarama testi olarak önerilmektedir (77).

2.5. Kolorektal Kanserlerin Moleküler Patogenezi

2.5.1. Adenom Karsinom Sekansı

Kolorektal kanserlerin birçoğu prekürsör lezyonlar olan adenomatöz polipler veya serrated adenomlardan gelişmektedirler. Adenom gelişimi DNA onarımı ve hücre çoğalmasını düzenleyen normal mekanizmalar değiştiğinde ortaya çıkmaktadır. Zamanla, adenomlar boyut olarak büyürler, giderek displastik özellikler geliştirirler ve sonunda invaziv potansiyel kazanabilir. Büyümeyi düzenleyici genlerdeki sıralı değişiklikler, normal epitelden hiperproliferatif epitele geçiş için önemlidir. Bu şekilde spesifik genetik değişikliklerin bazı histolojik değişikliklere yol açması adenomdan karsinoma doğru bir ilerlemeye sebep olur. Bu süreçte adenom karsinom sekansı adı verilir.

Kolorektal kanserler genetik düzeyde heterojen olmasına rağmen belli başlı üç yoldan birisiyle veya bunların kombinasyonları sonucu gelişmektedir. Bu yollar kromozomal instabilite (CIN) yolağı, mikrosatellit instabilite (MSI) yolağı ve CpG ada metilatör fenotipi (CIMP) / serrated neoplazi yolağıdır (78).

2.5.2. CIN Yolağı

Sporadik kolorektal tümörlerin %65-70'inde gözlemlenen CIN yolu, anöploidi (anormal kromozom sayısı), delesyonlar, insersiyonlar, amplifikasyonlar veya heterozigotluk kaybının neden olduğu somatik kopya sayısı değişikliklerini içeren sayısal ve yapısal kromozom anormalliklerine bağlı ortaya çıkar (79, 80). Bu yoldan gelişen tümörler, kodlama dizilerindeki bazı çifti mutasyonlarının göreceli azlığı nedeniyle hipermutasyona uğramamış kabul edilmektedirler.

CIN tümörlerinde yer alan en önemli yollar Wnt/APC/Beta-catenin, RAS/RAF/MEK/ERK ve MAPK/ PI3K (mitojen aktive edici protein kinaz/ fosfoinositid 3 kinaz) yollarıdır (81). CIN yolağında en erken basamakta APC mutasyonu meydana gelmektedir (82, 83). APC aktivitesinin kaybı beta-kateninin nükleer translokasyonuna yol açar ve bu süreç Wnt sinyal yolunun aktivasyonu ile sonuçlanır.

Epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR) transmembran bir tirozin kinaz molekül ailesidir. Bu reseptörün uyarılması sonucu RAS/RAF/MEK/ERK veya MAPK/PI3K sinyal yolları aktive olarak karsinogenesize yol açmaktadır. RAS, RAF veya ERK gibi bu yola dahil olan sinyal moleküllerinden birinde mutasyon meydana gelmesi, bu sinyal moleküllerinin yapısal olarak aktif hale gelmesine neden olur ve bu süreç kontrolsüz hücre çoğalması ile sonuçlanır (84). KRAS, EGFR yolu dahil olmak üzere birçok büyüme faktörü sinyal yolunun bir bileşenidir. Bu yolda KRAS'ın aktivasyonu, RAF-MEK-ERK yolunun aktivasyonu ile sonuçlanır. RAF ailesindeki proteinler, MEK1 ve MEK2'yi aktive eden serin / treonin kinazlardır, bu da ERK1 ve ERK2'nin fosforilasyonuna ve daha sonra hücre döngüsünün ilerlemesini sağlayan enzimlerin fosforilasyonuna neden olur (85).

KRAS'ta aktive edici mutasyonlar genellikle APC'deki mutasyonlardan sonra ortaya çıkar ve kolorektal tümörlerin yaklaşık %35-40'ında bulunur. NRAS mutasyonları ise sadece %2,6 oranında bulunmaktadır (86, 87).

KRAS mutasyonlarının birçoğu kodon 12 veya 13'te tanımlanmıştır. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %8'i BRAF'ın nokta mutasyonuna sahiptir. Bu nokta mutasyonu en sık 600. kodonda ortaya çıkmakta olup valin yerine glutamik asit geçmiştir. Bu mutasyon V600E mutasyonu olarak isimlendirilmektedir (88). KRAS ve BRAF mutasyonları genellikle aynı anda bulunmamaktadır (78).

KRAS mutasyonu olan birçok kolorektal kanserde ayrıca fosfoinositid 3 kinaz (PI3K)' in katalitik alt birimlerini kodlayan genlerde mutasyonlar mevcuttur. PI3K'daki aktive edici mutasyonlar adenom-karsinom sekansının sonlarında ortaya çıkar ve kolorektal kanserlerin %10-20'sinde görülür (89). RAS mutasyonlarında olduğu gibi, PI3K mutasyonları anti-EGFR antikor tedavisine karşı dirençli öngörmektedir (78).

2.5.3. MSI Yolağı

Mikrosatellit instabilite (MSI) , yanlış eşleşme onarım (MMR) genleri olan MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2'deki mutasyonlardan veya MLH1 geninin promotörünün hipermetilasyon yoluyla susturulmasından kaynaklanabilir (84). DNA mikrosatellitleri mononükleotid, dinükleotid veya daha yüksek dereceli nükleotid tekrarlarından oluşan tekrarlı ardışık dizilerdir. DNA replikasyonu sırasında sıklıkla bu alanlarda hatalar birikir. Normal olarak, MMR gen mutasyonlarının yokluğunda, uyumsuzluk onarım sistemi bu hataları tanır ve DNA eksizyonu ile onarımı gerçekleştirir. MSI yolağı ile ortaya çıkan tümörlerde uyumsuz DNA'lar düzgün bir şekilde saptanamaz ve onarılamaz, bu da mutasyonların devam etmesine ve ek mutasyonların edinilmesine yol açar. Sonuçta hipermutasyonel bir fenotip ortaya çıkar (90).

MSI sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde görülür (78). Lynch sendromu en sık görülen kalıtsal kolorektal kanser sendromu olup, DNA MMR genlerindeki germline mutasyonlara bağlı ortaya çıkar ve yaşam boyu kolorektal kanser riski % 80 civarındadır (84). Lynch sendromlu hastalarda MSI yolağı DNA MMR genlerindeki germline mutasyonlara bağlı ortaya çıkmaktayken; bu sendromda BRAF mutasyonu görülmez (91).

MSI-H KRK olan hastalarda adjuvan floropirimidin içerikli kemoterapi rejiminin etkili olmadığı ve hatta zararlı olabileceği gösterilmiştir (92, 93). Bu tümörler kötü diferansiyasyon ve müsinöz histoloji gibi olumsuz prognostik özelliklere sahip olsada, MSI varlığı iyi bir prognoza işaret eder (94).

2.5.4. CpG Ada Metilatör Fenotipi (CIMP) / Serrated Neoplazi Yolağı

İntestinal tip displazi içeren adenomatöz polipler kolorektal kanserin tek prekürsör lezyonu değildir. Serrated poliplerin, CIMP / serrated neoplazi yolağı ile kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'ini oluşturduğuna inanılmaktadır (95). Serrated polipler histolik olarak kripterin kenarını örten epitelin “testere dişi” benzeri katlantılar göstermesi nedeni ile serrated yani “testere dişi” ismini almıştır.

Heterojen bir lezyon grubundan oluşurlar ve benign hiperplastik polipler, prekanseröz sesil serrated adenomlar (SSA) ve geleneksel serrated adenomları (TSA) içerirler. Hiperplastik polipler serrated poliplerin en sık görülen alt tipi olup tüm

serrated lezyonların yaklaşık üçte ikisini oluştururlar ve nadiren malign transformasyona uğrarlar. İkinci en yaygın formu, tüm serrated lezyonların üçte birini oluşturan sesil serrated adenomlardır. TSA'lar serrated lezyonların daha küçük bir kısmını oluşturmaktadırlar ve yüksek malignite potansiyeline sahiptirler (55, 56). Serrated neoplazi yolağının ayırt edici bir özelliği, MAPK yolunun bir bileşeni olan BRAF'daki aktive edici V600E mutasyonudur (96). CIMP-pozitif MSI kolorektal kanserlere benzer şekilde, CIMP-pozitif MSS kolorektal kanserler yüksek bir BRAF V600E mutasyonuna sahiptir ve ileri yaş, kadın cinsiyet, proksimal kolon ve kötü diferansiyasyon ile karakterizedir.

2.5.5. Moleküler Alt Tipler

Birkaç bağımsız grup tarafından farklı gen ekspresyon profillerine dayanan kolorektal kanserin moleküler alt tipleri önerilmiştir. Bunlardan en çok tercih edileni konsensus moleküler subtip (CMS) sınıflamasıdır. Bu sınıflamada her bir alt tipin birbirinden farklı klinik, histopatolojik ve prognostik özellikleri vardır (81). Bu sınıfların tek tek özelliklerine bakılacak olursa; CMS-1 (MSI-H benzeri); DNA hipermetilasyonu, MSI-H, CIMP pozitif ve immün sistem hücreleri tarafından infiltrasyon ile karakterizedir. Tüm vakaların %14'ünü oluşturur. Somatik kopya sayısı değişiklikleri düşük miktarda olup BRAF mutant fenotiptedir. İleri yaş, kadın cinsiyet ve proksimal kolonda lokalizasyon ile karakterizedir. CMS-2; kanonikal alt tip olarak da adlandırılır. Vakaların %37'sini oluşturur. WNT ve MYC sinyal yolu aktivasyonu ile karakterize olup somatik kopya sayısı değişiklikleri gösteren CIN fenotipi ile karakterizedir. MSS'dir ve CIMP negatif olup APC ve TP53 mutasyonları görülmektedir. Distal kolon ve rektumda lokalize olup, relaps sonrası sağkalım oranları yüksektir. CMS-3; metabolik alt tip olarak da isimlendirilir. Vakaların %13'ünü oluşturur. CIN yolağı aktiftir ve KRAS mutasyonları ile ilişkilidir. MSS'dir, CIMP düşüktür.

CMS-4; mezenkimal subtip olarak isimlendirilir. Vakaların %23'üdür. CMS4 tümörleri CIN yolağından gelişir ve MSS, düşük hipermutasyon seviyeleri ve yüksek sayıda somatik kopya sayısı değişiklikleri içerir. CIMP negatiftir. İleri evrede tanı alıp genel sağkalım oranları düşüktür.

2.6. Kolorektal Kanserin Kliniği, Tanısı ve Evrelemesi

2.6.1. Kolorektal Kanselerde Semptom ve Bulgular

KRK, semptomların başlamasından sonra veya çoğu hastada olduğu gibi taramalardan sonra tanı almaktadır. Hastaların çoğunda ileri evreye ulaşmaya kadar herhangi bir belirti olmayabilir. Ancak 50 yaş altında tanı konularının %86'sından fazlasının tanıda semptomatik olduğu ve bunun tanıda daha ileri evre ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (97). Erken tümörlerin sıklıkla asemptomatik olması veya özgül olmayan semptomlara neden olması nedeniyle kolorektal kanser tarama programları hastalığın tanısı için önemlidir.

KRK semptomları tipik olarak tümörün lümen içine veya komşu yapılara doğru büyümesinden kaynaklanır. Semptomatik hastalarda klinik bulgular tümör lokalizasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik, sol taraflı tümörlerde daha tipiktir. Dışkı içeriği proksimal kolonda sıvıdır ve lümen genişliği daha fazladır ve bu nedenle kolik ağrı gibi obstrüktif semptomlar sol taraflı tümörlerde daha sık görülür. Hematokezya, daha çok rektosigmoid bölgedeki tümörlerden kaynaklanır. Gizli kan kaybından kaynaklanan açıklanamayan demir eksikliği anemisi, sağ taraflı kolorektal kanserlerde daha sıktır. Karın ağrısı; tüm bölgelerde ortaya çıkan tümörlerle ilişkili olabilmektedir ve parsiyel obstrüksiyon, peritoneal yayılım veya peritonite yol açan bağırsak perforasyonundan kaynaklanabilir. Rektal kanserler ise tenesmus ve dışkı kalibresinde azalmaya neden olabilir. Lokal hastalığa bağlı bulgular dışında hastalar metastatik hastalığa bağlı bulgularlada karşımıza gelebilirler. Başvuru anında hastaların yaklaşık %20'sinde metastatik hastalık vardır (98). En yaygın metastatik bölgeler; bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Hastalar bu alanların tutulumuna bağlı olabilecek belirti veya semptomlarla başvurabilirler.

2.6.2. Kolorektal Kanserin Tanısı

KRK tanısı, genellikle kolonoskopi sırasında veya cerrahi bir örnekten elde edilen biyopsinin histolojik incelemesi ile konur. Histopatolojik olarak, kolon ve rektumda ortaya çıkan kanserlerin çoğu adenokarsinomlardır. Kolorektal kanserden şüphelenildiğinde, bir sonraki test kolonoskopi veya bilgisayarlı tomografi (BT)

kolonografi olmalıdır. Kolonoskopi, kolorektal kanser için en doğru tanı testidir, çünkü tüm kolon ve rektum boyunca olan lezyonları lokalize edebilir, biyopsi yapılmasına olanak tanır, senkron neoplazmları tespit edebilir ve prekürsör lezyonların çıkarılması ve tedavisine olanak tanır.

KRK tanısında rutin laboratuvar testlerinin tanısal bir rolü yoktur. Özellikle karsinoembriyjenik antijen (CEA) gibi bazı tümör belirteçleri KRK ile ilişkilidir. Ancak CEA'da dahil olmak üzere hem benign hastalıklarda da görülebilmeleri hem de erken evre hastalıkta duyarlılıklarının düşük olması sebebiyle tanısal değerleri düşüktür (99). Bu yüzden herhangi bir tümör belirteci KRK için tarama veya tanı testi olarak kullanılmamalıdır. CEA düzeyleri, kolorektal kanser tanısı konulan hastaların takibinde değerlidir. Evre II ve III hastalığı olan hastalar için ameliyat sonrası beş yıl boyunca CEA seviyelerinin seri analizi yapılmalıdır.

2.6.3. Kolorektal Kanserlerin Güncel Evrelemesi

KRK tanısı konulduktan sonra tedavi ve prognozu belirlemek için lokal ve uzak hastalık boyutu değerlendirilmelidir. pT, pN, pM olarak adlandırılan patolojik evreleme için ise rezeksiyon örneğinin histolojik değerlendirilmesi gerekir. Klinik evreleme için fizik muayene, radyolojik, endoskopik ve intraoperatif bulgular kullanılabilir. Sıklıkla lokal ileri rektum kanseri için verilen preoperatif radyoterapi ve kemoterapi klinik evrelemeyi önemli ölçüde değiştirebilir; sonuç olarak, tedavi sonrası patolojik evreleme bir “yp” öneki ile belirtilir (ypT, ypN gibi).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi, kolorektal kanser için tercih edilen evreleme sistemidir. Daha önce kullanılmış olan Duke ve Modifiye Astler-Coller sınıflamasının kullanımı önerilmez.

TNM evrelemesinde “T” boyuta bakılmaksızın tümörün penetrasyon derinliğini, “N” bölgesel lenf nodu tutulumunu, “M” ise metastaz olup olmadığını gösterir (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Kolorektal Kanser Evrelemesi (AJCC 8)

Primer tümör-T evresi		
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör bulgusu yok	
T1s	Karsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina propria invazyonu	
T1	Tümör submukozaya invaze	
T2	Tümör muskularis propriaya invaze	
T3	Tümör muskularis propria boyunca perikolorektal dokulara invaze	
T4	T4 a	Tümör viseral periton yüzeyine nüfuz etmiştir
	T4 b	Tümör direkt olarak diğer organ ve yapılara invaze ya da yapışık
Bölgesel Lenf Nodları-N Evresi		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	N1 a	1 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N1 b	2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N1 c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokuda tümör depozit(ler)i
N2	N2 a	4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N2 b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak Metastaz-M Evresi		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	M1 a	Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır (örneğin; karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan nod)
	M1 b	Periton metastazı olmadan birden fazla organ/bölge metastaz
	M1 c	Peritonal yüzeyde metastaz

AJCC: American Joint Committee on Cancer

Tablo 2.2. Kolorektal Kanser Evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik Gruplar)

Evre		T	N	M
0		T _{1s}	N ₀	M ₀
I		T ₁	N ₀	M ₀
		T ₂	N ₀	M ₀
II	A	T ₃	N ₀	M ₀
	B	T _{4 a}	N ₀	M ₀
	C	T _{4 b}	N ₀	M ₀
III	A	T _{1-T2}	N ₁	M ₀
		T ₁	N _{2 a}	M ₀
	B	T _{3-T4 a}	N ₁	M ₀
		T _{2-T3}	N _{2 a}	M ₀
		T _{1-T2}	N _{2 b}	M ₀
	C	T _{4 a}	N _{2 a}	M ₀
		T _{3-T4 a}	N _{2 b}	M ₀
		T _{4 b}	N _{1- N2}	M ₀
	IV	A	Herhangi T	Herhangi N
B		Herhangi T	Herhangi N	M _{1 b}
C		Herhangi T	Herhangi N	M _{1 c}

Kolorektal kanserlerin %38'i tanı anında lokal hastalık (Evre 1-2) ile, %35'i lenf nodu pozitif regional hastalık (Evre-3) ile ve %22'si uzak hastalık (Evre 4) ile karşımıza gelmektedir (1).

Preoperatif klinik evreleme ise fizik muayene, BT ile yapılan karın ve pelvis taraması ve toraks görüntülemesi ile gerçekleştirilir. (100). Standart uygulamada evre II, III veya IV kolorektal kanserli tüm hastalara, rezeksiyondan önce veya sonra göğüs, karın ve pelvik BT yapılması önerilmektedir. Güncel pratikte, karaciğer MRG, özellikle BT taramasında şüpheli fakat kesin olmayan bulguları olan hastalar ve potansiyel karaciğer rezeksiyonu hakkında karar vermek için kullanılmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları, kolorektal kanserin rutin preoperatif evrelemesi için BT taramalarına göre ek katkı sağlamamaktadır (101).

2.7. Kolorektal Kanserde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Kolorektal kanserlerde klinik sonuçları önceden tahmin etmek ve verilecek tedavi yanıtını öngörebilmek için prognostik ve prediktif birtakım faktörler

kullanılmaktadır. Bu faktörler patolojik, klinik, laboratuvar faktörler ve moleküler, lokal/sistemik immün inflamasyon belirteçlerinden oluşmaktadır.

2.7.1. Patolojik Faktörler

Kolorektal kanserlerde prognozun en önemli göstergesi tanı anındaki patolojik evredir. Surveillance Epidemiology and Results (SEER) verilerine göre (1) kolorektal kanserlerde 5 yıllık sağkalım lokal hastalıkta %90, rejional hastalıkta %72 ve metastatik hastalıkta %14'tür. Tümör penetrasyon derinliği yani "T" evresi, sağkalımı bağımsız olarak etkilemektedir (102, 103). Birçok çalışmada T4N0 tümörlerin, T1-2/N1-2 tümörlere göre daha düşük sağ kalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (104).

Bölgesel lenf nodu tutulumu, prognozun en güçlü belirleyicilerinden birisidir. Tümörün ektranodal yayılımı, tekrarlayan hastalık ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir (105). Ayrıca tutulan lenf nodu sayısına ek olarak, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı hem evre II (nod-negatif) hem de evre III (nod-pozitif) hastalık için prognozu doğrudan etkiler. Lenf nodu durumunu doğru bir şekilde belirlemek için en az 12 lenf nodunun histolojik olarak incelenmesi önerilmektedir (106).

Lenf nodlarındaki izole tümör hücrelerinin veya mikrometastazların prognostik önemi konusunda çelişkili görüşler vardır. Bir meta-analizde nodal mikrometastaz olan hastaların kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiş ancak izole tümör hücreleri olan hastalarda kötü prognoz saptanmamıştır (107). Bu meta-analize dayanarak sekizinci baskı AJCC revizyonunda nodal mikrometastazlar pozitif lenf nodu tutulumu olarak tanımlanıp N1c hastalık olarak kabul edilmiştir. İzole tümör hücreleri ise skorlamadan çıkarılmıştır. Ayrıca ektramural lenf nodu dışı tümör depositleri nodal metastazlara eşdeğer kabul edilirler ve lenf nodlarında metastaz yokluğunda N1c hastalığı olarak evrenirler. Bu tümör depositlerinin varlığı güçlü bir olumsuz prognostik faktördür.

Postkapiller lenfatik veya venüllere olan tümör invazyonu önemli bir prognostik belirleyicidir (108). Lenfovasküler invazyona (LVI) benzer şekilde perinöral invazyon da (PNI) kötü prognoz ile ilişkilidir. Prognostik önemi göz önüne alındığında, LVI ve PNI kılavuzlardaki "yüksek riskli" evre II kolon kanseri tanımına dahil edilen klinikopatolojik faktörlerden biridir (2, 3, 109, 110).

Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinom hastaların yaklaşık %10'unda mevcut olup kötü prognozla ilişkilidir (111). Histolojik grade, tümör diferansiyasyonunu yansıtır ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır (112).

Primer Tümör Yerleşimi

Sağ ve sol kolon farklı embriyolojik kökenlere sahiptir. Sağ kolon orta bağırsaktan (midgut) gelişirken sol kolon arka barsaktan (hindgut) gelişmektedir. Embriyolojik köken olarak sağ ve sol kolon arasındaki sınır, transvers kolonun distal 1/3'üdür. Bu iki kısım anatomik, fizyolojik, moleküler ve mikrobiyolojik farklılıklar göstermektedir. İleri yaş, kadın cinsiyet, tanı anında ileri evre, kötü diferansiyasyon, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli histoloji ve inflamatuvar reaksiyon sağ taraflı kolon tümörlerinde daha sık görülür (113). Peritoneal karsinomatozis, sağ kolon tümörlerinde daha sık görülür ve kötü prognoza katkıda bulunur. Akciğer ve karaciğer metastazları ise sol kolon tümörlerinde daha yaygındır (114, 115).

Sağ kolon tümörlerinin evreden bağımsız olarak, daha düşük sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (114).

2.7.2. Klinik ve Laboratuvar Faktörler

Tanı sırasında semptomatik olan hastalar tipik olarak daha ilerlemiş hastalığa ve daha kötü prognoza sahiptirler (116). Özellikle ileri evre hastalıkta performans durumunun tek başına iyi bir prognostik faktör olduğunu gösterilmiştir (117). Lokal hastalık durumunda preoperatif yüksek CEA seviyeleri prognostik öneme sahiptir. Ancak metastatik hastalıktaki prognostik rolü belirsizdir (118). Cerrahi rezeksiyon sonrası normalleşmeyen yüksek preoperatif CEA seviyeleri, kalıcı hastalığın varlığını düşündürmektedir. Hem obstrüksiyon hem de perforasyonun olumsuz prognostik etkisi gösterilmiştir (119-122) ve kılavuzlar tarafından "yüksek riskli" evre II kolon kanserini tanımlayan klinikopatolojik faktörler olarak kabul edilmektedir (2, 3, 110).

2.7.3. Moleküler Belirteçler

Çok sayıda moleküler belirtecin prognostik önemi kolorektal kanserde araştırılmıştır. Ancak rutin pratikte kullanılan belirteçler MSI/MMR durumu ve RAS/BRAF mutasyonlarıdır.

Lokalize kolorektal kanseri olan hastalar arasında, MSI-H olan tümörler, MSS veya MSI-L olanlara göre daha iyi bir prognoza sahiptir (123). MSI, hem 2010 hem de en yeni 2017 AJCC evreleme kriterlerinde bakılması önerilen prognostik faktörlerden biridir. Metastatik hastalıkta MSI-H tümörlerin prevalansı daha düşük olup yaklaşık %3 civarındadır. Aynı zamanda metastatik hastalıkta MSI-H durumunun prognoz üzerindeki olumlu etkisi lokal hastalık kadar belirgin değildir (124). Hatta birkaç çalışmada MSI-H tümörlerin metastatik hastalıkta prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiş. Bu durum kısmen bu popülasyondaki BRAF mutasyonlarının daha yüksek sıklığına atfedilmiştir (125). MSI-H tümörlerin daha iyi prognoza sahip olmalarına rağmen, adjuvan fluorourasil bazlı kemoterapinin fayda görmezler. Ayrıca MSI-H tümörlerde PDL-1, PD-1 gibi “checkpoint” proteinlerinin ekspresyonunda artış vardır. MSI-H tümörler bu nedenle, metastatik hastalık durumunda Pembrolizumab ve Nivolumab gibi bir PD-1 inhibitörü ile tedaviye duyarlıdırlar (126).

KRAS mutasyonu kolorektal kanserlerin yaklaşık %35-40'ında bulunur ve %90'dan fazlası kodon 12 veya 13' den kaynaklanır ve daha kötü prognozla ilişkilidir. NRAS mutasyonları ise daha az oranda görülür (%2-7) ve kötü prognozla ilişkilidir (127, 128). KRAS ve NRAS mutant tümörler, setuksimab ve panitumumab gibi anti-EGFR monoklonal antikor tedavisine yanıt vermez. Bu yüzden RAS mutasyonları setuksimab ve panitumumab tedavileri için prediktif öneme sahiptir (129).

Kodon 600'de meydana gelen BRAF mutasyonları (V600E), sporadik kolorektal kanserlerin yüzde 10'undan daha azında görülür. MSI-H dışı tümörlerde hem erken hem de ileri evre tümörler için güçlü bir negatif prognostik belirteçtir(130-132). Kolorektal kanserde prognostik belirteç olarak BRAF V600E mutasyon analizi önerilmekle birlikte, EGFR inhibitörlerine yanıtı predikte etmek için BRAF mutasyon analizinin yapılmasını öneren yeterli kanıt yoktur. Bunun için RAS mutasyonu taşımayan (Wild type K-RAS) ancak BRAF mutant kolorektal

kanser hastalarında anti-EGFR tedavisinin faydasının gösterilmediği iki meta-analize atıf yapılmıştır (133, 134).

En son TNM evreleme sisteminde RAS ve BRAF V600E mutasyonlarının hem prognostik (seviye 1 kanıt) hem de prediktif (seviye 1 kanıt) öneme sahip olduğu belirtilmiştir.

2.7.4. Lokal ve Sistemik İmmün İnflamasyon Belirteçleri

Günümüzde TNM sınıflandırma sistemi, kanser evrelemesi için uluslararası kabul görmüş bir standarttır ve prognozu belirlemek ve tedavi kararlarını yönlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Güncel uluslararası rehberler evre 3 kolon kanserinde ve yüksek riskli evre 2 kolon kanserinde adjuvan kemoterapiyi önermektedir (3, 110). Buna göre yüksek riski gösteren klinikopatolojik kriterler; histolojik olarak kötü diferansiyasyon, lenfatik veya vasküler invazyon, barsak obstrüksiyonu, barsak perforasyonu, 12 taneden daha az lenf nodunun örneklenmesi ve perinöral invazyondur. Kanıtlar, evre 2 kolon kanseri olan hastalarda adjuvan kemoterapinin az miktardaki faydasının ciddi ve nadiren ölümcül komplikasyonlar pahasına olabileceğini düşündürmektedir (135).

Bu nedenle nüks riski yüksek olan hastaların belirlenmesi KRK yönetiminde önemli bir husustur. Nüks riski ve prognoz tayini yaparken sadece evrenin kullanılması her zaman doğru sonuç vermeyebilir. Özellikle, aynı histolojik tümör evresindeki hastalar için klinik sonuçların önemli ölçüde farklılık gösterttiği iyi bilinmektedir ve ayrıca TNM evrelemesi tedaviye yanıtı öngörmez (136). Bu yüzden özellikle erken evre KRK'de prognoz tayini ve tedavi stratejileri için TNM evreleme sistemi ve yukarıda tanımlanan yüksek riski gösteren klinikopatolojik kriterlerden başka birtakım faktörlere ihtiyaç vardır.

Özellikle son zamanlarda bireyin immün yanıtı ve tümör mikroçevresi ile ilgili faktörlerin bu konudaki önemi ortaya konulmuştur. Hem sistemik dolaşımdaki hem de tümör mikroçevresindeki kanser ile ilişkili immün inflamatuvar yanıt günümüzde kolorektal kanserde hastalığın ilerlemesi ve sağkalımın önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir.

İnflamasyon; başlangıç, ilerleme, invazyon ve metastaz gibi tümör gelişiminin farklı aşamalarında belirleyici rol oynar. Tümörleri infiltre eden bağışıklık hücreleri, kanser hücreleriyle geniş ve dinamik bir etkileşim içine girer ve lokal inflamasyonun temelini oluşturur. Rudolf Virchow tarafından 19. yüzyılda gözlemlenen tümörlerde lökositlerin varlığı, inflamasyon ve kanser arasında olası bir ilişkinin ilk göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak inflamasyon ile doğrudan nedensel bir ilişki henüz kanıtlanmamıştır (137). Bununla birlikte tümörün inflamatuar hücrelerce infiltre edilmesi kanserin prognozu üzerinde etkili olabilmektedir. Artmış lenfositik tümör infiltrasyonunun daha olumlu klinik sonuçlar ve prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar ortaya çıkmıştır (138, 139). Ayrıca kolorektal kanserlerde tümördeki CD3 + ve CD8 + T hücre yoğunlukları ile rekürrensiz, hastaliksız ve genel sağkalım arasında pozitif bir korelasyon görülmektedir (9).

Sistemik inflamasyonun kanser gelişimi ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasıyla karakterize sistemik inflamasyon, tümör büyümesini, anjiyogenezi ve metastazı artırır (4). Birçok çalışma trombositlerin dolaşımdaki tümör hücresi epitelyal-mezenkimal geçişini indüklediğini ve metastatik bölgelere ekstravazasyonu arttırdığını göstermiştir (5). Nötrofiller, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve proteazlar gibi dolaşımdaki büyüme faktörlerinin salgılanması yoluyla uzak organ bölgelerinin invazyonunu artırır (6). Lenfositler, sitotoksik hücre ölümünü indükleyerek ve tümör hücresi proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ederek tümör savunmasında önemli bir rol oynar, böylece maligniteye karşı oluşan immun yanıtını belirler (7).

Lokal inflamasyonda olduğu gibi sistemik inflamatuar yanıt, çeşitli kanserlerin prognozunda önemli bir belirteçtir. Tümöre karşı sistemik inflamasyon bazı inflamatuar belirteçlerin varlığı ile gösterilebilir. Bunlar albümin, CRP, nötrofil lenfosit oranı (NLR), lenfosit monosit oranı (LMR), trombosit lenfosit oranı (PLR), sistemik immun inflamasyon indeksi (SII) ve panimmün inflamasyon değeri (PIV)'dir.

Kanserli hastalarda sistemik inflamasyon belirteçlerinin prognostik uygulaması genellikle oranlara veya dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin veya akut faz proteinlerinin skorlarına dayanır. Bunlar iki farklı organın, lenfoid / miyeloid

doku ve karaciğerin, sistemik yanıtlarını temsil eder (140). Literatürde kan hücrelerinin oranlarından en yaygın olarak kullanılanı ve prognozla en fazla ilişkisi gösterilmiş olanı NLR'dir (141, 142). NLR; mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranlanması ile bulunur. Birçok çalışmada KRK'de bağımsız prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (143, 144). Sistemik immun inflamasyon indeksi (SII), NLR ile trombosit sayısının çarpılması ile elde edilir. İlk defa 2014 senesinde hepatoselüler kanserde güçlü bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (145). Sonraki dönemde KRK'de de prognostik değeri gösterilmiştir (146). PIV; SII ile monosit sayısının çarpılması ile elde edilir ve sistemik inflamasyonun kombine değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bilindiği üzere periferik monositler kolorektal kanserde kanser progresyonunu sağlayan miyeloid kaynaklı süpresör hücrelerin kaynağıdır (147). Sonuç olarak artmış nötrofil, monosit ve trombosit sayıları ile azalmış lenfosit sayılarının KRK hastalarında kötü prognozla ilişkili olacağı sonucuna varılabilir. PIV'ın prognostik etkisi ilk defa 2020 senesinde Fuca ve arkadaşları tarafından birinci basamak kemoterapi ve biyolojik bir ajan alan 438 tane metastatik KRK'lı hastada gösterilmiştir (148).

Albümin negatif bir akut faz belirteci olmasının yanı sıra kanserli hastalarda düşük albümin konsantrasyonlarının kötü sonuçlarla ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir (149). İlk kez 2003 senesinde McMillan ve arkadaşları tarafından tanımlanan Glasgow Prognostik Skoru (GPS)'nda cerrahiye uygun olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserinde CRP ve albümin düzeylerine bakılmıştır (150). Daha sonraki yıllarda kolorektal kanserli hastalarda GPS'in prognostik önemine bakılmış ve operasyon öncesi CRP'nin yüksek olması ve albüminin düşük olması tümörün evresinden bağımsız olarak sağkalım üzerinde olumsuz etki göstermiştir (151).

Tümör içi ve çevresindeki inflamasyonun belirleyicilerinden biri de tümörün MSI durumudur. dMMR/MSI-H tümörlerde görülen daha yüksek mutasyon yükü, daha fazla neoantigen sunumu ile ilişkilidir (10). Bu da mutasyon yükü fazla olan dMMR/MSI-H kolorektal kanserlerin T hücre infiltrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği fikrini destekler (11). Bu immün yanıt nedeniyle MSI-H olan tümörler daha iyi prognozlu olmaktadır.

2.8. Kolorektal Kanserlerin Tedavisi

2.8.1. Cerrahi Tedavi

Bazı erken evre kolorektal kanserlerde sadece lokal endoskopik rezeksiyon yöntemleri uygundur. Metastatik olmayan lokal kolon kanseri için tek tedavi edici yöntem cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyonunun amacı, primer tümörü, beslendiği vasküler yapılar ve lenfatik drenajı ile birlikte temiz cerrahi sınırla tamamen çıkartmaktır (152). Tümör potansiyel olarak rezeke edilebilir bir organ veya yapıya infiltrasyon gösteriyorsa primer tümörle birlikte bu yapılarında tamamen rezeksiyonu gerekmektedir. Sporadik kolon kanseri olan hastaların %3-5' inde senkron kolon kanseri olduğu bildirilmiştir (153). Bu yüzden tüm hastalara mümkünse ameliyattan önce tam kolonoskopi yapılmalıdır. Komplike hastalık nedeniyle preoperatif kolonoskopi mümkün değilse, intraoperatif veya postoperatif tam kolonoskopi yapılmalıdır.

Rezeksiyon sırasında en az 12 lenf nodunun çıkarılması önerilmektedir (152). Evre 2 hastalıkta çıkarılan lenf nodu sayısının 12'den az olması hastaları yüksek riskli olarak tanımlar ve bu hastalara adjuvan kemoterapi önerilmektedir (154). Total mezorektal eksizyon, rektal kanserlerde standart onkolojik yaklaşımdır. Rezeksiyonun derecesi ayrıca sfinkter kompleksinin ve diğer çevre yapıların tutulmasına da bağlıdır.

Potansiyel olarak rezeke edilebilir metastatik hastalığı olan (örneğin karaciğer veya akciğer metastazı) seçilmiş hastalarda primer tümör ve metastatik bölge için agresif cerrahi yapılabilir (155). Günümüzde rezeke edilemeyen metastatik hastalık varlığında primer tümöre bağlı semptomlar veya komplikasyonlar (perforasyon, obstrüksiyon gibi) dışında primer tümörün rezeksiyonu için cerrahi yapılmaz. Kolorektal kanserlerde karaciğer metastazları için cerrahi rezeksiyon dışında bazı lokal tedavi yöntemleri vardır. Bunlar termal ablasyon, hepatik arter içi kemoterapi, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon ve stereotaktik radyoterapi ve radyofrekans ablasyondur.

2.8.2. Medikal Tedavi

Kolon kanseri için küratif rezeksiyon geçiren hastalarda postoperatif adjuvan kemoterapinin amacı mikrometastazları ortadan kaldırmak, böylece hastalığın tekrarlama olasılığını azaltmak ve tedavi oranını arttırmaktır. Tam olarak rezeke edilmiş Evre-1 hastalıkta adjuvan tedavi gerekmemektedir. Kolorektal kanserlerde adjuvan tedavinin faydası en çok evre III hastalıkta gösterilmiştir (156). Rezeke edilen evre II hastalıkta ise adjuvan kemoterapinin faydaları tartışmalıdır. Bu grupta yüksek risk faktörleri (T4 tümör, cerrahi ile çıkarılan lenf nodu sayısının 12'den az olması, kötü diferensiyasyon, perforasyon, obstrüksiyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon) varlığında adjuvan tedavi önerilmektedir (3, 110). Evre 2 hastalıkta yüksek riskli klinikopatolojik özellikler yanında MSI/MMR durumu da tedavi seçiminde önemlidir. Çünkü daha önce bahsedildiği üzere MSI-H/ dMMR durumunda tek başına adjuvan floropirimidinler etkisizdir (92, 93). Adjuvan kemoterapi olarak yüksek risk faktörlerine sahip evre II ve evre III hastalıkta floropirimidin ve oksaliplatin kombinasyonu tercih edilmektedir. Düşük riskli Evre II hastalıkta MSI-H / d-MMR ise adjuvan tedavi verilmeyip yakın takip edilebilir.

Düşük riskli MSI-H/ d-MMR dışındaki Evre 2 hastalıkta, kemoterapi verilecekse oksaliplatinli rejim yerine sadece floropirimidin içeren bir tedavi tercih edilmelidir (110).

Fluoropirimidinler, kapesitabin ve 5-Fluorourasil (5-FU)'dan oluşur. Bu ajanlar, pirimidin nükleotid sentezini inhibe ederler. Lökovorin (Folinik Asit), 5-FU ile birlikte kullanılan timidilat sentez inhibitörüdür. Bu sayede 5-FU' nun hem sitotoksik etkinliği hem toksisite riski de artmaktadır. Kapesitabin 5-FU'nun oral bir ön ilacıdır, barsak duvarından emildikten sonra üç ardışık enzimatik reaksiyon ile 5-FU'ya dönüştürülür. Bu grubun en önemli yan etkileri arasında diyare, mukozit, kemik iliği süpresyonu, kardiyotoksisite (koroner vazospazm) ve özellikle kapesitabinle ortaya çıkan palmo-plantar dizestezi (el-ayak sendromu) bulunmaktadır. Kemik iliği süpresyonu özellikle bolus 5-FU kullanımında ortaya çıkarken, diyare ve mukozit 5-FU'nun infüzyonal kullanımında daha sık görülür. Floropirimidin metabolizmasında rol alan dihidropirimidin dehidrogenaz enziminde eksiklik olması durumunda bu ilaçlara bağlı toksite artışı görülmektedir. Oksaliplatin, kalıcı çapraz bağlar oluşturarak DNA hasarı ve tümör hücresinde apoptoza yol açan

alkilleyici bir ajandır. En önemli ve doz sınırlayıcı yan etkisi periferik nöropatidir. Bu yan etkisi kümülatif dozda ortaya çıkmaktadır. Kemik iliği supresyonu, bulantı, diyare, stomatit diğer yan etkileridir.

Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin başlama zamanı 6-8 hafta içinde olmalıdır. Adjuvan tedavide altı aylık tedavi süresi standart yaklaşımdır. Ancak oksaliplatin ile ilişkili dozu sınırlayan en önemli yan etki olan nöropati, daha kısa bir tedavi süresine olan ilgiyi gündeme getirmiştir. IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) iş birliği sonuçlarına göre 6 aylık adjuvan tedaviye göre 3 aylık adjuvan tedavinin hastalıksız sağkalım avantajının daha düşük olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca 3 aylık tedavinin oksaliplatin ilişkili nöropatiyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak Evre III hastalıkta üç aylık adjuvan tedavi, düşük riskli (T1-3N1) hastalarda tercih edilebilirken, yüksek riskli (T4 veya N2) hastalarda altı aylık tedavi tercih edilmelidir (157, 158). Nöropati gibi oksaliplatinin kontraendike olduğu durumlarda ve ayrıca performansı kötü, oksaliplatinini tolere edemeyecek özellikle geriatric hastalarda tek başına floropirimidin içeren bir kemoterapi rejimi tercih edilir (159).

Neoadjuvan tedaviler cerrahi öncesi uygulanan kemoterapi ve/veya radyoterapiyi içermektedir. Neoadjuvan tedaviler lokal ileri rektum kanseri için daha sık kullanılan yöntemlerdir.

Rezeke edilemeyen metastatik kolorektal kanserlerde primer tedavi konvansiyonel kemoterapidir. Metastatik kolon kanserinde konvansiyonel kemoterapiye ek olarak, RAS mutasyonu durumuna göre, anti-EGFR monoklonal antikoları olan setuksimab veya panitumumab veya anti-VEGF monoklonal antikor olan bevacizumab eklenebilmektedir. Ayrıca son yıllarda MSI-H/dMMR olan tümörlerde immunoterapinin kullanımı gündeme gelmiştir.

Kemoterapi ajanları olarak floropirimidinler (5-Fluorourasil, Kapesitabin), okzalaplatin ve irinotekan bulunmaktadır. Kemoterapi rejimi olarak 5-FU, folinik asit ve oksaliplatinden oluşan FOLFOX, kapesitabin ve oksaliplatinden oluşan CAPOX, 5-FU, folinik asit ve irinotekandan oluşan FOLFİRİ rejimleri bulunmaktadır. İkili kombinasyon tedavisinden daha toksik olmasına rağmen, FOLFOXİRİ ile üçlü tedavi, iyi bir performans durumu olan, yoğun tedaviyi tolere edebilecek özellikle genç ve biyolojik olarak kötü prognoz özelliklerine sahip (sağ taraflı kanserler,

BRAF V600E mutasyonu, büyük tümör hacmi, başlangıçta rezeke edilemeyen karaciğer metastazları) hastalar için uygun bir ilk basamak rejimi olarak düşünülebilir (2).

Birinci basamak tedavide FOLFİRİ veya FOLFOX arasındaki seçim genellikle beklenen toksisiteye bağlıdır. İrinotekan topoizomerez-2 enzim inhibisyonu yoluyla DNA sentezini engeller. İrinotekanın en önemli yan etkileri diyare, alopesi ve kemik iliği süpresyonudur. Genel olarak, irinotekana bağlı toksisite kümülatif değildir ve hastalık progresyonuna kadar devam edebilir. İrinotekan karaciğer tarafından metabolize edilir ve hiperbilirubinemi durumunda doz azaltımı yapılmalıdır (160). Oksaliptatin irinotekandan daha az ishale neden olur ayrıca karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda güvenlidir (161). Daha önce bahsedildiği gibi en önemli yan etkisi kümülatif dozda ortaya çıkan nöropatidir. Birinci basamak tedavi sonrası hastalık progresyonu durumunda başlangıçta FOLFOX veya CAPOX ile tedavi edilen hastalara FOLFİRİ, başlangıçta FOLFİRİ ile tedavi edilen hastalara FOLFOX veya CAPOX önerilmektedir.

Tümör anjiogenezinde en önemli molekülerden bir tanesi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dir. Tümör aracılı anjiyojenez sürecindeki en önemli olay, VEGF-A'nın vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2)'ye bağlanmasıdır. Bevacizumab; VEGF-A'yı hedefleyen humanize bir monoklonal antikordur. Aflibercept, insan immünooglobulin G1'in Fc kısmı ile VEGFR-1 ve 2'nin birleşmesinden oluşan bir rekombinant füzyon proteindir. VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörüne bağlanarak bu ligandların reseptörüne bağlanmasını ve ilgili reseptörlerinin aktivasyonunu inhibe eden "tuzak" reseptörü görevi görür. Ramusirumab, VEGFR-2'ye bağlanan ve reseptör aktivasyonunu bloke eden bir rekombinant monoklonal antikordur. VEGF reseptörlerinin tirozin kinaz aktivitesinin bloke edilmesi bir diğer tedavi stratejisidir. Bu amaçla kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinden sadece regorfenib kolorektal kanser tedavisi için onaylanmıştır. Anti VEGF ajanlara bağlı yan etkiler; bağırsak perforasyonu, hipertansiyon, arteriyel ve venöz trombüs, yara iyileşmesinde gecikmedir (162).

Birinci basamak tedavi için kullanılan çeşitli floropirimidin, irinotekan ve oksaliptatin içeren rejimlere bevacizumab eklemenin sağkalımı anlamlı düzeyde arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (163, 164). National Comprehensive Cancer

Network (NCCN) kılavuzundaki önerilere bakılacak olursa birinci basamak tedavide konvansiyonel kemoterapiye bevacizumab eklenmesi önerilmektedir. Aflibersept ve ramusirumabın oksaliplatin içeren rejimlere dirençli veya bu rejimler altında progrese olmuş metastatik kolorektal kanserde ikinci basamak tedavide FOLFİRİ ile kombine olarak kullanımı önerilmektedir. Regorofenib ise; floropirimidin, oksaliplatin, irinotekan bazlı kemoterapi ve anti-VEGF tedavisine veya RAS mutasyonu olmayan (Wild tip RAS) grupta ise bir anti-EGFR tedavisine dirençli metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde üçüncü basamak tedavide oral tek ajan olarak önerilmektedir (165).

EGFR sinyal yolağı kolorektal karsinogenezde önemli bir sinyal yolağıdır. Bu reseptörün uyarılması sonucu RAS/RAF/MEK/ERK sinyal yolları aktive olarak karsinogenize yol açmaktadır. Setuksimab ve panitumumab gibi anti-EGFR monoklonal antikolar, EGFR'nin hücre dışı alanına bağlanarak RAS/RAF/MEK/ERK yolağını bloke eder. Bu tedavinin metastatik kolorektal kanser hastalarında klinik yararı gösterilmiştir (166). Bununla birlikte, bu yolaktaki sinyal moleküllerinde bir mutasyon meydana gelirse, anti-EGFR antikor bu yolağı engelleyemez ve tedaviye dirençle sonuçlanır (167-169). Anti-EGFR ajanların en sık görülen yan etkisi akneiform deri döküntüleridir. Bu lezyonlar ile artmış sağkalım oranları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (170). Akneiform deri döküntüsü anti-EGFR tedavinin etkinliği için bir belirteç olarak kullanılabilir. Anti-EGFR ajanlara bağlı diğer yan etkiler infüzyon reaksiyonları, diyare ve hipomagnezemidir.

BRAF inhibitörü ajanlar, BRAF mutasyonlarına sahip melanom gibi diğer tümörlerde etkili olmasına rağmen, BRAF mutant kolorektal kanserlerde tek ajan BRAF inhibitörleri aynı şekilde etkili değildir (171, 172). Son zamanlarda, BRAF inhibisyonunu, MEK ve EGFR inhibitörleri kombinasyonu ile sağlayan bir strateji, BRAF mutant kolorektal tümörlerde ümit verici sonuçlar göstermiştir ve bu kombine tedavi yaklaşımı NCCN tarafından önerilmektedir (165).

Birçok çalışma primer tümör yerleşime göre hedefe yönelik tedavinin etkinliğini analiz etmiştir. Kemoterapi ile anti-EGFR ajanların kombinasyonunu karşılaştıran CRYSTAL (FOLFIRI plus cetuximab in the Cetuximab Combined With Irinotecan in First-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer) ve PRİME (The Panitumumab Randomized trial In combination with chemotherapy for Metastatic

colorectal cancer to determine Efficacy) çalışmalarında KRAS mutasyonu olmayan (Wild tip KRAS) hastalarda sol kolon tümörlerinde; kemoterapiye anti-EGFR ajan eklenmesi ile sol kolon tümörlerinde sağkalım avantajı belirginken, sağ kolon tümörlerinde standart tedaviye kıyasla belirgin sağkalım farkı gösterilememiştir (173, 174). Primer tümör yerleşimine göre anti-EGFR ve bevacizumab tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur.

FIRE-3 (FOLFIRI Plus Cetuximab Versus FOLFIRI Plus Bevacizumab as First-Line Treatment For Patients With Metastatic Colorectal Cancer) ve CALGB 80405 (FOLFIRI/FOLFOX plus bevacizumab or cetuximab) çalışmalarında sol tümörü olan hastalarda anti-EGFR tedavi alan grubun genel sağkalımı anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. Aksine, sağ kolon tümörü olan hastalarda, bevacizumab kolunda, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım daha uzun bulunmuştur (129, 175). Sonuç olarak KRAS mutasyonu olmayan (Wild tip KRAS) metastatik hastalıkta, kemoterapi ile kombine anti-EGFR tedavinin sol taraflı tümörlerde bevacizumaba göre daha etkili olduğu görülürken, sağ taraflı tümörü olan hastalar anti-EGFR tedavisinden daha az fayda görmektedir. Kılavuzlarda sağ taraflı tümörlerde birinci basamak tedavide kemoterapiye bevacizumab eklenmesi ve anti-EGFR ajanların birinci basamak tedavide öncelikle sol taraflı KRAS mutasyonu olmayan (Wild tip KRAS) tümörlerde tercih edilmesi önerilmektedir.

MSI-H tümörler PD-1 inhibitörleri ile tedaviye duyarlıdır (126). PD-1 inhibitörü olan Pembrolizumab ve Nivolumab MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde önerilmektedir (165).

3. MATERYAL-METOD

3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu araştırma, evre 2 ve 3 kolorektal kanserli hastalarda sistemik ve lokal inflamasyon belirteçlerinin prognostik ve prediktif önemini ve bu parametrelerin birbirleriyle olan ilişkilerini incelemeyi hedefleyen retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Hastaların Belirlenmesi

Bu araştırmaya küratif rezeksiyonu yapıldıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji bölümüne başvuran, Ocak 2008- Ocak 2016 tarihleri arasında tanı alan ve dahil edilme kriterlerine uyan 304 hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilme kriterleri; patolojik olarak doğrulanmış kolorektal kanser tanısı olması, AJCC tarafından tanımlanan evre II ve III hastalıklar, tanı yaşının 18 yaşından büyük olmasıdır. Araştırmadan dışlanma kriterleri; aktif enfeksiyon varlığı, aktif romatolojik hastalık ve operasyon öncesi klinik ve patolojik verilerin bilinmemesidir.

Hastaların, yaş, cinsiyet, tümör evresi, tümör yerleşimi (splenik fleksuranın distali sol, proksimali sağ olarak lokalize edildi), nüks bilgileri, kemoterapi bilgileri ve MMR durumları hasta dosyalarından elde edildi. MMR durumu sadece 100 tane hastada değerlendirilmiştir.

3.3. Sistemik İnflamasyon Belirteçleri

Sistemik inflamasyon belirteçleri için cerrahi öncesi 2 hafta içindeki tam kan sayımı ve albümin değerlerine retrospektif olarak bakıldı. Nötrofil lenfosit oranı (NLR); mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle belirlendi. Sistemik immun inflamasyon indeksi (SII); NLR ile trombosit sayısının sayısının çarpılması ile elde edildi. Panimmün inflamasyon değeri (PIV); SII ile monosit sayısının çarpılması ile elde edildi. Sistemik inflamasyon belirteçlerinin formülleri şekil 3.1'de gösterilmiştir.

$$\text{Nötrofil Lenfosit Oranı} = \text{Mutlak Nötrofil Sayısı} \div \text{Lenfosit Sayısı}$$

$$\text{Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi} = \text{Nötrofil Lenfosit Oranı} \times \text{Trombosit Sayısı}$$

$$\text{Panimmün İnflamasyon Değeri} = \text{Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi} \times \text{Monosit Sayısı}$$

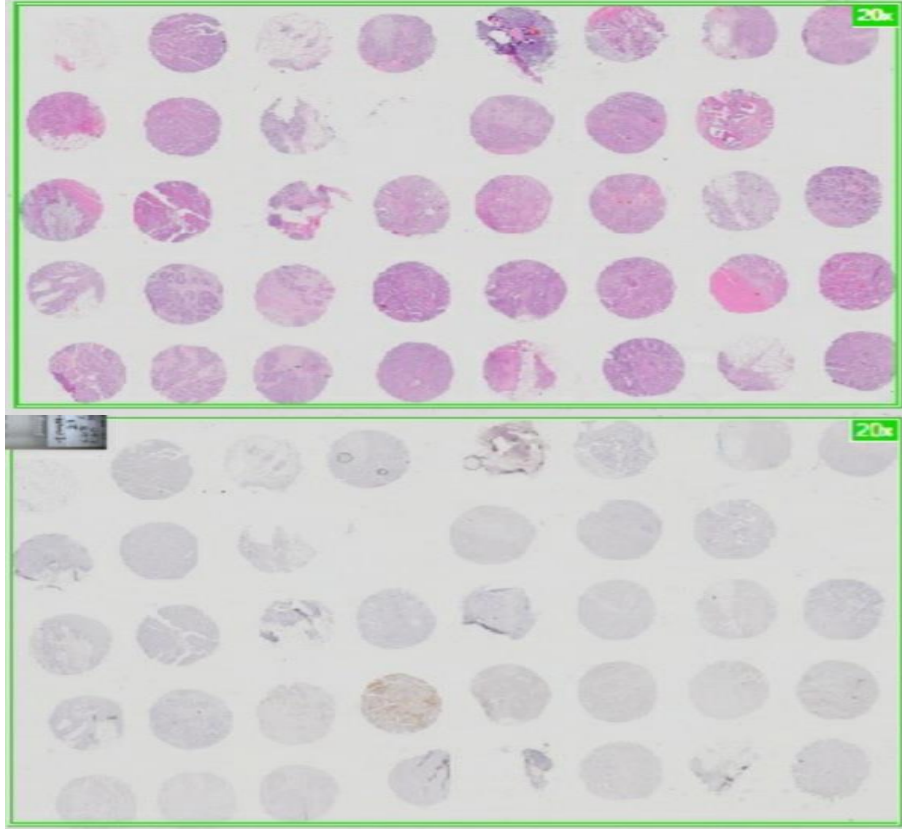
Şekil 3.1. Sistemik inflamasyon belirteçlerinin formülleri

Sistemik inflamasyon belirteçleri için hangi eşik değerin kullanılacağı literatürde önemli bir sorundur. Çalışmamızda NLR için standart bir eşik değer belirleyebilmek adına literatürde ve meta-analizlerde en sık kullanılan 5 değerini kullanmayı tercih ettik. (176-180). SII ve PIV; NLR'ye göre daha yeni belirteçler olduğu ve literatürde standart bir değer tanımlanmadığı için (181) çalışmamızda sınır değeri olarak ortanca değeri kullanmayı tercih ettik. Albümin için laboratuvar alt sınırı olan 3,5 mg/dL eşik değer olarak alındı. Buna göre NLR verileri 5 değerine göre ikiye ayrıldı (NLR <5 ise düşük NLR, NLR ≥ 5 ise yüksek NLR olarak tanımlandı). Albümin-NLR skoru için; NLR ≥ 5 ve/veya albümin normalden düşükse “yüksek albümin-NLR skoru”, NLR <5 ve albümin normale “düşük albümin-NLR skoru” olarak değerlendirilerek analizler yapıldı. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) için; çalışma grubunun ortanca değeri olan 812, kesim değeri olarak kullanıldı. Ortanca değerinin altındakiler düşük SII, ortanca değer ve üzerindeki değerler yüksek SII olarak kabul edildi. Panimmün inflamasyon değeri (PIV) için çalışma grubunun ortanca değeri olan 491, kesim değeri olarak kullanıldı. Ortanca değerinin altındakiler düşük PIV, ortanca değer ve üzerindeki değerler yüksek PIV olarak kabul edildi.

3.4. İmmunhistokimya ile Boyama

Hastalara ait tümör dokuları, *tissue microarray* (TMA) ve immünohistokimya (İHK) yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. Hastaların hematoksilen eozin (H-E) boyalı kesitleri ışık mikroskopunda yeniden incelendi. Her vaka için tümörün iç kısmından, nekroz içermeyen bir alan ile buna en az 3 milimetre mesafede, tümör periferinden, nekroz veya apse içermeyen bir alan seçildi. Bu alanlar kalem ile

çizilerek işaretlendi. Tümörlü alanları çizilmiş bu H-E boyalı kesitler ile hastaların parafin blokları eşleştirildi. TMA dizaynında her olgunun tümör içi ve tümör periferini temsil eden 3 milimetre çaplı birer doku silindiri, TMA alıcı bloğuna 5 sıra, her bir sırada 8 doku silindiri bulunacak şekilde yerleştirildi. Her TMA bloğunun ilk sırasının ilk doku silindirinin etrafı çini mürekkebi ile işaretlendi. Bu şekilde bir blokta toplam 40 doku silindiri elde edildi (Resim 3.1).



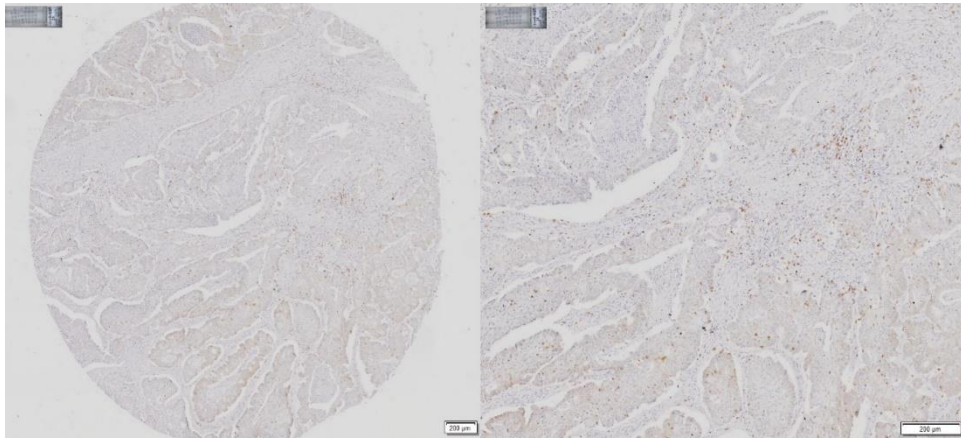
Resim 3.1. Hematoksilen eozin (üstte) ve CD8 (altta) boyalı doku mikrodizin kesit örneklerinin 20'lik büyütmedeki görüntüleri.

Toplamda 13 adet doku mikrodizini bu şekilde imal edildi. Doku mikrodizinlerinden 4 milimetre kalınlığında kesitler alındı. Bunların biri H-E boyanarak genel değerlendirme için kullanıldı. Diğerleri immünohistokimyasal çalışmalar için ayrıldı. CD8'e yönelik manuel IHK'da, kesitler ksilen içinde parafinden arındırıldıktan sonra kademeli olarak alkol ve %3 H₂O₂ ile rehidrate edildi. Antijen geri elde edilmesi için 15 dakika boyunca bir basınçlı ısıtıcıda EDTA solüsyonunda ısıtıldı. Daha sonra TMA lamları, 1 saat boyunca oda

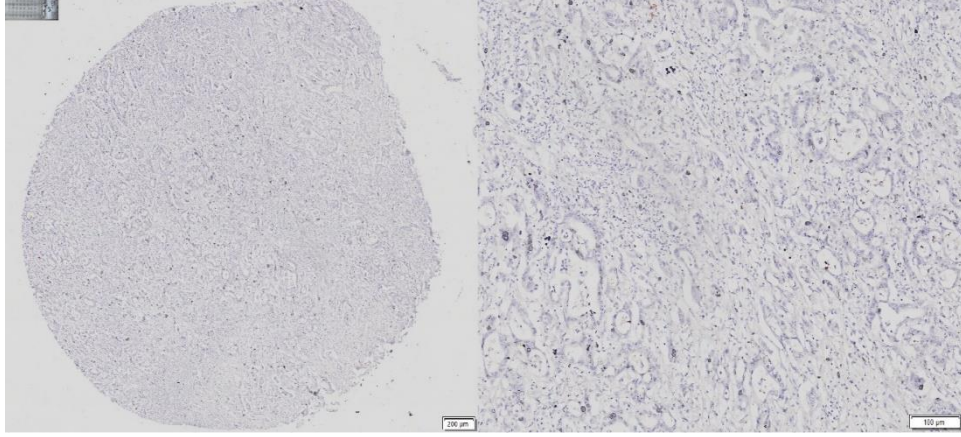
sıcaklığında, nemlendirilmiş bir odada CD8 primer antikoru (Leica, NCL-L-CD8-295, 1/50) ile inkübe edildi. Tespit reaktifleri olarak HRP Tespit Sistemi (UltraVision Polyvalent HRP Kit, TP-125-HL Thermo Scientific) ve DAB (3,3-diaminobenzidin) substrat kiti kullanıldı. Daha sonra hematoksilen ile boyandı.

3.5. İmmunhistokimya ile Boyanmanın Değerlendirilmesi

Elde edilen H-E ve immünboyalı slaytlar Olympus VS120 tarama sistemi ile x200 büyütmede tarandı ve OlyVia yazılımı ile görüntülenebilen .vsi uzantılı görüntü dosyaları oluşturuldu. İHK ile ekspresyon değerlendirmeleri, klinik verilerden haberi olmayan bir patolog tarafından gerçekleştirildi. Üç milimetre çaplı her bir korun dörtte biri rastgele seçilerek (1.76 mm² alan) bu alandaki tüm CD8 pozitif lenfositler gözle sayıldı. Katlanmış veya kısmen dökülmüş dokularda, sayım korun 1/8'i genişliğinde alanda (0.88 mm² alan) yapıldı. Resim 3.2 ve 3.3'de sırasıyla CD8 lenfosit infiltrasyonu bol ve az olan örneklerin Olympus VS 120 sisteminde taranmış ve OlyVIA yazılımında görüntülenmiş resimleri görülmektedir.



Resim 3.2. CD8 lenfosit infiltrasyonu bol olan bir örneğin Olympus VS 120 sisteminde taranmış ve OlyVIA yazılımında görüntülenmiş resmi.



Resim 3.3. CD8 lenfosit infiltrasyonu az olan bir örneğin Olympus VS 120 sisteminde taranmış ve OlyVIA yazılımında görüntülenmiş resmi.

3.6. İmmünohistokimyasal Skorlama

Tümör içi ve tümör periferine ait dokulardan ayrı ayrı elde edilen hücre sayıları, alana bölünerek hücre yoğunluğu elde edildi ($\text{hücre}/\text{mm}^2$). Her tümör için bu iki hücre yoğunluğunun aritmetik ortalaması alındı ve “ortalama CD8 yoğunluğu” tanımlandı. Toplam 166 hastada CD8 yoğunluğu değerlendirildi. Elde edilen vaka başına ortalama CD8 pozitif hücre yoğunluklarının 75.persantili hesaplanıp bu değer sınır değer kabul edildi (166 tane vaka için 75. Persantil 46,37 $\text{hücre}/\text{mm}^2$ 'ye tekabül etmektedir). Bu çalışmada lokal inflamasyon; ortalama CD8 yoğunluğunun 75.persantilin altında veya üstünde olmasına göre düşük veya yüksek olarak tanımlandı.

3.7. Kombine İnflamasyon Skorunun Tanımlanması

Çalışmamızda PIV ve ortalama CD8 yoğunluğunun prognosotik ve prediktif etkisinin bir arada değerlendirilmesi için kombine inflamasyon skoru (KİS) tanımlandı. Buna göre PIV'ı yüksek olan ve aynı zamanda ortalama CD8 yoğunluğu 75. persantilin altında olan hastalarda KİS “Yüksek” olarak tanımlandı. Bunun dışındaki durumlar ise KİS “Düşük” olarak tanımlandı (Şekil 3.2).

Kombine İnflamasyon Skoru (KİS)	
PIV yüksek ve CD8 yoğunluğu düşük	Yüksek
PIV düşük ve/veya CD8 yoğunluğu düşük	Düşük

Şekil 3.2. Kombine inflamasyon skorunun tanımlaması

3.8. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 23) paket programı kullanılarak yapıldı. Bulguların yorumlanmasında sayısal değişkenler için ortanca, minimum, maksimum, çeyrekler arası aralık (IQR), ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için ise yüzde değerleri ve frekans tabloları gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogrov-Smirnov, histogram ve Q-Q Plot grafikleri yardımı ile incelendi. Oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Genel sağkalım ve hastalısız sağkalım analizi Kaplan Meier testi ile yapıp gruplar arası sağkalım farkları log-rank testi ile araştırıldı. Sağkalım için çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmede bağımsız faktörler Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.9. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.06.2019 tarihinde onay alındı (Proje no: GO 19/618 karar no:2019/15-20) (Bakınız Ek-1).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Çalışmaya toplam 304 hasta alınmıştır. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri tablo 4.1’de gösterilmiştir. Hasta grubunun ortanca yaşı 62 (19-91) olup 122’si (%40) kadın, 182’si (%60) erkekti. Hastaların 176’sı (%58) 65 yaş altında olup, 128’i (%42) 65 yaş ve üzerindedir. Tümörlerin çoğu sol kolon yerleşimli (%60,5), iyi-orta diferansiye (%76) idi. Evre II ve III hastalığın sıklığı benzerdi (sırasıyla %51,5 ve %48,5).

Hastaların %68’i kemoterapi almıştır. Kemoterapi dağılımına bakıldığı zaman 67 hasta (%22,5) sadece floropirimidin, 121 hasta (%40) floropirimidin ve oksaliptatin almıştır. Evre 2 hastaların %52’si kemoterapi almışken bu oran evre 3 hastalarda %91’dir. Hastaların %18’inde nüks gelişmiş olup tüm nükslerin %83’ü karaciğer ve diğer intraabdominal ve akciğerde gelişmiştir. Nüks olan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 50 ay olarak bulundu. MMR durumu sadece 100 hastada değerlendirilmiş olup dMMR oranı %12’dir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Tanı Yaşı		62 (19-91)
Ortanca (min-maks)		
		N (%)
<65 yaş		176 (%58)
≥ 65 yaş		128 (%42)
Cinsiyet		
Kadın		122 (%40)
Erkek		182 (%60)
Tümör Yerleşimi		
Sağ		115 (%37,8)
Sol		184 (%60,5)
Senkron (sağ+sol)		5 (%1,6)
Histolojik grad		
İyi diferansiye		75 (%30)
Orta diferansiye		116 (%46)
Kötü diferansiye		59 (%24)
Histolojik Alt Tip		
Adenokarsinom		211 (%84,4)
Müsinöz		34 (%13,6)
Medüller		5 (%2)
T evresi		
T1-T2		6 (%2)
T3		182 (%60)
T4		116 (%38)
N evresi		
N0		158 (%52)
N1		93 (%31)
N2		53 (%17)
TNM Evre		
II		157 (%51,5)
III		147 (%48,5)
Lenfovasküler İnvazyon		
Var		85 (%63)
Yok		51 (%37)
Perinöral İnvazyon		
Var		52 (%55)
Yok		43 (%45)
Obstruksiyon/Perforasyon		
Herhangi birisi var		42 (%14)
İkiside yok		262 (%86)
Kemoterapi Alma Durumu		
Kemoterapi Alan		205 (%68)
Sadece Floropirimidin		67 (%22,5)
Floropirimidin+Oksaliplatin		121 (%40)
Bilinmeyen		17 (%5,5)
Kemoterapi Almayan		86 (%28)
Bilinmeyen		13 (%4)

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri (Devamı)

Evre 2 Hastalarda	
Kemoterapi Alan	78(%52)
Kemoterapi Almayan	73 (%48)
Evre 3 Hastalarda	
Kemoterapi Alan	127 (%91)
Kemoterapi Almayan	13(%9)
MMR durumu	
dMMR	12 (%12)
pMMR	88 (%88)

dMMR: deficient mismatch repair, pMMR:proficient mismatch repair, TNM:Tümör, Nod, Metastaz

4.2. Sistemik İnflamasyon Belirteçleri ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

Çalışmada değerlendirilen NLR, SII, albümin, albümin-NLR skoru ve PIV'e ait sayısal ve kategorik sonuçlar Tablo 4.2'de görülmektedir. NLR; 5 değerine göre ikiye ayrıldığı zaman hastaların çoğunda (%89) NLR 5'in altındaydı. SII'nın ortanca değeri 812 (8,14-6655) olarak bulunmuştur. Albumin alt sınırına göre hastalar ikiye ayrıldığında hastaların çoğunda (%82) albümin 3,5 g/dL değerinin üzerindeydi. PIV'in ortanca değeri 491 (82-7550) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. Sistemik İnflamasyon Belirteçlerine Ait Sayısal ve Kategorik Özellikler

NLR [ortanca (min-maks)]	2,76 (0,84-27,40)
NLR<5 (n, %)	271 (%89)
NLR ≥ 5 (n, %)	33 (%11)
SII [ortanca (min-maks)]	812 (8,14-6655)
Albumin [ortanca (min-maks)]	4 (2,32-5,03)
Albümin <3,5 (n, %)	56 (%18)
Albumin ≥ 3.5 (n, %)	248 (%82)
Düşük Albumin-NLR Skoru (n, %)	231 (%76)
Yüksek Albumin-NLR Skoru (n, %)	73 (%24)
PIV [ortanca (min-maks)]	491 (82-7550)

NLR: Nötrofil lenfosit oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, PIV: Panimmün inflamasyon değeri

Tablo 4.3’de sistemik inflamasyon belirteçleri ve klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki görülmektedir. Yüksek albümin NLR skoru ve yüksek PIV’ın, düşük albümin NLR skoru ve düşük PIV’a göre sol kolan tümörlerine kıyasla sağ kolon tümörleriyle ilişkili olduğu bulundu (albümin NLR skoru için; %30’a karşın %20 $p=0,04$ ve PIV için; %60’a karşın %43 $p=0,005$). Yüksek NLR, yüksek SII, düşük albümin, yüksek albümin-NLR skoru ve yüksek PIV’e sahip hastalarda T1-3 tümörlere göre T4 tümör sıklığı daha fazla idi (tümü için $p<0,05$). İncelediğimiz sistemik inflamasyon belirteçlerinden yüksek NLR ve yüksek albümin-NLR skoruna sahip hastalarda, kötü diferansiye tümör sıklığı iyi/orta diferansiye tümör sıklığına göre daha fazla bulundu (sırasıyla %18’e karşın %9 $p=0,038$ ve %37’ye karşın %20 $p=0,008$). Obstruksiyon/perforasyonu olan hastaların albümin değerleri daha düşük olup, diğer tüm sistemik inflamasyon belirteçleri obstruksiyon/perforasyon olmayan hastalar göre daha yüksekti (tümü için $p<0,05$).

Tablo 4.3. Sistemik İnflamasyon Belirteçleri ile Klinikopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

		NLR			SII			Albumin			Albumin-NLR			PIV		
		Düşük	Yüksek	P	Düşük	Yüksek	P	Düşük	Yüksek	P	Düşük	Yüksek	P	Düşük	Yüksek	P
Tümör Yerleşimi	Sağ N %	101 %88	14 %12	0,62	50 %43	65 %56	0,06	26 %23	89 %77	0,13	80 %70	35 %30	0,04	45 %40	67 %60	0,005
	Sol N %	165 %90	19 %10		100 %54	84 %46		29 %16	155 %84		147 %80	37 %20		103 %57	77 %43	
T Eyesi	T1-3 N %	173 %92	15 %8	0,04	105 %56	83 %44	0,009	28 %15	160 %85	0,04	153 %81	35 %19	0,005	105 %57	80 %43	0,004
	T4 N %	98 %84	18 %16		47 %40	69 %60		28 %24	88 %76		78 %67	38 %33		44 %39	68 %61	
Grade	İyi/ Orta N %	174 %91	17 %9	0,038	102 %53	89 %47	0,3	31 %16	160 %84	0,11	152 %80	39 %20	0,008	98 %53	88 %47	0,41
	Kötü N %	48 %82	11 %18		27 %46	32 %54		15 %25	44 %75		37 %63	22 %37		27 %47	31 %53	
Obstrüksiyon-Perforasyon	Var N %	26 %62	16 %38	<0,001	12 %29	30 %71	0,003	17 %40	25 %60	<0,001	18 %43	24 %57	<0,001	12 %29	29 %71	0,004
	Yok N %	245 %93	17 %7		140 %53	122 %47		39 %15	233 %85		213 %81	49 %19		137 %54	119 %46	

NLR: Nötrofil lenfosit oranı, SII: Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi, PIV: Panimmün inflamasyon değeri

4.3. MMR Durumu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

Çalışmamızda 100 hastanın MMR durumu değerlendirilmiştir. Sadece 12 hastada dMMR durumu mevcuttu. Klinikopatolojik özelliklerden sadece sağ tümör yerleşimi ve kötü diferansiyasyon dMMR durumu ile ilişkili bulundu (sağ tümör yerleşimi için; %92'e karşın %34 p<0,001 ve kötü grad için; %80'ye karşın %23 p=0,001) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. MMR Durumunun Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

	MMR Durumu		p
	pMMR N (%)	dMMR N (%)	
Tanı Yaşı			0,98
< 65	51(%58)	7(%58)	
≥65	37(%42)	5(%42)	
Cinsiyet			0,2
Kadın	27(%31)	6(%50)	
Erkek	61(%69)	6(%50)	
Evre			0,88
2	42(%48)	6(%50)	
3	46(%52)	6(%50)	
Tümör Yerleşimi			<0,001
Sağ	29(%34)	11(%92)	
Sol	57(%66)	1(%8)	
Grade			0,001
İyi-Orta Diferansiye	46(%77)	2(%20)	
Kötü Diferansiye	14(%23)	8(%80)	
Obstruksiyon/Perforasyon			0,68
Var	16(%18)	1(%8)	
Yok	72(%82)	11(%92)	

dMMR: deficient mismatch repair, pMMR: proficient mismatch repair

4.4. Lokal İnflamasyon ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

Çalışmamızda lokal inflamasyon belirteci olarak tümör merkezi ve tümör periferindeki CD8+ T lenfosit yoğunluğu değerlendirilmiştir. 166 hastanın tümör merkezi, tümör periferi ve ortalama CD8 yoğunluğu Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Tümör Merkezi, Tümör Periferi ve Ortalama CD 8 Yoğunlukları

Tümör Merkezi CD 8 Yoğunluğu (hücre/mm²) [Ortanca (IQR)]	18,46 (5,53-47,86)
Tümör Periferi CD 8 Yoğunluğu (hücre/mm²) [Ortanca (IQR)]	13 (2,84-50)
Ortalama CD 8 Yoğunluğu (hücre/mm²) [Ortanca (IQR)]	22,01 (7,24-46,37)
Ortalama CD 8 Yoğunluğu (hücre/mm²)	N (%)
<75.persantil (<46,37)	125 (%75,3)
≥75.persantil (≥46,37)	41 (%24,7)

IQR: Interquartile range

Ortalama CD8 yoğunluğunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi tablo 4.6'da gösterilmiştir. CD8 yoğunluğu; erkeklerde kadınlara göre (%30'a karşın %16 p=0,042), nüks olmayan hastalarda nüks olanlara göre (%31'e karşın %12 p=0,009), kemoterapi almayanlarda alanlara göre (%40'a karşın %19 p=0,005), evre 2 hastalarda evre 3 hastalara göre (%31'e karşın %18, p=0,048), nod negatif hastalarda nod pozitif hastalara göre (%32'ye karşın %17 p=0,024) daha yüksek bulundu.

Tablo 4.6. Ortalama CD 8 Yoğunluğunun Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

	Ortama CD 8 Yoğunluğu		p
	Düşük	Yüksek	
Tanı Yaşı			0,59
< 65, n (%)	70 (%77)	21 (%23)	
≥65, n (%)	55 (%73)	20 (%27)	
Cinsiyet			0,042
Kadın, n (%)	56 (%84)	11 (%16)	
Erkek, n (%)	69 (%70)	30 (%30)	
Tümör Yerleşimi			0,95
Sağ, n (%)	48 (%76)	15 (%24)	
Sol, n (%)	75 (%75,8)	24 (%24,2)	
Evre			0,048
II, n (%)	57 (%69)	26 (%31)	
III, n (%)	68 (%82)	15 (%18)	
T			0,27
T1-3, n (%)	82 (%78)	23 (%22)	
T4 n, (%)	43(%70)	18 (%30)	
N			0,024
N0, n (%)	57 (%68)	27 (%32)	
N1-2, n (%)	68 (%83)	14 (%17)	
Grade			0,94
İyi-Orta, n (%)	84 (%76)	27 (%24)	
Kötü, n (%)	21 (%75)	7 (%25)	
Obstruksiyon/Perforasyon			1
Var, n (%)	15 (%79)	4 (%21)	
Yok, n (%)	110 (%75)	37 (%25)	
Kemoterapi			0,005
Almayan, n (%)	28 (%60)	19 (%40)	
Alan, n (%)	89 (%81)	21 (%19)	
Nüks Durumu			0,009
Nüks Var, n (%)	49 (%88)	7 (%12)	
Nüks Yok, n (%)	76 (%69)	34 (%31)	

4.5. Sistemik İnflamasyon Belirteçleri, CD8 Yoğunluğu ve MMR Durumunun Arasındaki İlişkiler

Tablo 4.7’de sistemik inflamasyon belirteçleri ile MMR durumunun ilişkisi gösterilmiştir. Buna göre dMMR olan hastalar daha yüksek NLR, SII, albümin-NLR skoru, PIV ve daha düşük albümin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 4.7. Sistemik İnflamasyon Belirteçleri ile MMR Durumunun İlişkisi

	MMR Durumu		p
	pMMR N (%)	dMMR N (%)	
NLR			0,008
<5	80(%91)	7(%58)	
≥5	8(%9)	5(%42)	
SII			0,004
<812	46(%52)	1(%8)	
≥ 812	42(%48)	11(%92)	
Albumin			0,029
<3.5	12(%13,5)	5(%42)	
≥ 3.5	76(%86,5)	7(%58)	
Albumin NLR Skoru			0,001
Düşük	72(%82)	4(%33)	
Yüksek	16(%18)	8(%67)	
PIV			0,006
<491	44(%50)	1(%8)	
≥491	44(%50)	11(%92)	

NLR: Nötrofil lenfosit oranı, SII: Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi, PIV: Panimmün inflamasyon değeri, dMMR: deficient mismatch repair, pMMR: proficient mismatch repair

Tablo 4.8’de CD8 yoğunluğunun MMR durumu ile ilişkisi gösterilmiştir. Buna göre MMR durumu ile CD8 T lenfosit infiltrasyonu ile temsil edilen lokal inflamasyon arasında herhangi bir ilişki görülmedi ($p=0,34$). Ayrıca MMR durumu evreye göre farklılık göstermedi ($p=0,88$).

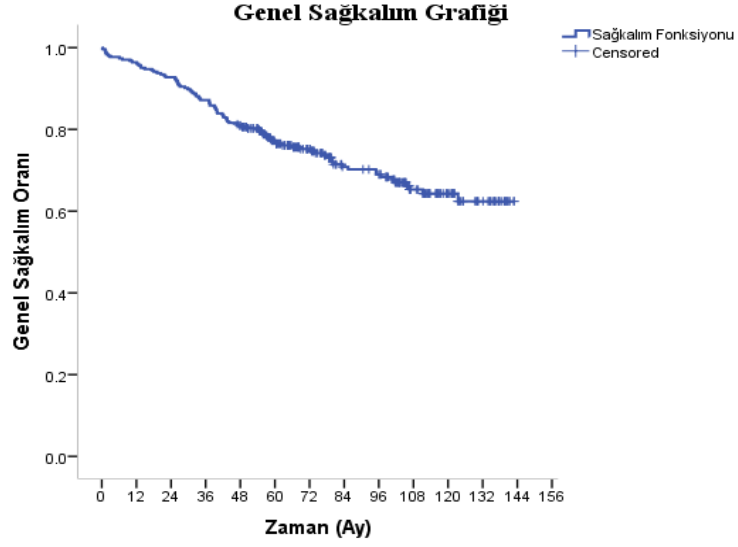
Tablo 4.8. CD8 Yoğunluğu ile MMR Durumunun İlişkisi

	MMR Durumu		p
	pMMR N (%)	dMMR N (%)	
CD 8 Yoğunluğu			0,34
Düşük	28 (%74)	3 (%50)	
CD 8 Yoğunluğu			0,88
Yüksek	10 (%26)	3 (%50)	
Evre 2	42(%48)	6(%50)	
Evre 3	46(%52)	6(%50)	

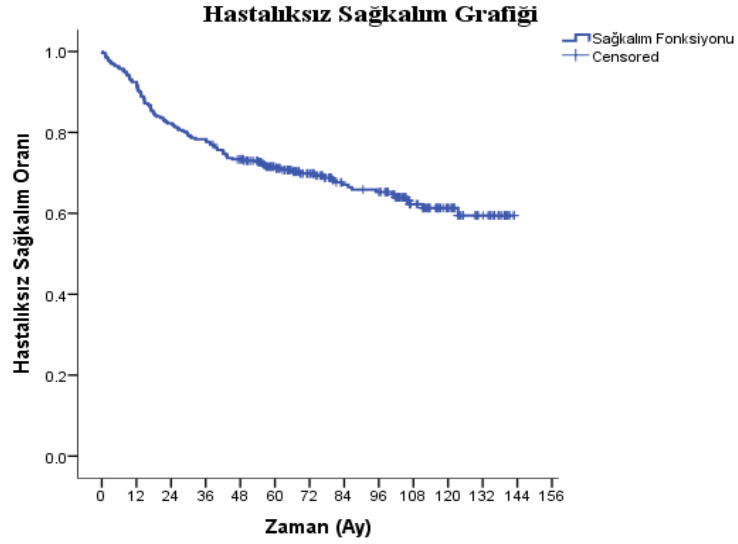
dMMR: deficient mismatch repair, pMMR: proficient mismatch repair

4.6. Sağkalım Analizleri

Çalışmaya dahil edilen 304 hastanın 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranı %76,9 olup 5 yıllık hastaliksız sağkalım (DFS) oranı %71,1'dir (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).

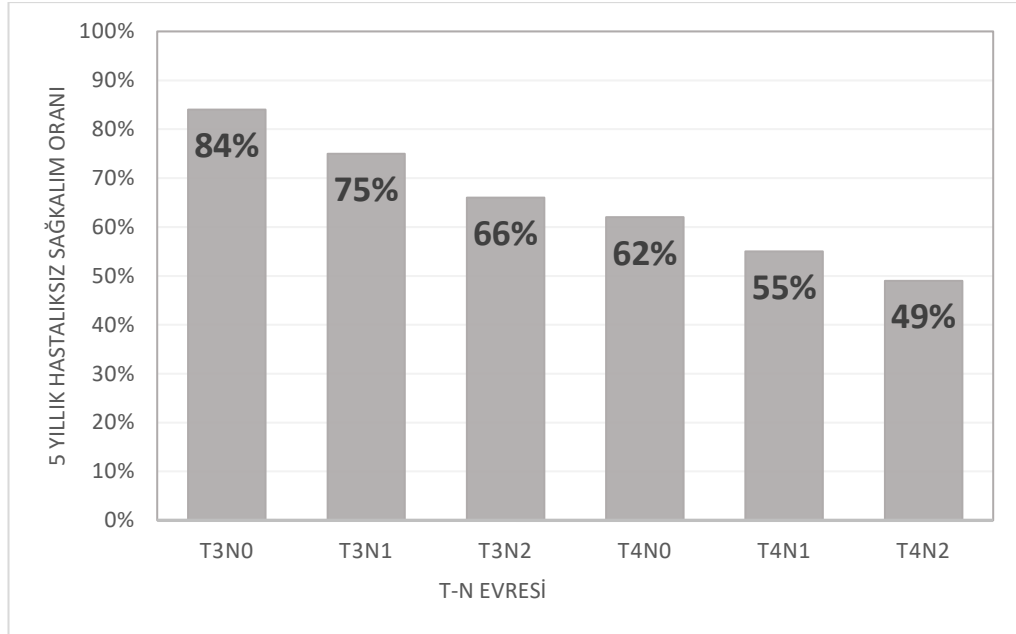


Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen 304 hastaya ait genel sağkalım grafiği.



Şekil 4.2. Çalışmaya dahil edilen 304 hastaya ait hastaliksız sağkalım grafiği.

Hastaların T ve N evresine göre 5 yıllık DFS oranları Şekil 4.3'te gösterildi.



Şekil 4.3. T-N evresine göre 5 yıllık hastaliksız sağkalım yüzdeleri

4.7. Klinikopatolojik Özellikler, Sistemik İnflamasyon Belirteçleri ve Ortalama CD8 Yoğunluğunun Sağkalım ile İlişkisi

Tablo 4.9'da klinikopatolojik özellikler, sistemik inflamasyon belirteçleri ve CD8 yoğunluğunun sağkalım ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Beş Yıllık OS ve DFS için Tek Değişkenli Analizler

	5 yıllık OS (%)	p	5 yıllık DFS (%)	p
Tam Yaşı		<0,001		<0,001
< 65	%84		%77,6	
≥65	%66,8		%62,3	
Cinsiyet		0,7		0,32
Kadın	%75,9		%70	
Erkek	%77		%72	
Tümör Yerleşimi		0,96		0,87
Sağ	%78,5		%73,7	
Sol	%75,2		%70,4	
Kemoterapi		0,18		0,64
Almayan	%75,3		%73,2	
Alan	%79		%71,9	
Kemoterapi Grubu		0,83		0,90
Sadece Floropirimid	%79		%74,6	
Floropirimidin+Oksaliplatin	%78,5		%70,5	
Evre		0,08		0,025
II	%81,3		%78,2	
III	%71		%63,6	
T		<0,001		<0,001
T1-3	%84		%80	
T4	%65		%56,3	
N		0,07		0,019
N0	%81,4		%78,3	
N1-2	%71		%63,4	
LVİ		0,18		0,075
Var	%77		%67,8	
Yok	%88		%86,2	
PNİ		0,17		0,14
Var	%73,5		%65,2	
Yok	%86		%81,4	
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı		0,18		0,2
<12	%68		%63,3	
≥12	%78		%72,4	
Grade		0,80		0,87
İyi-Orta	%78,8		%72,6	
Kötü	%74		%69,2	

Tablo 4.9. Beş Yıllık OS ve DFS için Tek Değişkenli Analizler (Devamı)

Obstrüksiyon/Perforasyon		0,08		0,08
Var	%66		%56,4	
Yok	%78,6		%73,5	
MMR Durumu		0,57		0,3
dMMR	%80,2		%80,2	
pMMR	%73,8		%67,7	
NLR		0,04		0,1
<5	%79		%73	
≥5	%60		%56,7	
SII		0,08		0,09
<812	%80,4		%75,5	
≥812	%73,3		%66,8	
Albumin		<0,001		0,002
<3.5	%60,4		%53,2	
≥3.5	%80,7		%75,3	
Albumin NLR Skoru		<0,001		<0,001
Düşük	%81,8		%76,5	
Yüksek	%61,3		%54,4	
PIV		<0,001		<0,001
<491	%84,8		%80,5	
≥491	%69,1		%62,4	
Ortalama CD 8 Yoğunluğu		0,072		0,02
Düşük	%74,8		%68,5	
Yüksek	%83		%82,9	
Kombine İnflamasyon Skoru		<0,001		<0,001
Düşük	%85,4		%82,7	
Yüksek	%62,2		%54,1	

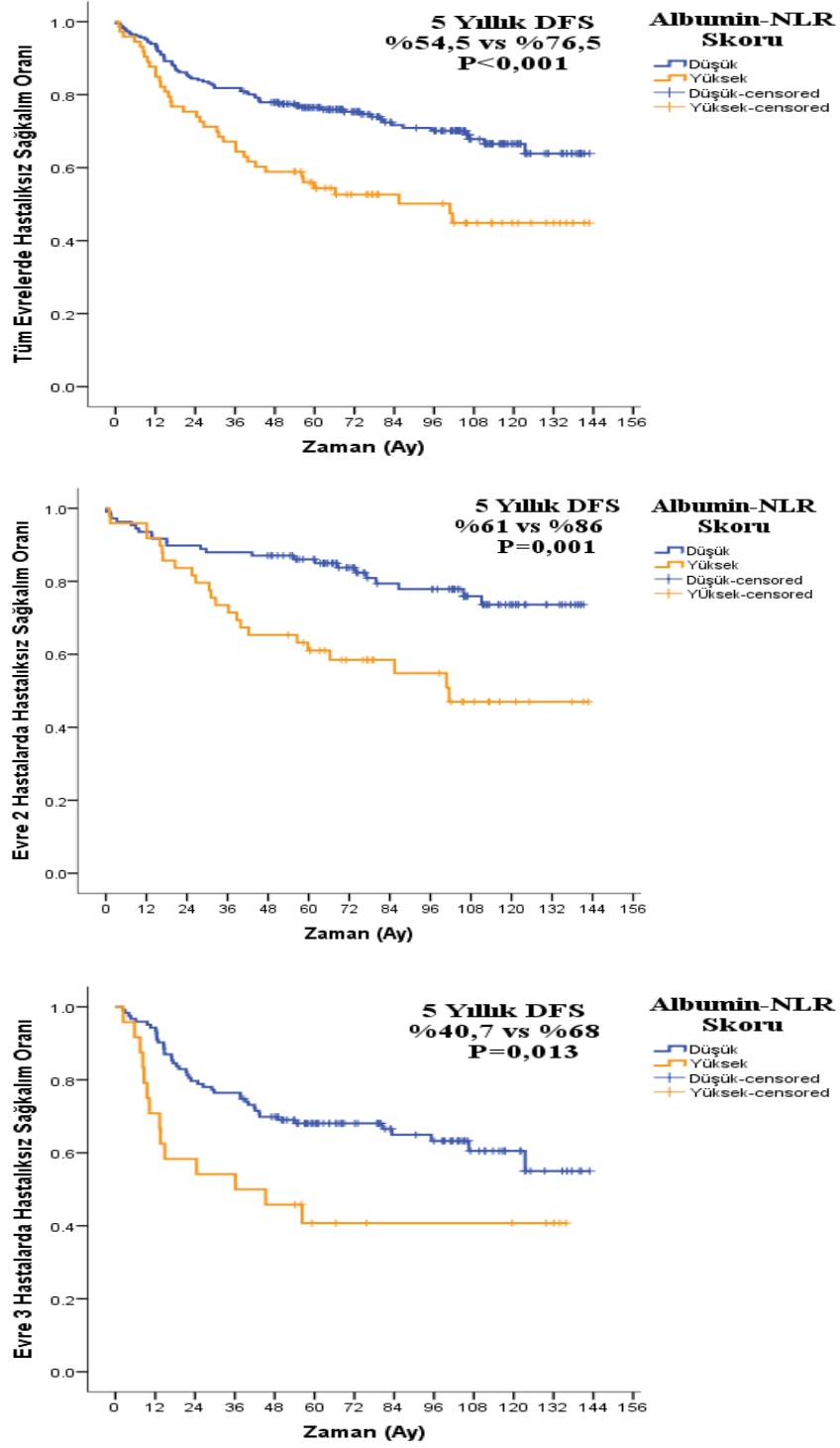
OS: Genel Sağkalım, DFS: Hastalısız Sağkalım, LVİ: Lenfovasküler İnvazyon, PNİ: Perinöral invazyon, dMMR: deficient mismatch repair, pMMR: proficient mismatch repair, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, SII: Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi, PIV: Panimmün inflamasyon değeri

Klinikopatolojik özelliklerden sadece tanı esnasında ileri yaş (≥65) ve T4 hastalık kısa OS ile ilişkili bulundu. İleri yaş, evre 3 hastalık, T4 hastalık ve pozitif lenf nodu varlığı kısa DFS ile ilişkili bulundu. Lenfovasküler invazyon ve obstrüksiyon/perforasyon varlığı DFS ile zayıf ilişkili bulundu ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p değerleri sırasıyla 0,075 ve 0,08). MMR durumu OS ve DFS ile ilişkili bulunamadı.

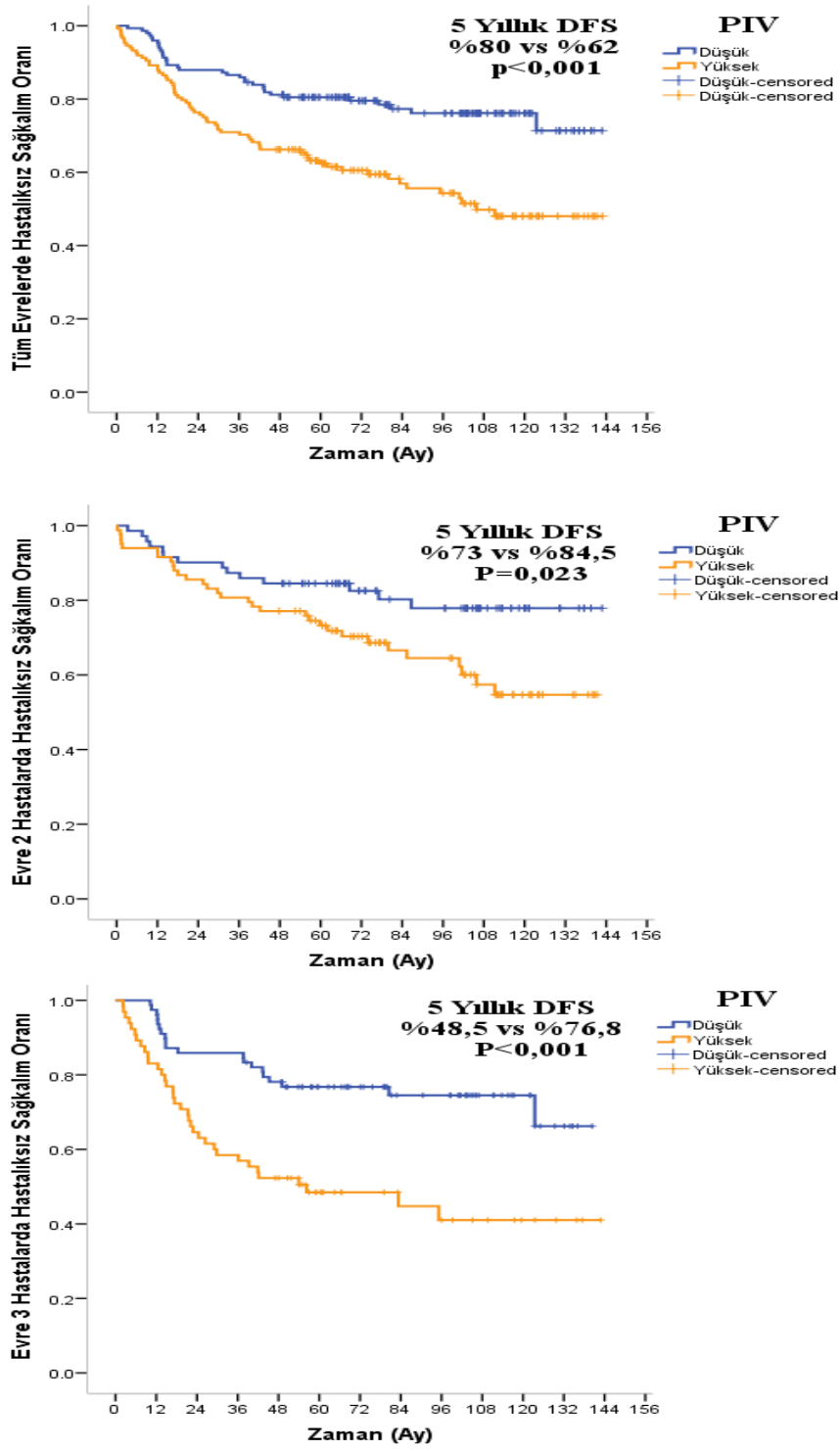
Sistemik inflamasyon belirteçlerinden albumin<3,5 olması, yüksek albümin-NLR skoru ve yüksek PIV hem kısa OS hem de kısa DFS ile ilişkili bulunmuştur.

Ortalama CD8 yoğunluğunun düşük olması kısa DFS ile ilişkili olup ($p=0,02$), kısa OS ile zayıf ilişki göstermiştir ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır ($p=0,072$). Sistemik ve lokal inflamasyonun bir arada değerlendirildiği kombine inflamasyon skorunun “yüksek” olması hem daha kısa OS hem de daha kısa DFS ile ilişkili bulunmuştur (her ikisi için $p<0,001$).

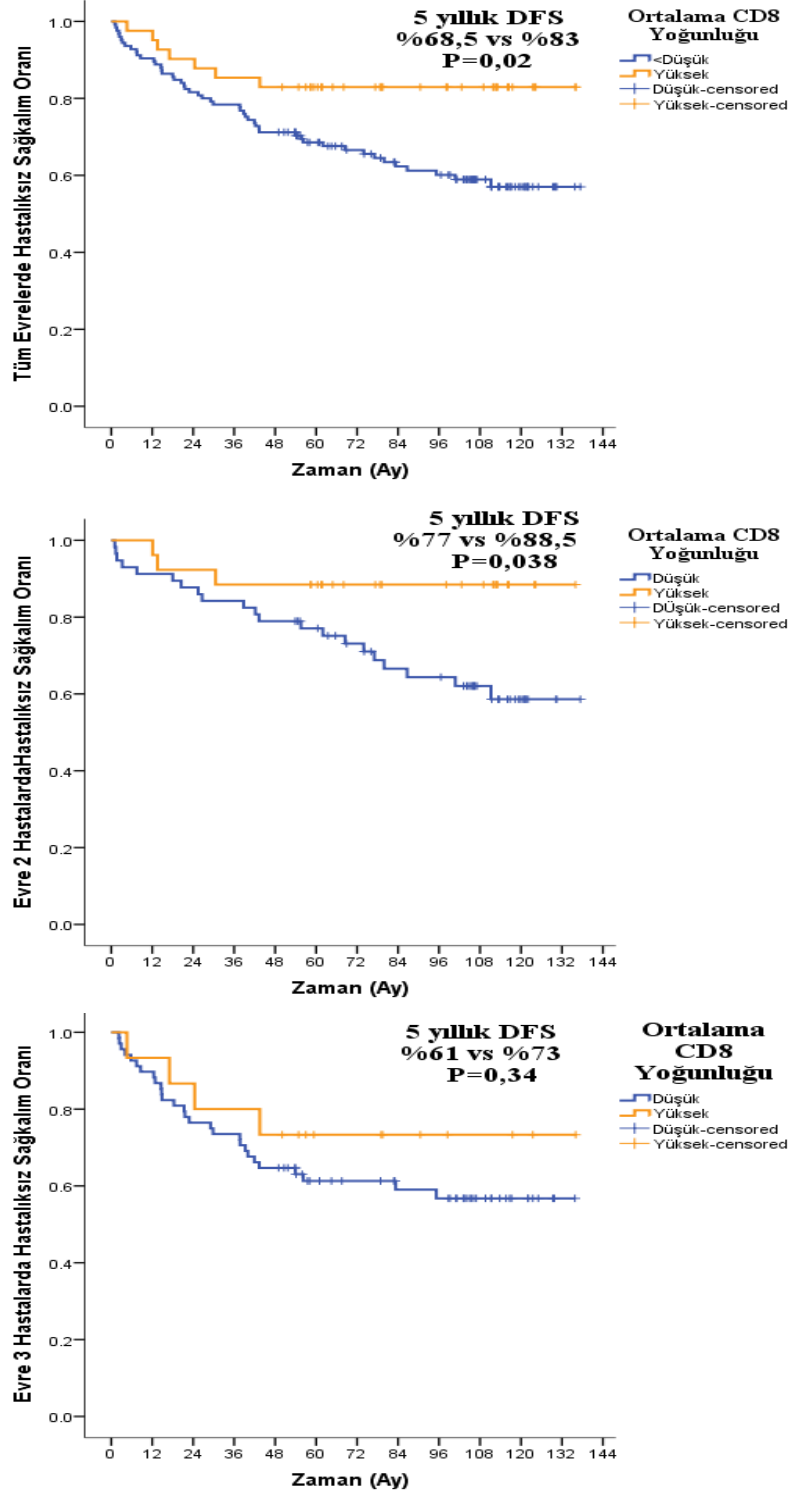
Şekil 4.4- 4.7 arasında albumin-NLR skoruna, PIV’e, ortalama CD8 yoğunluğuna ve kombine inflamasyon skoruna göre tüm evrelerdeki, evre 2’deki ve evre 3’teki hastalısız sağkalım grafikleri görülmektedir.



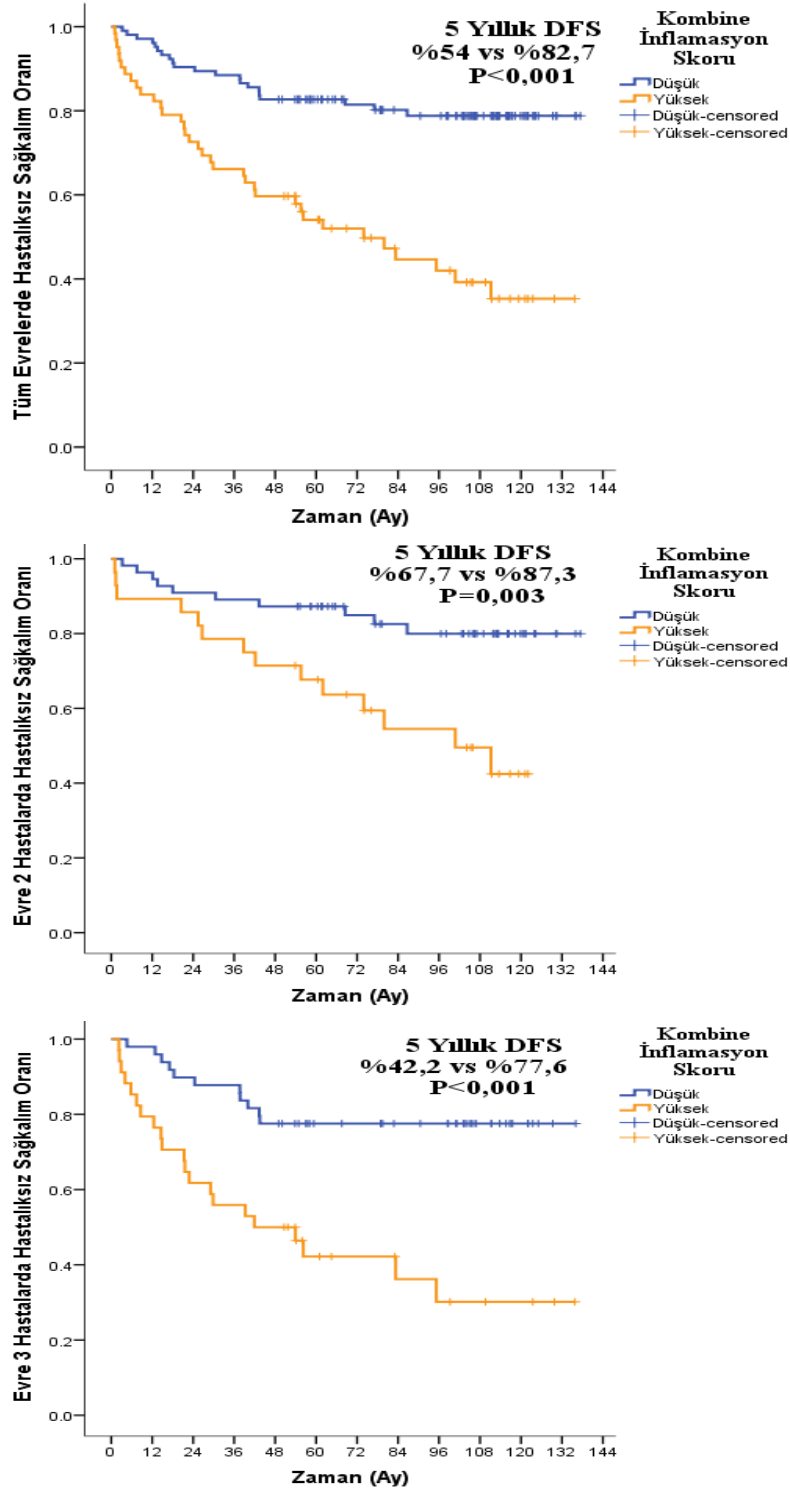
Şekil 4.4. Tüm grupta, evre 2 hastalarda, evre 3 hastalarda Albumin-NLR skoruna göre hastalıklı sağkalım grafikleri.



Şekil 4.5. Tüm grupta, evre 2 hastalarda, evre 3 hastalarda PIV'a göre hastaliksız sağkalım grafikleri.



Şekil 4.6. Tüm grupta, evre 2 hastalarda, evre 3 hastalarda ortalama CD8 yoğunluğuna göre hastaliksız sağkalım grafikleri.

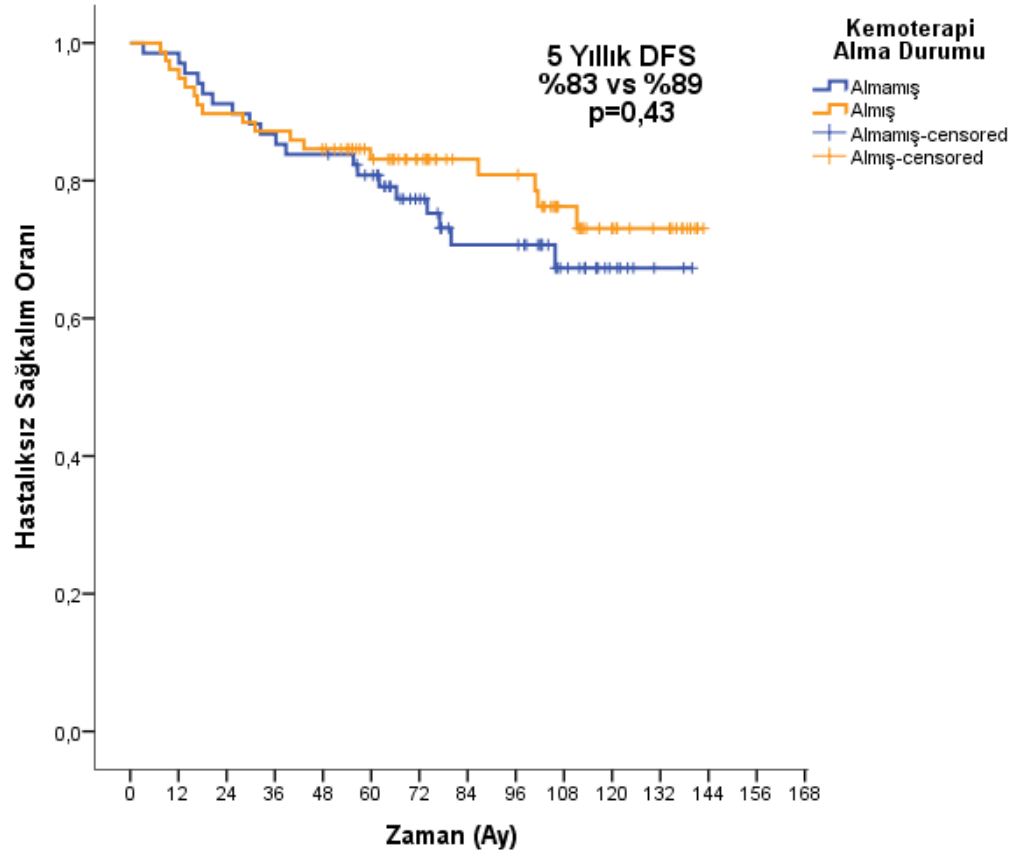


Şekil 4.7. Tüm grupta, evre 2 hastalarda, evre 3 hastalarda kombine inflamasyon skoruna göre hastaliksız sağkalım grafikleri

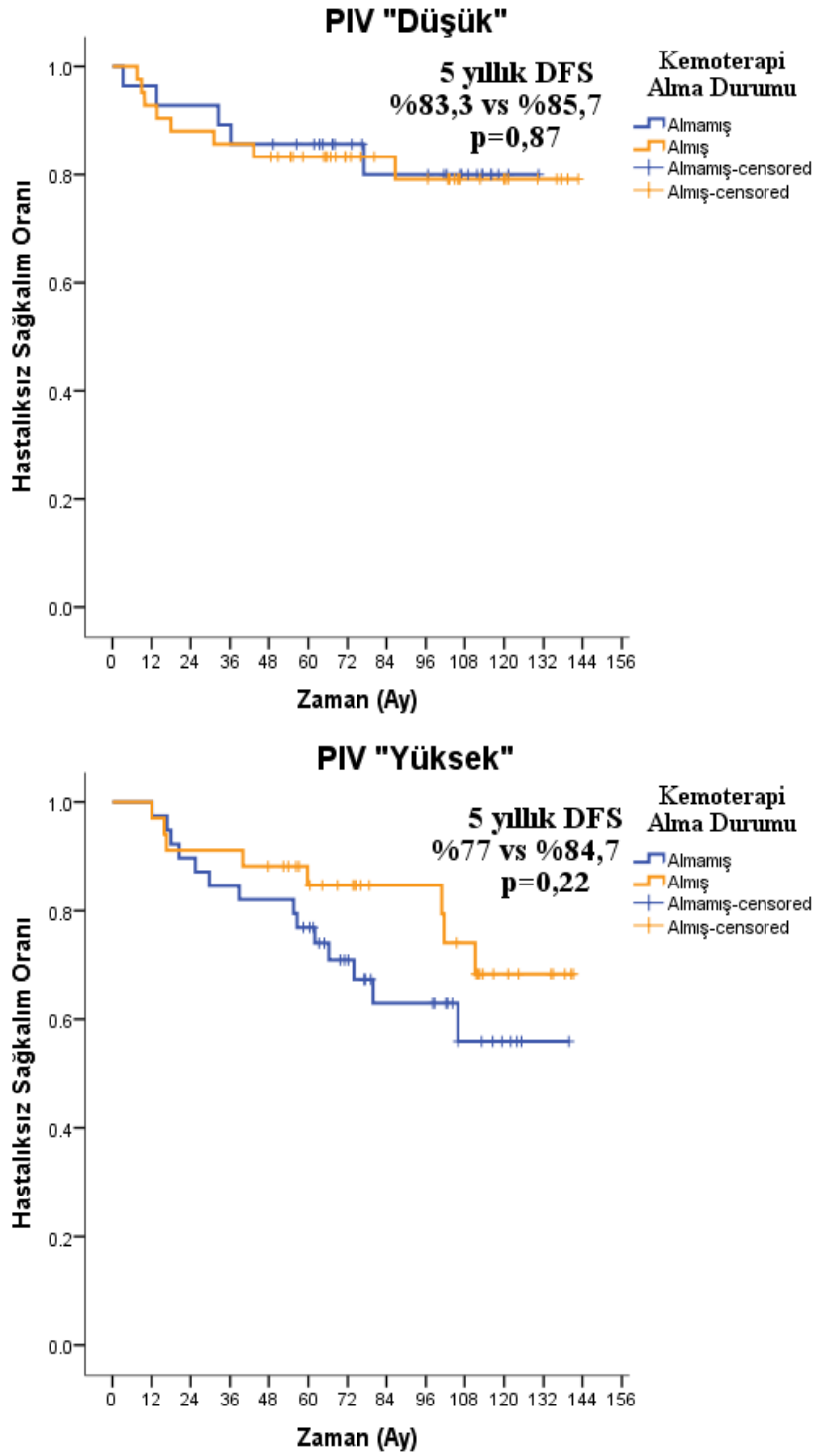
4.8. Sistemik İnflamasyon Belirteçleri ve CD8 Yoğunluğunun Kemoterapi Yanıtı ile İlişkisi

Çalışmamızda PIV, ortalama CD8 yoğunluğu ve kombine inflamasyon skorunun kemoterapi yanıtları ile ilişkisi analiz edildi. Evre 3 hastaların neredeyse tamamı kemoterapi aldığı için bu analiz sadece evre 2 hastalarda yapıldı. Evre 2 hastalar grubunda erken ölümlerin ve erken nükslerin karıştırıcı etkisini arıtmak için DFS süresi 3 ayın üzerindeki hastalar analize dahil edildi. Buna göre Evre 2 hastalarda kemoterapi almayanlarla alanların hastalısız sağkalım grafiği şekil 4.8'de gösterilmiştir. Evre 2 hastalarda kemoterapi almayanlar ve alan hastaların 5 yıllık DFS oranları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,43$).

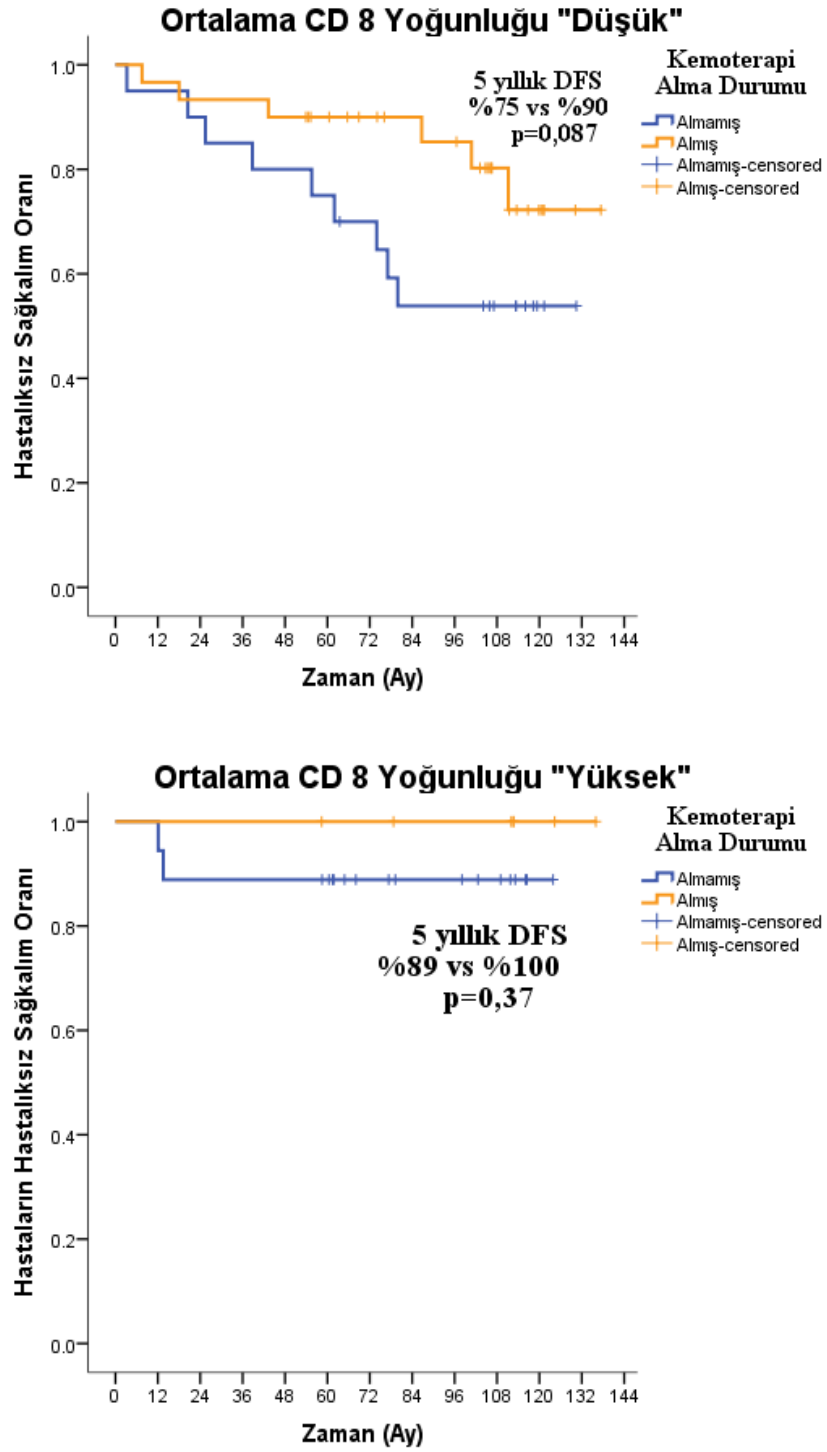
Kemoterapinin DFS'ye katkısı PIV düşük/yüksek, ortalama CD8 yoğunluğu düşük/yüksek ve kombine inflamasyon skoru düşük/yüksek olan gruplarda ayrı ayrı incelendi. Sonuçlar şekil 4.9-4.11'de gösterilmiştir. Adjuvan kemoterapinin evre 2 hastalarda DFS katkısı PIV yüksek olan hastalarda PIV düşük olan hastalara göre daha belirgindi ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Aynı şekilde ortalama CD8 yoğunluğu düşük olan hastalarda kemoterapinin DFS katkısı, ortalama CD8 yoğunluğu yüksek olan hastalara göre daha belirgindi ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Ancak kombine inflamasyon skoru yüksek olan hastalarda adjuvan kemoterapinin anlamlı DFS katkısı gözlenirken ($p=0,008$) kombine inflamasyon skoru düşük olan hastalarda kemoterapi ile DFS farkı izlenmedi.



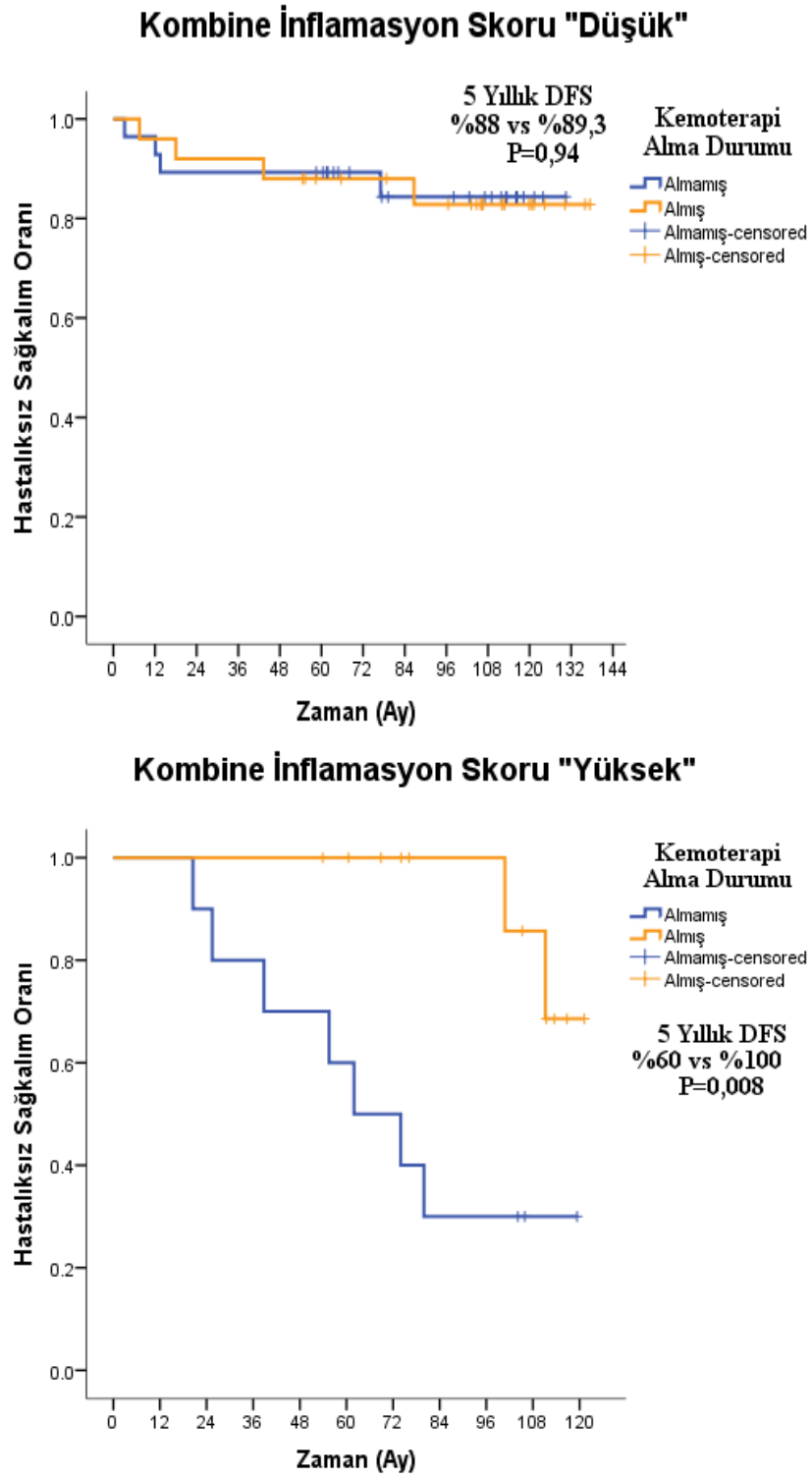
Şekil 4.8. Evre 2 hastalarda kemoterapi almayanlar ve alanların hastaliksız sağkalım grafiği.



Şekil 4.9. Evre 2 hastalarda PIV Düşük veya Yüksek olanların kemoterapi alma durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği.



Şekil 4.10. Evre 2 hastalarda ortalama CD 8 yoğunluğu Düşük veya Yüksek olanların kemoterapi alma durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği.



Şekil 4.11. Evre 2 hastalarda kombine inflamasyon skoru “Düşük” veya “Yüksek” olanların kemoterapi alma durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği

4.9. Hastaliksız Sağkalım İçin ok Değişkenli Analizler

Hastaliksız sağkalım için çok değişkenli analizde; ≥ 65 yaş (HR:3,12 %95 CI 1,78-5,48, $p<0,001$), evre 3 hastalık (HR:1,82 %95 CI 1,06-3,12, $p=0,029$), kombine inflamasyon skorunun yüksek olması (HR:3,82 %95 CI 2,21-6,61, $p<0,001$) daha kısa hastaliksız sağkalım süresi ile ilişkili bulundu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaliksız Sağkalım ile İlgili ok Değişkenli Analizler

	HR	%95 CI	p
Yaş <65 (ref.) ≥ 65	3,12	1,78-5,48	<0,001
Evre II (ref.) III	1,82	1,06-3,12	0,029
Kombine İnflamasyon Skoru Düşük (ref.) Yüksek	3,82	2,21-6,61	<0,001

ref: referans

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada evre II ve III kolon kanserli hastalarda sistemik inflamasyon belirteçlerinden yüksek albümin-NLR skorunun ve yüksek PIV'in artmış nüks riski ve daha kısa OS ile ilişkili olduğu, lokal inflamasyonun belirteci olan CD8 lenfosit yoğunluğunun düşük olmasının da daha kısa DFS ile ilişkili olduğu bulundu ($p=0,02$). CD8 lenfosit yoğunluğu ve PIV'in birlikte değerlendirilmesiyle üretilen kombine inflamasyon skorunun yüksek olması ise hem daha kısa DFS ve OS, hem de evre 2 hastalıkta adjuvan kemoterapi yanıtı ile ilişkiliydi. Kombine inflamasyon skoru erken evre kolon kanseri olan hastalarda prognostik ve kemoterapi yanıtını ön gören yeni bir belirteç olarak kullanılabilir.

Kolorektal kanserli hastalarda ameliyattan önce dolaşımdaki düşük albümin konsantrasyonlarının kötü sonuç ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir (149). Örneğin, 400'den fazla hastadan oluşan bir kohortta Heys ve arkadaşları (182) ameliyattan önce düşük albümin varlığının kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda düşük albümin düzeyleri literatürle uyumlu olarak azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Literatürde kan hücrelerinin oranlarından en yaygın olarak kullanılanı ve prognozla en fazla ilişkisi gösterilmiş olanı NLR'dir (141, 142). KRK hastalarında NLR'nin, lenfosit monosit oranı ve trombosit lenfosit oranı gibi diğer sistemik inflamasyon belirteçleri arasında genel sağkalım için tek bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (143, 144). Bizim çalışmamızda buna benzer olarak yüksek NLR'nin daha kısa genel sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Albümin ve NLR'yi kombine ederek elde edilen albümin-NLR skorunun cerrahi uygulanan KRK hastalarında genel sağkalımı öngörmeye Glasgow prognostik skorundan daha iyi olduğu gösterilmiştir (183). Bizim çalışmamızda yüksek albumin-NLR skoru daha kısa OS ve DFS süresi ile ilişkili bulunmuştur.

Sistemik immun inflamasyon indeksinin (SII), ilk defa 2014 senesinde hepatoselüler kanserde güçlü bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (145). Sonraki dönemde KRK'de de prognostik değeri gösterilmiştir (146). Güncel bir meta-analizde (184) bazı çalışmalarda SII anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunmuşken diğer çalışmalarda sağkalım sonuçları arasındaki korelasyon anlamlı

değildir. Bizim çalışmamızda da SII'nın hem OS hem de DFS için prognostik önemi gösterilememiştir.

Panimmün inflamasyon değeri (PIV); sistemik inflamasyonun kombine değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu yeni tanımlanan belirteç NLR ve SII'dan farklı olarak monositlerin etkisini de dahil eder. Sonuç olarak artmış nötrofil, monosit ve trombosit sayıları ile azalmış lenfosit sayılarının KRK hastalarında kötü prognozla ilişkili olacağı sonucuna varılabilir. PIV'in prognostik etkisi ilk defa 2020 senesinde Fuca ve arkadaşları tarafından birinci basamak kemoterapi ve biyolojik bir ajan alan 438 tane metastatik KRK'li hastada gösterilmiştir (148). Bizim çalışmamız bildiğimiz kadarı ile erken evre kolon kanserinde PIV'in prognostik etkisini inceleyen ve yüksek PIV'in olumsuz prognostik özelliğini gösteren ilk çalışmadır.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), SII, PIV gibi oranların prognostik değere sahip olduğu açık olmakla birlikte, bu değerler için hangi eşik değer kullanılacağı literatürde önemli bir sorundur. Eşik değerler belirlenirken literatüre bakıldığı zaman farklı yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir. Bunlar arasında en sık kullanılanlar çalışma popülasyonunun ortanca değerinin kullanılması, ROC eğrisi analizi ile yapılan değerlendirmeye göre belirlenmesi veya diğer çalışmalarda kullanılan eşik değerin kullanılmasıdır. Bu yöntemlerden hiçbirisi standart bir yöntem olmayıp sonuçların değerlendirilmesinde yanlılığa sebep olabilmektedir. Bu yüzden çalışmamızda NLR için standart bir eşik değer belirleyebilmek adına literatürde ve meta-analizlerde en sık kullanılan 5 değerini kullanmayı tercih ettik. (176-180). SII yeni bir belirteç olduğu ve literatürde standart bir değer tanımlanmadığı için (181) çalışmamızda sınır değeri olarak ortanca değeri kullanmayı tercih ettik.

Fuca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (148) yeni bir belirteç olan PIV için optimal sınır değerinin belirlenmesi *maximally selected rank* istatistiği ile yapılmıştır. Bu çalışmadaki 438 hastanın ortanca PIV değeri 417 (IQR, 239-780) olup sınır değeri olarak 390 değeri kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda PIV değerinin ortanca değeri 491 (IQR, 293-866) olup dağılım olarak bu çalışmaya benzerdir.

CD8+ sitotoksik T hücreleri kanser hücrelerine karşı majör efektör hücre grubudur. Bugüne kadar birçok çalışmada CD8 T lenfositlerin kolorektal kanserdeki prognostik önemi gösterilmiştir (185, 186). Bizim çalışmamız daha önceki çalışmalarda gösterildiği üzere CD8 T lenfosit yoğunluğunun önemli bir prognostik

faktör olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda yüksek ortalama CD8 infiltrasyonu olan hastaların düşük infiltrasyona sahip hastalara kıyasla daha uzun DFS süresine sahip olduğu görüldü (5 yıllık DFS %68,5'e karşı %82,9 p=0,02). Artmış CD8 infiltrasyonu ile daha iyi sağkalım sonuçlarının primer tümör bölgesi ve uzak organlardaki mikro metastazların sitotoksik CD8+ T lenfositlerce ortadan kaldırılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (187).

Tümörü infiltre eden lenfositlerin (TIL) KRK prognozu ile ilişkisi gösterilmiştir. TIL'ler; H-E veya IHK ile boyanmış örneklerde gözle değerlendirilebildiği gibi bilgisayar destekli yazılımlar sayesinde tamamen otomatik olarak da değerlendirilebilir. TIL'lerin yüksek veya düşük yoğunluklu olarak sınıflandırılabilmesi için ise farklı yöntemler kullanılabilir (188). Yarı kantitatif yöntemlerde değerlendirici tarafından immun infiltrasyon örneğin; hafif, orta, şiddetli infiltrasyon gibi derecelendirilir (189). Kantitatif yöntemlerde ise yüksek/düşük infiltrasyon ayrımı için sınır değer olarak ortanca değer, çeyreklikler, minimal p değeri yöntemi veya *receiver operating characteristics* (ROC) analizi gibi yöntemler kullanılmaktadır (138, 187, 190). Biz çalışmamızda IHK ile boyanmış CD8+ T lenfositleri dijitalize edilmiş görüntülerde hem tümör içinde hem de tümör periferinde gözle sayarak bu iki alandaki CD8 yoğunluğunun aritmetik ortalamasını alarak ortalama bir yoğunluk hesabı yaptık. Benzer bir çalışmada Prall ve arkadaşları (186) tümörün içindeki CD8 + T hücre sayısını sayarak 66.persantil üzerinde sayımın evreden bağımsız prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir.

Menon ve arkadaşları (190) CD4+ ve CD8+ T lenfositleri tümörün içinde tamamen mikroskop ile 200'lük büyütmede gözle saymış ve milimetre karedeki hücre yoğunluğunu 75. persantile göre düşük ve yüksek olarak ikiye ayırmışlardır. Yüksek CD8+ T lenfosit infiltrasyonu olan hastalarda daha iyi DFS süresi bulunmuştur.

Salama ve arkadaşları (191) sadece tümör içindeki CD8+ T lenfositlerin milimetrekaredeki yoğunluğunu dijitalize edilmiş görüntülerde 147 hücre/mm² olarak bulmuşlardır. Buna göre her bir belirteç için milimetre karedeki pozitif hücre yoğunluğu verilmiştir. Yüksek ve düşük infiltrasyon ortanca değere göre belirlenmiştir. Bu çalışmada CD8+ T hücrelerin yoğunluğunun ortanca değerden

yüksek olması tek değişkenli analizde daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur ancak çok değişkenli analizde bu ilişki istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Nosho ve arkadaşları 2010 senesinde yaptıkları çalışmada (192) dijitalize edilmiş görüntülerde tümör merkezi ve tümör periferinde CD3+, CD8+, FOXP3+ ve CD45RO lenfosit hücre yoğunluğunu hesaplamışlar. Tümör içindeki CD8+ hücre yoğunluğunun ortanca değeri 237 (İQR:77-646) hücre/mm² olarak bulunmuş. Bu çalışmada lokal inflamasyon yoğunluğu çeyrekliklere bölünerek 4 farklı grup elde edilmiş (Lenfosit yoğunluğu 1. çeyrekliğin altı, 1-2. çeyreklik arası, 2-3. çeyreklik arası, 3. çeyrekliğin üstü şeklinde). Tek değişkenli analizde CD8+, CD45RO+ ve FOXP3+ T hücrelerin yüksek yoğunluğu daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilirken, çok değişkenli analizde sadece CD45 RO+ T lenfosit yoğunluğu daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalara bakarak bizim çalışmamızdaki CD8 T lenfosit yoğunluklarının dağılımı ve sınır değerleri önceki çalışmalardaki verilerle örtüşüyordu.

Tümör içi heterojenite, malign tümörlerin iyi bilinen bir özelliğidir. Heterojenite kavramı tümörün farklı bölgelerindeki (tümör merkezi veya periferi gibi) mikroçevrede hücre tipleri ve sayılarının birbirinden farklı olduğunu ifade etmektedir (193). Bu yüzden tümörün merkez ve periferinin birlikte analiz edilmesi heterojenitenin neden olduğu örnekleme yanlılığının üstesinden gelmek için önerilmiştir. Bu bağlamda Galon ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışma (138) tümörün içi ve tümörün periferindeki immun hücre infiltrasyonunun bir arada değerlendirilmesinin hasta sağkalım tahminini iyileştirebileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Tümörü infiltre eden lenfositlerin H-E veya IHK ile boyanıp gösterilmesinin yanı sıra prognostik önemini arttırmak üzere tümörlerdeki immunitenin skorlanması fikri gündeme gelmiştir. Pages ve Galon tarafından 2009 senesinde ilk defa “immun skor” kavramı ortaya atılmıştır (194). Bu çalışmada 411 tane evre 1 ve 2 KKK olan hastaya ait patoloji slaytları dijitalize edildikten sonra tümörün hem içindeki hem de periferindeki CD8 ve CD45RO hücreleri gözle sayılmıştır. Sonrasında her bölge için milimetre kare olarak hücre yoğunluğu belirlenmiştir. Hücre yoğunluğunu düşük ve yüksek olarak ayırmak için ROC analizi kullanılmıştır. Buna göre CD8 ve CD45 RO hücrelerin hem tümör içi hem de tümör periferinde

yüksek yoğunluk olan grup en iyi OS ve DFS süresine sahipken her iki bölgede düşük olan grup en kötü OS ve DFS süresine sahip olarak bulunmuştur. Bu skorlama immunskorun temelini oluşturmaktadır. İmmun skorlamaya göre beş hasta grubu tanımlanmıştır (Im0, Im1, Im2, Im3, Im4). Her iki tümör bölgesinde düşük CD8 ve CD 45RO yoğunluklarına sahip hastalar Im0 olarak sınıflandırılmış. Sadece bir belirteç için yüksek yoğunluğu olan hastalar Im1 olarak sınıflandırılmış. Bu belirteçler için iki, üç veya dört yüksek yoğunluklu hastalar sırasıyla Im2, Im3 ve Im4 olarak sınıflandırılmıştır. Sonuç olarak 2 farklı tümör bölgesindeki 2 farklı boyanmanın durumuna göre immün infiltrasyon yoğunluğu belirlenmiş ve bir immunskorlama yapılmıştır. Bu skorlamaya göre immunskoru 4 puan olan; yani her iki tümör bölgesinde her iki belirteç yüksek yoğunlukta olan hastalar, en iyi prognoza sahip alt grubu temsil etmiştir.

Bu şekilde immün infiltrasyonun mikroskopik olarak değerlendirilip skorlanması yöntemsel olarak kolay ve maliyet etkin bir şekilde belirlenebilir ancak zamansal açısından uzun süreler alabilmektedir. Ayrıca patoloğların pozitif belirteçleri görsel olarak puanlaması, yorumlamada subjektifliğe yol açar. Bu zamansal ve subjektif dezavantajı ortadan kaldırabilmek için yeni geliştirilen bir yöntem olan *immunscore* yöntemi ile dijital olarak bu T lenfositler çok kısa bir süre içinde analiz edilebilmektedir. *Immunscore* yönteminin erken evre kolon kanserinin prognoz tayininde kullanımı ilk kez 2018 senesinde büyük bir hasta kohortunda doğrulanmış ve sonuçlar Lancet dergisinde yayınlanmıştır (9). Çalışmanın primer son noktası, rekürrense kadar geçen süre için *immunoscore*'un prognostik değerini değerlendirmek olup neoadjuvan tedavi olmaksızın primer tümör rezeksiyonu yapılan yapılan 3539 tane Evre 1-3 kolon kanseri hastasında *immunscore*'un prognozu belirlemede TNM sisteminden daha üstün olduğu gösterilmiştir.

İmmunskor ile ilgili çalışmalarda tümör içi ve periferinin bir arada değerlendirilmesinin prognostik önemi gösterildiği ve tümör heterojenite kavramının önemi bilindiği için çalışmamızda CD8+ T lenfositleri hem tümör içi hem de tümör periferinde ayrı ayrı değerlendirmek yerine bir ara değerlendirmeyi tercih ettik. Bunun için analizlerimizi tümör merkezi ve periferindeki CD8 yoğunluğunun aritmetik ortalamasına göre yaptık. Her ne kadar teknik sebeplerden dolayı CD3 boyamasını gerçekleştiremesek de tümörün içindeki ve periferindeki CD8

yoğunluğunun prognostik önemini gösterdik. Evrelere göre baktığımız zaman yüksek ortalama CD8 yoğunluğu evre 2 hastalarda anlamlı derecede daha iyi DFS süresi ile ilişkili olmasına rağmen evre 3 hastalardaki prognostik etkisi evre2 kadar belirgin değildi. Literatürde tümörü infiltre eden lenfositlerin evre 3 hastalıkta da prognostik olduğu gösterilmiştir. Sinicrope ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (195) adjuvan FOLFOX ile tedavi edilen evre 3 kolon kanseri hastalarında *immunoscore*'un prognostik değeri araştırılmıştır. Bu çalışmada FOLFOX kolundan rastgele seçilen hastalar düşük riskli (T1-3, N1; n = 310) ve yüksek riskli (T4 veya N2; n = 232) alt gruplarına ayrılmıştır. Yüksek bir *immunoscore* hem düşük riskli hem de yüksek riskli hastalarda düşük bir *immunoscore*'dan önemli ölçüde daha uzun 3 yıllık DFS süresi ile ilişkilendirilmiştir.

Pages tarafından 2019 yılında yapılan prospektif IDEA Fransa kohort çalışmasında (196) evre III kolon kanseri olan hastalarda *immunoscor*'un DFS için prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hastalar FOLFOX / CAPOX ile 3 veya 6 aylık oksaliptatin bazlı adjuvan kemoterapi alacak şekilde randomize edilmiş ve hastalar düşük (n = 463), orta (n = 499) veya yüksek (n = 100) *immunoscore* olarak sınıflandırılmış. *Immunoscore* iki kategoriye ayrılarak analiz edilidğinde düşük olan hastalarda 3 yıllık DFS oranı %67 iken orta / yüksek *Immunoscore* olan hastalarda %77 idi (p = 0.0001). Üç kategoriye ayrılarak analiz edilidğinde (düşük, orta ve yüksek) düşük *Immunoscore*'lu hastalarda 3 yıllık DFS oranı %67 iken yüksek *Immunoscore*lu hastalarda %85 idi (p <0.001). Çok değişkenli analizde, *immunoscore*'un DFS ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. (p<0.0012).

Literatüre bakıldığında prognoz tayini için lokal ve sistemik inflamasyon belirteçlerinin birlikte kullanıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Turner ve arkadaşları tarafından 2015 senesinde yapılan çalışma (197) herhangi bir tümör tipinde lokal ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişkiyi tanımlayan ilk çalışmadır. Bu çalışmada H-E ile yarı kantitatif olarak değerlendirilen kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile sistemik inflamasyon arasında anlamlı olmayan ters bir ilişki bulunmuştur. Yüksek inflamatuvar hücre yoğunluğuna sahip hastalarda NLR daha düşük bulunmuştur. Hastalar lokal ve sistemik inflamasyon belirteçlerinin kombinasyonu kullanılarak dört gruba ayrılmış: (i) yüksek inflamatuvar hücre yoğunluğu /düşük NLR (n=128,

ağırlıklı olarak lokal inflamatuvar yanıt olan grup; (ii) düşük inflamatuvar hücre yoğunluğu/ yüksek NLR (n=78, ağırlıklı olarak sistemik inflamatuvar yanıt olan grup); (iii) düşük inflamatuvar hücre yoğunluğu/ düşük NLR (n=151, hem lokal hem de sistemik inflamatuvar yanıt olmayan grup) ve (iv) yüksek inflamatuvar hücre yoğunluğu/ yüksek NLR (n=39, hem lokal hem de sistemik inflamatuvar yanıt olan grup). Hem OS süresi hem de DFS süresi, dört grup arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Ağırlıklı olarak lokal inflamasyonu temsil eden yüksek inflamatuvar hücre / düşük NLR'li hastalar en olumlu sonuçlara sahipken, ağırlıklı olarak sistemik inflamasyonu olanları temsil eden düşük inflamatuvar hücre / yüksek NLR'li hastalar en kötü sonuçlara sahip olarak bulunmuştur.

Çok değişkenli analizlerde sadece inflamatuvar hücre yoğunluğu/ NLR'nin kombinasyonu bağımsız olarak daha kötü genel sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir (HR=2,40, p = 0,001).

Wu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (198) ise rektum kanserinde rezeksiyon sonrası lokal rekürrensi kestirmede CD8 yoğunluğu ile birlikte analiz edilen lenfosit monosit oranının, lokal rekürrensin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (HR = 8.918, CI = 1.124–70.747, P = 0.038). Bizim çalışmamızda da sistemik ve lokal inflamasyonu birlikte temsil eden kombine inflamasyon skorunun evre ve yaştan bağımsız olarak daha kısa DFS süresi ile ilişkili olduğunu gösterdik.

Cha ve arkadaşları tarafından 2019 senesinde yapılan bir çalışmada (199) evre 3 kolon kanseri olan hastalarda TIL ve NLR tarafından belirlenen lokal ve sistemik immun yanıtın birlikte olan etkisi araştırılmıştır. H-E ile boyanmış tümör kesitlerindeki TIL'ler, Klintrup Mâkinen derecelendirme yöntemi ile 0–3 olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada TIL'lerin genel sağkalım süresi üzerinde etkisi olduğu ancak NLR'nin olmadığı görülmüştür. Ancak çok değişkenli analizlerde düşük NLR (<3) ve yüksek TIL (skor 2-3) olan grubun diğer değişkenlere göre genel sağkalımın önemli bir prediktörü olduğu kanıtlanmıştır.

Pine ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (142) 358 kolorektal kanser hastasında TIL ve NLR'nin korelasyonu ve sağkalım üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Bu çalışmada TIL'ler NLR ile korele bulunmuştur. Yüksek TIL grubunda NLR 5'ten fazla olan hasta oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Yüksek TIL

grubunda %15,3'e karşı düşük TIL grubunda %29,2; $p = 0,005$). NLR'nin genel sağkalım süresi için bağımsız bir prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır, ancak TIL'lerin çok değişkenli analizde prognostik değeri gösterilememiştir. Başka bir çalışmada (200) metastatik kolorektal kanserli hastalarda SII'nın prognostik önemi ve tümöre lenfositik yanıt ile bu indeks arasındaki ilişki incelenmiştir. TIL ve SII değerlerine göre üç ayrı prognostik grup belirlenmiş olup düşük TIL ve yüksek SII değerleri olan grubun en kötü prognoza sahip olduğu bulunmuştur.

Kolorektal kanserde tümör immün mikroçevresi ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi ve prognostik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (201) 348 kolorektal kanser vakasında tümörün içindeki CD3 + ve CD8 + T lenfosit yoğunluğu değerlendirilmiş olup lenfosit yoğunluğu ortanca değer in altında veya üstünde olduğunda sırasıyla "0" veya "1" olarak puanlanmıştır. Sistemik inflamatuvar belirteçler olarak NLR, PLR, LMR, prognostik beslenme indeksi ve modifiye GPS gibi belirteçler retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada T lenfosit yoğunluğu ile sistemik inflamatuvar belirteçler arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ancak yüksek T lenfosit yoğunluğu olan ve yüksek prognostik beslenme indeksi olan hastaların diğerlerine göre daha iyi genel sağkalım süresi ve progresyonsuz sağkalım süresine sahip olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$).

Bilindiği gibi Evre 2 KRK'ler genellikle iyi bir prognoza sahiptir, 5 yıllık OS süresi tek başına cerrahiden sonra %70-80 civarındadır (202). Bu yüzden Evre 2 hastalıkta adjuvan kemoterapinin etkinliği sıklıkla tartışılmaktadır. Çalışmamızda sistemik ve lokal inflamasyon belirteçlerinin kemoterapi yanıtlarını tahmin edip etmeyeceğine yönelik prediktif analizler yaptık. Evre 2 hastalardan PIV yüksek olanlar içinde kemoterapi alanların 5 yıllık DFS oranı kemoterapi almayanlardan daha yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (5 yıllık DFS %85'e karşın %77, $p=0,22$). CD8 yoğunluğuna yönelik prediktif analizlerde evre 2 hastalarda ortalama CD8 yoğunluğu düşük olan grupta kemoterapi alanların almayanlara göre 5 yıllık DFS oranının daha yüksek olduğu görüldü ancak aradaki fark anlamlı değildi (%75'e karşın %90 $p=0,087$). Ancak PIV ve ortalama CD8 yoğunluğunu birlikte değerlendiren kombine inflamasyon skorunun, evre 2 hastalarda kemoterapi etkinliği açısından prediktif olduğunu, KİS yüksek olanların düşük olanlara göre kemoterapiden daha belirgin fayda gördüğünü gösterdik. Yeni

tanımladığımız kombine inflamasyon skoru evre 2 kolon kanseri olan hastalarda prognostik ve kemoterapi yanıtını ön gören ideal bir belirteç olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda MMR durumuna sadece 100 hastada bakılmış olup 12 hastada (%12) dMMR mevcuttur. Literatüre bakıldığı zaman MSI-H/dMMR tümörlerin oranı sporadik KKK'de %15 civarında görülmektedir ve sıklığı erken evre hastalıkta metastatik hastalığa göre daha fazladır (78). Ayrıca sonuçlarımız MSI-H/ dMMR tümörlerinin sağ kolonda yerleşimli ve kötü diferansiye-müsinöz histolojiye sahip olduğunu diğer çalışmalara benzer şekilde doğrulamaktadır (203, 204). MSI-H/ dMMR tümörlerin kadınlarda ve genç yaşta daha sık görüldüğü bildirilmiş olmasına rağmen (205) bizim çalışmamızda böyle bir fark görülmedi. Sağkalım analizlerimizde MMR durumu ile sağkalım ve nüks arasında, muhtemelen küçük örneklem sayısı nedeniyle anlamlı bir ilişki bulamadık. Literatüre bakıldığı zaman, dMMR KKK'lerin daha iyi prognozunun, erken evre tümörlerde daha belirgin olduğu görülmektedir (206). Bizim çalışmamızda dMMR durumunun prognostik öneminin gösterilememesi az sayıda hasta ve gerçekleşen olay olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda dMMR olan hastalarda incelediğimiz tüm sistemik inflamasyon belirteçlerinin ilişkili olduğunu gösterdik. dMMR olan hastalar daha düşük albümine sahip olup daha yüksek NLR, SII, albümin-NLR skoru ve PIV ile ilişkilidir. MMR durumu ile lokal inflamasyon belirteçleri arasında kabul edilen bir bağlantı olmasına rağmen, literatürde çelişkili kanıtlar bulunduğundan MMR durumunun sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili olup olmadığı açık değildir. Literatüre bakıldığı zaman; Zhuo He ve arkadaşları tarafından 2018 senesinde yapılan bir çalışmada (207) dMMR durumunun yalnızca metastatik olmayan hastalarda daha yüksek nötrofil sayısı, NLR ve CRP seviyeleri ile ilişkili olduğu ve NLR'nin yalnızca pMMR durumunda prognostik değeri olduğu sonucuna varılmıştır. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (183) MSI-H tümörlerin albümin-NLR skorları daha yüksek bulunmuştur. Pine ve arkadaşları (142) MMR durumu ile NLR arasında bir ilişki bulamazken, Park ve arkadaşları (208) dMMR hastalarında hem nötrofil sayılarının hem de CRP düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda ortalama CD 8 yoğunluğu dMMR tümörlerde pMMR tümörlere göre benzer bulunmuştur (%50'ye karşın %26, p=0,34). dMMR/MSI-H

tümörlerinde daha yüksek mutasyon yükü neoantigen ekspresyonuna yol açar (10). Bu da mutasyon yükü fazla olan dMMR/MSI-H kolorektal kanserlerin T hücrelerce infiltrasyonunu arttırmaktadır (11).

Çalışmamızda sağ ve sol kolon yerleşimi arasında prognostik bir fark bulunmadı. Literatüre bakıldığı zaman sağ kolon tümörlerinin sol kolon tümörlerine göre daha kötü prognozlu olduğu kabul edilmektedir (209). Ancak bu konuda çelişkili veriler vardır. Sağ kolon tümörlerinde dMMR sıklığı sol kolon tümörlerine göre fazla olup benzer bir sonuç çalışmamızda da görülmüştür. Ayrıca sağ kolon tümörleri sol kolon tümörlerine göre daha immunojenik olup tümörü infiltre eden lenfositler sağ kolon tümörlerinde daha fazla görülür (210). Bunun altında yatan neden muhtemelen sağ kolon tümörlerinin dMMR ile ilişkili olmasıdır. Çalışmamızda sağ kolon tümörleri dMMR durumuyla ilişkili bulunmuştur ancak ortalama CD8 yoğunluğu sağ ve sol tümör yerleşimine göre farklılık gösterememiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması ve hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Yine de lokal ve sistemik inflamasyonun birlikte analizinin prognostik ve evre 2 hastalarda prediktif değeri gösterilebilmiştir. Diğer bir dezavantaj CD8 yoğunluğunu değerlendirmek için dijital yöntemler yerine gözle değerlendirmenin kullanılmış olmasıdır. Dijital yöntemlerin avantajları değerlendiren kişiler arası taraf tutmayı ortadan kaldırması ve zaman avantajıdır. Ancak bu yöntemler pahalı olup rutin pratiğimizde kullanılmamaktadır. Ayrıca dijital yöntemle yapılan çalışmalarda sonuçlar ile gözle yapılan sayımın korele olduğu gösterilmiştir (211, 212). Bu yüzden rutin patoloji pratiğinde IHC ile boyanmış örneklerde CD8 sayımının yapılması hastaların prognozunu belirlemede ve kemoterapiden fayda görecektir hastaların daha düşük maliyetle belirlenmesinde yararlı olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada erken evre (evre 2-3) kolon kanseri olan hastalarda sistemik ve lokal inflamasyon belirteçlerinin prognostik, prediktif etkisini araştırmak ve bu iki belirteci birlikte kullanarak prognoza ve kemoterapi yanıtlarına etkisini değerlendirmek hedeflenmiştir.

1. Yüksek albümin-NLR skoru ve yüksek PIV daha kısa DFS ve OS ile ilişkili bulundu (tüm karşılaştırmalar için $p < 0,001$).
2. Ortalama CD8 yoğunluğunun düşük olması kısa DFS ile ilişkili bulundu ($p=0,02$).
3. Bu çalışmada PIV ve ortalama CD 8 yoğunluğunu bir arada değerlendiren kombine inflamasyon skorunu tanımladık. Buna göre PIV'ı yüksek olan ve aynı zamanda ortalama CD8 yoğunluğu düşük olan hastalar kombine inflamasyon skoru yüksek olarak tanımlandı. Kombine inflamasyon skorunun yüksek olması hem daha kısa OS hem de daha kısa DFS ile ilişkili bulundu (her ikisi için $p < 0,001$).
4. Bu çalışmada tanımladığımız kombine inflamasyon skoru yaş ve evreden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilidir.
5. Evre 2 hastalarda kombine inflamasyon skoru yüksek olan olgularda adjuvan kemoterapinin DFS'yi anlamlı olarak artırdığı görüldü (5 yıl DFS %100 vs %60, $p=0,008$).
6. Kombine inflamasyon skoru evre 2 ve 3 kolon kanseri olan hastalarda prognostik, ayrıca evre 2 kolon kanserinde kemoterapi yanıtını ön gören prediktif yeni bir belirteç olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on January 17, 2020).
3. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2479-516.
4. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
5. Schumacher D, Strilic B, Sivaraj KK, Wettschureck N, Offermanns S. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer cell*. 2013;24(1):130-7.
6. Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, Gowing S, Chow S, Giannias B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3446-58.
7. De Giorgi U, Mego M, Scarpi E, Giuliano M, Giordano A, Reuben JM, et al. Relationship between lymphocytopenia and circulating tumor cells as prognostic factors for overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2012;12(4):264-9.
8. Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4383-404.
9. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou FS, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet*. 2018;391(10135):2128-39.
10. Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalapour S, Karin M. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells*. 2020;9(3).
11. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1):54.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
13. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27.

14. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974–2013. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(8).
15. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer*. 2012;118(14):3636-44.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
17. Cram P, Fendrick AM, Inadomi J, Cowen ME, Carpenter D, Vijan S. The Impact of a Celebrity Promotional Campaign on the Use of Colon Cancer Screening: The Katie Couric Effect. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(13):1601-5.
18. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyre J, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):216-24.
19. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):177-93.
20. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(6):366-78.
21. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(10):919-32.
22. Kanth P, Grimmett J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(10):1509-25.
23. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019*. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
24. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(8):939-49.
25. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(18):1228-33.
26. Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35(3):533-52.
27. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.
28. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9872-81.
29. Santos SCDd, Barbosa LER. Crohn's disease: risk factor for colorectal cancer. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*. 2017;37:55-62.

30. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):104-17.
31. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):556-65.
32. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015;112(3):580-93.
33. Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A, et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2007;121(9):2065-72.
34. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, et al. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(11):1974-85.
35. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(10):2406-15.
36. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;342(26):1960-8.
37. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, Jacobs EJ, Gapstur SM. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):876-85.
38. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet.* 2003;361(9368):1491-5.
39. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet.* 2003;361(9368):1496-501.
40. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. *Br J Cancer.* 2005;92(9):1803-7.
41. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, Kitahara CM, Cantwell MM, Berndt SI. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4):881-90.
42. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(9):614-26.
43. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med.* 1999;340(3):169-76.

44. Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D, et al. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control*. 1999;10(5):387-96.
45. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):906-16.
46. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(2):158-69.
47. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Malesci A, Danese S. Calcium supplementation for the prevention of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4594-603.
48. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):77-85.
49. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9754):1741-50.
50. Click B, Pinsky PF, Hickey T, Doroudi M, Schoen RE. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. *Jama*. 2018;319(19):2021-31.
51. Mouchli MA, Ouk L, Scheitel MR, Chaudhry AP, Felmlee-Devine D, Grill DE, et al. Colonoscopy surveillance for high risk polyps does not always prevent colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2018;24(8):905-16.
52. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005;18(3):133-40.
53. Strum WB. Colorectal Adenomas. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(11):1065-75.
54. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112(2):594-642.
55. De Palma FDE, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC, Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7).
56. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2019;157(4):949-66.e4.
57. Benard F, Barkun AN, Martel M, von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):124-38.

58. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-81.
59. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu TKKP, Ankara, 2016.
60. Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem.* 2014;47(10-11):921-39.
61. Kupper BEC, Junior SA, Nakagawa WT, Takahashi RM, Batista RMSS, Bezerra TS, et al. Comparison between an immunochemical fecal occult blood test and a Guaiac based fecal occult blood test in detection of adenomas and colorectal cancer. *Applied Cancer Research.* 2018;38(1):5.
62. Nadel MR, Shapiro JA, Klabunde CN, Seeff LC, Uhler R, Smith RA, et al. A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Ann Intern Med.* 2005;142(2):86-94.
63. Young GP, Symonds EL, Allison JE, Cole SR, Fraser CG, Halloran SP, et al. Advances in Fecal Occult Blood Tests: the FIT revolution. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):609-22.
64. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2012;366(8):697-706.
65. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1106-14.
66. Weinberg DS, Barkun A, Turner BJ. Colorectal Cancer Screening in the United States: What Is the Best FIT? *Ann Intern Med.* 2017;166(4):297-8.
67. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1179-87.
68. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):441-50, w81.
69. Hassan C, Pickhardt PJ, Laghi A, Kim DH, Zullo A, Iafrate F, et al. Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: model simulation with cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med.* 2008;168(7):696-705.
70. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol.* 2017;23(28):5086-96.
71. Holme O, Schoen RE, Senore C, Segnan N, Hoff G, Loberg M, et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *Bmj.* 2017;356:i6673.
72. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality:

- systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Bmj*. 2014;348:g2467.
73. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(7):770-5; quiz 11.
 74. Neugut AI, Lebowitz B. Colonoscopy vs sigmoidoscopy screening: getting it right. *Jama*. 2010;304(4):461-2.
 75. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C, Rasmussen M. Influence of long-term colonoscopic surveillance on incidence of colorectal cancer and death from the disease in patients with precursors (adenomas). *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2007;46(3):355-60.
 76. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(3):264-70.
 77. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1016-30.
 78. Inamura K. Colorectal Cancers: An Update on Their Molecular Pathology. *Cancers (Basel)*. 2018;10(1).
 79. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Jr., Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546-58.
 80. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2449-60.
 81. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reynies A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21(11):1350-6.
 82. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
 83. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*. 1992;359(6392):235-7.
 84. Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. 2020;27(1):20-6.
 85. Pruitt K, Der CJ. Ras and Rho regulation of the cell cycle and oncogenesis. *Cancer Lett*. 2001;171(1):1-10.
 86. Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, Floriani I, Stasi I, Canestrari E, et al. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist*. 2008;13(12):1270-5.
 87. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the

- efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):753-62.
88. Corcoran RB, Dias-Santagata D, Bergethon K, Iafrate AJ, Settleman J, Engelman JA. *BRAF* Gene Amplification Can Promote Acquired Resistance to MEK Inhibitors in Cancer Cells Harboring the BRAF V600E Mutation. *Science Signaling.* 2010;3(149):ra84.
 89. Liao X, Morikawa T, Lochhead P, Imamura Y, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Prognostic role of PIK3CA mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2257-68.
 90. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2020;158(2):291-302.
 91. Bessa X, Balleste B, Andreu M, Castells A, Bellosillo B, Balaguer F, et al. A prospective, multicenter, population-based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(2):206-14.
 92. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L, Tajima A, Doctolero RT, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2004;126(2):394-401.
 93. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2359-67.
 94. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
 95. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(15):8681-6.
 96. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-54.
 97. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, Limburg PJ, Cima RR, Bakken JL, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine (Baltimore).* 2008;87(5):259-63.
 98. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
 99. Palmqvist R, Engaras 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):1538-44.

100. Niederhuber JE. Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer*. 1993;71(12 Suppl):4187-92.
101. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yuen S, Aramaki T, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(7):1007-11.
102. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*. 1997;112(4):1096-102.
103. Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, Hamano K, Yasutomi M, Takahashi T, et al. Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. *Cancer*. 1996;78(3):403-8.
104. Şanlı UA, Gürsoy P. Kolorektal Kanser Evrelemesi. Şanlı UA, editör. *Kolorektal Kanserler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.17-20.
105. Veronese N, Nottegar A, Pea A, Solmi M, Stubbs B, Capelli P, et al. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node involvement in colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(1):42-8.
106. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, Buta M, Lavery IC, Fazio VW, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3398-406.
107. Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, van der Zaag ES, Tanis PJ, Bemelman WA, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(3):263-9.
108. Hogan J, Chang KH, Duff G, Samaha G, Kelly N, Burton M, et al. Lymphovascular invasion: a comprehensive appraisal in colon and rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(6):547-55.
109. Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, Lim SB, Yu CS, Kim TW, et al. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):1626-34.
110. Benson AB, 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(3):370-98.
111. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2814-21.
112. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node

- metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*. 1994;73(8):2076-82.
113. Gallois C, Pernot S, Zaanan A, Taieb J. Colorectal Cancer: Why Does Side Matter? *Drugs*. 2018;78(8):789-98.
 114. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):57-64.
 115. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1995-2001.
 116. 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.
 117. Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, Banerjee S, Mak E, Kaya E, et al. Simple Prognostic Model for Patients With Advanced Cancer Based on Performance Status. *Journal of Oncology Practice*. 2014;10(5):e335-e41.
 118. De Divitiis C, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Iaffaioli RV, Berretta M. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: between hope and reality. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15049-59.
 119. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery*. 2000;127(4):370-6.
 120. Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, Ismail I, Abu Hassan MR. Intestinal obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma? *Epidemiol Health*. 2015;37:e2015017.
 121. Hong KD, Um JW, Ji WB, Jung SY, Kang S, Lee SI, et al. Endoscopic obstruction in rectal cancers: survival and recurrence patterns following curative surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25(4):278-84.
 122. Ho YH, Siu SK, Buttner P, Stevenson A, Lumley J, Stitz R. The effect of obstruction and perforation on colorectal cancer disease-free survival. *World J Surg*. 2010;34(5):1091-101.
 123. Fessler E, Drost J, van Hooff SR, Linnekamp JF, Wang X, Jansen M, et al. TGFbeta signaling directs serrated adenomas to the mesenchymal colorectal cancer subtype. *EMBO Mol Med*. 2016;8(7):745-60.
 124. Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy +/- cetuximab. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4104-13.
 125. Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, Nelson GD, Alberts SR, Sinicrope FA, et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(7).

126. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
127. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouche O, Tabernero J, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(5).
128. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1746-53.
129. Heinemann V, Modest DP, Weikersthal LFv, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, et al. Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15_suppl):3600-.
130. Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011;104(5):856-62.
131. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res*. 2005;65(14):6063-9.
132. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res*. 2012;18(23):6531-41.
133. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(12):1888-94.
134. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(5):587-94.
135. Varghese A. Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015;28(4):256-61.
136. Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Maby P, Angelova M, Tougeron D, et al. Integrative Analyses of Colorectal Cancer Show Immunoscore Is a Stronger Predictor of Patient Survival Than Microsatellite Instability. *Immunity*. 2016;44(3):698-711.
137. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99.

138. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313(5795):1960-4.
139. Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Berger A, Bindea G, Meatchi T, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):610-8.
140. Dolan RD, McSorley ST, Park JH, Watt DG, Roxburgh CS, Horgan PG, et al. The prognostic value of systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: comparison of composite ratios and cumulative scores. *British Journal of Cancer*. 2018;119(1):40-51.
141. Dolan RD, McSorley ST, Horgan PG, Laird B, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;116:134-46.
142. Pine JK, Morris E, Hutchins GG, West NP, Jayne DG, Quirke P, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *British journal of cancer*. 2015;113(2):204-11.
143. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17(3):216-22.
144. Guthrie GJ, Roxburgh CS, Farhan-Alanie OM, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of longitudinal measurements of systemic inflammation in patients undergoing curative resection of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(1):24-8.
145. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22.
146. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6261-72.
147. Karakasheva TA, Dominguez GA, Hashimoto A, Lin EW, Chiu C, Sasser K, et al. CD38+ M-MDSC expansion characterizes a subset of advanced colorectal cancer patients. *JCI insight* [Internet]. 2018 2018/03//; 3(6). Available from: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97022>
148. 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. *British Journal of Cancer*. 2020;123(3):403-9.
149. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal*. 2010;9(1):69.

150. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003;89(6):1028-30.
151. McMillan DC, Crozier JE, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(8):881-6.
152. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(10):999-1017.
153. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, de Wilt JH, Ouwendijk RJ, Kuipers EJ, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(5):442-7.
154. Wells KO, Hawkins AT, Krishnamurthy DM, Dharmarajan S, Glasgow SC, Hunt SR, et al. Omission of Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Increased Mortality in Patients With T3N0 Colon Cancer With Inadequate Lymph Node Harvest. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(1):15-21.
155. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575-80.
156. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109-16.
157. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1177-88.
158. André T, Vernerey D, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15):1469-77.
159. van Erning FN, Razenberg LG, Lemmens VE, Creemers GJ, Pruijt JF, Maas HA, et al. Intensity of adjuvant chemotherapy regimens and grade III-V toxicities among elderly stage III colon cancer patients. *Eur J Cancer*. 2016;61:1-10.
160. Meyerhardt JA, Kwok A, Ratain MJ, McGovren JP, Fuchs CS. Relationship of baseline serum bilirubin to efficacy and toxicity of single-agent irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1439-46.
161. Doroshow JH, Synold TW, Gandara D, Mani S, Remick SC, Mulkerin D, et al. Pharmacology of oxaliplatin in solid tumor patients with hepatic

- dysfunction: a preliminary report of the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *Semin Oncol.* 2003;30(4 Suppl 15):14-9.
162. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Jama.* 2011;305(5):487-94.
 163. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
 164. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist.* 2013;18(9):1004-12.
 165. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. 2.2019 ed, 2019.
 166. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(4):337-45.
 167. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006;66(8):3992-5.
 168. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5924-30.
 169. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):374-9.
 170. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, Jung A, Neumann J, Modest DP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer.* 2013;132(1):236-45.
 171. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4032-8.
 172. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay J-Y, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(8):726-36.
 173. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1713-29.
 174. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients

- With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):194-201.
175. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(15_suppl):3504-.
 176. Haram A, Boland MR, Kelly ME, Bolger JC, Waldron RM, Kerin MJ. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *J Surg Oncol.* 2017;115(4):470-9.
 177. Malietzis G, Giacometti M, Kennedy RH, Athanasiou T, Aziz O, Jenkins JT. The emerging role of neutrophil to lymphocyte ratio in determining colorectal cancer treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3938-46.
 178. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2014;134(10):2403-13.
 179. Tsai P-L, Su W-J, Leung W-H, Lai C-T, Liu C-K. Neutrophil lymphocyte ratio and CEA level as prognostic and predictive factors in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. 2016;12(2):582-9.
 180. Zhang J, Zhang HY, Li J, Shao XY, Zhang CX. The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(40):68837-46.
 181. Dong M, Shi Y, Yang J, Zhou Q, Lian Y, Wang D, et al. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in colorectal cancer: a meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920937425.
 182. Heys SD, Walker LG, Deehan DJ, Eremin OE. Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh.* 1998;43(3):163-8.
 183. Wang F, He W, Jiang C, Guo G, Ke B, Dai Q, et al. Prognostic value of inflammation-based scores in patients receiving radical resection for colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1102.
 184. Dong M, Shi Y, Yang J, Zhou Q, Lian Y, Wang D, et al. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in colorectal cancer: a meta-analysis. *Therapeutic advances in medical oncology [Internet].* 2020 2020; 12:[1758835920937425 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1177/1758835920937425>
 185. Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, et al. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer research.* 1998;58(16):3491-4.

186. Prall F, Dührkop T, Weirich V, Ostwald C, Lenz P, Nizze H, et al. Prognostic role of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol*. 2004;35(7):808-16.
187. Chiba T, Ohtani H, Mizoi T, Naito Y, Sato E, Nagura H, et al. Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis. *British journal of cancer*. 2004;91(9):1711-7.
188. Alexander PG, McMillan DC, Park JH. The local inflammatory response in colorectal cancer – Type, location or density? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2020;83:101949.
189. Klintrup K, Mäkinen JM, Kauppila S, Väre PO, Melkko J, Tuominen H, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41(17):2645-54.
190. Menon AG, Janssen-van Rhijn CM, Morreau H, Putter H, Tollenaar RA, van de Velde CJ, et al. Immune system and prognosis in colorectal cancer: a detailed immunohistochemical analysis. *Lab Invest*. 2004;84(4):493-501.
191. Salama P, Phillips M, Grieu F, Morris M, Zeps N, Joseph D, et al. Tumor-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):186-92.
192. Noshō K, Baba Y, Tanaka N, Shima K, Hayashi M, Meyerhardt JA, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol*. 2010;222(4):350-66.
193. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
194. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):5944-51.
195. Sinicrope FA, Shi Q, Hermitte F, Heying EN, Benson AB, Gill S, et al. Immunoscore to provide prognostic information in low- (T1-3N1) and high-risk (T4 or N2) subsets of stage III colon carcinoma patients treated with adjuvant FOLFOX in a phase III trial (NCCTG N0147; Alliance). 2018;36(4_suppl):614-.
196. Pages F, Andre T, Taieb J, Vernerey D, Henriques J, Borg C, et al. Validation of the Immunoscore prognostic value in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France cohort study (PRODIGE-GERCOR). 2019;37(15_suppl):3513-.
197. Turner N, Wong H-L, Templeton A, Tripathy S, Whiti Rogers T, Croxford M, et al. Analysis of local chronic inflammatory cell infiltrate combined with systemic inflammation improves prognostication in stage II colon cancer independent of standard clinicopathologic criteria. 2016;138(3):671-8.

198. Wu B, Zhao S, Sheng Y, Ren L, Song G. The prognostic value of combining the CD8+lymphocyte density and the circulating lymphocyte ratio in circumferential resection margin biopsy in rectal cancer. *Medicine*. 2018;97(34):e11972.
199. Cha YJ, Park EJ, Baik SH, Lee KY, Kang J. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with stage III colon cancer who underwent surgery followed by FOLFOX chemotherapy. *Scientific reports*. 2019;9(1):11617.
200. Xie Q-K, Chen P, Hu W-M, Sun P, He W-Z, Jiang C, et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1):273.
201. Lee S-J, Park JW, Kang GH, Kim JH, Bae JM, Kim MJ, et al. Prognostic Impact of Tumor Immune Microenvironment and Systemic Inflammatory Markers in Colorectal Cancer. 2020;46(2):e87.
202. Morris M, Platell C, McCaul K, Millward M, van Hazel G, Bayliss E, et al. Survival rates for stage II colon cancer patients treated with or without chemotherapy in a population-based setting. *International journal of colorectal disease*. 2007;22(8):887-95.
203. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, Niedzwiecki D, Mayer RJ, Goldberg RM, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3153-62.
204. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3219-26.
205. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, Foster N, Sargent DJ, La Plant B, et al. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology*. 2006;131(3):729-37.
206. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, et al. Integrated Analysis of Molecular and Clinical Prognostic Factors in Stage II/III Colon Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(21):1635-46.
207. He W-Z, Hu W-M, Kong P-F, Yang L, Yang Y-Z, Xie Q-K, et al. Systemic neutrophil lymphocyte ratio and mismatch repair status in colorectal cancer patients: correlation and prognostic value. *Journal of Cancer*. 2018;9(17):3093-100.
208. Park JH, Powell AG, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Edwards J. Mismatch repair status in patients with primary operable colorectal cancer: associations with the local and systemic tumour environment. *Br J Cancer*. 2016;114(5):562-70.

209. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2017;3(2):211-9.
210. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(3):300-8.
211. Eriksen AC, Andersen JB, Kristensson M, dePont Christensen R, Hansen TF, Kjær-Frifeldt S, et al. Computer-assisted stereology and automated image analysis for quantification of tumor infiltrating lymphocytes in colon cancer. *Diagnostic Pathology*. 2017;12(1):65.
212. Väyrynen JP, Vornanen JO, Sajanti S, Böhm JP, Tuomisto A, Mäkinen MJ. An improved image analysis method for cell counting lends credibility to the prognostic significance of T cells in colorectal cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2012;460(5):455-65.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı