



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERLERDE TÜMÖR İNFİLTRE
LENFOSİT ORANI'NIN HİSTOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. İsra Serda OĞUZ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Nisan, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERLERDE TÜMÖR İNFİLTRE
LENFOSİT ORANI'NIN HİSTOPATOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. İsra Serda OĞUZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Sinan KOCA

İSTANBUL
Nisan, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. İsrâ Serda OĞUZ'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Kolonorektal Kanselerde Tümör İnfiltrat Lenfosit Oranı'nın Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi ve Sağkalıma Etkisi" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Sinan KOCA

Üyeler:

Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ

Prof. Dr. Atilla Özkan

Yedek Üyeler:

Prof. Dr. Bala Başak Öven

Prof. Dr. Banu MESÇİ

Tez Savunma Tarihi: 5 Nisan 2021

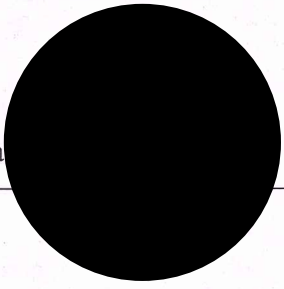
Yazar Bildirimi

“Kolorektal Kanserlerde Tümör İnfiltrat Lenfosit Oranı’nın Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi ve Sağkalıma Etkisi” isimli uzmanlık tezinde Dr. İsra Serda OĞUZ:

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan alıntılanmış olan kısımlar, kaynağı belirtilerek kullanmıştır.

Nisan, 2021

İmza



- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.

Dr. İsmail Serdar OĞUZ



İç hastalıkları uzmanlık tezim olarak hazırladığım bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde her türlü desteğini, bilgisini, ilgisini esirgemeyen başta değerli hocam Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ'e sonrasında tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sinan KOCA'ya;

Tezimin gerçekleşebilmesinde en temel katkıyı sağlayan, tez sürecinde yapmış oldukları yardım ve katkılarından dolayı Dr. Özgecan DÜLGAR, Dr. Seval AY ve Dr. Ayşenur YILDIRIM'a;

Asistanlık hayatımdaki tüm destek ve emeklerinden dolayı başta İç Hastalıkları Bölümü Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Aytekin OĞUZ hocam olmak üzere Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU, Prof. Dr. Banu MESÇİ hocalarıma;

Hem asistanlık hayatım boyunca hem bu tez için yardımlarını esirgemeyen dahiliye, yan dal servis ve polikliniklerinde birlikte çalıştığım hocalarım, uzman abi ve ablalarım, doktor, hemşire ve tüm sağlık personeli ekip arkadaşlarıma;

Hakları asla ödenemeyecek olan annem ve babama ve tüm diğer aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İsra Serda OĞUZ

israoguz@gmail.com

Özet

KOLOREKTAL KANSERLERDE TÜMÖR İNFİLTRE LENFOSİT ORANI'NIN HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

Amaç: Kolorektal kanserlerin (KRK) erken tanı yöntemlerinin ve tarama programlarının yaygınlaşmasıyla özellikle 50 yaş altında insidansı arttığı gösterilmiştir. Dünya genelinde kadınlar ve erkekler arasında en sık görülen üçüncü kanser çeşididir. Bu nedenle prognostik faktörlerin belirlenmesi ve bireysel tedavinin giderek yaygınlaşmasıyla yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi önem kazanmıştır. Tümör hücreleri ve immün yanıt arasındaki ilişki diğer kanser türlerinde olduğu gibi kolorektal kanserlerde de aydınlatılması gereken bir konudur. Bu doğrultuda Tümör infiltrate lenfosit oranı (TIL) 'nın KRK'de sağkalım ve diğer faktörlerle ilişkisi araştırıldı.

Yöntem: Opere olan KRK'li hastaların dosyaları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Tanı anında metastatik olmayan hasta grubu çalışmaya dahil edildi ve bu hastaların patoloji piyesleri arşivden çıkarılarak histopatolojik olarak incelendi ve TIL oranları düşük ve yüksek olarak kategorize edildi. TIL oranları ile klasik diğer faktörlerin prognoz üzerine etkisi araştırıldı.

Bulgular: Tek değişkenli analizlerde tümörün N evresi hem HSS (hastalıksız sağkalım süresi) hem de GSS (genel sağkalım süresi) üzerine anlamlı etkili bulunurken CEA düzeyi, T evresi, TNM evresi, lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve TIL oranı HSS ile anlamlı bulunmuştur. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunanlar çok değişkenli analizle incelendiğinde CEA düzeyi ve TIL oranı sağkalım ile anlamlı bulunmuştur. TIL oranı hastalıksız sağkalım üzerinde tek değişkenli analizde p değeri 0.046, çok değişkenli analizde p değeri 0.048 bulunmuştur.

Sonuç: Tümör infiltrate lenfosit oranı hastalıksız sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Bu analizde genel sağkalım süresi eğrileri anlamlı olarak etkilenmese de TIL'in KRK'de bağımsız prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Kanser, Tümör İnfiltrate Lenfosit, Tümör İmmünolojisi

Abstract

THE EFFECT OF TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES ON SURVIVAL AND ITS RELATIONSHIP WITH HISTOPATHOLOGIC PARAMETERS IN COLORECTAL CANCER

Objective: Colorectal cancers (CRC) have been shown to have an increased incidence, especially under the age of 50, with the widespread use of early diagnosis methods and screening programs. It is the third most common type of cancer among men and women. Therefore, it has become important to identify prognostic factors and develop new treatment modalities with the increasing widespread use of individual therapy. The relationship between tumor cells and immune response is an issue that needs to be elucidated in CRC as in other types of cancer. Accordingly, the relation of tumor infiltrating lymphocyte ratio (TIL) with survival and other factors in CRC was investigated.

Methods: Medical history and pathology reports of patients with CRC who were operated were retrospectively analyzed. The patient group that was not metastatic at the time of diagnosis was excluded in the study. The pathology samples of patients were examined histopathologically and the TIL ratios were categorized as low and high. The effects of TIL rates and other classical factors on prognosis were investigated.

Results: In univariate analyzes, the N stage of the tumor was found to be significantly effective on both HSS (disease-free survival time) and GSS (overall survival time), while CEA level, T stage, TNM stage, lymphatic invasion, vascular invasion and TIL ratio were found to be significant with HSS. CEA level and TIL ratio were found to be significant with survival in multivariate analysis. The TIL ratio on disease-free survival was found to have p value 0.046 in univariate analysis, and p value 0.048 in a multivariate analysis.

Conclusion: Tumor infiltrating lymphocyte ratio was associated with disease free survival. Although the overall survival is not significantly affected in this analysis. This study suggests that TIL may be an independent prognostic factor in CRC.

Keywords: Colorectal cancer, Tumour Infiltrating Lymphocyte, Tumour Immunology

İçindekiler

Tablo Listesi.....	ix
Grafik Listesi	x
Kısaltmalar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS.....	2
2.2 TARAMA.....	2
2.3 RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.3.1. Adenomlar	3
2.3.2. İnflamatuvar barsak hastalığı	4
2.3.3. Genetik Faktörler.....	4
2.3.4. Diğer Risk Faktörleri.....	5
2.4 KEMOPREVENSİYON	6
2.5 KLİNİK BULGULARI	6
2.6 KOLOREKTAL KANSER PATOLOJİSİ.....	7
2.7 EVRELEME.....	8
2.7.1. Patolojik evreleme	8
2.7.2. Anatomik evreleme	9
2.8 KOLOREKTAL KANSERLERDE SAĞKALIM	10
2.8.1. Kolorektal Kanserlerde Sağkalımı etkileyen Faktörler	10
2.8.1.1. Patolojik özellikler	10
2.8.1.2. Klinik özellikler.....	12
2.8.1.2.1. Moleküler sınıflandırma	13
2.9 TEDAVİ.....	14
2.10 İMMÜN-DÜZENLEME, İNFLAMASYON VE TIL'İN ÖNEMİ.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	18
4. BULGULAR	19
4.1 HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	19
4.2 TÜMÖRLERİN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	20

4.3 GENEL SAĞKALIM SÜRESİ (GSS) VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ (HSS) SONUÇLARI	21
4.3.1. TIL Oranına Göre GSS ve HSS Sonuçları	22
4.3.2. Evrelere Göre GSS ve HSS Sonuçları.....	24
4.3.3. Histolojik Altiplere Göre GSS ve HSS Sonuçları	24
4.3.4. Tümör Grade'ine Göre GSS ve HSS Sonuçları	26
4.3.5. MSI durumuna Göre HSS Sonuçları	27
4.3.6. T Evresine Göre GSS ve HSS Sonuçları.....	28
4.3.7. Lenf Nodu Durumuna Göre GSS ve HSS Sonuçları.....	30
4.3.8. Tümördeki Lenfatik, Vasküler İnvazyon Durumuna Göre GSS ve HSS Sonuçları	32
4.3.9. Yaş ve Cinsiyete Göre GSS ve HSS Sonuçları	35
4.3.10. Lokalizasyona Göre GSS ve HSS Sonuçları.....	35
4.3.11. Mutasyona Göre GSS Sonuçları	37
4.3.12. CEA evresine Göre GSS Sonuçları	38
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	42
5.1 TARTIŞMA	42
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	49
5.3 SONUÇ	49
Kaynaklar	51
Etik Kurul Onay Formu.....	65

Tablo Listesi

2.1:	Kolorektal Tümörleri Patolojik Evreleme Sistemi, American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8. Basım 2017	8
2.2:	Kolorektal Tümörleri Anatomik Evreleme Sistemi, AJCC 8. Basım 2017	9
2.3:	Evreye göre 5 yıllık sağkalım yüzdeleri	10
4.1:	KRK'li hastaların klinik özellikleri	19
4.2:	KRK'li hastalardaki tümörün patolojik özellikleri	20
4.3:	Tümör infiltrate lenfosit ve progresyon oranları	22
4.4:	Evreye göre Progresyon Oranları	24
4.5:	Histolojik tipe göre Progresyon Oranları	24
4.6:	Grade'e göre Progresyon Oranları	26
4.7:	MSI'a göre Progresyon Oranları	27
4.8:	T Evresine göre Progresyon Oranları	28
4.9:	N Evresine göre Progresyon Oranları	30
4.10:	Lenfovasküler invazyon durumuna göre Progresyon Oranları	32
4.11:	Yaşa göre Progresyon Oranları	35
4.12:	Cinsiyete göre Progresyon Oranları	35
4.13:	Lokasyona göre Progresyon Oranları	36
4.14:	Mutasyon Durumuna göre Progresyon Oranları	37
4.15:	CEA Evresine göre Progresyon Oranları	38
4.16:	TIL oranı ile diğer prognostik faktörlerin ilişkisi	40
4.17:	Prognostik Faktörlerin Hastalıksız ve Genel Sağkalıma Süresine Etkisi	41
4.18:	Multivariate Analizde Prognostik Faktörlerin Hastalıksız Sağkalıma Etkisi	41

Grafik Listesi

2.1:	Karsinogenez modellemesi. Normal epitelden karsinoma dek kromozal instabilite ve mikrosatellit instabilite yolağı	8
3.1:	Hematoksilen Eozin x200 A: Düşük TIL (<%15) B: Yüksek TIL (>%15) ...	18
4.1:	Tüm Hastaların Genel Sağ Kalım Grafiği	21
4.2:	Tüm Hastaların Hastalıksız Sağkalım Grafiği	22
4.3:	TIL oranına göre Genel Sağkalım Grafiği	23
4.4:	TIL oranına göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	23
4.5:	Histolojik tipe göre Genel Sağkalım Grafiği	25
4.6:	Histolojik tipe göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	25
4.7:	Grade'e göre Genel Sağkalım Grafiği	26
4.8:	Grade'e göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	27
4.9:	MSI Durumuna göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	28
4.10:	T Evresine göre Genel Sağkalım Grafiği	29
4.11:	T Evresine göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	30
4.12:	T Evresine göre Genel Sağkalım Grafiği	31
4.13:	N Evresine göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	31
4.14:	Lenfatik İnvazyon varlığına göre Genel Sağkalım Grafiği	33
4.15:	Lenfatik İnvazyon varlığına göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	33
4.16:	Vasküler İnvazyon varlığına göre Genel Sağkalım Grafiği	34
4.17:	Vasküler İnvazyon varlığına göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	34
4.18:	Lokasyona göre Genel Sağkalım Grafiği	36
4.19:	Lokasyona göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	37
4.20:	Mutasyon durumuna göre Genel Sağkalım Grafiği	38
4.21:	CEA Evresine göre Genel Sağkalım Grafiği	39
4.22:	CEA Evresine göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	39

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	Amerika Birleşik Kanser Komitesi
APC	Adenomatöz Polipozis Koli
ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BT	Bilgisayar Tomografi
CEA	Karsinoembriyogenik Antijen
CIMP	CpG island methylator phenotype
CIN	Chromosomal instability
CMS	Consensus molecular subgroups
DCC	Deleted in colorectal cancer
ESMO	Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
FAP	Ailesel Adenomatosis Polipozis Koli
HNPCK	Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser
IGF-1	İnsülin Growth Factor-1
KRK	Kolorektal Kanser
MMR	Missmatch Repair
MSI	Mikro-Satellit İstabilite
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
TIL	Tümör İnfiltrat Lenfosit
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UICC	Uluslararası Kanser Savaş Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler (KRK) dünya genelinde kadınlar ve erkekler arasında en sık görülen üçüncü kanser çeşididir. Hastalığın etyopatogenezi kesin bilinmemekle beraber kolonik mukozayı etkileyen genetik ve çevresel faktörlere ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir. KRK 'in biyolojik özelliklerinin anlaşılmasına, prognostik göstergelerin belirlenmesine, tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine gereksinim vardır. KRK'de immun yanıt ve tümör hücreleri arasındaki etkileşimin tümör oluşumu ve yayılımında anahtar rolü olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. TIL kimi çalışmalarca iyi prognoz ile ilişkilendirilirken kimi çalışmalar prognoz üzerine etkisiz olduğunu veya kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.

Heterojen bir hastalık olduğunu göz önünde bulundurarak çalışmamızda TIL 'in anatomik lokalizasyon, klinik ve patolojik özellikler, MSI durumu, mutasyon durumu ve demografik verileri göz önünde bulundurarak hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile arasındaki ilişkiyi inceledik.

GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

2018 yılı Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) ülkemizdeki mortalite nedenlerine ait güncel verilere göre ölümlerin en sık nedenleri, kardiyovasküler sistem hastalıkları (%38,4) ile tümörlerdir (%19,7). Kanserlerin alt tiplerine bakıldığında Kolorektal kanserler (KRK) dünya genelinde kadınlar ve erkekler arasında en sık görülen üçüncü kanser çeşididir. Daha detaylı verilerin paylaşıldığı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) (1), yaklaşık 104.610 kolon ve 43.340 rektal kanser dahil olmak üzere yılda yaklaşık 147.950 yeni kalın bağırsak kanseri vakasının teşhis edildiği tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık 53.200 Amerikalının kalın kolorektal kanserden ölmesi beklenmektedir. KRK, ABD'de kadınlarda ve erkeklerde kanser ölümlerinin üçüncü en yaygın nedeni ve ikinci önde gelen ölüm nedenidir (1). KRK erkeklerde daha sık görülmekle beraber erkek- kadın oranı 1.34 saptanmıştır (2).

Kanser gelişme riski, genellikle 4. dekattan sonra başlar. Vakaların % 90'ı 50 yaşından sonra görülmekle beraber ortalama izlenme yaşı 60-65' tir. Predispozan bir durum olmadıkça, 40 yaş altında KRK nadir olarak görülür. Yaş artışı ile KRK risk artışı da paralel seyrettiği bilinirken son yıllarda, KRK insidansının özellikle sol kolon ve rektum için 50 yaş altı grupta arttığını, daha yaşlı gruplarda ise azaldığını göstermektedir (3,4).

2.2 TARAMA

Güncel literatür, 50 yaşın altında teşhis konulanların yüzde 86'sından fazlasının tanıda semptomatik olduğunu ve bunun tanıda daha ileri evre ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (5). Şu anda, çoğu kılavuz, bireylerin enflamatuvar bağırsak

hastalığı, abdominal radyasyon öyküsü, pozitif bir aile öyküsü veya yatkın kalıtsal bir sendrom olmadığı sürece 50 yaşında taramanın başlatılmasını önermektedir.

Hastaların çoğunda tarama kolonoskopi veya dışkıda gizli kan testi yoluyla teşhis edilir. Tarama programında dışkı kaynaklı testlerin yılda bir yapılması önerilirken BT kolonografi ve fleksibl sigmoidoskopi beş yılda bir, kolonoskopi on yılda bir olarak önerilir. Yüksek ve çok yüksek risk faktörü olanlarda; birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde normal popülasyonla aynı prosedürler 40 yaşından itibaren başlamak şartıyla, birinci derece akrabalarında erken yaşta kolorektal kanser ortaya çıkan bireylerde ise akrabalarında kanserin çıkış yaşından 5 yıl önce tarama prosedürü başlamalıdır (6).

Ülkemiz koşulları dikkate alındığında gerçekleştirilebilir hedef, tüm erkek ve kadınlarda 50 yaşında başlayacak ve 70 yaşında bitecek olan toplum tabanlı taramadır. Taranacak popülasyon, davet yöntemleriyle bir yıllık intervallerle tekrarlanmalı ve son iki testi negatif olan 70 yaşındaki kadın ve erkeklerde tarama kesilmelidir (6).

2.3 RİSK FAKTÖRLERİ

KRK gelişim mekanizması kesin bilinmemekle beraber kolonik mukozayı etkileyen genetik ve çevresel faktörlere ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir. Çoğunluğu sporadik olmakla beraber bazı kalıtsal genetik mutasyonlar tanımlanmaktadır.

2.3.1. Adenomlar

Adenomlar destekleyici stroma ile displastik kalın barsak epiteli içeren benign tümörlerdir. Boyutlarına, yapısal oranlarına (tübüler, villöz, tübülovillöz), makroskopik görünümüne (sesil, saplı, düz) ve displazi derecelerine (hafif, orta, ağır) göre sınıflandırılırlar. Adenomlar karsinogenez aşamalarından geçerek invaziv kansere dönüşebilmektedir. Adenomda proliferasyon sürerken bez yapıları giderek normal dokuyla daha az benzerlik gösterir hale gelir ve zamanla bu kontrolsüz büyüme muskularis mukozayı geçip submukozayı invaze eder ve sonuçta invaziv kanser haline gelir (7).

İnflamatuvar barsak hastalığı dışında ortaya çıkan tüm KRK lerin adenom zemininden geliştiği varsayılmaktadır. Adenomun çapı, içerdiği villöz komponent oranı, atipi

şiddeti arttıkça o polipte KRK gelişme riski artar. Adenomatöz poliplerin çıkartılması sonucu kolorektal kanser riski azalmıştır (8).

2.3.2. İnflamatuvar barsak hastalığı

Özellikle ülseratif koliti olanlarda daha belirgin olmak üzere inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda risk artmıştır. Uzun süreli kolit, pankolit, ailede kolorektal kanser öyküsü olması, primer sklerozan kolanjit varlığı ve hastalığın süresi risk artışında ilişkili bulunmuştur. Crohn hastalığında kalın barsak karsinomu gelişme riski, ülseratif kolitten daha düşük iken normal popülasyondan 2-3 kat daha yüksektir (9).

2.3.3. Genetik Faktörler

Sporadik kolorektal kanserlilerin birinci derece yakınlarında kolorektal kanser görülme riski 2-4 kat artmaktadır. Ailesel Adenomatosis Poliposis Koli (FAP) ve Herediter Nonpoliposis Kolorektal Kanser (HNPCK) ailesel kolon kanserleri içinde en yaygın görülenler olsa da KRK vakalarının %5'ten azını oluşturmaktadır (10,11). Sporadik vakalara oranla daha genç yaşlarda ve senkron ya da metakron olarak görülebilen kanserlerdir. Poliposis zemininde gelişen KRK'ler; FAP, Gardner, Turcot'dur.

Familyal Adenomatöz Poliposis (FAP)'de kromozom 5q21 üzerindeki adenomatöz poliposis koli (APC) geninde mutasyonlar tanımlanmıştır. APC geninin eksikliği, yüksek β -katenin transkripsiyon aktivitesiyle birlikte bozuk sinyal iletimine ve kanser gelişimine yol açar (7).

HNPCK, KRK'ların %1-6'sını oluşturmakta olup Lynch sendromu olarak adlandırılır. FAP'dan farklı olarak polip yoktur ya da çok azdır. İki alt gruba ayrılırlar: Lynch I, ön planda proksimal kolon tutulumu görülür. Kolon dışı tutulum yoktur. Genellikle 45'li yaşlarda başlar. Lynch II: ekstrakolonik tümörlerin eşlik ettiği gruptur. Başta endometriyum, over, üreter, renal pelvis, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem tutulumu görülebilmektedir. Mismatch Repair gen defektinin izlendiği Lynch I ve II sendromlarında sağ kolon kanseri insidansı daha fazladır (12-14).

2.3.4. Diğer Risk Faktörleri

- Yaş, 60 yaş üzeri grupta yüksek dereceli displazi görülme ihtimali genç yaş popülasyona göre %80 oranında daha yüksek bulunmuştur. Yaşla birlikte artan kolonik mutasyonlar buna sebep olarak gösterilmektedir (15). Ancak güncel çalışmalarda 50 yaş altında insidans artmıştır (4). Bunda özellikle genç yaş popülasyonda taramanın yaygınlaşması etkili olabilir.
- Cinsiyet, kolon kanseri kadınlarda daha sık görülürken, rektum kanseri erkeklerde daha yaygındır (2).
- Irk, Afro-Amerikan'larda beyazlardan daha yaygındır ve mortalite daha yüksektir.
- Sigara kullanımı, sağlıklı popülasyona oranla yaklaşık 2,5 kat daha sık olarak adenom geliştiği saptanmıştır (16).
- Üreterokolik anastomozlar, stomada artmış neoplaziyle birlikte (17).
- Pelvik radyasyon öyküsü (18).
- Akromegali, KRK riskinin normal popülasyona göre 13 kat fazla olduğu özellikle 50 yaş üstünde daha sık olduğu görülmüştür Patogeneizde Büyüme hormonu ve insülin growth factor-1 (IGF-1) suçlanmaktadır. Tedavi ile IGF-1 düzeylerinin düştüğü ve adenomatöz polip ve KRK sıklığının azaldığı gösterilmiştir (19).
- Renal transplantasyon, uzun süreli immünosupresyon ile birlikte renal transplantasyon, artmış KRK riski ile ilişkilendirilmiştir (20,21).
- Tip 2 Diabetes Mellitus, insülinin mukozal hücreler için önemli bir büyüme faktörü olduğu ve tümör hücrelerini uyardığını gösteren çalışmalar mevcuttur (22).
- Diyet; yağ tüketimi fazla olan toplumlarda KRK daha fazla sıklıkta görülür. Yağ alımıyla kolesterol ve safra asidi sentezi artar. Safra asitleri ve serbest yağ asitlerinin kolon mukozasında hasar yaptığı ve epitelyum hücrelerinin proliferatif aktivitesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Aynı şekilde sekonder safra asidi salınımını arttıran kolesistektominin de etken olabileceği düşünülmüştür (23). Kırmızı et tüketiminin KRK insidansının arttırdığı gösterilmiştir (24-26). Diyetteki lif oranı arttıkça KRK insidansının azaldığı gösterilmiştir (27-29). Fazla miktarda alkol tüketimi, antifolat etkisi nedeni ile yüksek kolorektal adenokarsinom riskiyle ilişkilidir (30).

2.4 KEMOPREVENSIYON

Kalsiyum ve D vitamini birlikte etki ederek kolonda adenom rekürrens riskini azalttığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Bunda kalsiyumun safra asitlerini bağlayıcı etkisi olabileceği düşünülmüştür (31,32).

Aspirin ve Nonsteroid Antienflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz-2'nin inhibisyonu ile oluşan artmış apoptozisten kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan vaka kontrollü çalışmalarda KRK ilişkili mortalitede %40-50 azalma olduğu gösterilmiştir (33-35).

2.5 KLİNİK BULGULARI

KRK genellikle yavaş seyirlidir. Semptom ve bulgular tümörün yapısı, lokalizasyonu, kanama, perforasyon, tıkanma gibi komplikasyonların durumuna göre değişebilmektedir. En sık karın ağrısı ve barsak alışkanlığında değişim görülürken 2. Sırada hematokezya veya melena, 3. Sırada halsizlik, sonrasında sırayla anemi ve kilo kaybı görülebilmektedir. (36,37).

Sağ kolon kanseri hastalarda çoğunlukla karın ağrısı, hazımsızlık, halsizlik, çabuk yorulma gibi yakınmalar olmaktadır. Ağrı daha çok karının sağ yarısında ve genellikle müphemdir. Yaklaşık %10 vakada ilk bulgu olarak karşılaşılan karın sağ yarısındaki palpabl kitle tümörün oldukça ileri bir evrede olduğunu gösterir. Kısa süre içinde belirgin kilo kaybı gelişebilmektedir. Laboratuvar bulgularında hipokrom-mikrositer anemi saptanmaktadır. Nedeni açıklanamayan bu tip anemi vakalarında sağ kolon tümörü araştırılmalıdır. Dışkıda makroskopik kanama yoktur. Ancak gizli kan hemen daima pozitifdir. Sağ kolonda dışkı suludur. Bu nedenle tıkanma görülmez. Ancak bazı hastalarda çekumda lokalize tümörün ileoçekal kapağı infiltre etmesiyle ince bağırsak tipi tıkanma gelişebilmektedir (38).

Sol kolonda ön planda dışkılama alışkanlığında ve dışkının yapısında değişiklikler vardır. Hastalar dışkı çapının incelendiğini ifade eder. Kabızlık ve tenezzüm göze çarpar. Hasta sık sık dışkılamak ister fakat çıkarılan dışkı miktarı çok azdır. Bu rektosigmoid tümörlerde daha belirgindir. İleoçekal kapak sağlam ise proksimal kolonda gelişen distansiyon ile çekum rüptürü oluşabilir. Bulantı ve fekaloid kusma gelişmesi halinde distansiyon sonucu kolon içeriği ileuma geçtiği düşünülür. Sol kolon tümörlerinde lokalize ağrıdan ziyade tıkanıklığı yenmek için artan bağırsak peristaltizmi sonucu

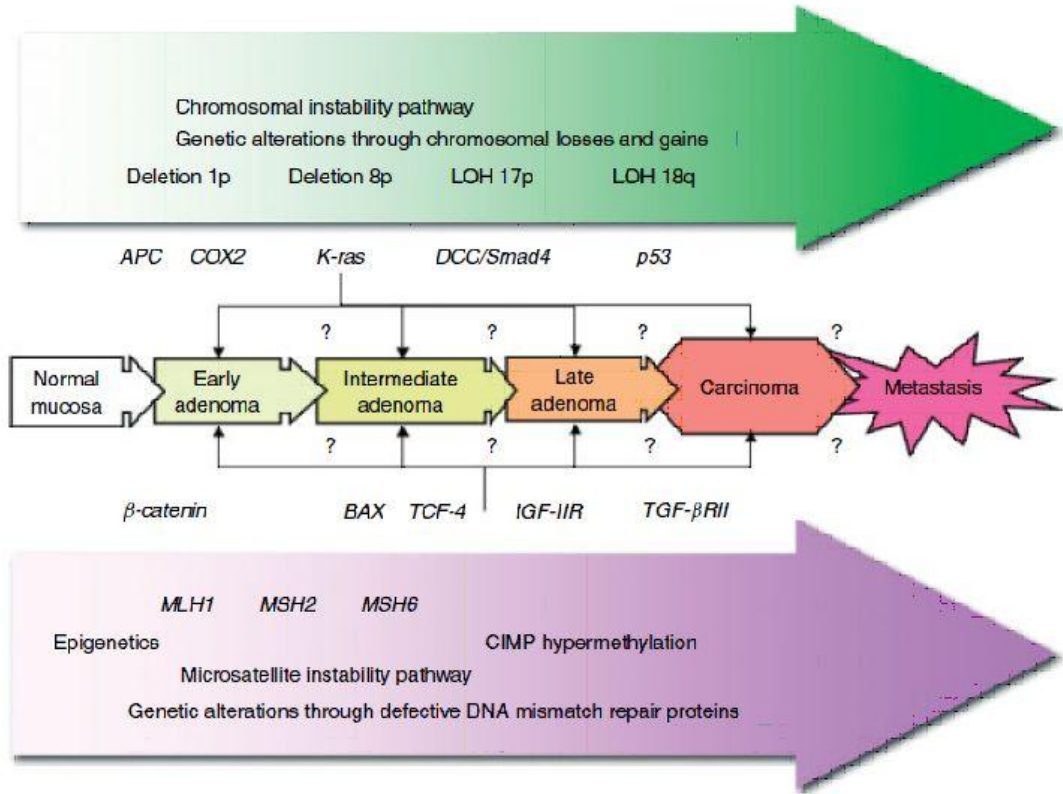
kolik tarzında ağrı görülmektedir. Rektal kanama bir diğer önemli bulgudur. Kanama genellikle dışkıya bulaşmış taze kan veya pıhtı şeklindedir, mukus ile karışmış olabilir. (38)

2.6 KOLOREKTAL KANSER PATOLOJİSİ

Kolorektal karsinomların yüzde 90'ından fazlası adenokarsinomlardır. Makroskopik olarak polipoid, ülseratif, infiltratif veya anüler olabilirler. Proksimal kolonda çoğunlukla polipoid, distal kolonda ise annüler ve skirözdür tipte izlenmektedir. Tümör morfolojik olarak egzofitik (pedinküllü, sesil), endofitik (ülseratif), diffüz, infiltratif olabilir. Histolojik derecelendirme tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücresel dizilimine göre yapılır. Hastaların %15-20'si grade 1 ya da iyi diferansiye, %60-70'i grade 2 ya da orta diferansiye, %15-20'si ise grade 3 ya da az diferansiyedir (39).

KRK'de karsinogenezin olması için mutlaka mutasyonel değişikliklerle onkogenlerin aktivasyonu gereklidir. Tek bir allelde meydana gelen değişiklikler malign transformasyonu indükleyebilir. Kolonik neoplazmlarda en sık görülen onkogen aktivasyonları c-Ki-ras ve c-myc onkogenlerinde; daha az sıklıkta ise c-erb-b2' de olur. 5q, 18q ve 17p kromozumunda lokalize olan tümör süpresör genlerin fonksiyon kaybı karsinogenezde anahtar role sahiptir. 17. Kromozomun kısa kolunda lokalize p53 allelinde nokta mutasyon sonucu delesyon olması ise adenomdan karsinoma progresyona sebep olur ve kötü prognoz ile ilişkilidir (40).

Sonuç olarak Şekil 2.1'de de gösterildiği gibi APC genindeki mutasyonlar epitel hücrelerinde hiperproliferasiyona neden olur. Aynı zamanda c-Ki-ras onkogeninde mutasyonlar, p53 ile Deleted in colorectal cancer (DCC) tümör süpresör genlerindeki delesyonlar, yanlış eşleşmeler sonucu ortaya çıkan mikrosatellit instabilite, hücresel atipiyeye sebep olmakta ve malignite gelişimi ile sonuçlanmaktadır (41).



Şekil 2.1: Karsinogenez modellemesi. Normal epitelden karsinoma dek kromozal instabilite ve mikrosatellit instabilite yolağı

(S. Mudassar, M. S. Khan et al. "Possible Role of Proto-Oncogenes in Colorectal Cancer — A Population Based Study", Colorectal Cancer 73 – Surgery, Diagnostics and Treatment, J. Khan (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/50593, Mar, 2014)

2.7 EVRELEME

2.7.1. Patolojik evreleme

Tablo 2.1: Kolorektal Tümörleri Patolojik Evreleme Sistemi, American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8. Basım 2017

Primer Tümör (T)

Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
Tis	Karsinoma insitu (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 propriayı geçerek perikolorektal yağlı doku invazyonu yapıyor
T4	Tümör visseral periton veya komşu organ veya yapılara yapışık veya invazyon yapıyor

T4a	Tümör visseral periton invazyonu yapıyor (tümör makroskopik perforasyon yapıyor ve inflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapılara yapışık veya invaze ediyor
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var (lenf nodu içindeki tümör $\geq 0.2\text{mm}$) 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 subseroza, mezenter veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal alanlarda tümör depoziti var
N2	≥ 4 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2a	4-6 lenf nodu pozitif
N2b	7 ve üzeri lenf nodu pozitif
Uzak Metastaz (M)	
M0	Klinik veya radyografik olarak uzak metastaz saptanmamış
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
Histopatolojik Grade (G)	
G1	İyi diferansiye
G2	Orta derecede diferansiye
G3	Kötü Diferansiye

2.7.2. Anatomik evreleme

Tablo 2.2: Kolorektal Tümörleri Anatomik Evreleme Sistemi, AJCC 8. Basım 2017

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1	T1, T2	N0	M0
2A	T3	N0	M0
2B	T4a	N0	M0
2C	T4b	N0	M0
3A	T1- T2 T1	N1/N1c N2a	M0
3B	T3- T4a T2- T3 T1- T2	N1/N1c N2a N2b	M0
3C	T4a T3- T4a T4b	N2a N2b N1-N2	M0
4A	T1-2-3-4	N1-N2	M1a
4B	T1-2-3-4	N1-N2	M1b
4C	T1-2-3-4	N1-N2	M1c

2.8 KOLOREKTAL KANSERLERDE SAĞKALIM

Tedavi modalitelerindeki gelişmelerle son yıllarda KRK 5 yıllık sağkalım oranları daha yüksek izlenmektedir. Sağ kalımı etkileyen diğer faktörler histolojik grade ve evrelemedir. 5 yıllık sağkalım G1 için %56-100 iken G3 için %11-58'dir. (42). TNM evrelemesine göre sağ kalımlar ise Tablo 2.3'de görülmektedir.

Tablo 2.3: Evreye göre 5 yıllık sağkalım yüzdeleri

Evre	5 Yıllık Sağkalım %
0	100
1	95-90
2	80-75
3	72-40
4	5

(Goldberg MR, Gastrointestinal Tract Cancers In Casciato AD, Lowitz BB, eds. Manual of Oncology. Lippincott WW, 2000; 182-194)

2.8.1. Kolorektal Kanserlerde Sağkalımı etkileyen Faktörler

Cerrahi rezeksiyon, erken evre KRK (evre I'den III'e kadar) için birincil tedavi yöntemidir ve cerrahiye takiben prognozu değerlendirmek için en güçlü araç rezeke edilen örneğin patolojik analizidir (43). Patolojik evreyi belirleyen parametreler postoperatif sonucun en güçlü belirleyicileri olsa da, diğer klinik, moleküler ve histolojik özellikler evreden bağımsız olarak prognozu etkileyebilir. Evre IV hastalığı olan hastalarda ise prognoz, uzaktaki metastatik hastalığın yeri ve boyutu ile daha yakından bağlantılıdır.

2.8.1.1. Patolojik özellikler

Lokal tümör boyutu ve tümör penetrasyonunun derinliği sağkalımı bağımsız olarak etkiler (44). Genel olarak 4,5 cm üzerindeki tümör boyutu prognozu olumsuz etkilemektedir ancak sol kolon tümörlerinde ve rektumda bu durum daha az önem taşımaktadır (45).

Rezidüel tümör, kesin tedaviden sonra rezidü tümör dokusu kalması olumsuz bir prognostik faktördür (46).

Bölgesel lenf nodu tutulumu, KRK'nin cerrahi rezeksiyonunu takiben sonucun en güçlü prediktörlerinden biridir. Hem kolon hem de rektum kanserleri için, bölgesel

nodu tutulum insidansı hem primer tümörün transmural invazyon derinliği hem de histolojik derece ile ilişkilidir. İlgili lenf düğümlerinin sayısı, sonucun güçlü bir öngörücüsüdür (47).

Neoadjuvan tedavi sonrası tümör regresyonu, seçilmiş rektal kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi, önemli tümör yanıtı ve evreleme ile ilişkilidir (48).

Lenfovasküler invazyon, endotelyal kaplı bir kanalda veya elastik bir laminayla çevrili tümör hücrelerini tanımlar. Özellikle ektramural venlerin hem venöz invazyonu hem de lenfatik invazyon, bağımsız olumsuz prognostik faktörlerdir (49).

Perinöral invazyon, çok değişkenli çalışmalarda kötü prognozla ilişkili olduğuna dair seviye 1 kanıt vardır (50).

Histolojik tip, farklılaşma derecesi ve müsin varlığı, tümör farklılaşmasının derecesini yansıtır ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilen bir özelliktir (44). Taşlı yüzük kanserleri açıkça kötü prognozla ilişkilendirilirken, hücre dışı müsinöz bileşenin Mismatch Repair (MMR) özelliğinden etkilenmesi nedeni prognoz üzerindeki etkisi net değildir. Rektumda müsin varlığı olumsuz; sağ kolonda MMR eksikliği ile beraber müsin varlığı olumlu prognostik faktör olarak belirtilmiştir (51,52)

Konakçı immün yanıtı, diğer birçok kanser türünde olduğu gibi tümör infiltre eden lenfositlerin varlığı, çoğu çalışmada olumlu bir prognostik faktördür (53,54). Yüksek yoğunluklu CD8 + T hücreleri ve CD45RO + hücreleri (hafıza t hücreleri), erken evrede daha iyi hastalıksız sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (55).

Çalışmalarda birbirinden bağımsız prognostik faktör olarak gösterilmiş olsa da peritümöral lenfoid agregatları ile karakterize Crohn benzeri lenfoid reaksiyon, MSI-H tümörlerinin ortak özelliğidir ve daha iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (56).

Peritümöral fibroz, invaziv KRK'de desmoplastik stroma yaygındır ve fibrozis sert kıvamdan sorumludur. Bazı çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (57).

Mikrodamar yoğunluğu, vasküler endotelyal büyüme faktörü (vegf) ekspresyonu yapan tümörlerde oluşan küçük damar yoğunluğu zayıf prognoz ile ilişkilendirilmiştir (58).

Tümör yerleşimi, genel görünüm ve klinik farklılıklara rağmen sağ ve sol taraftaki kolon kanserleri mikroskobik olarak benzerdir ve lokal hastalıkla başvurdıklarında

benzer bir prognoza sahip gibi görünmektedirler (59). Ancak metastatik hastalık durumunda, sağ taraflı primer tümörü olanlar için daha kötü bir prognoz görülmektedir (60).

2.8.1.2. Klinik özellikler

Preoperatif serum CEA (karsinoembriyogenik antijen) seviyeleri, CEA rekürrens ve postoperatif izlem için kullanılsa da tümör evresinden bağımsız olarak sağkalım üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (61). Esmo'da yüksek riskli evre 2 kolon kanserinde prognostik gösterge olarak yer edinmiştir (62).

Barsak obstrüksiyonu ve/veya perforasyonu nedenli acil cerrahi girişim gerektiren vakaların genellikle daha agresif bir gidişat gösterebildiği sonucuna varılmıştır (63).

Esmo ve NCCN'in yüksek riskli evre 2 kolon kanserinde yer alırken, ASCO yalnızca perforasyonu yüksek risk olarak kabul etmektedir (62,64,65).

ASCO prognostik sınıflandırma ve yüksek riskli hastaları belirlemek için MMR durum testi istenilmesini önermektedir. Yine kılavuzda yer alan diğer belirteçlerden Lynch sendromu riskini değerlendirmek için MLH1 kaybı olan dMMR (deficiency mismatch repair) tümörlerinde *BRAF* V600 mutasyonel analizi ve Anti-VEGFR tedavisi için düşünülen hastalarda *RAS* mutasyon analizi gerekmektedir (66).

dMMR tümörlerinde yüksek düzeyde DNA replikasyon hatası ve yüzde otuzun üzerinde mikrosatellit instabilite saptanmıştır. Biyolojik temeli bilinmemekle beraber mikrosatellit stabil olan vakalara göre daha uzun sağ kalımla sonuçlanmıştır (67,68).

KRK patogenezinde mutasyonlar önemli rol oynamaktadır. Çok merkezli RASCAL çalışmasının verilerinde de *KRAS* kodon 12 veya 13'deki mutasyonlar artmış nüks ve kötü prognozla bağımsız ilişkili bulunmuştur (69).

Daha az veri bulunmasına rağmen, *NRAS* mutasyonları da düşük prognozla da ilişkilidir (70).

EGFR sinyalleme kaskadının aktivasyonu, kolon tümör oluşumuna yol açan bir yoldur. Bu yol içinde EGFR'nin aşağı tarafında yer alan *RAS* ve *BRAF* onkogenleri içindeki mutasyonlar EGFR bloke olsa bile, konstitütif aktivasyonuna yol açar. Sonuç olarak, mutasyona uğramış *KRAS* ve *NRAS*'a sahip tümörler, anti-EGFR tedavisine yanıt vermez.

Çoğu kodon 600'de (V600E) meydana gelen BRAF aktive edici mutasyonlar hem erken evre hem de ileri / tekrarlayan tümörler için güçlü bir negatif prognostik belirteçtir (71).

Bu veriler ışığında, son TNM evreleme sınıflandırması, RAS ve BRAF V600E mutasyonlarının hem prognostik (seviye 1 kanıt) hem de öngörücü (seviye 1 kanıt) önemi olduğunu kabul eder (72).

2.8.1.2.1. Moleküler sınıflandırma

- CMS1 (Consensus molecular subgroups 1) (MSI benzeri): DNA MMR proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlara sahip çoğu MSI-H tümörünü içerir ve yüksek mutasyon yükü ile sonuçlanır. MSI benzeri alt tip ayrıca bir CIMP'li tümörler ve BRAF onkojenindeki mutasyonlar için zenginleştirilmiştir.

İyi prognoz MSI ile zenginleştirilmiş alt grup (CMS1), sitotoksik lenfositlere özgü genlerin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir (73,74).

- CMS2 (kanonik): Yüksek kromozomal instabilite (CIN) alt tipin yanı sıra Wnt ve MYC yollarının aktivasyonu.
- CMS3 (metabolik): KRAS mutasyonlarına sahip tümörlerde zenginleşmiştir ve metabolik yolların bozulduğunu gösterir.

Orta prognozlu kanonik ve metabolik alt tipler, düşük bağışıklık ve enflamatuar özellik gösterirler.

- CMS4 (mezenkimal): Mezenkimal fenotip ve sıklıkla CIMP (CpG ada metilator fenotipi).

Zayıf prognoz mezenkimal alt grubu, lenfositlerin ve monosit kökenli hücrelerin belirteçlerini ifade eder ve meme ve böbrek kanserleri dahil diğer tümörlerde de bulunan anjiyojenik, enflamatuar ve immünosupresif bir imza sergiler. Bu, başlangıçta tümör hücrelerinin epitelden mezenkime geçişinin tümör saldırganlığından sorumlu olabileceği spekülasyonlarına yol açmıştır (75).

Bu tümörler yüksek yoğunlukta fibroblastlara sahiptir ve tümör ilişkili stromal hücreler tarafından stromal hücrelerinde büyüme faktörü-beta (TGF-b) üretimi indüklenir(74).

Moleküler sınıflandırma çok sayıda gen analizi gerektirdiği için kılavuzlarda prognostik faktörlere dahil edilememiştir ancak gelecekte spesifik tedavi seçiminde yol gösterici olması beklenmektedir.

2.9 TEDAVİ

KRK tedavisinde cerrahi yöntemler, kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır. Evre 1 ve düşük riskli evre 2 (T3N0) hastalarda cerrahiye eklenecek adjuvan tedavinin nüks ve sağkalım üzerine yararını gösterilememiştir. Yüksek riskli evre 2 ve evre 3 hastalarda ise cerrahiye eklenecek adjuvan tedavi azaltmakta ve sağkalımı uzatması nedeni standart olarak uygulanmaktadır. Rektum kanserinde ise adjuvan kemo-radyoterapi özellikle hastalığın lokal kontrolünde önem kazanmaktadır (76). Metastatik hastalıkta, teşhisten itibaren başlanacak palyatif kemoterapinin kansere bağlı semptomların ortaya çıkışını geciktirdiği ve sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Bu hastalarda nüks eden veya izole karaciğer ve akciğer metastazları olan hastalarda mutlaka tekrar cerrahi ile metastazektomi düşünülmelidir. Metastazın lokal tedavi ile uzaklaştırılamadığı vakalarda ise sistemik kemoterapi veya izole karaciğer metastazlarına yönelik yaklaşımlar (kemoembolizasyon, radyofrekans ile ablasyon) değerlendirilmelidir (76).

2.10 İMMÜN-DÜZENLEME, İNFLAMASYON VE TIL'IN ÖNEMİ

Hüceresel immünitinin temel fonksiyonu allograft reddi değil; konağı neoplastik hastalıklardan koruyarak çok hücreli organizmaların dengesini sağlamaktır. Bu duruma immün gözetim (immün sürveyans) denmektedir. Nitekim immün yetmezlikli hastalarda spontan tümör gelişiminin sık olduğunu biliyoruz. Ancak immün sürveyans kavramının yerini tümör ile immün sistem arasındaki ilişkiyi açıklamakta yetersiz kaldığı için immün düzenleme almıştır. İmmün düzenlemenin farkı tümörün de aktif şekilde immün sistemi şekillendirmesine dayanmaktadır. Bu inflamatuvar yanıtın bileşenlerini değiştirerek veya sitokinler salgılayarak immün yanıtın baskılanmasına neden olur.

Kanserin immün düzenlenmesi üç farklı sürecin sonucunda ortaya çıkmaktadır: Bunlara “kanserin üç E’si” adı verilmiştir; “Elimination” (Bertaraf etme), “Equilibrium” (Denge) ve “Escape” (Kaçış)’den oluşmaktadır. Eliminasyon,

immünozüetime karşılık gelmektedir. Pre-malign lezyonlarda oluşmaktadır ancak bu evreden kaçan tümör hücreleri çoğalmaya devam ederek denge fazına ilerler. Equilibrium, hem tümörün hem de immün sistemin oldukça aktif olduğu fazdır. İmmün sistem tümör hücrelerini tanıyıp yok ederken tümör hücreleri de bulunduğu mikroçevreyi sitokinlerin etkisi ile yayılımına ve çoğalmasına uygun hale getirmeye çalışmaktadır. IL-10, PGE2, TGF-beta gibi sitokinler üreterek hücrel immünite yanıtını (treg, t-helper2, tümör ilişkili makrofajlar, myeloid kökenli baskılayıcı hücreler) baskılayarak inflamasyon yanıtını söndürür. Denge fazı yıllarca sürebilen süreçtir. Escape, immünolojik olarak oluşturulmuş tümörün kontrolsüz bir şekilde immün yeterli kişilerde hızla yayılmasıdır. Dokudaki immün hücrelerin çoğu etkisiz hale gelmiştir (77,78).

Son veriler inflamasyonun tümör progresyonunda kritik öneme sahip olduğunu görüşünü hakim kılmıştır. Yapılan fare modellemelerinde kolorektal kanserde tümör stromasında inflamasyon mediatorlerinden olan tümör nekroz faktör alfa düzeylerinde artış saptanmış. Elde edilen sonuçlar kanser hücrelerindeki inflamatuvar mediatörlerin artışı ile tümör progresyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir (54,79,80).

Çoğu kanser, enfeksiyon, kronik tahriş ve iltihap bölgelerinden kaynaklanır. Bu çıkarımdan hareketle neoplastik süreçte çeşitli inflamatuvar hücrelerin temel katılımcısı olduğu tümör mikroçevresinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Tümör hücrelerinin invazyon, migrasyon ve metastaz sürecinde bağışıklık sistemini (kemokinler, sitokinler ve bunların reseptörleri) yönlendirebildiği de bilinmektedir. Bu görüşler kanser gelişimine yönelik yeni antiinflamatuvar ve immünmodülatör tedavi yaklaşımlarına yönlendirmektedir (81).

İmmün düzenlemedeki eliminasyon fazının kanserin lokal olarak kontrolünde ve metastatik invazyonun önlenmesinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim insan çalışmalarında (ürotelyal karsinom, over tümörleri, baş- boyun tümörleri, melanom, meme kanseri, kolorektal kanserler, özofagus kanseri, hepatosellüler karsinom, mesane kanseri, akciğer kanserleri) tümör stromasında meydana gelen değişimler incelendiğinde lenfosit infiltrasyonunun olumlu prognostik gösterge olabileceği gösterilmiştir (82,83).

Son zamanlarda immünoterapi KRK için önemli bir tedavi haline gelmiştir (84,85). İmmünoterapinin tümör hücrelerini ortadan kaldırma sürecinde TIL 'in de içinde

bulunduğu, tümörün oluşumu ve progresyonunda gerekli ortamı oluşturan tümör mikroçevresi önemli rol oynamaktadır (86). Özellikle tümör mutasyon yükünün fazla olduğu durumda inflamasyon markerları efektif immün yanıtı daha da arttırmaktadır (87). Sonuçta tümör mikroçevresinde gelişen inflamasyon ve sitokin tipleri tümörün lehine veya aleyhine gidişini belirleyen önemli bir faktördür.

TIL'lerin CD4 + T yardımcı hücreleri (CD4 + Th) antijene özgü etki gösteren sitotoksik etkili CD8 + T hücresi, NK hücresi ve IFN- γ üretimini uyarır (88). Aksine, CD4 + T hücrelerinin bir alt kümesi olan düzenleyici T hücreleri (Treg) (CD4 + CD25 + FOXP3 + T hücreleri) varlığı, özellikle solid tümörlerin çoğunda tümör immünosupresyonuna neden oluyor gibi görünmektedir (89). Literatür incelendiğinde kimi çalışmalarda yüksek FOXP3 + Treg infiltrasyonu, olumsuz prognozu gösterirken (90) kimi çalışmalarda KRK'de olumlu bir prognoz öngörmektedir (91). Bu çalışmalar incelendiğinde regülatör T hücresinin eksprese ettiği yüzey antijenleri önem kazanmaktadır. Örneğin CD45RO + T reg hücresi, Th1 hücreleri ve sitotoksik T hücreleri ile örtüşen bir hafıza T hücresi alt kümesidir. Yüksek CD45RO + T hücre infiltrasyonu, olumlu prognozla yakından ilişkili bulunmuştur (92). TIL'lerin farklı alt tiplerinin prediktif değeri infiltrasyon bölgesine göre de değişmektedir (93). Neticede, TIL immünolojik sınıflandırma için ve tümörün prognozunu tahmin etmek için kullanılabileceğini göstermektedir. Dahası, geleneksel TNM evrelemesine (AJCC / UICC TNM sınıflandırması) eşdeğer veya daha etkili olduğu gösterilmiştir (94-101).

Tümör lenfosit infiltrasyonunun antitümör aktivitesi, sağkalıma olumlu etkisi malign melanom (102), renal hücreli karsinom (103) ve akciğer kanserinde (104) de gösterilmiştir. Bu kanser türleri için kullanılan anti-kanser, immün yanıtı aktive eden yeni ajanlar klinik kullanıma girmiştir (105).

GEREÇ VE YÖNTEM

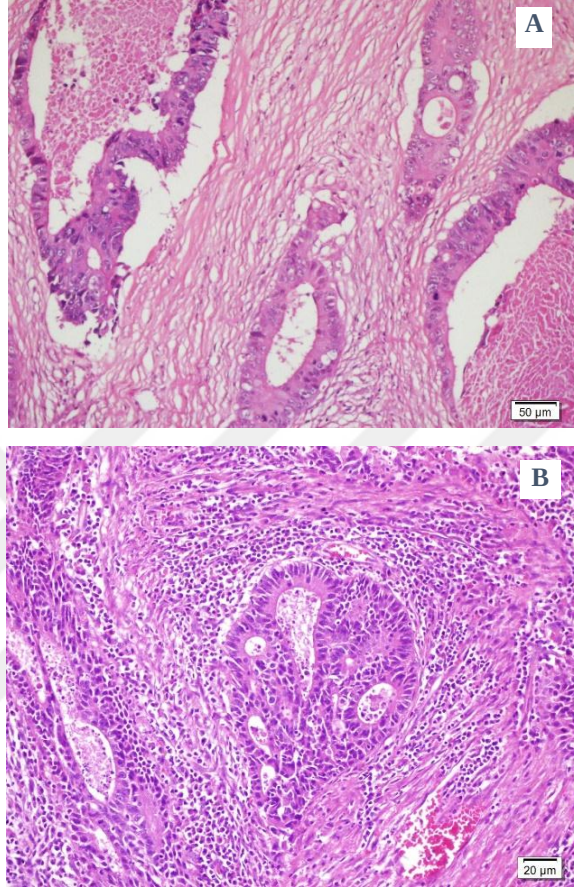
İstanbul Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine 2017 ile 2020 yılları arasında evre 1-2-3 KRK tanısı ile başvuran ve takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

İstanbul Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi'ne 2017-2020 yılları arasında başvuran 445 KRK hastasının 319 tanesi tanı anında evre1-2-3 olarak saptanmıştı. Bazı hastaların kayıtların eksik olması, bazı hastaların birimimizde takibi bırakması nedeniyle toplamda 249 evre1-2-3 tanılı hasta çalışmaya dahil edilebildi.

Hastaların klinik özellikleri ve tümörlerinin patolojik özellikleri dosya kayıtlarından retrospektif olarak belirlendi. İncelenen dosyalardan hastaların yaşı, cinsiyeti, ameliyat olup olmadığı, ameliyat oldu ise tarihi, TNM evresi ve tümör lokalizasyonu, lenf nodu durumu, patolojik değerlendirme sonucu, vasküler ve lenfatik invazyon durumu, histolojik tipi, grade'i, MSI durumu, mutasyon sonucu, CEA düzeyleri kaydedilmiştir.

Cerrahi operasyon ile tümörün tamamının çıkarıldığı adjuvan ve/veya neoadjuvan tedavi alan hastalarda patoloji raporlarında belirtilen lenfosit infiltrasyon düzeyi (yüksek ve düşük olarak) kaydedildi. Şekil 3.1'de belirtildiği gibi hematoksilen eozin x200'lük büyütmede değerlendirilen tümör preparatlarında TIL cut off değeri %15 alındı. Pages ve arkadaşları, invazif tümör sınırındaki infiltratif büyüme paterninin, kolorektal kanserli hastalar için önemli bir bağımsız prognostik faktör olduğunu öne sürmüştü (101). Yine Fuchs ve ark. Peritümoral lenfosit infiltrasyonunu intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ile kıyaslamış sağkalım analizlerinde peritümoral infiltrasyonunun superior olduğunu göstermişti (106). Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak TIL oranını invaziv marjin sınırından bakarak değerlendirmeye aldık.

Hastaliksız sağ kalım süresi (HSS) tümörün cerrahi olarak çıkarıldığı tarih ile ilk nüks arasındaki süre olarak hesaplandı. Dosyaları incelenen 319 KRK tanılı hastanın klinik özellikleri değerlendirilerek tanı anında evre 4 yani metastatik olan hastalar çıkarıldı ve istatistiksel analizlere 249 hasta dahil edildi.



Şekil 3.1: Hematoksilen Eozin x200 A: Düşük TIL (<%15) B: Yüksek TIL (>%15)

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen verilerin kayıt ve istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY) kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntem olarak sayı, yüzde, medyan, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Hastaliksız ve genel sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi, prognostik faktörler ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişkiyi belirlemek için log-rank regresyon analizi kullanıldı. Oransal risk analizi testinde (Cox Proportional Hazards) istatistiksel anlamlılık gösteren prognostik faktörler, çok değişkenli analiz ile tekrar değerlendirildi. Anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

4.1 HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

445 KRK tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların 39'u takipsiz olması nedeni 87'sinin biyopsi materyallerine ulaşamaması, 70'inin tanı anında metastatik olması nedeni çalışma dışı tutuldu. İstatistiksel analiz 249 hasta üzerinden yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 63.8 ± 13.9 yıl idi. 110 Kadın 139 Erkekti. Metastaz saptanan 44 hastanın metastaz tarihleri ve nüks saptanan 30 hastanın nüks tarihleri not edildi. 30 hastanın mutasyon durumuna takip dosyalarında ulaşıldı. KRAS veya NRAS mutant- wild olarak gruplandırıldı. Hastaların tanı anındaki CEA seviyeleri ve ilk progresyon tarihi anındaki CEA seviyeleri not edildi. Progresyon olmayan hastaların son vizite tarihinde bakılan CEA düzeyleri kayıt edildi.

Tablo 4.1: KRK'li hastaların klinik özellikleri

Hastaların Klinik Özellikleri	Hasta sayısı	Yüzde
Yaş ortalaması (Ortalama $\pm$ standart sapma)	63.8 ± 13.9	
Cinsiyet		
Kadın	110	%44.1
Erkek	139	%55.9
Evre		
Evre 1	26	%10.6
Evre 2	112	%44.9
Evre 3	111	%44.5
Lokalizasyon		
Sağ	81	%32.6
Sol - rektum	168 (92 sol kolon - 76 rektum)	%67.4 (%36.9 – %30.5)
CEA seviyeleri		
C0 (CEA<5 ng/ml)	166	%66.6
C1 (CEA> 5 ng/ml)	83	%33.4
Mutasyon durumu		
Mutant	18	%58
Wild	13	%41
Metastaz veya nüks gelişmesi	74	%29.7

4.2 TUMÖRLERİN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

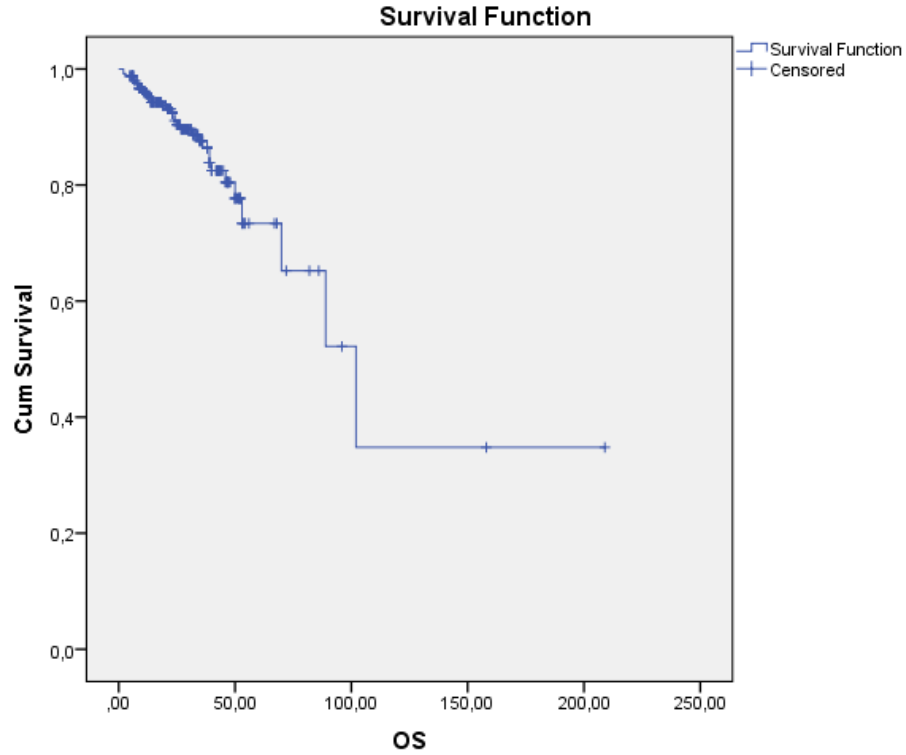
Hastaların tanı anındaki hastalık evreleri kayıt edildi. Patoloji raporları incelendi. Patoloji arşivinden doku örnekleri çıkarıldı ve tümör infiltrate lenfosit oranları bakılarak not edildi. Lenfosit oranları yüzde %15 üzeri yüksek, %15 altı düşük olarak kayıt edildi. Histolojik alt tipleri müsinöz ve non-müsinöz adeno kanser olarak gruplandırıldı. Çoğunluk non-müsinöz adenokanser grubunda yer almaktaydı. Taşlı yüzük komponenti içeren toplamda 4 hastanın biyopsi örneği müsinöz komponenti var ise müsinöz gruba yok ise non-müsinöz gruba dahil edildi. Tümörler grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak 3 grupta incelendi. Grade 3 grubunda toplamda 5 hasta olması nedeniyle grade 2 ve grade 3 aynı grupta olarak analize alındı. Raporlarda yer alan lenfovasküler tutulum, MSI durumu (MSI-H ve MSS), T evresi, N evresi kayıt edildi. Patolojik özellikler Tablo 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.2: KRK’li hastalardaki tümörün patolojik özellikleri

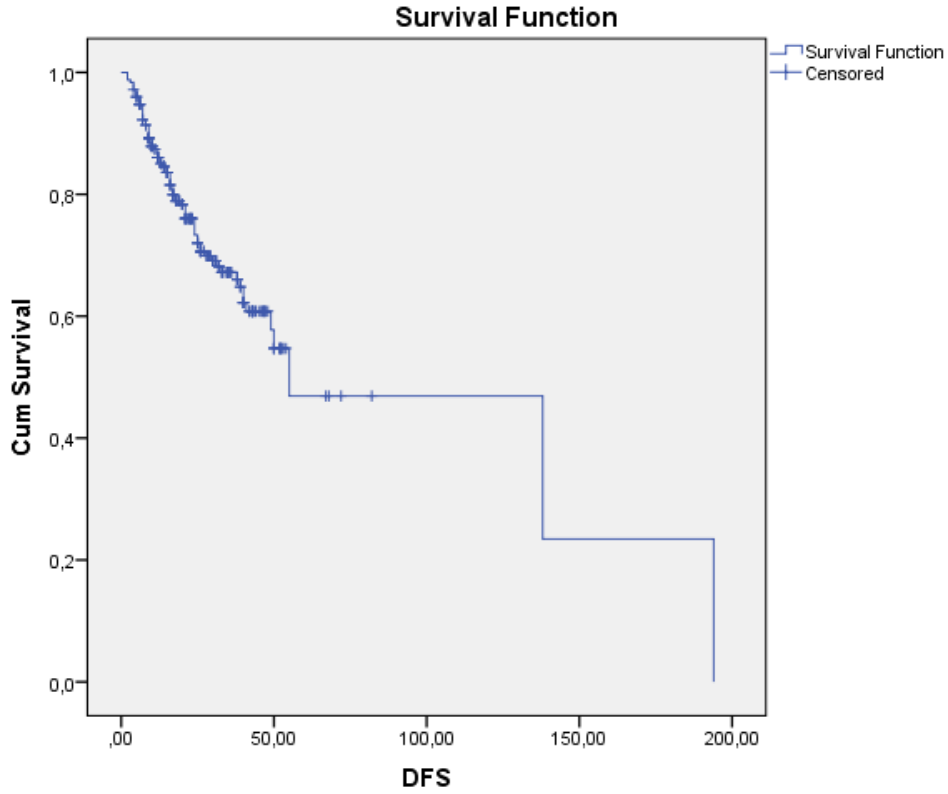
Tümörlerin Patolojik Özellikleri	Sayı	Yüzde
Evre		
Evre 1	26	%10.6
Evre 2	112	%44.9
Evre 3	111	%44.5
Histopatoloji		
Non-müsinöz	199	%79.9
Müsinöz	50	%20.1
Grade		
G1	37	%14.8
G 2-3	212	%85.2
Missmatch Repair		
MSI-H	23	%13.1
MSI-Stabil	152	%86.9
TIL		
High	161	%64.6
Low	88	%35.4
T stage		
1	17	%6.8
2	24	%9.6
3	153	%61.4
4	55	%22
N stage		
0	142	%57
1	76	%30.5
2	31	%12.5
Lenf. İnv		
Var	70	%30
Yok	163	%70
Vask inv		
Var	37	%15.8
Yok	196	%84.2

4.3 GENEL SAĞKALIM SÜRESİ (GSS) VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ (HSS) SONUÇLARI

Çalışmaya dahil edilen 249 hastadan 32'sinde (%12.8) ölüm görülmüştür. Medyan GSS 102 ay olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların GSS grafiği grafik 4.1'de gösterilmiştir. 249 Hastanın 44'ünde metastaz 30'unda nüks gelişti. Nüks ve metastaz gelişene kadar geçen medyan süre 55 aydı. Hastalıksız sağkalım grafik 4.2'de gösterilmiştir.



Grafik 4.1: Tüm Hastaların Genel Sağ Kalım Grafiği



Grafik 4.2: Tüm Hastaların Hastalıksız Sağkalım Grafiği

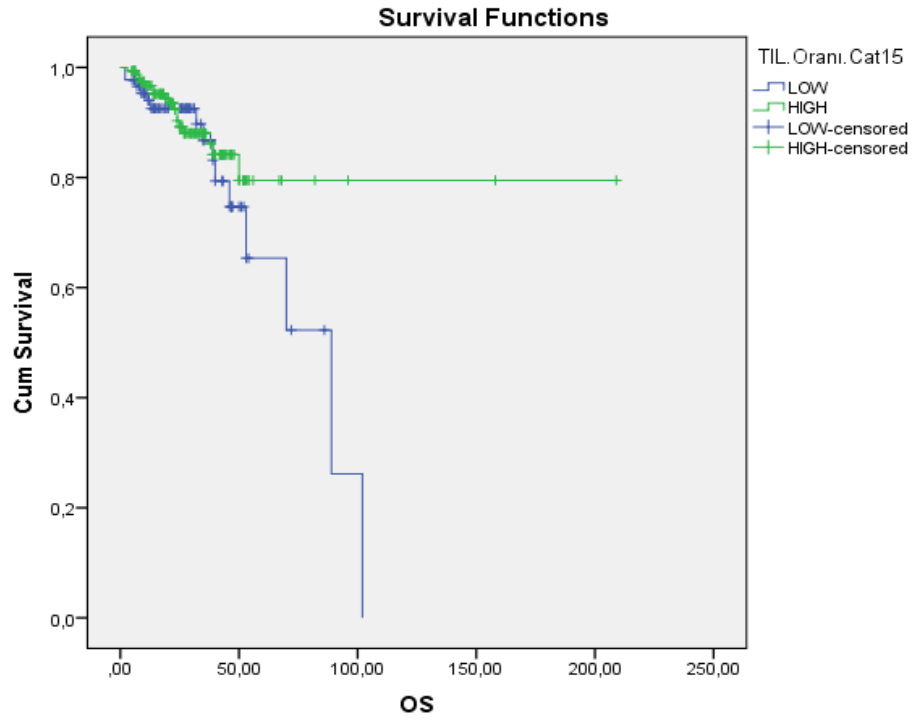
4.3.1. TIL Oranına Göre GSS ve HSS Sonuçları

Tümör infiltrate lenfosit ve progresyon oranları tablo 4.3’de gösterilmiştir.

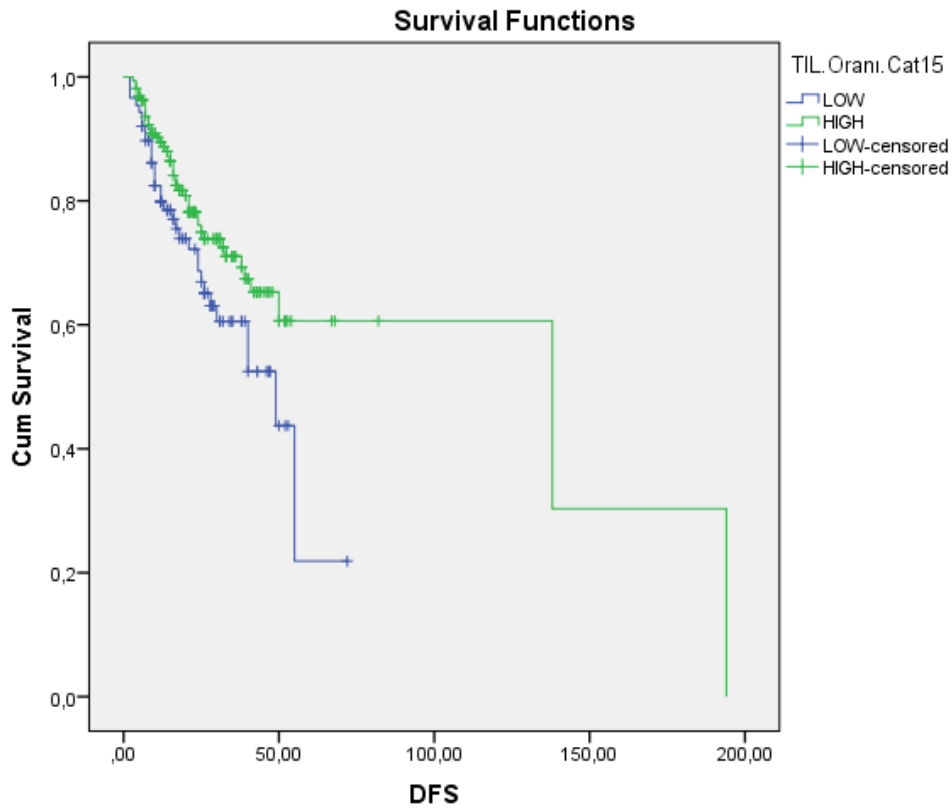
Tablo 4.3: Tümör infiltrate lenfosit ve progresyon oranları

TIL	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (yüzde)	$p = 0.046$	GSS median (ay)	HSS median (ay)
Düşük	88	32 (%36.3)		89	49
Yüksek	161	42 (%26)		Ulaşılmadı	138

TIL yüksek grupta medyan GSS ulaşılammış iken TIL düşük grupta 89 ay olarak saptanmıştır. GSS ile TIL’ler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.3’de gösterilmiştir. HSS analizinde TIL yüksek grupta medyan GSS 138 ay iken TIL düşük grupta 49 ay olarak saptanmıştır. HSS ile TIL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p değeri 0.046). Bu durum grafik 4.4’de gösterilmiştir.



Grafik 4.3: TIL oranına göre Genel Sağkalım Grafiği



Grafik 4.4: TIL oranına göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği

4.3.2. Evrelere Göre GSS ve HSS Sonuçları

Her evredeki hasta sayısı ve nüks/metastaz progresyon olarak değerlendirilip oranları tablo 4.4’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Evreye göre Progresyon Oranları

Evre	Hasta sayısı	Progrese olan Hasta sayısı (%)	GSS median (ay)	HSS median (ay)
E1	26	3 (%11.5)	Ulaşılmadı	Ulaşılmadı
E2	112	32 (%28.5)	102	Ulaşılmadı
E3	111	39 (%35.1)	89	55

Evrelere göre GSS’de evre 1 medyan GSS ulaşamadı. Evre 2’de 102 ay, evre 3’te 89 ay olarak saptanmıştır. GSS ile evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Evrelere göre HSS analizinde evre 1 ve evre 2’de ortalama HSS ulaşamamış iken evre 3’te 55 ay olarak saptanmıştır. HSS ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir.

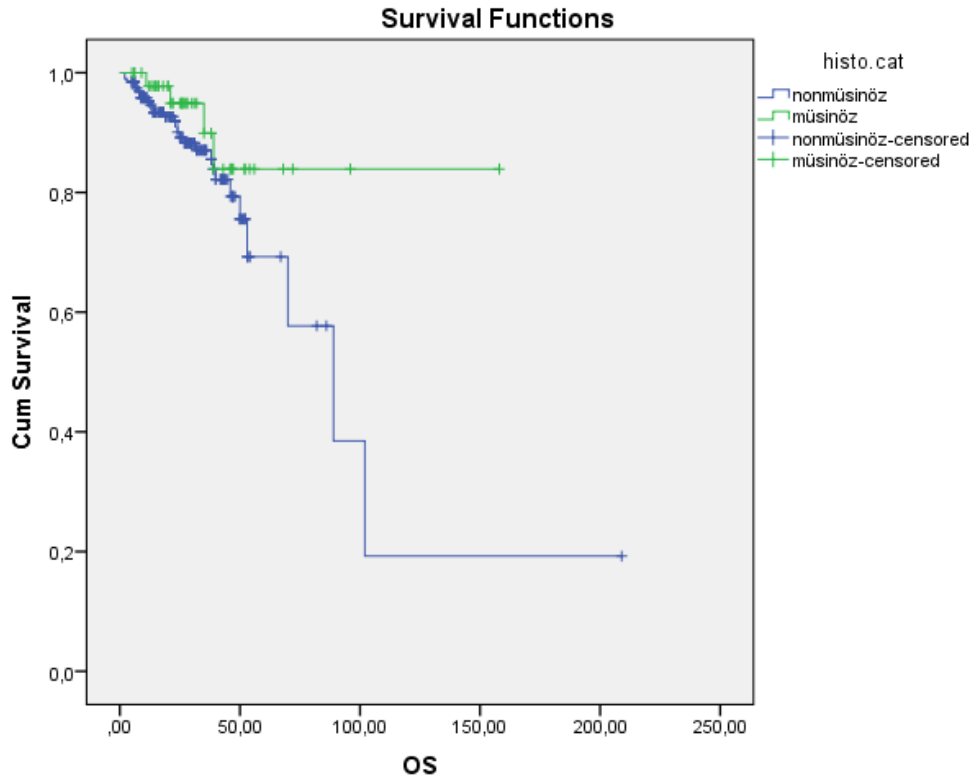
4.3.3. Histolojik Alt tiplere Göre GSS ve HSS Sonuçları

Histolojik alttip ve progresyon oranları tablo 4.5’de gösterilmiştir.

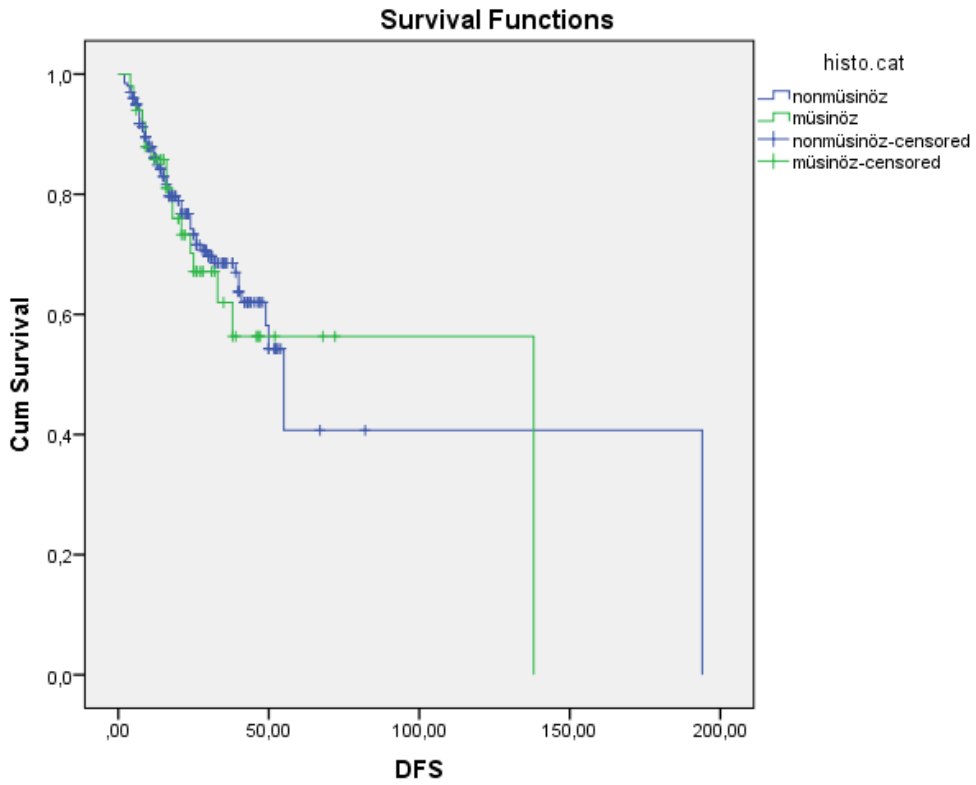
Tablo 4.5: Histolojik tipe göre Progresyon Oranları

Histolojik tip	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (%)	GSS median (ay)	HSS median (ay)
Müsinöz tip	50	17 (%34)	Ulaşılmadı	138
Müsinöz olmayan	199	57 (%28.6)	89	55

Müsinöz alttipde ortalama GSS ulaşamamış iken müsinöz olmayan grupta 89 ay olarak saptanmıştır. GSS ile histolojik alt tip arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.5’de gösterilmiştir. HSS analizinde müsinöz tipte ortalama 138 ay iken müsinöz olmayan grupta 55 ay olarak saptanmıştır. HSS ile histolojik alttip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.6’da gösterilmiştir.



Grafik 4.5: Histolojik tipe göre Genel Sağkalım Grafiği



Grafik 4.6: Histolojik tipe göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği

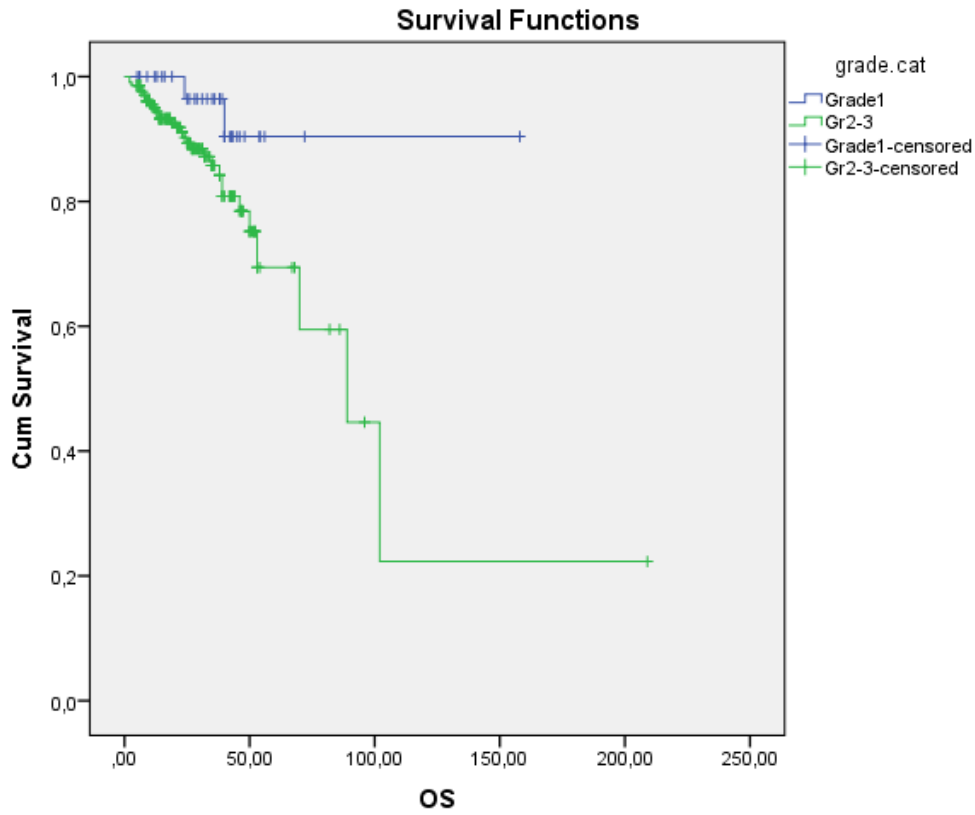
4.3.4. Tümör Grade'ine Göre GSS ve HSS Sonuçları

Tümör grade'i (G) ve progresyon oranları tablo 4.6'da gösterilmiştir.

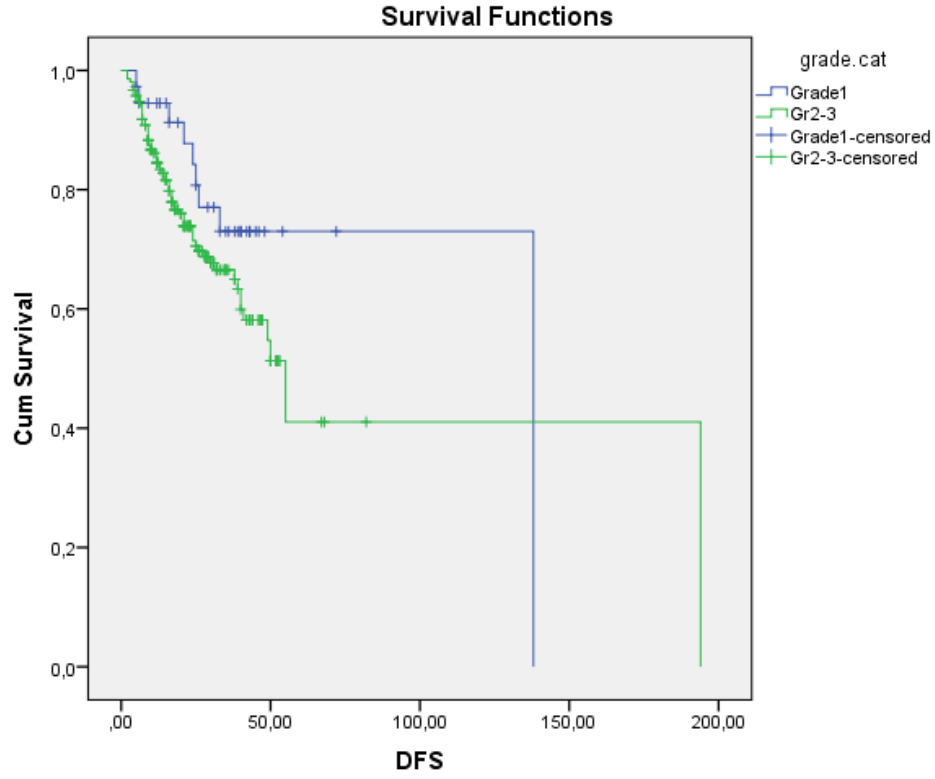
Tablo 4.6: Grade'e göre Progresyon Oranları

Grade	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (%)	GSS median (ay)	HSS median (ay)
G1	37	9 (%34.3)	Ulaşılmadı	138
G2-3	212	65 (%30.6)	89	55

G1'de median GSS ulaşılammış iken G2 ve G3'de 89 ay olarak saptanmıştır. GSS ile Grade'ler arasındaki p değeri 0.056 bulunmuş ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.7'ea gösterilmiştir. HSS analizinde G1'de median 138 ay iken G2 ve G3'de 55 ay olarak saptanmıştır. HSS ile tümör grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.8'ea gösterilmiştir.



Grafik 4.7: Grade'e göre Genel Sağkalım Grafiği



Grafik 4.8: Grade'e göre Hastaliksız Sağkalım Grafiği

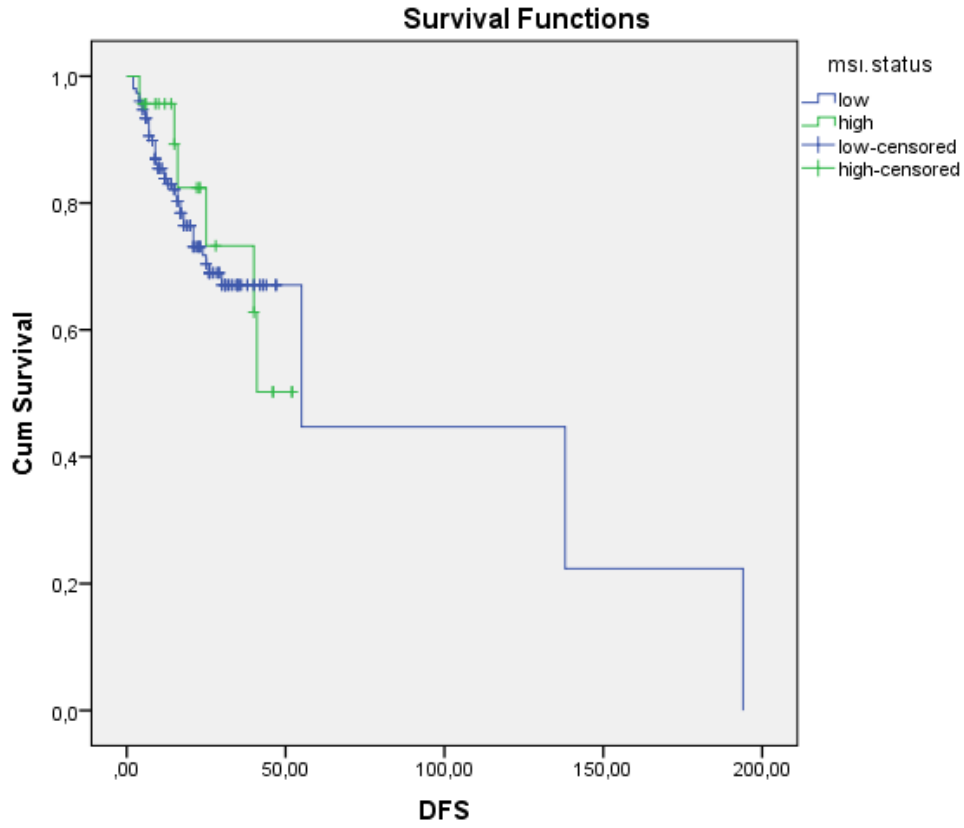
4.3.5. MSI durumuna Göre HSS Sonuçları

Mikrosatellit instabilite (MSI) ve progresyon oranları tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: MSI'a göre Progresyon Oranları

MSI durumu	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (%)	HSS median (ay)
MSI-H	23	6 (%26.1)	Ulaşılmadı
MSS	152	111 (%27)	55 ± 20

HSS analizinde MSI-H'da median değere ulaşılmamış iken MSS'de 55 ay olarak saptanmıştır. HSS ile MSI grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.9'da gösterilmiştir.



Grafik 4.9: MSI Durumuna göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği

4.3.6. T Evresine Göre GSS ve HSS Sonuçları

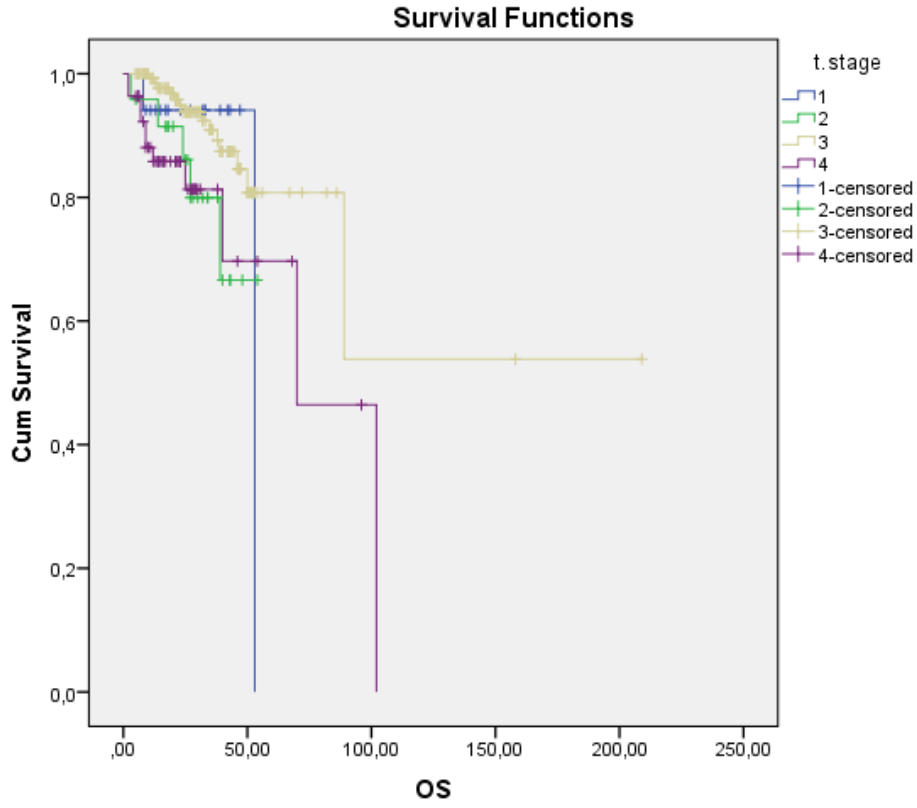
Tümör invazyon durumu (T evresi) ve progresyon oranları tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: T Evresine göre Progresyon Oranları

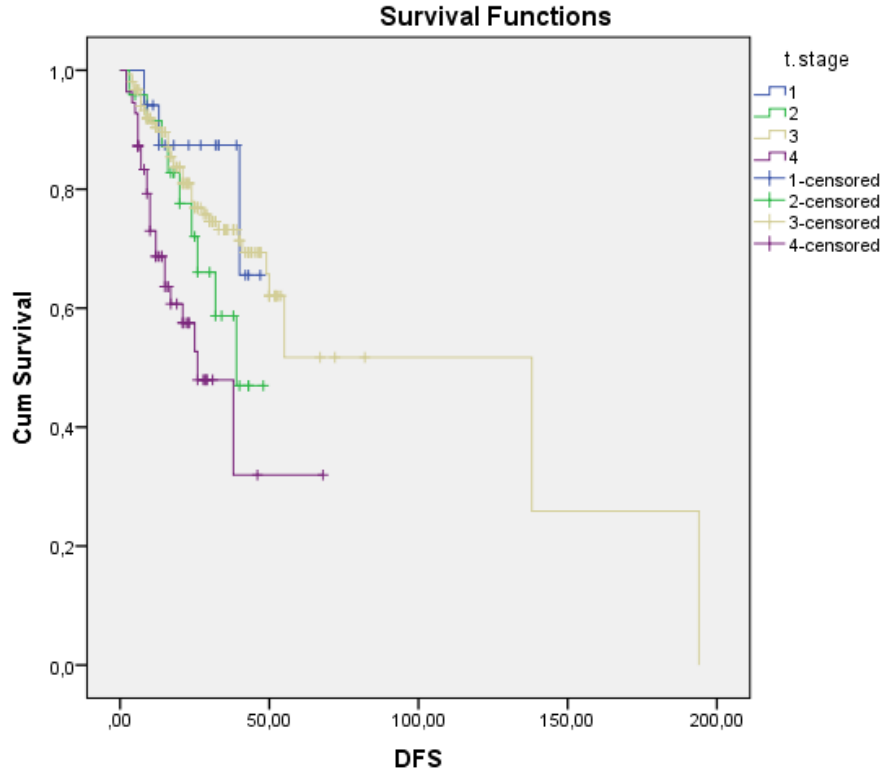
T evresi	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (%)	GSS median (ay)	HSS median (ay)
T1	17	3 (%17.6)	53	Ulaşılmadı
T2	24	9 (%37.5)	Ulaşılmadı	39
T3	153	39 (%25.4)	Ulaşılmadı	138
T4	55	23 (%41.8)	70	26

Evrelere göre T1 ‘de median GSS 53 ay iken T2 ve T3’de ulaşılmadı, T4’de 70 ay olarak saptanmıştır. GSS ile T evreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.10’da gösterilmiştir. T evresine göre HSS analizinde T1 ‘de median HSS’ne ulaşılmamış iken T2’de 39 ay, T3’de 138 ay , T4’de

26 ay olarak saptanmıştır. HSS ile T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durum grafik 4.11’de gösterilmiştir.



Grafik 4.10: T Evresine göre Genel Sağkalım Grafiği



Grafik 4.11: T Evresine göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği

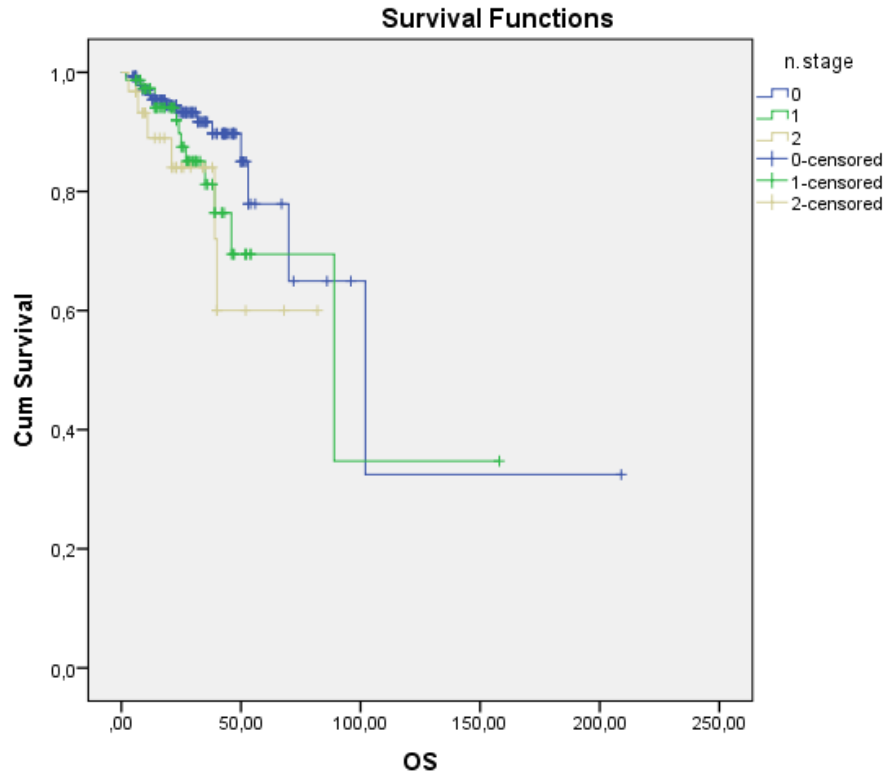
4.3.7. Lenf Nodu Durumuna Göre GSS ve HSS Sonuçları

Lenf nodu evresi ve progresyon oranları tablo 4.9’da gösterilmiştir.

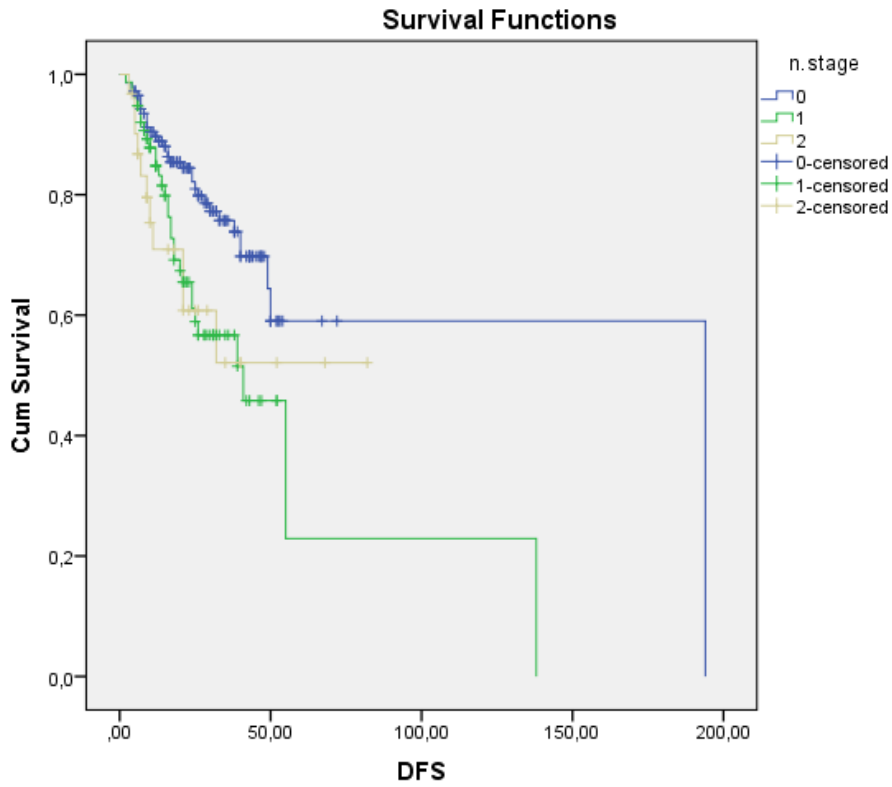
Tablo 4.9: N Evresine göre Progresyon Oranları

N evresi	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (%)	GSS median (ay)	HSS median (ay)
N0	142	14 (%9.8)	102	194
N1	76	12 (%15.7)	89	41
N2	31	6 (%19.3)	Ulaşılmadı	Ulaşılmadı

Evrelere göre N0’da median GSS 102 ay iken N1’de 89 ay, N2’de ulaşamamıştır. GSS ile N evresi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum grafik 4.12’de gösterilmiştir. Lenf nodu evresine göre HSS analizinde N0 ve N1’de median süreye ulaşamamış iken N1’de 41 ay bulunmuştur. HSS ile lenf nodu evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durum grafik 4.13’de gösterilmiştir.



Grafik 4.12: T Evresine göre Genel Sağkalım Grafiği



Grafik 4.13: N Evresine göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği

4.3.8. Tümördeki Lenfatik, Vasküler İnvazyon Durumuna Göre GSS ve HSS Sonuçları

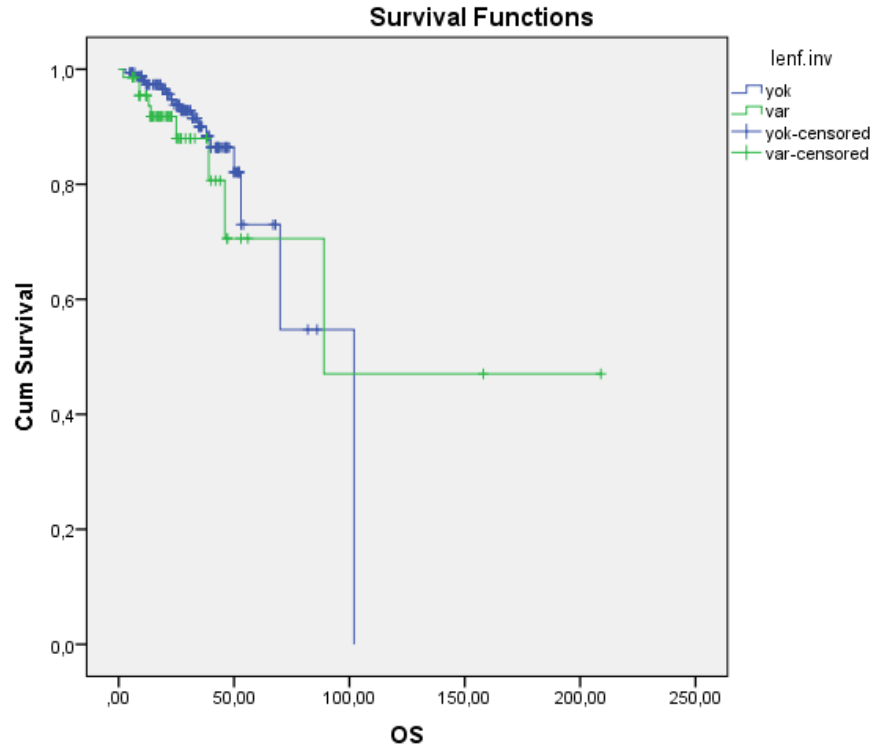
Tümör dokusundaki lenfatik- vasküler invazyon ve progresyon oranları tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10: Lenfovasküler invazyon durumuna göre Progresyon Oranları

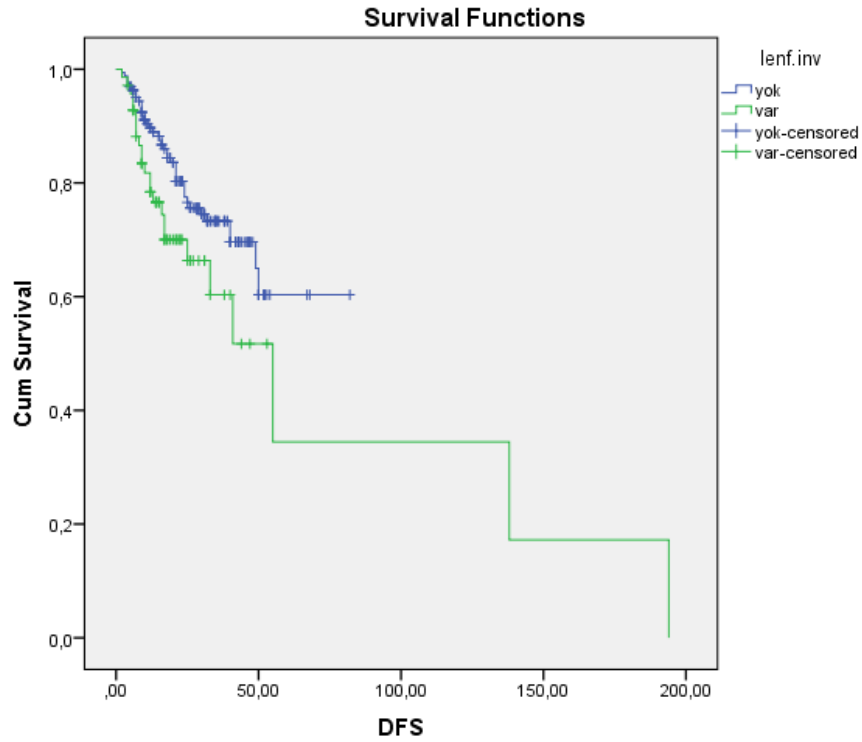
Lenfatik invazyon	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (%)	GSS median (ay)	HSS median (ay)
Var	70	24 (%34.3)	89	Ulaşılmadı
Yok	163	124 (%23.9)	102	55
Vasküler invazyon				
Var	37	16 (%43.2)	89	55
Yok	196	47 (%24)	102	138

Lenfatik invazyon görülen grupta median GSS 89 ay iken lenfatik invazyon görülmeyen grupta 102 ay olarak saptanmıştır. GSS ile lenfatik invazyon olup olmaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.14'de gösterilmiştir. HSS analizinde lenfatik invazyon görülmeyen grupta ulaşılmamış iken lenfatik invazyon görülen grupta 55 ay olarak saptanmıştır. HSS ile lenfatik invazyon olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durum grafik 4.15'de gösterilmiştir.

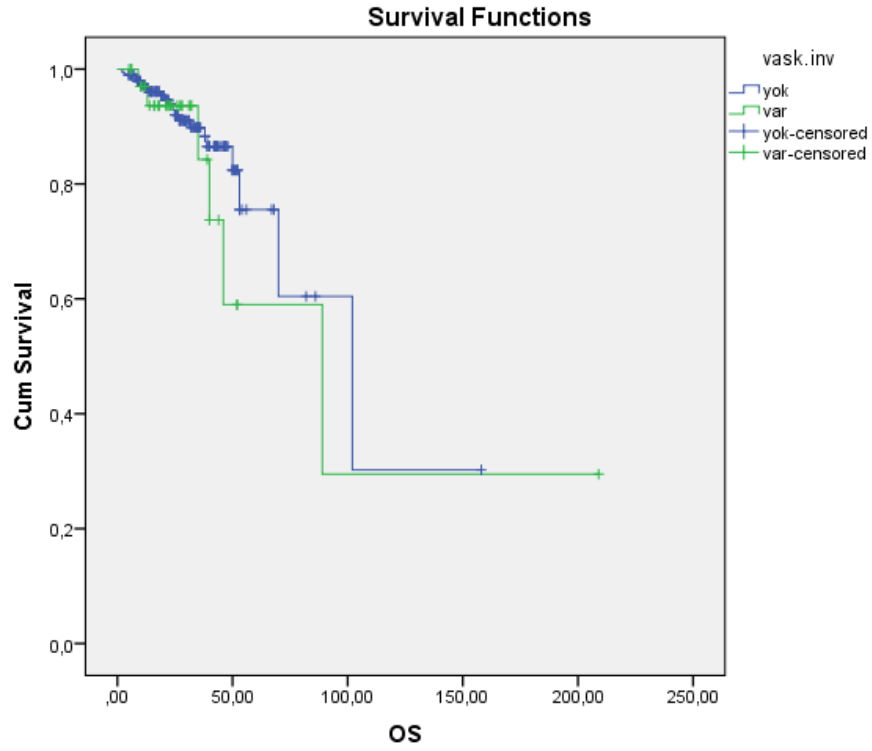
Vasküler invazyon görülen grupta median GSS 89 ay iken vasküler invazyon görülmeyen grupta 102 ay olarak saptanmıştır. GSS ile vasküler invazyon olup olmaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.16'da gösterilmiştir. HSS analizinde vasküler invazyon görülen grupta ortalama 55 ay iken vasküler invazyon görülmeyen grupta 138 ay olarak saptanmıştır. HSS ile vasküler invazyon olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durum grafik 4.17'de gösterilmiştir.



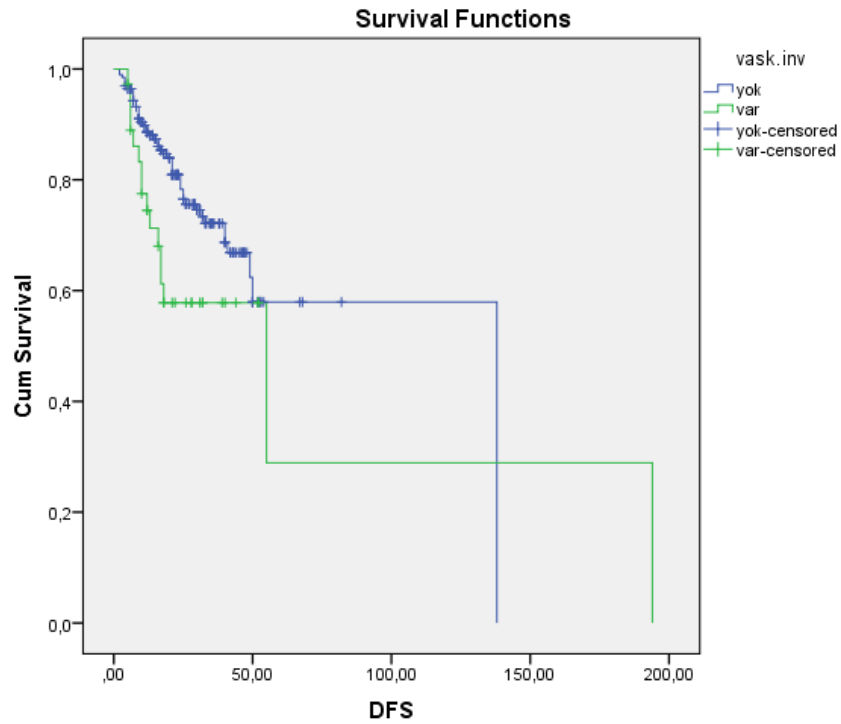
Grafik 4.14: Lenfatik İnvazyon varlığına göre Genel Sağkalım Grafiği



Grafik 4.15: Lenfatik İnvazyon varlığına göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği



Grafik 4.16: Vasküler İnvazyon varlığına göre Genel Sağkalım Grafiği



Grafik 4.17: Vasküler İnvazyon varlığına göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği

4.3.9. Yaş ve Cinsiyete Göre GSS ve HSS Sonuçları

Sınırın 65 yaş olarak belirlendiği yaş grupları ve progresyon oranları tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Yaşa göre Progresyon Oranları

Yaş	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (yüzde)	GSS median (ay)	HSS median (ay)
65 altı	126	30 (%23.8)	89	55
65 üzeri	123	44 (%35.7)	102	50

65 yaş ve üzeri grupta median GSS 102 ay iken 65 yaş altı grupta 89 ay olarak saptanmıştır. GSS ile İki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. HSS analizinde 65 yaş ve üzeri grupta median 50 ay iken 65 yaş altı grupta 55 ay olarak saptanmıştır. HSS ile iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Cinsiyet ve progresyon oranları tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12: Cinsiyete göre Progresyon Oranları

Cinsiyet	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (yüzde)	GSS median (ay)	HSS median (ay)
Erkek	139	45 (%32.3)	102	50
Kadın	110	29 (%26.3)	70	55

Kadın grubunda median GSS 70 ay iken erkek grubunda 102 ay olarak saptanmıştır. GSS ile cinsiyet arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HSS analizinde erkek grubunda median 50 ay iken kadın grubunda 55 ay olarak saptanmıştır. HSS ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

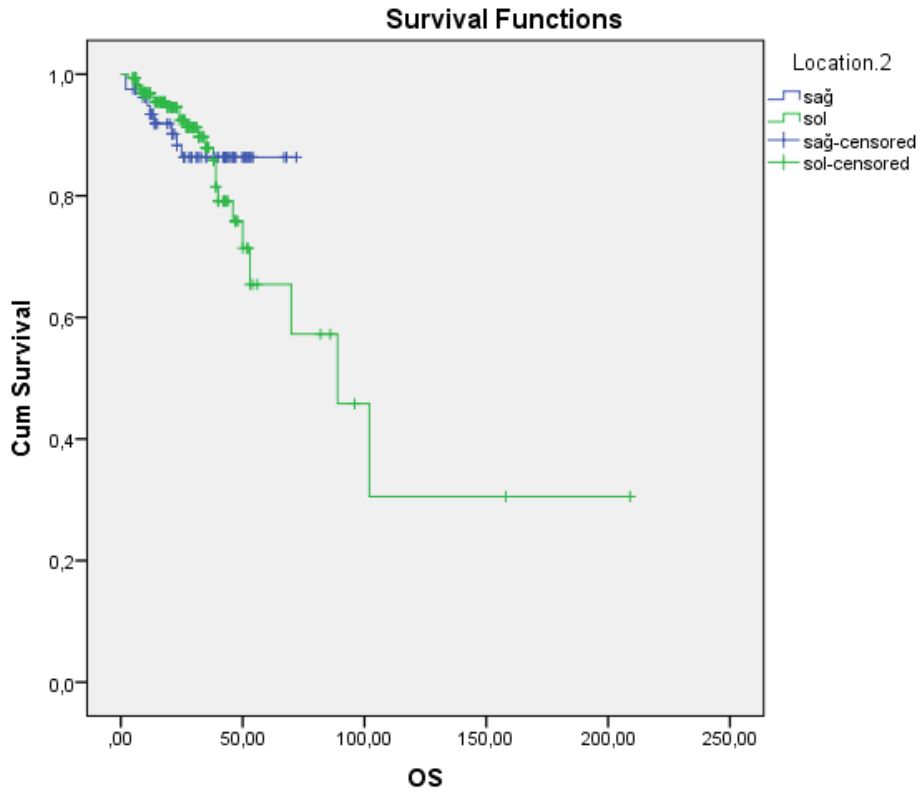
4.3.10. Lokalizasyona Göre GSS ve HSS Sonuçları

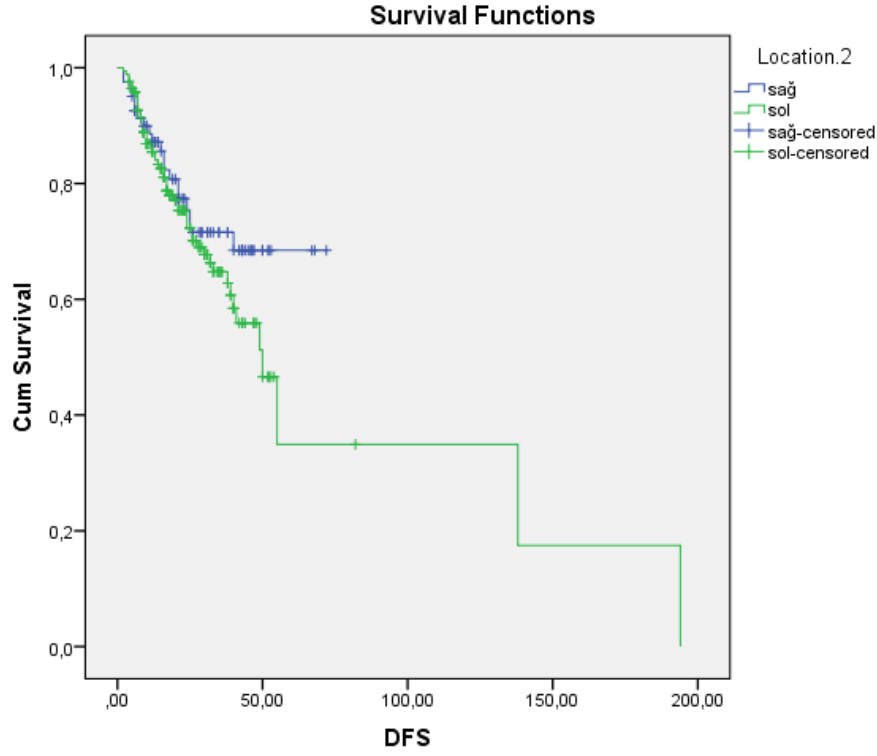
Tümör lokasyonu ve progresyon oranları tablo 4.13’de gösterilmiştir.

Tablo 4.13: Lokasyona göre Progresyon Oranları

Lokalizasyon	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (yüzde)	GSS median (ay)	HSS median (ay)
Sağ kolon	81	20 (%24.6)	Ulaşılmadı	Ulaşılmadı
Sol kolon + Rektum	168	54 (%32.14)	89	50

Lokasyona göre sağ kolon ‘da median GSS ulaşılammış iken sol kolon ve rektum’da 89 ay olarak saptanmıştır. GSS ile primer tümör yeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.18’de gösterilmiştir. Lokasyona göre HSS analizinde sağ kolon ‘da median sağ kalıma ulaşılammış iken sol kolon ve rektum’da 50 ay olarak saptanmıştır. HSS ile lokasyon yani primer tümör yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.19’da gösterilmiştir.

**Grafik 4.18:** Lokasyona göre Genel Sağkalım Grafiği



Grafik 4.19: Lokasyona göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği

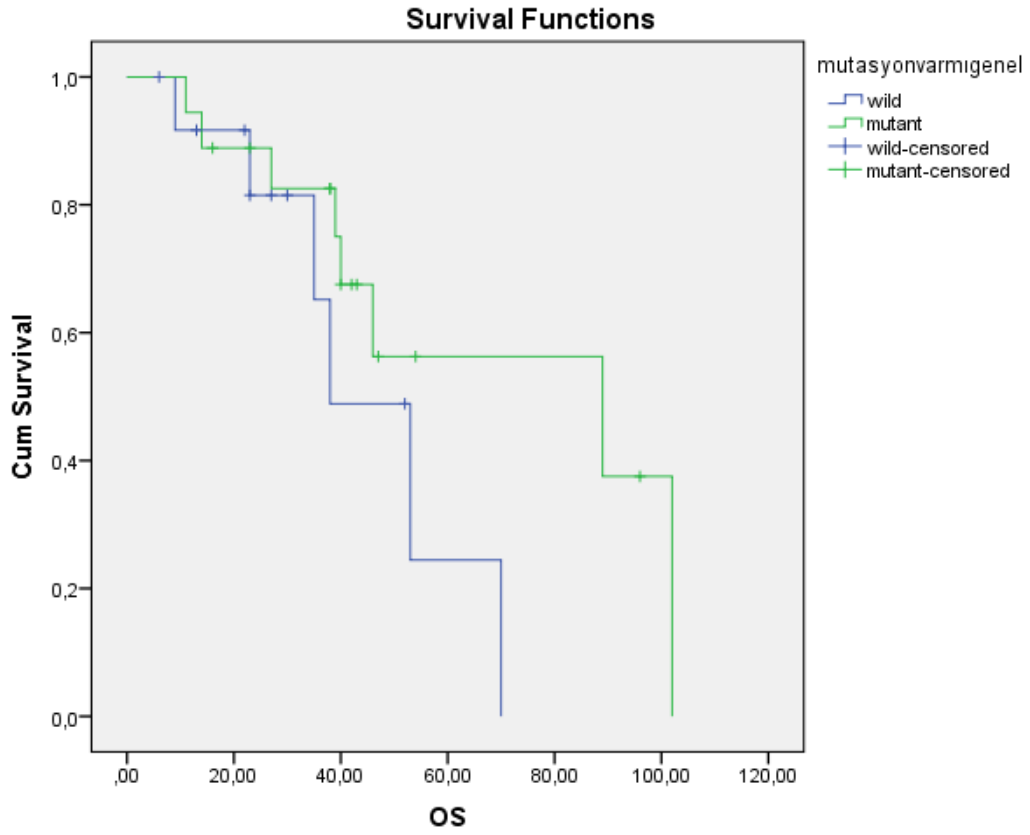
4.3.11. Mutasyona Göre GSS Sonuçları

Mutasyon durumu ve progresyon oranları tablo 4.14’de gösterilmiştir.

Tablo 4.14: Mutasyon Durumuna göre Progresyon Oranları

Mutasyon durumu	Hasta sayısı	Ex olan hasta sayısı (%)	GSS median (ay)
Mutant	18	8 (%44.4)	89
Wild	13	6 (%46.2)	38

Mutasyon durumuna göre pozitif olanlarda median GSS 89 ay iken vahşi tip yani wild tip olanlarda 38 ay olarak saptanmıştır. Mutasyon durumu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.20’de gösterilmiştir.



Grafik 4.20: Mutasyon durumuna göre Genel Sağkalım Grafiği

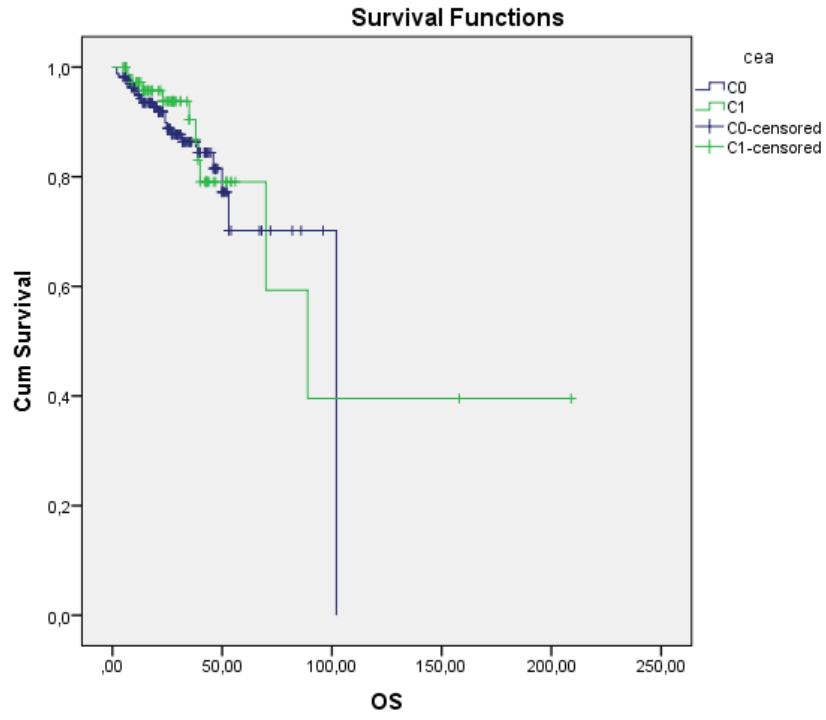
4.3.12. CEA evresine Göre GSS Sonuçları

CEA düzeyleri ve progresyon oranları tablo 4.15’de gösterilmiştir.

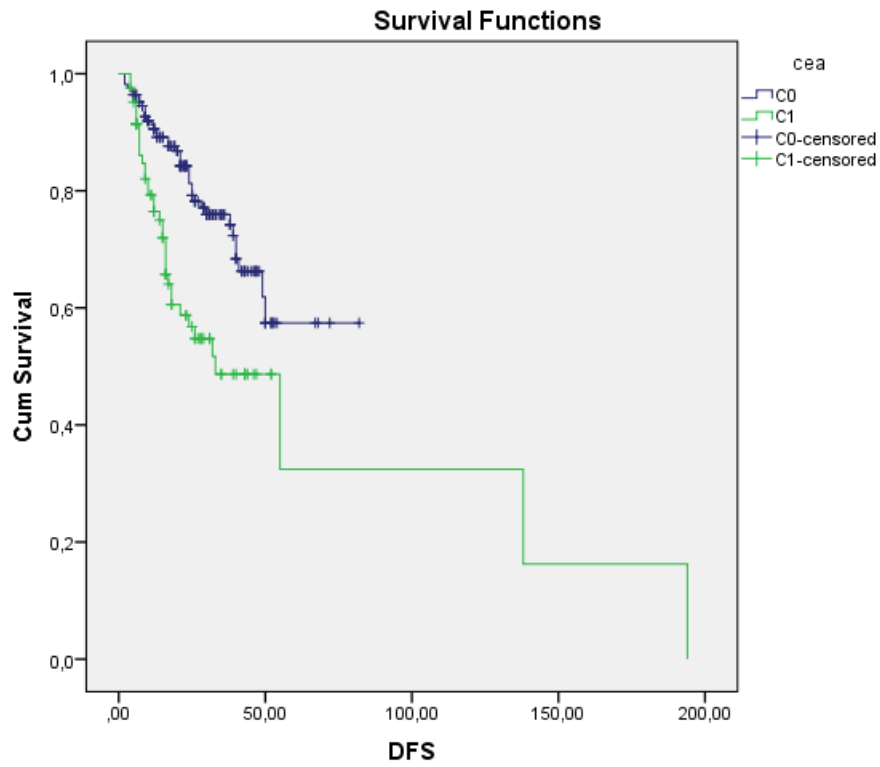
Tablo 4.15: CEA Evresine göre Progresyon Oranları

CEA Düzeyi	Hasta sayısı	Progrese olan hasta sayısı (%)	HSS median (ay)	GSS median (ay)
C0	166	38 (%22.9)	102	Ulaşılmadı
C1	83	36 (%43.4)	89	33

CEA düzeyine göre cut off değerin (5mg/dl) altında olan C0’da median GSS 102 ay C1 olanlarda 89 ay olarak saptanmıştır. GSS ile CEA düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.21’de gösterilmiştir. HSS analizinde C0’da median süreye ulaşılmamış iken C1’de 33 ay olarak saptanmıştır. HSS ile CEA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum grafik 4.22’de gösterilmiştir.



Grafik 4.21: CEA Evresine göre Genel Sağkalım Grafiği



Grafik 4.22: CEA Evresine göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği

TIL oranı ile diğer prognostik faktörler ki-kare analizi ile kıyaslanmış ancak söz konusu faktörler ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu durum tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16: TIL oranı ile diğer prognostik faktörlerin ilişkisi

Parametre	TIL High hasta sayısı (%)	TIL Low hasta sayısı (%)	p
Cinsiyet Kadın Erkek	72 (44.7) 89 (55.3)	38 (43.2) 50 (56.8)	0.894
Tanı yaşı <65 >65	77 (47.8) 84 (52.2)	49 (55.7) 39 (44.3)	0.289
Ecog Ecog 0 Ecog 1	104 (64.6) 57 (35.4)	68 (77.3) 20 (22.7)	0.045
Evre Evre 1 Evre 2 Evre 3	21 (13) 69 (42.9) 71 (44.1)	5 (5.7) 43 (48.9) 40 (45.5)	0.180
Histopatoloji Non-müsinöz Müsinöz	131 (81.4) 30 (18.6)	68 (77.3) 20 (22.7)	0.508
Grade G1 G2- G3	27 (16.8) 134 (83.2)	10 (11.4) 78 (88.6)	0.271
Lokalizasyon Sağ Sol	52 (32.3) 109 (67.7)	29 (33) 59 (67)	1
T stage 1 2 3 4	12 (7.5) 21 (13) 100 (62.1) 28 (17.4)	5 (5.7) 3 (3.4) 53 (60.2) 27 (30.7)	0.009
N stage 0 1 2	91 (56.5) 47 (29.2) 23 (14.3)	51 (58) 29 (33) 8 (9)	0.479
Lenfatik invazyon yok var	107 (70.4) 45 (29.6)	56 (69.1) 25 (30.9)	0.881
Vasküler invazyon yok var	128 (84.2) 24 (15.8)	68 (84) 13 (16)	1
Missmatch Repair MSI-H MSS	16 (14.2) 97 (85.8)	55 (88.7) 7 (11.3)	0.648
CEA düzeyi C0 C1	110 (68.3) 51 (31.7)	56 (63.6) 32 (36.4)	0.453
Mutasyon durumu Mutant Wild	8 (57.1) 10 (58.8)	6 (42.9) 7 (41.2)	0.925

Özet olarak prognostik faktörlerin sağkalım sürelerine etkisi p değerleri ile tablo 4.17’de belirtilmiştir. Buna göre evre, CEA düzeyleri, TIL oranları, N evresi, T evresi ve lenfovasküler invazyon istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 4.17: Prognostik Faktörlerin Hastalıksız ve Genel Sağkalıma Süresine Etkisi

Prognostik Faktörler	GSS (p değeri)	HSS (p değeri)
Evre	0.238	0.019*
Histopatoloji	0.140	0.671
Grade	0.056	0.163
MSI	0.113	0.894
TIL	0.214	0.046*
T stage	0.483	0.016*
N stage	0.03*	0.004*
Lenfatik invazyon	0.471	0.037*
Vasküler invazyon	0.434	0.046*
Lokasyon	0.617	0.215
CEA düzeyleri	0.647	<0.001*
Mutasyon durumu	0.154	
MSI durumu	0.113	0.894

Tek değişkenli analiz sonuçları ile değerlendirildikten sonra çok değişkenli analizde lenfovasküler invazyon, N evresi, CEA düzeyleri ve TIL oranı incelenmiş sonuçlar tablo 4.18’de sunulmuştur. Analize göre TIL oranı için HR 1.68 (CI %95 1.005-2.807); $p=0.048$, CEA düzeyi için HR 0.49 (CI %95 0.293 – 0.846) ; $p= 0.01$ bulunmuştur.

Tablo 4.18: Multivariate Analizde Prognostik Faktörlerin Hastalıksız Sağkalıma Etkisi

Prognostik Faktörler	HSS (p değeri)
Lenfatik invazyon	0.294
Vasküler invazyon	0.551
N Stage	
N1	0.052
N2	0.499
CEA düzeyi	0.01*
TIL oranı	0.048*

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Kolorektal kanserler tarama programlarının uygulanması ile daha erken evrelerde tanı almaktadır. Evre 2 kolorektal kanserlerde adjuvan tedavi kararı vermede Evre 3’de tedavi protokolü ve süresi belirlemede yüksek ve düşük risk grubuna göre değişmektedir. Bu risk gruplandırması ise lenfovasküler invazyon, lenf nodu durumu, differensiasyon durumu, msi durumu, obstrüksiyon/perforasyon olup olmaması cerrahi sınırın pozitif olması gibi prognostik belirteçlere göre yapılmakta ve klinisyenin tedavi yönetimini ve protokolünü etkilemektedir.

Güncel onkolojide tümör immünitesi, organizmanın immün yanıtı ve tümörün davranış paterni hem tedavi hem de prognoz açısından anlaşılmaya çalışılmaktadır. Nitekim yapılan çalışmalarda kolorektal kansere karşı peritümoral lenfositik reaksiyon, (107-111) hastalarda daha uzun hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum konakçı immün tepkisinin bir göstergesi olabilir (112,113)

Ancak TIL düzeyleri prognostik değerlendirme için literatürde konsensus sağlanamamış ve kılavuzda henüz yer edinememiştir. Çalışmamızda erken ve ileri evre fakat tanı anında metastatik olmayan kolorektal kanserli hastalarımızda klasik prognostik faktörlerin ve tümöre karşı oluşan enflamatuvar yanıtın prognoza etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalına 2017-2020 yılları arasında KRK tanısıyla başvuran ve takip edilen hastaların %71.6’sı tanı anında metastatik değildi. Bu değer beklenen %88.3 sıklığının (114) altındadır. Bu farklılık ülkeler arası insidans farklılıkları, hastaların birimizde takibi bırakmaları nedeniyle retrospektif yapılan çalışmamızda dosyaların arşiv sistemimizde bulunamamasından kaynaklanabilir.

Hastalarımızda medyan hastalıksız sağkalım süresi 55 ay, genel sağkalım süresi ise 102 ay olarak saptandı. 3 yıl için hastalıksız sağkalım oranı %74.2, 5 yıl için bu oran %70.6 saptanmıştır. MOSAIC çalışmasında medyan 37.9 aylık takip süresinde FOLFOX4 ve LV5FU2 gruplarında sırayla 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %73.3 ve %67.4 saptanmıştı (115). NSABP C-07 çalışmasında ise medyan takip süresi 42.5 aydı. 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranları FULV kolunda %71.8, FLOX grubunda %73.2 bulunmuştu (116). Çalışmamızdaki hastalıksız sağkalım oranları benzer bulunmuştur.

TNM evreleme sistemi tedavi kararını belirleyen prognostik faktörlerden birisidir (117). Bizim hasta grubumuzda da evreler arasında HSS için anlamlı prognostik farklılık saptandı. Hastalık dışı nedenlere bağlı ölümler dışlandığında yapılan değerlendirmede medyan GSS evre 1 için ulaşılmadı. Evre 1 ve evre 2 HSS sürelerine de ulaşılmadı. Evre 3'te HSS 55 ay saptanmıştı. GSS değerlendirildiğinde evre 2 için 102 ve evre 3 için 89 ay saptandı. Evre 1 grubumuzdaki örneklem sayısı azdı. Bu durum tedavi istemeyen hastalardan ya da nüks sonrası uygulanan tedavilerin içerik ve süre olarak çok değişken olmasından kaynaklanabilir. Neticede bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Evreleme sistemi ve TIL düzeyi arasında doğrudan anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bu nedenle TIL düzeyinin evreden bağımsız prognostik faktör olarak her aşamadaki KRK'lı hastalarda göz önünde bulundurulması gereken bir gösterge olduğunu söyleyebiliriz.

AJCC 8.edisyonundaki KRK verilerine göre 5 yıllık genel sağkalım evre 1(T1-T2)'de %98.5, evre 2a(T3)'da %82.6, evre 2b(T4a)'de %76.8, evre 2c(T4b)'de %67.7. Beş yıllık hastalıksız sağ kalım süreleri evre 1'de %93.1, evre 2a'da %78.3, evre 2b'de %73.2, evre 2c'de %61.3 saptanmıştır. Bu oranlar T evresinin sağ kalımdaki etkisinin önemini açıkça göstermektedir.

Lenf nodu metastazının kötü prognozla ilişkisi olduğu bilinmektedir (118). Tümörün N evresi HSS'de ve GSS'de hem anlamlı hem de uyumlu sonuç vermişti. Çalışmamıza göre medyan HSS, N0 ve N2'de ulaşılmadı ancak N1'de 41 ay olarak bulundu. İlk 3 yıl'da N evresine göre progrese olan hasta yüzdeleri sırayla %19.7, %34.2, %35.2 idi. Progresyon oranları N1 ve N2'de birbirine yakındı.

Tümör etrafında lenfatik vasküler invazyon varlığı nüks ve metastaz için anlamlı bir göstergedir. Lenf nodu tutulumu negatif olan hastalarda prognozu öngörmeye ve tedavi kararında kullanılabilir (119). Lenfatik invazyon olan grupta medyan HSS 55 ay iken lenfatik invazyon olmayan grupta saptanamamış, GSS için sırayla medyan 89 ay ve 102 ay olarak bulunmuştur. Vasküler invazyon olan grupta medyan HSS 55 ay vasküler invazyon olmayan grupta ise 138 ay bulunmuştur. GSS analizinde ise sıra ile 89 ay ve 102 ay olarak bulunmuştur. Hasta grubumuzda hem lenfatik invazyon hem de vasküler invazyon varlığında HSS değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı sağkalım farkı bulunmuştur. Genel sağkalıma yansımayan bu fark uygulanan tedavilerin değişken olmasına bağlanabilir. Liang ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada lenfovasküler invazyonun immünohistolojik değerlendirmesinin, kolorektal karsinomda lenf nodu metastazı ve nüks riskini göstermede yararlı olabileceğini ve böylece prognostik değerlendirmeye katkıda bulunabileceğini göstermişlerdir (118).

Lenfovasküler invazyon durumu ve TIL arasında ki-kare analizinde ilişki saptanmadı. Pagès ve arkadaşları, vasküler emboli, lenfatik invazyon ve perinöral ile hasta sağkalımı arasında bir ilişki olduğunu ve efektör bellek T hücrelerinin varlığının, VELIPI-negatif tümörler ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ayrıca yüksek yoğunluklu infiltrate CD45RO- hücrelerinin iyi bir klinik sonuçla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (101).

Adenokanser alt tipi en sık görülen tip olup çalışmamızda müsinöz komponenti olup olmamasına göre sınıflandırılmış, taşlı yüzük komponentli olan 4 hasta non-müsinöz tipte incelenmiştir. Müsinöz komponenti olan kanserlerin sağkalımla etkisi çelişkili çalışmalar nedeni tam anlamıyla belirlenememiştir. Daha fazla olarak genç hastalarda ve sağ kolonda görülmektedir. Bazı çalışmalar düşük sağkalım ve kötü prognozla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (120). Bizim çalışmamızda ise hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Non-müsinöz tipte HSS medyan 55 ay, müsinöz tipte 50 ay bulunmuştur. GSS'ne bakıldığında non-müsinöz tipte 89 ay müsinöz tipte ulaşamamıştır.

Histolojik grade bağımsız bir prognostik faktördür. Yüksek grade, daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (121). Ancak Saso ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise histolojik grade ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanamamıştı (122). Çelişkili veriler neticesinde TNM evrelemesinde yer almasa da tümör diferensiyasyon derecesi ile

ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışma grubumuzda 249 hastadan 5 hastada grade 3, 37 hastada grade 1 tümör mevcuttu. Grade 3 tümörü olan 3 hastada metastaz görülmüştü ancak örneklem grubunun az olması nedeni grade 2 ve grade 3 birlikte değerlendirmeye alındı. Grade 1 için medyan HSS 138 ay grade 2 ve grade 3 için 55 ay saptandı. Medyan GSS Grade 1 için ulaşılammış iken Grade 2 ve 3 için 89 ay saptandı. Grade 1 tümörlerin yaşam analizlerinde daha iyi sonuç alınmasına rağmen bu farklılık istatistiğe yansımamıştır. Tümör davranışı ile TIL derecesinin ilişkisine baktığımızda; düşük grade'de yüksek TIL derecesi ki-kare analizinde anlamlı olmasa da oransal olarak daha fazlaydı. Her üç grade içinde yeterli örneklem grubunun olduğu çalışmalarda daha güçlü verilerin çıkacağı düşünülmektedir.

Sol kolon ve rektum tümörleri benzer davranış göstermektedir. Çalışmamızda lokalizasyonu sağ ve sol olmak üzere 2 kategoride inceledik. Sol kolon ve rektum'da medyan 89 aylık GSS saptanırken sağ kolon için medyan süreye ulaşamadı. Medyan HSS sol taraf için 50 ay, sağ tarafta ulaşamadı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da sağ kolondaki HSS ve GSS daha iyi bulunmuştur. Yapılan prognostik KRK çalışmalarında tümör lokalizasyonu arasında sağkalım açısından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (122,123). Çalışmamızda da benzer sonuçlarla karşılaştık.

Kolon ve rektal tümörler aynı başlık altında incelenirse de farklı özellik gösterebilmektedir. Nitekim bazı TIL çalışmalarında tümör lokalizasyonu bu farklılığı vurgulamıştır. Örneğin Risio ve arkadaşları, rektal kanserde peritümöral enflamatuar hücre reaksiyonunun prognoz üzerinde olumlu bir etkisi olduğu göstermiştir, ancak kolon kanserinde bu bulgular doğrulanmamıştır (124). Çalışmamızda lokalizasyonu ayrıca TIL oranı ile ilişki olup olmaması açısından analizini yaptık. Ki-kare analizinde anlamlı fark saptanmamıştı (p değeri 1). Ancak tümörün konumuna göre bu prognostik farklılıkları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mikrosatellit instabilite KRK'de NCCN kılavuzunda yüksek ve düşük risk kategorizasyonunda kullanılmaktadır. Kliniğimizde incelenen patoloji raporlarında MSI durumu MSI-High ve MSI-High değil olarak raporlanmıştır. Biz de MSI durumunu iki kategoride inceledik. MSI-High grupta ölüm veya progresyon gelişmemesi nedeni anlamlı istatistiksel verilere ulaşılammıştır. Bunda MSI-High grubundaki örneklem kısıtlılığı neden olarak gösterilebilir.

MSI-H kolorektal kanser ve TIL'ler arasındaki ilişki, DNA uyuşmazlığı onarım aktivitesinin kaybına ikincil olarak bu tümörlerin hipermutasyona uğraması nedeniyle oldukça immünojenik olmasına bağlı kurulmuştur (125,126). Bu tümörler, mikrosatellit stabil tümörlere kıyasla daha iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (127). Çalışmamızda tümörün MSI durumu ve TIL oranı ki-kare analizi ile değerlendirilmiş iki gösterge arasında anlamlı fark bulunamamıştı ($p=0.648$). Ancak bu iki belirtecin birbirleri arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KRK'de incelenen mutasyon durumu klinik pratikte metastatik hasta için tedavi yönlendirilmesinde kullanılmaktadır. Çalışma grubumuzda yer alan ve sonradan metastatik olan hastalardan takibe devam edilen gruptan bakılan metastaz durumlarının sağ kalım ile etkisini analiz ettik. Mutant grupta GSS 89 ay, mutasyon saptanmayan grupta ise 38 ay bulundu. GSS incelemesi istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da KRAS ve NRAS mutasyonu olanlarda daha iyi sağkalım ile ilgili bulundu. Ancak Huang ve ark.nın yaptığı geniş meta-analiz'de özellikle KRAS ve p53 mutasyonu uzak metastaz ve lenfovasküler invazyon varlığı ile ilişkili bulunmuş. BRAF, KRAS, NRAS mutasyonları düşük sağkalım eğrileri ile ilişkilendirilmiş (128,129). Bizim çalışmamızda kayıtlarda p53 mutasyonu bulunamamıştı. KRAS-NRAS mutasyonu olan ve RAS mutasyonu saptanamayan grup olarak incelendi. İncelenen gruplarda istatistiksel anlamlılığa ulaşılmaması nedeni hem progrese olan hasta grubundaki sayı azlığı hem de onkogenezen sorumlu mutasyonların tamamına bakılamaması nedenli olabilir.

CEA seviyesi KRK'de sık kullanılan belirteçlerden biridir. Çalışmamızda KRK tanısı alan hastaların tanı anındaki CEA seviyelerini cut-off değerin altında ve üstünde olmasına göre 2 evrede inceledik. Sonuçlara göre CEA seviyesi C0 evrede medyan 102 ay C1 evrede 89 ay olarak bulundu. HSS'de medyan süre C1 için 33 ay C0'da belirlenemezken istatistiksel olarak C0 daha iyi progresyonsuz sağkalımla ilişkili bulundu ($p < 0.001^*$). CEA seviyesi özellikle metastatik hastalarda tedavi yanıtı takibinde kullanılmaktadır. CEA düzeyi adjuvan grupta HSS'ni etkileyen faktörlerden biri olarak değerlendirilebilir. Nitekim Quah ve ark.nın yaptığı çalışmada C0 evrede ($CEA < 5 \text{ ng/dl}$) olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştu (119). Yine de daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

TIL derecesinin prognostik değerini destekleyen kanıtlara rağmen, bu gösterge önceki tartışmalı sonuçlar nedeniyle geniş çapta benimsenmemiştir. Ogino ve arkadaşları, Crohn benzeri reaksiyon, peritümöral reaksiyon, intratümöral periglandüler reaksiyon ve TIL kullanarak oluşturdukları lenfositik reaksiyon skoru için TIL derecesini diğer 3 bileşene göre hasta sağkalımı ile daha az anlamlı bir şekilde ilişkili saptadı (130). Öte yandan Klintrup ve arkadaşları (107), kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilen 386 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada invaziv sınırdaki düşük dereceli inflamatuvar infiltrasyon ile zayıf sağkalım arasında anlamlı bir ilişki buldu. Roxburgh ve arkadaşları (108), kolorektal kanser için küratif rezeksiyon uygulanan hastalarda TIL derecesinin kansere özgü sağkalımla bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirdiler. Huh ve ark.nın yaptığı Cox regresyon analizinin sonuçları, düşük TIL derecesinin kolorektal kanserli hastalar için zayıf genel sağkalımın bağımsız prediktörü olduğunu doğruladı (131). Prall ve ark., yüksek tümör yoğunluklu CD8 hücrelerine sahip evre III KRK'li hastalar düşük yoğunluklulara kıyasla anlamlı sağkalım gösterdi (132).

Çalışmamızda tümör infiltrate lenfosit oranı 2 kategoride incelenmiş olup %15 üzeri olan 161 yüksek TIL grubunda 42 hastada progresyon görülürken düşük TIL grupta 88 hastadan 32 'sinde progresyon görülmüştü. Bu durum hastalıksız sağkalım eğrilerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu (p değeri 0.046). Progresyona kadar geçen süre TIL yüksek grup için medyan 138 ay, TIL düşük grup için 49 ay olarak bulunmuştu. Düşük TIL grubunda %17 hastada ölüm saptanırken yüksek TIL grupta bu oran %10.6 bulunmuştu. Genel sağkalım için TIL yüksek grupta medyan süreye ulaşamamış iken TIL düşük grupta 89 ay olarak görülmüş ve genel sağkalım analizinde yüksek TIL grubu daha iyi sağkalımla ilişkili bulunurken istatistiksel analizde anlamlı saptanmamıştı. Ölüm görülen hasta sayısının az olması, tedavi rejimlerindeki farklılıklar HSS'de saptanan farkın GSS'de gösterilememesinin nedenleri olabilir.

Huh ve ark.'nın çalışma sonuçlarında TNM evresine göre ayrıldığında, TIL derecesi hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım için yalnızca evre III tümörü olan hastalarda (özellikle N2 kategorisinde) önemli bir prognostik faktördü, ancak evre I ve II tümörlerde anlamlı sonuçlara ulaşamamıştı (131). Bizim çalışmamızda her 3 evre için de yüksek orandaki TIL daha iyi hastalıksız sağkalımla ilişkili bulunmuştu.

Tek değişkenli analizde evre, T evresi (tümörün invazyon durumu), N evresi (lenf nodu durumu), lenfatik invazyon, vasküler invazyon, CEA düzeyi ve TIL oranı HSS üzerinde anlamlı bulunurken sadece lenf nodu durumu GSS için anlamlı saptandı. HSS ve GSS verilerinin uyuşmamasının sebebi nüks veya metastaz sonrası sonrası uygulanan tedavilerin farklılığından kaynaklanabilir. Bu nedenle çalışmamızda prognostik faktörlerin etkisinin HSS analizlerinin GSS analizlerinden daha isabetli olduğunu düşünmekteyiz.

Çok değişkenli analize göre lenfovasküler invazyon, lenf nodu evresi, CEA düzeyi ve TIL oranı HSS üzerinden incelendi. CEA düzeyleri ve TIL oranı HSS üzerinde istatistiksel anlamlı sonuca ulaşmıştı. TIL oranı için HR 1.68 (CI %95 1.005- 2.807); $p=0.048$. CEA düzeyi için HR 0.498 (CI %95 0.293- 0.846); $p= 0.01$ saptanmıştır. Diğer parametrelerde istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan parametrelerin çok değişkenli analizde anlamlı çıkmaması o parametrenin prognostik etkisinin çok güçlü olmamasından ya da hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Çalışmamız retrospektif olduğu için karşılaştığımız arşiv eksiklikleri kimi parametrelerin prognostik önemini istatistiksel olarak gösterecek güce ulaşmamasına sebep olmuş olabilir. Sonuç olarak daha geniş çapta alınan hasta sayıları ve prospektif analizlere ihtiyaç vardır.

Genel sağkalım analizi, onkoloji çalışmalarının en güvenilir sonlanım noktası olarak görülmektedir. Sonlanım noktası ölüm tarihi olması sebebiyle hesaplanması ve dokümantasyonu kolay ve nettir. Onkoloji çalışmalarında altın standart kabul edilebilir. Bunula birlikte veri toplama süresi uzun takip zamanını gerektirir ve kanser dışı gelişen ölüm sebepleri olabilir. Hastalıksız sağkalıma göre fazla veri toplanmasını gerektirir. Uzun izlem süreleri onkoloji çalışmaları için çok uygun olmaması sebebiyle belirli zaman aralıklarındaki sağkalım analizleri, progresyona veya nükse kadar hastalıksız geçen sürenin analizlerde kullanılması daha erken ve daha güçlü sonuçlara ulaşılmasını sağlar (133). Bizim çalışmamız 4 yıllık bir süre içerisinde başvuran hastaları kapsamakla birlikte kanser hikayesi daha eski olması nedeniyle takibi 4 yılın üzerinde olan 48 hasta mevcuttur. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerin GSS sonuçları, HSS sonuçlarımız ile aynı doğrultuda olmasına rağmen HSS sonuçlarımızda istatistiksel anlamlılık daha fazla saptandı. Adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin daha sık kullanılmasına bağlı olarak sağkalım sürelerinin artması nedeniyle GSS’nde daha güvenilir sonuçlara ulaşabilmek için daha fazla takip süresi gerekiyor

olabilir. Çalışmamızda HSS sonuçlarımızın GSS sonuçlarımıza göre daha güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.

Çok değişkenli analizde ise HSK üzerine olumlu etki sadece TIL düzeyinin yüksek ve CEA evresinin düşük olduğu grupta görülmüştür. Ancak GSS’nde anlamlı fark bulunamamıştır. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan parametrelerin çok değişkenli analizde anlamlı saptanmaması parametrelerin prognostik etkisinin çok güçlü olmamasından ya da toplanan hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Çalışmamız retrospektif olduğu için veri eksiklikleri, bazı parametrelerin prognostik önemini istatistiksel olarak anlamlı gösterecek güce ulaşmamasına neden olabilir.

Çalışmamızda lenfosit infiltrasyonunun prognostik etkisinin HSS analizlerinde istatistiksel anlamlılığı gösterilmiştir ($p=0,046$). Genel sağkalım üzerinde ise daha önceden belirttiğimiz sebeplerle etkinliği gösterilememiştir. Tümör çevresindeki lenfosit infiltrasyonunun kolorektal kanserlerde prognostik özelliği olduğunu düşünmekteyiz. Tedavi seçenekleri günümüzde çoğu kez kemoterapi ile sınırlı kalan KRK’de tümöre karşı gelişen immün yanıtın hastalığı kontrol etmekte etkin olabildiği ortaya konmuştur. Çalışmamızda TIL yüksek grupta nüks- relaps riskinde %32 oranında azalma olduğunu saptadık. İmmünoterapi tedavileriyle immün yanıtı güçlendirmenin hem adjuvan hem de metastatik hastalıkta umut vaadeden etkileri olabilir.

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

Hastaların klinik, laboratuvar, patoloji ve görüntüleme bilgilerinin bir kısmının yeterli veya erişilebilir olmaması, hasta sayısının az olması ve takibi bırakan hastalar olması nedeniyle analizler mevcut verilerle gerçekleştirilmiştir. Bir diğer kısıtlılık TIL’in immüno-histokimyasal alt tip analizinin incelenememiş olmasıdır.

5.3 SONUÇ

Bu çalışmada tanı anında metastatik olmayan kolorektal kanserlerde tümör infiltrate lenfosit oranının rolü, hastalığa özgü klinik özellikler, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri incelendi. Çalışmamızdan elde edilen veriler TIL oranının hastalıksız sağkalım üzerine etkili bir gösterge olduğunu işaret etmektedir.

Çalışmamızda TIL oranı ile multivariate analizde nüks- relaps-riskinde %32'lik bir azalma olduğunu saptadık.

Sonuç olarak TIL, evre, grade, lenfovasküler invazyon, CEA seviyesi ve MSI etkilerinin ötesinde prognostik faktör olarak tanımlanmış ve çalışmamızda bu durumun evreleme kılavuzlarında dikkate alınmasını destekleyen güçlü kanıtlar sunulmuştur.



Kaynaklar

1. National institutes of health, annual cancer statistics review, including cancer trends, 1950-1985, ed 88. Bethesda, MD: National Institutes of Health,1988.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; 70:7.
3. Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20-49 Years. J Natl Cancer Inst 2019; 111:1279.
4. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? J Am Coll Surg. 2011 Sep;213(3):352-61.
5. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? Medicine (Baltimore) 2008; 87:259.
6. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2008; 149:627
7. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Principles of Surgery (Cerrahinin İlkeleri). Türkçe çeviri editörü; Geçim İ.Ethem. 7th ed. Antıp. 2004:1283-1394
8. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force, Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter C, Webber EM, O'Connor E, Smith N, Whitlock EP. (Eds), Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD) 2016

9. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115: 1079-83.
10. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.
11. Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1993; 71:3493.
12. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202
13. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 939-40.
14. Lagersstedt RK, Liu T, Vandrovcova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, et al. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 291-299.
15. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am*, 2002; 82: 905-941.
16. Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Cancer of the colon. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.p.1216-71.
17. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg*, 1982; 69: 414-416.
18. Sandler RS, Sandler DP. Radiation-induced cancers of the colon and rectum: assessing the risk. *Gastroenterology* 1983; 84: 51-57.
19. Jenkins PJ, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 17-22.

20. Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, Jung CK, Lee KY, Kang JH. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant*. 2010 Sep;10(9):2043-50
21. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant*. 2007 Sep;7(9):2140-51.
22. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 51-58.
23. Dahl J, Greenson JK. Histology for Pathologist. In: Mills S.E. Colon. 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 2007: 627- 643.
24. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9: 57-65
25. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.
26. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer* 2005; 97: 906-916.
27. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1- 27.
28. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbağ). *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000: 505-514
29. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.
30. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002; 132: 2350-2355.

31. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML. Vitamin D, calcium supplementation and colorectal adenomas; results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1765-1771.
32. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiology* 1996; 143: 907-17.
33. Garcia Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population-based study. *Epidemiology* 2000;11(4):376-81.
34. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. *JAMA* 2005; 294: 914-923.
35. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population based study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 161-166.
36. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991; 84:575. 85
37. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57:1866
38. Değerli Ü, Erbil Y. Kolon kanseri. *Cerrahi gastroenteroloji. Nobel tıp kitabevleri*, 2005:191-198.
39. Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.413-20.
40. Hamelin R, Laurent-Puig P, Olschwang S, Jegou N, Asselain B, Remvikos Y, Girodet J, Salmon RJ, Thomas G. Association of p53 mutations with short survival in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1994 Jan;106(1):42-8.

41. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2012 Jan;5(1):19-27.
42. Griffin M, Bergstralh E, Coffey R, Beart R, Melton J. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60: 2318-24.
43. AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu, 7. baskı, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, ve diğerleri (Eds), Springer, New York 2010. s.143.
44. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum.* 1988 Jan;31(1):33-41.
45. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *Am J Clin Oncol.* 2011 Feb;34(1):43-9.
46. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer.* 2002 May 1;94(9):2511-6.
47. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg.* 2002 Oct;236(4):416-21; discussion 421.
48. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, Paty PB, Wong WD, Larson SM, Cohen AM, Guillem JG. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg.* 2002 Jul;236(1):75-81.
49. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2010 Apr;53(4):377-84.
50. Cienfuegos JA, Martínez P, Baixauli J, Beorlegui C, Rosenstone S, Sola JJ, Rodríguez J, Hernández-Lizoáin JL. Perineural Invasion is a Major Prognostic and Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Stage I-II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017 Apr;24(4):1077-1084.

51. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Cormier JN, Chang GJ. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep;19(9):2814-21.
52. Kim SH, Shin SJ, Lee KY, Kim H, Kim TI, Kang DR et al. Prognostic value of mucinous histology depends on microsatellite instability status in patients with stage III colon cancer treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3407-13.
53. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol AM, Smith GW, McKee RF, McArdle CS. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2005 Feb 28;92(4):651-4.
54. Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, Mlecnik B, Kirilovsky A, Nilsson M, Damotte D et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2654-66.
55. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, Tomsho LP, Rennert HS, Rennert G, Gruber SB. Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Crohn's-Like Lymphoid Reaction, and Survival From Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016 May 12;108(8):djw027.
56. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D et al; Colon Cancer Family Registry. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology*. 2007 Jul;133(1):48-56.
57. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*. 1997 Apr;112(4):1096-102.
58. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, Breau JL, Perret GY. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer*. 2006 Jun 19;94(12):1823-32.

59. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, Smith MA. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4401-9.
60. Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Feb 24;107(3):dju427.
61. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg*. 1984 Apr;199(4):375-82.
62. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R et al. ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1291-1305.
63. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindfors U; Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J Surg Oncol*. 2013 Jun 11;11:133.
64. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on October 14, 2020).
65. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3408-19.
66. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1453-1486.

67. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM, Nelson GD, Goldberg RM, Sargent DJ, Alberts SR. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3664-72.
68. Malesci A, Laghi L, Bianchi P, Delconte G, Randolph A, Torri V, Carnaghi C, Doci R, Rosati R, Montorsi M, Roncalli M, Gennari L, Santoro A. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Jul 1;13(13):3831-9.
69. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst*. 1998 May 6;90(9):675-84.
70. Cercek A, Braghiroli MI, Chou JF, Hechtman JF, Kemeny N, Saltz L, Capanu M, Yaeger R. Clinical Features and Outcomes of Patients with Colorectal Cancers Harboring NRAS Mutations. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 15;23(16):4753-4760.
71. Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, Nelson GD, Alberts SR, Sinicrope FA, Goldberg RM, Limburg PJ, Thibodeau SN, Grothey A et al; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jun 12;106(7):dju106.
72. Taieb J, Zaanani A, Le Malicot K, Julié C, Blons H et al. Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncol*. 2016 May 1;2(5):643-653.
73. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350-6.
74. Becht E, de Reyniès A, Giraldo NA, Pilati C, Buttard B et al. Immune and Stromal Classification of Colorectal Cancer Is Associated with Molecular

- Subtypes and Relevant for Precision Immunotherapy. Clin Cancer Res. 2016 Aug 15;22(16):4057-66.
75. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, Collisson EA, Gibb WJ et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. Nat Med. 2013 May;19(5):619-25.
 76. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A, Kolon kanseri. Cerrahpaşa iç hastalıkları. İstanbul Medikal yayıncılık. 2005;101-103.
 77. Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2002). Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nature Immunology, 3(11), 991–998.
 78. Galon J, Angell HK, Bedognetti D, Marincola FM. The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures. Immunity 2013; 39: 11–26.
 79. Schreiber, R.D., Old, L.J., and Smyth, M.J. (2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science 331, 1565–1570
 80. Enzler T, Gillessen S, Manis JP, et al. De- ficiencies of GM-CSF and interferon gamma link inflammation and cancer. J Exp Med 2003;197:1213-9.
 81. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002 Dec 19-26;420(6917):860-7.
 82. Angell, H.K., and Galon, J. (2013). From the immune contexture to the Immunoscore: the role of prognostic and predictive immune markers in cancer. Curr. Opin. Immunol. 25, 261–267
 83. Fridman, W.H., Page` s, F., Saute` s-Fridman, C., and Galon, J. (2012). The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat. Rev. Cancer 12, 298–306
 84. Arora SP, Mahalingam D. Immunotherapy in colorectal cancer: for the selectfew or all? J Gastrointest Oncol. 2018;9:170–9.
 85. Kalyan A, Kircher S, Shah H, Mulcahy M, Benson A. Updates onimmunotherapy for colorectal cancer. J Gastrointest Oncol. 2018;9:160–9.

86. Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res.* 2015;75:2139–45.
87. O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16:151–67.
88. Borst J, Ahrends T, Babala N, Melief CJM, Kastenmüller W. CD4(+) T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:635–47.
89. Knutson KL, Disis ML. Tumor antigen-specific T helper cells in cancer immunity and immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2005;54:721–8.
90. Whiteside TL. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? *Semin Cancer Biol.* 2012;22:327–34.
91. Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol.* 2006;24:5373–80.
92. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med.* 2004;10:942–9.
93. Gao Q, Qiu SJ, Fan J, Zhou J, Wang XY, Xiao YS, et al. Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection. *J Clin Oncol.* 2007;25:2586–93.
94. Ruffini PA, Catalano V, Spino C, et al. Intratumoral FOXP3-positive regulatory T cells are associated with adverse prognosis in radically resected gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44(13):1875–82.
95. Petersen RP, Campa MJ, Sperlazza J, Conlon D, Joshi MB, Harpole DH Jr, et al. Tumor-infiltrating Foxp3+ regulatory T-cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. *Cancer.* 2006;107:2866–72.
96. Salama P, Phillips M, Grieco F, Morris M, Zeps N, Joseph D, Platell C, et al. Tumor-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27:186–92.

97. Shang B, Liu Y, Jiang SJ, Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:15179.
98. Xu P, Fan W, Zhang Z, Wang J, Wang P, Li Y, et al. The clinicopathological and prognostic implications of FoxP3(+) regulatory T cells in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Front Physiol*. 2017;8:950.
99. Nosho K, Baba Y, Tanaka N, Shima K, Hayashi M, Meyerhardt J, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol*. 2010;222:350–66.
99. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313:1960–4.
100. Galon J, Pages F, Marincola FM, Thurin M, Trinchieri G, Fox BA, et al. The immune score as a new possible approach for the classification of cancer. *J Transl Med*. 2012;10(1).
101. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou F-S, Bifulco C, et al. International validation of the consensus immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *The Lancet*. 2018;391:2128–39.
102. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2678-2683.
103. Nakano O, Sato M, Naito Y, et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res* 2001;61:5132-5136.
104. Kawai O, Ishii G, Kubota K, et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8(+) T Cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2008;113:1387-1395.
105. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20:5064-5074.

106. Fuchs TL, Sioson L, Sheen A, Jafari-Nejad K, Renaud CJ, Andrici J, Ahadi M, Chou A, Gill AJ. Assessment of Tumor-infiltrating Lymphocytes Using International TILs Working Group (ITWG) System Is a Strong Predictor of Overall Survival in Colorectal Carcinoma: A Study of 1034 Patients. *Am J Surg Pathol*. 2020 Apr;44(4):536-544.
107. Klintrup K, Mäkinen JM, Kauppila S, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41(17):2645-2654.
108. Roxburgh CS, Salmond JM, Horgan PG, Oien KA, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of inflammation-based pathologic and biochemical criteria in patients undergoing potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2009;249(5):788-793.
109. Morris M, Platell C, Iacopetta B. Tumor-infiltrating lymphocytes and perforation in colon cancer predict positive response to 5-fluorouracil chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1413-1417.
110. Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer. *Cancer Immun*. 2007;7:4.
111. Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Alhava E, Kosma VM. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Pathol*. 1997;182(3):318-324.
112. Pagès F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2654-2666.
113. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3570-3575.
114. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 220–41
115. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.

116. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2198-204.
117. Brenner, H., Kloor, M., & Pox, C. P. (2014). Colorectal cancer. *The Lancet*, 383(9927), 1490–1502.
118. Liang P, Nakada I, Hong J-W, et al. Prognostic significance of immunohistochemically detected blood and lymphatic vessel invasion in colorectal carcinoma: its impact on prognosis. *Annals Surgical Oncology* 2007;14(2):470–7.
119. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Diseases of the Colon & Rectum* 2008;51:503–7.
120. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 Mar 29;39(1):13.
121. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis*. 2001 May;33(4):372-88.
122. Saso K, Myoshi N, Fujino S, et al. A novel prognostic prediction model for recurrence in patients with stage II colon cancer after curative resection [published correction appears in *Mol Clin Oncol*. 2019 Aug;11(2):213]. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(6):697-701.
123. Hoshino N, Hasegawa S, Hida K, Kawada K, Ganeko R, Sugihara K, Sakai Y. Nomogram for predicting recurrence in stage II colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2016 Dec;55(12):1414-1417.
124. Risio M, Reato G, di Celle PF, Fizzotti M, Rossini FP, Foà R. Microsatellite instability is associated with the histological features of the tumor in nonfamilial colorectal cancer. *Cancer Res*. 1996;56(23):5470-5474.
125. Phillips SM, Banerjee A, Feakins R, Li SR, Bustin SA, Dorudi S. Tumour-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer with microsatellite instability are activated and cytotoxic. *Br J Surg*. 2004;91:469–475.

126. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509–2520.
127. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, Tomsho LP, Rennert HS, Rennert G, Gruber SB. Tumor-infiltrating lymphocytes, Crohn's-like lymphoid reaction, and survival from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108:djw027.
128. 23 Huang D, Sun W, Zhou Y, Li P, Chen F, Chen H, Xia D, Xu E, Lai M, Wu Y, Zhang H. Mutations of key driver genes in colorectal cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2018 Mar;37(1):173-187.
129. 24 Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014 Jul;53(7):852-64.
130. Ogino S, Nosho K, Irahara N, et al. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res*. 2009;15(20):6412-6420.
131. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Patients With Colorectal Cancer. *Arch Surg*. 2012;147(4):366–372.
132. Prall F, Dührkop T, Weirich V, et al. Prognostic role of CD8_ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol*. 2004;35(7):808-816.
133. Brody t. clinical trials. second edition ed. mica haley, 2016.

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 29.04.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kolorektal kanserlerinde tümör infiltrate lenfosit düzeyinin prognoza, kemoterapi yanıtına ve progresyonsuz sağ kalıma etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Sinan KOCA			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Retrospektif	☒		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0216	Tarih: 29.04.2020		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 29.04.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kolorektal kanserlerinde tümör infiltrate lenfosit düzeyinin prognoza, kemoterapi yanıtına ve progresyonsuz sağ kalıma etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asıf Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı
 İmza:

18/03/2021

T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ ETİK KURUL BAŞKANLIĞINA'NA

"Kolorektal kanserlerinde tümör infiltrate lenfosit düzeyinin prognoza, kemoterapi yanıtına ve progresyonsuz sağkalıma etkisi" başlıklı 2020/0216 karar no ile etik kuruldan onay almış uzmanlık tezi çalışmasının içeriğinde değişiklik olmaksızın çalışma adının "Kolorektal Kanserlerde Tümör İnfiltrate Lenfosit Oranı'nın Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi ve Sağkalıma Etkisi" olarak değiştirilmesini arz ederim. (Kurul kararı eklenmiştir)

Sorumlu Araştırmacı

Öğr. Üyesi Dr. Sinan KOCA

Onkoloji AD

İsra Serda OĞUZ

Asistan Doktor

İç Hastalıkları ABD

23/03/2021

Uzm. Dr. Sinan KOCA