



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞERDEN METASTAZEKTOMİ YAPILMIŞ
KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIMI
PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emir MAŞTAOĞLU

Antalya,2022



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞERDEN METASTAZEKTOMİ YAPILMIŞ
KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIMI
PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emir MAŞTAOĞLU

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya,2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 'nda; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine, Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, tez çalışmamın her aşamasında birikimlerini benimle paylaşan ve yoluma ışık tutan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya, Uzmanlık eğitimim sırasında her zaman yanımda olan tüm çalışma arkadaşlarıma, Destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim değerli aileme,

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.2.1.Rutin Tarama programında değişikliğe sebep olan risk faktörleri	4
2.2.2.Rutin Tarama programında değişikliğe sebep olabilecek risk faktörleri.....	5
2.2.3. Rutin tarama programlarında değişikliğe sebep olmayan risk faktörleri.....	5
2.3. Koruyucu Faktörler.....	6
2.4. Kolorektal polipler.....	7
2.5. Patogenezi.....	8
2.6. Klinik bulgular.....	8
2.7. Tanı.....	9
2.7.1. Endoskopi.....	9
2.7.2. Radyolojik görüntülemeler.....	9
2.7.3. Laboratuvar tetkikleri.....	10
2.8. Evreleme	11
2.8.1.Tümör invazyon derinliği.....	11
2.8.2. Lenf nodu Durumu	12
2.8.3. Uzak organ metastazı.....	13
2.9. Tümör metastaz ve yayılımı	16
2.10. Prognoz	17
2.11. KRK'nın Tedavisi	19
2.11.1. Lokal KRK Tedavisi.....	20
2.11.2. Evre 3 KRK Tedavisi	20
2.11.3. Metastatik Hastalığın Tedavisi	20

3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	51
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. ÖZET	58
8.ABSTRACT.....	60
9.KAYNAKLAR;.....	62
10.EKLER.....	68



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUC	Eğrinin Altında Kalan Alan
BH	Büyüme Hormonu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	Karbonhidrat Antijen 19-9
CEA	Karsinoembriyogenik Antijen
CRP	C-Reaktif protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
GİS	Gastrointestinal Sistem
HR	Hazard Ratio
HB	Hemoglobin
IQR	Interquartile Range
KRK	Kolorektal Kanser
KT	Kemoterapi
LMR	Lenfosit-Monosit Oranı
MR	Manyetik Rezonans
MSI-H	Microsatellite Instability-High
MTX	Metastaz
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
NLR	Nörtofil-Lenfosit Oranı
ORT	Ortalama
OS	Overall Survival – Genel Sağkalım
PD-1	Programlı Ölüm-1 Reseptörü

PFS	Progresion Free Survival – Progresyonsuz Sağkalım
ROC	Receiver Operating Characteristic
SS	Standart Sapma
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WBC	White Blood Cell – Beyaz Kan Hücresi



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Kolorektal kanser için risk faktörleri	4
Tablo 2: Kolorektal kanserden koruyucu faktörler	7
Tablo 3.1: Primer Tümör (T)	12
Tablo 3.2:Bölgesel lenf düğümü tutulumu (N).....	13
Tablo 3.3: Uzak organ metastazı (M)	14
Tablo 3.4: KRK'da TNM Evrelemesi	15
Tablo 4: Karaciğer metastatik KRK'lı hastalar için geliştirilen klinik skorum sistemleri	24
Tablo 5. Hastaların tanı anındaki özellikleri	27
Tablo 6. Hastaların metastazektomi öncesi özellikleri.....	28
Tablo 7. Hastaların metastazektomi sonrası durumları	29
Tablo 8. Biyokimyasal parametrelerin mortaliteyi tahmin performansı	30
Tablo 9. Hastaların NLR değerlerine göre genel özellikleri	34
Tablo 10. Hastaların LMR değerlerine göre genel özellikleri	35
Tablo 11. Hastaların metastazektomi ardından progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri	37
Tablo 12. Hastaların metastazektomi ardından progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri (devam)	38
Tablo 13. Hastaların genel sağkalımları ile ilişkili faktörler	49
Tablo 14. Hastaların progresyonsuz sağkalımları ile ilişkili faktörler	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mortalitenin öngörülmesinde NLR, LMR, CRP ve CEA için ROC eğrisi	31
Şekil 2. Mortalitenin öngörülmesinde NLR için ROC eğrisi	31
Şekil 3. Mortalitenin öngörülmesinde LMR için ROC eğrisi	32
Şekil 4. Mortalitenin öngörülmesinde CEA için ROC eğrisi	32
Şekil 5. Mortalitenin öngörülmesinde CRP için ROC eğrisi	33
Şekil 6. NLR gruplarına göre genel sağkalım oranları.....	39
Şekil 7. LMR gruplarına göre genel sağkalım oranları.....	40
Şekil 8. CEA gruplarına göre genel sağkalım oranları.....	41
Şekil 9. CA 19-9 gruplarına göre genel sağkalım oranları	42
Şekil 10. CRP gruplarına göre genel sağkalım oranları.....	43
Şekil 11. NLR gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları.....	44
Şekil 12. LMR gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları	45
Şekil 13. CEA gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları	46
Şekil 14. CA 19-9 gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları.....	47
Şekil 15. CRP gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları.....	48

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünyada önde gelen bir ölüm nedeni ve artan yaşam beklentisinin önünde duran bir engeldir(1). Genel olarak, kanser insidansı ve mortalite yükü dünya çapında hızla artmaktadır. Bu durum hem nüfusun yaş ortalamasındaki artış, hem de sosyoekonomik gelişme ile risk faktörlerinin yaygınlaşması sonucu gelişmektedir(2, 3). Kolorektal kanser (KRK) ise bunlar içerisinde yaygın ve ölümcül bir kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre kolorektal kanser gastrointestinal sistemin (GİS) en sık malign tümörüdür.

Kolorektal kanser, lenfatik ve hematojen yayılımın yanı sıra komşuluk ve transperitoneal yollarla da yayılabilir. En yaygın metastaz bölgeleri; bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğer ve peritondur. Bağırsakların venöz drenajı portal sistem yoluyla olduğundan, hematojen yayılımın ilk yeri genellikle karaciğerdir. Bu sebeple KRK'da karaciğer sık görülen bir metastaz alanıdır. Yapılan çalışmalarda, KRK teşhisi konan hastaların yaklaşık %25-30'unda, hastalık seyri sırasında karaciğer metastazları geliştiği gösterilmiştir(4, 5). Hastalığın karaciğere metastatik olması mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir.

Karaciğer metastatik KRK'lı hastalarda; operasyon öncesi neoadjuvan kemoterapi, metastazektomi, operasyon sonrası adjuvan kemoterapi, ablasyon tedavileri gibi tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavi seçeneklerinden biri olan metastazektomiyi takiben nüks ve ölüm riski belirgin olarak azalmaktadır. Ancak metastazektomiden her hasta aynı oranda yarar sağlayamamaktadır. Bu nedenle metastazektomi için uygun hasta seçimi yapılırken prediktif faktörlerden yararlanılır.

Bu çalışmada amacımız: karaciğer metastatik KRK'lı hastalarda prediktif faktörleri belirlemek, prediktif faktörler sayesinde metastazektomiden fayda görebilecek hastaları belirlemek ve hastaların erken dönemde metastazektomiye ulaşmasını sağlamaktır.

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvurmuş, karaciğer metastazektomisi yapılmış KRK'lı hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların pre-operatif değerlendirmesinden, sağkalımı prediktikte eden potansiyel faktörler belirlenmiş, ardından sağkalım ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

KRK dünyada cinsiyet fark etmeksizin en sık görülen üçüncü kanser türüdür(6). Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün verilerine göre 2020 yılında yaklaşık 1.9 milyon kişiye (1 000 000 erkek, 865 000 kadın) KRK teşhisi konulmuştur. Aynı yıl KRK'ya bağlı yaklaşık 935.000 ölüm meydana gelmiştir. Her iki cinsiyet için kansere bağlı görülen ölümler arasında en sık ikinci nedendir(7). Erkeklerde daha sık görülmesine rağmen mortalitesi kadınlarda daha yüksek seetmektedir.

Dünyadaki farklı bölgelere bakıldığında, bölgeler arasında KRK insidansı yaklaşık 9 kata kadar farklılık gösterebilir. İnsidansın en yüksek olduğu bölgeler Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika bölgeleridir. İnsidansın en düşük seyrettiği bölgeler ise Güney-Orta Asya ile Afrika bölgeleridir(8).

Gelişmiş ülkelerde KRK insidansı daha yüksek seyretmesine rağmen, son zamanlarda gelişmekte olan ülkelerde de bu oranda artış görülmektedir(9, 10). Bu durumun nedeni olarak; kırmızı et, işlenmiş et tüketiminde artış, fiziksel aktivitede azalma gibi yaşam tarzı ve beslenme alışkanlığındaki değişiklikler olduğu düşünülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre ülkemizde 2020 yılında yaklaşık 21 000 (12 000 erkek, 9 000 kadın) yeni KRK tanısı konulmuştur(11). Ülkemizdeki mortalite oranlarına bakıldığında ise tüm kanser türleri içerisinde mortalitesi 2. en yüksek kanser türüdür.

Yapılan çalışmalarda proksimal kolon kanserlerinin insidansında artış olduğu gözlemlenmiştir(12-14). KRK lokalizasyonundaki bu değişiklik, gelişmiş kolonoskopik taramalar, distal kolondaki adenomatöz poliplerin çıkarılması ile ilgili olabilir. Kolonoskopik işlemlerin etkisine ek olarak biyolojik faktörlerin de lokalizasyondaki proksimale kaymada etkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin; mukozaya paralel-düz görünümlü ve kolonoskopi ile görüntülenmesi çok zor olabilen serrated adenomlar sağ kolon lokalizasyonunda daha sıklıkta gözlenmektedir. Ayrıca bu lezyonlar BRAF V600E mutasyonları taşıyarak, mikro satellit instabilitesine sahip KRK'lara yol açar(13, 15).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KRK gelişiminde Hem kalıtsal (değiştirilemeyen), hem de çevresel (değiştirilebilir) risk faktörlerinin rolü vardır(16) (Tablo 1). Kalıtsal yatkınlık, KRK riskini ciddi derecede artırsa da, vakaları çoğu sporadiktir. Risk faktörlerinin ciddiyetine göre; rutin tarama programlarında değişim gerektirecek miktarda yüksek risk, tarama programında değişim gerektirebilecek miktarda orta düzeyde risk ve tarama programlarını değiştirmeyecek miktarda düşük veya belirsiz risk düzeyine sahip faktörler olarak ayrılabilir.

Kolonrektal Kanser Risk Faktörleri	
Modifiye edilebilir risk faktörleri	Sigara İşlenmiş et Alkol Kırmızı et Sebze ve meyveden fakir diyet Obezite
Hereditör risk faktörleri	Kalıtsal kolorektal kanser sendromları Pozitif aile Öyküsü Erkek cinsiyet İnflamatuvar barsak hastalığı Tip 2 diyabet

Tablo 1: Kolorektal kanser için risk faktörleri

2.2.1.Rutin Tarama programında değişikliğe sebep olan risk faktörleri

Bu grup içerisinde KRK için yüksek risk oluşturabilecek faktörler bulunmaktadır. Bu risk faktörlerine sahip kişiler rutinden daha erken dönemde tarama programlarına alınmaktadır. Grupta; kalıtsal KRK sendromları, kendisinde veya ailesinde KRK veya adenomatöz polip öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı, abdominopelvik radyasyon öyküsü, kistik fibrozis öyküsü olması gibi faktörler bulunmaktadır.

2.2.2.Rutin Tarama programında değişikliğe sebep olabilecek risk faktörleri

Bu grup içerisinde KKK için orta derecede risk oluşturabilecek faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler bazı durumlarda kişilerin daha erken dönemde tarama programlarına alınmasını gerektirebilir. Cinsiyet, akromegali öyküsü, böbrek nakli öyküsü gibi faktörler bu grupta bulunmaktadır.

Erkek ve kadın oranlarına bakıldığında erkeklerde KKK görülme olasılığının yüzde 25 daha sık olduğu görülmüştür(17). KKK sıklığında iki cinsiyet arasında farklılık olması nedeni, tarama programlarının da bu farklılık gözetilerek yapılmasını savunan görüşler mevcuttur(18).Ancak genel görüş tarama programlarında cinsiyete göre farklılık gerekmediği yönündedir. Lokalizasyonu ile değerlendirildiğinde ise, hem KKK'nın hem de kolon adenomlarının kadınlarda erkeklere göre daha proksimale yerleştiği gösterilmiştir(17). Bu sebeple kadınlarda tarama yapılırken fleksible sigmoidoskopinin proksimal kolon lezyonlarını görmede yetersiz kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Akromegali hastalarında yapılan değerlendirmelerde kolon adenomlarının ve KKK'nın daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur(19, 20). Kontrolsüz büyüme hormonu (BH) ve İGF-1 seviyelerine sahip hastalarda ise sıklığın daha da arttığı bilinmektedir(21) .

2.2.3. Rutin tarama programlarında değişikliğe sebep olmayan risk faktörleri

Bu grup içerisindeki faktörler düşük veya belirsiz düzeyde risk düzeyine sahip, risk faktörlerini içermektedir. Bu risk faktörlerine sahip insanlarda rutin tarama programına devam edilmektedir. Bu grupta tütün kullanımı, alkol tüketimi, diyet seçimi, obezite, diyabetes mellitus, kolesistektomi bulunmaktadır.

Tütün ürünleri kullananlarda KKK riskinin kullanmayanlara oranla daha yüksek olduğu ve mortalitenin de tütün kullananlarda daha yüksek olduğu bilinmektedir(22). Ayrıca sigara kullanımının kolon polipleri için de bir risk faktörüdür(23).

Alkol tüketimi diğer birçok kanser türünde de olduğu gibi KKK için de risk faktörü oluşturmaktadır. Fazla miktarda alkol tüketenlerde KKK riski hiç tüketmeyenlere göre artmışken, günde bir veya daha az içki tüketimi gibi az miktarda alkol tüketimi olanlarda risk açısından anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir(24).

Batı tarzı doymuş yağlardan ve işlenmiş gıdalardan zengin, sebze, meyve ve liften fakir beslenme düzeninin KKK riskinde artışa sebep olduğu bilinmektedir(25). Özellikle sosis, salam, jambon, tütsülenmiş etler, tuzlanmış etler gibi işlenmiş etlerin tüketimi KKK için risk faktörü oluşturmaktadır(26).

Kolesistektomi'nin sağ kolon kanserleri için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir(27, 28). Bu durumun kolesistektomi sonrası safra asitlerinin yapısındaki değişiklik ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür(29-31).

2.3. Koruyucu Faktörler

KKK oluşumunu artıran faktörler olduğu gibi KKK'dan koruyucu da birçok faktör bulunmaktadır. Fiziksel aktivite, lifli beslenme gibi beslenme alışkanlıkları, düzenli nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve aspirin kullanımı bunlar arasında sayılabilir (Tablo 2).

Kolorektal Kanserden Koruyucu Faktörler

Fiziksel aktivite
Aspirin ve NSAİİ kullanımı
Lifli gıdalardan zengin diyet
Balık tüketimi
Vitaminler (C vitamini gibi)
Kalsiyum desteği

Tablo 2: Kolorektal kanserden koruyucu faktörler

2.4. Kolorektal polipler

Kolon veya rektumun lümenini çevreleyen mukozanın üzerinde gelişen parmaklı çıkıntılar kolon polipleridir. Bu polipler asemptomatik olabileceği gibi, kanama, tenesmus, intestinal obstrüksiyonlar gibi birçok semptomu sebep olabilir. Makroskopik görünümüne göre polipler pedinküllü ve sesil olarak adlandırılır. Pedinküle olanlar mukozadan bir sap ile çıkıntı yapanlar, sesil olanlar ise bir sap olmaksızın direk mukozadan kabarık poliplere verilen isimdir. Polipler malignleşme potansiyeline göre de neoplastik ve neoplastik olmayan polipler olarak da sınıflandırılabilmektedir. Neoplastik polipler içerisinde adenomatöz polipler ve serrated polipler bulunmaktadır. Hiperplastik polipler, hamartomatöz polipler, inflamatuvar psödopolipler ise neoplastik olmayan polipler sınıfındadır.

2.5. Patogenez

Kolorektal kanserler, normal kolon hücrelerinde gelişen bir dizi genetik farklılaşma sonrasında başlar. Gelişen genetik değişiklikler bu hücrelerde kontrolsüz çoğalmaya sebep olarak KRK gelişimine sebep olur.

Kolorektal kanserlerin çoğu ilk olarak bir polipten kaynaklanır. Bu süreç ilk olarak anormal bir kript ile başlar ve premalign bir polipe dönüşür. Ardından gelişen lezyon yılar içerisinde kolorektal kansere ilerler. İnflamatuvar, hamartomatöz ve hiperplastik poliplerde malign dönüşüm beklenmemektedir. Adenomatöz polipler ise yerleşim yeri ve morfolojik yapılarına göre farklı oranlarda malign dönüşümler gösterirler.

Adenomatöz poliplerden kanser oluşumuna kadar geçen sürede bir dizi genetik süreç rol oynar. Gelişecek tek bir mutasyon kanser oluşumu için yeterli değildir. Hücre çoğalmasını aktive edecek onkogenik mutasyonların yanı sıra, hücre siklusunda düzenleyici etkili tümör supresör genlerin fonksiyon kaybı olması gereklidir. Bu mutasyonların ardından gelişen bir dizi genetik değişiklik sonrası kanser gelişimi gerçekleşir(32).

KRK’da genetik bozulma süreci ise başlıca iki ana mekanizma ile gelişmektedir. Bunlar daha sıklıkta gözlenen ‘kromozomal instabilite’ ve daha az sıklıkta gözlenen ‘mikrosatellit instabilite’ mekanizmalarıdır.

2.6. Klinik bulgular

Erken dönemde KRK’lar hiçbir semptomla sebep olmayıp ayrıca hiçbir bulgu da göstermeyebilir. Bu sebeple erken dönemde KRK’nın tespiti için tarama programları önemlidir. Hastalar hiç semptomu yokken tarama yöntemleri sayesinde tanı alabilmektedir.

Daha ileri dönemlerde ise bazı semptomlara sebep olabilmektedir. Gastrointestinal sistem kanaması, karın ağrısı, bağırsak alışkanlığında değişiklik, tenezm, demir eksikliği, anemi, kilo kaybı gözlenen başlıca semptom ve bulgulardandır. Semptom ve bulgular tümörün lokalizasyonuna göre farklılık göstermektedir. Sol kolon tümörleri daha çok rektal kanama, bağırsak alışkanlığında değişiklik, tenezm ile prezente olurken, sağ kolon tümörleri daha çok anemi, demir eksikliği, karın ağrısı ile prezente olmaktadır.

2.7. Tanı

2.7.1. Endoskopi

KRK teşhisinde kolonoskopi çok sık kullanılan bir yöntemdir. Rektum, kolon ve terminal ileumun bir bölümünün incelenmesine olanak sağlar. Hem tanısal hem de terapötik amaçlı kullanılabilir. Eş zamanlı olarak aynı seansta biyopsi yapılabilmesine olanak sağlar. Luminal mukozal lezyonların tespitinde öne çıkmaktadır. İlerlemiş lezyonların tanımlanması daha kolay olabilmektedir, ancak daha erken dönemdeki lezyonlar düz ve mukozaya paralel olabildiğinden tanımlanması daha zor olabilmektedir. Böyle zamanlarda teşhis yeteneği kolonoskopi yapan kişinin tecrübesine, işlem öncesi hazırlığın yeterliliğine, kolonoskopi cihazının teknik özelliklerine göre farklılık gösterebilmektedir.

2.7.2. Radyolojik görüntülemeler

İlerleyen teknolojik ve yazılımsal gelişmeler sayesinde yüksek çözünürlüklü radyolojik görüntülemeler de KRK teşhisinde kullanılabilir. Bu amaçla sanal kolonoskopi olarak da adlandırılabilen bilgisayarlı tomografi (BT) kolonografi, kolonoskopiye alternatif tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemidir. Lezyonların taranmasında kolonoskopiye benzer duyarlılıkta olmasına rağmen, kolonoskopide aynı seansta biyopsi ve polipektomi imkanlarının olması nedeniyle kolonoskopi KRK'da altın standart tarama yöntemi olmaya devam etmektedir.

Rektum kanserlerinde, neoadjuvan tedavi gerekliliği ve cerrahi tedavinin seçimi açısından lokal evreleme mutlaka yapılmalıdır(33). Rektum kanserinin lokal evrelemesi yapılırken de manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılabilir. BT ile kıyaslandığında ise rektum kanserinin lokal evrelemesinde MR görüntülemesi daha üstün bulunmuştur(34).

2.7.3. Laboratuvar tetkikleri

Laboratuvar tetkiklerinin KRK tanısından direk rolü bulunmamaktadır. Fakat hemoglobin düşüşü, demir eksikliği anemisi, gaitada gizli kan pozitifliği gibi durumlar KRK için şüphelenmemizi sağlamaktadır. Bu gibi durumlar erken dönemde ileri tetkik ile değerlendirilerek tanı konulmasına olanak sağlamaktadır.

Karsinoembriyogenik antijen (CEA) dahil olmak üzere tümör markerlarının tanıda yeri yoktur. Erken evre malign hastalıklar ve benign hastalıklar için duyarlılıkları düşüktür(35). Ayrıca, CEA'nın özgüllüğü de sınırlıdır(36). Ancak tanıda olmasa da takipte kullanılması klinik önem arz etmesi nedeni yeni tanı almış hastaların tümör markerları çalışılmalıdır. Peptik ülser hastalığı, divertikülit, kronik obstruktif akciğer hastalığı, diyabet, karaciğer hastalığı ve herhangi bir inflamatuvar süreç CEA yüksekliğine sebep olabilmektedir. Çevresel faktörlerden ise sigara kullanımı da CEA yüksekliğine sebep olabilmektedir(37).

2.8. Evreleme

Kolorektal kanser teşhisi sonrası yapılması gereken en önemli basamak hastalık evrelemesinin yapılmasıdır. Çünkü hem risk değerlendirmesinde hem de tedavi yaklaşımını belirlemede hastalığın evresi önemli yer tutmaktadır. Klinik evreleme fizik muayene, radyolojik görüntüleme, endoskopik görüntüleme, intraoperatif bulgular ve patoloji sonucu ile yapılabilmektedir.

Kolorektal kanser evrelemesinde en sık American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından kabul edilen tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılır. Bu evreleme sisteminde tümörün invazyon derinliği ‘T’, tutulan bölgesel lenf nodu sayısı ‘N’, uzak organ metastaz durumu ise ‘M’ harfleri ile temsil edilir.

2.8.1. Tümör invazyon derinliği

Tümörün kolon mukozasına invazyon derinliği ile belirlenir. Primer tümör değerlendirilemediğinde ‘Tx’, primer tümöre ait bir kanıt yok ise ‘T0’ şeklinde ifade edilir. Karsinoma insitu (Tis) lamina propriayı tutan mukoza sınırlı tümör evresini ifade eder. Submukozayı tutan ve bu tabakayı aşmamış tümörler ‘T1’, muscularis propriada sınırlı tümörler ‘T2’, muscularis propria yolu ile perikolorektal dokuları invaze eden tümörler ‘T3’ sınıfına girmektedir. T4 grubu T4a ve T4b olarak ikiye ayrılır. T4a visseral periton invazyonu olan tümörler, T4b ise diğer organ ve yapıları invaze eden tümörleri içerisine alır (Tablo 3.1).

Primer tümör (T)	
T kategorisi	T kriterleri
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> , lamina propriayı invaze eden fakat muskularis mukozayı ulaşmamış tümör
T1	Tümör muskularis mukozayı da aşmış, submukozayı invaze etmiştir, muskularis propria tutulumu olmamış
T2	Tümör muskularis propriaya invaze olur.
T3	Tümör, muskularis propria'yı geçerek perikolorektal dokulara invaze
T4	Tümör, visseral peritonu invaze etmiş veya komşu organ ve yapılar invaze
T4a	Tümör, visseral peritona invaze
T4b	Tümör komşu organlara veya yapılara doğrudan invaze

Tablo 3.1: Primer Tümör (T)

2.8.2. Lenf nodu Durumu

KRK'da lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodunun sayısı evreyi belirlemede önemli kriterlerden bir tanesidir. Bölgesel lenf nodları değerlendirilemediğinde Nx, eğer hiçbir lenf nodu tutulumu yok ise N0, bölgesel bir lenf nodu tutulumu var ise N1a, 2-3 lenf nodu tutulumu varsa N1b, lenf nodu metastazı olmadan subseroza, perirektal dokuda tümör depozitleri varsa N1c, 4-6 lenf nodu tutulumu olması durumunda N2a, 7 veya daha fazla lenf nodu tutulumu olması durumunda ise N2b olarak değerlendirilmektedir (Tablo 3.2).

Bölgesel lenf düğümleri (N)	
N kategorisi	N kriter
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bir-üç bölgesel lenf nodu pozitif (lenf nodlarında ≥ 0.2 mm'lik tümör) veya herhangi bir sayıda tümör birikimi mevcut ve tanımlanabilir tüm lenf nodları negatif
N1a	Bir bölgesel lenf düğümü pozitif
N1b	İki veya üç bölgesel lenf düğümü pozitif
N1c	Hiçbir bölgesel lenf düğümü pozitif değildir, ancak şunlarda tümör birikintileri var; ▪ subseroza ▪ mezenter ▪ perirektal/mezorektal dokular
N2	Dört veya daha fazla bölgesel düğüm pozitif
N2a	Dört ila altı bölgesel lenf düğümü pozitif
N2b	Yedi veya daha fazla bölgesel lenf düğümü pozitif

Tablo 3.2: Bölgesel lenf düğümü tutulumu (N)

2.8.3. Uzak organ metastazı

En çok karaciğer, akciğer olmak üzere birçok organa metastaz yapabilen KRK'lar, metastaz durumuna göre de evrelendirilmektedir. Periton tutulumu olmadan sadece bir organ veya bölge tutulmuş ise M1a, iki veya daha çok bölge tutulmuş ise M1b olarak sınıflandırılır. Eğer peritoneal tutulum mevcut ise diğer organ tutulumları olmasa bile M1c olarak değerlendirilir (Tablo 3.3).

Uzak metastaz (M)	
M kategorisi	M kriterleri
M0	Uzak bölgelerde veya organlarda tümör kanıtı yoktur
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa metastaz veya peritoneal metastazı tanımlar
M1a	Periton metastazı olmadan 1 bölgeye veya organa metastaz
M1b	Periton metastazı olmadan 2 veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz
M1c	Tek başına veya diğer organlar ile beraber peritoneal yüzeye metastaz

Tablo 3.3: Uzak organ metastazı (M)

TNM Evrelemesi

TNM Evrelemesi			
T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
T1-4	N1-2	M1a	IVA
T1-4	N1-2	M1b	IVB
T1-4	N1-2	M1c	IVC

Tablo 3.4: KRK'da TNM Evrelemesi

2.9. Tümör metastaz ve yayılımı

Erken evre (evre1-2) KKK'lı hastalarda 5 yıllık sağ kalım %90'larda iken, bölgesel lenf nodu tutulumu olan (evre3) hastalarda %65 civarına, uzak organ metastazı olanlarda (evre 4) ise %10'un altına düşmektedir(38). Bu nedenle uzak metastazın varlığı hastalık seyri için belirleyici bir faktördür. Metastaz lenfatik ve hematojen yayılımın yanı sıra komşuluk ve transperitoneal yolla da olabilir. Metastatik sürecin, kanser hücrelerinin primer tümörden lenfatik veya hematojen yolla yayılması ile geliştiği düşünülmektedir. Bölgesel lenf nodu tutulumu tümör progresyonunun önemli bir göstergesi olsa da yapılan çalışmalarda uzak organ metastazlarının nadiren lenfatik yolla geliştiği gösterilmiştir. Genellikle primer tümörden, tutulum olan lenf nodundan veya metastatik başka bir bölgeden tümör hücrelerinin hematojen yolla yayılımı ile uzak organ metastazı gelişmektedir(39).

Metastazın hücresel sürecinin belirli aşamalar ile geliştiği düşünülmektedir. İlk olarak primer tümöral kitleden kanser hücreleri ayrılır, ardından kendisini çevreleyen dokuyu istila eder, sonrasında dokuyu besleyen vasküler yapıyı geçerek dolaşıma katılır. Dolaşımdaki tümör hücreleri hedef organa ulaştığında yeniden ekstreaze olur, doku içerisinde çoğalır ve anjiogenezi başlatarak beslenmesini ve çoğalmasını destekler(40).

Kolon kanseri metastaz bölgelerinin organa özgüllüğü, vasküler sistemin mimarisine ve tümör hücresi ile hedef organdaki spesifik mikro çevre arasındaki etkileşime bağlıdır(41). En yaygın metastaz bölgeleri; bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğer ve peritondur. Kemikler, santral sinir sistemi, uterus ve testisler ise çok nadir gözlenen metastaz bölgeleridir.

Gastrointestinal sistemde bağırsakların venöz drenajı ilk olarak portal sistem yolu ile karaciğere ulaşır. Tümör hücrelerinin hematojen yayılım yolu düşünüldüğünde karşılaştıkları ilk organ da karaciğer olmaktadır. Bu sebeple KKK'da karaciğer sık görülen bir metastaz alanıdır. Yapılan çalışmalarda, KKK teşhisi konan hastaların yaklaşık %25-30'unda, hastalık seyri sırasında karaciğer metastazları geliştiği gösterilmiştir(4, 5). Hastalığın karaciğere metastatik olması, diğer metastaz alanları gibi evre 4 hastalığa sebep olmakta ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir.

2.10. Prognoz

KKK'da prognozun en önemli belirteci hastalığın tanı anındaki evresidir. Patolojik evrenin artması ile sağkalım sürelerinin azaldığı birçok araştırma ile ortaya koyulmuştur.

KKK'da evre en önemli prognoz belirteci olmasına rağmen, prognozu belirlemede daha birçok farklı etken bulunmaktadır. Bunların bir kısmı olarak; ektramural tümör birikintilerinin varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, operasyon öncesi serum karsinoembriyjenik antijen (CEA) seviyesi, RAS ve BRAF mutasyon durumu, inflamatuvar belirteçler sayılabilir.

Preoperatif CEA düzeyi: CEA embriyonik veya fetal dokularda bulunan bir protein olup doğumdan sonra serum düzeyi neredeyse sıfırlanır. Sadece kolonda bir miktar bulunabilir. Bu nedenle özellikle gastrointestinal sistemin protein üreten tümörlerinde serumdaki düzeyi artabilmektedir. Yapılan çalışmalarda operasyon öncesi serum CEA değerinin prognozu belirlemede önemli bir faktör olduğu ortaya koyulmuştur. Tümörün evresinden bağımsız olarak yüksek serum CEA düzeyinin sağkalıma olumsuz etkisi mevcuttur(42-44).

Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9): Bazı kanser türlerinde serum seviyesi yükselebilen müsinöz bir proteindir. Mide, pankreas, safra kesesi, ampulla vater kanserlerinde yüksekliği görülebilir. Tedavi yanıtını değerlendirmede, remisyon takibinde kullanılmaktadır.

RAS ve BRAF mutasyon durumu: KRK patogenezi birçok genetik ve epigenetik modifikasyonu içermektedir. Bu modifikasyonlar apoptozis, proliferasyon, angiogenezi düzenleyen yollar içerisinde bulunmaktadır.

KRAS mutasyonu çoğunlukla 12 veya 13. kodondan kaynaklanmaktadır ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(45-48). KRAS'a göre daha az çalışması olsa da NRAS mutasyonu da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(49). Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) sinyal yolağının aktivasyonunun, KRK gelişimine sebep olabileceği ortaya koyulmuş bir yoldur. RAS ve BRAF onkogenlerindeki mutasyonlar EGFR blokajı olsa bile yolağı yapısal olarak aktive ederler. Bu sebep ile KRAS ve NRAS mutasyonlarına sahip hastalar anti-EGFR tedavilerine yanıt vermemektedir.

BRAF mutasyonu ise sporadik KRK'ların yüzde 10'undan daha azında meydana gelir ve BRAF mutasyonu varlığı da kötü prognoz ile ilişkilidir(46, 47, 50, 51).

İnflamatuvar Belirteçler: Kanser prognozunun sadece tümörün özelliğine göre belirlenmediği, hasta ile ilişkili faktörlerin de önem arz ettiği kabul edilmektedir. Son zamanlarda özellikle hastanın immün yanıtı ve tümör mikroçevresindeki faktörlerin önemi ortaya koyulmuştur. Kansere bağlı gelişen inflamasyonun hastalık progresyonu ve sağkalımına etki ettiği çalışmalar ile gösterilmiştir(52, 53). Tümör gelişimi, ilerleme, invazyon ve metastaz gibi birçok aşamada inflamasyon rol oynar. Sitokin ve kemokinlerin salgılanması ile karakterize sistemik inflamasyon tümörün büyüme, angiogenezi ve metastaz riskini arttırmaktadır(54). İnflamasyonun gelişiminde rol alan birçok hücre olup, bunlardan en önemlileri nötrofil ve lenfositlerdir. Aktive edilmiş nötrofiller hücre

dışı ortama proteinazlar salgılayarak tümörün yayılımı ve metastaz potansiyelini arttırır(55). Lenfositler ise sitotoksik hücre ölümünü indükleyip, tümör proliferasyonu ve göçünü önleyerek tümöre karşı savunmada rol alır.

Tümöre karşı gelişen sistemik inflamasyon bazı belirteçler ile ortaya konulabilmektedir. Kronik inflamatuvar süreç nötrofil sayısında artışa, lenfosit sayısında da bir miktar düşüşe sebep olmaktadır. Buradan yola çıkarak nötrofil lenfosit oranı (NLR), lenfosit monosit oranı (LMR) kronik inflamasyonun belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yine kronik inflamasyonu gösteren c-reaktif proteini (CRP), albümin gibi akut faz reaktanları da bulunmaktadır. Bu belirteçler aynı zamanda tümöre karşı gelişen sistemik inflamasyonu gösterdiğinden KRK'nın prognozunu belirlemede kullanılabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda inflamasyonu ve prognozu belirlemede kan hücreleri oranlarından en sık NLR kullanılmaktadır. Birçok çalışmada KRK için de bağımsız bir prognoztik faktör olduğu ortaya koyulmuştur(56, 57). Akut faz reaktanlarından CRP'nin yüksek ve Albuminin düşük olması evreden bağımsız olarak KRK için sağkalıma olumsuz etki etmektedir(58).

2.11. KRK'nın Tedavisi

KRK tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Hastalık evresi tedavi planlamasında en önemli faktördür. Hastalık gidişatında prediktif ve prognoztik etkisi olan faktörler de göz önüne alınarak risk sınıflaması yapılmalıdır. Evre tedavide en önemli belirleyici olsa da hastanın yaşı, mevcut komorbiteleri, performans skoru da tedavi planı için belirleyicidir.

2.11.1. Lokal KRK Tedavisi

KRK'lar genellikle poliplerden kaynaklanan adenokarsinomlardır. Bazı erken evre hastalıkta sadece endoskopik rezeksiyon yeterli olmaktadır. Lokalize kolon kanserinin tek küratif tedavi seçeneği lezyonun cerrahi rezeksiyonudur. Cerrahide amaç, primer tümörün, majör vasküler yapıları ve lenfatik drenaj alanının tamamının çıkarılmasıdır(59). Operasyon sırasında en az on iki lenf nodunun çıkarılması tavsiye edilir(59). Çıkarılan lenf nodu 12'den az ise evre 2 hastalıkta yüksek risk olarak değerlendirilir ve bu hastalara adjuvan kemoterapi önerilmektedir(60).

2.11.2. Evre 3 KRK Tedavisi

Yüksek rekürrens riski nedeniyle evre 3 hastalıkta cerrahi rezeksiyonu takiben adjuvan tedavi uygulanmaktadır. Bu hastalara özellikle okzaliptatin bazlı adjuvan kemoterapi protokolleri önerilmektedir(61). Okzaliptatinin, 5-FU ve Lökovorine eklenmesi ile FOLFOX rejimi veya kapasitabine eklenmesi ile XELOX rejimi adjuvan tedavide kullanılan rejimlerdir. Adjuvan kemoterapi verilmiş evre 3 hastalığa sahip hastalarda rekürrens riskinin yaklaşık %30, mortalitenin ise %22-32 oranında azaldığı gösterilmiştir(62).

2.11.3. Metastatik Hastalığın Tedavisi

KRK'lı hastaların neredeyse yarısında, tanı anında veya hastalık seyri sırasında metastatik hastalık gelişmektedir. Metastaz yerleri daha sıklıkla bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğer ve periton olmaktadır. Kemikler, santral sinir sistemi, uterus ve testisler ise çok nadir gözlünen metastaz bölgeleridir. Başlangıç tedavisi gelişmiş olan komplikasyonlara, hastanın semptomlarına, primer tümörün ve metastatik lezyonların rezeke edilebilir olup olmamasına, tümöral mutasyon durumuna göre değişmektedir.

Metastatik hastalığın tedavisinin esasını sistemik tedaviler oluşturmaktadır. Rezeksiyon şansı olmayan KRK'lı hastalarda, sadece destekleyici tedavi ile takipte sağkalım süreleri ortalama 6 ay iken, sistemik tedavi uygulanan hastalarda bu süre neredeyse 3 yıla kadar uzamaktadır(63-65). Başlangıç tedavilerinde genellikle 5-FU içerikli protokoller kullanılmaktadır. 5-FU ve lökovorin tedavisine okzaliplatin eklenmesi ile FOLFOX protokolü, irinotekan eklenmesi ile FOLFİRİ protokolü tedavi seçenekleri içerisinde sık tercih edilen tedavilerdir. Kemoterapi (KT) protokollerine ek olarak güncel yaklaşımlarda monoklonal antikorlar da tedaviye eklenmektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedef alan setüksimab ve panitimumab KT ile birlikte progresyonsuz sağkalım sürelerini iyileştirmek için kullanılan ajanlardır. Bu ajanların Ras mutasyonu pozitif hastalarda etkilerinin sınırlı olması nedeniyle Ras mutasyonu negatif olan hastalarda tercih edilmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) hedef alan monoklonal antikor olan bevasizumab da progresyonsuz sağkalıma katkısından dolayı KT protokollerine eklenmektedir. Hücre büyüme sinyallerine aracılık eden HER-2 özellikle RAS/BRAF mutant olmayan KRK'da aşırı eksprese olabilir. HER-2 aşırı ekspresyonuna sahip tümörlerin tedavisinde transtuzumab artı lapatinib veya transtuzumab artı pertuzumab kullanılabilir. İmmünoterapi ajanları da tedavide kullanılabilir. Bunlardan programlı ölüm-1 reseptörü (PD-1) inhibitörü olan pembrolizumab microsatellite instability-high (MSI-H) metastatik KRK tedavisinde kullanılmaktadır.

Metastatik hastalıkta esas tedaviyi sistemik tedavi oluştursa da seçilmiş vakalarda primer tümör ile beraber metastazların çıkarımı yapılmaktadır. Bu vakalarda metastezektomiye takiben nüks ve ölüm riski belirgin olarak azalmaktadır(66).

Karaciğer Metastatik Hastalığın Tedavisi

Karaciğer metastazları KRK'da sık görülen ve önemli bir klinik problemdir. Hastaların bir kısmı izole karaciğer metastazı ile prezente olurken, bir kısmının eş zamanlı ekstrahepatik tutulumu da olmaktadır. İzole karaciğer tutulumu olan hastalarda sistemik tedavilere alternatif veya kombine olarak bölgesel tedavi seçenekleri de mevcuttur.

Kolorektal kanser karaciğer metastazı için bölgesel tedavi seçenekleri; cerrahi rezeksiyon, radyoembolizasyon, kemoembolizasyon, termal ablasyon, hepatik intra-arteriyel kemoterapi, sterotaktik radyoterapi tedavilerini içermektedir. Bölgesel tedavi seçeneklerinin bir kısmı bazı hastalarda cerrahi ile benzer faydalar sağlasa da cerrahi uzun vadeli nüksüz sağkalım ile ilişkilendirilmesi nedeniyle altın standart tedavi olmaya devam etmektedir(67).

Rezeke edilebilir karaciğer metastazı olan KRK'lı hastalarda, hem primer hem de metastatik alanın küratif cerrahisinin hasta sağ kalımına faydalı olduğu gösterilmiştir(68, 69). Sadece karaciğer metastazı olan ve metastazektomi uygulanan hastalarda cerrahi sonrası beş yıllık sağ kalım oranları ortalama yüzde 40 tespit edilmiş, cerrahi sebepler ile ölüm oranları ise yüzde 5'in altında bulunmuştur (70-72). Sadece sistemik kemoterapi alan metastatik KRK'lı hastaların sağ kalım oranları değerlendirildiğinde, cerrahi rezeksiyon uygulanmış hastalara göre daha düşük oranlarda sağkalım oranları olduğu tespit edilmiştir(73).

Aynı lobda en fazla 3 lezyonu olan, en az 1 cm cerrahi sınır elde edilen ve portal lenf nodu metastazı olmayan hastalara karaciğer metastazektomisi uygulanmaktayken, günümüzde uygun hasta seçimi, cerrahi tekniklerdeki ve sistemik tedavilerdeki gelişmeler sayesinde daha sık uygulanmaktadır. Hasta seçimi hastaya bağlı, tümöre bağlı ve anatomik faktörler gibi etkenler göz önünde bulundurularak yapılmaktadır.

Hastanın primer hastalığına ek mevcut komorbiditeleri, yaşı, performans skoru gibi faktörler hastaya bağlı faktörleri oluşturmaktadır.

Tümöre bağlı faktörler için hastaları nüks riskine göre sınıflayan 4 ayrı klinik risk skorlama sistemi kullanılmaktadır(74-77). Bu klinik skorlama sistemlerinin bileşenleri tablo 4'te özetlenmiştir. Yüksek riskli hastalara rezeksiyon öncesi ilk olarak sistemik KT verilebilir, bu süreçte progresif ekstrahepatik ilerleme gelişen hastalar böylelikle gereksiz bir cerrahi prosedür ve risklerinden kurtulmaktadır. Ancak, bir çalışmada klinik skorlama sistemlerinin 5 yıldan daha uzun sağkalım tahminleri için yetersiz kaldığı gösterilmiştir(78).

Anatomik faktörler değerlendirilirken daha önceleri lezyon sayısı, tümör boyutu ve cerrahi sınırlarına dayalı değerlendirilme yapılırken, güncel yaklaşımlarda rezeksiyon sonrası kalan karaciğer dokusunun yeterliliği ile değerlendirme yapılır(79, 80).

	Kriterler (her risk faktörü için 1 puan verilir)	Risk grupları
Fong ve arkadaşları(81)	Hastalıksız süre <12 ay Metastaz sayısı >1 Ameliyat öncesi CEA seviyesi >200 ng/mL En büyük karaciğer metastazı >5 cm Lenf nodu pozitif primer tümör	Düşük: 0-2 puan Yüksek: 3-5 puan
Nordlinger ve arkadaşları(75)	yaş >60 Primer tümörün serozal invazyonu (>T3) Lenf nodu pozitif primer tümör Hastalıksız süre <24 ay Karaciğer metastazlarının sayısı >3 En büyük karaciğer metastazı >5 cm	Düşük: 0-2 puan Orta: 3-4 puan Yüksek: 5-6 puan
Nagaşima ve arkadaşları(82)	Primer tümörün serozal invazyonu (>T3) Lenf nodu pozitif primer tümör Karaciğer metastazlarının sayısı ≥ 2 En büyük karaciğer metastazı >5 cm Rezektabl ekstrahepatik metastazlar	Düşük: 0-1 puan Orta: 2-3 puan Yüksek: ≥ 4 puan
Konopke ve arkadaşları(77)	Karaciğer metastazlarının sayısı ≥ 4 CEA ≥ 200 ng/mL Senkronize karaciğer metastazları	Düşük: 0 puan Orta: 1 puan Yüksek: ≥ 2 puan

Tablo 4: Karaciğer metastatik KRK'lı hastalar için geliştirilen klinik skorelama sistemleri

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuru yapmış olan karaciğer metastazektomisi yapılmış kolorektal kanserli 57 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 02.09.2021 tarih 70904504/570 sayılı etik kurul onayı alındı (Ek 1).

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine Ocak 2006 ile Temmuz 2021 tarihleri arasında başvuru yapmış olan, 18 yaş ve üzerinde olan, hastalığın herhangi bir aşamasında karaciğer metastazı gelişmiş ve ardından karaciğer metastazektomisi yapılmış KRK'lı hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, tanı tarihleri, tanı anındaki tümör lokalizasyonu, tanı anındaki evresi, RAS mutasyon durumu, metastaz tarihi, metastazektomi tarihi, nüks ve progresyon tarihi, ölüm veya son klinik değerlendirme tarihi, cerrahi öncesindeki CEA, CA19-9, CRP, NLR, LMR değerleri ve son klinik durumları hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Cerrahi öncesi değerlerine ulaşamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemimizden elde edilen bilgiler ile hasta grubumuzun genel sağ kalım (Overall Survival - OS) ve progresyonsuz sağ kalımları (Progression Free Survival - PFS) hesaplandı. Hastaların metastazektomi tarihinden, son takip süresine veya ölümüne kadar geçen süre genel sağ kalım olarak tanımlanırken, metastazektomi tarihinden, progresyona kadar geçen süre de progresyonsuz sağ kalım olarak tanımlandı. Toplanan prediktif değerler için ROC analizi sayesinde kesim noktaları (cut-off) hesaplandı. Bu prediktif değerlerin OS ve PFS ile ilişkisi değerlendirildi.

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile gösterilmiş ve Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exacti test ile analiz edilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ve dağılmayanlar medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. İki bağımsız grubun sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, parametrik karşılaştırılmasında Independent t-testi kullanılmıştır. Mortalitenin belirlenmesinde hastaları biyokimyasal parametrelere göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplanmıştır. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle oluşturulmuş ve gruplara göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları Log-Rank testi ile karşılaştırılmıştır. Genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde $p < 0,05$ çıkan değişkenler ile çok değişkenli model kurulmuştur. Elde edilen sonuçlar risk oranları (Hazard ratio (HR)) ve %95'lik güven aralığı ile sunulmuştur. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmış ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 57 hastanın yaş ortalaması $59,5 \pm 11,1$ yıl ve %70,2'si erkekti. 40 hastanın (%70,2) primer tanı bölgesi sol kolundu. 37 hasta (%59,6) tanı anında karaciğere metastatikti. 1 hasta (%1,8) tanı anında evre 1, 5 hasta (%8,9) evre 2, 10 hasta (%17,9) evre 3 ve 40 hasta (%71,4) evre 4'tü. Hastalardan 1 tanesinin tanı anındaki evresine ulaşamadı. Hastaların %36,2'sinde tanı anında RAS mutasyonu bulunmaktaydı. Hastaların tanı anındaki özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların tanı anındaki özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n:57)
Tanı anında yaş (yıl), ort $\pm$ SS	59,5 $\pm$ 11,1
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	17(29,8)
Erkek	40(70,2)
Primer tanı bölgesi, n (%)	
Sağ kolon	17(29,8)
Sol kolon	40(70,2)
Tanı Anında Karaciğere MTx varlığı, n (%)	37(64,9)
Primer evre, n (%)	
1	1(1,8)
2	5(8,9)
3	10(17,9)
4	40(71,4)
RAS mutant hasta, n (%)	17(36,2)

SS: standart sapma, ort: ortalama.

Hastaların metastazektomi anında yaş ortalaması 60,9±10,9 yıl ve medyan tanı anından metastazektomiye kadar geçen süre 0 (IQR: 0-16) aydı. Hastaların medyan CEA değeri 4,54 (IQR: 1,66-12,42), CA 19-9 değeri 19,51 (IQR: 6,93-36,43), CRP değeri 0,53 (IQR: 0,23-1,91), trombosit değeri 261000 (IQR: 212500-330000), NLR değeri 2,22 (IQR: 1,56-3,22) ve LMR değeri 3,43 (IQR: 2,88-4,37) olarak hesaplandı. Hastaların metastazektomi öncesi yaş, metastazektomiye kadar geçen süre ve laboratuvar bulgularına ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların metastazektomi öncesi özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n:57)
Metastazektomi anında yaş (yıl), ort±SS	60,9±10,9
Metastazektomiye kadar geçen süre (ay), medyan (IQR)	0(0-16)
Metastazektomiye kadar geçen süre (ay), ort±SS	10,22±22,4
Laboratuvar bulguları	
CEA (n:37), medyan (IQR)	4,54(1,66-12,42)
CA19-9 (n:37), medyan (IQR)	19,51(6,93-36,43)
CRP (n:54), medyan (IQR)	0,53(0,23-1,91)
HB, ort±SS	12,06±1,86
WBC, medyan (IQR)	6560(5860-7615)
Trombosit, medyan (IQR)	261000(212500-330000)
Nötrofil, medyan (IQR)	3730(3030-5050)
Lenfosit, medyan (IQR)	1810(1420-2220)
Monosit, medyan (IQR)	510(390-650)
Nötrofil/lenfosit, medyan (IQR)	2,22(1,56-3,22)
Lenfosit/Monosit, medyan (IQR)	3,43(2,88-4,37)

SS: standart sapma, ort: ortalama, IQR: interquartile range.

6 hastanın (%10,5) metastazektomi sonrası cerrahi sınırı pozitif. 52 hasta (%91,2) metastazektomi sonrası KT aldı. 39 hastada (%68,4) nüks gelişirken 22 hasta (%38,6) vefat etti. Hastaların medyan toplam takip süresi 41 (IQR: 25-71) aydı. Metastazektomi sonrası hastaların durumlarına ilişkin bilgiler Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların metastazektomi sonrası durumları

Değişkenler	Tüm hastalar (n:57)
Cerrahi sınır pozitifliği, n (%)	6(10,5)
Metastazektomi sonrası KT, n (%)	52(91,2)
Nüks, n (%)	39(68,4)
Mortalite, n (%)	22(38,6)
Toplam takip süresi (ay), medyan (IQR)	41(25-71)

IQR: interquartile range.

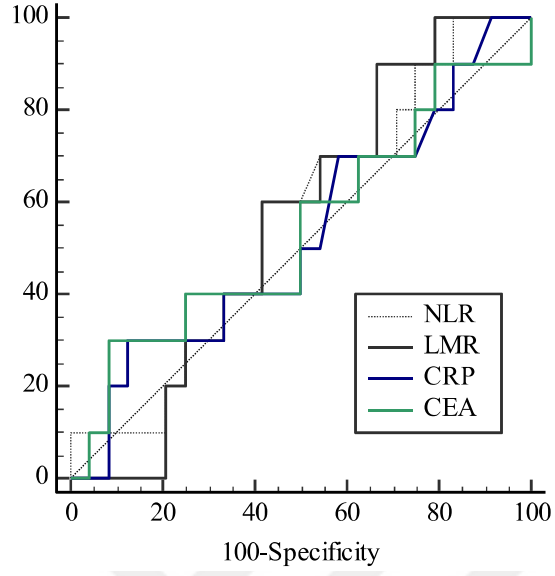
Hastalarda biyokimyasal parametrelerin mortaliteyi tahmininde ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmış ve Tablo 8’de elde edilen bulgular verilmiştir. NLR (AUC=0,541 [%95 GA: 0,402-0,676]; p=0,625; Şekil 1), LMR (AUC=0,570 [%95 GA: 0,429-0,703]; p=0,395; Şekil 2), CA 19-9 (AUC=0,565 [%95 GA: 0,392-0,727]; p=0,612), CEA (AUC=0,552 [%95 GA: 0,380-0,715]; p=0,660; Şekil 3) ve trombosit (AUC=0,563 [%95 GA: 0,424-0,695]; p=0,444) mortaliteyi belirlemede ayırt edici faktör olarak belirlenmedi. CRP için hesaplanan AUC değerinin kabul edilebilir düzeyde olduğu görülürken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (AUC=0,648 [%95 GA: 0,506-0,773]; p=0,058; Şekil 4). NLR, LMR, CA 19-9, CEA, CRP ve trombosit için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değerleri sırasıyla; >3,19 (Duyarlılık: %33,33 ve Seçicilik: %79,41), ≤2,51 (Duyarlılık: %33,33 ve Seçicilik: %85,29), >19,71 (Duyarlılık:

%70 ve Seçicilik: %62,96), >23,25 (Duyarlılık: %30 ve Seçicilik: %92,59), >1,4 (Duyarlılık: %47,62 ve Seçicilik: 81,82) ve >289000 (Duyarlılık: 47,62 ve Seçicilik: %74,29) olarak hesaplandı.

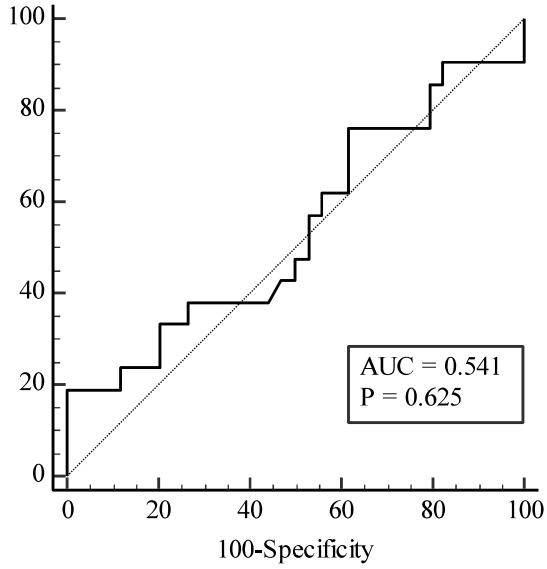
Tablo 8. Biyokimyasal parametrelerin mortaliteyi tahmin performansı

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
NLR	0,541(0,402-0,676)	0,625	>3,19	33,33	79,41
LMR	0,570(0,429-0,703)	0,395	≤2,51	33,33	85,29
CA19-9	0,565(0,392-0,727)	0,612	>19,71	70	62,96
CEA	0,552(0,380-0,715)	0,660	>23,25	30	92,59
CRP	0,648(0,506-0,773)	0,058	>1,4	47,62	81,82
Trombosit	0,563(0,424-0,695)	0,444	>289000	47,62	74,29

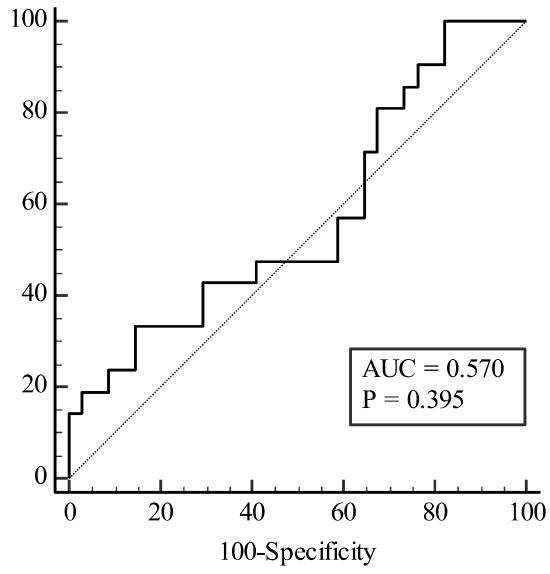
Şekil 1. Mortalitenin öngörülmesinde NLR, LMR, CRP ve CEA için ROC eğrisi



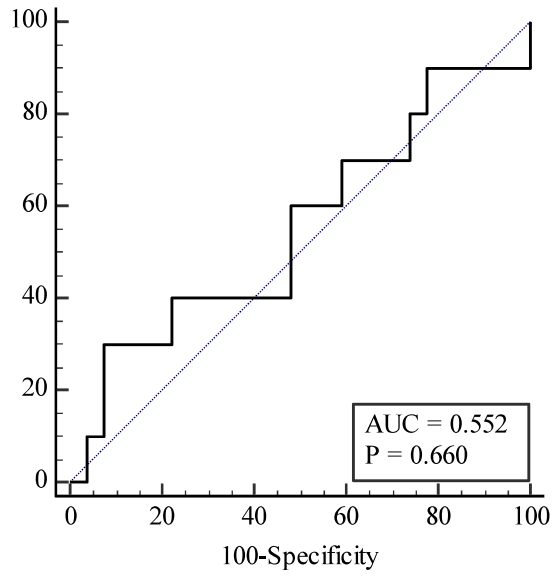
Şekil 2. Mortalitenin öngörülmesinde NLR için ROC eğrisi



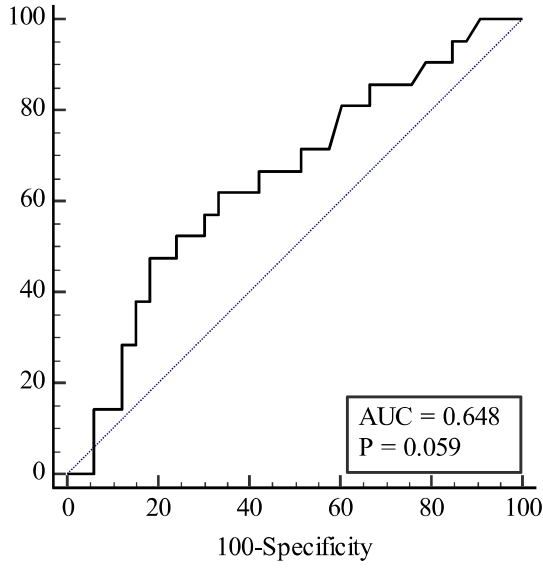
Şekil 3. Mortalitenin öngörülmesinde LMR için ROC eğrisi



Şekil 4. Mortalitenin öngörülmesinde CEA için ROC eğrisi



Şekil 5. Mortalitenin öngörülmesinde CRP için ROC eğrisi



Hastalar, ROC analizi sonucunda NLR için belirlenen optimal cut-off değerine göre $NLR > 3,19$ ve $NLR \leq 3,19$ olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun metastazektomi anında yaş ($p=0,888$), cinsiyet ($p=0,519$), primer tanı bölgesi ($p=0,999$), tanı anında karaciğere metastaz (MTx) varlığı ($p=0,677$), primer evreleri ($p=0,999$) ve RAS mutant hasta ($p=0,908$) açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. İki grubun CEA ($p=0,107$), CA 19-9 ($p=0,180$), CRP ($p=0,386$), HB ($p=0,605$) ve trombosit ($p=0,678$) değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı. $NLR > 3,19$ olan grupta WBC değerleri anlamlı daha yüksekti ($p=0,020$). Metastazektomiye kadar geçen süre iki grupta benzerdi ($p=0,560$). İki grubun metastazektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği ve KT alma oranları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,638$ ve $p=0,592$). Tablo 9’da NLR gruplarına göre hastaların genel özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. Hastaların NLR değerlerine göre genel özellikleri

Değişkenler	NLR≤3,19 (n:41)	NLR>3,19 (n:14)	p
Metastazektomi anında yaş (yıl)	61,34±11,09	60,86±10,74	0,888
Cinsiyet			
Kadın	11(26,8)	5(35,7)	0,519
Erkek	30(73,2)	9(64,3)	
Primer tanı bölgesi			
Sağ	13(31,7)	4(28,6)	0,999
Sol	28(68,3)	10(71,4)	
Tanı anında karaciğere MTx varlığı	26(63,4)	8(57,1)	0,677
Primer evre			
≤3	11(26,8)	4(30,8)	0,999
4	30(73,2)	9(69,2)	
RAS mutant hasta	12(37,5)	5(35,7)	0,908
CEA	4,4(1,51-8,7)	17,67(3-47,49)	0,107
CA19-9	18,31(4,48-35,47)	28,91(11,46-357,79)	0,180
CRP	0,5(0,21-1,91)	1,06(0,28-3,34)	0,386
HB	11,99±2,01	12,29±1,49	0,605
WBC	6330(5880-7130)	8420(6490-9770)	0,020
Trombosit	259000(213000-325000)	290000(183000-337000)	0,678
MTx kadar geçen süre(ay)	0(0-11)	0(0-19)	0,560
Cerrahi sınır pozitifliği	4(9,8)	2(14,3)	0,638
Metastazektomi sonrası KT	38(92,7)	12(85,7)	0,592

Bulgular ort±SS, medyan (IQR) veya n (%) ile verildi. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hastalar, ROC analizi sonucunda LMR için belirlenen optimal cut-off değerine göre $LMR \leq 2,51$ ve $LMR > 2,51$ olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun metastazektomi anında yaş ($p=0,967$), cinsiyet ($p=0,474$), primer tanı bölgesi ($p=0,482$), MTx varlığı ($p=0,750$), primer evresi ($p=0,488$) ve RAS mutant hasta ($p=0,737$) açısından anlamlı fark saptanmadı. İki grubun CEA ($p=0,094$), CA 19-9 ($p=0,159$), HB ($p=0,605$), WBC ($p=0,081$) ve trombosit ($p=0,403$) değerleri

istatistiksel olarak farklı bulunmadı. $LMR \leq 2,51$ olan grupta CRP değerlerinin anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,009$). İki grubun metastazektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği ve KT alma oranları açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,602$ ve $0,298$). Tablo 10’da LMR gruplarına göre hastaların genel özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 10. Hastaların LMR değerlerine göre genel özellikleri

Değişkenler	LMR>2,51 (n:43)	LMR≤2,51 (n:12)	p
Metastazektomi anında yaş (yıl)	61,19±11,1	61,33±10,68	0,967
Cinsiyet			
Kadın	14(32,6)	2(16,7)	0,474
Erkek	29(67,4)	10(83,3)	
Primer tanı			
Sağ	12(27,9)	5(41,7)	0,482
Sol	31(72,1)	7(58,3)	
Tanı anında karaciğere MTx varlığı	26(60,5)	8(66,7)	0,750
Primer evre			
≤3	13(30,2)	2(18,2)	0,488
4	30(69,8)	9(81,8)	
RAS mutant hasta	12(35,3)	5(41,7)	0,737
CEA	4,44(1,5-9,45)	17,67(4,22-23,25)	0,094
CA19-9	18,31(4,53-36,09)	39,67(15,26-583,88)	0,159
CRP	0,42(0,16-1,35)	1,89(0,85-3,49)	0,009
HB	12±1,91	12,32±1,83	0,605
WBC	6500(5840-7290)	7635(6290-10090)	0,081
Trombosit	255000(213000-325000)	308000(199500-368000)	0,403
MTx kadar geçen süre(ay)	0(0-24)	0(0-13)	0,859
Cerrahi sınır pozitifliği	4(9,3)	2(16,7)	0,602
Metastazektomi sonrası KT	40(93)	10(83,3)	0,298

Bulgular ort±SS, medyan (IQR) veya n (%) ile verildi. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Fisher’s Exact test.

Hastaların medyan genel sağkalım süresi 66 (%95GA: 42,259-89,741) aydı. Yaş ($p=0,929$), cinsiyet ($p=0,626$), primer tanı bölgesi ($p=0,596$), tanı anında MTx varlığı ($p=0,404$), RAS mutasyonu ($p=0,437$), cerrahi sınır pozitifliği ($p=0,759$) ve metastazektomi sonrası KT alma durumuna ($p=0,456$) göre hastaların genel sağkalım oranları açısından anlamlı fark gözlenmedi. Primer evre 4 olan hastaların genel sağkalım süresi evre ≤ 3 olanlara göre anlamlı daha düşük izlendi ($p=0,021$). NLR $>3,19$ ve trombosit >289000 olan hastalarda genel sağkalım süresinin daha düşük olduğu görülürken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,057$ ve $p=0,069$). LMR $\leq 2,51$ olan hastaların genel sağkalım süresi LMR $>2,51$ olanlara göre anlamlı daha düşük saptandı ($p=0,004$). CEA $>23,25$ ve CRP $>1,4$ olan hastaların genel sağkalım süreleri daha düşüktü ($p=0,002$ ve $p=0,024$). CA 19-9 $>19,71$ olan hastaların genel sağkalım süreleri daha düşük olup anlamlı bulunmadı ($p=0,127$). Ayrıca CEA, CA 19-9 ve trombosit referans değerlere göre gruplandırıldığında genel sağkalım süresi ile ilişkili bulunmadı ($p=0,890$; $p=0,511$; $p=0,765$). CRP referans değere göre gruplandırıldığında, CRP $>0,5$ olan hastalarda genel sağkalım süresinin daha düşük olduğu, fakat bu farkın anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,069$).

Hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süresi 15 (%95GA: 10,162-19,838) aydı. Yaş ($p=0,927$), cinsiyet ($p=0,500$), RAS mutasyonu ($p=0,799$), cerrahi sınır pozitifliği ($p=0,302$) ve metastazektomi sonrası KT alma durumu ($p=0,591$) ile hastaların progresyonsuz sağkalım oranları ilişkili bulunmadı. Primer tanı bölgesi sağ kolon hastaların progresyonsuz sağkalım sürelerinin primer tanı bölgesi sol kolon olanlara göre daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,023$). Tanı anında metastatik olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi anlamlı daha düşük izlendi ($p=0,009$). Primer evre 4 olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi evre ≤ 3 olanlara göre anlamlı daha düşük belirlendi ($p=0,002$). NLR, LMR ve trombosit progresyonsuz sağkalımla ilişki bulunmadı ($p=0,881$; $p=0,875$; $p=0,435$). CEA $>23,25$, CRP $>1,4$ ve CA 19-9 $>19,71$ olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,367$; $p=0,398$; $p=0,089$). CEA, CRP ve trombosit referans değerlere göre gruplandırıldığında progresyonsuz sağkalım süreleri istatistiksel

olarak benzer bulundu ($p=0,713$; $p=0,514$; $p=0,682$). CA 19-9 referans değere göre gruplandırıldığında, CA 19-9 >34 olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi anlamlı daha düşüktü ($p=0,031$). Hastaların genel özelliklerine göre progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri Tablo 11 ve 12’de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların metastazektomi ardından progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri

Değişkenler	Medyan OS (ay) (%95 GA)	p	Medyan PFS (ay) (%95 GA)	p
Genel	66(42,259-89,741)	-	15(10,162-19,838)	-
Yaş				
<65	66(44,408-87,592)	0,929	15(9,926-20,074)	0,927
≥65	57(29,886-84,114)		16(2,492-29,508)	
Cinsiyet				
Kadın	49(0-100,45)	0,626	10(7,883-12,117)	0,500
Erkek	66(NA)		16(11,913-20,087)	
Primer tanı bölgesi				
Sağ kolon	63(17,752-108,248)	0,596	10(5,966-14,034)	0,023
Sol kolon	80(36,494-123,506)		16(12,151-19,849)	
Tanı anında kc MTx				
Yok	80(NA)	0,404	25(0-54,508)	0,009
Var	57(39,042-74,958)		13(7,66-18,34)	
RAS mutasyonu				
Yok	49(18,567-79,433)	0,437	11(6,212-15,788)	0,799
Var	63(2,296-123,704)		9(1,738-16,262)	
Tanıdaki evre				
≤3	140,58(98,942-182,218)*	0,021	87(0-176,785)	0,002
4	61,344(44,521-78,168)*		13(7,296-18,704)	
Cerrahi sınır pozitif				
Yok	90,023(63,524-116,522)*	0,759	16(10,985-21,015)	0,302
Var	72,222(19,316-125,128)*		13(0-28,68)	
Metastazektomi sonrası KT				
Yok	57,75(40,352-75,148)*	0,456	11(6,706-15,294)	0,591
Var	89,179(63,64-114,718)*		16(11,872-20,128)	
NLR				
≤3,19	103,567(74,493-132,641)*	0,057	14(9,315-18,685)	0,881
>3,19	34,369(21,487-47,252)*		18(5,224-30,776)	
LMR				
>2,51	101,9(72,892-130,907)*	0,004	13(7,192-18,808)	0,875
≤2,51	28,756(14,932-42,58)*		16(5,97-26,03)	

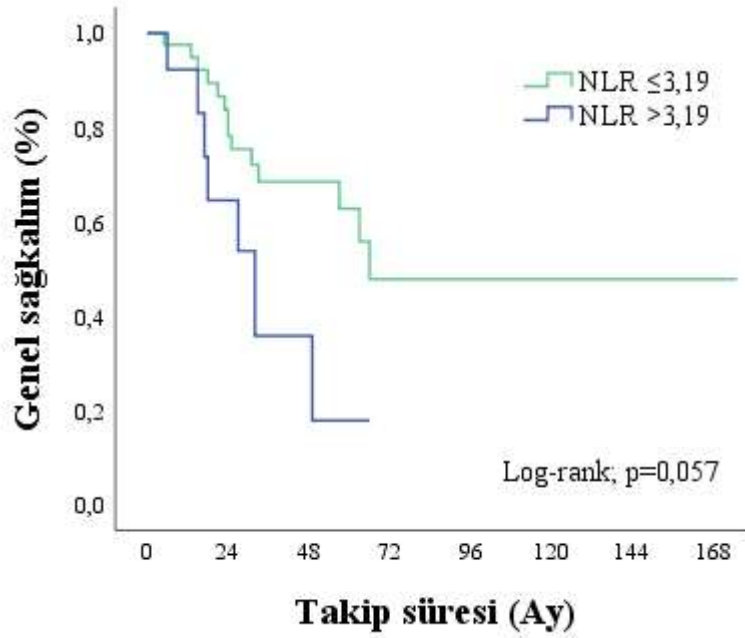
Tablo 12. Hastaların metastazektomi ardından progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri (devam)

Değişkenler	Medyan OS (ay) (%95 GA)	p	Medyan PFS (ay) (%95 GA)	p
CEA				
≤23,25	128,42(98,529-158,311)*	0,002	18(12,92-23,08)	0,367
>23,25	33(13,629-52,371)*		7(2,639-11,361)	
CEA				
<5	77,634(54,746-100,523)*	0,890	18(0,438-35,562)	0,713
>5	118,95(80,302-157,597)*		18(13,7-22,3)	
CA19-9				
≤19,71	148,666(121,379-175,953)*	0,127	20(0-51,605)	0,089
>19,71	78,994(44,912-113,075)*		18(7,778-28,222)	
CA19-9				
<34	125,66(92,027-159,293)*	0,511	20(6,185-33,815)	0,031
>34	90,255(46,675-133,835)*		9(0-22,888)	
CRP				
≤1,4	98,761(72,682-124,84)*	0,024	15(10,155-19,845)	0,398
>1,4	48,056(25,492-70,62)*		11(5,995-16,005)	
CRP				
<0,5	101,857(70,942-132,773)*	0,069	16(11,833-20,167)	0,514
>0,5	56,905(36,36-77,451)*		11(6,177-15,823)	
Trombosit				
≤289000	109,77(77,882-141,659)*	0,069	15(9,778-20,222)	0,435
>289000	56,342(32,696-79,987)*		20(2,013-37,987)	
Trombosit				
<450000	66(50,884-81,116)	0,765	16(11,88-20,12)	0,682
>450000	31(11,539-50,461)		9(0,18-17,82)	

NA: hesaplanamadı (not applicable). *Ortalama sağkalım süreleri verilmiştir.

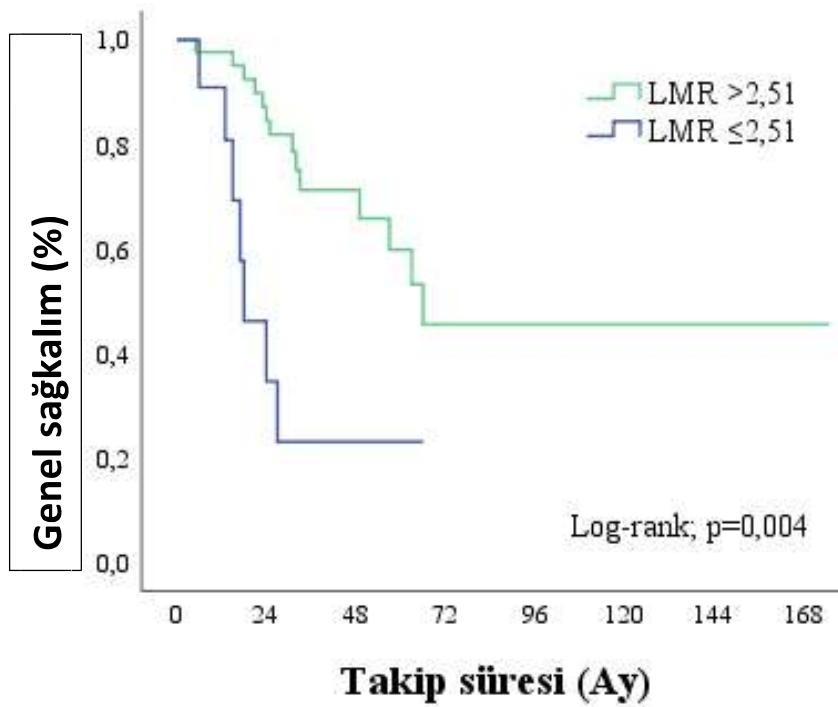
NLR $\leq 3,19$ olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %97,6, %68,6 ve %62,8'dir. NLR $>3,19$ olan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %92,3, 3 yıllık %35,9 ve 5 yıllık %17,9 olarak hesaplandı. NLR $>3,19$ olan hastaların genel sağkalım oranlarının daha düşük olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (Log-rank=3,632; p=0,057) (Şekil 6).

Şekil 6. NLR gruplarına göre genel sağkalım oranları



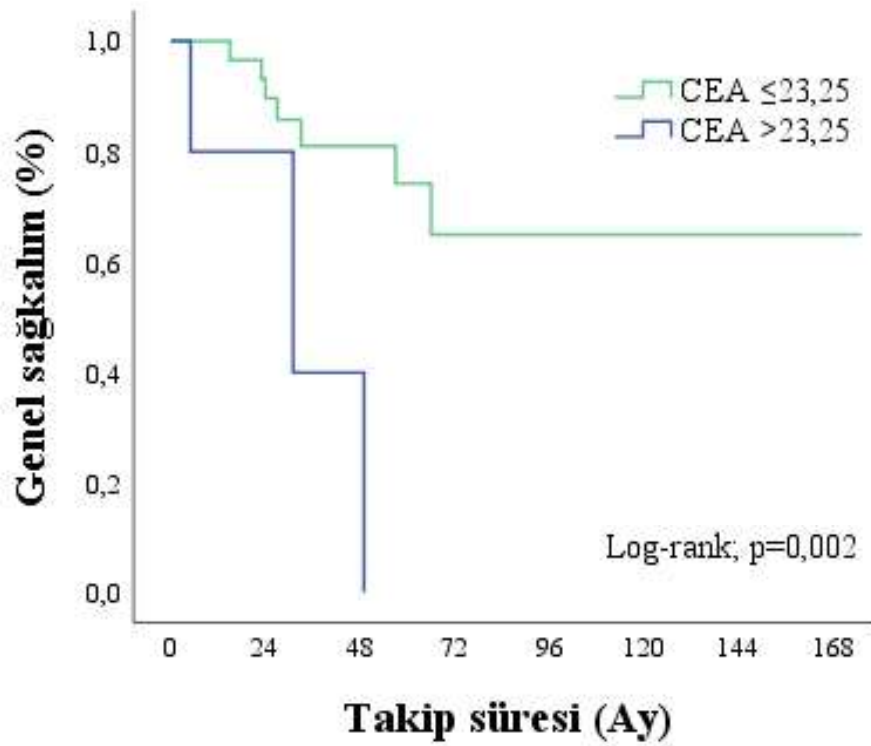
LMR >2,51 olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %97,7, %71,3 ve %59,8'dir. LMR ≤2,51 olan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %90,9, 3 ve 5 yıllık %23,1 olarak bulundu. LMR ≤2,51 olan hastaların genel sağkalım oranları anlamlı daha düşüktü (Log-rank=8,205; p=0,004) (Şekil 7).

Şekil 7. LMR gruplarına göre genel sağkalım oranları



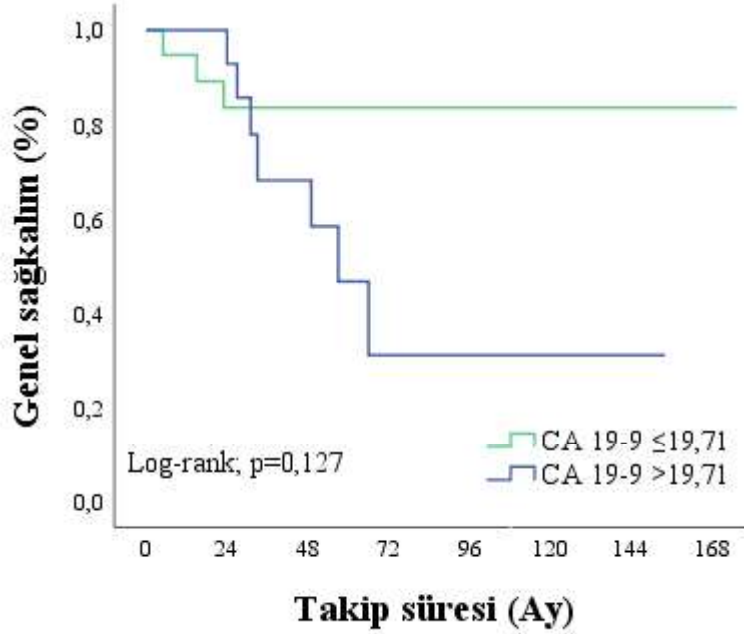
CEA $\leq 23,25$ olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %100, %81 ve %74,2'dir. CEA $>23,25$ olan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %80, 3 yıllık %40 ve 5 yıllık %0'dır. CEA $>23,25$ olan hastaların genel sağkalım oranları anlamlı daha düşüktü (Log-rank=9,671; p=0,002) (Şekil 8).

Şekil 8. CEA gruplarına göre genel sağkalım oranları



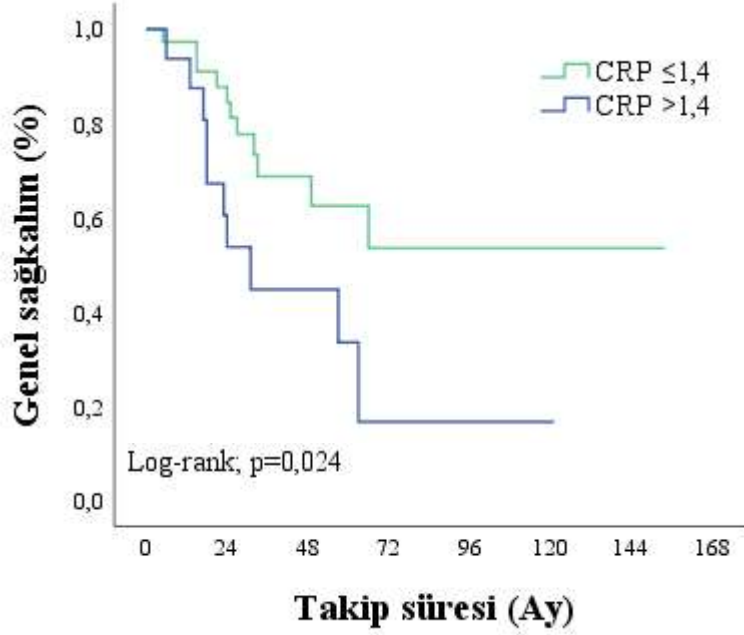
CA 19-9 $\leq 19,71$ olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %94,7, %83,6 ve %83,6'dır. CA 19-9 $>19,71$ olan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %100, 3 yıllık %68,2 ve 5 yıllık %46,8'dir. Hastaların CA 19-9 gruplarına göre genel sağkalım oranları anlamlı farklılık göstermemektedir (Log-rank=2,324; p=0,127) (Şekil 9).

Şekil 9. CA 19-9 gruplarına göre genel sağkalım oranları



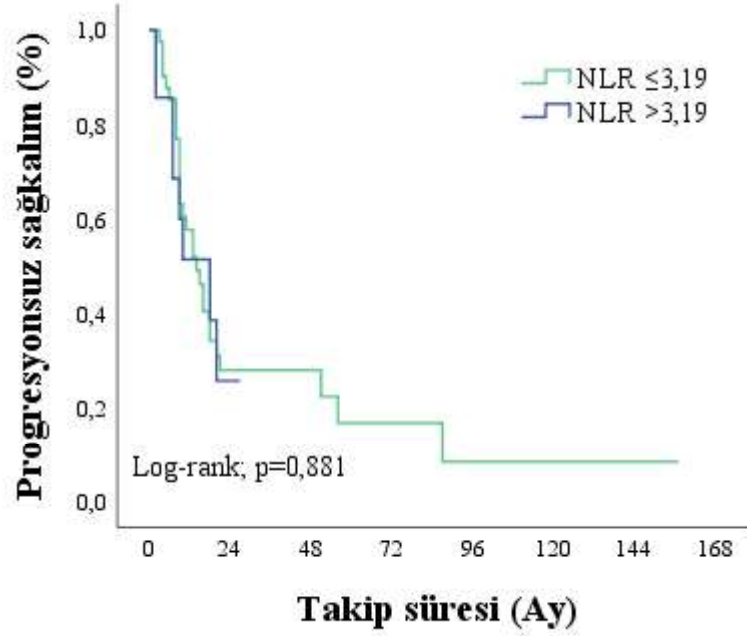
CRP $\leq 1,4$ olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %97,3, %68,8 ve %62,6'dır. CRP $>1,4$ olan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %93,8, 3 yıllık %44,9 ve 5 yıllık %33,7'dir. CRP $>1,4$ olan hastaların genel sağkalım oranlarının daha düşük olduğu saptandı (Log-rank=5,076; p=0,024) (Şekil10).

Şekil 10. CRP gruplarına göre genel sağkalım oranları



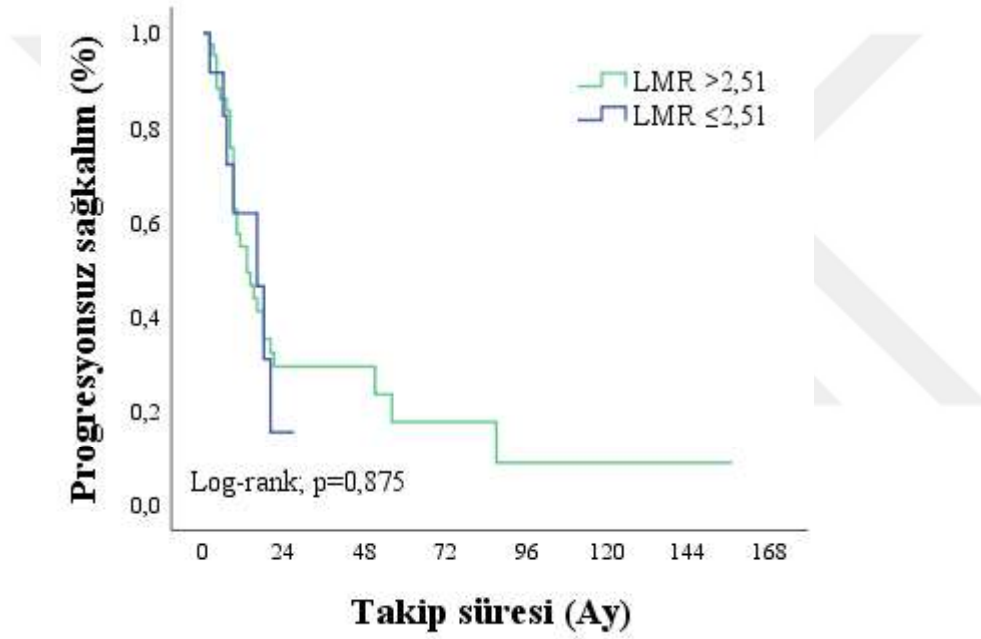
NLR $\leq 3,19$ olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %57,7, %28 ve %16,8'dir. NLR $>3,19$ olan hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %51,4, 3 ve 5 yıllık %25,7 olarak bulundu. NLR gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları bakımından anlamlı fark tespit edilmedi (Log-rank=0,022; p=0,881) (Şekil 11).

Şekil 11. NLR gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları



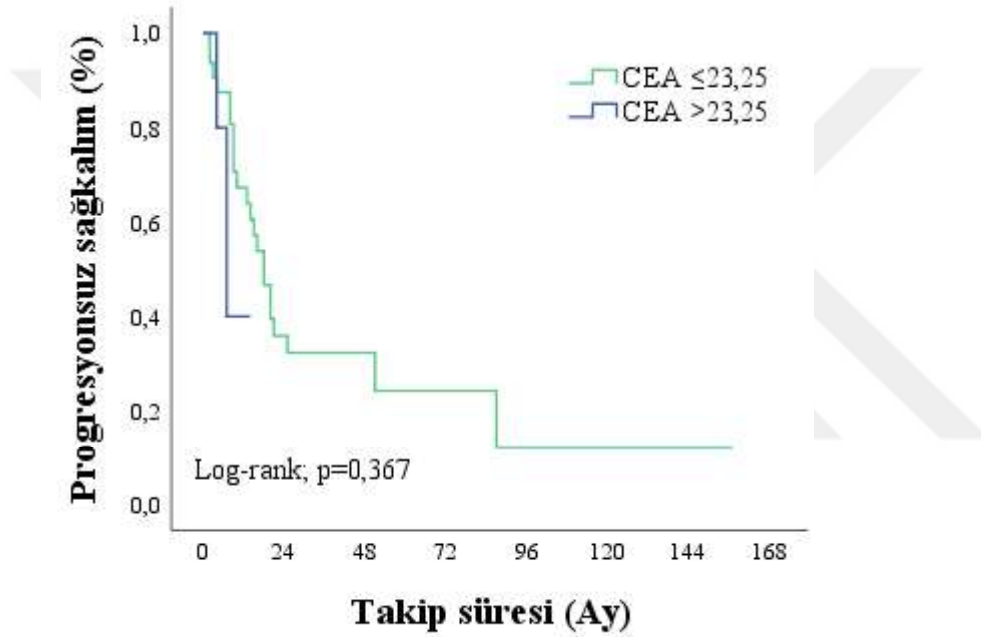
LMR >2,51 olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %54,8, %29,4 ve %17,6'dır. LMR $\leq$ 2,51 olan hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %61,9, 3 ve 5 yıllık %15,5'tir LMR gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları bakımından anlamlı fark bulunmadı (Log-rank=0,025; p=0,875) (Şekil 12).

Şekil 12. LMR gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları



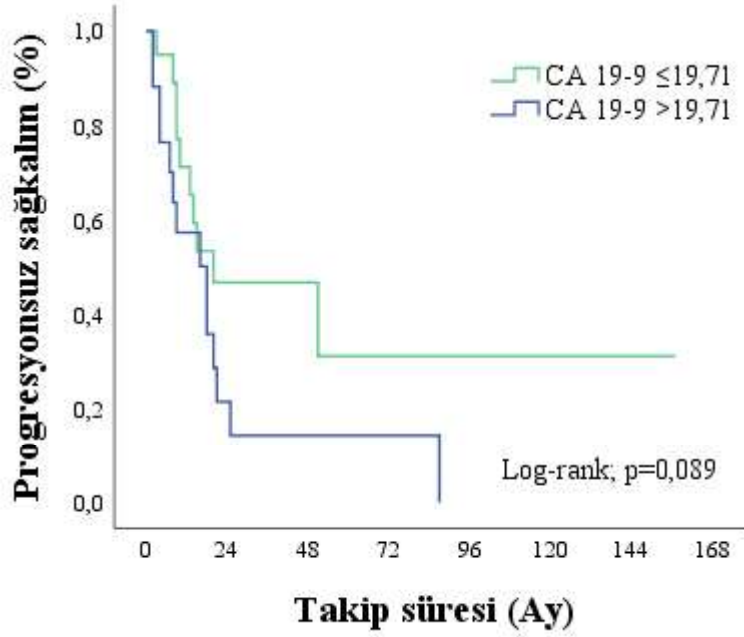
CEA $\leq 23,25$ olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %67,3, %32,3 ve %24,2'dir. CEA $>23,25$ olan hastaların 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %40'tır. CEA $>23,25$ olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları anlamlı daha düşüktü (Log-rank=0,812; p=0,367) (Şekil 13).

Şekil 13. CEA gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları



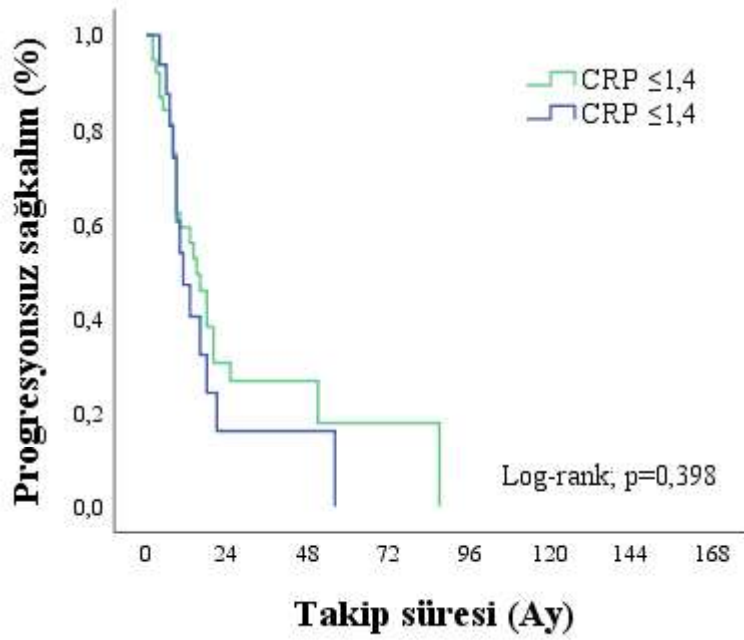
CA 19-9 $\leq 19,71$ olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %71,3, %46,8 ve %31,2'dir. CA 19-9 $>19,71$ olan hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %57,4, 3 ve 5 yıllık %14,3'tür. Hastaların CA 19-9 gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (Log-rank=2,901; p=0,089) (Şekil 14).

Şekil 14. CA 19-9 gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları



CRP $\leq 1,4$ olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %59,3, %26,8 ve %17,8'dir. CRP $>1,4$ olan hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %47,1, 3 yıllık %16,2 ve 5 yıllık %0'dır. CRP gruplarına göre hastaların progresyonsuz sağkalım oranları arasında anlamlı fark belirlenmedi (Log-rank=0,715; p=0,398) (Şekil 15).

Şekil 15. CRP gruplarına göre progresyonsuz sağkalım oranları



Hastalarda genel sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 13'te sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda primer evre, LMR, CEA ve CRP değişkenleri genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,05$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. CEA > 23,25 olmasının genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği görüldü (HR:4,945; %95 CI: 1,025-23,855; $p=0,047$).

Tablo 13. Hastaların genel sağkalımları ile ilişkili faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş ≥ 65	1,042(0,421-2,579)	0,929		
Erkek Cinsiyet	0,806(0,337-1,929)	0,628		
Primer tanı bölgesi				
Sağ kolon	1,274(0,517-3,137)	0,599		
Sol kolon	Referans	-		
Tanı anında MTx	1,459(0,597-3,568)	0,408		
RAS mutasyonu	0,691(0,27-1,769)	0,441		
Primer evre				
≤ 3	Referans	-	Referans	-
4	4,776(1,105-20,643)	0,036	1,275(0,232-7,024)	0,780
Cerrahi sınır pozitifliği	1,256(0,29-5,429)	0,761		
Metastazektomi sonrası KT	2,106(0,282-15,715)	0,468		
NLR > 3,19	2,375(0,946-5,962)	0,065		
LMR $\leq 2,51$	3,514(1,402-8,805)	0,007	0,668(0,075-5,966)	0,718
CEA > 23,25	7,191(1,692-30,566)	0,008	4,945(1,025-23,855)	0,047
CA19-9 > 19,71	2,753(0,709-10,691)	0,144		
CRP > 1,4	2,596(1,094-6,159)	0,030	1,769(0,39-8,026)	0,760
Trombosit > 289000	2,174(0,921-5,135)	0,077		

Hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi ile Tablo 14’te değerlendirilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda primer tanı bölgesi, tanı anında MTx varlığı ve primer evre değişkenlerinin progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu tespit edildi. Tek değişkenli analizler sonucunda $p<0,05$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Primer evresi 4 olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın daha düşük olduğu, fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlendi (HR:2,821; %95 CI: 0,954-8,34; $p=0,061$).

Tablo 14. Hastaların progresyonsuz sağkalımları ile ilişkili faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş ≥ 65	1,031(0,527-2,017)	0,929		
Erkek Cinsiyet	0,794(0,398-1,584)	0,513		
Primer tanı bölgesi				
Sağ kolon	2,069(1,071-3,999)	0,031	1,435(0,686-3,002)	0,338
Sol kolon	Referans	-	Referans	-
Tanı anında MTx	2,514(1,213-5,213)	0,013	1,208(0,47-3,106)	0,694
RAS mutasyonu	0,914(0,443-1,886)	0,807		
Primer evre				
≤ 3	Referans	-	Referans	-
4	3,624(1,469-8,940)	0,005	2,821(0,954-8,34)	0,061
Cerrahi sınır pozitifliği	1,706(0,595-4,893)	0,320		
Metastazektomi sonrası KT	1,37(0,419-4,484)	0,603		
NLR $>3,19$	1,06(0,48-2,344)	0,885		
LMR $\leq 2,51$	1,067(0,464-2,457)	0,878		
CEA $>23,25$	1,982(0,427-9,207)	0,383		
CA19-9 $>19,71$	1,985(0,877-4,493)	0,100		
CRP $>1,4$	1,327(0,674-2,611)	0,413		
Trombosit >289000	0,76(0,374-1,544)	0,448		

5.TARTIŞMA

Kolorektal kanserler yaygın ve ölümcül bir kanser türüdür. KKR'lı hastaların yaklaşık %35'i tanı anında metastatik olup metastatik olmayan evre 2-3 hastaların ise yaklaşık %50'sinde hastalık seyri sırasında metastaz gelişmektedir(83). Gastrointestinal sistemin venöz drenajı nedenli karaciğer en sık metastaz görülen bölgedir. Karaciğer metastatik hastalığın tedavisinde birçok yöntem bulunmaktadır. Bunlardan biri olan karaciğer metastazektomisi sağkalıma olumlu katkısı olan seçeneklerden bir tanesidir. Çalışmamızda da karaciğer metastazektomisi yapılmış KKR'lı hastaların sağ kalım sürelerini predikte eden faktörler değerlendirmeye alınmıştır. Birçoğu literatürde daha önceden KKR için prediktif değer olarak belirlenen faktörlerin, çalışmamız hasta grubu için de prediktif değere sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Bu açıdan çalışmamızda primer tanı bölgesi ve tanı anındaki evre PFS için; tanı anındaki evre, LMR düşüklüğü, CEA yüksekliği, CRP yüksekliği OS için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Elde edilen veriler genel literatür bilgisine benzer doğrultuydu.

Çalışmamızdaki hastaların tümü hastalık süreci içerisinde bir yerde karaciğer metastazı gelişmiş ve sonrasında karaciğerdeki lezyonlarına metastazektomi yapılmış hastalardı. Değerlendirmeye alınacak prediktif değerler seçilirken retrospektif olarak operasyon öncesi ulaşılabilir bir parametre olmasına ve daha önceki çalışmalarda KKR'da sağkalım ile ilişkisi değerlendirilmiş parametreler olmasına dikkat edilmiştir.

Kolorektal kanserde çeşitli tümör belirteçleri ve prognozitik belirteçler olmasına rağmen, serum CEA düzeyi en önemli ve güvenilir bağımsız prognostik faktör olarak gösterilmiştir(84). CEA aynı zamanda nükslerin ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde de kullanılmaktadır(85, 86). Serum CEA seviyesi için optimal eşik değeri tartışmalı olsa da genellikle eşik değer olarak 5 ng/ml kullanılmaktadır. Çalışmamızın yapıldığı merkezin laboratuvarı da aynı eşik değeri kullanmaktaydı. CEA seviyesinin belirli bir eşik değerden ise artışını anlamlı olması, hasta grubumuzun karaciğer metastazektomisi yapılmış özel bir hasta grubu oluşu nedeniyle ROC analizi ile hasta grubumuza özel cut-off değeri hesaplandı. CEA'nın hem laboratuvar eşik değeri, hem de hesapladığımız eşik değerine göre OS ve PFS üzerine etkisi değerlendirildi. Laboratuvar eşik değerine göre yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememesine karşın hesapladığımız yeni eşik değeri ile yapılan değerlendirmede CEA > 23.25 olan hastaların OS sürelerinin daha kısa olduğu ortaya koyulmuştur (P=0,002). Bu durum CEA seviyesinin laboratuvar eşik değerinden yüksek olmasından ziyade, artışının daha önemli olduğu ve eşik değerın hemen üzerindeki yüksekliklerin sağkalım sürelerinde olumsuz bir etkisinin olmayabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Choti ve ark.'nın 2002 yılında yaptığı 226 karaciğer metastazektomisi uygulanmış KRK'lı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada operasyon öncesi CEA yüksekliği daha düşük OS (P:0,003) ve daha düşük PFS (P:0,002) ile ilişkilendirilmiştir(87). Ayrıca aynı çalışmada CEA eşik değeri 100 kabul edilmiş ve çalışmamızda olduğu gibi laboratuvar eşik değerinden yüksek bir eşik değer seçilmiştir. 2011 yılında Thirunavukarasu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KRK'lı hastalarda yüksek CEA seviyesi artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (HR:1,60; %95 CI:1,46-1,76)(88). Aynı şekilde çalışmamızda da genel sağ kalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amaçlı tek değişkenli ve çok değişkenli COX Regresyon analizi yapıldı. Bu değerlendirmede CEA'nın >23,25 olmasının diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak OS için risk faktörü olduğu belirlenmiştir (HR:4,945; %95 CI:1,025-23,855; p=0,047).

Kansere bağılı gelişen inflamasyonun hastalık progresyonu ve sağkalımına etki ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur(52, 53). CRP sistemik inflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesidir. CRP inflamatuvar hastalıkların, enfektif hastalıkların belirlenmesi ve takibi amaçlı sık kullanılmaktadır. Çalışmada karaciğer metastatik KRK'lı hastaların değerlendirmesinde kullanılacağından merkezimizin belirlediği cut-off değerine ek olarak ROC analizi ile belirlediğimiz cut-off değerine göre de değerlendirme yapıldı. Elde edilen sonuçlarda laboratuvarımızın belirlediği cut-off'a göre crp yüksekliğinin OS ve PFS'ye etkisi anlamlı değildi. Fakat ROC analizi ile elde ettiğimiz cut-off değerine göre CRP >1.4 olan hastaların OS sürelerinin daha kısa olduğu gösterildi (P=0,024). Bu ilişki PFS için anlamlı bulunamamıştır. Genel sağ kalım için yapılan tek değişkenli COX regresyon analizinde de CRP >1.4 olması OS ile ilişkili bulunmuştur (H:2,596; %95 CI:1,094-6,159; P=0,030). Ancak yapılan çok değişkenli analizde CRP diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olarak anlamlı bulunmamıştır. Elde edilen sonuçlar literatürde KRK için tespit edilen sonuçlar ile benzer özelliklerdeydi. Hesaplanan yeni cut-off'a göre daha anlamlı sonuçlar elde edilmesinin nedeni; kansere bağılı artmış inflamasyonun kanser hastalarında normal topluma göre daha yüksek CRP düzeyleri görülebilmesine bağılı olabileceği düşünülmüştür. Bu durum genellikle enfektif sürecin belirlenmesi için kullanılan CRP eşik değerinin, KRK progresyonunu belirlemede daha yüksek düzeyde seçilmesi gerekebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Sistemik inflamasyonun göstergelerinden bir diğeri ise kan hücrelerinin oranlarıdır. Kronik inflamatuvar süreç nötrofil sayısında artışa, lenfosit sayısında da bir miktar düşüşe sebep olmaktadır. Buradan yola çıkarak NLR ve LMR kronik inflamasyonun belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Bu oranlar için hangi eşik değerlerin kullanılacağı literatürde farklılık göstermektedir. Eşik değer belirlenirken farklı yöntemler kullanılmıştır. En sık kullanılan yöntemler; ortanca değer kullanılması, ROC eğrisi analizi yapılması, literatürde yapılan eski çalışmalarda belirlenen eşik değerlerin kullanılması yöntemleridir. Çalışmamızda NLR ve LMR için ROC analizi yapılmış ve Younder indeksi ile optimal cut-off değerleri belirlenmiştir.

Literatürde araştırmalarda en sık kullanılan kan hücreleri oranı NLR'dir. 2017 yılında ileri evre inoperable kanser hastalarının değerlendirildiği çalışmalarla meta analizi yapılmıştır(89).Burada; 10.870 hastayı içeren 43 retrospektif çalışmanın meta-analizinde yüksek NLR değerinin sağkalım için risk faktörü olduğu istatistiksel olarak önemli derecede ortaya konulmuştur (HR:1,78; %95 CI:1,59-1,98; $P < 0,00001$). Literatürde metastatik kolon kanserine yönelik yapılan çalışmalar da mevcuttur. Wenzhuo He ve ark.'nın yaptığı 243 metastatik kolon kanserli hastaların incelendiği retrospektif çalışmada $NLR > 3$ olan hastaların OS 15,87 ay (2,53-70,47), $NLR \leq 3$ olan hastalarda OS 25,20 ay (4,07-86,97) olarak tespit edilmiş ($p < 0,001$); $NLR \leq 3$ olan hastalarda PFS 6,67 ay (0,47-58,03), $NLR > 3$ olan hastalarda PFS 3,13 ay (0,47-35,80) olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (90). Chua ve arkadaşlarının yaptığı 349 metastatik kolon kanserli hastaların incelendiği retrospektif çalışmada $NLR > 5$ olanlarda PFS 4.7 ay (4,1-5,3), $NLR \leq 5$ olanlarda PFS 8,0 ay (6,9-9,0) olarak tespit edilmiş; aynı zamanda OS da $NLR > 5$ olanlarda 10,0 ay (8,6-11,5), $NLR \leq 5$ olanlarda 18,3 ay (16,2-20,4) olarak tespit edilmiştir(91). Bu iki çalışmada kullanılan cut-off değerleri farklı olsa da her iki çalışmada da NLR yüksekliğinin hem OS'yi hem de PFS'yi kısalttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da cut-off değeri 3,19 olarak tespit edildikten sonra gruplandırıldığında $NLR > 3,19$ olanlarda OS 34,36 ay (21,48-47,25), $NLR \leq 3,19$ olanlarda OS 103,56 ay (74,49-132,64) olarak tespit edilmiştir. $NLR > 3,19$ olanlarda OS sürelerinin daha kısa olduğu görülmüş fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P = 0,057$). PFS için bakıldığında ise NLR ile PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($P=0,881$).

Sistemik inflamasyonun göstergelerinden olduğu düşünülen bir diğer kan hücresi oranı da lenfosit monosit oranıdır. NLR için sonuçlarını alıntıladığımız 2017 yılında ileri evre inoperable kanser hastalarında yapılan meta analizinde, LMR için 11 retrospektif çalışma değerlendirilmiş ve düşük LMR oranları ile OS arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (HR:1,84; %95 CI:1,64-2,07; $P < 0,00001$) (89). Çalışmamızda literatüre benzer olarak $LMR \leq 2,51$ olan hastaların OS sürelerinin

LMR > 2.51 olanlara göre daha kısa olduğu saptanmıştır (P = 0,004). Ayrıca OS için yapılan tek değişkenli Cox Regresyon analizinde de LMR OS ile ilişkili bulunmuştur (HR:3,51; %95 CI:1,40-8,80; P = 0,007).

Hastalık evresi prognozu belirleyen önemli bir faktör olup hastalık evresinin artması ile sağkalım sürelerinin azaldığı bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların tümü hastalığın bir döneminde metastatik hastalığa sahip hastalardan oluşmaktaydı. Fakat hastalar tanı anında farklı evrelere sahipti. Bu sebeple hastaların tanı anındaki evrelerinin prognoztik önemini belirleyebilmek adına sağ kalım süreleri değerlendirildi. Evre 3 ve daha düşük evreye sahip hastalarda sağ kalım sürelerinin evre 4 hastalara göre hem OS (p=0,021) hem de PFS'nin (p=0,002) daha uzun olduğu bulundu. Ayrıca hem OS hem de PFS için yapılan tek değişkenli analizde tanı anındaki evre risk faktörü olarak belirlenmiş (HR:4,776; %95 CI:1,105-20,643; P=0,0356) (HR:3,524; %95 CI:1,469-8,940; P=0,005), ancak çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmemiştir. Bu değerlendirme yapılırken evre 4 hastalık ve evre 3 veya daha düşük evreli hastalık olarak 2 gruba ayrıldı. Bu ayrımın nedeni her evre için yeterli hasta sayısına ulaşılamaması olmuştur.

Primer tümörün lokalizasyonu sağ kalım açısından prognostik bir göstergedir. Literatürde sağ kolon yerleşimli tümörler sol kolon yerleşimlilere göre daha kısa sağ kalım süreleri ile ilişkilendirilmiştir(92-94). 1.427.846 hastayı içeren 66 çalışmanın meta-analizinde, primer tümör yerleşimi sol kolon olan hastalar önemli ölçüde azalmış ölüm riski (P < 0.001) ile ilişkilendirilmiştir(94). Holch ve ark. tarafından yapılan 13 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizinde sağ kolon tümörlerinin sol kolon ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde kötü prognoz ile ilişkisi olduğu (P < 0,0001) ortaya koyulmuştur(93). Ahmed ve arkadaşlarının çalışmamızdakine benzer bir hasta grubu olan metastatik KRK'lı hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada 1974 hasta incelenmiştir. Sağ kolon yerleşimli tümörlerde

median OS 14 ay, sol kolon yerleşimli tümörlerde 20,5 ay olarak bulunmuştur ($p<0,001$)(95). Bu çalışma hasta sayısının fazla olması ve değerlendirilen hasta grubunun sadece metastatik hastalardan oluşuyor olması ile önemlidir. Çalışmamızda ise primer tanı bölgesi sağ kolon olan hastaların progresyonsuz sağ kalım sürelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir($p=0,023$). Ancak, genel sağkalım süreleri açısından sağ ve sol kolon tanıli hastaların arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($P=0,596$). Bu durumun çalışmamızdaki hasta sayısının az olması nedeni ortaya çıktığı düşünüldü. Hastaların progresyonsuz sağkalımını etkileyen risk faktörlerinin değerlendirildiği tek değişkenli analizde de primer sağ kolon lokalizasyonlu tümörlerin risk faktörü olduğu ortaya koyulmuş ($HR:2.069$; %95 CI:1,071-3,999; $p=0,031$), fakat çok değişkenli analizde bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan literatür taramasında birçok çalışmada RAS mutasyon varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.(47, 96, 97). 13 ülkeden 2721 hastayı içeren çok merkezli RASCAL çalışmasında, RAS mutasyonunun varlığında nüks ($p<0,001$) ve ölüm ($p=0,004$) riskini arttığı gösterilmiştir(97). Çalışmamızda RAS mutasyon varlığının OS ve PFS sürelerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmaya karaciğer metastazektomisi yapılmış metastatik KRK'lı hastalar alındığından hasta sayısı sınırlı kalmış ve bu sebeple RAS mutasyonunun etkisinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortaya koyulamadığı düşünülmektedir.

Çalışmada karaciğer metastazektomisi yapılmış metastatik kolorektal kanserli hastaların verileri değerlendirilmiş, sağkalımı predikte eden değerler belirlenmiş ve literatür ile karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmamızın kısıtlılıkları; metastazektomi yapılmamış bir kontrol grubunun olmaması, kesitsel olarak planlanması ve hasta sayısının az olması sayılabilir. Etik kurul izni ile yapılmış tek merkezli bir çalışma olması, merkezimize başvurmuş verisine ulaşılabilen tüm karaciğer metastazektomisi yapılmış KRK hastalarını içermesi, araştırılan parametrelerin daha önceden KRK için önemi belirlenmiş uygun parametreler olması ise çalışmamızın güçlü yönleridir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kolorektal kanser gastrointestinal sistemin en sık malign tümörüdür. Bağırsakların venöz drenajının portal sistem yolu ile olması nedeni en sık metastaz bölgesi de karaciğer olmaktadır. Karaciğer metastatik kolorektal kanserli hastalarda metastazektomi nüks ve ölüm riskini azaltan önemli bir tedavi seçeneğidir. Bu nedenle metastazektomiden fayda sağlayabilecek hastaların belirlenebilmesi, metastazektomi sonrası sağ kalımların tahmin edilebilmesi önemli hale gelmektedir. Biz de çalışmamızda karaciğer metastazektomisi yapılmış KRK'lı hastalarda sağ kalımı predikte edecek faktörleri araştırdık. Çalışmamızdan şu sonuçları elde ettik;

1-Primer tanı bölgesi sağ kolon olan hastalarda PFS sürelerinin daha kısa ve sağ kolon tümörlerinin PFS için bir risk faktörü olduğu tespit edildi.

2- Tanı anındaki hastalık evresin evre 4 olanların diğer evrelere oranla daha kısa OS ve PFS ile ilişkili oldu ve hem OS hem de PFS için evre 4 hastalığın bir risk faktörü olduğu belirlendi.

3-LMR ≤ 2.51 olanların daha kısa OS süreleri ile ilişkili olduğu ve OS için bir risk faktörü olduğu görüldü.

4-CEA $> 23,25$ olmasının kısalmış OS ile ilişkili olduğu ve CEA $>23,25$ olmasının genel sağkalımı predikte eden bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edildi.

5- Standart cut-off değerlerinin aksine belirlediğimiz cut-off değerine göre CRP > 1.4 olması daha kısa OS süreleri ile ilişkilendirilmiş ve CRP >1.4 oluşu OS için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki birçok çalışmayı destekler nitelikteydi. Literatürde KRK için belirlenmiş prediktif faktörlerin bir çoğunun çalışmamızdaki karaciğer metastazektomisi yapılmış KRK'lı hastalar için de prediktif faktörler olduğu belirlenmiştir. Bu konuda ileride yapılacak daha büyük popülasyonlu ve prospektif çalışmaların klinik uygulamada önemli yararları olabileceği görüşündeyiz.

7. ÖZET

Giriş: Kolorektal kanser (KRK) gastrointestinal sistemin (GİS) en sık malign tümörüdür. Hastaların önemli bir kısmında hastalık seyri sırasında karaciğer metastazı görülmektedir. Karaciğer metastazektomisi nüks ve ölüm riskini azaltan önemli bir tedavi seçeneğidir. Ancak metastazektomiden her hasta aynı oranda yarar sağlayamamaktadır. Bu nedenle metastazektomi sonrası sağ kalım sürelerini ön göreceğ bazı prediktif değ erlerin belirlenmesi önemlidir.

Amaç: Bu çalışmada karaciğer metastazektomisi yapılmış KRK'lı hastalarda prediktif değ erlerin belirlenmesi ve prediktif değ erlerin metastazektomi sonrası sağ kalım süreleri ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvurmuş, karaciğer metastazektomisi yapılmış 57 KRK'lı hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, onkolojik geç miş leri, operasyon öncesi potansiyel prediktif değ erleri hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Elde edilen veriler ile ilk olarak hastaların metastazektomi sonrası genel sağ kalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) süreleri hesaplandı. Ardından prediktif değ erler ile OS ve PFS arasındaki ilişki analiz edildi.

Bulgular: Analizler için verileri yeterli olan 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %70,2'si erkekti ve genel yaş ortalaması $59,5 \pm 11,1$ yıld ı. 40 hastanın (%70,2) primer tanı bölgesi sol kolundu. 37 hasta (%59,6) tanı anında karaciğ ere metastatikti. 39 hastada (%68,4) nüks gelişirken 22 hasta (%38,6) vefat etti. Hastaların medyan toplam takip süresi 41 (IQR: 25-71) aydı. Yapılan değ erlendirmede median genel sağ kalım süresi 66 ay (%95GA: 42,259-89,741), medyan progresyonsuz sağ kalım süresi 15 aydı (%95GA: 10,162-19,838).

Sonuç: Çalışmamızda evre 4 hastalık, $LMR \leq 2,51$, $CEA > 23,25$, $CRP > 1,4$ olması kısalmış OS süreleri ile ilişkili bulunmuş ($p=0,021$; $p=0,004$; $p=0,002$; $p=0,024$),

sağ kolon lokalizasyonlu tümör ve evre 4 hastalık ise kısalmış PFS süreleri ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,023$; $p=0,002$). Yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde ise sağ kolon lokalizasyonu ve evre 4 hastalık PFS için istatistiksel olarak anlamlı ilişkide tespit edilse de yapılan çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca OS için yapılan tek değişkenli analizde evre 4 hastalık, LMR $\leq 2,51$, CEA $> 23,25$, CRP $>1,4$ oluşu istatistiksel olarak anlamlı ilişkide tespit edilmiş, fakat yapılan çok değişkenli analizde sadece CEA $>23,25$ OS için diğer faktörlerden bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanser, karaciğer metastazı, karaciğer metastazektomi, sağkalım, prediktif faktörler

8.ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer is the most common malign tumour of gastrointestinal system. Liver metastases are seen in a significant part of the patients during the course of the disease. Liver metastasectomy is an important treatment option that reduces the risk of disease recurrence and death. However, not all patients benefit from metastasectomy at the same rate. Therefore, it is important to determine predictive values that will predict survival after metastasectomy.

Objective: In this study, it was aimed to determine the predictive values in patients with CRC who underwent liver metastasectomy and to determine the relationship between predictive values and survival time after metastasectomy.

Method: 57 patients with CRC who applied to Akdeniz University Hospital Medical Oncology Clinic and underwent liver metastasectomy were included in the study. Demographic characteristics, oncological histories, and potential predictive values of patients were obtained retrospectively from patient files and hospital information management system.

Firstly, the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) times of the patients after metastasectomy were calculated with the obtained data. The relationship between predictive values and OS and PFS was then analyzed.

Results: 57 patients with sufficient data for analysis were included in the study. 70.2% of the patients were male and the mean age was 59.5 ± 11.1 years. The primary diagnosis site of 40 patients (70.2%) was the left colon. 37 patients (59.6%) were metastatic to the liver at the time of diagnosis. Recurrence developed in 39 patients (68.4%) and 22 patients (38.6%) died. The median total follow-up period of the patients was 41 (IQR: 25-71) months. In the evaluation, the median overall survival time was 66 months (95%GA: 42.259-89.741), and the median progression-free survival was 15 months (95%GA: 10.162-19.838).

Conclusion: In our study, stage 4 disease, $\text{LMR} \leq 2.51$, $\text{CEA} > 23.25$, $\text{CRP} > 1.4$ were found to be associated with shortened OS times ($p=0.021$; $p=0.004$; $p=0.002$; $p=0.024$). Right colon localized tumor and stage 4 disease were associated with shortened PFS times ($p=0.023$; $p=0.002$). In the univariate Cox regression analysis, although a statistically significant relationship was found for right colon localization and stage 4 disease with PFS, it was not found significant in the multivariate analysis. In addition, in the univariate analysis performed for OS, stage 4 disease, $\text{LMR} \leq 2.51$, $\text{CEA} > 23.25$, $\text{CRP} > 1.4$ were found to be statistically significant, but in the multivariate analysis, only $\text{CEA} > 23.25$ was found to be an independent risk factor.

Key Words: Colorectal cancer, liver metastasis, liver metastasectomy, survival, predictive factors

9.KAYNAKLAR;

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021.
2. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*. 1971;49(4):509-38.
3. Gersten O, Wilmoth JR. The cancer transition in Japan since 1951. *Demographic Research*. 2002;7:271-306.
4. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:810.
5. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2):254-9.
6. International Agency for Research on Cancer2021 [Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&population_s=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D].
7. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group [Available from: <https://gco.iarc.fr/>].
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
9. Bray F, Stewart B, Wild C. World cancer report 2014. Transitions in human development and the global cancer burden: International Agency for Research on Cancer Lyon; 2014.
10. Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J Cancer*. 2016;139(11):2436-46.
11. International Agency for Research on Cancer. Turkey data. [Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&population_s=792&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=5&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_list=8,40,112,56,70,100,191,196,203,208,233,246,250,276,300,348,352,372,380,428,440,442,470,499,807,578,616,620,498,642,643,688,703,705,724,752,756,528,804,826&population_group_globocan_id=908].
12. Thorn M, Bergstrom R, Kressner U, Sparen P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control*. 1998;9(2):145-52.

13. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum*. 1983;26(10):658-60.
14. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer*. 1999;85(8):1670-6.
15. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8(6):630-4.
16. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029-43 e10.
17. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2061-8.
18. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Boer R, Wilschut J, Winawer SJ, et al. Individualizing colonoscopy screening by sex and race. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(1):96-108, e1-24.
19. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11):3223-6.
20. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E, Yasumoto K, Sata A, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med*. 2001;40(10):987-92.
21. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, et al. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res*. 1996;56(3):523-6.
22. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2765-78.
23. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):388-95.
24. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-72.
25. Slattery ML, Edwards SL, Boucher KM, Anderson K, Caan BJ. Lifestyle and colon cancer: an assessment of factors associated with risk. *Am J Epidemiol*. 1999;150(8):869-77.
26. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1599-600.
27. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1993;105(1):130-41.
28. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(2):160-9.
29. Berr F, Stellaard F, Pratschke E, Paumgartner G. Effects of cholecystectomy on the kinetics of primary and secondary bile acids. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1541-50.
30. Tocchi A, Basso L, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surg Today*. 1996;26(2):101-4.
31. van der Linden W, Katzenstein B, Nakayama F. The possible carcinogenic effect of cholecystectomy. No postoperative increase in the proportion of secondary bile acids. *Cancer*. 1983;52(7):1265-8.

32. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature*. 1997;386(6625):623-7.
33. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-502.
34. Balyasnikova S, Brown G. Optimal Imaging Strategies for Rectal Cancer Staging and Ongoing Management. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(6):32.
35. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5313-27.
36. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9(8):e103910.
37. Sajid KM, Parveen R, Durr e S, Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(12):595-9.
38. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(19):1420-5.
39. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(8):563-72.
40. Steeg PS. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med*. 2006;12(8):895-904.
41. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(6):453-8.
42. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg*. 1984;199(4):375-82.
43. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3087-93.
44. Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, Attwood K, Edge SB, Francescutti V. Effect of Incorporation of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Into AJCC Staging for Colon Cancer on 5-Year Survival. *JAMA Surg*. 2015;150(8):747-55.
45. 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).
46. Taieb J, Zaanani A, Le Malicot K, Julie C, Blons H, Mineur L, et al. Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):643-53.
47. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegeler 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.
48. Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, Robertson M, Leppert M, Slattery ML. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(11):1193-7.

49. Cercek A, Braghiroli MI, Chou JF, Hechtman JF, Kemeny N, Saltz L, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Colorectal Cancers Harboring NRAS Mutations. *Clin Cancer Res*. 2017;23(16):4753-60.
50. 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).
51. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):466-74.
52. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
53. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
54. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1177-88.
62. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, Haller DG, Gray R, Benedetti J, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4569-74.
63. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1032-44.
64. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998;352(9138):1413-8.

65. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2040-8.
66. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
67. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):493-508.
68. Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, Capanu M, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2016;113(5):477-84.
69. 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.
70. Nanji S, Cleary S, Ryan P, Guindi M, Selvarajah S, Al-Ali H, et al. Up-front hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in favorable long-term survival. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):295-304.
71. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. *Cancer*. 2009;115(4):752-9.
72. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2007;109(4):718-26.
73. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, Agarwal A, Overman M, Hoff PM, et al. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(3):178-82.
74. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
75. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*. 1996;77(7):1254-62.
76. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors. *World J Gastroenterol*. 2006;12(39):6305-9.
77. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, et al. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver Int*. 2009;29(1):89-102.
78. Roberts KJ, White A, Cockbain A, Hodson J, Hidalgo E, Toogood GJ, et al. Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2014;101(7):856-66.
79. Berri RN, Abdalla EK. Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms. *Curr Oncol Rep*. 2009;11(3):200-8.
80. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8490-9.
81. . !!! INVALID CITATION !!! 99.
82. . !!! INVALID CITATION !!! 101.

83. Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, Smaro T, Kosmas C, Dokou A, et al. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(2):653-60.
84. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer.* 2007;43(9):1348-60.
85. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem.* 2001;47(4):624-30.
86. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):979-94.
87. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002;235(6):759-66.
88. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, Mahan M, Pragatheeshwar KD, Pingpank JF, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(8):689-97.
89. 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.
90. He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol.* 2013;30(1):439.
91. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2011;104(8):1288-95.
92. Zhang Y, Ma J, Zhang S, Deng G, Wu X, He J, et al. A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(9):1173-83.
93. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017;70:87-98.
94. 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 Oncol.* 2017;3(2):211-9.
95. Ahmed S, Pahwa P, Le D, Chalchal H, Chandra-Kanthan S, Iqbal N, et al. Primary Tumor Location and Survival in the General Population With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(2):e201-e6.
96. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, Alberts SR, Mahoney MR, Nelson GD, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res.* 2014;20(11):3033-43.
97. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(9):675-84.