

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN REKTUM KANSERLERİNDE TEDAVİ YANITI VE PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, ORTALAMA ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ VE EOZİNOFİL DEĞERLERİNİN PROGNOSTİK AÇIDAN ÖNEMİ

DR. BERNA DEMİR YÜKSEL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN REKTUM KANSERLERİNDE TEDAVİ YANITI VE PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, ORTALAMA ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ VE EOZİNOFİL DEĞERLERİNİN PROGNOSTİK AÇIDAN ÖNEMİ

DR. BERNA DEMİR YÜKSEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TUĞBA YAVUZŞEN

İZMİR-2022

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktararak bana rehberlik eden İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih Demirkan başta olmak üzere İç hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı bilim dallarındaki değerli tüm öğretim üyelerine,

Gerek tez çalışmam sürecinde gerek Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda görev aldığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, varlığını her zaman yanımda hissettiğim, yolumu aydınlatan, sabır, anlayış ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Tuğba Yavuzşen'e,

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda görev aldığım süre boyunca bilgisi ve ilgisi ile eğitim sürecimde, tez çalışmama başlamamda ve çalışma konusu seçimimde büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Işıl Kundak Somalı'ya,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren gerek bilimsel gerek pratik bilgilerini benimle paylaşan, tez çalışmam sürecinde tüm sorularımı sabırla yanıtlayan ve her zaman bana destek olan Uz. Dr. Merve Keskinkılıç'a,

Asistanlık hayatım boyunca, birlikte çalıştığım, çalışma ortamını güzelleştiren kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Çalışma hayatımızda yükümüze ortak olan, beraberce bir bütün olduğumuz tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hemşire ve yardımcı sağlık personeline,

Bugünlere gelmemi sağlayan, tüm öğrenim hayatım boyunca ve her daim yanımda olan sevgili aileme,

Hayatımı anlamlandıran ve kolaylaştıran, tüm çalışma hayatımda olduğu gibi tez çalışmam sürecinde de bir an olsun yardımını ve desteğini esirgemeyen eşim Çağatay'a ve hayata bakış açımı değiştiren, dünyayı keşfetme çabasını hayranlıkla izlediğim canım kızım Güneş'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Berna Demir Yüksel

İzmir, 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **ii**

ABSTRACT ..... **iii**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **iv**

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **vi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1 Rektumun Anatomisi 3

2.2 Rektum Kanseri 3

2.2.1 Rektum Kanseri Epidemiyolojisi 3

2.2.2 Rektum Kanseri Etyolojisi Ve Tarama Programı 3

2.2.3 Rektum Kanseri Klinik Bulgular, Tanı Ve Evreleme 5

2.2.4 Rektum Kanseri Tedavi 10

2.2.4.1 Neoadjuvan Tedavi 10

2.2.4.2 Cerrahi Tedavi 11

2.2.4.3 Adjuvan Tedavi 12

2.2.5 Rektum Kanseri Prognoz 14

2.3 İnflamasyon Belirteçleri Ve Kanser İlişkisi 15

2.3.1 Ortalama Trombosit Hacmi 16

2.3.2 Eritrosit Dağılım Genişliği 17

2.3.3 Eozinofil 18

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **20**

3.1 Tanımlar 21

3.2 İstatistiksel Analiz 21

4. BULGULAR **23**

5. TARTIŞMA **41**

6. SONUÇ VE ÖNERİLER **46**

7. KAYNAKÇA **47**

8. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ÇALIŞMALAR ETİK KURUL KARAR **54**

ÖZET

Neoadjuvan tedavi alan rektum kanserlerinde tedavi yanıtı ve prognozun değerlendirilmesinde ortalama trombosit hacmi, ortalama eritrosit dağılım genişliği ve eozinofil değerlerinin prognostik açıdan önemi

Dr. Berna Demir Yüksel

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

35340 İnciraltı/İZMİR

Amaç: Bu çalışmada, neoadjuvan tedavi almış lokal ileri rektum kanseri (LİRK) hastalarının, başvuru ve preoperatif (PreOp) bakılan hemogram parametrelerinden elde edilen ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve eozinofil değerlerinin; tedavi yanıtı, nüks ve mortalite ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2011 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'mıza başvuran rektum kanseri tanısı almış hastaların verileri probel sistemi üzerinden geriye dönük incelendi. 18 yaş üzeri, tanı anında metastazı olmayan, neoadjuvan tedavi aldıktan sonra cerrahi uygulanan 221 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik verileri, radyoloji, patoloji sonuçları ve laboratuvar verileri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı 59,7±11.8 ve %61,1'i erkek idi. Hastalarımızda patolojik tam yanıt (pCR) oranı %14,5, lokal nüks oranı %8, uzak metastaz oranı %36,5 ve mortalite %26,7 olarak bulundu. MPV ve eozinofil değerlerinin mortalite, pCR ve nüks ile ilişkisi saptanamadı. Mortalite izlenen hastalarda PreOp RDW değerleri yaşayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Mortalite olan grupta nüks varlığı anlamlı düzeyde daha yüksek idi ($p<0,001$). Lokal nüks açısından ypT evresi, yanıt durumu, çevresel rezeksiyon sınırı (CRM) ve perinöral invazyon pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,032$, $p=0,013$, $p=0,043$ ve $p=0,009$). Uzak metastaz açısından yanıt durumu ve ypN evreleri oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,003$). Uzak metastaz gelişen hastalarda başvuru lenfosit monosit oranı (LMR) değerleri anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p=0,033$). pCR olmayan hastalardaki nüks ve uzak metastaz oranı, pCR hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,002$).

Sonuç: Hemogram parametrelerinden elde olunacak belirteçler uygun maliyetli, ulaşılabilir, her hastaya uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması açısından önem arz etmektedir. Bu açıdan PreOp RDW değerinin prognoz tahmininde yararlı olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Lokal İleri Rektum Kanseri, MPV, RDW, Eozinofil

ABSTRACT

The prognostic importance of mean platelet volume, mean red cell distribution width and eosinophil values in the evaluation of treatment response and prognosis in rectum cancers receiving neoadjuvan treatment

Berna Demir Yüksel, MD

Dokuz Eylul University Medical Faculty Department of Internal Medicine

35340 Inciraltı/IZMIR

Objectives: In this study, the mean platelet volume (MPV), red cell distribution width (RDW) and eosinophil values obtained from the hemogram parameters measured at admission and preoperatively (PreOp) of locally advanced rectal cancer (LARC) patients who received neoadjuvant therapy; It was aimed to reveal its relationship with treatment response, recurrence and mortality.

Method: The data of patients diagnosed with rectal cancer who applied to our Medical Oncology Department between January 2011 and June 2020 were analyzed retrospectively using the Probel system. A total of 221 patients over the age of 18 who had no metastasis at the time of diagnosis and underwent surgery after receiving neoadjuvant therapy were included in the study. The clinical data, radiology, pathology results and laboratory data of the patients were recorded.

Results: The mean age at diagnosis of the patients was 59.7 ± 11.8 and 61.1% were male. Pathological complete response (pCR) rate was 14.5%, local recurrence rate was 8%, distant metastasis rate was 36.5% and mortality was 26.7% in our patients. No relationship was found between MPV and eosinophil with mortality, pCR and recurrence. PreOp RDW values were found to be significantly higher in patients with mortality compared to patients who survived ($p<0.05$). The presence of recurrence was significantly higher in the mortality group. ($p<0.001$). A statistically significant difference was found between ypT stage, response status, circumferential resection marjin (CRM) and perineural invasion positivity in terms of local recurrence ($p=0.032$, $p=0.013$, $p=0.043$ and $p=0.009$, respectively). A statistically significant difference was found between the rates of response status and ypN stages in terms of distant metastasis ($p=0.014$ and $p=0.003$, respectively). In patients who developed distant metastases, lymphocyte monocytes ratio (LMR) values at admission were found to be significantly lower ($p=0.033$). The rate of recurrence and distant metastasis in patients without pCR was found to be significantly higher than in patients with pCR ($p=0.002$).

Conclusion: The markers to be obtained from hemogram parameters are important in terms of being affordable, accessible, applicable to every patient and repeatable. In this respect, it has been shown that the PreOp RDW value can be useful in predicting prognosis.

Keywords: Locally Advanced Rectal Cancer, MPV, RDW, Eosinophil

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kolorektal kanser Açısından risk faktörleri 4

Tablo 2: Primer rektal kanserde tanısal algoritma 7

Tablo 3: Kolorektal kanser TNM evrelemesi (AJCC 8. Basım) 8

Tablo 4: Kolorektal kanser evre gruplaması (AJCC 8. Basım) 9

Tablo 5: T3 Rektum kanserinin MRG ile alt sınıflaması 9

Tablo 6: TME sonrası rektum kanserinin lokal nüksü öngördürcü prognostik Skor 15

Tablo 7: Hastaların demografik ve klinik bilgilerine ait dağılımlar 24

Tablo 8: Hastalara ait tedavi öncesi tümör evreleri ve tümör yeri dağılımı 24

Tablo 9: Hastalara ait patolojik özelliklerin dağılımı 25

Tablo 10: Hastalara ait başvuru ve PreOp laboratuvar parametreleri değerleri 26

Tablo 11: Hastalara ait mortalite bilgileri 26

Tablo 12: Hastalarda mortaliteye göre demografik ve klinik bilgilerin Karşılaştırılması 27

Tablo 13: Hastalarda mortaliteye göre patolojik özelliklerin karşılaştırılması 29

Tablo 14: Hastalarda mortaliteye göre laboratuvar parametreleri değerlerinin karşılaştırılması 30

Tablo 15: Hastalarda tam yanıt bakımından demografik, klinik ve patolojik bilgilerin karşılaştırılması 31

Tablo 16: Hastalarda tam yanıt bakımından laboratuvar parametreleri değerlerinin karşılaştırılması 32

Tablo 17: Hastalarda lokal nüks gelişmesi bakımından patolojik özelliklerin karşılaştırılması 34

Tablo 18: Hastalarda lokal nüks gelişmesi bakımından laboratuvar parametreleri değerlerinin karşılaştırılması 35
Tablo 19. Hastalarda uzak metastaz gelişmesi bakımından bazı patolojik özelliklerin karşılaştırılması 36
Tablo 20: Hastalarda uzak metastaz gelişmesi bakımından laboratuvar parametreleri değerlerinin karşılaştırılması 38
Tablo 21: Mortalite üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi incelenmesi 39
Tablo 22: Tam yanıt üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi incelenmesi 39
Tablo 23: Nüks üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi incelenmesi 40

KISALTMALAR LİSTESİ

5-FU: 5-Florourasil

AD: Anabilim Dalı

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)

ALT: Alanin Aminotransferaz

APR: Abdominoperineal rezeksiyon

AR: Anterior Rezeksiyon

AST: Aspartat Aminotransferaz

BD: Bilim Dalı

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

CRM: Çevresel Rezeksiyon Sınırı (Circumferential Resection Marjin)

CRP: C-reaktif Protein

EMVI: Ekstramural Vasküler İnvazyon

ERUS: Endoskopik Rektal Ultrason

GGK: Gaytada Gizli Kan

HB: Hemoglobin g/dl

HDI: İnsani Gelişim İndeksi (human development index)

KRK: Kolorektal Kanser

KSRT: Kısa Süreli Radyoterapi

KT: Kemoterapi

LAR: Alt anterior rezeksiyon (low anterior resection)

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LİRK: Lokal İleri Rektum Kanseri

LMR: Lenfosit/Monosit oranı

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi (mean corpusculer volume)

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi (mean platelet volume)

MRF: Mesorektal Fasya

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAKRT: Neoadjuvan Kemoradyoterapi

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)

NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı

PreOp: Preoperative

PLR: Platelet/Lenfosit oranı

RBC: Eritrosit Sayısı (Red Blood Cell)

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği (Red cell distribution width)

RK: Rektum Kanseri

RT: Radyoterapi

TME: Total Mesorektal Eksizyon

USKRT: Uzun Süreli Kemoradyoterapi

WBC: Beyaz Küre Sayısı (White Blood Count)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünyada önde gelen ölüm nedeni ve artan yaşam beklentisinin önünde önemli bir engel olarak yer almaktadır. Tüm dünyada kolorektal kanserler (KRK) insidans açısından üçüncü sırada, ancak mortalite açısından ikinci sırada yer almaktadır (1). KRK; artan tedavi seçeneklerine rağmen hala insan yaşamı için tehdit oluşturmaya devam etmektedir. Rektum kanserinin tedavisinde; kür sağlanması, hastalık rekürrenslerinin önlenmesi ve hastalıksız ve genel sağkalım sürelerinin iyileştirilmesi temel hedeflerdendir. Bu hedefler doğrultusunda, dünya çapında; onlarca yıllık araştırma ve çabadan sonra, lokal ileri rektum kanseri olan hastalar için multidisipliner tedavi yaklaşımı standardize edilmiştir. Lokal ileri rektum kanseri (T3/T4 veya nod pozitif rektal adenokarsinom) için en çok kabul edilen standart tedavi, flurourasil ajanı bazlı (5-florourasil (5-FU) veya kapesitabin) neoadjuvan kemoradyoterapi (NAKRT), ardından total mezorektal eksizyon ve postoperatif adjuvan kemoterapi uygulanmasıdır (2). Bu strateji, tümör küçülme ve evre gerilemesi sağlayarak tümör rezektabilitesini arttırır ve daha iyi lokal kontrol sağlar (3). Bununla birlikte NAKRT sonrası tümör yanıtında çeşitlilik olması nedeniyle; hastalar birbirinden farklı onkolojik sonuçlar göstermektedir. Tedavi yaklaşımını daha iyi optimize etmek için kötü sonuç riski taşıyan rektum kanserli hastaları belirlemek önemlidir. Daha iyi klinik, immünolojik ve moleküler biyobelirteçler geliştirerek kolorektal kanserli hastalarda prognoz tahminini iyileştirmeye artan bir ilgi vardır (4).

Kanser progresyonu; yalnızca tümörün kendi onkogenleri veya tümör baskılayıcı genlerinden değil, aynı zamanda inflamatuar ve immün yanıt dahil olmak üzere tümör-konak etkileşiminden de etkilenir. Sistemik inflamatuar yanıtın kanser progresyonundaki temel rolü iyi anlaşılmış ve doğrulanmıştır (5). Periferik kan hücreleri, hastaların malign tümörlere karşı inflamatuar ve immün yanıtını yansıtabilir ve kanser hastalarının tedavi yanıtını ve klinik sonuçlarını belirlemek için kullanılabilir.

Bu çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD'nda Ocak 2011-Haziran 2020 tarihleri arasında lokal ileri rektum kanseri tanısı ile takip edilen ve neoadjuvan tedavi alan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin, patoloji ve laboratuvar verilerinin retrospektif taranması; bu verilerin; başta hemogram parametrelerinden elde edilen ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği ve eozinofil değerlerinin; tedavi yanıtı, nüks ve mortalite ile ilişkisini ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 REKTUM ANATOMİSİ

Rektum, sigmoid kolonun devamı olarak üçüncü sakral omur seviyesinde başlar, rektosigmoid bileşkeden anal kanaldaki dentat çizgiye kadar uzanır, yaklaşık 12 ile 15 cm uzunluğundadır (6). Rektumun son kısmı, pelvik diyaframa dayanan genişlemiş bir segment olan ampulladır. Rektum, levator ani kası seviyesinde anal kanala geçer (7). Rektum üst, orta ve alt olmak üzere üç bölüme ayrılır (8). Periton, rektumun üst üçte birini ön ve yandan kaplar, ancak orta üçte birlik kısım sadece önden örtülür. Alt üçte birlik kısım periton tarafından örtülmez, fasya propria rektumun bu segmentini sarar (9).

Embriyolojik olarak incelendiğinde rektumun üst yarısı arka bağırsaktan, alt yarısı ve anal kanal proctodeumdan gelişirler (10).

Rektum; arkada ve orta planda; alt üç sakral vertabra, koksiks, arter-ven sacralis mediana, arter-ven rectalis superiorun dalları ile komşuluk yapar. Orta hattın her iki yanında muscularis piriformis, alt üç sakral ve koksigeal spinal sinilerin ön dalları, musculus levator ani ve musculus cocygeus ile komşudur. Periton ile örtülü olan üst bölümü, erkeklerde; ön yüzde mesanenin üst kısmı ve peritonsuz olan alt bölümü ise mesanenin alt kısmı, ductus deferens, ureterlerin son kısımları ve prostat ile komşuluk yapar. Periton ile örtülü olan üst bölümü, kadınlarda uterus ve vajina ile komşudur. Rektum, her iki cinste, excavatio rectovesicaliste bulunan ileumun alt bölümleri ve sigmoid kolonla komşuluk yapar (10).

Arterleri, aortun bifurkasyonundan önceki son dalı olan inferior mezenterik arter, superior rektal arter olarak sonlanır. Bu, rektumu ve anal kanalın üst üçte birini besler. İnternal iliak arterlerden çıkan orta rektal arterler, distal rektum ve proksimal anal kanalı besler. İnferior rektal arterler, internal iliak arterin bir dalı olan internal pudendal arterden kaynaklanır. Bu arterler, sfinkter kaslarını besleyen anal kanalın her iki tarafında iskioanal fossadan geçer. Submukozada dentat çizgi seviyesinde üst ve alt rektal arterler arasında intramural kollateraller bulunur.

Venleri, kan, rektum ve anal kanaldan portal veya sistemik sistemlere döner. Rektumdan gelen kanın çoğu superior hemoroidal vene akar ve bu da nihayetinde inferior mezenterik ven yoluyla portal sisteme akar. Rektumun en alt kısmı ve anal kanal, doğrudan

orta rektal venler ve alt rektal venler (pudendal ven yoluyla) yoluyla internal iliak venlere akar.

Lenfatik drenajı, anal kanal ve rektumun lenfatik drenajının çoğu arterleri takip eder. Rektum, superior rektal lenfatikler yoluyla retroperitondaki inferior mezenterik lenf nodlarına ve lateralde de internal iliak lenf nodlara drene olur.

İnnervasyonu, spinal kordun ilk üç lomber segmentinden çıkan sempatik sinirler rektumun innervasyonundan sorumludur. Lomber bölgeden ayrıldıktan sonra preaortik pleksusta birleşirler. Parasempatik sinir kaynağı, nervi erigentes'i oluşturan kaudal üç sakral sinir kökünden kaynaklanır (7).

Rektumun histolojisi, rektum içten dışa; mukoza (basit kolumnar epitel hücreleri, lamina propria ve muskularis mukozayı içerir), submukoza(arteriyoller, venüller ve lenfatik damarlar bulunur), muskularis propria ve serozadan oluşmaktadır (11).

2.2 REKTUM KANSERİ

2.2.1 Rektum Kanseri Epidemiyolojisi

Tüm dünyada KRK insidans açısından üçüncü sırada, mortalite açısından ikinci sırada yer almaktadır. İnsidans oranları gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere kıyasla dört kat fazladır ancak gelişmekte olan ülkelerde mortalitenin yüksek olması nedeniyle mortalite oranları benzerdir. 2020 yılında 1,9 milyondan fazla yeni KRK vakası (anüs dahil) ve 935.000 ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir, bu da yaklaşık her 10 kanser vakasından ve ölümden birini temsil etmektedir (1).

Türkiye'de de kolorektal kanserler hem kadınlarda hem de erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır. Sıklığı erkeklerde yüz binde 25,1 iken kadınlarda yüz binde 14,7' dir (12).

2.2.2 Rektum Kanseri Etyolojisi ve Tarama Programı

Kolorektal kanser vakalarının çoğu sporadiktir (%88-94) ancak KRK gelişiminde genetik ve çevresel faktörler de etkilidir (13).

Kolorektal kanser insidansı, sosyo-ekonomik gelişmenin bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve gelişmekte olan ülkelerde, insidans oranları, artan HDI (human development

index) ile aynı oranda yükselme eğilimindedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki KRK insidansındaki artış, muhtemelen yaşam tarzı ve diyetteki değişiklikleri yansıtmaktadır. Hayvansal kaynaklı gıdaların alımının artması ve daha hareketsiz bir yaşam tarzına doğru kayma KRK gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Ek risk faktörleri arasında ağır alkol tüketimi, sigara içimi ve kırmızı veya işlenmiş et tüketimi de bulunmaktadır. Birincil önleme; risk faktörlerinden kaçınmak, artan küresel KRK yükünü azaltmak için temel strateji olmaya devam etmektedir (1). KRK neden olan risk faktörleri tablo 1'de özetlenmiştir (13).

Tablo 1: Kolorektal Kanser Açısından Risk Faktörleri

Sporadik kolorektal kanser (% 88–94)
İleri yaş
Erkek cinsiyet
Kolesistektomi öyküsü
Üreterokolik anastomoz
Hormonal faktörler: nulliparite, ilk gebelikte ileri yaş, erken menopoz
Çevresel faktörler: Et ve yağdan zengin, lif, folat ve kalsiyumdan fakir beslenme
Sedanter yaşam tarzı
Obezite
Diabetes mellitus
Sigara
RT öyküsü olması
Mesleki maruziyetler (örn. asbeste maruz kalma)
Ağır alkol tüketimi
Sporadik tümör öyküsü
Kolorektal polip öyküsü
Kolorektal kanser öyküsü (ilk 5 yılda ikinci kanser gelişme riski %1,5-3'tür)
İnce bağırsak, endometriyum, meme veya over kanseri öyküsü
Ailesel kolorektal kanser (%20)
Herediter kolorektal kanser kriterlerini karşılamayan, bu kansere sahip birinci veya ikinci derece akrabalar;
- Etkilenen bir birinci derece akraba, riski 2-3 kat artırır
- Etkilenen iki veya daha fazla birinci derece akraba, riski 4-25 kat artırır
- İndeks vakaı<45 yaş riski 3,9 kat artırır
- Ailede kolorektal adenom öyküsü riski 2 kat artırır
İnflamatuar barsak hastalığında kolorektal kanser (%1-2)
Ülseratif kolit
Crohn hastalığı
Herediter kolorektal kanser (%5–10) Polipozis sendromları: Ailesel Adenomatoz Polipozis, Gardner's sendromu, Turcot's sendromu, Herediter Non-polipozis Kolorektal kanser, hamartamatöz polipozis sendromları (Peutz-Jeghers sendromu, juvenile polipozis sendromu, Cowden sendromu)

Kolorektal kanserin ikincil önlenmesi, ortalama veya artmış KRK riski olan popülasyonları hedef alır. Bunlar; ileri yaş nedeniyle yüksek risk altındaki genel populasyon, kalıtsal kolorektal kanser sendromlu olan aileler ve uzun süredir devam eden inflamatuar

bağırsak hastalıkları olan hastalardır. Genel popülasyonda tarama programları çoğunlukla adenom ve kanser geliştirme riski yüksek olması nedeniyle 50-55 yaş üstü yetişkinleri hedefler. Bu tarama programları bölgesel ve ulusal düzeyde uygulanmaktadır. Günümüzde, KRK taraması; farklı avantaj ve dezavantajlara ve farklı ekonomik maliyetlere sahip bazı yöntemlere dayanmaktadır. En çok kullanılanlar gaytada gizli kan testleri, dışkı immünolojik testleri, fleksibl sigmoidoskopi ve kolonoskopidir. Kalıtsal kolorektal kanserlerin en sık görülen formları Lynch sendromu ve ailesel adenomatöz polipozisdir. Bu hastalarda kanserin önlenmesi, adenomların çıkarılması (mümkün olduğunda) veya profilaktik kolektomi (seçilmiş vakalarda) ile takip kolonoskopileri yoluyla gerçekleştirilebilir. İnflamatuar bağırsak hastalıkları olan hastalarda (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı) KRK gelişme riski artmıştır. Bu hastalarda tanıdan on yıl sonra kolonoskopi yapılması, mukozanın anormal/şüpheli görünen her alanından biyopsi alınması ve takibinin patolojik sonuçlara göre yönlendirilmesi önerilmektedir (14).

Ülkemizde 50-70 yaş aralığındaki tüm bireyler için iki yılda bir Gaitada Gizli Kan Testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yöntemleri ile tarama yapılması önerilmektedir. Birinci derece akrabalarında KRK veya adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde normal popülasyonla aynı prosedürler 40 yaşından itibaren başlamak şartıyla, birinci derece akrabalarında erken yaşta KRK ortaya çıkan bireylerde ise akrabalarında kanserin çıkış yaşından 5 yıl önce tarama prosedürü başlaması önerilmektedir (15). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna baktığımızda ise ek risk faktörü olmayan tüm bireyler için 45 yaşından sonra taramaya başlanması önerilmektedir (16).

2.2.3 Rektum Kanseri Klinik Bulgular, Tanı ve Evreleme

En sık görülen semptomlar rektal kanama, karın ağrısı ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik olup bu semptomlara anoreksi, bulantı, kusma, kabızlık veya obstrüktif semptomlar, ishal, dışkıda mukus, rektal ağrı veya tenesmus da eşlik edebilmektedir (17).

Tanı, dijital rektal muayeneye ve histopatolojik tanı için biyopsi ile endoskopiye dayanır. Anal bileşkeden 15 cm uzağa uzanan tümörler rektal, daha proksimal tümörler kolonik olarak olarak sınıflandırılır. Rektum kanserleri; alt rektum (5 cm'ye kadar), orta rektum (> 5 ila 10 cm) veya üst rektum (> 10 ila 15 cm) olarak sınıflandırılır.

Histo-patolojik tiplendirme WHO sınıflamasına göre yapılmaktadır. Bu sınıflamaya göre kolorektal kanserler; adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, küçük hücreli karsinom, skuamöz hücre karsinom, adenoskuamöz karsinom, medüller karsinom, taşlı yüzük hücreli

karsinom ve farklılaşmamış karsinom olarak sınıflandırılmaktadır. Kolorektal karsinomların çoğu (yaklaşık %85'i) adenokarsinomlar ve %10 ila 15'i müsinöz adenokarsinomlardan (müsinöz bileşen > %50) oluşmaktadır. Diğer tümör tipleri nadirdir, küçük hücreli karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (18).

Rektum kanseri (RK) tanısı alan hastalar; radyoloji, cerrahi, tıbbi onkoloji, radyasyon onkoloji ve patolojinin olduğu multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmelidir. Her hastadan ayrıntılı öykü alınmalı, dijital rektal muayeneyi içeren fizik muayene yapılmalıdır. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum karsinoembriyonik antijen (CEA) ve metastaz varlığını tanımlamak açısından toraks ve karın bilgisayarlı tomografisi (BT) yapılmalıdır (Tablo 2). Her hastaya yapılması önerilmemekle birlikte Pozitron emisyon tomografisi (PET) pelvis dışındaki hastalık açısından ek bilgi sağlayabilir. Kemik taraması ve beyin görüntüleme, yalnızca semptom varsa yapılmalıdır.

Artan yaş, komorbidite ve azalan fonksiyonel rezervler, ileri yaş hastalarda artmış erken postoperatif mortalite, radyoterapi (RT) ve kemoterapiye (KT) bağlı toksisite ile ilişkilidir. Bu nedenle, 70 yaşın üzerindeki hastalar için resmi geriatrik değerlendirme veya en azından kırılganlık için tarama testleri yapılması tavsiye edilir.

Preoperatif kolonoskopi eş zamanlı kolon tümörünü dışlamak için yapılmalıdır. Eğer preoperatif kolonoskopi yoksa operasyon sonrası altı ay içinde tamamlayıcı kolonoskopi yapılmalıdır.

Endoskopik rektal ultrason (ERUS) erken evre tümörlerde faydalıdır ancak ERUS, lokal ileri rektum kanserinde (LARK) daha az fayda sağlar. Pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lokorejyonel klinik evrelemeyi tanımlamak için en doğru tetkiktir. MRG, preoperatif hastaları değerlendirmek ve cerrahinin kapsamını tanımlamak için yapılmalıdır (19).

Tablo 2: Primer Rektal Kanserde Tanısal Algoritma

Parametre	Method Seçimi
Yerleşim Yeri	Dijital rektal muayene /palpasyon Rijid sigmoidoskopi Fleksibl endoskopi
Morfolojik tanımlama	Biyopsi
cT	
Erken	ERUS, MRG
İleri	MRG (ERUS)
Sfinkter infiltrasyonu	MRG (ERUS, palpasyon, anestezi altında muayene)
cN	MRG (BT, ERUS)
M	Abdomen BT, MRG (veya US) Toraks BT PET-CT-yaygın ekstramural vasküler invazyon varlığında
Tüm hastalar için değerlendirme	Multidisipliner ekip görüşü

(Parantez içindeki yöntemler daha az optimaldir. BT: bilgisayarlı tomografi, c: klinik evreleme, ERUS: endorektal ultrasonografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme PET: pozitron emisyon tomografi, US: ultrasonografi)

Rektal kanserde en yaygın kullanılan evreleme sistemi; American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin TNM sınıflandırma sistemine dayalıdır. T, primer tümör invazyonunun derinliğini, N, tutulan bölgesel tutulum lenf düğümlerini ve M, metastatik hastalığın varlığı veya yokluğunu ifade etmektedir. TNM evrelemesi ve evre gruplaması ayrıntılı olarak Tablo 3 ve 4'te yer almaktadır (20). Preoperatif evreleme, pelvik MRG ve/veya ERUS yoluyla yapılmaktadır. T1 tümörler submukoza ile sınırlıdır, T2 tümörler muskularis propria'nın içine uzanır, ancak ötesine geçmez, T3 tümörler muskularis propria'nın ötesine mezorektal yağ içine uzanır ve T4 tümörleri bitişik organları veya peritonu içerir (21). Yüksek kaliteli MRG, T3'ün daha fazla alt sınıflandırmasını sağlamaktadır, T3'ün alt grupları tablo 4'te gösterilmiştir (22).

Tablo 3: Kolorektal kanser TNM Evrelemesi (AJCC 8. Basım)

Tümör evresi (T)	**Açıklama**
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
Tis	Karsinoma in situ (intramukozal karsinom; lamina propria veya tam kat geçmeksizin muskularis mukoza invazyonu)
T1	Submukoza invazyonu yapmış tümör
T2	Muskularis propriya invazyonu yapmış tümör
T3	Tümör muskularis propiayı geçerek perikolorektal yağlı doku invazyonu yapmış
T4	Tümör visseral periton veya komşu organ veya yapılara yapışık veya invazyon yapmış
T4a	Tümör visseral periton invazyonu yapmış (tümör makroskopik perforasyon yapıyor ve inflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapılara yapışık veya invaze etmiş
Lenf nodu evresi (N)	**Açıklama**
Nx	Değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var (lenf nodu içindeki tümör 0.2mm) veya tüm lenf nodlarının negatifliği halinde herhangi sayıda tümör depoziti varlığı
N1a	1 bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	2-3 lenf nodu pozitif
N1c	Pozitif lenf nodu yok, ancak belirtilen alanlarda tümör depoziti var: Subseroza, Mezenter veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2	≥ 4 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2a	4-6 lenf nodu pozitif
N2b	7 ve üzeri lenf nodu pozitif
Uzak metastaz (M)	**Açıklama**
M0	Görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz yok
M1	Bir veya daha fazla bölge veya organda veya peritonda metastaz varlığı
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölge veya organda metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölge veya organda metastaz
M1c	Tek başına veya uzak organ metastazı ile birlikte periton metastazı

Tablo 4: Kolorektal Kanser Evre Gruplaması (AJCC 8. Basım)

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1-T2	N0	M0
Evre 2			M0
Evre 2A	T3	N0	M0
Evre 2B	T4a	N0	M0
Evre 2C	T4b	N0	M0
Evre 3			M0
Evre 3A	T1-T2 T1	N1 N2a	M0 M0
Evre 3B	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1 N2a N2b	M0 M0 M0
Evre 3C	T4a T3-T4a T4b	N2b N2a N1-N2	M0 M0 M0
Evre 4			
Evre 4A	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre 4B	Herhangi T	Herhangi N	M1b
Evre 4C	Herhangi T	Herhangi N	M1c

Tablo 5: T3 Rektum Kanserinin MRG ile Alt Sınıflaması

	Muscularis proprianın ötesinde invazyon derinliği (mm)
T3a	<1
T3b	1-5
T3c	6-15
T3d	>15

2.2.4 Rektum Kanseri Tedavi

Rektum kanseri tedavi planlanması; tümör özellikleri ve evresi, hasta tercihi, ameliyatın amaç ve fonksiyonel sonuçlarının dikkate alınmasını gerektiren çok yönlü bir süreçtir.

Lokal ileri rektum kanseri (T3/T4 veya nod pozitif rektal adenokarsinom) için en çok kabul edilen standart tedavi, florourasil ajan (5-florourasil (5-FU) veya kapesitabin) bazlı

neoadjuvan kemoradyoterapi ve ardından total mezorektal eksizyon ve postoperatif adjuvan kemoterapi verilmesidir. Bu standart terapötik yaklaşım, genel sağkalım oranında iyileşme ile birlikte lokal nüks oranını %5 ila %10'a düşürmüştür. Bununla birlikte, organ fonksiyonunu (örneğin, rektal sfinkter korunması, cinsel fonksiyon) korurken kür oranını, özellikle hastalığa özgü sağkalımı artırmak, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek, aşırı tedavi ve gereksiz invaziv prosedürlerden kaçınmak karşı karşıya kaldığımız ana zorluklardır. Birçok çalışma bu hedeflere odaklanmakta ve kabul edilen standart tedavinin ötesinde; total neoadjuvan tedavi ile bekle ve izle stratejisi öne çıkmaktadır, bu strateji; klinik tam yanıt sağlanan hastalarda rutin cerrahi rezeksiyon yerine cerrahi rezeksiyonu; lokal nüks olanlar için bir kurtarma yöntemi olarak önermektedir (2).

2.2.4.1. Neo-adjuvan Tedavi

Günümüzde erken evre rektum kanserlerinde neoadjuvan tedavi ve cerrahi ile kür sağlanabilmektedir.

2004 yılından önce, lokal ileri rektum kanseri (LİRK) için tedavi standardı, kemoterapi ile veya kemoterapi olmaksızın adjuvan RT idi ve bu, önemli morbiditeye yol açan bir yaklaşımdı. 2004'ten sonra, Alman Rektal Kanser Çalışması CAO/ARO/AIO-94'ün sonuçlarının yayımlanmasıyla, NAKRT'nin tedavi ilişkili toksisiteyi azaltmada ve lokal kontrol sağlamada adjuvan KRT'ye üstünlüğü kanıtlandı (23).

EORTC 22921 ve Fédération Francophone de Can cérologie Digestive (FFCD) 9203 çalışması (sırasıyla 1.011 ve 756 hasta), LİRK hastalarında neoadjuvan RT ve neoadjuvan KRT uygulanması açısından onkolojik sonuçları karşılaştırdı. Ayrı ayrı yürütülen ancak daha sonra birlikte analiz edilen bu çalışmalar, neoadjuvan RT'ye kemoterapi eklenmesinin lokal nüks oranlarını azalttığını ancak uzak metastaz veya sağkalımı etkilemediğini göstermiştir (24).

Rektum kanseri tanısı alan bir hastanın neoadjuvan tedavi alması kararı verildikten sonra, güncel literatürde kanıta dayalı üç yaklaşım mevcuttur: uzun süreli kemoradyoterapi, kısa süreli radyoterapi ve tüm kemoterapinin önceden verildiği; toplam neoadjuvan tedavi (25, 26).

Uzun süreli kemoradyoterapi (USKRT); 25-28 gün boyunca, radyasyon duyarlılaştırıcı, floropirimidin bazlı kemoterapi (oral kapesitabin, sürekli infüzyon 5-florourasil veya bolus 5-florourasil ile lökovorin) ile birlikte toplam 45-50 Grey (Gy) ayarlı

radyoterapi uygulanması esasına dayanır. Kısa süreli radyoterapi (KSRT); 5 gün boyunca herhangi bir kemoterapi olmaksızın 5 Grey (Gy) radyoterapi uygulanması esasına dayanır (27).

Ameliyat öncesi USKRT ya da KSRT'yi takiben uygun TME, rektumun orta ve alt lokal ileri tümörleri için mükemmel lokal kontrol sağlar. USKRT'nin avantajı, cerrahi tedavi planını, sfinkter koruyucu bir prosedür lehine değiştirebilen, tümör küçülmesini ve evre gerilemesi sağlamasıdır. Kısa süreli radyoterapi tipik olarak, tümör sınırının mezorektal fasyayı tehdit ettiği, tümör regresyonunun ve küçültmenin, rezeksiyon veya sfinkter korumayı iyileştirmeyeceği hastalarda kullanılır. Kısa süreli radyoterapi, daha düşük toksisite ve daha iyi hasta uyumu ile ilişkilendirilmektedir. Öte yandan, KSRT, fraksiyon başına daha yüksek doza (KSRT'de fraksiyon başına 5 Gy, USKRT'de fraksiyon başına 1,8-2 Gy,) ikincil olarak daha uzun vadeli komplikasyonlara yol açabilir (28).

USKRT ve KSRT'yi karşılaştıran Polonya Çalışması'nda T3/4, orta/alt rektum kanseri olan 316 hasta rastgele USKRT ve KSRT tedavi gruplarına ayrılmıştır. Her iki tedavi grubunda sfinkter korunma oranları benzer olmasına rağmen, CRM pozitifliği KSRT alan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0.017$). Ancak, lokal nüks, DFS veya OS arasında önemli bir fark görülmemiştir. USKRT alan hastalarda KSRT alanlarla karşılaştırıldığında tam patolojik yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur sırasıyla %16 ve %1 (29).

Toplam neoadjuvan tedavi (TNT) rejimlerinde, uzun süreli kemoradyoterapi öncesinde 3-6 siklus boyunca 5-florourasil (veya kapesitabin), oksaliplatin ve lökovorin ile kombinasyon kemoterapisi uygulanır. Bu yaklaşım erken sistemik kontrol sağlar, ameliyat sonrası kemoterapiye bağlı toksisiteden kaçınmaya yardımcı olur. Hastaların en uygun ve uyumlu olduğu zamanda; ameliyattan önce tedavi vererek, tedavi tamamlama oranlarını iyileştirir (30).

Neoadjuvan tedavi seçimi; tümörün prognozuna, hasta uyumuna ve multidisipliner ekibin kararına göre yapılabilmektedir.

2.2.4.2. Cerrahi Tedavi

Rektum kanseri cerrahisinin birincil amacı, tümörün ve çevresindeki mezorektumun tümörsüz bir sınırla, R0 rezeksiyonu olarak adlandırılan tam eksizyonunu sağlamaktır. Bu sonlanım noktasının nüks ve genel sağkalım üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu

kanıtlanmıştır (31). Primer tümörün tüm ilişkili lenfatikler ve embriyolojik fasyalarla birlikte rezeke edildiği total mezorektal eksizyon, küratif rezeksiyon için altın standart olmaya devam etmekte, lokal nüks oranlarını azaltmakta ve sağkalımı iyileştirmektedir (32).

Kılavuzda önerilen cerrahi tedaviler; abdominoperineal rezeksiyon veya alt anterior rezeksiyon veya total mezorektal eksizyon kullanılarak yapılan koloanal anastomozdur (33).

Abdominoperineal rezeksiyonun (APR) orijinal tanımında Miles, "silindir" olarak tanımladığı radyal sınır pozitifliğini azaltmak için levator kası da dahil olmak üzere perineal ve pelvik yapıların radikal eksizyonunu tanımlamıştır (34). O zamandan beri APR, anterior rezeksiyon (AR) veya intersfinkterik rezeksiyon yapılamayan alt rektum kanseri olan hastalar için yaygın bir operasyon haline geldi. Bununla birlikte APR, enfeksiyon ve yara yeri açılması dahil olmak üzere önemli perineal morbidite ile ilişkilidir (35). Son çalışmalar, AR ile karşılaştırıldığında APR'nin daha yüksek bağırsak perforasyonu, çevresel rezeksiyon sınır invazyonu ve lokal nüks riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (36, 37) Heald ve ark. tarafından tanımlanan total mezorektal eksizyon (TME), rektum kanseri tedavisinde lokal hastalık kontrolünü ve sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmiştir (38).

Açık cerrahi erken evre rektum kanseri için standart olmasına rağmen, cerrahi teknikte ilerlemeler olmuştur ve total mezorektal eksizyona yönelik farklı yaklaşımlara olan ilgi artmıştır. Bunlara laparoskopik, robotik ve transanal total mezorektal eksizyon dahildir. Ek olarak, neoadjuvan tedaviden sonra optimal yönetim ve tümör yanıtının değerlendirilmesi belirsizdir. NAKRT, tümör gerilemesine ve bazı hasta alt gruplarında değişen oranlarda tam patolojik yanıt sağlayabilir. Bu oran, hastaların %42'sine kadar çıkabilir (39). NAKRT'den sonra ve radikal cerrahiden önce tümör yanıtının değerlendirilmesi, potansiyel olarak tam klinik yanıta ulaşan hasta alt grubunu belirlemek için kullanılabilir. Bu hastalar, sıkı bir takip (izle ve bekle) ile potansiyel olarak ameliyatsız olarak tedavi edilebilir, böylece uzun vadeli olumlu onkolojik sonuçlar ve mükemmel fonksiyonel sonuçlar ile gereksiz postoperatif morbiditeden kaçınılabilir (40).

2.2.4.3 Adjuvan Tedavi

Neoadjuvan kemoradyasyonu takiben cerrahi sonrası mevcut olabilecek gizli mikrometastazları ortadan kaldırmak amacıyla adjuvan kemoterapinin kullanımı tartışmalıdır (41). Mevcut NCCN kılavuzları adjuvan tedavi verilmesini önermektedir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde adjuvan kemoterapi kullanımı fazladır, bu öneri; büyük ölçüde kolon kanseri çalışmalarından elde edilen kanıtlara dayanmaktadır (42, 43). Bununla birlikte, kolon

ve rektumdaki tümörlerin klinik seyri ve biyolojisi farklıdır (44). Bu nedenle, kolon kanseri için adjuvan kemoterapinin faydaları, RK tedavisi için eşit derecede geçerli olmayabilir.

Dört kollu EORTC 22921 çalışmasında, neoadjuvan tedavi almış hastalar; 4 siklus adjuvan 5-FU veya gözlem grubu olarak randomize edilmiş, adjuvan 5-FU alan grubun, gözlem grubuyla karşılaştırıldığında 10 yıllık genel sağkalıma katkısı bulunmamıştır (%51.8'e karşı %48.4; P = .32) (45).

5-FU bazlı tedaviye oksaliplatinin eklenmesini değerlendiren birkaç randomize çalışmada farklı sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmalar; Alman CAO/ARO/AIO-04 çalışmasında; 5-FU ile standart KRT'den sonra adjuvan 5-FU ya da 5-FU ile oksaliplatin içeren KRT ardından adjuvan 5-FU ve oksaliplatin gruplarına ayrılmış, 3 yıllık DFS, oksaliplatin eklenmesiyle önemli ölçüde iyileştirildiği gösterilmiştir (%76'ya karşı %71; P = .03) (46). Bir diğer çalışma; PETACC-6 çalışmasında; kapesitabin ile KRT ardından adjuvan kapesitabin ya da kapesitabin ve oksaliplatin ile KRT ardından adjuvan kapesitabin ve oksaliplatin uygulanan hastalar değerlendirilmiş ve 3 yıllık bir DFS farkı gözlemlenmemiştir (%76.5'e karşı %75.4; P = .744) (47).

Özetle LİRK hastalarının tedavisiyle ilgili pek çok çalışma ve farklı sonuçlar mevcut olup; NCCN kılavuzu, T3, herhangi N, ve MRG'de tümörün mesorektal fasyaya en yakın mesafenin (CRM) >1mm, levator kasları ve intersfinkterik bölgeye invaze olmayan tümörlerde ve T1-2, N1-2 tümörlerde başlıca iki farklı tedavi stratejisi önermektedir. Bunlardan biri; USKRT ya da KSRT neoadjuvan tedavinin sonrasında yeniden evreleme yapıldıktan sonra transabdominal rezeksiyon yapılması ve adjuvan FOLFOX veya CAPEOX verilmesini, ikincisi ise total neoadjuvan tedavi; USKRT ya da KSRT'nin öncesi ya da sonrasında FOLFOX veya CAPEOX verilmesinin ardından yeniden evreleme yapıldıktan sonra rezeke edilebilir ise transabdominal rezeksiyon yapılmasını önermektedir.

T3, herhangi N ve MRG'de tümörün mesorektal fasyaya 1mm'den daha yakın olması durumunda veya alt rektum tümörlerinde levator kasına 1mm'den yakın olması veya anal kanal lezyonları için intersfinkterik bölgeye invaze olması durumunda veya T4, herhangi N veya lokal olarak unrezektabl olan tümörlerde veya medikal olarak inoperabl tümörlerde sadece total neoadjuvan tedavi stratejisini önermektedir. USKRT ya da KSRT'nin öncesi ya da sonrasında FOLFOX veya CAPEOX verilmesinin ardından yeniden evreleme yapıldıktan sonra rezeke edilebilir ise transabdominal rezeksiyon yapılmasını önermektedir. Ek olarak T4,

N+ olgularda FOLFOXIRI tedavi rejimi de kullanılabileceği belirtilmiştir. Rezeksiyon yapılamayan olgularda sistemik kemoterapi önerilmektedir (33).

2.2.5 Rektum Kanseri Prognoz

Lokal ileri rektum kanserinde prognoz tayininde lokal nüks ve uzak metastaz belirleyici olmaktadır. Hastaların lokal nüks ve/veya uzak metastaz açısından risk değerlendirilmesi yapılarak sahip olduğu riske göre bireyselleştirilmiş tedavi ve takip stratejilerinin belirlenmesi genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından büyük önem arz etmektedir.

Lokal olarak tekrarlayan rektum kanseri, yaklaşık %50'lik 5 yıllık sağkalım oranı ile kötü bir prognoza sahiptir (48, 49). Platell ve ark. lokorejyonel nüksün sağkalımı azaltan en önemli faktör olduğunu göstermiştir (50). Lokal nüksü etkileyen faktörlere; hasta özellikleri açısından bakacak olursak kadın cinsiyet, vücut kitle indeksi $\geq$ 30 kg/m^2 olması lokal rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (51, 52). Yerleşim yerine göre bakıldığında, alt rektum tümörleri, ventral yerleşimli tümörlerde lokal nüks olasılığı yüksek bulunmuştur (53, 54). Tümör patolojik özelliklerine göre müsinöz histoloji lokal nüks ile ilişkili bulunmuştur (55). Ayrıca T3-T4 tümörler, N1-N2 tümörler, tümör perforasyonu olması, lenfovasküler invazyon varlığı, cerrahi sınırın pozitif olması lokal nüks olasılığını arttırmaktadır. 17 çalışmanın dahil edildiği, evre 1-3, TME operasyonu yapılan 18,605 rektum kanseri hastasını içeren sistematik derlemede; rektum kanseri hastalarında TME sonrası lokal nüks olasılığını tahmin edebilmek için bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi (PREDICT skoru), T evresi, N evresi, anal sınırdan itibaren tümör seviyesi, müsinöz histoloji, lenfovasküler invazyon, pozitif CRM, pozitif distal rezeksiyon sınırı ve hastaların neoadjuvan radyoterapi alıp almadığını içermektedir (Tablo 6). Bu skorlama sistemine göre her hasta 0-15 arası puanlanmakta ve 0-4 arası düşük lokal nüks olasılığını, 5-9 arası puan orta düzeyde lokal nüks olasılığını ve 10-15 arası puan lokal nüks olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (56). NAKRT'nin hem lokal nüksü azalttığı hem de rezeksiyondan sonra nüksü geciktirdiği gösterilmiştir (57).

NAKRT uygulamasından sonra tümör regresyon derecesinin, lokal ileri rektum kanserinde diğer patolojik değişkenlere ek olarak genel sağkalım açısından bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (58). Bu nedenle, neoadjuvan tedaviden sonra patolojik tam yanıta sahip olma olasılığı daha yüksek olan rektum kanserli hasta grubunu belirlemek değerlidir. NAKRT yanıtını etkileyen faktörlere bakacak olursak; tedavi öncesi düşük

karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesinin tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (59). 247 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, mezorektuma > 2.5 mm uzanımı olan T3 tümörler, daha düşük evre gerileme ile tedaviye daha az yanıt göstermiştir, bu çalışma aynı zamanda kötü diferansiye histolojinin de tedaviye sınırlı yanıtla ilişkili olduğunu da kaydetmiştir (60). NAKRT sonrası CEA seviyelerinin < 2.5 ng/mL olması anlamlı derecede daha iyi hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (61).

Tablo 6: TME Sonrası Rektum Kanserinin Lokal Nüksü Öngördürcü Prognostik Skor

Değişken	Havuzlanmış odds oranı (%95CI)	Ağırlık (%)	Puan
Tümör özellikleri			
T3-T4	4.88 (1.94–25.9)	21.9	3
N1-N2	2.44 (1.47–4.05)	10.9	2
Tümör yerleşiminin anal girimden itibaren <5 cm olması	1.46 (1.14–1.87)	6.5	1
Patolojik özellikler			
Müsinöz histoloji	2.53 (1.77–8.29)	11.3	2
CRM < 2mm	3.74 (3.19–4.39)	16.8	2
Pozitif distal rezeksiyon sınırı	2.1 (1.96–4.59)	9.4	1
Lenfovasküler invazyon varlığı	2.55 (1.23–5.27)	11.4	2
Tedavi ilişkili özellikler			
Neoadjuvan radyoterapi verilmemesi	2.58 (1.89–3.51)	11.5	2

(Puan aralığı 0 ile 15 arasındadır. 0-4 Düşük, 5-9 orta, 10-15 yüksek lokal nüks riski)

2.3 İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE KANSER İLİŞKİSİ

İnflamasyon ve kanser gelişimine tarihsel açıdan baktığımızda ilk olarak 1863'te Rudolf Virchow, dokuda bağışıklık hücrelerinin infilre ettiği bölgenin, kanser lezyonlarının ortaya çıktığı yeri yansıttığı hipotezini öne sürdü (62). Yüzyılı aşkın bir süreden sonra, Dvorak; karsinojenezle inflamatuar koşulların, çoğalma, artan hücre sağkalımı, hücre göçü, büyüme faktörleri, proinflamatuar sitokinler ve proanjiogenik faktörler tarafından kontrol edilen gelişmiş anjiyogenez gibi ortak gelişim yollarına sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca yazar, inflamasyona dahil olan hücrelerin kanser dokusuna da sızdığını gözlemlemiş ve kanseri "iyileşmeyen yara" olarak tanımlamıştır (63).

Son yıllarda, yapılan epidemiyolojik çalışmalar, kronik inflamasyonun farklı kanser türlerine yatkınlık oluşturduğunu ortaya koymuştur. Kansere bağlı inflamasyonun temel özellikleri arasında lökosit artışı, inflamasyonun polipeptit habercilerinin salgılanması (tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL)-1, IL-6 gibi kemokinler ve sitokinler), doku yeniden şekillenmesi ve anjiyogenez oluşumu sayılabilir (64).

Kanser progresyonu; yalnızca tümörün kendi onkogenleri veya tümör baskılayıcı genlerinden değil, aynı zamanda inflamatuar ve immün yanıt dahil olmak üzere tümör-konak etkileşiminden de etkilenir. Sistemik inflamatuar yanıtın kanser progresyonundaki temel rolü iyi anlaşılmış ve doğrulanmıştır (5). Periferik kan hücreleri, hastaların malign tümörlere karşı inflamatuar ve immün yanıtını yansıtabilir ve kanser hastalarının tedavi yanıtını ve klinik sonuçlarını belirlemek için kullanılabilir.

Sistemik inflamatuar yanıtı değerlendiren inflamasyonla ilgili parametrelerin, TNM evreleme sisteminden bağımsız olarak prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (65, 66).

Wong ve ark. (2007), yüksek C-reaktif protein konsantrasyonunun, kolorektal kanser karaciğer metastazları için küratif cerrahi geçiren hastalarda, potansiyel olarak sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (67). Son zamanlarda, Glasgow Prognostic Score (GPS) olarak bilinen C-reaktif protein ve albüminin kombinasyonu, kolorektal kanser için potansiyel olarak küratif cerrahi geçiren hastalarda ameliyat öncesi değerlendirilmiştir (68). Bununla birlikte, akut faz proteinleri, sistemik inflamatuar yanıtın sadece bir yönüdür. Nötrofiller, lenfositler, monositler ve trombositler gibi sistemik inflamatuar yanıtın hücresel bileşenleri mevcuttur ve tam kan sayımından elde edilen parametrelerin çeşitli solid tümörleri olan hastalarda prognostik değeri olduğu gösterilmiştir (69, 70). Yapılan çalışmalara baktığımızda; eritosit sayısı, hemoglobin düzeyi, trombosit ve nötrofil sayısı , nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), sistemik immün-inflamasyon indeks (SII) parametrelerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için önemli ölçüde prognostik faktör olduğu bulundu (71, 72).

2.3.1 Ortalama Trombosit Hacmi

Ortalama trombosit hacmi (MPV), rutin kan morfolojisi testi sırasında hacim dağılımı temelinde hematolojik analizörler tarafından hesaplanan boyutlarının kesin bir ölçümüdür. MPV 7,5 ile 12.0 fl arasında değişirken, büyük trombositlerin yüzdesi tüm trombosit popülasyonunun %0.2-5.0'ını oluşturmalıdır (73). Fizyolojik koşullarda MPV ile trombosit sayısı arasında ters bir orantı mevcuttur. Bu da trombotik süreçlerin engellenmesine yardımcı

olur. Bununla birlikte MPV; platelet aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. MPV 15 fl üzerinde olan trombositler genç trombositler olarak kabul edilir. Bu trombositlerin sitoplazmaları granüler yapılardan zengin olması sebebiyle trombotik süreçlerde ön planda yer alır (74). Yüksek MPV, artan trombosit agregasyonu, gelişmiş sentez ve tromboksan a2 ve β- tromboglobulin salınımı ile ilişkilidir (75).

Trombositler kanın en küçük şekilli elemanları olmakla birlikte oldukça reaktif yapılardır. Normal hemostazın korunması ve fibrozis süreçlerinde oynadıkları rol en temel görevleri olup aktivasyonları için gereken IL-1, IL-2 ve TNF alfa gibi sitokinler nedeniyle inflamasyonla ortak yolakları kullanırlar. Bunun için de inflamatuar süreçlerde belirteç olarak kullanılmasıyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Literatür verileri, MPV'nin, kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları, Crohn hastalığı, romatoid artrit, juvenil sistemik lupus eritematöz, diabetes mellitus ve maligniteler gibi birçok patolojik durumda seyir ve prognoz hakkında önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir (76, 77).

Kan trombositlerinin bir inflamatuar yanıta dahil olması, lökositleri çeken ve hasar bölgesinde endotelyuma yapışmayı kolaylaştıran sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı ile ilişkilidir (IL-1-2-6, TNF alfa, PDGF, VEGF). İnflamatuar süreç sırasında trombositler, trombosit-lökosit kümeleri oluşturarak lökositlerle etkileşime girebilir (78). Bu bağlanmalar, aktivasyon sırasında hücre yüzeyinde eksprese edilen yapışma proteinleri aracılığıyla mümkündür. Ayrıca trombositler, doğrudan temas ile bakterilerin enkapsülasyonu, reaktif oksijen ürünlerinin ve trombosit mikrobisidal proteinlerin salınımı yoluyla bakteriyel enfeksiyonlarla savaşmak için lökositleri destekler (79).

Malignite özelinde değerlendirildiğinde çok sayıda çalışmada MPV'deki değişimin hem prognoz hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır. Kolorektal kanserlerde yapılan farklı çalışmalarda MPV yüksekliği ile prognoz açısından negatif bir korelasyon saptanmıştır (80, 81). Özellikle bevasizumab tedavisi alan hastalarda MPV'deki düşüş yine progresyonsuz sağ kalımın bir göstergesi olarak kullanılabilir (80, 82). Gastrik kanserler, pankreas kanserleri gibi diğer gastrointestinal sistem organları için de MPV yüksekliği bir prognoz göstergesi olarak kullanılabilmektedir (83-86).

2.3.2 Eritrosit Dağılım Genişliği

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) eritrosit büyüklüğündeki değişimi gösteren temel parametredir. Başka bir değişle anizositozun göstergesi olduğu söylenebilir. Matematiksel bir hesaplamaya dayanan RDW, ortalama eritrosit hacimlerinin (MCV) histogram sonucunun

standart sapmasının yine ortalama eritrosit hacmine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. MCV'deki değişimler RDW'nin değişiminde temel rol oynayan faktördür. RDW fizyolojik belirleyicileri arasında ise eritropoetin düzeyi, etnik köken, siyah ırk, yaş, fiziksel egzersiz ve hamilelik yer almaktadır (87).

Önceleri RDW sadece anemi ilişkili hastalıklarda kullanılmakla birlikte günümüzde yapılan çalışmalarda RDW'deki yüksekliğin ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, akut ve kronik kalp yetmezliği, hipertansiyon ve inflamatuar bağırsak hastalığı riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (88). Esas olarak RDW'nin bu hastalıklardaki artışı, IL-6, TNF-a ve hepsidin gibi dolaşımdaki sitokinlerin seviyelerindeki artışı güvenilir bir şekilde yansıtma yeteneğine atfedilmiştir (89).

Eritrosit dağılım genişliği malignite ilişkisine bakıldığında aralarında akciğer, mide, kolon ve endometriumun da bulunduğu çok sayıda kanserde mortalite göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Li ve arkadaşlarının yaptığı hastane içi mortalite analizinde tüm malignitelerin dahil edildiği çalışmada RDW yüksekliği ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (90). Kolorektal kanserde inflamasyon ilişki RDW'deki değişiklikler erken tanı ve prognozu belirlemede kullanılabilir (91). Farklı çalışmalarda bakıldığında RDW düzeyleri ile TNM evresi, patolojik T patolojik M ve tümör boyutu ile ilişkili bulunmuştur (92, 93).

2.3.3 Eozinofil

Paul Erhlich tarafından 120 yıl önce eosin ile boyanmasına atıfta bulunarak isimlendirilen eoziofil başta astım, helmitik enfeksiyonlar, alerjiler ve anafilaksi gibi patolojilerde temel rol oynayan kanın şekilli elemanıdır (94). Kemik iliğinden IL-5 etkisiyle sentezi başlar. Kana çıkan eozinofiller toplam lökosit sayısının %5'ini oluştururken dokudaki eozinofil miktarının bu rakamın çok üzerindedir. Dolaşımdaki eozinofiller daha sonra gastrointestinal sisteme, akciğerlere, yağ dokusuna, timusa, dalağa, lenf düğümlerine ve meme bezlerine göç edebilir ve burada çeşitli temel işlevlerini görürler. Eozinofillerin yaşam süresi belirsizdir, ancak fizyolojik koşullar altında bir haftadan az olduğu tahmin edilmektedir (95).

Her eozinofilde yaklaşık iki yüz granül bulunur. Bu granüller eozinofilde önemli rol oynayan dört ana katyonik (bazik) protein içerir, majör bazik protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin, eozinofil katyonik protein ve eozinofil aracılı inflamasyonda rol oynayan

eozinofilik peroksidaz içerir (96). Bu granüllerin salgılanması inflamasyonu tetikleyerek hedefin ölümüne yol açacak bir dizi olayı tetikler.

Eozinofil özellikle astımda uzun yıllardır tedavi kararında ve prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır. Günümüzde ise eozinofil düzeylerindeki düşüklük COVID-19 enfeksiyonunda kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (95).

Malignite penceresinden bakıldığında patolojik örneklerde saptanan eozionofil infiltrasyonu ile prognoz açısından ilişki saptayan çok sayıda çalışma vardır. Tümör mikroçevresindeki değişiklikler; prognoz açısından önem teşkil etmektedir. Tümör çevresi ve içindeki eozinofil sayısındaki artış daha düşük tümör boyutu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (97). Başka bir derleme çalışmasında ise hem kanda hem de tümöral oluşumdaki eozinofil sayısındaki artış iyi prognoz göstergesi olarak saptanmıştır (98).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada; Ocak 2011- Haziran 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran rektum kanseri tanısı almış hastaların verileri probel sistemi üzerinden geriye dönük incelendi. 18 yaş üzeri, tanı anında metastazı olmayan, neoadjuvan tedavi aldıktan sonra küratif cerrahi uygulanan 221 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı anında uzak metastazı olan ve/veya rektum dışı ikinci primer malignite öyküsü olan hastalar, eozinofiliye neden olabilecek hastalığı olan (alerjik astım, paraziter hastalıklar vb.) hastalar, NAKRT ve/veya operasyonu dış merkezde uygulanan hastalar, operasyon sonrasında Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne takibe gelmeyen hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma protokolü, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylandı (Karar no:2021/26-22 Tarih:22.09.2021 Dosya no: 6643-GOA).

NAKRT öncesi hastaların öyküleri alındı, fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimya, serum karsinoembriyonik antijen (CEA) ölçümü yapıldı. Tedavi öncesi klinik evreleme, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak belirlendi. Gerektiğinde 18F-florodeoksiglukozlu pozitron emisyon tomografisi kullanıldı. Klinik evre, American Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) TNM sınıflandırmasına göre belirlendi (20).

Hastaların tümüne; pelvik bölgeye uzun süreli radyoterapi uygulandı. (25-28 gün boyunca, fraksiyon başına 1,8-2 Gy toplam 45-50 Gy). Radyoterapi ile eş zamanlı olarak 5-FU (5-FU infüzyonel 225 mg/m^2/gün, haftada 5 gün boyunca veya 5-FU 400mg/m^2 IV bolus ve lökoverin 20 mg/m^2 IV bolus haftada 4 gün, birinci ve beşinci haftada) veya oral kapesitabin (825 mg/m^2 günde iki kez bölünmüş dozda, haftada 5 gün) tedavisi uygulandı. Hastalar neoadjuvan tedavi bitiminden 6-10 hafta içerisinde küratif rezeksiyon amaçlı opere edildi. Neoadjuvan tedavi bitimi ile operasyona kadar geçen sürede bazı hastalara interval kapesitabin, kapesitabin-oksaliplatin veya 5-FU-oksaliplatin kemoterapisi verildi.

Operasyon sonrasında adjuvan tedavi kararı verilen hastalara, operasyondan bir ay sonra hastanın klinik durumu, ek hastalıkları ve NAKRT yanıtı ve güncel literatür göz önünde bulundurularak kapesitabin, kapesitabin-oksaliplatin, 5-FU, 5-FU-oksaliplatin, raltireksed, raltireksed-oksaliplatin içeren tedavi rejimlerinden biri uygulandı.

Hastaların izlemi ilk iki yıl üç ayda bir, sonraki üç yıl altı ayda bir ve daha sonra yılda bir yapıldı. Ameliyat sonrası takip, fizik muayene, CEA, toraks ve abdomen BT'si, pelvik BT veya MRG ve kolonoskopiyi içeriyordu.

3.1 Tanımlamalar

NAKRT'ye yanıt değerlendirmesinde 2016 ve öncesinde Ryan skorlama sistemi, sonrasında Modified Ryan skorlama sistemi kullanıldı (99, 100). Bu skorlama sistemlerine göre; canlı tümör izlenmemesi yani yPT0, ypN0 olması "Tam yanıt", belirgin tümör regresyonu olmayan ve yaygın kanser izlenmesi "Yanıt yok", arada kalan regresyon dereceleri "Kısmi yanıt" olarak değerlendirildi.

Hastaların Tıbbi Onkoloji Poliklinik başvurularında, yaş, cinsiyet, başvuru semptomu, ek hastalık bilgisi, histopatolojik tanısı, hastalığın klinik evresi ve neoadjuvan tedavi başlamadan bakılan laboratuvar parametrelerinden hemogram, AST, ALT, LDH, CRP, CEA başvuru parametreleri olarak kaydedildi. Neoadjuvan tedavi bitiminden sonra, operasyondan önceki iki hafta içerisinde bakılmış olan hemogram, AST, ALT, LDH, CRP preop parametreler olarak kaydedildi. Hemogram parametrelerinden elde olunan veriler ile NLR (nötrofil/lenfosit), LMR (lenfosit/monosit), PLR (platelet/lenfosit) ve AST/ALT oranı hesaplandı. Operasyon öncesinde radyolojik değerlendirme yapılan hastaların MRG regresyon dereceleri kaydedildi.

Operasyon sonrası patoloji materyallerinden; histolojik tür, histolojik derece, yPT, yPN, değerlendirilen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, tümör regresyon derecesi, cerrahi sınır, tümör tomurcuklanması, CRM, lenfatik invazyon, venöz invazyon ve perinöral invazyon elde edilen veriler kaydedildi.

Hastaların adjuvan tedavi alıp almadıkları, adjuvan tedavi alanlarda aldıkları tedavi rejimine göre, kapesitabin, 5-FU, raltireksed alanlar monoterapi, bu tedavilere ek olarak oksaliplatin alanlar kombinasyon tedavisi olarak gruplandı. İzlemde nüks gelişip gelişmediği, nüks gelişen hastalarda lokal nüks ve uzak metastaz tarihi ve uzak organ metastazı bilgileri kaydedildi. Uzak organ metastazı bilgileri akciğer, karaciğer ve diğer (Lenf nodu, beyin, sürrenal, kemik, tiroid) olarak gruplandı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak *ortalama* ± *standart sapma* veya *medyan,*

minimum ve maksimum olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler *sayı ve yüzde* olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; *Shapiro-Wilk*, *Kolmogorov-Smirnov* ve *Anderson-Darling* testleri ile kontrol edildi.

Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda *Independent Samples T-Test,* sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Mann Whitney U test* kullanıldı.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda *Pearson Ki-Kare*, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise *Fisher's Exact Test* kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise *Fisher Freeman Halton test* kullanıldı.

Mortalite, tam yanıt ve nüks durumlarına etki edebilecek faktörler tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli ile değerlendirildi. Tek değişkenli sonuçlarda p değeri 0,25'den küçük olup, klinik olarak bağımlı değişkeni etkileyebilecek faktörler çoklu lojistik regresyon modeline dahil edildi. Bağımsız değişkenler arasındaki çoklu bağlantı olma sorunu değerlendirildi ve bağımsız değişkenler arasında güçlü ilişkili olma durumu söz konusu değildi.

İstatistiksel analizler "Jamovi project (2022), Jamovi (Version 2.2.5.0) [Computer Software] (Retrieved from https://www.jamovi.org) ve JASP (Version 0.16) (Retrieved from https://jasp-stats.org) programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

4.BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 59,7±11,8 yıl olan olguların 135 (%61,1)'i erkek , 86 (%38,9)'sı kadın idi. Hasta özellikleri **Tablo 7'de** gösterildi. Genel olarak olguların 70 (%30,1)'inde hipertansiyon, 52 (%23,5)'sinde diyabet ve 17 (%7,7)'sinde ise koroner arter hastalığı eşlik etmekteydi. Olguların 115 (%72,8)'inin başvuru semptomu kanama/kanlı dışkılama idi. 200 (%90,5)'ünün tedavi öncesi klinik evresi, evre III idi. Olguların 39 (%47,6)'unda MR regresyon derecesi evre 3 iken 17 (%20,7)'sinde evre 2, 11 (%13,4)'inde ise evre 1 idi. Diğer yandan olguların 186 (%84,2)'sına LAR uygulanırken 35 (%15,8)'ine ise APR uygulandı. Adjuvan tedavi uygulanan hastaların sayısı ise 199'du (%90,0); bu hastaların tedavi rejimi ise 81 (%40,7)'inde monoterapi iken 118 (%59,3)'inde de kombinasyon tedavisi uygulandı. Hastaların 58 (%42,3)'inde nüks, 11 (%8,0)'inde lokal nüks saptandı. Nükse kadar geçen süre ortancası ise 16,7 [0,4 – 84,2] ay idi. Uzak metastaz açısından incelendiğinde ise hastaların 50 (%36,5)'sinde geliştiği saptandı (33 (%24,1)'ü akciğer, 16 (%11,7)'sı karaciğer ve diğerleri).

Araştırmaya dahil edilen hastalara ait tedavi öncesi tümör evreleri, tümör yeri dağılımı **Tablo 8'de** yer almaktadır

Tablo 7: Hastaların demografik ve klinik bilgilerine ait dağılımlar

		Tüm grup (n=221)
Tanı yaşı (yıl)		59,7 ± 11,8
Cinsiyet	Erkek	135 (61,1)
	Kadın	86 (38,9)
Ek hastalıklar	Hipertansiyon,	70 (31,7)
	Diyabet,	52 (23,5)
	Koroner arter hastalığı,	17 (7,7)
	Kronik böbrek yetmezliği,	5 (2,3)
	Serebrovasküler olay,	4 (1,8)
	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	4 (1,8)
Başvuru semptomu	Kanama/kanlı dışkılama	115 (72,8)
	Ağrı	8 (5,1)
	Kabızlık	11 (7,0)
	İshal	10 (6,3)
	Dışkılama alışkanlığında değişiklik	10 (6,3)
	Kilo kaybı	4 (2,5)
Tedavi öncesi klinik evre	Evre II	21 (9,5)
	Evre III	200 (90,5)
CEA (başvuru-ng/ml)		3,4 [0,0 – 249,9]
MRG regresyon derecesi	1	11 (13,4)
	2	17 (20,7)
	3	39 (47,6)
	4	8 (9,8)
	5	7 (8,5)
Ameliyat tipi	LAR	186 (84,2)
	APR	35 (15,8)
Adjuvan tedavi, *var*		199 (90,0)
Adjuvan tedavi rejimi	Monoterapi	81 (40,7)
	Kombinasyon tedavisi	118 (59,3)
Nüks, *var*		58 (42,3)
Lokal nüks, *var*		11 (8,0)
Nükse kadar geçen süre (ay)		16,7 [0,4 – 84,2]
Uzak metastaz, *var*		50 (36,5)
	Akciğer,	33 (24,1)
	Karaciğer,	16 (11,7)
	Diğerleri, *v*	15 (10,9)

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

.

Tablo 8: Hastalara ait tedavi öncesi tümör evreleri ve tümör yeri dağılımı

		Tüm grup (n=221)
Klinik T	T2	29 (14.3)
	T3a	4 (2.0)
	T3b	75 (36.9)
	T3c	61 (30.0)
	T3d	10 (4.9)
	T4a	18 (8.9)
	T4b	6 (3.0)
Tümör yeri	Üst rektum	42 (19.0)
	Orta rektum	108 (48.9)
	Alt rektum	71 (32.1)
Klinik N	Negatif	21 (9.5)
	Pozitif	200 (90.5)

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

Hastalara ait histolojik tür ve derece, patolojik T ve N evreleri, değerlendirilen ve metastatik lenf nodu sayısı, yanıt durumları, tam yanıt durumu ve cerrahi sınır, tümör tomurcuklanması, CRM, lenfatik invazyon, venöz invazyon ve perinöral invazyon pozitifliğine ait tanımlayıcı istatistikler **Tablo 9'da** yer almaktadır.

Tüm grup laboratuvar parametreleri **Tablo 10'da** verildi.

Tablo 9: Hastalara ait patolojik özelliklerin dağılımı

		Tüm grup (n=221)
Histolojik tür	Adenokarsinom	203 (91.9)
	Müsinöz adenokarsinom	16 (7.2)
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	2 (0.9)
Histolojik derece	Düşük dereceli (iyi derece diferansiye)	152 (87.4)
	Düşük dereceli (orta derece diferansiye)	19 (10.9)
	Yüksek dereceli	3 (1.7)
ypT	Tis	1 (0.5)
	T1	11 (5.2)
	T2	60 (28.2)
	T3	82 (38.5)
	T3a	12 (5.6)
	T3b	4 (1.9)
	T3c	5 (2.3)
	T4	5 (2.3)
	T4a	2 (0.9)
	T4b	4 (1.9)
ypN	N0	142 (67.3)
	N1	15 (7.1)
	N1a	8 (3.8)
	N1b	9 (4.3)
	N1c	32 (15.2)
	N2	1 (0.5)
	N2a	2 (0.9)
	N2b	2 (0.9)
Yanıt durumu	Tam yanıt	32 (14.5)
	Kısmi yanıt	166 (75.1)
	Yanıt yok	23 (10.4)
Tam yanıt, *var*		32 (14.5)
Cerrahi Sınır	Negatif	183 (91.5)
	Pozitif	17 (8.5)
Tümör Tomurcuklanması	Negatif	147 (75.4)
	Pozitif	48 (24.6)
CRM	Negatif	188 (92.6)
	Pozitif	15 (7.4)
Lenfatik invazyon	Negatif	184 (91.1)
	Pozitif	18 (8.9)
Venöz invazyon	Negatif	193 (95.1)
	Pozitif	10 (4.9)
Perinöral invazyon	Negatif	180 (88.2)
	Pozitif	24 (11.8)

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

Tablo 10: Hastalara ait başvuru ve PreOp laboratuvar parametreleri değerleri

		Tüm grup (n=221)
WBC (10^3/µL)	Başvuru	8.3 [3.1 – 17.4]
	PreOp	5.2 [2.4 – 12.0]
Nötrofil (10^3/µL)	Başvuru	5.1 [1.7 – 13.5]
	PreOp	3.5 [1.5 – 9.2]
Lenfosit (10^3/µL)	Başvuru	2.0 [0.5 – 4.6]
	PreOp	0.9 [0.3 – 2.5]
Monosit (10^3/µL)	Başvuru	0.6 [0.1 – 1.5]
	PreOp	0.5 [0.2 – 1.3]
Eozinofil (10^3/µL)	Başvuru	0.2 [0.0 – 1.7]
	PreOp	0.1 [0.0 – 1.0]
RBC (10^6/µL)	Başvuru	4.6 ± 0.6
	PreOp	4.1 ± 0.5
Hb (g/dl)	Başvuru	12.4 ± 1.9
	PreOp	11.9 ± 1.5
MCV (fL)	Başvuru	84.3 [52.9 – 120.5]
	PreOp	87.9 [65.6 – 109.4]
RDW (%)	Başvuru	14.4 [12.1 – 36.4]
	PreOp	15.8 [11.5 – 29.1]
Platelet (10^3/µL)	Başvuru	282.0 [56.0 – 826.0]
	PreOp	227.0 [89.0 – 862.0]
MPV (fL)	Başvuru	8.3 [6.0 – 12.9]
	PreOp	8.1 [5.8 – 13.4]
AST (U/L)	Başvuru	17.0 [7.0 – 42.0]
	PreOp	18.0 [6.0 – 107.0]
ALT (U/L)	Başvuru	13.0 [4.0 – 46.0]
	PreOp	14.0 [3.0 – 235.0]
LDH (U/L)	Başvuru	171.0 [91.0 – 360.0]
	PreOp	180.0 [100.0 – 439.0]
CRP (mg/L)	Başvuru	4.6 [0.4 – 64.4]
	PreOp	3.3 [0.3 – 174.3]
AST/ALT	Başvuru	1.2 [0.4 – 3.6]
	PreOp	1.2 [0.4 – 3.0]
LMR	Başvuru	3.6 [1.0 – 11.7]
	PreOp	1.7 [0.6 – 5.0]
PLR	Başvuru	132.5 [30.6 – 656.0]
	PreOp	257.0 [64.4 – 1724.0]
NLR	Başvuru	2.4 [0.7 – 10.6]
	PreOp	4.0 [1.4 – 22.0]

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum şeklinde verildi.

Araştırmaya dahil edilen hastalara ait mortalite bilgileri **Tablo 11'de** yer almaktadır.

Tablo 11: Hastalara ait mortalite bilgileri

		Tüm grup (n=221)
Mortalite	Yok	162 (73.3)
	Var	59 (26.7)
Ölüme kadar geçen süre (ay)		52.8 [6.6 – 128.0]

Araştırmaya dahil edilen olguların mortaliteye göre demografik ve klinik bilgilerinin karşılaştırılması **Tablo 12'de** yer almaktadır. Mortalite durumlarına göre tanı yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,015); buna göre mortalite izlenen grupta yaş ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksekti. Mortalite bakımından nüks ve lokal nüks varlığı ve uzak metastaz (akciğer ve diğerleri) varlığı oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p<0,001, p=0,043, p<0,001, p<0,001 ve p=0,001). Buna göre mortalite izlenen hastalarda nüks ve lokal nüks varlığı oranı, uzak metastaz varlığı (akciğer ve diğerleri) oranları anlamlı düzeyde daha yüksekti (yaşayan hastalara göre).

Tablo 12: Hastalarda mortaliteye göre demografik ve klinik bilgilerin karşılaştırılması

		Mortalite		***p***
		Yok (n=162)	**Var** (n=59)	
Tanı yaşı (yıl)		58,5 ± 11,4	63,1 ± 12,2	**0,015*** **
Cinsiyet	Erkek	98 (60,5)	37 (62,7)	0,886*
	Kadın	64 (39,5)	22 (37,3)	
Ek hastalıklar	Diyabet	36 (22,2)	16 (27,1)	0,562*
	Hipertansiyon	50 (30,9)	20 (33,9)	0,791*
	Serebrovasküler olay	3 (1,9)	1 (1,7)	0,999*
	Koroner arter hastalığı	11 (6,8)	6 (10,2)	0,402*
	Kronik böbrek yetmezliği	2 (1,2)	3 (5,1)	0,120*
	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	3 (1,9)	1 (1,7)	0,999*
Başvuru semptomu	Kanama/kanlı dışkılama	86 (74,1)	29 (69,0)	0,449*
	Ağrı	4 (3,4)	4 (9,5)	
	Kabızlık	8 (6,9)	3 (7,1)	
	İshal	6 (5,2)	4 (9,5)	
	Dışkılama alışkanlığında değişiklik	8 (6,9)	2 (4,8)	
	Kilo kaybı	4 (3,4)	0 (0,0)	
Tedavi öncesi klinik evre	Evre II	16 (9,9)	5 (8,5)	0,956*
	Evre III	146 (90,1)	54 (91,5)	
CEA (başvuru)		3,3 [0,0 – 249,9]	4,1 [0,0 – 113,1]	0,271**
MRG regresyon derecesi	1	8 (12,3)	3 (17,6)	0,442*
	2	12 (18,5)	5 (29,4)	
	3	34 (52,3)	5 (29,4)	
	4	6 (9,2)	2 (11,8)	
	5	5 (7,7)	2 (11,8)	
Ameliyat tipi	LAR	137 (84,6)	49 (83,1)	0,948*
	APR	25 (15,4)	10 (16,9)	
Adjuvan tedavi, *var*		150 (92,6)	49 (83,1)	0,065*
Adjuvan tedavi rejimi	Monoterapi	65 (43,3)	16 (32,7)	0,186*
	Kombinasyon tedavisi	85 (56,7)	33 (67,3)	
Nüks, *var*		19 (20,9)	39 (84,8)	**<0,001***
Lokal nüks, *var*		4 (4,4)	7 (15,2)	**0,043***
Nükse kadar geçen süre (ay)		20,8 [1,2 – 64,1]	14,4 [0,4 – 84,2]	0,134**
Uzak metastaz, *var*		18 (19,8)	32 (69,6)	**<0,001***
	Akciğer	10 (11,0)	23 (50,0)	**<0,001***
	Karaciğer	7 (7,7)	9 (19,6)	0,078*
	Diğerleri	4 (4,4)	11 (23,9)	**0,001***

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**. Mann-Whitney U test kullanıldı.

***. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Diğer karşılaştırmalarda ise mortalite bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her biri için p>0,05).

Araştırmaya dahil edilen olguların mortaliteye göre patolojik özelliklerin karşılaştırılması **Tablo 13'de** yer almaktadır. Mortalite bakımından histolojik derece düzey oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,002); buna göre yaşayan hastalarda düşük derece (iyi derece diferansiye) histolojik evre oranı mortalite olanlara göre; diğer yandan mortalite olan hastalarda düşük dereceli (orta derece diferansiye) düzeyi oranı ise yaşayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Mortalite bakımından patolojik T ve N evre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sonucuna varıldı (sırasıyla p=0,012 ve p=0,047); buna göre yaşayan hastalarda N0 evre oranı mortalite olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti; diğer evre oranları yaşayan ve mortalite izlenen hastalarda istatistiksel olarak benzer dağılım gösterdi.

Mortaliteye göre diğer patolojik özellikler karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlendi (her biri için p>0,05).

Tablo 13: Hastalarda mortaliteye göre patolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Mortalite		*p*
		Yok (n=162)	**Var** (n=59)	
Histolojik tür	Adenokarsinom	151 (93,2)	52 (88,1)	0,061*
	Müsinöz adenokarsinom	11 (6,8)	5 (8,5)	
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	0 (0,0)	2 (3,4)	
Histolojik derece	Düşük dereceli (iyi derece diferansiye)	113 (92,6) a	39 (75,0) b	**0,002***
	Düşük dereceli (orta derece diferansiye)	9 (7,4) a	10 (19,2) b	
	Yüksek dereceli	0 (0,0)	3 (5,8)	
ypT	T0	24 (15,4) a	3 (5,3) b	**0,012***
	T1	9 (5,8)	2 (3,5)	
	T2	44 (28,2)	16 (28,1)	
	T3	61 (39,1)	21 (36,8)	
	T3a	9 (5,8)	3 (5,3)	
	T3b	2 (1,3)	2 (3,5)	
	T3c	3 (1,9)	2 (3,5)	
	T4	2 (1,3)	3 (5,3)	
	T4a	2 (1,3)	0 (0,0)	
	T4b	0 (0,0)	4 (7,0)	
	Tis	0 (0,0)	1 (1,8)	
ypN	N0	111 (72,1) a	31 (54,4) b	**0,047***
	N1	10 (6,5)	5 (8,8)	
	N1a	5 (3,2)	3 (5,3)	
	N1b	7 (4,5)	2 (3,5)	
	N1c	20 (13,0)	12 (21,1)	
	N2	0 (0,0)	1 (1,8)	
	N2a	0 (0,0)	2 (3,5)	
	N2b	1 (0,6)	1 (1,8)	
Yanıt durumu	Tam yanıt	28 (17,3)	4 (6,8)	0,074*
	Kısmi yanıt	120 (74,1)	46 (78,0)	
	Yanıt yok	14 (8,6)	9 (15,3)	
Cerrahi Sınır	Negatif	135 (93,1)	48 (87,3)	0,254*
	Pozitif	10 (6,9)	7 (12,7)	
Tümör Tomurcuklanması	Negatif	108 (79,4)	39 (66,1)	0,072*
	Pozitif	28 (20,6)	20 (33,9)	
CRM	Negatif	138 (94,5)	50 (87,7)	0,132*
	Pozitif	8 (5,5)	7 (12,3)	
Lenfatik invazyon	Negatif	135 (93,8)	49 (84,5)	0,069*
	Pozitif	9 (6,2)	9 (15,5)	
Venöz invazyon	Negatif	139 (95,9)	54 (93,1)	0,476*
	Pozitif	6 (4,1)	4 (6,9)	
Perinöral invazyon	Negatif	130 (89,7)	50 (84,7)	0,455*
	Pozitif	15 (10,3)	9 (15,3)	

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.
*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.
**. Mann-Whitney U test kullanıldı.

Mortalite bakımından laboratuvar parametreleri başvuru ve PreOp değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı (**Tablo 14).** WBC (PreOp), nötrofil (başvuru), monosit (başvuru ve PreOp), RDW (PreOp), LDH (başvuru), CRP (PreOp), NLR (başvuru), RBC (PreOp), Hb (PreOp) ortalamaları ve LMR (başvuru ve PreOp) ortancaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (her biri için $p<0,05$). Buna göre:

- Mortalite izlenen hastaların WBC (PreOp), nötrofil (başvuru), monosit (başvuru ve PreOp), RDW (PreOp), LDH (başvuru), CRP (PreOp) ve NLR (başvuru) ortancaları yaşayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.
- Yaşayan hastaların RBC (PreOp), Hb (PreOp) ortalamaları ve LMR (başvuru ve PreOp) ortancaları mortalite olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Tablo 14: Hastalarda mortaliteye göre laboratuvar parametreleri değerlerinin karşılaştırılması

		Mortalite		***P***
		Yok (n=162)	**Var** (n=59)	
WBC (10^3/µL)	Başvuru	7,9 [3,1 – 17,4]	8,7 [3,8 – 13,1]	0,059*
	PreOp	5,0 [2,4 – 12,0]	5,5 [3,3 – 9,5]	**0,028***
Nötrofil (10^3/µL)	Başvuru	5,0 [2,1 – 13,5]	5,5 [1,7 – 9,8]	**0,013***
	PreOp	3,3 [1,5 – 9,2]	3,8 [1,8 – 8,5]	0,060*
Lenfosit (10^3/µL)	Başvuru	2,0 [0,5 – 4,6]	2,1 [0,9 – 4,0]	0,541*
	PreOp	0,9 [0,3 – 2,5]	0,9 [0,5 – 1,8]	0,696*
Monosit (10^3/µL)	Başvuru	0,6 [0,1 – 1,5]	0,6 [0,3 – 1,2]	**0,010***
	PreOp	0,5 [0,2 – 1,3]	0,6 [0,3 – 1,3]	**0,004***
Eozinofil (10^3/µL)	Başvuru	0,2 [0,0 – 1,7]	0,2 [0,0 – 0,7]	0,724*
	PreOp	0,1 [0,0 – 1,0]	0,2 [0,0 – 0,6]	0,239*
RBC (10^6/µL)	Başvuru	4,6 ± 0,6	4,5 ± 0,6	0,161**
	PreOp	4,2 ± 0,5	4,0 ± 0,5	**0,022****
Hb (g/dl)	Başvuru	12,6 ± 1,9	12,1 ± 1,9	0,139**
	PreOp	12,1 ± 1,5	11,4 ± 1,4	**0,003****
MCV (fL)	Başvuru	84,7 [52,9 – 120,5]	83,5 [62,6 – 114,5]	0,465*
	PreOp	88,0 [65,6 – 106,6]	86,9 [66,8 – 109,4]	0,315*
RDW (%)	Başvuru	14,3 [12,2 – 36,4]	14,8 [12,1 – 28,5]	0,176*
	PreOp	15,6 [11,5 – 27,4]	16,1 [12,0 – 29,1]	**0,040***
Platelet (10^3/µL)	Başvuru	276,0 [56,0 – 601,0]	285,0 [104,0 – 826,0]	0,206*
	PreOp	228,0 [107,0 – 499,0]	226,0 [89,0 – 862,0]	0,738*
MPV (fL)	Başvuru	8,3 [6,0 – 11,7]	8,4 [6,5 – 12,9]	0,705*
	PreOp	8,1 [6,1 – 13,4]	8,1 [5,8 – 11,2]	0,773*
AST (U/L)	Başvuru	16,5 [7,0 – 42,0]	17,0 [7,0 – 28,0]	0,444*
	PreOp	18,0 [8,0 – 107,0]	17,0 [6,0 – 71,0]	0,401*
ALT (U/L)	Başvuru	14,0 [5,0 – 45,0]	13,0 [4,0 – 46,0]	0,818*
	PreOp	14,0 [6,0 – 235,0]	13,0 [3,0 – 91,0]	0,225*
LDH (U/L)	Başvuru	169,0 [91,0 – 360,0]	192,0 [123,0 – 298,0]	**0,026***
	PreOp	179,0 [104,0 – 439,0]	180,5 [100,0 – 411,0]	0,936*
CRP (mg/L)	Başvuru	3,9 [0,4 – 64,4]	6,4 [0,4 – 61,9]	0,168*
	PreOp	3,0 [0,3 – 120,4]	6,0 [0,6 – 174,3]	**0,034***
AST/ALT	Başvuru	1,2 [0,4 – 3,6]	1,2 [0,5 – 2,8]	0,888*
	PreOp	1,2 [0,5 – 3,0]	1,3 [0,4 – 2,9]	0,359*
LMR	Başvuru	3,7 [1,0 – 11,7]	3,2 [1,4 – 7,0]	**0,004***
	PreOp	1,8 [0,6 – 5,0]	1,6 [0,8 – 3,5]	**0,036***
PLR	Başvuru	129,0 [43,7 – 656,0]	136,3 [30,6 – 590,0]	0,080*
	PreOp	257,6 [107,0 – 635,0]	255,0 [64,4 – 1724,0]	0,905*
NLR	Başvuru	2,2 [0,7 – 10,6]	2,7 [1,2 – 7,0]	**0,019***
	PreOp	4,0 [1,4 – 22,0]	4,2 [1,4 – 17,0]	0,229*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test kullanıldı.

**. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Mortaliteye göre diğer laboratuvar parametreleri başvuru ve preop ortalama/ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (her biri için p>0,05).

Araştırmaya dahil edilen hastalarda tam yanıt bakımından demografik, klinik ve patolojik bilgilerin karşılaştırılması **Tablo 15'de** yer almaktadır. Patolojik tam yanıt bakımından nüks ve uzak metastaz varlığı istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla p=0,002, p=0,008). Buna göre tam yanıt alınamayan hastalardaki nüks ve uzak metastaz oranı, tam yanıt alınan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Patolojik tam yanıt bakımından diğer klinik özellikler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (her biri için p>0,05).

Tablo 15: Hastalarda tam yanıt bakımından demografik, klinik ve patolojik bilgilerin karşılaştırılması

		Tam yanıt		*p*
		Yok (n=189)	**Var (n=32)**	
Cinsiyet	Erkek	119 (63,0)	16 (50,0)	0,232*
	Kadın	70 (37,0)	16 (50,0)	
Tanı yaşı		60,3 ± 11,5	56,4 ± 12,6	0,115***
Tedavi öncesi klinik evre	Evre II	18 (9,5)	3 (9,4)	0,999*
	Evre III	171 (90,5)	29 (90,6)	
CEA (başvuru)		3,4 [0,0 – 249,9]	2,7 [0,0 – 64,5]	0,229**
MRG regresyon derecesi	1	9 (12,5)	2 (20,0)	0,271*
	2	14 (19,4)	3 (30,0)	
	3	36 (50,0)	3 (30,0)	
	4	8 (11,1)	0 (0,0)	
	5	5 (6,9)	2 (20,0)	
Nüks, *var*		57 (47,9)	1 (5,6)	**0,002***
Lokal nüks, *var*		11 (9,2)	0 (0,0)	0,359*
Uzak metastaz, *var*		49 (41,2)	1 (5,6)	**0,008***
Nükse kadar geçen süre (ay)		17,0 [1,0 – 84,2]	0,4 [0,4 – 0,4]	0,089**
Mortalite	Yok	134 (70,9)	28 (87,5)	0,081*
	Var	55 (29,1)	4 (12,5)	
Ölüme kadar geçen süre (ay)		56,0 [6,6 – 128,0]	31,8 [7,5 – 42,5]	0,066**
Histolojik tür	Adenokarsinom	171 (90,5)	32 (100,0)	0,188*
	Müsinöz adenokarsinom	16 (8,5)	0 (0,0)	
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	2 (1,1)	0 (0,0)	

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.
*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.
**. Mann-Whitney U test kullanıldı.
***. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Araştırmaya dahil edilen hastalarda patolojik tam yanıt bakımından laboratuvar parametreleri başvuru ve PreOp değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı (**Tablo 16**). Patolojik tam yanıt bakımından başvuru anındaki AST/ALT, LMR ve NLR ortancaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p=0,018, p=0,049, p=0,035 ve p=0,031).

- Tam yanıt alınan hastalarda AST/ALT (başvuru) ve NLR (başvuru) ortancaları anlamlı düzeyde daha düşüktü.
- Tam yanıt alınan hastalarda başvuru anındaki LMR ortancası anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Patolojik tam yanıt bakımından diğer laboratuvar parametreleri başvuru ve PreOp ortalama/ortancaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (her biri için p>0,05).

Tablo 16: Hastalarda tam yanıt bakımından laboratuvar parametreleri değerlerinin karşılaştırılması

		Tam yanıt		*p*
		Yok (n=189)	**Var (n=32)**	
WBC (10^3/µL)	Başvuru	8,1 [3,1 – 17,4]	8,4 [4,6 – 12,9]	0,786*
	PreOp	5,2 [2,4 – 12,0]	4,9 [3,4 – 8,7]	0,193*
Nötrofil (10^3/µL)	Başvuru	5,2 [1,7 – 13,5]	4,8 [2,3 – 10,7]	0,313*
	PreOp	3,6 [1,5 – 9,2]	3,3 [1,6 – 6,7]	0,288*
Lenfosit (10^3/µL)	Başvuru	2,0 [0,5 – 4,6]	2,2 [1,3 – 4,3]	0,091*
	PreOp	0,9 [0,4 – 2,5]	0,9 [0,3 – 1,7]	0,822*
Monosit (10^3/µL)	Başvuru	0,6 [0,1 – 1,5]	0,5 [0,3 – 1,1]	0,527*
	PreOp	0,5 [0,2 – 1,3]	0,5 [0,3 – 1,1]	0,144*
Eozinofil (10^3/µL)	Başvuru	0,2 [0,0 – 1,7]	0,2 [0,0 – 0,5]	0,331*
	PreOp	0,1 [0,0 – 1,0]	0,1 [0,0 – 0,5]	0,354*
RBC (10^6/µL)	Başvuru	4,6 ± 0,6	4,7 ± 0,5	0,277**
	PreOp	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,5	0,622**
Hb (g/dl)	Başvuru	12,4 ± 2,0	12,9 ± 1,7	0,105**
	PreOp	11,8 ± 1,5	12,3 ± 1,7	0,181**
MCV (fL)	Başvuru	84,1 [52,9 – 120,5]	85,4 [60,3 – 93,4]	0,321*
	PreOp	87,7 [65,6 – 109,4]	89,8 [66,8 – 105,1]	0,201*
RDW (%)	Başvuru	14,4 [12,1 – 36,4]	14,2 [12,3 – 20,1]	0,169*
	PreOp	15,9 [11,5 – 29,1]	15,1 [12,2 – 20,1]	0,062*
Platelet (10^3/µL)	Başvuru	282,0 [56,0 – 826,0]	279,5 [189,0 – 418,0]	0,943*
	PreOp	227,0 [89,0 – 862,0]	224,5 [143,0 – 344,0]	0,786*
MPV (fL)	Başvuru	8,3 [6,0 – 12,9]	8,6 [6,8 – 11,2]	0,441*
	PreOp	8,1 [5,8 – 13,4]	8,1 [6,4 – 10,8]	0,937*
AST (U/L)	Başvuru	17,0 [7,0 – 42,0]	15,5 [7,0 – 24,0]	0,641*
	PreOp	17,0 [6,0 – 107,0]	19,0 [12,0 – 52,0]	0,087*
ALT (U/L)	Başvuru	14,0 [4,0 – 46,0]	13,0 [7,0 – 36,0]	0,297*
	PreOp	13,0 [3,0 – 235,0]	15,5 [9,0 – 68,0]	0,090*
LDH (U/L)	Başvuru	171,0 [91,0 – 360,0]	170,0 [91,0 – 303,0]	0,706*
	PreOp	180,0 [100,0 – 439,0]	174,0 [131,0 – 411,0]	0,650*
CRP (mg/L)	Başvuru	4,9 [0,4 – 64,4]	3,2 [0,4 – 17,5]	0,375*
	PreOp	4,0 [0,3 – 174,3]	2,5 [0,4 – 34,6]	0,143*
AST/ALT	Başvuru	1,2 [0,4 – 3,6]	1,1 [0,5 – 2,0]	**0,049***
	PreOp	1,2 [0,4 – 3,0]	1,2 [0,5 – 2,8]	0,396*
LMR	Başvuru	3,4 [1,0 – 7,8]	4,0 [1,7 – 11,7]	**0,035***
	PreOp	1,7 [0,6 – 5,0]	1,8 [0,7 – 4,2]	0,362*
PLR	Başvuru	132,5 [30,6 – 656,0]	132,6 [56,0 – 218,7]	0,167*
	PreOp	258,2 [64,4 – 1724,0]	244,8 [132,7 – 635,0]	0,979*
NLR	Başvuru	2,4 [0,7 – 10,6]	2,0 [0,9 – 6,3]	**0,031***
	PreOp	4,1 [1,4 – 17,5]	3,6 [1,4 – 22,0]	0,402*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test kullanıldı.

**. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Araştırmaya dahil edilen hastalarda lokal nüks gelişmesi bakımından patolojik özelliklerin karşılaştırılması **Tablo 17'de** yer almaktadır. Lokal nüks durumu bakımından patolojik T evresi, yanıt durumu, CRM ve perinöral invazyon pozitifliği oranları arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,032, p=0,013, p=0,043 ve p=0,009). Buna göre:

- Lokal nüks saptanan hastalarda patolojik T0 evre oranı, lokal nüks saptanmayanlara göre düşüktü.
- Lokal nüks saptanan hastalarda yanıt alınamayan hastaların oranı, lokal nüks saptanmayanlara göre daha yüksekti.
- Lokal nüks saptanan hastalarda CRM ve perinöral invazyon pozitifliği oranları, lokal nüks saptanmayanlara göre daha yüksekti.

Diğer karşılaştırmalarda ise lokal nüks varlığı bakımından patolojik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlendi (her biri için p>0,05).

Tablo 17: Hastalarda lokal nüks gelişmesi bakımından patolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Lokal nüks		*p*
		Yok(n=126)	**Var(n=11)**	
Histolojik tür	Adenokarsinom	112 (88,9)	10 (90,9)	0,154*
	Müsinöz adenokarsinom	13 (10,3)	0 (0,0)	
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	1 (0,8)	1 (9,1)	
Histolojik derece	Düşük dereceli (iyi derece diferansiye)	86 (87,8)	7 (70,0)	0,096*
	Düşük dereceli (orta derece diferansiye)	10 (10,2)	2 (20,0)	
	Yüksek dereceli	2 (2,0)	1 (10,0)	
ypT	T0	15 (12,4)	0 (0,0)	**0,032***
	T1	5 (4,1)	0 (0,0)	
	T2	39 (32,2)	1 (9,1)	
	T3	44 (36,4)	4 (36,4)	
	T3a	6 (5,0)	2 (18,2)	
	T3b	2 (1,7)	0 (0,0)	
	T3c	3 (2,5)	1 (9,1)	
	T4	4 (3,3)	1 (9,1)	
	T4a	1 (0,8)	1 (9,1)	
	T4b	1 (0,8)	1 (9,1)	
	Tis	1 (0,8)	0 (0,0)	
ypN	N0	77 (63,1)	5 (45,5)	0,323*
	N1	10 (8,2)	1 (9,1)	
	N1a	6 (4,9)	1 (9,1)	
	N1b	7 (5,7)	1 (9,1)	
	N1c	18 (14,8)	2 (18,2)	
	N2	1 (0,8)	0 (0,0)	
	N2a	2 (1,6)	0 (0,0)	
	N2b	1 (0,8)	1 (9,1)	
Yanıt durumu	Tam yanıt	18 (14,3)	0 (0,0)	**0,013***
	Kısmi yanıt	98 (77,8)	7 (63,6)	
	Yanıt yok	10 (7,9)	4 (36,4)	
Cerrahi Sınır	Negatif	104 (92,0)	8 (72,7)	0,074*
	Pozitif	9 (8,0)	3 (27,3)	
Tümör Tomurcuklanması	Negatif	84 (75,0)	6 (54,5)	0,163*
	Pozitif	28 (25,0)	5 (45,5)	
CRM	Negatif	108 (93,9)	8 (72,7)	**0,043***
	Pozitif	7 (6,1)	3 (27,3)	
Lenfatik invazyon	Negatif	102 (87,9)	11 (100,0)	0,609*
	Pozitif	14 (12,1)	0 (0,0)	
Venöz invazyon	Negatif	107 (92,2)	10 (90,9)	0,999*
	Pozitif	9 (7,8)	1 (9,1)	
Perinöral invazyon	Negatif	104 (88,9)	6 (54,5)	**0,009***
	Pozitif	13 (11,1)	5 (45,5)	

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.
*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.
**. Mann-Whitney U test kullanıldı.

Araştırmaya dahil edilen hastalarda lokal nüks durumu bakımından laboratuvar parametreleri başvuru ve preop değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı (**Tablo 18**). Lokal nüks durumu bakımından laboratuvar parametreleri ortalama/ortancalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (her biri için p>0,05).

Tablo 18: Hastalarda lokal nüks gelişmesi bakımından laboratuvar parametreleri değerlerinin karşılaştırılması

		Lokal nüks		*p**
		Yok (n=126)	**Var (n=11)**	
WBC (10^3/µL)	Başvuru	8,3 [3,1 – 13,4]	7,9 [5,5 – 11,5]	0,739
	PreOp	5,2 [2,4 – 11,4]	5,4 [3,9 – 9,1]	0,689
Nötrofil (10^3/µL)	Başvuru	5,2 [2,1 – 10,8]	5,0 [2,1 – 8,8]	0,953
	PreOp	3,6 [1,5 – 9,2]	3,7 [2,2 – 7,1]	0,637
Lenfosit (10^3/µL)	Başvuru	2,1 [0,7 – 4,6]	1,9 [1,5 – 2,9]	0,372
	PreOp	0,9 [0,4 – 2,5]	0,9 [0,5 – 1,6]	0,774
Monosit (10^3/µL)	Başvuru	0,6 [0,1 – 1,2]	0,5 [0,3 – 1,0]	0,727
	PreOp	0,5 [0,2 – 1,3]	0,6 [0,4 – 0,7]	0,265
Eozinofil (10^3/µL)	Başvuru	0,2 [0,0 – 1,7]	0,2 [0,0 – 0,5]	0,576
	PreOp	0,1 [0,0 – 0,7]	0,1 [0,1 – 0,4]	0,827
RBC (10^6/µL)	Başvuru	4,5 [1,8 – 5,9]	4,7 [4,0 – 5,3]	0,981
	PreOp	4,1 [2,4 – 5,4]	4,2 [3,6 – 4,6]	0,828
Hb (g/dl)	Başvuru	12,6 [4,6 – 16,2]	12,3 [8,6 – 14,7]	0,529
	PreOp	12,0 [7,5 – 16,0]	11,6 [8,8 – 12,9]	0,138
MCV (fL)	Başvuru	84,9 [62,6 – 120,5]	82,4 [62,7 – 91,7]	0,545
	PreOp	88,6 [65,6 – 109,4]	84,1 [68,3 – 101,2]	0,137
RDW (%)	Başvuru	14,2 [12,1 – 30,2]	15,1 [13,0 – 25,7]	0,113
	PreOp	15,6 [11,5 – 29,1]	17,2 [13,0 – 19,4]	0,114
Platelet (10^3/µL)	Başvuru	289,5 [56,0 – 545,0]	259,0 [197,0 – 480,0]	0,218
	PreOp	231,0 [89,0 – 495,0]	236,0 [137,0 – 499,0]	0,991
MPV (fL)	Başvuru	8,3 [6,8 – 11,6]	8,9 [7,1 – 11,1]	0,157
	PreOp	7,9 [6,1 – 11,8]	8,1 [7,2 – 10,3]	0,149
AST (U/L)	Başvuru	17,0 [7,0 – 42,0]	15,0 [12,0 – 25,0]	0,494
	PreOp	18,0 [9,0 – 71,0]	15,0 [8,0 – 22,0]	**0,023**
ALT (U/L)	Başvuru	14,0 [5,0 – 45,0]	13,0 [9,0 – 26,0]	0,790
	PreOp	15,0 [6,0 – 118,0]	9,0 [7,0 – 27,0]	**0,014**
LDH (U/L)	Başvuru	171,0 [91,0 – 360,0]	176,0 [131,0 – 249,0]	0,722
	PreOp	180,5 [104,0 – 439,0]	164,0 [100,0 – 203,0]	0,129
CRP (mg/L)	Başvuru	4,8 [0,4 – 61,9]	18,6 [1,8 – 26,9]	0,077
	PreOp	4,0 [0,4 – 120,4]	6,1 [3,2 – 66,4]	0,144
AST/ALT	Başvuru	1,2 [0,4 – 3,6]	1,1 [0,7 – 2,3]	0,760
	PreOp	1,2 [0,4 – 3,0]	1,6 [0,6 – 1,8]	0,167
LMR	Başvuru	3,7 [1,8 – 7,3]	3,8 [1,6 – 7,2]	0,924
	PreOp	1,8 [0,6 – 5,0]	1,6 [1,0 – 2,3]	0,247
PLR	Başvuru	129,9 [45,6 – 375,4]	123,8 [94,8 – 300,0]	0,803
	PreOp	257,4 [107,8 – 622,0]	262,2 [151,9 – 623,8]	0,707
NLR	Başvuru	2,3 [0,9 – 7,3]	2,4 [0,7 – 4,6]	0,473
	PreOp	4,0 [1,4 – 17,5]	5,3 [2,3 – 7,9]	0,481

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test kullanıldı.

Araştırmaya dahil edilen hastalarda uzak metastaz gelişmesi bakımından patolojik özelliklerin karşılaştırılması **Tablo 19'da** yer almaktadır. Uzak metastaz gelişme durumu bakımından patolojik N evreleri oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p=0,003); buna göre uzak metastaz gelişen hastalarda N1c evresi oranı, uzak metastaz gelişmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Aynı şekilde uzak metastaz gelişme durumuna göre yanıt durumu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi

(p=0,014); buna göre uzak metastaz gelişen hastalarda tam yanıt alma oranı düşük iken kısmi yanıt alma oranı ise yüksekti (uzak metastaz gelişmeyen hastalara göre).

Uzak metastaz gelişme durumuna göre diğer patolojik özellikler karşılaştırmalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (her biri için p>0,05).

Tablo 19: Hastalarda uzak metastaz gelişmesi bakımından bazı patolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Uzak metastaz		*p*
		Yok (n=87)	**Var (n=50)**	
Histolojik tür	Adenokarsinom	79 (90,8)	43 (86,0)	0,608*
	Müsinöz adenokarsinom	7 (8,0)	6 (12,0)	
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	1 (1,1)	1 (2,0)	
Histolojik derece	Düşük dereceli (iyi derece diferansiye)	55 (87,3)	38 (84,4)	0,718*
	Düşük dereceli (orta derece diferansiye)	7 (11,1)	5 (11,1)	
	Yüksek dereceli	1 (1,6)	2 (4,4)	
ypT	T0	13 (15,7)	2 (4,1)	0,201*
	T1	3 (3,6)	2 (4,1)	
	T2	25 (30,1)	15 (30,6)	
	T3	30 (36,1)	18 (36,7)	
	T3a	3 (3,6)	5 (10,2)	
	T3b	0 (0,0)	2 (4,1)	
	T3c	3 (3,6)	1 (2,0)	
	T4	4 (4,8)	1 (2,0)	
	T4a	1 (1,2)	1 (2,0)	
	T4b	1 (1,2)	1 (2,0)	
	Tis	0 (0,0)	1 (2,0)	
ypN	N0	58 (68,2)	24 (50,0)	**0,003***
	N1	7 (8,2)	4 (8,3)	
	N1a	6 (7,1)	1 (2,1)	
	N1b	7 (8,2)	1 (2,1)	
	N1c	7 (8,2)	13 (27,1)	
	N2	0 (0,0)	1 (2,1)	
	N2a	0 (0,0)	2 (4,2)	
	N2b	0 (0,0)	2 (4,2)	
Yanıt durumu	Tam yanıt	17 (19,5)	1 (2,0)	**0,014***
	Kısmi yanıt	62 (71,3)	43 (86,0)	
	Yanıt yok	8 (9,2)	6 (12,0)	
Cerrahi Sınır	Negatif	69 (90,8)	43 (89,6)	0,999*
	Pozitif	7 (9,2)	5 (10,4)	
Tümör Tomurcuklanması	Negatif	53 (72,6)	37 (74,0)	0,999*
	Pozitif	20 (27,4)	13 (26,0)	
CRM	Negatif	73 (92,4)	43 (91,5)	0,999*
	Pozitif	6 (7,6)	4 (8,5)	
Lenfatik invazyon	Negatif	71 (91,0)	42 (85,7)	0,523*
	Pozitif	7 (9,0)	7 (14,3)	
Venöz invazyon	Negatif	73 (93,6)	44 (89,8)	0,507*
	Pozitif	5 (6,4)	5 (10,2)	
Perinöral invazyon	Negatif	69 (88,5)	41 (82,0)	0,444*
	Pozitif	9 (11,5)	9 (18,0)	

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**. Mann-Whitney U test kullanıldı.

Araştırmaya dahil edilen hastalarda uzak metastaz gelişme durumuna göre laboratuvar parametreleri başvuru ve PreOp değer ortancaları istatistiksel olarak karşılaştırıldı (**Tablo 20**). Uzak metastaz gelişme durumuna göre başvuru anındaki nötrofil, monosit ve LMR ve PreOp PLR ortancaları arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p=0,043, p=0,039, p=0,033 ve p=0,017). Buna göre başvuru anındaki nötrofil ve monosit ortancaları uzak metastaz gelişen hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek iken LMR (başvuru) ve PLR (PreOp) ortancaları ise anlamlı düzeyde daha düşüktü.

Uzak metastaz gelişme durumuna göre diğer laboratuvar parametreleri başvuru ve PreOp ortalama/ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (her biri için p>0,005).

Tablo 20: Hastalarda uzak metastaz gelişmesi bakımından laboratuvar parametreleri değerlerinin karşılaştırılması

		Uzak metastaz		*p*
		Yok (n=87)	**Var (n=50)**	
WBC (10^3/µL)	Başvuru	8,0 ± 2,1	8,6 ± 2,1	0,101**
	PreOp	5,5 ± 1,8	5,5 ± 1,2	0,813**
Nötrofil (10^3/µL)	Başvuru	5,0 [2,1 – 10,7]	5,4 [2,1 – 10,8]	**0,043***
	PreOp	3,5 [1,5 – 9,2]	3,7 [2,0 – 6,0]	0,455*
Lenfosit (10^3/µL)	Başvuru	2,0 [0,7 – 4,6]	2,1 [0,9 – 4,5]	0,950*
	PreOp	0,8 [0,4 – 2,5]	0,9 [0,6 – 1,9]	0,300*
Monosit (10^3/µL)	Başvuru	0,6 [0,1 – 1,1]	0,6 [0,3 – 1,2]	**0,039***
	PreOp	0,5 [0,2 – 1,3]	0,5 [0,3 – 1,3]	0,186*
Eozinofil (10^3/µL)	Başvuru	0,2 [0,0 – 0,7]	0,2 [0,0 – 1,7]	0,825*
	PreOp	0,1 [0,0 – 0,7]	0,1 [0,0 – 0,6]	0,576*
RBC (10^6/µL)	Başvuru	4,6 ± 0,6	4,5 ± 0,6	0,428**
	PreOp	4,2 ± 0,5	4,0 ± 0,5	0,201**
Hb (g/dl)	Başvuru	12,6 ± 1,8	12,4 ± 2,0	0,671**
	PreOp	12,0 ± 1,6	11,9 ± 1,4	0,514**
MCV (fL)	Başvuru	83,5 ± 8,3	83,5 ± 9,2	0,958**
	PreOp	87,4 ± 7,8	87,8 ± 7,7	0,735**
RDW (%)	Başvuru	14,4 [12,2 – 30,2]	14,2 [12,1 – 28,5]	0,902*
	PreOp	15,6 [11,5 – 29,1]	15,6 [12,0 – 27,7]	0,890*
Platelet (10^3/µL)	Başvuru	286,0 [56,0 – 516,0]	291,0 [141,0 – 545,0]	0,821*
	PreOp	243,0 [113,0 – 495,0]	217,5 [89,0 – 499,0]	0,076*
MPV (fL)	Başvuru	8,2 [6,8 – 11,2]	8,6 [6,8 – 11,6]	0,463*
	PreOp	7,9 [6,1 – 11,8]	8,1 [6,4 – 10,5]	0,411*
AST (U/L)	Başvuru	16,0 [7,0 – 42,0]	18,0 [7,0 – 27,0]	0,211*
	PreOp	18,0 [8,0 – 49,0]	17,0 [9,0 – 71,0]	0,943*
ALT (U/L)	Başvuru	13,0 [5,0 – 39,0]	15,0 [6,0 – 45,0]	0,207*
	PreOp	14,0 [6,0 – 65,0]	14,5 [6,0 – 118,0]	0,792*
LDH (U/L)	Başvuru	169,0 [91,0 – 360,0]	178,0 [123,0 – 267,0]	0,250*
	PreOp	177,5 [100,0 – 411,0]	181,0 [112,0 – 439,0]	0,645*
CRP (mg/L)	Başvuru	4,8 [0,4 – 43,9]	5,5 [0,4 – 61,9]	0,813*
	PreOp	4,5 [0,4 – 120,4]	3,6 [0,6 – 93,0]	0,697*
AST/ALT	Başvuru	1,2 [0,5 – 3,6]	1,1 [0,4 – 2,2]	0,702*
	PreOp	1,2 [0,5 – 3,0]	1,2 [0,4 – 2,3]	0,582*
LMR	Başvuru	3,8 [1,8 – 7,3]	3,4 [1,6 – 7,2]	**0,033***
	PreOp	1,8 [0,6 – 5,0]	1,6 [0,9 – 4,0]	0,499*
PLR	Başvuru	128,8 [45,6 – 375,4]	127,9 [47,0 – 302,8]	0,770*
	PreOp	287,0 [119,3 – 622,0]	237,4 [107,8 – 623,8]	**0,017***
NLR	Başvuru	2,3 [0,9 – 7,3]	2,6 [0,7 – 6,0]	0,099*
	PreOp	4,0 [1,4 – 17,5]	4,0 [1,4 – 8,8]	0,966*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum şeklinde verildi.
*. Mann-Whitney U test kullanıldı.
**. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Mortaliteye risk olabilecek faktörler tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli ile araştırılmak istendi (**Tablo 21**). İlk olarak tek değişkenli lojistik regresyon modeli incelendiğinde, yaş, nüks varlığı ve operasyon öncesi HB değerinin mortalite üzerinde etkisinin önemli olduğu görüldü (sırasıyla p=0,012, p<0,001 ve p=0,005). Çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde ise, nüks varlığının mortalite üzerinde etkili olduğu (p<0,001), nüks varlığının 1 birim artması 24,18 kat (%95 GA 7,25- 80,65) mortaliteyi

arttırdığı söylenebilir. Çoklu lojistik regresyon modelinde, diğer dahil edilen parametrelerin mortalite üzerinde anlamlı etkisi olmadığı saptandı (**Tablo 21**, her biri için p>0,05).

Tablo 21: Mortalite üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli Model		Çoklu Model	
Mortalite	**OR [%95 GA]**	**p-değeri**	**OR [%95 GA]**	**p-değeri**
Yaş	1,04 [1,01-1,06]	**0,012**	1,00 [0,96-1,04]	0,853
Nüks durumu: *1 vs 0*	21,11 [8,16-54,6]	**< 0,001**	24,18 [7,25-80,65]	**< 0,001**
PreOP HB	0,74 [0,60-0,91]	**0,005**	0,68 [0,46-0,99]	0,046
PReOP RDW	1,10 [1,00-1,22]	0,057	1,10 [0,92-1,31]	0,289
PreOP CRP	1,01 [1,00-1,03]	0,080	1,00 [0,97-1,03]	0,891
PreOP MPV	1,10 [0,83-1,46]	0,513	-	-
PreOP eozinofil	2,18 [0,34-13,99]	0,411	-	-

GA: Güven aralığı, OR: Odds ratio

Tam yanıta risk olabilecek faktörler tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli ile araştırılmak istendi (**Tablo 22**). İlk olarak tek değişkenli lojistik regresyon modeli incelendiğinde, başvuru LMR ve NLR parametrelerinin tam yanıt üzerinde etkisinin önemli olduğu görüldü (sırasıyla p=0,029 ve p=0,038). Çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde ise, dahil edilen hiçbir parametrenin tam yanıt üzerinde anlamlı etkisi olmadığı saptandı (**Tablo 22**, her biri için p>0,05).

Tablo 22: Tam yanıt üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli		Çoklu Model	
Tam Yanıt	**OR [%95 GA]**	**p-değeri**	**OR [%95 GA]**	**p-değeri**
Başvuru AST/ALT	0.41 [0.15-1.08]	0.070	0.41 [0.15-1.12]	0.082
Başvuru LMR	1.31 [1.03-1.66]	**0.029**	1.16 [0.86-1.57]	0.340
Başvuru NLR	0.67 [0.46-0.98]	**0.038**	0.75 [0.47-1.20]	0.229
Başvuru MPV	1.10 [0.79-1.54]	0.563	-	-
Başvuru RDW	0.84 [0.68-1.03]	0.099	0.89 [0.73-1.10]	0.279
Başvuru Eozinofil	0.30 [0.02-3.75]	0.347	-	-

GA: Güven aralığı, OR: Odds ratio

Nükse risk olabilecek faktörler tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli ile araştırılmak istendi (**Tablo 23**). İlk olarak tek değişkenli lojistik regresyon modeli incelendiğinde, yanıt durumu, LMR (başvuru) ve PreOp PLR değerinin nüks üzerinde etkisinin önemli olduğu görüldü (**Tablo 23**, her biri için p<0,05). Çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde ise, PreOp PLR değerinin nüks üzerinde etkili olduğu

(p=0,015), PLR değerinin varlığının 1 birim artışı 0,99 kat (%95 GA 0,79- 1,79) nüks varlığını azalttığı söylenebilir. Çoklu lojistik regresyon modelinde, diğer dahil edilen parametrelerin mortalite üzerinde anlamlı etkisi olmadığı saptandı (**Tablo 23**, her biri için p>0,05).

Tablo 23: Nüks üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli		**Çoklu Model**	
Nüks	**OR [%95 GA]**	**p-değeri**	**OR [%95 GA]**	**p-değeri**
Yanıt durumu: Ref.=Tam yanıt				
Kısmi yanıt	14.87 [1.91-115.88]	**0.010**	6.35 [0.73-55.01]	0.094
Yanıt yok	22.67 [2.32-221.09]	**0.007**	10.1 [0.81-125.58]	0.072
CRM: *1 vs 0*	3.31 [0.81-13.43]	0.095	2.17 [0.46-10.21]	0.328
Perinoral invazyon: *1 vs 0*	2.11 [0.76-5.84]	0.152	2.53 [0.74-8.58]	0.137
Nötrofil başvuru	1.21 [0.99-1.48]	0.060	1.30 [0.98-1.72]	0.065
Monosit başvuru	5.00 [0.78-32.15]	0.090	0.43 [0.03-7.49]	0.567
LMR başvuru	0.72 [0.54-0.97]	**0.030**	0.75 [0.50-1.10]	0.144
PreOP PLR	1.00 [0.99-1.00]	**0.040**	0.99 [0.99-1.00]	**0.015**
PreOP MPV	1.33 [0.93-1.90]	0.115	1.19 [0.79-1.79]	0.413
PreOP RDW	1.02 [0.91-1.14]	0.790	-	-
PreOP Eozinofil	1.36 [0.13-13.84]	0.794	-	-

GA: Güven aralığı, OR: Odds ratio

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 221 rektum kanseri hastasının ortalama tanı yaşı 59,7±11.8 ve cinsiyet dağılımına baktığımızda %61,1 erkek, %38,9 kadın olarak bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak; hastaların tanı yaşı benzer olmakla beraber çalışmamızın büyük çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktaydı (4).

Hastalarımızda lokal nüks oranı %8, uzak metastaz oranı %36,5 ve mortalite %26,7 olarak bulundu. Literatüre baktığımızda da benzer olarak lokal nüks oranlarının %10'nun altında ancak uzak metastaz oranlarının %30-40 civarında olduğu görülmektedir (101).

Hastalarımızda patolojik tam yanıt oranı literatüre benzer olarak %14,5 olarak bulundu (102). Ayrıca çalışmamızda patolojik tam yanıt olanlarda nüks anlamlı derecede düşük tespit edildi. Jalilian M. ve ark.'nın yaptığı çalışmada da patolojik tam yanıt olan hastalarda nüks oranlarının daha düşük olduğu ve daha yüksek sağkalım oranları gösterilmiştir (103).

Mortaliteyi etkileyen faktörlere baktığımızda ileri yaş ve nüks varlığı anlamlı olarak yüksek mortalite ile ilişkiliydi. Çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde ise, nüks varlığının mortalite üzerinde etkili olduğu, nüks varlığının 1 birim artması 24,18 kat (%95 GA 7,25- 80,65) mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Literatürde benzer olarak Platell ve ark. ileri yaş, lokal nüks veya uzak metastaz olan hastalarda ölüm oranının önemli ölçüde arttığını ortaya koymuşlardır (50).

Patolojik özellikler açısından değerlendirdiğimizde; çalışmamızda tümör derecesi, ypT ve ypN evreleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Literatüre baktığımızda; Weiser M. ve ark.'nın yaptığı araştırmada da postoperatif patolojik T kategorisi, metastatik lenf nodu sayısı hastalıksız ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur, ek olarak patolojik yanıt, tümör yeri ve venöz ve perinöral invazyon varlığı (artı genel sağkalımı tahmin etmek için hasta yaşı) hastalıksız ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (104). Bizim çalışmamızda patolojik yanıt ve perinöral invazyon varlığı genel sağkalım ile ilişkisi gösterilememiş ancak lokal nüks ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızda patolojik yanıt durumunun; hem lokal nüks hem de uzak metastaz açısından belirleyici olduğu göze çarpmaktadır. Ayrıca lokal nüks saptanan hastalarda; daha yüksek CRM ve perinöral invazyon pozitifliği oranları tespit edilmiştir. Khan ve ark.'nın yaptığı, 2002 ile 2019 arasında yayınlanmış 17 çalışmanın (18.605 hasta) dahil edildiği metaanalizde; T3–T4 evresi, CRM pozitifliği, lenfovasküler

invazyon, müsinöz histoloji, N1–N2 evresi, pozitif distal rezeksiyon sınırı, Tümör anal vergeden <5 cm olması ve neoadjuvan radyoterapi almamış olmak lokal nüks ile ilişkili bulunmuştur (56). Bizim çalışmamızda ypN evresinin lokal nüks ile ilişkisi saptanamamış ancak uzak metastaz ile ilişkisi ortaya konmuştur.

Rektum kanserinde prognoz ve laboratuvar parametreleri ilişkisine baktığımızda; çalışmamızda preop dönemdeki RDW değerleri mortalite olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ancak patolojik tam yanıt ve nüks ile ilişkisi ortaya konamamıştır. Literatürde, 49 çalışmanın dahil edildiği, 19.790 hastanın meta-analizinde yüksek RDW; yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak, çoğu tümör tipi ve evresinde olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (105). Zhang X. ve ark.'nın yaptığı metastatik olmayan ve küratif rezeksiyon uygulanan 625 rektum kanseri hastasında RDW'nin prognostik rolü değerlendirilmiş. Çok değişkenli analizlerde; yüksek RDW değerleri daha kötü genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulunmuş (106). Rektum kanserlerinde NAKRT alan ve sonrasında opere edilen 120 rektum kanseri hastasının dahil edildiği bir diğer çalışmada ise yüksek RDW değerleri, daha kısa bir genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın bağımsız bir ön gördürücüsü olduğu saptanmıştır. NAKRT öncesi yüksek RDW değerleri, alt grup analizlerine göre evre II kanserli hastalarda önemli ölçüde daha kötü prognoz ve daha erken rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (107). RDW artışının kanser açısından prognostik etkisinin altında yatan mekanizmalar tam aydınlatılmamış olmakla beraber, önceki çalışmalardan elde edilen veriler neticesinde; inflamasyon, yetersiz beslenme ve oksidatif stresin bu artışta önemli rol oynadığı düşünülmektedir (105). Proinflamatuvar sitokinlerin; demir metabolizmasını ve eritropoietin üretimini etkilediği, eritrositlerin ömrünü kısalttığı ve çok sayıda olgunlaşmamış kırmızı kan hücrelerinin kemik iliğinden periferik kan dolaşımına salınmasını indüklediği düşünülmektedir (108). Yetersiz beslenme; iştah ve vücut ağırlığındaki azalmaya bağlı olarak kanserin doğrudan bir etkisi olmakla beraber; demir, folat ve B12 vitamini gibi vitaminlerin eksikliğine neden olur. Bu vitaminlerin yetersizliğinin RDW'nin yükselmesine neden olması mümkündür (109). Oksidatif stres, olumsuz bir faktör olarak eritrosit boyutunda önemli değişikliklere yol açar. Serbest reaktif oksijen radikalleri, protein, lipidler ve DNA'ya zarar vererek eritrosit sağkalımını azaltabilir (110).

RDW, uygun maliyetli, tekrarlanabilir ve hemogram panelinden kolayca elde edilir. Bu nedenle, RDW, kanser sonuçlarıyla ilgili klinik karar verme sürecinde yardımcı olan umut verici bir prognostik inflamasyon belirtecidir.

Çalışmamızda MPV ile RK prognozu arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Literatüre baktığımızda da, KRK'de MPV ile prognoz arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamıştır. Wang P. ve ark. yaptıkları çalışmada lokal ileri rektum kanseri hastalarında NAKRT öncesi ve sonrası trombosit ilişkili belirteçlerin prognostik önemini araştırmış ve NAKRT öncesi düşük MPV değerine sahip hastalarda anlamlı olarak daha iyi hastalıksız sağkalım tespit etmişler ve MPV değerleri yüksek olan hastaların NAKRT'den sonra kötü prognoza sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (111). Buna karşın Włodarczyk M ve ark. cerrahi tümör rezeksiyonu uygulanan RK hastaları ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu MPV değerleri kıyaslanmış ve RK hastalarında ameliyat öncesi MPV düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ek olarak; MPV ile tümör çapı arasında negatif bir ilişki de kaydedilmiştir (112). MPV, trombosit boyutunu ve aktivitesini yansıtan basit bir belirteçtir. Trombosit aktivasyonunun; kanser progresyonu ve metastazında aktif rol oynadığı iyi bilinmektedir (111). Büyük trombositler daha yoğun granül içerir, daha fazla adezyon molekülü sekrete eder, daha fazla tromboksan üretir ve küçük trombositlerden daha fazla trombotik potansiyele sahiptir (113). Çeşitli hormonal ve immün ajanlar, trombopoietik hücrelerin olgunlaşmasını ve trombositlerin dolaşıma salınmasını etkiler. Bunlardan trombopoietin, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, IL-1, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve IL-6 önemlidir (114).

Çalışmamızda eozinofil değerinin prognoz ile ilişkisi gösterilememiştir. KRK ve eozinofil ile ilgili olarak yapılan çalışmalara baktığımızda; evre II KRK'de prognoz tayininde intratümöral ve peritümöral eozinofillerin rolü değerlendirilmiş ve tümör sınırında yüksek eozinofil sayısı varlığı; daha düşük tümör boyutu, daha az lenf nodu metastazı ve daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (97). Eozinofilin tümör mikroçevresindeki rolü büyük oranda anlaşılmasına karşın halen periferal eozinofil değerlerinin; kanserli hastalarda prognostik rolü tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, yüksek kan eozinofil sayıları, KRK gelişme riskinin azalması ve daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (115). Evre I-III KRK hastalarında, tedavi öncesi dolaşımdaki eozinofil sayılarının hastalık prognozu üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, dolaşımdaki hipoeozinofili; daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (116). Ancak yapılan bir diğer çalışmada, rezektabl KRK hastalarında periferal eozinofil sayısının hastalık prognozu ile ilişkisi ortaya konamamıştır (117). Neoadjuvan tedavi alan rektum kanseri hastalarında başvuru hemogram parametreleri ve prognoz ilişkisini araştıran çalışmada da eozinofil sayısı ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (71). Eozinofiller, astım gibi alerjik hastalıklarda anahtar işlevleri bilinen

hücrelerdir. Alerjik hastalıkların yanısıra; eozinofillerin tümör mikroçevresinde bulunduğu, lenfoma, meme, over, endometrium, mesane, akciğer, pankreas, mide, özofagus ve kolorektal tümörler, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomları dahil olmak üzere pek çok tümörde bildirilmiştir. Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar; eozinofillerin tümör hücreleri ile doğrudan etkileşime girerek veya dolaylı olarak tümör mikro çevresini şekillendirerek prognostik olarak olumlu veya olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Olgun eozinofillerin benzersiz özelliği, asidofilik granüllerin varlığıdır. Eozinofiller, çeşitli uyaranlara kolayca yanıt verebilir ve potansiyel olarak tümör hücrelerini öldürebilen benzersiz granül proteinleri sentezleme ve salgılama yeteneğine sahiptir. Eozinofiller, tümör hücresinde ölümü uyaran; majör bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofilden türetilmiş nörotoksin (EDN) ve granzimler gibi sitotoksik proteinleri salgılayabilir. Ayrıca, eozinofil tarafından üretilen IL-12 ve IL-10, tümör hücreleri üzerinde E-kadherin ekspresyonunu artırarak ve yapışmalarını güçlendirerek tümör hücrelerinin metastatik göçünü azaltabilir. Dolaylı olarak, eozinofiller, IFN ɣ sekrete ederek CD8+ T hücre göçünü ve ardından sitotoksisiteyi indükler (118).

Çalışmamızda, neoadjuvan tedavi almış RK hastalarında MPV, RDW ve eozinofil değerlerinin prognostik açıdan önemini ortaya koymayı amaçlamakla beraber bu parametrelerin yanı sıra hastalarda bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi için biyobelirteç olarak kullanabilecek diğer hemogram parametreleri ve bu parametrelerden elde olunan oranları ve biyokimyasal parametreleri de çalışmamızda değerlendirdik.

Bu laboratuvar parametrelerine bakacak olursak; başvuruda yüksek nötrofil, monosit, LDH, NLR ve düşük LMR, PreOp düşük Hb ve yüksek WBC, CRP değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde de benzer olarak KRK hastalarının başvuruda veya PreOp dönemde yüksek NLR, düşük LMR değerleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (119-121). Hastalarımızda başvuruda düşük NLR, yüksek LMR ve düşük AST/ALT oranı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek oranda patolojik tam yanıt elde edildi. KRK hastalarının başvurudaki laboratuvar parametrelerini patolojik tam yanıtı tahmin etmedeki rolünü araştıran çalışmalara baktığımızda, düşük NLR değerleri daha yüksek tam yanıt oranı ile ilişkili bulunmuş ve düşük LMR düzeyi NAKRT'ye kötü patolojik yanıt sonuçları ile ilişkilendirilmiş (122, 123). Zou ZY. ve ark.'nın yaptığı çalışmada da yüksek PLR ve NLR değerleri daha kötü histolojik derece, daha büyük tümör çapı ve daha kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (124). NLR'nin prognozu öngörmedeki etkisinin altında büyük oranda kanser ilişkili inflamasyona sekonder nötrofili ve lenfopeni rol oynamaktadır. Lenfopeni, bozulmuş

hücre aracılı bağışıklığın bir belirteci iken, nötrofili, sistematik inflamasyona bir yanıt olarak kabul edilmektedir (125). Literatürde yapılan bir çalışmada; yüksek AST/ALT oranının artmış özafagus, mide ve pankreas ve üretelyal kanser riski ile ilişkili bulunmuş (126). Yine bir diğer çalışmada oral ve orafaringeal kanser hastalarında yüksek AST/ALT oranı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş (127).

Ayrıca çalışmamızda; başvuru LMR ve PreOp PLR değerinin nüks üzerinde etkisinin olduğu görüldü (her biri için $p<0,05$). Başvuruda düşük LMR değeri, PreOp dönemde düşük PLR değeri uzak metastaz ile ilişkili bulundu. Çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde ise, PreOp PLR değerinin nüks üzerinde diğer nedenlerden bağımsız olarak etkili olduğu görüldü ($p=0,015$). Literatüre baktığımızda, birçok çalışma, PLR'nin KRK prognozu ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir, ancak sonuçlar tutarsız ve bu konuda varılmış bir fikir birliği yoktur. PLR'nin KRK hastalarındaki prognostik rolü üzerine yapılan bir meta-analizde; yüksek PLR'nin, KRK hastalarında klinikopatolojik parametrelerle bağlantılı olarak genel sağkalım öngörücüsü olarak kullanılabileceğini belirtilmiş ancak hastalıksız sağkalım ile ilişkisi saptanamamıştır (128). LİRK hastalarında yapılan bir diğer çalışmada PLR değeri ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır (129). Çalışmamızda platelet ilişkili faktörler ve prognoz açısından baktığımızda MPV ile herhangi bir ilişkili gösterilememiş, PLR değeri ile prognoz arasındaki ilişki literatürden farklılık göstermektedir. Bu farklılık çalışmamıza dahil edilen hastaların komorbiditeleri ve bunlara bağlı kullandıkları ilaçlar; özellikle trombosit yaşam süresi ve fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaçlar kullanıyor olmalarından kaynaklı olabilir. Bu noktada her KRK hastasının hemogram parametrelerinin; bireysel faktörler göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Çalışmamız LİRK hastalarında tedavi yanıtı, nüks ve mortaliteyi öngördürücü klinik, patolojik ve laboratuvar parametreleri açısından önemli sonuçlar içermektedir. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde literatüre önemli katkı sağlamaktadır. Bunun yanı sıra çalışmamızın önemli temel kısıtlılıkları retrospektif dizayn, tek merkezli olması ve buna bağlı olarak hasta sayısının az olması oluşturmaktadır. Ayrıca bir diğer kısıtlılığımız; hastaların komorbiditeleri, aldıkları ilaçlar ve adjuvan tedaviler açısından heterojen bir grup olması prognoz tayininde hemogram parametrelerinin rolünü belirlemeyi zorlaştırmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak LİRK tedavisinin temelini kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi oluşturmaktadır. Bütün bu tedavi modalitelerin sıralamaları ve sürelerindeki değişikliklere rağmen hala daha lokal veya uzak nüksler belli hasta grubunda gelişmektedir. NAKRT sonrasında cerrahi standart tedavi haline gelmiş olmasına rağmen hastaların NAKRT'ye gösterdikleri değişen yanıt oranları, RK tanısı almış hastalarda tedaviye yanıt ve prognoz tahmini yapmamızı sağlayacak biyobelirteçlere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Hemogram panelinden elde olunacak belirteçler uygun maliyetli, ulaşılabilir, her hastaya uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması açısından önem arz etmektedir. Eozinofil ve MPV değerlerinin bu anlamda kullanımı tartışmalı olmakla birlikte, RDW değerlerinin prognoz tahmininde yararlı olabileceği çalışmamızda gösterilmiştir. Bu konuda prospektif, homojen ve daha fazla sayıda hasta katılımlı çalışmalara ileride ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. 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: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Sun W, Al-Rajabi R, Perez RO, Abbasi S, Ash R, Habr-Gama A. Controversies in Rectal Cancer Treatment and Management. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020;40:1-11.
3. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol. 2012;30(16):1926-33.
4. Jung SW, Park IJ, Oh SH, Yeom S-S, Lee JL, Yoon YS, et al. Association of immunologic markers from complete blood counts with the response to preoperative chemoradiotherapy and prognosis in locally advanced rectal cancer. Oncotarget. 2017;8(35):59757.
5. Borrello MG, Alberti L, Fischer A, Degl'Innocenti D, Ferrario C, Gariboldi M, et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(41):14825-30.
6. Wang YHW, Wiseman J. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Rectum. 2019.
7. Barleben A, Mills S. Anorectal anatomy and physiology. Surgical Clinics. 2010;90(1):1-15.
8. Oronsky B, Reid T, Larson C, Knox SJ, editors. Locally advanced rectal cancer: the past, present, and future. Seminars in oncology; 2020: Elsevier.
9. Stoker J. Anorectal and pelvic floor anatomy. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2009;23(4):463-75.
10. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 4. baskı, Cilt 1. Güneş Kitabevi. 2006:256-61.
11. De Leon MP, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. Digestive and Liver Disease. 2001;33(4):372-88.
12. Bakanlığı TS. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2017. Ankara. 2017. p. 49-50.
13. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. Lancet. 2005;365(9454):153-65.
14. Roncucci L, Mariani F. Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket? Eur J Intern Med. 2015;26(10):752-6.
15. Başkanlığı TCSBHSGMKD. Kolorektal Kanser Tarama Programı Ulusal Standartları [İnternet] 2021 [Erişim Tarihi 6 Aralık 2021]. [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/kolorektal-kanser-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html.
16. Provanzele D, Ness RM, Chen CT, Cooper G, Early DS, Friedman M, et al. Colorectal Cancer Screening version 2.2021 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021.
17. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How Does Colorectal Cancer Present? Symptoms, Duration, and Clues to Location. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 1999;94(10):3039-45.
18. Lanza G, Messerini L, Gafà R, Risio M. Colorectal tumors: the histology report. Digestive and Liver Disease. 2011;43:S344-S55.
19. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28:iv22-iv40.
20. Amin MB e. AJCC Cancer Staging Manual 8ed. Switzerland:: Spirger International Publishing AG; 2017.
21. Kaur H, Choi H, You YN, Rauch GM, Jensen CT, Hou P, et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. Radiographics. 2012;32(2):389-409.
22. Zinicola R, Pedrazzi G, Haboubi N, Nicholls R. The degree of extramural spread of T3 rectal cancer: an appeal to the American Joint Committee on Cancer. Colorectal Disease. 2017;19(1):8-15.

23. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2004;351(17):1731-40.
24. Bonnetain F, Bosset J, Gerard J, Calais G, Conroy T, Mineur L, et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? European journal of cancer. 2012;48(12):1781-90.
25. Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. JAMA Oncology. 2018;4(6):e180071-e.
26. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):957-66.
27. Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(7):414-29.
28. Monson J, Weiser M, Buie W, Chang G, Rafferty J, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Diseases of the Colon & Rectum. 2013;56(5):535-50.
29. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg. 2006;93(10):1215-23.
30. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial†. Ann Oncol. 2015;26(8):1722-8.
31. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. The Lancet. 2009;373(9666):821-8.
32. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. Archives of surgery. 1998;133(8):894-8.
33. Benson AB VA, Al-Hawary MM, Chen YJ, Ciombor KK,, al. e. Rectal cancer, version 2.2021 NCCN clinical practice guidelines in oncology2021.
34. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. The Lancet. 1908;172(4451):1812-3.
35. Christian CK, Kwaan MR, Betensky RA, Breen EM, Zinner MJ, Bleday R. Risk factors for perineal wound complications following abdominoperineal resection. Diseases of the colon & rectum. 2005;48(1):43-8.
36. Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. Annals of surgery. 2005;242(1):74.
37. Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Søreide O, et al. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. Diseases of the colon & rectum. 2004;47(1):48-58.
38. Heald R, Husband E, Ryall R. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? Journal of British Surgery. 1982;69(10):613-6.
39. Sanghera P, Wong D, McConkey C, Geh J, Hartley A. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. Clinical oncology. 2008;20(2):176-83.
40. Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JMN, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J, et al. Impact of organ-preserving strategies on anorectal function in patients with distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation. Diseases of the Colon & Rectum. 2016;59(4):264-9.

41. Turner MC, Keenan JE, Rushing CN, Gulack BC, Nussbaum DP, Benrashid E, et al. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival Following Resection of Locally Advanced Rectal Cancer with Pathologic Complete Response. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2019;23(8):1614-22.
42. Ma B, Ren Y, Chen Y, Lian B, Jiang P, Li Y, et al. Is adjuvant chemotherapy necessary for locally advanced rectal cancer patients with pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery? A systematic review and meta-analysis. International Journal of Colorectal Disease. 2019;34(1):113-21.
43. Group QC. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. The Lancet. 2007;370(9604):2020-9.
44. Milinis K, Thornton M, Montazeri A, Rooney PS. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer: Is it needed? World J Clin Oncol. 2015;6(6):225-36.
45. Bosset J-F, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun R-J, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. The Lancet Oncology. 2014;15(2):184-90.
46. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2015;16(8):979-89.
47. Schmoll H, Stein A, Hofheinz R, Price T, Nordlinger B, Daisne J-F, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin vs. capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: final analyses. Annals of Oncology. 2016;27:vi154.
48. Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, Colson YL, Raut CP. Local cancer recurrence: the realities, challenges, and opportunities for new therapies. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):488-505.
49. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. Annals of surgical oncology. 2007;14(2):447-54.
50. Platell C, Spilsbury K. Influence of local recurrence on survival in patients with rectal cancer. ANZ journal of surgery. 2014;84(1-2):85-90.
51. Emile SH, Magdy A, Elnahas W, Hamdy O, Abdelnaby M, Khafagy W. Predictors for local recurrence and distant metastasis of mucinous colorectal adenocarcinoma. Surgery. 2018;164(1):56-65.
52. Lin H-H, Lin J-K, Lin C-C, Lan Y-T, Wang H-S, Yang S-H, et al. Circumferential margin plays an independent impact on the outcome of rectal cancer patients receiving curative total mesorectal excision. The American Journal of Surgery. 2013;206(5):771-7.
53. Franz C, Lang HM, Ghamarnejad O, Khajeh E, Mehrabi A, Ulrich A, et al. Prognostic impact of ventral versus dorsal tumor location after total mesorectal excision of rectal cancer. Annals of surgical oncology. 2020;27(2):430-8.
54. Baek JY, Yu JI, Park HC, Choi DH, Yoo GS, Cho WK, et al. Risk factors for locoregional recurrence in patients with pathologic T3N0 rectal cancer with negative resection margin treated by surgery alone. Radiation oncology journal. 2019;37(2):110.
55. Yamamoto T, Kawada K, Hida K, Ganeko R, Inamoto S, Yoshitomi M, et al. Optimal treatment strategy for rectal cancer based on the risk factors for recurrence patterns. International journal of clinical oncology. 2019;24(6):677-85.
56. Khan SM, Emile SH, Barsom SH, Ahsan SO. Development of the 'PREDICT'score through a systematic review and meta-analysis of the predictive parameters for locoregional recurrence after total mesorectal excision. Updates in Surgery. 2021;73(1):35-46.
57. Yu L, Xu T-L, Zhang L, Shen S-H, Zhu Y-L, Fang H, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on the local recurrence and distant metastasis pattern of locally advanced rectal cancer: a propensity score-matched analysis. Chinese Medical Journal. 2021;134(18):2196.

58. On J, Shim J, Mackay C, Murray G, Samuel L, Parnaby C, et al. Pathological response post neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer is an independent predictor of survival. Colorectal Disease. 2021.
59. Park JW, Lim S-B, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Chang HJ, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2009;74(3):810-7.
60. Lin AY, Wong WD, Shia J, Minsky BD, Temple LK, Guillem JG, et al. Predictive clinicopathologic factors for limited response of T3 rectal cancer to combined modality therapy. International journal of colorectal disease. 2008;23(3):243-9.
61. García VM, Cejas P, Codesido MB, Batlle JF, de Castro Carpeño J, Belda-Iniesta C, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen level in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. International journal of colorectal disease. 2009;24(7):741-8.
62. Virchow R. Cellular Pathology as Based Upon Physiological and Pathological Histology: JB Lippincott; 1863.
63. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. New England Journal of Medicine. 1986;315(26):1650-9.
64. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis. 2009;30(7):1073-81.
65. Dong YW, Shi YQ, He LW, Su PZ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in rectal cancer: a meta-analysis. Onco Targets Ther. 2016;9:3127-34.
66. Ying H-Q, Deng Q-W, He B-S, Pan Y-Q, Wang F, Sun H-L, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. Medical Oncology. 2014;31(12):305.
67. Wong V, Malik H, Hamady Z, Al-Mukhtar A, Gomez D, Prasad K, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. British Journal of Cancer. 2007;96(2):222-5.
68. 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. International journal of colorectal disease. 2007;22(8):881-6.
69. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations--a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. J Clin Oncol. 2005;23(25):6240-8.
70. Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MH. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. Supportive Care in Cancer. 2006;14(10):999-1011.
71. Hodek M, Sirák I, Ferko A, Örhalmi J, Hovorková E, Nikolov DH, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal carcinoma. Strahlentherapie und Onkologie. 2016;192(9):632-40.
72. Zhang Y, Liu X, Xu M, Chen K, Li S, Guan G. Prognostic value of pretreatment systemic inflammatory markers in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. Scientific reports. 2020;10(1):1-11.
73. Sikora J, Kostka B. Blood platelets as pharmacological model. Post Biol Kom. 2005;232:561-70.
74. Burstein SA, Downs T, Friese P, Lynam S, Anderson S, Henthorn J, et al. Thrombocytopoiesis in normal and sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. 1992.
75. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;8(1):148-56.
76. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. Mediators of Inflammation. 2019;2019:9213074.

77. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Douglas KM, Kitas GD. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. Rheumatology international. 2011;31(2):153-64.
78. Gerrits AJ, Frelinger III AL, Michelson AD. Whole blood analysis of leukocyte-platelet aggregates. Current protocols in cytometry. 2016;78(1):6.15. 1-6.. 0.
79. Lopatina T, Bruno S, Tetta C, Kalinina N, Porta M, Camussi G. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential. Cell Communication and Signaling. 2014;12(1):1-12.
80. Tunce T, Ozgun A, Emirzeoglu L, Celik S, Bilgi O, Karagoz B. Mean platelet volume as a prognostic marker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-combined chemotherapy. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15(15):6421-3.
81. Li N, Yu Z, Zhang X, Liu T, Sun Y-x, Wang R-t, et al. Elevated mean platelet volume predicts poor prognosis in colorectal cancer. Scientific reports. 2017;7(1):1-6.
82. Inanc M, Duran AO, Karaca H, Berk V, Bozkurt O, Ozaslan E, et al. Haematologic parameters in metastatic colorectal cancer patients treated with capecitabine combination therapy. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15(1):253-6.
83. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar Ö, Ayte MR, Çoban Ş, Yılmaz B, et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. Platelets. 2014;25(8):592-4.
84. Matowicka-Karna J, Kamocki Z, Polińska B, Osada J, Kemona H. Platelets and inflammatory markers in patients with gastric cancer. Clinical and Developmental Immunology. 2013;2013.
85. Gong X, Zhang L, Yang D, Xiao X, Wei L, Wu L, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio is associated with prognosis in patients with pancreatic cancer. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;9(8):16379-86.
86. Yin J-b, Wang X, Zhang X, Liu L, Wang R-t. Mean platelet volume predicts survival in pancreatic cancer patients with synchronous liver metastases. Scientific reports. 2018;8(1):1-6.
87. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. Crit Rev Clin Lab Sci. 2015;52(2):86-105.
88. Yang D, Quan W, Wu J, Ji X, Dai Y, Xiao W, et al. The value of red blood cell distribution width in diagnosis of patients with colorectal cancer. Clinica chimica acta. 2018;479:98-102.
89. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetzis G, Salemis NS. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. J Clin Med Res. 2013;5(2):121-6.
90. Li J, Yang X, Ma J, Gong F, Chen Q. Relationship of Red Blood Cell Distribution Width with Cancer Mortality in Hospital. BioMed Research International. 2018;2018:8914617.
91. Ay S, Eryilmaz MA, Aksoy N, Okus A, Unlu Y, Sevinc B. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width? Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015;16(2):753-6.
92. Song Y, Huang Z, Kang Y, Lin Z, Lu P, Lin Q, et al. Clinical Usefulness and Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Colorectal Cancer. BioMed Research International. 2018;2018:9858943.
93. Pedrazzani C, Tripepi M, Turri G, Fernandes E, Scotton G, Conci S, et al. Prognostic value of red cell distribution width (RDW) in colorectal cancer. Results from a single-center cohort on 591 patients. Sci Rep. 2020;10(1):1072.
94. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. The Journal of allergy and clinical immunology. 2000;105(4):651-63.
95. Miyabe Y, Kobayashi Y, Fukuchi M, Saga A, Moritoki Y, Saga T, et al. Eosinophil-mediated inflammation in the absence of eosinophilia. Asia Pacific allergy. 2021;11(3):e30-e.
96. Melo RCN, Weller PF. Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. J Leukoc Biol. 2018;104(1):85-93.
97. Harbaum L, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Bokemeyer C, Langner C. Peritumoral eosinophils predict recurrence in colorectal cancer. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2015;28(3):403-13.

98. Saraiva AL, Carneiro F. New insights into the role of tissue eosinophils in the progression of colorectal cancer: a literature review. Acta medica portuguesa. 2018;31(6):329-37.
99. Ryan R, Gibbons D, Hyland J, Treanor D, White A, Mulcahy H, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology. 2005;47(2):141-6.
100. Lawrence J. Burgart WVC, Dhanpat Jain, . Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum: College of American Pathologists (CAP); 2021.
101. Weiser MR, Zhang Z, Schrag D. Locally advanced rectal cancer: time for precision therapeutics. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015:e192-6.
102. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. J Clin Oncol. 2009;27(31):5124-30.
103. Jalilian M, Davis S, Mohebbi M, Sugamaran B, Porter IW, Bell S, et al. Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome. J Gastrointest Oncol. 2016;7(4):603-8.
104. Weiser MR, Chou JF, Keshinro A, Chapman WC, Jr., Bauer PS, Mutch MG, et al. Development and Assessment of a Clinical Calculator for Estimating the Likelihood of Recurrence and Survival Among Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Treated With Chemotherapy, Radiotherapy, and Surgery. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2133457.
105. Wang P-F, Song S-Y, Guo H, Wang T-J, Liu N, Yan C-X. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: a meta-analysis of 49 studies. Journal of Cancer. 2019;10(18):4305.
106. Zhang X, Wu Q, Hu T, Gu C, Bi L, Wang Z. Elevated red blood cell distribution width contributes to poor prognosis in patients undergoing resection for nonmetastatic rectal cancer. Medicine. 2018;97(3).
107. Ide S, Toiyama Y, Okugawa Y, Omura Y, Kitajima T, Fujikawa H, et al. Clinical significance of an increased red blood cell distribution width in patients with rectal cancer undergoing chemoradiotherapy followed by surgery. Surg Today. 2020;50(6):551-9.
108. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. Am Heart J. 2009;158(4):659-66.
109. Goyal H, Gupta S, Singla U. Level of red cell distribution width is affected by various factors. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2016;54(12):e387-e.
110. Friedman JS, Lopez MF, Fleming MD, Rivera A, Martin FM, Welsh ML, et al. SOD2-deficiency anemia: protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness. Blood. 2004;104(8):2565-73.
111. Wang P, Wang Z, Liu Y, Xie J, Ren Y. Prognostic value of platelet-associated biomarkers in rectal cancer patients received neoadjuvant chemoradiation: A retrospective study. Cancer/Radiothérapie. 2021;25(2):147-54.
112. Włodarczyk M, Kasprzyk J, Sobolewska-Włodarczyk A, Włodarczyk J, Tchórzewski M, Dziki A, et al. Mean platelet volume as a possible biomarker of tumor progression in rectal cancer. Cancer Biomarkers. 2016;17(4):411-7.
113. Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D, Yamwong S, McEvoy M, Attia J, et al. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2015;114(6):1299-309.
114. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P Mikhailidis D, D Kitas G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Current pharmaceutical design. 2011;17(1):47-58.
115. Loktionov A. Eosinophils in the gastrointestinal tract and their role in the pathogenesis of major colorectal disorders. World journal of gastroenterology. 2019;25(27):3503.

116. Wei Y, Zhang X, Wang G, Zhou Y, Luo M, Wang S, et al. The impacts of pretreatment circulating eosinophils and basophils on prognosis of stage Ⅰ–Ⅲ colorectal cancer. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2018;14(5):e243-e51.
117. Wu J, Ge XX, Zhu W, Zhi Q, Xu MD, Duan W, et al. Values of applying white blood cell counts in the prognostic evaluation of resectable colorectal cancer. Molecular medicine reports. 2019;19(3):2330-40.
118. Grisaru-Tal S, Itan M, Klion AD, Munitz A. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment. Nature Reviews Cancer. 2020;20(10):594-607.
119. Mizuno H, Yuasa N, Takeuchi E, Miyake H, Nagai H, Yoshioka Y, et al. Blood cell markers that can predict the long-term outcomes of patients with colorectal cancer. PLOS ONE. 2019;14(8):e0220579.
120. Dong Y-w, Shi Y-q, He L-w, Su P-z. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in rectal cancer: a meta-analysis. OncoTargets and therapy. 2016;9:3127.
121. Sung S, Son SH, Park EY, Kay CS. Prognosis of locally advanced rectal cancer can be predicted more accurately using pre-and post-chemoradiotherapy neutrophil-lymphocyte ratios in patients who received preoperative chemoradiotherapy. PloS one. 2017;12(3):e0173955.
122. Lee JH, Song C, Kang S-B, Lee HS, Lee K-W, Kim J-S. Predicting pathological complete regression with haematological markers during neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Anticancer research. 2018;38(12):6905-10.
123. Li A, He K, Guo D, Liu C, Wang D, Mu X, et al. Pretreatment blood biomarkers predict pathologic responses to neo-CRT in patients with locally advanced rectal cancer. Future Oncol. 2019;15(28):3233-42.
124. Zou ZY, Liu HL, Ning N, Li SY, Du XH, Li R. Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. Oncology letters. 2016;11(3):2241-8.
125. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140(6):883-99.
126. Kobayashi D, Yamamoto K, Kimura T, Shimbo T. Aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio and subsequent cancer development. Cancer Med. 2021.
127. Knittelfelder O, Delago D, Jakse G, Reinisch S, Partl R, Stranzl-Lawatsch H, et al. The AST/ALT (De Ritis) ratio predicts survival in patients with oral and oropharyngeal cancer. Diagnostics. 2020;10(11):973.
128. Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(24):e3837.
129. Carruthers R, Tho LM, Brown J, Kakumanu S, McCartney E, McDonald AC. Systemic inflammatory response is a predictor of outcome in patients undergoing preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. Colorectal Dis. 2012;14(10):e701-7.

8. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ÇALIŞMALAR ETİK KURUL KARARI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr.Tuğba YAVUZŞEN
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**goaek@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6643-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Neoadjuvan Tedavi Alan Rektum Kanserlerinde Tedavi Yanıtı Ve Prognozun Değerlendirilmesinde Ortalama Trombosit Hacmi, Ortalama Eritrosit Dağılım Genişliği ve Eozinofil Değerlerinin Prognostik Açıdan Önemi**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Tuğba YAVUZŞEN Tıbbi Onkoloji B.D.	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ☒

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2021/26-22**	**Tarih:22.09.2021**
	Prof.Dr.Tuğba YAVUZŞEN'in sorumlusu olduğu **"Neoadjuvan Tedavi Alan Rektum Kanserlerinde Tedavi Yanıtı Ve Prognozun Değerlendirilmesinde Ortalama Trombosit Hacmi, Ortalama Eritrosit Dağılım Genişliği ve Eozinofil Değerlerinin Prognostik Açıdan Önemi"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?	
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Prevantif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒