



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE 2-3 KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA OKSALİPLATİN TEDAVİSİNE
BAĞLI SPLENOMEGALİ GÖRÜLME SIKLIĞI, KLİNİK VE LABARATUAR
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa KÖSEOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

İSTANBUL – ŞUBAT 2024



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EVRE 2-3 KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA OKSALİPLATİN TEDAVİSİNE
BAĞLI SPLENOMEGALİ GÖRÜLME SIKLIĞI, KLİNİK VE LABARATUAR
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa KÖSEOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

İSTANBUL – ŞUBAT 2024

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Mustafa Köseoğlu, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Evre 2-3 Kolorektal kanserli hastalarda Oksaliptatin tedavisine bağlı splenomegali görülme sıklığı, klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Teslim Tarihi :

Savunma Tarihi :

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Evre 2-3 Kolorektal kanserli hastalarda Oksaliptatin tedavisine bağlı splenomegali görülme sıklığı, klinik ve labaratuvar parametreleri ile ilişkisi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk’n sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Mustafa KöSEOğLU

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde sürekli yanımda olan, tez sürecimi kolaylaştıran ve tez yazım sürecinde sürekli yardımcı olan, desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk'e teşekkür ederim.

Asistan hekimlere her zaman destek olan ve ufkumuzu açan Bezmialem Vakıf Üniversitesi rektörü Sayın Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her daim arkamda hissettiğim, tecrübeleriyle yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK'a, eğitim aşkını bize aşıl原因an, bilimin öncülüğünde rekabetçi ortam oluşturan Prof. Dr. Mesut ŞEKER'e, akademisyenliğin ve bilimsel çalışmanın bize önemini vurgulayan Prof. Dr. Pınar SOYSAL'a, asistanlık sürecimin ilk zamanlarından itibaren baba gibi yanımda olan, yaptığımız işin aynı zamanda bir vicdan meselesi olduğunu hissettiren, hekim kimliğimde yapı taşlarının oluşmasını sağlamış olan Prof. Dr. Güven ÇETİN'e, tanıdığım ilk günden beri bir abi gibi yaklaşan, tıbbi görüşleriyle yolumu aydınlatan, her zaman kapısını çalabildiğim, fikir alışverişinde sıkça bulunduğum Doç. Dr. Melih ŞİMŞEK'e, bilgisiyle, bilim aşkıyla ve sakinliği ile beni hep şaşırtan Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU'na, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Meltem GÜRSU, Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN, Prof. Dr. Özcan KARAMAN, Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK, Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE, Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU, Prof. Dr. Mehmet ZORLU, Prof. Dr. Muharrem KISKAÇ, Prof. Dr. Mustafa ÇAKIRCA, Prof. Dr. Gülseren SEVEN, Doç. Dr. İskender EKİNCİ, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLI, Dr. Öğr. Üyesi Abdüsselam ŞEKERCİ, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed TUNÇ, Öğr. Gör. Dr. Koray KOÇHAN'a teşekkür ederim.

Yaptığımız her işin sağlam bir teorik temele dayanması gerektiğini vurgulayan, hastalık semptomlarından önce patofizyolojiyi anlamının ne kadar önemli olduğunu öğrenme şansını sağlayan ve onun yanında geçirdiğim kısa öğrenme sürecinde yaklaşımlarıyla bilgi dünyamı genişletmeye katkı sağlayan Uzm. Dr. Şafak MİRİOĞLU'na teşekkür ederim. Asistanlık süresince bilgi ve tecrübesiyle abla gibi yaklaşan Uz. Dr. Şerife Değirmencioğlu Tosun'a teşekkürlerim sonsuzdur.

Uzun ve zorlu nöbetlerde klinik yaklaşımlarıyla eğitimime büyük katkı sağlayan, nöbetlerimizde paylaştığımız güzel anılarla beni etkileyen tüm uzmanlarıma, kıdemli asistan abilerime ve ablalarıma,

Asistanlık süresince omuz omuza beraber çalıştığım birer kardeş gördüğüm As. Dr. Burak Barış ÖZTÜRK ve As. Dr. Elvin ZEYNALOV'a, birlikte çalışarak asistanlığın zorlu sürecini sırtladığımız As. Dr. Diana CAROLINA DEMİRTAŞ'a ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Emek, sabır ve fedakârlıklarıyla bugünlere gelmemi en güzel şekilde sağlayan annem Nazime ve babam Tayip KÖSEOĞLU'na, her zaman yanımda olduklarını bildiğim kardeşlerim ve tüm aile üyelerine,

Eğitim hayatımın başından beri sevgisini, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, asistanlık sürecimde her daim yanımda olan kıymetli eşim Elifnaz KÖSEOĞLU'na en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Mustafa KÖSEOĞLU

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
ÖZET	xii
SUMMARY.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	16
2. GENEL BİLGİLER	19
2.1 Epidemiyoloji ve İnsidans	19
2.2 Etyoloji	19
2.3 Patogenez.....	22
2.4 Tanı.....	25
2.5 Evreleme.....	28
2.6 Prognoz.....	33
2.7 Tedavi	33
2.6.1 Cerrahi Tedavi	34
2.6.2 Medikal Tedavi.....	35
2.8 Sistemik Tedavi Sonrası Takip.....	38
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1 Hasta seçimi.....	39
2.2 Dalak Volüm Ölçümü.....	39
2.3 Kemoterapi rejimleri	40
2.4 Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği	42
2.5 İstatiksel Analiz Yöntemleri.....	42

3. BULGULAR	43
4. TARTIŞMA	49
5. SONUÇ	54
6. KAYNAKÇA	55
7. EKLER.....	64
7.1 Etik Kurul Onayına Ait Belge	64



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1: Primer Tümör (T)

Tablo 1.2: Rejyonel Lenf Nodu (N)

Tablo 1.3: Uzak Metastaz (M)

Tablo 1.4: KRK Evreleme

Tablo 2: NCNN kılavuzunun adjuvan tedavi önerisi

Tablo 3.1: FOLFOX kemoterapi rejimi

Tablo 3.2: CAPOX kemoterapi rejimi

Tablo 4.1: Hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri

Tablo 4.2: Hastaların klinik özellikleri

Tablo 4.3: Demografik veriler ve splenomegali

Tablo 4.4: Histopatolojik veriler ve splenomegali

Tablo 4.5: Hastaların klinik özellikleri ve splenomegali

Tablo 4.6: Korelasyon analizi

Tablo 4.7: Kemoterapi rejimi ile doz azaltımı ilişkisi

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: 2020’de yeni kanser hastası sayısı

Grafik 2: Kanserın ayırt edici özellikleri

Şekil 1: Kolon ve rektum anatomik bölümleri

Şekil 2: Kolorektal kanser gelişimi

Şekil 3: Kolon polipleri

Şekil 4: Dalak hacmi ölçümleri



KISALTMALAR

5-FU: 5-Fluorourasil

AAR: Aşağı anterior rezeksiyon

AJCC: Amerika Birleşik Kanser Komitesi

APC: Adenomatöz polipozis koli

APR: Abdominoperineal rezeksiyon

CAPOX: Kapesitabin ve Oksaliplatin

CEA: Karsinoembriyjenik antijen

CIMP: CpG adası metilatör fenotipi

CIN: Kromozal instabilite

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FAP: Familial adenomatöz polipozis

FOLFOX: Folinik asit, Fluorourasil ve Oksaliplatin

GDY: Göreceli doz yoğunluğu

IDEA: Adjuvan Kemoterapinin Uluslararası Süre Değerlendirmesi (IDEA) işbirliği

IUCC: Uluslararası Kanser Kontrol Örgütü

İBH: İnflamatuar bağırsak hastalığı

KRK: Kolorektal kanser

KRT: Kemo-radyoterapi

LVI: Lenfovasküler invazyon (LVI)

MMR: Mismatch repair

MSI: Mikrosatellit instabilitesi

NCCN: Amerikan Ulusal Gelişmiş Kanser Ağı

PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi

PNI: Perinöral invazyon

SEER: Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar programı

TME: Total mezorektal eksizyonu

VKİ: Vücut kitle indeksi



ÖZET

Giriş ve Amaç: Kolorektal kanserler, kanser türleri arasında en sık üçüncü kanser tipidir. Yeterli düzeyde kemoterapi dozunun alınmasının kanser nüksünü azalttığı gösterilmiştir. Hastalarda kemoterapi alırken birçok sebeple tedavi dozunun azaltılması veya tedaviye ara verilebilmektedir. Oksaliplatin tedavisi sırasında splenomegali gelişebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmamızda oksaliplatin tabanlı kemoterapi alan hastalarda dalağın hacmindeki değişiklikleri, klinik ve kan parametreleri ile antineoplastik tedavilere olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Retrospektif olarak yapılan çalışmamıza kolorektal kanser tanılı 75 hasta dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş ve üstü hastalar, adjuvan FOLFOX veya CAPOX kemoterapisi uygulanan hastalar dahil edildi. Splenektomi öyküsü olanlar, siroz öyküsü olanlar, aktif viral hepatit, non-sirotik portal HT ve hematolojik hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların tanı sırasında ve takip sürecindeki bilgisayarlı tomografi verileri radyolog tarafından incelendi. Kemoterapi sonrası başlangıç durumuna göre dalak hacmindeki %30'luk artış splenomegali olarak kabul edildi. Hastaların splenomegali geliştirme oranının; laboratuvar verileri, almış oldukları oksaliplatin dozları, histopatolojik verileri, komorbiditeleri ve kemoterapi rejimiyle ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Takip sürecin 6. ayında hastaların 43 tanesinde splenomegali görülürken, 32 tanesinde görülmedi. Tümörün yerleşimi, hastanın vücut yüzey alanı, cinsiyet, yaş, tümör grade'i, LVI, PNI, hastalık evresi, Tümör T evresi, Tümör N evresi, komorbid durumlar ve laboratuvar verileri ile splenomegali ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Korelasyon testlerinde; splenomegali ile trombositopeni negatif korelasyona ($r = -0,221$; $p = 0,050$) sahip iken splenomegali ile toplam oksaliplatin dozunun pozitif korelasyona ($r = 0,225$; $p = 0,050$) sahip olduğu saptanmıştır. Splenomegali gelişen hastalarda oksaliplatin doz ortalaması daha yüksek bulundu ($p = 0,151$). Hastaların 38 tanesi CAPOX, 37 tanesi FOLFOX tedavisi almıştır. Splenomegali gelişme oranı bakımından FOLFOX ve CAPOX tedavileri arasında anlamlı fark bulunamıştır ($p = 0,404$). FOLFOX tedavisi alan hastalarda doz azaltım oranı CAPOX alanlara göre anlamlı derece yüksek bulundu ($p = 0,007$).

Sonuç: Splenomegali, sitopeni yapabilecek bir klinik durumdur ve kemoterapi ile oluşabilmektedir. Kolorektal kanserlerde oksaliplatin kaynaklı dalak büyümesinin, oksaliplatin tedavisi sonrası trombositopeninin potansiyel bir etyolojisi olarak akılda tutulması gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal karsinom, oksaliplatin, splenomegali, dalak volümü, sitopeni



SUMMARY

Introduction: Colorectal cancers are the third most common type of cancer among cancer types. It has been shown that receiving chemotherapy at a sufficient dose reduces cancer recurrence. For various reasons, the treatment dose may be reduced or the treatment may be interrupted in patients receiving chemotherapy. It has been demonstrated that splenomegaly can develop during oxaliplatin treatment. In this study, we aimed to investigate changes in the volume of the spleen, along with clinical and blood parameters, and their impact on antineoplastic treatments in patients undergoing oxaliplatin-based chemotherapy.

Methods: Our retrospective study included 75 patients diagnosed with colorectal cancer. The study involved patients aged 18 and older who received adjuvant FOLFOX or CAPOX chemotherapy. Patients with a history of splenectomy, liver cirrhosis, active viral hepatitis, non-cirrhotic portal hypertension, and hematological diseases were excluded. Computed tomography data of patients during diagnosis and follow-up were reviewed by a radiologist. A 30% increase in spleen volume compared to the baseline after chemotherapy was considered as splenomegaly. The relationship between the development of splenomegaly in patients and laboratory data, the doses of oxaliplatin received, histopathological data, comorbidities, and chemotherapy regimen were investigated.

Results: At the 6th month of follow-up, splenomegaly was observed in 43 patients, while it was not observed in 32 patients. The location of the tumor, body surface area of the patient, gender, age, tumor grade, LVI, PNI, disease stage, Tumor T stage, Tumor N stage, comorbid conditions, and laboratory data were found to have no relationship with splenomegaly. In correlation tests, splenomegaly was found to have a negative correlation with thrombocytopenia ($r = -0.221$; $p = 0.050$), while splenomegaly had a positive correlation with the total oxaliplatin dose ($r = 0.225$; $p = 0.050$). The average oxaliplatin dose was higher in patients who developed splenomegaly ($p = 0.151$). 38 patients received CAPOX, and 37 patients received FOLFOX treatment. There was no significant difference between FOLFOX and CAPOX treatments in terms of the rate of developing splenomegaly ($p = 0.404$). The rate of dose reduction in FOLFOX-treated patients was significantly higher compared to those receiving CAPOX ($p = 0.007$).

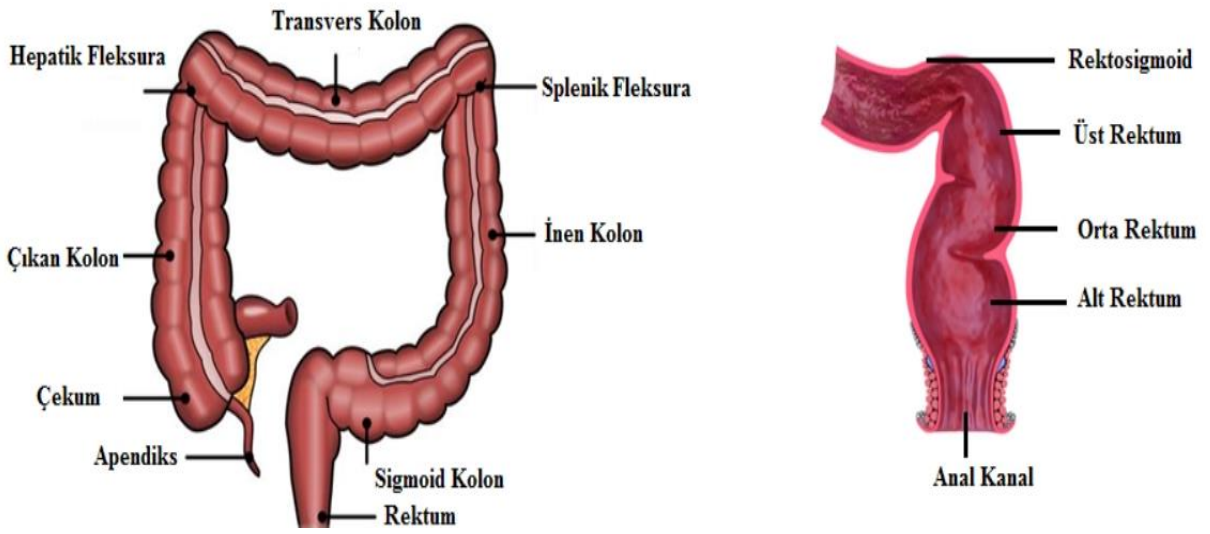
Conclusion: Splenomegaly is a clinical condition that can cause cytopenia and may occur as a result of chemotherapy. In colorectal cancers, the oxaliplatin-induced enlargement of the spleen should be considered as a potential etiology for thrombocytopenia in the aftermath of oxaliplatin treatment.

Key Words: Colorectal carcinoma, oxaliplatin, splenomegaly, spleen volume, cytopenia



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon ve rektum sindirim sisteminin; kolon ortalama 150cm ve rektum 10cm uzunluğunda olan terminal organlarıdır (Şekil 1). Dışkının yoğunlaştırıldığı ve fermantasyonun yapıldığı yerdir. İnce bağırsağın aksine, kolon, gıdaların ve besinlerin emiliminde önemli bir rol oynamaz.



Şekil 1: Kolon ve rektum anatomik bölümleri

Kolon ve rektum'dan kaynaklanan malign oluşumlara Kolorektal Kanser (KRK) denir. KRK, 2018'de dünya çapında tahmini 1.8 milyon yeni vaka ve yaklaşık 881.000 ölümlle dünyada ki en yaygın üçüncü kanser ve kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir (1). KRK görülme oranları coğrafya, cinsiyet, yaş, ırk değişkenlerine göre farklılık göstermektedir.

KRK Prognozunda tanı anında kanserin evresi, lokalizasyonu, yeterli cerrahi müdahalenin yapılması, genetik mutasyonlar, genetik duyarlılık, risk faktörü maruziyeti vb. durumlar rol alır. (2)

Özellikle beslenme koşullarının değişimiyle beraber gelişmiş ülkelerde KRK'nin görülme sıklığı giderek artmaktadır. 40 yaşın altında KRK nadirken, 40-50 yaştan sonra görülme

sıklığı artmaya başlamaktadır. KRK vakalarının büyük çoğunluğu 50 yaş ve üzerindedir. Kolorektal kanserlerin mortalite oranı ülkemizde %9 ila %15 dir. (3)

Kolorektal kanserler önlenabilir kanserlerdir. Bu sebeple ülkemizde de Kolorektal Kansere Taraması Ulusal Standartları belirlenerek uygulamaya konulmuştur. 50-70 yaş arasında ki kadın ve erkek nüfusa 2 yılda bir gaitada gizli kan testi ve 10 yılda bir kolonoskopi önerilmektedir.

Erken tanının önemli olduğu kadar KRK'nin doğru bir şekilde evrelendirilmesi, tedavi seçimi ve tedavi protokollerinin noksansız bir şekilde yürütülmesi bir o kadar önem arz etmektedir.

Geçmişten günümüze KRK'lerin evrelemesinde bir çok modelleme ortaya çıkmıştır. En çok kabul gören ve takip edilen Amerika Birleşik Kansere Komitesi (AJCC)'nin ve Uluslararası Kansere Kontrol Örgütü (IUCC)'nin belli aralıklarla güncellenen Kolorektal Kanseri TNM evreleme sistemi olmuştur (4). Bu evreleme sistemine göre evre 2 – 3 KRK, rezeke edilebilen, uzak organ metastazı yapmamış, ana vasküler yapıların çevresindeki lenf nodlarına metastaz yapmamış olgulardır. Evre 2 ve 3 iken tanı alan Kolorektal kanserli olgularda ilk basamak tedavi cerrahidir. Cerrahiye takiben adjuvan sistemik kemoterapi uygulanması önerilir. (2)

Günümüzde üçüncü nesil bir platin türevi olan oksaliplatin, gastrointestinal kansere tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (5) (6). Oksaliplatin, evre 2 – 3 KRK'li olguların cerrahi sonrası adjuvan kemoterapisinde uygulanmaktadır. Fakat tek ajan olarak kullanılmaz. Sıklıkla iki farklı rejim içerisinde kullanılmaktadır; FOLFOX ve CAPOX. (2)

FOLFOX (oksaliplatin, lökoverin [LV] ve florourasil [FU]) (Tablo 1), rezeke edilmiş evre II ve III kolon kanseri için geniş kabul gören standart bir rejimdir ve eğer adjuvan tedavi olarak altı ay seçilirse tercih edilmektedir. Oksaliplatin artı oral kapetsitabin (CAPOX)(Tablo 2), daha toksik olabilir, ancak kısa bir adjuvan tedavi süresi (örneğin üç ay) seçilirse veya infüzyon pompası uygulanması mümkün değilse FOLFOX'un yerine seçilebilir. (2)

Oksaliplatin tabanlı kemoterapi sırasında dalağın hacminde artış, birkaç çalışmada gözlemlenmiştir ve bu durum şu anda portal sinüzoidal hasara bağlı olan portal hipertansiyona ikincil olduğu öne sürülmektedir (7). Dalağın büyümesi, oksaliplatinin başlıca doz sınırlayıcı toksisitesi olan trombositopeninin yeni ve önemli bir mekanizması olabileceği üzerinde durulmaktadır ve insidansı %70'e kadar çıkabilmektedir (8).

Dalağın hematolojik süreçlerde ki yeri olduğu ve insan vücudundaki en büyük ikincil lenfoid organ olduğu göz önüne alındığında, büyümesi kan hücrelerinde azalmaya neden olabilir. Oksaliptatin kaynaklı splenomegaliyi ve antineoplastik tedaviye olası etkisini değerlendiren veriler de yetersizdir. Bu çalışmada, oksaliptatin tabanlı kemoterapi alan hastalarda dalağın hacmindeki değerlikleri, klinik ve kan parametreleri ile antineoplastik tedavilere olan etkisini araştırmayı amaçladık.

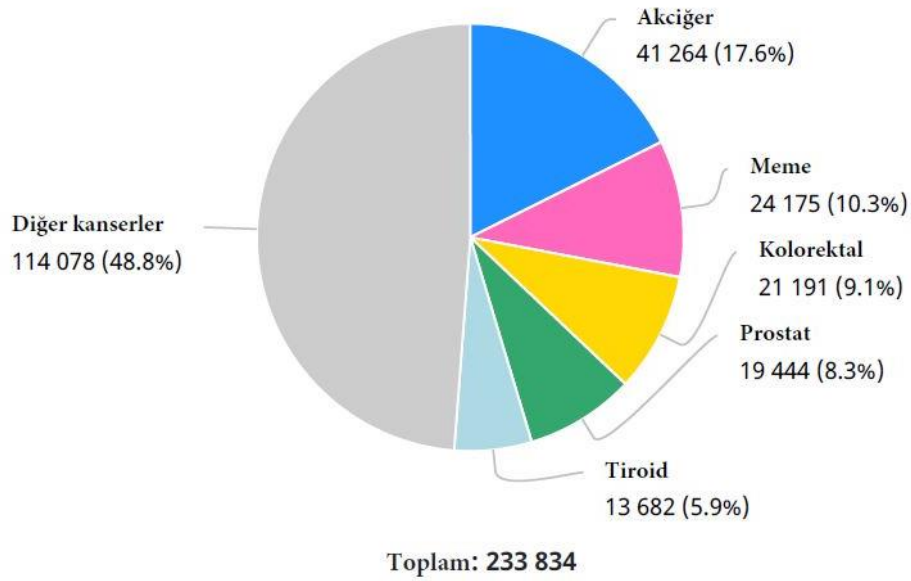


2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji ve İnsidans

KRK insidans ve mortalite oranları dünyada belirgin olarak değişkendir. Fakat son yapılan geniş kapsamlı araştırmalara göre Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı giderek artmaktadır ve sıklığı toplumlara göre farklılık oluşturmaktadır (9). Kansere bağlı mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden bir tanesidir.

Kolorektal kanser insidansı erkeklerde 26.2/100000 iken, kadınlarda 16.2/100000 oranındadır. Kolorektal kanserler hem erkekler hem kadınlarda en sık görülen 3. kanserdir (Grafik 1) (erkeklerde sırasıyla akciğer, prostat; kadınlarda sırasıyla meme, tiroit). Tüm maligniteler arasında mortalitenin en sık 2. Sebebidir (sırasıyla akciğer, meme, prostat, mide). KRK, gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmektedir. (1)



Grafik 1: 2020'de yeni kanser hastası sayısı (1)

2.2 Etyoloji

İrk ve Cinsiyet

Bazı İrk ve etnik kökenlerde artmış KRK insidansını görebiliriz. Örneğin Askenazi Yahudilerinde görülen diğer etnik gruplarda görülmeyen hereditör APC gen mutasyonu KRK'nın daha yüksek riskine neden olur (10). DNA mismatch tamir geninde mutasyonlar

Afrikan Amerikalılar arasında daha yaygın olur ve bu ABD’de ırklar arasında değişikliği açıklar (11). Siyah ırk ve Alaska yerli etnik kökenine sahip kişilerde kolorektal kanser görülme sıklığı diğer ırk ve etnik kökenlere göre daha yüksektir (12). KRK mortalitesi erkeklerde kadınlardan yaklaşık %25 daha yüksektir (1).

Aile Öyküsü ve Genetik

Ailede daha önce saptanmış olan KRK var ise diğer aile bireyler için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Aslında, birinci derece aile üyelerinden birinde KRK tanısı alan hastalarda 80 yaşından sonra bile KRK riski 1,76 kat (CI 1,59-1,94) artmaktadır. Bu sebeple aile bireylerinde tarama 40 yaşında veya ilk tanı yaşından 10 yıl önce başlanması önerilmektedir (13).

Bazı genetik bozukluklarda KRK insidansı artmıştır; Familial adenomatöz polipozis (FAP), hemartamatöz polipozis sendromları (Juvenil polipozis, Peutz-Jeghers sendromu, Cowden, sendromu vb.), Li-Fraumeni sendromu. En sık olanları Familial adenomatöz polipozis (FAP) ve Lynch sendromudur. Fakat neticede her ikisi KRK vakalarının sadece %5’idir (14).

Familial KRK’de genetik bozukluğun tipine göre primer tümör yerleşimi değişkenlik gösterebilir. Örneğin Lynch Sendromunda sağ taraf lezyonların predominansı belirgindir (15)

Yaş

Sporadik KRK için majör risk faktörüdür. KRK insidansında artış özellikle 40-50 yaş arasında artmaya başlar (16). Günümüzde girerek artan KRK insidansı bazı tarama önerilerinde değişlik oluşturmuştur. Örneğin 2021 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde Önleyici Hizmetler birimi orta derecede riski artmış yetişkinlerde 45 yaşından itibaren KRK tarama yapılmasını önermektedir (17).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

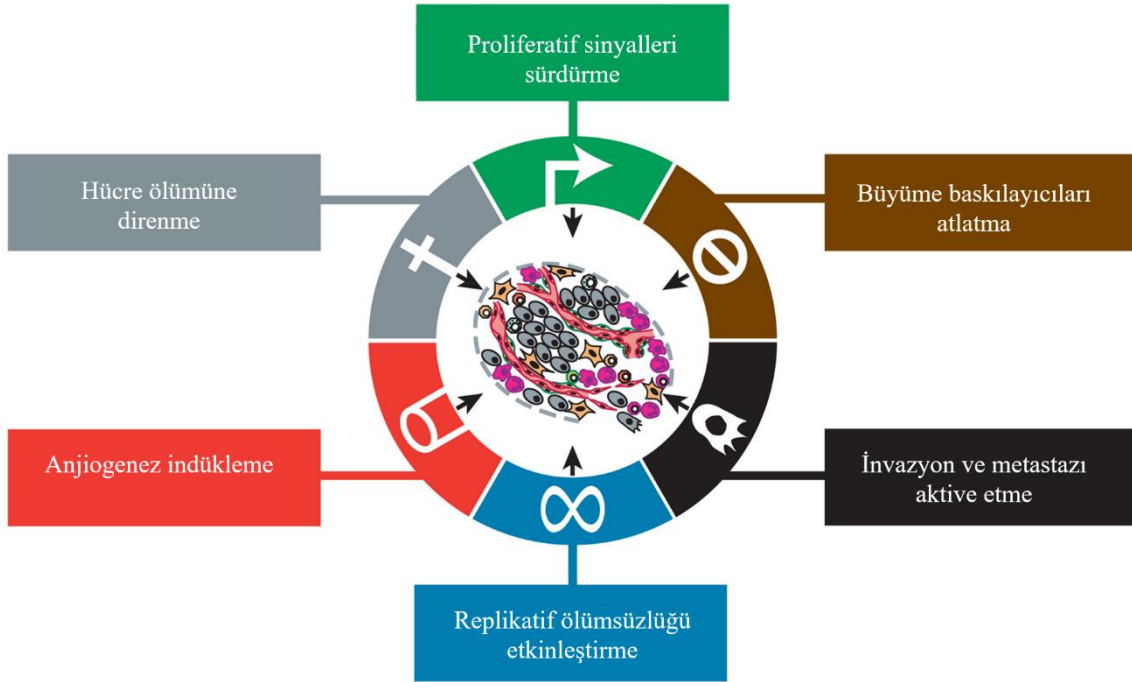
Kronik inflamasyon zemininde malignite gelişimine bir örnek aktif kolit tutulumu olan İBH (Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı) hastalarıdır. İBH hastalarının mortalite sebeplerinden bir tanesidir. Özellikle sol kolona sınırlı aktif hastalığı olanlarda rölatif olarak 3 kat artış gözlenmiş olup, tüm kolonu tutan (pankolit) hastalarda normal popülasyona göre risk artışı 5-15 kattır. Bu hastaların takibinde malignite riski özellikle pankolit tutulumundan 10 yıl sonra artışa geçmektedir (18). Primer Sklerozan Kolanjit ve Ülseratif Kolit birlikteliği sık görülmekte olup, psödopolip oluşumuyla beraber KRK riskini daha fazla artırır (19).

KRK Etyolojisinde diğer Faktörler;

- Abdominopelvik Radyasyon: Abdominal bölgeye radyasyon alan bir çok pediatrik malignensilerin, sonraki dönemlerde yetişkinlikte gastrointestinal tümörlerin riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (20).
- Diyabet: Genç yaş gruplarında kolorektal adenom riskini artırdığı gözlemlenmiştir (21). Hiperglisemi, KRK riski ile ilişkilidir (22).
- Sigara: Tütün içimi, KRK ve kolon poliplerinin gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (23). Bu ilişkinin mekanizması, oksidatif stres ve hücrel DNA'ya zarar yoluyla gerçekleşir. Daha spesifik olarak, dumanın içindeki karsinojenler, dolaşım sisteminden kolon mukozasına pasif olarak yayılır, hücrel replikasyonu keser ve DNA onarım sürecini engeller (24).
- Alkol: KRK ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bir meta-analizde, düzenli olarak yüksek miktarda alkol tüketiminin (≥ 45 g/gün), hiç alkol tüketmeyenlere kıyasla kolon kanseri riskini %45, rektum kanseri riskini ise %49 artırdığı gözlemlendi (25).
- Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ve kırmızı etten zengin diyet'in KRK ilişkisi gözlenmiştir (26).
- Kolesistektomi (27) , Androjen Blokaj tedavisi (28), Kistik Fibrozis (29), Renal transplantasyon (30) ve Akromegali (31) diğer kolorektal kanser ile ilişkili durumlardır.

2.3 Patogenez

Bir kısım mutasyonlar onkogenlerin fonksiyon kazanmasına veya tümör supresör genlerin bloklanmasına neden olarak karsinogeneze yol açmaktadır. Hanahan ve Weinberg'in ortaya attığı hipotezde karsinogenezin altı basamaklı bir süreç olduğu belirtilmektedir. Bu altı basamak ; proliferatif sinyalleri sürdürme, büyüme baskılayıcıları atlama, hücre ölümüne direnme, replikatif ölümsüzlüğü etkinleştirme, anjiyogenez indükleme ve istila ile metastazı aktive etme gibi unsurları içerir. (32)



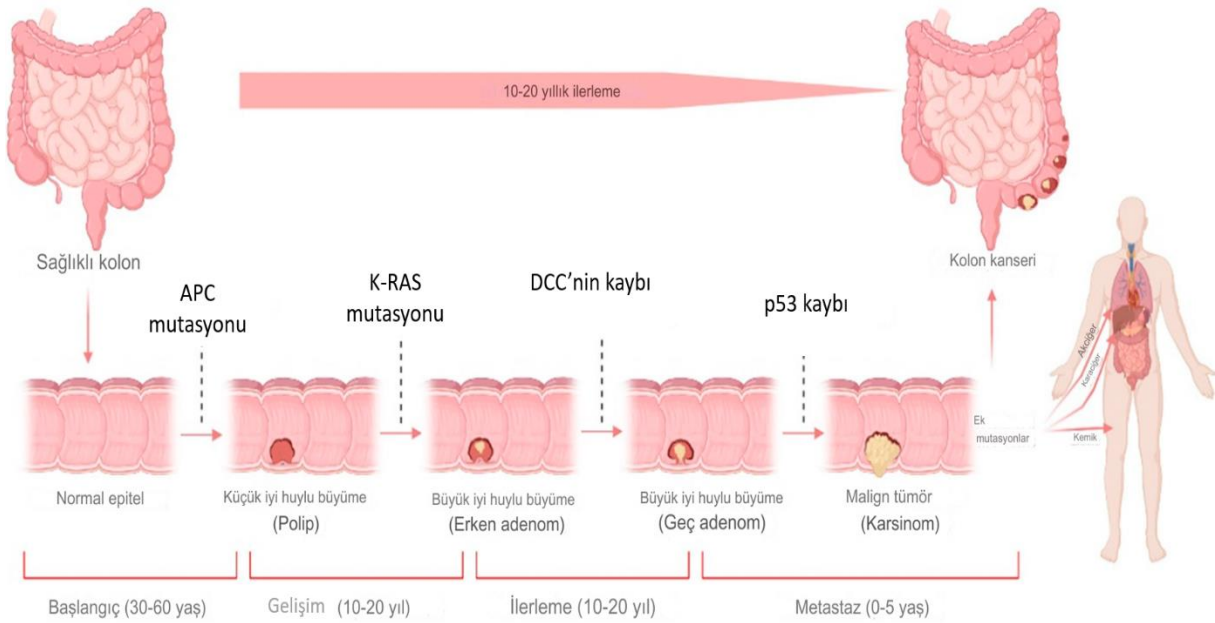
Grafik 2: Kanserın ayırt edici özellikleri (32)

KRK, epitelyal hücrelerin hiperproliferatif olmalarını sağlayan bir dizi genetik veya epigenetik değişiklik kazandığında gelişir (33). Bu hızla gelişen hücreler, benign bir adenom oluşturur, bu da mikrosatellit instabilitesi (MSI), kromozomal instabilite (CIN) ve serrated neoplazi dahil olmak üzere birkaç farklı yol üzerinden kanserleşebilir ve metastaz yapabilir (34) (35) (36).

Adenoma-karsinoma sırası, kanser ilerlemesini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Geleneksel yol, sporadik KRK vakalarının büyük çoğunluğundan sorumludur. Kanser, küçük bir adenomdan dev bir adenoma haline gelir ve nihayetinde kanser oluşur. Bu yol ve kromozomal instabilite (CIN) pozitif alt türün (CIN-pozitif) gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır. Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre, bu model sporadik KRK vakalarının %10-15'ini oluşturur. Bu model, normal hücrelerden hiperplastik polipe, sessil serrated adenomlara ve

nihayetinde kansere doğru gelişimi tanımlar (37). Bu yol genellikle CpG adası metilatör fenotipi (CIMP) yüksek alt türünün, inflamasyonla ilgili olan yolun gelişimine katılmıştır. Uzun süreli inflamasyon, normal hücrelerin belirsiz displazi geliştirmesine neden olur, bu da daha sonra düşük dereceli displaziye, daha da ileriye giderek yüksek dereceli displaziye ve nihayetinde kansere ilerler (37). İnflamatuar bağırsak hastalıkları ve profilaktik kolon rezeksiyonunun yaygın kullanımı, dünya genelindeki KRK vakalarının %2'sinden azından sorumludur. Bu yolların hepsinde, erken evrede tespit edilebilen ve çıkarılabilen benign öncü lezyonlar bulunmasına rağmen, adenoma–karsinoma ve serrated yollarında daha belirgin olduğunu söylemek mümkündür (37). Kansere dönüşmeleri yıllar sürebildiği için kolorektal kanserin sekonder önlenmesi için bir fırsat penceresi bulunmaktadır.

Kolorektal Kanser (KRK) adenokarsinom invaziv hale geldiğinde, kan ve lenfatik damarlar aracılığıyla diğer vücut bölgelerine yayılabilir (Şekil 2). Adenokarsinomlar, tüm KRK vakalarının yaklaşık %96'sını oluşturur (38). Bununla birlikte, bir polip geliştirmekle invaziv kanser arasında geçen süre 18 yıla kadar çıkabilir. Ortalama olarak, metastaz oluşması dokuz yıl sürebilir (39).



Şekil 2: Kolorektal kanser gelişimi (40)

KRK'nin karsinogenez gelişiminde dört aşama bulunmaktadır: başlangıç, gelişim, ilerleme ve metastaz. Her aşamanın tam olarak ne kadar süreceğini belirlemek zordur, ancak KRK'nin oluşması için muhtemelen on yıllar gerekecektir.

Genellikle non-kanseröz bir gelişim, displastik doku oluşumuna yol açar ve hücreler birkaç anormal DNA değişikliği geçirdikten sonra KRK gelişir. Kanserleşmeyen (iyi huylu) bir yumuşak doku tümörü, vücudun diğer bölgelerine yayılmaz. Hiperproliferasyon, bir benign polip veya adenomanın oluşmasına neden olur (evre 0). Adenomatöz poliplerin %10'u malign olabilir ve kas tabakasına invaze olan bir adenokarsinom oluşturarak KRK evre I'i oluşturur. Adenomatöz poliplerden oluşan maligniteye adenokarsinom denmektedir. Adenomatöz polipler görünüm, histolojik özellikleri ve displazi derecesine göre ayrılırlar. Görünümlerine göre; sapsız polip, sapsız (sesil) polip, düz (flat) lezyonlar ve deprese lezyonlar olarak ayrılmaktadır. Histolojik özelliklerine göre ise tübüler adenom, villöz adenom ve tübülovillöz adenom olarak ayrılmaktadır. Displazi derecesine göre ise low-grade (düşük dereceli) displazi ve high-grade (yüksek dereceli) displazi olarak ayrılmaktadırlar. Adenomatöz poliplerde histolojik tip olarak en sık tübüler adenom (%80) görülmektedir (41).

MSI (Mikrosatellit instabilitesi)

DNA "mismatch repair" (MMR) genleri, spontan mutasyonlar sonucunda DNA'da oluşan uyuşmaz baz çifti eşleşmelerini belirler. Hata tespit edildikten sonra, bu genler hata ortadan kaldırılması ve düzeltilmiş nükleotidin yerleştirilmesinden sorumludur. DNA "mismatch repair" genleri replikasyon sürecinde doğru DNA sentezinin sağlanmasında rol oynayarak genomun stabilizasyonunu sağlarlar. Eksikliğinde mikrosatellit instabilitesi (MSI) gözlenir. DNA onarım genlerindeki doğuştan gelen mutasyonlar, "Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri" (HNPCC) olarak bilinen bir duruma neden olurken, somatik mutasyonlar sporadik kolorektal kanserlerin % 10-15'inde görülebilir. Mikrosatellit stabil (MSS) tümörlere nazaran daha iyi prognoz göstermektedir (42) (43).

APC

Kolorektal epitel hücrelerin yenilenmesinde görev alan APC proteinini kodlamaktadır. APC geni, tümör süpresör genidir. APC proteini, beta-katenin konsantrasyonlarını kontrol eden ve hücre yapışmasında rol alan E-kadherin ile etkileşime giren bir negatif düzenleyicidir. Mutasyon durumunda transkripsiyon faktörleri üzerindeki negatif kontrol kalkarak polip gelişebilmektedir (44). Germ-line mutasyonlar Familial Adenomatöz Polipozis sendromuna yol açarken, sporadik kolorektal kanserlerin %80'inde APC'de somatik mutasyon saptanmıştır.

K-RAS ve BRAF

RAS gen ailesinin bir üyesidir. RAF/MEK/ERK sinyal yolağının aktifleştirilmesinde görev alır. Bu sinyal yolağı, hücre büyümesi ve hücre siklusuna girilmesini sağlar. K-RAS genindeki mutasyonlar GTPaz aktivasyonunu azaltırlar ve aktif yapıda kalan protein oluşumuna neden olurlar. KRAS mutasyonu olan KKR'ler cetuximab gibi epidermal growth faktör reseptör ajanlarına dirençlidir (45). RAF/MEK/ERK yolağında görevli olan diğer protein BRAF, K-RAS üzerinden etki ederek hücre bölünmesinde ve büyümesinde görev alır. BRAF mutasyonu karsinogeneze katkıda bulunur. En bilinen BRAF mutasyonlarından biri, amino asit valin (V) ve glutamik asit (E) arasında proteinin 600. pozisyonunda gerçekleşen V600E mutasyonudur. Bu mutasyon, özellikle melanom ve kolorektal kanser gibi çeşitli kanser türleri ile ilişkilidir (46).

DCC

Aynı zaman Netrin reseptör DCC olarak da bilinen DCC proteini, DCC geni tarafından kodlanmaktadır. Netrin reseptörü DCC, tek bir transmembran reseptördür. Apoptozis regülasyonunda rol alır. DCC mutasyonu sporadik kolorektal kanserlerin %10- 15 'inde görülür ve tümörögenезis yolağında geç bir basamakta rol almaktadır (47).

p53

TP53 geni tarafından kodlanmaktadır. Hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Tümör supresör genidir. p53 birkaç farklı mekanizma ile hücre döngüsü, apoptozis ve genom sağlamlığı üzerinden ilerlemeyi veya düzenlemeyi kontrol eder. DNA hasarı sonucu p53 proteini hücreyi apoptozu indükleyebilir. Bu genin mutasyonu sporadik kolorektal kanserlerin %40-50 sinde görülmektedir ve tümörögenезis basamaklarının geç bir kısmında rol alır (48) (49).

2.4 Tanı

Kolorektal kanserin tanısında belirti/bulguların sorgulanması, tarama testleri ve fizik muayene önem arz etmektedir. KKR tanısı genellikle alt gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan biyopsi veya cerrahi örneğin histolojik incelemesiyle konulur. Histopatolojik olarak, kolon ve rektumda gelişen çoğu kanser adenokarsinomlardır.

KRK'li hastalar üç şekilde prezente olabilir;

- Şüpheli belirtiler ve/veya bulgular
- Rutin tarama sırasında keşfedilen asemptomatik bireyler
- İntestinal obstrüksiyon, perforasyon veya nadiren akut bir gastrointestinal kanama ile acil servise başvuranlar

Erken evre kolon kanserinin çoğu hastasında belirti bulunmamakta ve bu hastalar genellikle tarama programları sonucunda teşhis edilmektedir. Kolorektal kanser (KRK) taramasının daha yaygın hale gelmesi, vakaların çoğunun belirtisiz bir aşamada teşhis edilmesine yol açmış olsa da, çoğu KRK vakası (%70 ila %90, (50) (51)) hâlâ belirtilerin ortaya çıkmasından sonra teşhis edilmektedir. KRK'nin belirtileri genellikle tümörün lümen veya komşu yapılarına doğru büyümesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, semptomatik prezentasyon genellikle nispeten ileri bir KRK'yi yansıtmaktadır.

KRK ile ilişkilendirilen tipik belirtiler/bulgular arasında hematokezya veya melena, karın ağrısı, başka türlü açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklik bulunmaktadır (52) (53) (54). Daha az yaygın görülen sunum belirtileri arasında karın şişkinliği ve/veya bulantı ve kusma yer almaktadır, ki bu durumlar tıkanıklık belirteçleri olabilir.

Semptomatik hastalarda belirtiler tümörün konumuna bağlı olarak değişiklik gösterir:

- Proksimal kolon (sağ kolon) fekal içeriği sıvı ve lümen çapı sol kolona göre daha büyük olduğundan; sol kolon tümörlerinde bağırsak alışkanlık değişiklikleri, kolik ağrı, dışkıya bulaşmış rektal kanama ve obstrüksiyon daha fazla görülür.
- Hematokezya, rektosigmoid bölge tümörlerinde daha fazla görülür.
- Sebebi açıklanamayan demir eksikliği anemisi sağ kolon tümörlerinde daha yaygındır (55). Çekum ve çıkan kolon tümörleri, diğer kolon bölgelerindeki tümörlere kıyasla dört kat daha yüksek ortalama günlük kan kaybına sahiptir (yaklaşık olarak 9 mL/gün) (56).
- Rektum kanseri rektal kanama, tenesmus, rektal ağrı ve dışkı çapında azalma gibi belirtilere neden olabilir.
- Karın ağrısı, tüm bölgelerden kaynaklanan tümörlerle ortaya çıkabilir.

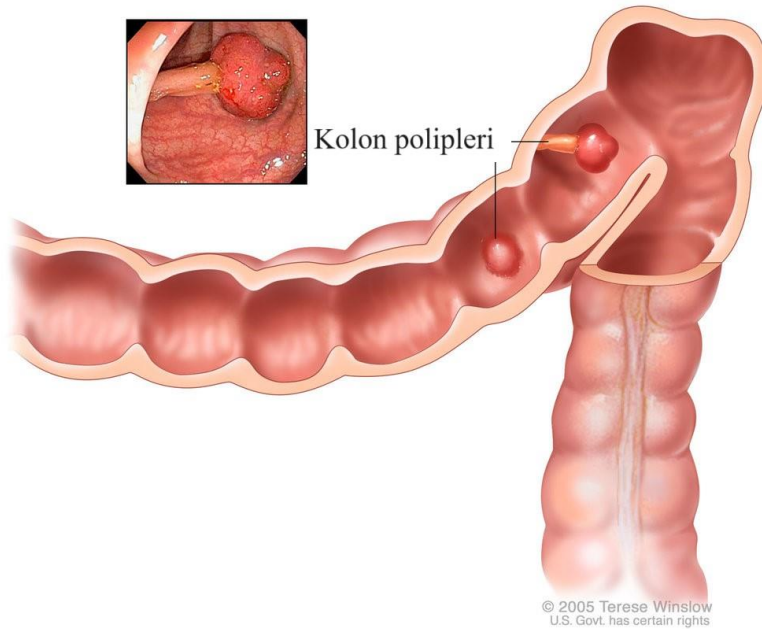
Bazı hastalarda komplikasyonlar hastalığın ilk bulgularını oluşturabilir: Fistül, intestinal obstrüksiyon ve perforasyon gelişimi gibi.

Fizik muayene hastalığın tanı aşamasında ve sonrasında hastalığın yayılımı hakkında fikir verme konusunda önemlidir. Rektal tuşe ile rektumda makattan sonraki 8cm’de yerleşen kanserlerin parmakla muayenesi mümkündür. Karın muayenesinde inspeksiyon, palpasyon, perküsyon ve oskültasyon yapılmalıdır. Ele gelen kitle ve/veya lenfadenopati araştırılmalıdır.

Türkiye’de tarama önerilerinde olan gaitada gizli kan (GGK) testi 50-70 yaş aralığındaki erkek ve kadınlara uygulanmaktadır. GGK, ulaşılabilir, yaygın ve maliyet-etkin bir test olduğunda KKK şüphesi varlığında uygulanabilir (57).

Flexible (kırılabilir) sigmoidoskopi, Makat-Anüsten başlayarak kalın barsağın 60 cm’lik kısmını görmeye yarar. Bu inceleme sırasında lezyonu görmenin yanı sıra, gerekir ise buralardan biyopsi de yapılabilir. Ayrıca polipler çıkarılabilir.

Bir polip (Şekil 2) veya kanser, flexible sigmoidoskopi ile tesbit edildiğinde kalın barsağında önceki kısımlarında da başka polipler olabileceği için veya kişi kalın barsak kanseri yönünden yüksek risk taşıyorsa, tüm kalın barsak (kolon) mukozasının incelenmesi gerekir.



Şekil 3: Kolon polipleri

Kolon mukozası baryumlu kolon grafisi ile de değerlendirilebilir. Baryumlu kolon grafisi ile büyük polip ve kanserlerin tespitinde kullanılabilir. Ancak bu tetkikte hastalıklı alandan biyopsi alınması mümkün değildir.

Kolonoskopisi tamamlanmamış hastalarda ve KRK belirtileri olan hastalarda ilk tanı testi olarak Bilgisayar tomografi kolonografi (Sanal Kolonoskopi) uygulanabilir. Hava dolu genişlemiş kolonun bilgisayar simülasyonlu endoluminal bir perspektifini sağlar. Dezavantajları; gaita artıkları polip gibi görünüm verebilir, gereğinde biyopsi alınamaz ve maliyet. Fakat ekstrakolonik lezyonları tespit edebilme ve tümör evresi hakkında bilgi verme gibi avantajları mevcuttur (58).

KRK'de belirgin tanı koydurucu bir laboratuvar belirteci yoktur. Karsinoembriyonik antijen (CEA) kolorektal kanser hastalarının yanı sıra pek çok karın içi organların benign ve malign durumlarında artabilir. Bu nedenle erken tanıdan daha çok takipte kullanılmalıdır (59).

PET-BT; FDG-18 PET-BT'nin kolorektal tümörler için tanı, evreleme, nüks saptamada ve tedavi yanıtı değerlendirmede yararlı olduğu gösterilmiştir (60).

2.5 Evreleme

Kolon kanserleri, yapılacak olan tedavi şekillerini belirleyebilmek ve hastalığın gidişatı hakkında bilgi sahibi olabilmek amacı ile vücuttaki yaygınlığına göre evrelendirilmektedir. Kolorektal kanserin evrelemesi hastanın fizik muayene bulguları, biyopsi sonuçları ve BT, MRI, PET gibi görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre yapılır.

Günümüzde KRK'lerde evreleme amacıyla AJCC'nin ve IUCC'nin belli aralıklarla güncellenen "Kolorektal Kanseri TNM evreleme sistemi" kullanılmaktadır (4). TNM Tümör, Nod ve Metastaz isimlerinin baş harflerinden oluşmaktadır.

Kolorektal kanser tanısı konulduktan sonra, hastalığın evrelemesi ve hastalık yükünün belirlenmesi amacıyla ilk olarak klinik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır (61). Kolorektal kanserde, primer tümörün lokal evresinin değerlendirilmesi ve uzak metastazın tespiti için kontrastlı abdominopelvik ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) duyarlı bir yöntemdir. Ancak, rektum kanserinin lokal evrelemesinde manyetik rezonans (MR) BT'ye üstündür (62).

Primer Tümör (T)	
Kategorisi	Kriteri
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propria'ya invaze
T3	Tümör subserozaya veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokulara invaze
T4	Tümör visseral peritona (seroza) invaze ve komşu diğer organları tutmuş
T4a	Tümör visseral peritona invaze
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ ve yapılara invaze

Tablo 1.1: Primer Tümör (T)

TNM evreleme sistemini kullanarak kanserin yayılma derecesini açıklamak için "T" primer tümörü temsil eder. Genellikle bir numara ile ifade edilen bir alt indeks veya başka harflerle takip edilir, bu da primer tümörün boyutunu ve yayılma derecesini gösterir. T kategorisi, primer tümörün yakındaki dokulara veya organlara ne kadar derinlemesine yayıldığı hakkında bilgi sağlar. T numarası ne kadar yüksekse, tümör o kadar büyük veya daha invazivdir. Bu sistem, tümörün büyüklüğü ve yerel yayılma durumuna dayanarak kanseri sınıflandırmak ve evrelendirmek için kullanılır.

Rejyonel Lenf Nodu (N)	
Kategori	Kriter
NX	Rejyonel lenf nodülleri değerlendirilemiyor
N0	Rejyonel lenf nodüllerine yayılım yok
N1	1-3 Lenf Nodu (LN) pozitif yada LN negatif olmasına karşın tümör depositleri pozitif
N1a	Bir bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu pozitif
N1c	LN pozitif değil fakat aşağıda belirtilen dokularda tümör depositi* saptanmış; <ul style="list-style-type: none"> • Subseroza • Mezenter • Periton tarafından örtülmeyen Perikolik / Perirektal dokular
N2	Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu pozitif
N2b	Yedi veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif

Tablo 1.2: Rejyonel Lenf Nodu (N)

* Tümör depositleri, primer tümörle ilişkisi olmayan, tümör drenaj alanında konumlanan ve lenf düğümü morfolojisi taşımayan tümör nodülleri olarak tanımlanır. Kötü bir prognoza ilişkilendirilmiştir. Ekstramural tümör depositleri, kanser kenarıyla sürekli olmayan ve rezidü lenf nodları olmayan yapıları ifade eder ve bölgesel lenf nodlarının negatif olduğu durumları N1c olarak sınıflandırır (63) (64).

TNM evreleme sisteminde, "N" lenf nodlarını temsil eder. N kategorisi, kanserin yakındaki lenf nodlarına yayılıp yayılmadığını ve eğer yayıldıysa lenf nodu katılımının derecesini gösterir. Lenf nodları, vücudun bağışıklık sisteminde kritik bir rol oynar, ve kanser evreleme sürecindeki katılımları, kanserin primer tümör yerinden uzak organlara olası yayılma hakkında önemli bilgiler sağlar.

Küçük lenfatik veya kan (tipik olarak venöz) damarların tümör tarafından tutulması Lenfovasküler invazyon (LVI) olarak tanımlanır. Patolojik olarak değerlendirilmektedir.

Uzak Metastaz (M)	
Kategori	Kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	1 ya da daha çok metastaz (organ ya da peritoneal metastaz)
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın 1 organ ya da bölgede sınırlı
M1b	Peritoneal metastaz olmaksızın 2 yada daha çok organ yada bölgede metastaz
M1c	Tek başına yada diğer organ tutulumları ile peritoneal yüzey tutulumu

Tablo 1.3: Uzak Metastaz (M)

M kategorisi, kanserin primer tümör ve yakındaki lenf nodlarından ötesinde vücudun uzak bölgelerine yayılıp yayılmadığını gösterir. Metastaz, kanser hücrelerinin primer tümörden ayrılıp kan veya lenfatik sistem aracılığıyla seyahat ederek vücudun diğer bölgelerinde yeni tümörler oluşturduğu süreçtir.

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

Tablo 1.4: KRK Evreleme

Kolorektal kanserde en sık metastaz karaciğerdir. Bu nedenle karaciğer metastazı açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Karaciğer metastazlarını belirlemede, manyetik rezonans (MR) bilgisayarlı tomografiye göre biraz daha üstündür (% 88,2'ye karşı % 83,6) (65). Bilgisayarlı tomografi (BT), genellikle metastatik yayılımı ve tümörle ilişkili komplikasyonları göstermede uygun bir yöntemdir. Ancak, BT peritoneal implantları belirlemede göreceli olarak yetersiz kalabilir. Rutin göğüs röntgeninin klinik faydası tartışmalıdır ve genel olarak önerilmez. Benzer şekilde, pozitron emisyon tomografisi (PET) tanı anında ve cerrahi öncesinde zorunlu değildir çünkü çoğu hastada primer tedavi yaklaşımını değiştirmez (32).

Hastalığın evrelemesi, kolorektal kanser tanısı konulduktan sonraki en önemli adımdır, çünkü tedavi yaklaşımı ve risk değerlendirmesi evrelemeye göre belirlenir. Fizik muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri, endoskopik inceleme ve biyopsi sonuçları ile intraoperatif bulgular kullanılarak klinik evreleme yapılabilir. Patolojik evreleme içinse cerrahi olarak

çıkarılan materyalin histolojik incelemesi gereklidir. Patolojik evreleme, prognozu belirlemede ve tedavi kararlarını vermede temel belirleyici olmaya devam etmektedir.

2.6 Prognoz

Erken tanı alındığında 5 yıllık sağkalım oranları %90'a kadar çıkabilmektedir. Hastalığın doğası gereği uzun süre sessiz seyredabilmektedir. Bu sebeple tanı gecikirse beklenen 5 yıllık sağkalım oranları %20 nin altına inmektedir (9). Bu sebeple erken tanı önem arz eder.

Kolorektal tümörün prognozunda en önemli belirleyicileri; T evresi, bölgesel lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon (LVI), Perinöral invazyon (PNI), pozitif cerrahi sınır, ameliyat öncesi Karsinoembriyonik antijen (CEA) yüksekliği ve yüksek tümör derecesi olarak saptanmıştır (66).

Sağkalım oranları, kolon ve rektum ayrı olarak değerlendirilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre; kolon kanserinde insanlar için genel 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %63 iken rektum kanserinde ise genel 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %68'dir (67).

2.7 Tedavi

Kolorektal kanserlerin tedavisinde medikal tedavi, radyoterapi ve cerrahi tedavi mevcuttur. Tümörün evresine göre yaklaşımlar değişmektedir. Erken evre KRK'de ilk tercih cerrahidir (2). Evre IV KRK'de öncelikli yaklaşım medikal tedavidir (68). Kolon ve rektum kanserleri evrelerine bağlı olarak farklı yaklaşımları gerektiren iki farklı kanser türüdür. Rektum kanseri erken evre saptandığında neoadjuvan kemo-radyoterapi (KRT) cerrahinin kolaylaştırılması ve sfinkter fonksiyonunun korunması amacıyla uygulanabilmektedir. Kolon kanseri erken evre saptandığında ise cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi nüks riskini düşürmek amacıyla uygulanır (69).

2.6.1 Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi lokalize kolorektal kanserde tek küratif tedavi seçeneğidir. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %80'inde tümör barsak duvarında yada reyonel lenf nodlarındadır. Cerrahinin amacı tümörün tamamen eksize edilip ve etkilenmiş majör vasküler ve lenfatik yataklarından da çıkarılmasıdır. Bağırsak devamlılığı sağlanması komplike olmamış kolektomilerde primer anastomoz ile yapılır (70). Obstrüksiyon ile prezente sol kolon tümörlerinde, perforasyon veya peritonit oluşan hastalarda kolostomi/ileostomi açılması gerekebilmektedir. Non-obstrüktif, non-perfore, lokal olarak ileri olmayan kolon kanseri hastalarda, daha önce geniş karın cerrahisi geçirmemiş olanlarda, açık kolostomi yerine laparoskopik destekli kolostominin tercih edildiği görülmektedir. Deneyimli ellerde, uygun şekilde seçilmiş hastalarda, laparoskopik cerrahi ile açık cerrahiye benzer onkolojik sonuçlar, benzer perioperatif morbidite ve mortalite, ve daha hızlı iyileşme elde edilebilir (71).

Kolon kanseri için robotik cerrahinin güvenli bir şekilde uygulandığı bildirilmiştir; ancak, bu yaklaşımı doğrudan laparoskopik veya açık kolon cerrahisi ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Kolon kanseri için cerrahi (laparoskopik rezeksiyon da dahil olmak üzere), yaşa dayalı olarak basitçe reddedilmemelidir. Kapsamlı bir geriatrik değerlendirme, yaşlı yetişkin hastalar için uygun, bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturmada faydalı olabilir (72) (73).

Kolon kanserlerinin çoğu poliplerden (adenomlar) kaynaklanır. İyi huylu adenomlar, aynı zamanda şiddetli displazi veya karsinoma in situ içerebilir. Rezeksiyon kenarlarında kanser olmaması koşuluyla sadece endoskopik çıkarma (polipektomi) ile etkili bir şekilde yönetilebilir. Endoskopik rezeksiyon, polipten kaynaklanan seçilmiş düşük riskli erken evre kolon kanserleri için radikal cerrahiye alternatif bir seçenektir. Fakat kötü diferansiye histoloji, LVI / PNI varlığı veya rezeksiyon kenarındaki kanser veya submukozal invazyon derinliği ≥ 1 mm ise radikal cerrahi düşünülmelidir (74) (75).

Evre 2 KRK'de tümörü pT4 veya iki veya daha fazla diğer yüksek risk özelliğe (cerrahi örnekte 12'den az pozitif lenf nodu, perinöral veya lenfovasküler invazyon, kötü diferansiye veya diferansiye olmayan histoloji, intestinal tıkanıklık, tümör perforasyonu) sahip hastalar için adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Evre 3 de hem lokal hem de uzak

metastaz riski yüksektir. Cerrahiden sonra rutin adjuvan kemoterapi uygulanır. Diğer bir yandan yeni tanı alan kolon kanserlerin %20-25'i tanı anında metastatik (evre 4) haldedir (senkron metastaz) (68). En yaygın uzak metastatik bölgeler karaciğer, akciğerler, lenf nodları ve peritonumdur. Metastatik kolon kanserinde hasta özelliklerine göre karaciğer ya da akciğer metastazı izlenen uygun hastalarda metastazın cerrahi yolla çıkarılmasının faydalı olduğu gösterilmiştir (76) (77). Metastatik kolon kanserinde cerrahi; sağ kalıma katkısı, kanama ve obstrüksiyon semptomlarını azaltmada etkinliği gösterildiğinden sistemik tedavinin yanında ek bir seçenek bir haline gelmiştir.

Erken evre rektum tümörlü hastaların tedavisinde küratif tedavinin köşe taşı cerrahidir. Küratif rezeksiyonun temel amacı; histolojik olarak negatif cerrahi sınırlar elde ederek kanserin geniş bir şekilde çıkarılmasıdır. Bu amaçla transabdominal prosedürlerle (aşağı anterior rezeksiyon [AAR] veya abdominoperineal rezeksiyon [APR]) lokal lenf nodlarının rezeksiyonunu içeren total mezorektal eksizyonu (TME) uygulanmaktadır (78).

Rektum kanserinde kesin neoadjuvan tedavi endikasyonu olan hasta grubu; klinik olarak T3 veya T4 tümöre sahip olan hastalardır. T3/T4 rektum kanserli hastalarda cerrahi öncesi neoadjuvan kemoradyoterapi veya kısa dönem radyoterapi önerilmektedir (79). Diğer bir yandan T1 veya T2 tümörü olup lenf nodu pozitifliği saptananlar, görüntülemelerle tespit edilmiş mezorektal fasya invazyonu olanlar, distal rektumda bulunup sfinkter koruyucu cerrahiye uygun olan hastalarda neoadjuvan KRT uygulanabilmektedir.

2.6.2 Medikal Tedavi

Bir kısım evre II hastaları dahil olmak üzere III-IV kolorektal kanser hastalarında medikal ve cerrahi tedavi beraber yürütülmektedir. Günümüzde halen en sık kullanılan medikal tedavi kemoterapi olmakla beraber immünoterapi ve hedefe yönelik ilaçların kullanımı giderek artmaktadır.

KRK'de rekürrensın sebebi çoğunlukla mikrometastazlardan kaynaklanmaktadır. Bu sebepten dolayı mikrometastazların yok edilmesi amacıyla adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Evre 3 (nod pozitif) kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin etkinliği açıkça gösterilmiş ve standart bir yaklaşım haline gelmiştir, ancak evre 2 hastalıkta adjuvan kemoterapinin yeri hala tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir (80).

Evre	Patoloji	Öneri seçenekleri
Evre 2	T3N0M0 (yüksek risk faktörü yok)	a) Hastanın izlenmesi b) Kapesitabin veya 5-FU/Lökoverin tedavi verilmesi
Evre 2	T3N0M0 (yüksek risk faktörü varsa*) veya T4N0M0	a) Kapesitabin veya 5-FU/Lökoverin tedavi verilmesi b) FOLFOX veya CAPOX verilmesi c) İzlem
Evre 3	T1-3, N1 (düşük riskli evre 3)	a) CAPOX (önerilen) b) FOLFOX (önerilen) c) Kapesitabin / 5-FU
Evre 3	T4, N1-2 Herhangi bir T, N2	a) CAPOX (önerilen) b) FOLFOX (önerilen) c) Kapesitabin / 5-FU

Tablo 2: NCNN kılavuzunun adjuvan tedavi önerisi

*Rekürrens için yüksek risk faktörleri; iyi diferansiye olmayan/diferansiye olmayan histoloji; lenfatik/vasküler invazyon; bağırsak tıkanıklığı; cerrahide <12 lenf nodu incelenmesi; perinöral invazyon (PNI); lokalize perforasyon; yakın, belirsiz, pozitif cerrahi sınırlar; veya yüksek düzeyde tümör tomurcuklanması.

National Comprehensive Cancer Network (NCNN) 'ün güncel yaklaşımına göre evre 2-3 KRK'lerde rekürrens riski yüksek saptanırsa adjuvan KT olarak CAPOX (3 ay)(Tablo 3.2) veya FOLFOX (3-6 ay)(Tablo 3.1) rejimleri önerilmektedir.

Evre II kolon kanserinde adjuvan kemoterapiyle ilgili kanıtlar, evre III hastalıktaki kadar sağlam değildir. Bu nedenle, evre II hastalıklarda tedaviyi kişiselleştirmek önemlidir. Karar, komorbid hastalıklar, tedaviden beklenen fayda, tedaviyle ilişkili morbidite, hastanın yaşı ve beklenen yaşam süresi, yüksek risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu ve hasta tercihinine dayanmalıdır. Düşük riskli evre II KRK'de tedavisiz takip makul bir seçenek olarak düşünülebilir. Bu grupta ki hastalara kemoterapi uygulanacaksa 5-FU/LV veya kapesitabin, oksaliplatinli rejimden daha çok tercih edilmelidir. Yüksek riskli evre II kolon kanserinde

tercihen okzaliplatin içeren rejimler seçilmelidir. İleri yaş ve ek hastalığı olan yüksek riskli evre II hastalar, tedavisiz takip edilebilirler (81).

Evre III hastalarda, evre II'ye göre farkı adjuvant tedavinin standart yaklaşım olmasıdır. MOSAIC çalışmasına göre CAPOX veya FOLFOX, evre III kolon kanseri olan hastalarda 5-FU/leukovorin'a üstündür (82) (5). MOSAIC çalışmasında yapılan 81.9 aylık takip sonrasında FOLFOX alan evre II-III hastaların, sadece 5-FU/LV alan gruba göre 5-yıllık hastalüksiz sağkalım oranı daha yüksektir (%73'e karşı %67, HR 0.80). Diğer taraftan Kapesitabin, evre III kolon kanseri olan hastalarda intravenöz 5-FU ve leukovorin ile eşdeğer gibi görünmektedir (83).

IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy), akademik bir işbirliğidir ve kolorektal kanserde adjuvant tedavi süresinin 6 aydan 3 aya kısaltılıp kısaltılmayacağını prospektif bir şekilde verileri analiz ederek ortaya koymayı amaçlamaktadır. Yayımlanan sonuçlara göre T1-3, N1 (düşük risk evre 3) patolojisi olan kolon kanserinde hastalüksiz sağkalım 3 aylık CAPOX, 6 aylık CAPOX'a göre benzer sonuçlara sahiptir. 3 aylık CAPOX, 6 aylık CAPOX'a göre benzer genel sağkalıma sahiptir (%82.1'e karşı %81.2; HR, 0.96) ve önemli ölçüde daha az toksisiteye sahiptir. Bu sonuçlar, evre III kolon kanseri olan çoğu hastada adjuvan CAPOX'un 6 ay yerine 3 ay kullanımını desteklemektedir. Fakat FOLFOX rejiminde 3 aylık tedavinin 6 aylık tedaviye göre benzer hastalüksiz sağkalım oranına sahip olduğu kanıtlanamamıştır. T4, N1-2 veya Herhangi T, N2 (yüksek riskli evre III) olarak sınıflandırılanlarda, FOLFOX'un 3 ay süreyle kullanımı, hastalüksiz sağkalım açısından 6 ay kullanımına göre daha aşağıdır; ancak CAPOX'un 3 ay ve 6 ay süreleri arasındaki etkinlik farkı henüz kanıtlanmamıştır (84).

Sonuç olarak yayımlanan son kılavuzlarda evre III hastalıkta ilk tercih CAPOX yada FOLFOX rejimidir. Oksaliplatin alamayacaksa 5-FU/LV yada kapesitabin tercih edilmelidir (Tablo 2).

Evre IV hastalıkta metastaz varlığı söz konusudur. Bu hastaların tedavisi kombinasyon halinde bir çok tedavi modalitesi içerir; cerrahi, kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi. Öncelikle tercih primer tümörün çıkarılması ve eğer mümkünse metastazektomidir, ve bu yaklaşım sağ kalımı artıran bir cerrahi tekniktir (2). Tedavinin temel amacı, semptomları yönetmek, kanserin yayılmasını kontrol etmek ve yaşamı uzatmaktır.

Sistemik kemoterapi genellikle evre 4 kolon kanserinin tedavisinde ana bir unsurdur; 5-fluorouracil (5-FU), oksaliptatin ve irinotekan yaygın kullanılmaktadır. Hedefe yönelik terapiler genellikle kanser büyümesi ve ilerlemesine dahil olan belirli molekülleri hedeflemek üzere tasarlanmıştır. Bevasizumab, setuksimab veya panitumumab gibi monoklonal antikorlar belirli kanser hücrelerindeki yolları hedeflemek için kemoterapi ile birleştirilebilir. İleri kolon kanseri olan bazı hastalar, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanımaya ve saldırmasına yardımcı olan immünoterapi ilaçlarından faydalanabilir. Pembrolizumab ve nivolumab, belirli durumlarda kullanılan immünoterapi örnekleridir.

2.8 Sistemik Tedavi Sonrası Takip

NCCN kılavuzlarına göre takipte eğer evre I hasta ise cerrahiden 1 yıl sonra kolonoskopi tekrarı önerilmektedir. Evre I hastada ileri adenom (Yüksek derecede displazi ve / veya invaziv kanser bulunan, boyu 1 cm veya daha büyük adenomlar, villöz histoloji olanlar) mevcutsa kolonoskopi yılda 1 tekrarlanmalıdır. İleri adenom değilse ilk kolonoskopi tekrarından sonra 2. kontrol 3 yıl sonra, diğer kontroller ise 5 yılda bir önerilmektedir.

Evre II-III hastalarda ise; İlk 2 yıl her 3-6 ayda bir fizik muayene ve doktor kontrolü önerilirken sonraki 3 yılda 6 ayda bir önerilmektedir. İlk 5 yılın ilk 2 yılı 3-6 ayda bir CEA kontrolü, sonra 6 ayda bir kontrolü önerilmekte. Toraks/Abdominal/Pelvik BT ise ilk 5 yıl her 6-12 ayda bir tekrar çekilmesi önerilmektedir. Eğer hasta cerrahi öncesi kolonoskopi olmamış ise cerrahiden 1 yıl sonra kolonoskopi önerilmektedir. Eğer hastanın primer tümörü obstrüksiyon ile prezente olmuşsa cerrahiden sonra kolonoskopi tekrarı 3-6 ay sonra önerilmektedir. PET-BT takipte rutinler içerisinde değildir.

Evre IV hastalarda; CEA, fizik muayene ve kolonoskopi kontrolü evre II-III hastalarla benzerdir. Evre IV hastalarda takibinin ilk 2 yılında Toraks/Abdominal/Pelvik BT her 3-6 ayda bir tekrar çekilmesi önerilmekte iken sonraki 3 yıl 6-12 ayda önerilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Hasta seçimi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı / Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nden gerekli izin ve onaylar alındı. Bilgi işlem sistemi ve Medikal Onkoloji bilim dalında kayıtlı takip dosyaları üzerinden veriler tarandı. 1 Temmuz 2013 ile 30 Eylül 2022 tarihleri arasında; evre II-III kolon ve rektum kanseri tanısı almış ve adjuvan tedavisinde oksaliplatin almış 75 hastanın demografik verileri elde edildi. Çalışmaya 18 yaş ve üstü hastalar, adjuvan FOLFOX veya CAPOX kemoterapisi uygulanan ve tanı aşamasında ve sürecinde 6. ve 18. aylarda bilgisayarlı tomografi ve labaratuvar verileri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri olarak; splenektomi öyküsü olanlar, siroz öyküsü olanlar, aktif viral hepatit, non-sirotik portal hipertansiyon ve hematolojik hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak taranarak elde edildi. Hasta yaşı, cinsiyeti, vücut yüzey alanı, komorbiditeleri ile ilk tanı tarihi, tümör boyutu, tümörün lokalizasyonu, çıkarılan lenf nodu sayısı, tutulan lenf nodu sayısı, cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, histolojik grade'i, histolojik alt tipi, adjuvan kemoterapi rejimi, aldığı toplam oksaliplatin dozu, hemogram parametreleri (lökosit, nötrofil, hemoglobin ve trombosit sayısı), AST (Aspartat Transaminaz) ve ALT (Alanin Transaminaz) kayıt altına alındı (Tablo 4.1).

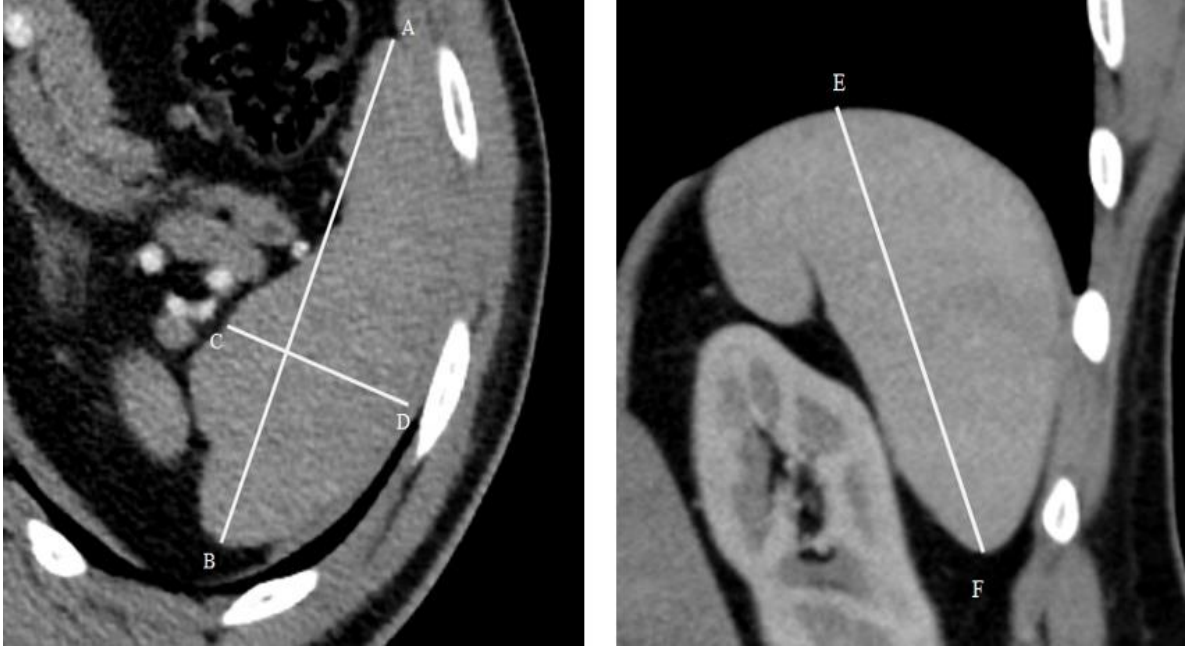
Yüksek karaciğer enzimleri, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin normal üst sınırın üzerinde (AST için 34 U/L ve ALT için 49 U/L) olması olarak tanımlandı. Trombositopeni için eşik nokta $<150 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, nötropeni için $1,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, lökopeni için $4,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ve anemi için 10 g/dL olarak belirlendi.

2.2 Dalak Volüm Ölçümü

Hastaların BT verileri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nin radyolojik görüntüleme sistemi (Synapse ®) üzerinden elde edildi. BT görüntüleri hastaların klinik bilgilerine sahip olmayan bir radyologlar tarafından incelendi. Dalak hacmi, Prassopoulos ve arkadaşları tarafından tanımlanan formül ile hesaplandı (85).

$$\text{Dalak hacmi} = 30 + 0.58 (W \times L \times T) \text{ cm}^3$$

W dalak hilumunda maksimum genişlik, T hilumda maksimum kalınlık ve L ise maksimum kaudokraniyal uzunluğu ifade etmekte. Ölçümler BT incelemeleri üzerinden gerçekleştirildi. Kemoterapi sonrası başlangıç durumuna göre dalak hacmindeki %30'luk artış splenomegali olarak kabul edildi. Bu eşik değeri, önceki çalışmalara göre belirlenmiştir (86) (87) (88).



Şekil 4: Dalak hacmi ölçümleri, aksiyal ve koronal bilgisayarlı tomografi görüntülerinde gerçekleştirildi: Genişlik (A-B), kalınlık (C-D) ve uzunluk (E-F).

2.3 Kemoterapi rejimleri

Hastalarımızın tamamı oksaliplatin içeren kemoterapi rejimini adjuvan olarak almıştır. CAPOX ve FOLFOX tedavisini ise 3-6 ay olarak verilmiştir. FOLFOX tedavisi; Lökoverin (400 mg/m²) ve oksaliplatin (85 mg/m²) intravenöz olarak uygulandı, ardından fluorourasil (5-FU) 400 mg/m² intravenöz bolus ve 5-FU 2400 mg/m² 46 saatlik intravenöz infüzyonu gerçekleştirildi. Kapesitabin ve oksaliplatin (CAPOX) tedavisi: Oksaliplatin (130 mg/m²) 1. günde intravenöz olarak uygulandı ve kapesitabin (günde iki kez 1000 mg/m²) 1. gün ile -14. gün arasında oral olarak verildi.

Siklus süresi : 14 gün.

İlaç	Doz ve kullanım şekli	Uygulama	Verilme zamanı
Oksaliplatin	85 mg/m ² IV	%5 Dekstroz 500cc'de dilue edilerek 2 saat IV inf.	1. Gün
Lökoverin	400 mg/m ² IV	%5 Dekstroz 250cc'de dilue edilerek 2 saat IV inf.	1. Gün
Fluorourasil (FU)	400 mg/m ² IV bolus	Yavaş IV puşe.	1. Gün
FU	2400 mg/m ² IV	46 saat yavaş iv inf.	1. Gün

Tablo 3.1: FOLFOX kemoterapi rejimi

Siklus süresi: 21 gün.

İlaç	Doz ve kullanım şekli	Uygulama	Verilme zamanı
Oksaliplatin	130 mg/m ² IV	%5 Dekstroz 500cc'de dilue edilerek 2 saat IV inf.	1. Gün
Kapesitabin	850 mg/m ² veya 1000 mg/m ² oral**	Günde 2 defa oral (toplam doz 1700 – 2000 mg/m ² /gün)	1 – 14. Günler arası

Tablo 3.2: CAPOX kemoterapi rejimi

** Optimal Kapesitabin dozu üzerine bir konsensus yoktur. Amerikalı hastalara genellikle TREE-2'ye göre günde iki kez 850 mg/m² capecitabine başlanırken, Asyalı ve Avrupalı

hastalara daha sık olarak TREE-1'e göre günde iki kez 1000 mg/m² kapasitabine başlanmaktadır (89).

2.4 Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç hastalıklar Anabilim Dalı / Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nden 26.04.2023 tarihli Etik Kurul Karar No:2023/109 onaylı olup retrospektif çalışma olması nedeniyle ek bütçe talebinde bulunulmamıştır

2.5 İstatiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmadaki nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Varyans homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir. İki bağımsız grubun ortalama karşılaştırmasında bağımsız gruplarda t testi (student t test), iki bağımsız grubun ortanca karşılaştırmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplar arasında ilgili değişkenlerin oran karşılaştırmalarında ise Pearson ki kare ve Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasında ki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak 0,05 alınmış olup, hesaplamalarda IBM SPSS (Version 26.0.Armonk, NY IBM Corp.) paket programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın 33'ü (%44) kadın 42'si (56) erkek olup ortalama tanı yaşı $58 \pm 8,3$ olarak bulundu. Hastaların ortalama vücut yüzey alanı $1,81 \pm 0,15$ m² olarak hesaplandı. Primer tümör yerleşim yerine göre bakıldığında hastaların 23'ünde (%30,7) sağ kolon, 52'sinde (69,3) sol kolon yerleşimli olduğu görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri

	Toplam (n =75)
Demografik özellikler	
Yaş, medyan [min-max]	58 [35-73]
Cinsiyet (erkek/kadın)	42/33
Vücut yüzey alanı, medyan [min-max], m ²	1,8 [1,5-2,19]
Primer tümör bölgesi, Sayı (%)	
Sağ kolon	23 (30,7%)
Sol kolon	52 (69,3%)
Evre, Sayı (%)	
II	16 (21,3%)
III	59 (78,7%)
T evresi, Sayı (%)	
II	4 (5,3%)
III	60 (80%)
IV	11 (14,7%)
N evresi, Sayı (%)	
Nx	14 (18,7%)
N0	17 (22,7%)
N1	34 (45,3%)
N2	10 (13,3%)
Grade	
I	6 (8,0%)
II	8 (10,7%)
III	54 (72,0%)
IV	7 (9,3%)
Lenfovasküler invazyon	
Yok	32 (42,7%)
Var	43 (57,3%)
Perinöral invazyon	
Yok	48 (64,0%)
Var	27 (36,0%)

Primer tümör patolojisi değerlendirildiğinde 4 hastada (%5,3) T2, 60 hastada (%80) T3 ve 11 hastada (%14,7) T4 olduğu görüldü. Patolojilerin lenf nodu analizinde hastaların 14'ünde (%18,7) Nx, 17'sinde (%22,7) N0, 34'ünde (%45,3) N1 ve 10'unda (%13,3) N2 olarak raporlanmıştır. Hastalarımızın 16'sı (%21,3) evre 2, 59'u (%78,7) evre 3'tür. Lenfovasküler invazyonu olan hasta sayısı 43 (%57,3), perinöral invazyonu olan hasta sayısı 27 (%36) olarak bulundu. Hastaların 6'inde (%8) Grade I, 8'inde (%10,7) Grade II, 54'ünde (%72) Grade III ve 7'sinde (%9,3) Grade IV tümör görüldü (Tablo 4.1).

32 hastada (%42,7) hipertansiyon (HT), 21 hastada (%28) diyabetes mellitus (DM) saptanır iken 5 hastada (%6,7) koroner arter hastalığı (KAH) saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	Toplam
Komorbiditeler, Sayı (%)	
Hipertansiyon	32 (42,7)
Diyabetes mellitus	21 (28,0)
Koroner arter hastalığı	5 (6,7)
Başlangıç laboratuvar verileri, median [min-max]	
Platelet sayısı, 10 ³ /μL	273 [101-644]
Lökosit sayısı, 10 ³ /μL	8,72 [3,4-16,5]
Nötrofil sayısı, 10 ³ /μL	5,37 [1,77-14,7]
Hemoglobin sayısı, g/dL	12,03 [7,88-17,4]
AST, (U/L)	17 [7-117]
ALT, (U/L)	15 [6-81]
Adjuvan kemoterapi rejimi, Sayı (%)	
CAPOX	38 (50,7)
FOLFOX	37 (49,3)
Oksaliplatin doz azaltımı, Sayı (%)	
Yok	46 (61,3)
Var	29 (38,7)
Oksaliplatin toplam dozu, ortalama [min-max], mg	1390 [200-2100]

AST, Aspartat transaminaz; ALT: Alanin Transaminaz; CAPOX: Kapesitabin ve oksaliplatin; FOLFOX: 5-FU, Folinik asit ve oksaliplatin.

Tanı aşamasında başlangıç labaratuvar verilerinde medyan değerleri; platelet sayısında $273 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ (min-max; 101-644), lökosit sayısında (WBC) $8,72 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ (min-max: 3,4-16,5), hemoglobinde (Hgb) 12,03 g/dL (min-max: 7,88-17,4), AST (Aspartat transaminaz) 17 U/L (min-max: 7-117) ve ALT (Alanin transaminaz) 15 U/L (min-max: 6-81) olarak hesaplandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.3: Demografik veriler ve splenomegali

Değişkenler	Splenomegali	Non-splenomegali	<i>p</i>
Demografik özellikler, Ort ± Std / (%)			
Yaş, ortalama	58,7 ± 9	57,4 ± 7,2	0,260
Cinsiyet			
Kadın	18 (41,9%)	15 (46,9%)	0,665
Erkek	25 (58,1%)	17 (53,1%)	
Vücut yüzey alanı, m ²	1,82 ± 0,14	1,81 ± 0,15	0,766
Primer tümör bölgesi, Sayı (%)			
Sağ kolon	17 (35%)	6 (22,2%)	0,301
Sol kolon	31 (65%)	21 (77,8)	

p : Splenomegali grubu ile non-splenomegali grup arasındaki farkları gösterir. *p* <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızın verilerine göre splenomegali olan ve olmayan grupları arasında tümörün yerleşim yeri, vücut yüzey alanı, cinsiyet ve yaş bakımından anlamlı farklar bulunmamıştır (*p*=0,301; *p*=0,766; *p*=0,665; *p*=0,260)(Tablo 4.3).

Verilerimize göre tümör grade'i, LVI, PNI, hastalık evresi, Tümör T veya Tümör N'si ile splenomegali arasında ilişkisi bulunamamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Histopatolojik veriler ve splenomegali

Değişkenler	Splenomegali	Non-splenomegali	<i>p</i>
Evre, Sayı (%)			
II	10 (23,3%)	6 (18,8%)	0,638
III	33 (76,7%)	26 (81,3%)	
T evresi, Sayı (%)			
II	4 (9,3%)	0 (0%)	0,383
III	34 (79%)	26 (81,2%)	
IV	5 (11,7 %)	6 (18,8%)	
N evresi, Sayı (%)			
Nx	8 (16,7%)	6 (22,2%)	0,594
N0	9 (18,8%)	8 (29,6%)	
N1	24 (50%)	10 (37,0%)	
N2	7 (14,5%)	3 (11,2%)	
Grade, Sayı (%)			
I	2 (4,7%)	4 (12,5%)	0,217
II	5 (11,6%)	3 (9,4%)	
III	34 (79,1%)	20 (62,5%)	
IV	2 (4,7%)	5 (15,6%)	
Lenfovasküler invazyon, Sayı (%)			
Yok	16 (37,2%)	16 (50%)	0,346
Var	27 (62,8%)	16 (50%)	
Perinöral invazyon, Sayı (%)			
Yok	27 (62,8%)	21 (65,6%)	0,800
Var	16 (37,2%)	11 (34,4%)	

p : Splenomegali grubu ile non-splenomegali grup arasındaki farkları gösterir. *p* <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda yaptığımız karşılaştırmaya göre komorbid durumlar ve laboratuvar verilerinin splenomegali ile ilişkinin olmadığı görülmüştür (Tablo 4.5). Korelasyon testinde splenomegali olan ile trombositopeni arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,221$; $p = 0,050$). Diğer hemogram parametreleri olan lökosit, nötrofil ve hemoglobin değerleri ile splenomegali arasında korelasyon görülmemiştir ($p = 0,142$; $p = 0,383$; $p = 0,241$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.5: Hastaların klinik özellikleri ve splenomegali

Değişkenler	Splenomegali	Non-splenomegali	<i>p</i>
Komorbiditeler, Sayı (%)			
Hipertansiyon	18 (56,2%)	14 (43,8%)	0,870
Diyabetes mellitus	13 (61,9%)	8 (38,1%)	0,618
Koroner arter hastalığı	3 (60 %)	2 (40 %)	0,766
Başlangıç labaratuvar verileri, median [min-max]			
Platelet sayısı, 10 ³ /μL	296 [101-644]	266 [146-559]	0,127
Lökosit sayısı, 10 ³ /μL	9,1 [3,4-16,5]	8,35 [5,39-16,2]	0,732
Hemoglobin sayısı, g/dL	12,03 [7,96-17,4]	12 [7,88-16,7]	0,876
AST, (U/L)	17 [7-51]	17 [10-117]	0,719
ALT, (U/L)	15 [6-54]	15 [6-81]	0,855
Adjuvan kemoterapi rejimi, Sayı (%)			
CAPOX	20 (46,5%)	18 (56,2%)	0,404
FOLFOX	23 (53,5%)	14 (43,8%)	
Oksaliplatin doz azaltımı, Sayı (%)			
Yok	28 (65,1%)	18 (56,2%)	0,435
Var	15 (34,9%)	14 (43,8%)	
Oksaliplatin toplam dozu, ortalama [min-max], mg	1441 [200-2100]	1321 [560-2000]	0,151

AST, Aspartat transaminaz; ALT: Alanin Transaminaz; CAPOX: Kapesitabin ve oksaliplatin; FOLFOX: 5-FU, Folinik asit ve oksaliplatin.

Tablo 4.6: Korelasyon analizi

	Toplam Oksaliplatin dozu	WBC ⁶	HGB ⁶	NEU ⁶	PLT ⁶
Splenomegali	<i>r</i> ^a 0,225	-0,171	-0,102	-0,137	-0,221
	<i>p</i> ^a 0,05	0,142	0,383	0,241	0,05

r^a: Korelasyon katsayısı. *P*^a: parametreler arasında ilişki derecesi. WBC⁶: takip sürecindeki 6. ayda lökosit sayısı, HGB⁶: takip sürecindeki 6. ayda hemoglobin değeri, NEU⁶: takip sürecindeki 6. ayda nötrofil sayısı ve PLT⁶; tanı aşamasından sonraki 6. ayda platelet sayısı.

Adjuvan kemoterapi olarak CAPOX rejimi kullanılan 38 hasta (%50,7), FOLFOX rejimi kullanılan 37 hasta (%49,3) mevcuttur. Splenomegalisi olan 43 hastanın 20'si (%46,5) CAPOX, 23 hasta (%53,5) FOLFOX tedavisi almıştır. CAPOX tedavisi alanlarda splenomegali gelişme oranı ile FOLFOX alanların splenomegali oluşma oranı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (*p*=0,404). Oksaliplatin toplam dozunun ortalaması tüm hastalarda 1390mg, splenomegali grubunda 1441mg, splenomegali olmayan grupta ise 1321mg olarak hesaplandı. Splenomegali grubu ile NS grubu arasında oksaliplatin toplam

dozu arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p= 0,151$)(Tablo 4.5). Yapılan korelasyon testinde oksaliplatin dozu ile splenomegali arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($r= 0,225$; $p=0,050$)(Tablo 4.6). Hastalarımızdan 29’unda (%38,7) takiplerinde oksaliplatin doz azaltımı yapılmıştır. Splenomegali gelişme oranı doz azaltılan ile azaltılmayanlar arasında benzerdir ($p=0,435$).

Tablo 4.7: Kemoterapi rejimi ile doz azaltımı ilişkisi

	CAPOX	FOLFOX	<i>p</i>
Doz azaltımı			
Yok	29 (76,3%)	17 (45,9%)	0,007
Var	9 (23,7%)	20 (54,1)	
Oksaliplatin toplam dozu, ortalama [min-max], mg	1300 [600-2080]	1484 [200-2100]	

$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. CAPOX: Kapesitabin ve oksaliplatin; FOLFOX: 5-FU, Folinik asit ve oksaliplatin.

Kemoterapi rejim türü ile adjuvan tedavi sürecinde doz azaltımı olan ve olmayanlar arasında ki ilişki incelendiğinde; FOLFOX tedavisi alanların doz azaltım oranı CAPOX alanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p= 0,007$).

4. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) güncel verilerine göre erkekte ve kadında en sık üçüncü kanser tipidir. KRK prognozunda ve tedavisinde en önemli belirteçlerden bir tanesi evredir (66). Erken evrede 5 yıllık sağkalım oranı %90'a kadar ulaşabilmektedir (67). Çünkü erken evrede cerrahi yeterli olabilmektedir. Evre 2 – 3 KRK olan hastalarda ise adjuvan kemoterapi, cerrahi sonrası kullanılmaktadır. KRK'de adjuvan kemoterapi modalitelerinde oksaliplatin kullanılmaktadır (2).

Oksaliplatin, platin bazlı kemoterapötik bir ajandır. Platin bazlı kemoterapiler yüksek etkinliği nedeniyle kanser tedavisinde kilit role sahiptirler. Fakat bu yüksek etkinlikle beraber ciddi yan etkilere sahiptirler. En sık yan etkileri; bulantı, kusma, miyelosupresyon (anemi, lökopeni, trombositopeni, nötopeni) karaciğer fonksiyon testlerinin yüksekliği, periferik nöropatidir. Diğer bir yandan az sayıda çalışma oksaliplatin'e bağlı dalak volümünde artma (splenomegali) rapor etmiştir. Oksaliplatin karaciğerde endotelial hücre hasarı ile sinusoidal hücrelerin stabilitesinin bozar ve perisinusoidal fibrozis gelişmesine yol açar (88). Splenik volümdeki artış oksaliplatinin oluşturduğu hepatik sinusoidal hasarı ile koreledir ve artmış splenik volümün sinusoidal obstrüksiyon için prediktif olduğu bulunmuştur (88) (90). Dalak, retikuloendotelial sistemin en büyük organıdır. Kan dolaşımında olan yaşlı hücreleri parçalamakla görevlidir. Herhangi bir sebepten dolayı splenomegali geliştiğinde dalak sekestrasyonu oluşur ve trombosit yıkımı arttığından dolayı trombositopeni gelişebilir (91). Oksaliplatin alan hastalarda miyelosupresyon trombositopeninin bir diğer sebebi olabilir. Bu iki durum günlük pratikte hastaların oksaliplatin alırken doz azaltımının bir nedeni olabilir (92). Çalışmamızda; Evre 2-3 KRK hastalarının oksaliplatin bazlı adjuvan kemoterapileri sırasında dalak hacim artışının trombositopeni oluşmasında katkısını araştırmak istedik. Biz bu çalışmamızda oksaliplatin bazlı kemoterapi alan hastalarda splenomegali sıklığı ve bunun klinik, laboratuvar verileriyle ve alınan kemoterapi rejimi ile ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Literatür verileri incelediğinde ilk olarak Rubbia-Brandt ve arkadaşlarının metastatik kolorektal kanserli hastalarda oksaliplatin bazlı kemoterapi ile sinusoidal hasar arasında güçlü bir ilişkiyi bildirdikten sonra splenik büyümenin bu tür tedavi ile gelişebileceği kabul edilmiştir (93). Bu çalışma, kolorektal kanserli hastalarda oksaliplatin bazlı kemoterapi sırasında splenik boyut değişikliklerini 3-D volümetri ile ölçme, trombosit sayısı değişikliği ve dalak boyutu değişikliklerinin klinik önemini ele alan ilk çalışmadır. Bizde çalışmamızda

hastaların tanı aşamasında ve sonrasında ki 6. ve 18. ay takibinde hemogram, biyokimyasal ve bilgisayarlı tomografi verilerini retrospektif inceledik. Çalışmamızda Prassopoulos ve arkadaşlarının 1997’de yayımladığı ve genellikle radyoloji rehberlerine referans alınan çalışmasına göre splenik volüm formülü kullanıldı. Takibinde %30 ve üzerinde dalak volüm artışı olan hastaları splenomegali geliştirmiş olarak değerlendirdik (85) (86) (87).

Çalışmamızda oksaliplatin bazlı kemoterapi verildikten sonra ki takibinin 6. ayında splenomegali gelişen hastaların oranı %57,3’dür. Takuma Iwai ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada bu oran %75’dir (94). Bir diğer çalışmada Michael J. Overman ve arkadaşları bu oranı %86 olarak bulmuştur (95). Örneklem açısından daha büyük olan bir çalışmada Tülay Eren ve arkadaşları bu oranı %50 olarak saptamıştır (92). Farklı çalışmalar arasında ki splenomegali insidansını karşılaştırmak zordur. Çünkü çalışmalarda dalak volümünün farklı metotlarla ölçülmesi ve splenomegali tanımı çalışmadan çalışmaya değişebilmektedir. Bizim çalışmamızda ki splenomegali gelişme oranı diğer çalışmalarla benzer şekilde sonuçlanmıştır. Literatür ile uyumlu şekilde splenomegali geliştiren hastaların oksaliplatin toplam dozu ortalaması istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmasa da daha yüksektir. (1441 - 1321; p = 0,151)(Tablo 4.5). Yapılan korelasyon testinde oksaliplatin dozu ile splenomegali arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (r= 0,225; p=0,050)(Tablo 4.6). Bu sonuç oksaliplatin bazlı kemoterapi rejimlerinde adjuvan tedavi sırasında oluşan sitopenilerde splenomegalinin katkısının ihmal edilmemesi gerektiğini gösterebilir. Jolanta Zok ve arkadaşlarının evre 3 kolon kanserlerinin adjuvan tedavisinde oksaliplatinin göreceli doz yoğunluğunun (GDY) erken rekürrensi üzerindeki etkisini görmek için yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında GDY’u azaldıkça erken rekürrensin arttığı gözlenmiştir (96). GDY, kemoterapi bağlamında kullanılan bir terimdir. GDY, bir hastanın alması gereken kemoterapinin planlanmış veya standart dozuna göre aldığı miktarı gösteren bir ölçüdür ve genellikle yüzde olarak ifade edilir. Oksaliplatin doz redüksiyonu, trombositopeni ve lökopeni gibi sebeplerle klinik pratikte sık yapılmaktadır. Redüksiyon yapılmadan önce hastanın dalak hacminin durumu değerlendirilebilir ve böylece doz redüksiyonu yapılmaması gündeme gelebilir.

İki hipotez, oksaliplatin tarafından indüklenen trombositopeninin nedenini açıklamak için öne sürülmüştür. İlk hipotez, kemoterapi sırasında kemik iliğinin baskılanmasına bağlı trombositopeni miyelosupresyona sekonder trombositopeni olup sıklıkla hafif-orta şiddettedir ve genellikle sonraki kemoterapi siklusundan önce düzelirler. İkinci hipotez immün ilişkili reaksiyon, sinüzoidal hasar ve splenomegali ile beraber trombositlerin splenik sekestrasyonu ile ilgili trombositopenidir (95). Her iki mekanizma da trombositopenin

gelişme nedeni olabilir (95) (97). Genel olarak bilinmektedir ki, miyelosupresyon akut bir seyir izler ve ilacın uygulanmasından sonraki 7 ila 10 gün içinde ortaya çıkmaktadır (98). İmmün ilişkili reaksiyon trombosit sayısında keskin bir düşme ile karakterizedir ve sıklıkla hipersensitivite reaksiyonu ile birlikte. Çalışmamızda laboratuvar testleri her kemoterapi öncesinde ve sonrasında 6. ve 18. aylarda yapılmıştır. Kemoterapi siklusları bittikten 10-14 gün sonra laboratuvar testleri istendiğinde akut miyelosupresyon etkinin ortadan kalktığı gözlemlenmektedir. Çalışmamızda 6. ayda trombositopenik hasta oranı %49,3 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %62,1'inde splenomegali görülmüştür. İstatiksel olarak splenomegali ve non-splenomegali grupları arasında 6. ayda trombosit sayıları arasında anlamlı fark olmamasına karşın korelasyon testinde splenomegali olan ile trombosit sayısı arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,221$; $p = 0,050$). Ruoyu ve arkadaşları splenomegali gelişen hastalarda daha şiddetli trombositopeni oluştuğunu ve bu trombositopeninin daha uzun sürdüğünü ve daha sık oksaliplatin doz redüksiyonuna yol açtığını belirtmişlerdir. Eun-Joo Jung ve arkadaşlarının yaptığı 50 hastayı kapsayan çalışmada trombositopenik hastalarda splenomegali oranı %80 olarak raporlanmıştır (99). Alissar El Chediak ve arkadaşlarının oksaliplatin toksisitenin prediktörü olarak splenomegaliyi inceledikleri çalışmalarında 50 hastanın %74'ü splenomegali geliştirmiştir (90). Yakın dönemde yayımlanan 130 hastalık bir çalışmada bu oran 57.7 olarak saptanmıştır (88). Literatüre göre çalışmamızda trombositopenik hastalarda nispeten daha az splenomegali görülme oranının sebebi bahsedilen çalışmalarda ki hasta sayısının nisbeten az olmasından kaynaklanabilir.

Rekürrens nedenlerinden bir tanesi yeterli doz adjuvan tedavi alamamaktır (96). Adjuvan oksaliplatin tedavisinin doz azaltma sebeplerinden birisi sitopenidir. Oksaliplatin bu sitopenik etkiyi splenomegali oluşturarak yapabilir (95). Çalışmamızda adjuvan olarak CAPOX ve FOLFOX tedavisi alan hastalarda splenomegali gelişme oranını inceledik. Hastalarımızın %50,7'lik kısmı CAPOX almış, diğer 49,3'lük kısmı FOLFOX tedavisi almış. CAPOX alan hastaların 20 tanesinde (%52,6), FOLFOX alanlarda ise 23 tanesinde (%63,2) splenomegali oluşmuştur. Splenomegali gelişme oranı açısından iki kemoterapi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0,404$). Literatüre baktığımızda bir çalışmada Kadriye Bir Yücel ve arkadaşları splenomegali gelişme oranını CAPOX kolunda %66,4 , FOLFOX kolunda ise %36,8 olarak raporlamıştır. Bu çalışmada artmış splenik volümü olan hastalarda kümülatif oksaliplatin dozunun da anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu belirtilmektedir. Literatürde CAPOX ile FOLFOX güvenilirlik ve etkinlik ile ilgili

verilere bakıldığında genellikle trombositopeni, anemi, lökopeni, hipersensivite reaksiyonları ve nöropati gibi yan etkiler üzerinde durulmaktadır. Oksaliplatine bağlı bu yan etkilerin kümülatif doz artışı ile ilgili yan etkiler olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde oksaliplatine bağlı splenomegali de oksaliplatin dozu ile ilişkili olabilir (86). Splenomegali açısından bu iki rejimi karşılaştıran çalışma sayısı yeterli değildir. Bilindiği üzere evre 2-3 KRK'lerde CAPOX ve FOLFOX, güvenilirlik ve etkinlik konusunda büyük oranda benzerdir (100). Biz sonuçlarımıza göre dalak volüm artışının üzerinde kemoterapi rejimlerinin benzer olduğunu düşünmekteyiz. Bu durum CAPOX ve FOLFOX tedavisi alan hastalarda sitopeni geliştiğinde splenomegalinin ön tanılar içerisinde olmasını gerektirebilir.

Çalışmamızda adjuvan tedavi sırasında doz azaltılmayan gruptaki splenomegali (%60,9) oranı, doz azaltılanlara (%51,7) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmamıştır. ($p=0,435$). Verilerimize göre FOLFOX rejimi alanlarda CAPOX alanlara göre kemoterapi doz azaltma oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,007$). Doz azaltmanın FOLFOX grubunda daha fazla olması splenomegali görülme sıklığının düşük olmasının bir sebebi olabilir ve verilerimizi destekler niteliktedir. 2016 yılında yayımlanan Kanada'da yapılan iki merkezli retrospektif bir çalışmada CAPOX alan hastalara kıyasla, FOLFOX alan hastaların tedaviyi 1 döngü uzunluğundan fazla gecikme yaşama olasılığı iki kat daha fazlaydı ($p=0,03855$). Doz kısıtlayıcı toksisite, FOLFOX alan hastalarda daha sık görüldü (101). Evre 2-3 Kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi rejiminin doz azaltması üzerine etkisini inceleyen veriler kısıtlıdır. Aaron Sha ve arkadaşları tarafından yapılan 306 hastanın dahil edildiği bir çalışmada CAPOX rejiminde doz kısıtlayıcı yan etkilerinin daha fazla olduğunu bildirmektedir (102). Çalışmamızda oksaliplatin tedavisinin sürecinde doz kısıtlama FOLFOX kolunda daha fazla görülme nedeni çalışmamızda ki doz azaltımı yapılan hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir veya ortalama kümülatif oksaliplatin dozunun (1300mg – 1484mg) daha fazla olması ile ilişkili olabilir (Tablo 4.7).

Çalışmamızda trombositopeni adjuvan tedavinin 0, 6 ve 18. ayında alınan kan sonuçlarına göre değerlendirildi. Çalışmamıza göre adjuvan tedavi bitimi olan 6. ayda trombositopenik hasta %49,3'dür. Bunların %51,3'ü FOLFOX alan hastalar, %48,7'si CAPOX alan hastalardır. Kapesitabin ve 5-FU'in trombositopeni üzerine minimal etkisi yüzünden hastalarımızda görülen trombositopeninin asıl oksaliplatine bağlı geliştiğini söyleyebiliriz. FOLFOX alanların %51,3'ü trombositopenik iken, CAPOX alanların %47,3'ü trombositopeniktir. CAPOX ve FOLFOX alanlar arasında trombositopeni açısından anlamlı fark görülmemektedir ($p=0,9629$). Literatüre bakıldığında 8 tane randomize kontrollü

çalışmanın dahil edildiği meta-analizde trombositopeni CAPOX kolunda FOLFOX kolundan daha fazla olduğu rapor edilmiştir (OR=1.86, 1.31–2.65, p=.0005) (100). Michel Ducreux ve arkadaşlarının çok merkezli bir çalışmalarında CAPOX, FOLFOX'a göre daha fazla el-ayak sendromuna (%20'ye karşı %13; p=0,088) doğru bir eğilim ile ilişkiliydi, ancak önemli ölçüde daha az trombositopeni vardı (103). Bu konu hakkında literatürde net bir konsensüs bulunmamakla beraber bizim verilerimizde trombositopeni sıklığı iki kemoterapi rejiminde de benzer görülmüştür. Aynı zamanda adjuvan tedavi süresince oksaliplatin dozu azaltılan ve azaltılmayanlar arasında 6. Ayda trombosit sayıları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (ort. 159,3 – 172,8 ; p= 0,875). Hastanın yaşı, oksaliplatin doz intensitesi, kemoterapi uygulama sıklığı bu trombositopeni görülme olasılığını değiştirebilir (5) (8) (96).

Trombositopeni, febril nötropeni, renal yetmezlik, enfeksiyon, el-ayak sendromu vb. durumlar kemoterapi uygulanırken kemoterapi ilişkili doz azaltıcı yan etkilerdendir (104). Splenomegaliye bağlı splenik sekestrasyon sonucu trombositopeni geliştiği bilinmektedir (91). Verilerimizde 6. ayda splenomegalisi olanlarda toplam oksaliplatin dozu ortalaması splenomegali olmayanlara göre yüksek bulundu (1441 mg – 1321 mg, p= 0,151)(Tablo 4.5). Bizim bulgularımız literatürdeki veriler ile uyumlu bulundu. 144 hasta üzerinde rektoseptif olarak değerlendirilen bir çalışmada daha yüksek oksaliplatin dozu, splenomegali ile ilişkili saptanmış (p= 0,001) (86). Angitapalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışma 40 hasta içermekte ve FOLFOX ile 5-FU/LV tedavilerini alan hastalarda splenomegali gelişme oranını karşılaştırmakta; çalışmamıza benzer şekilde toplam oksaliplatin dozu arttıkça splenomegali sıklığı anlamlı olarak arttığı görülmüştür (97).

Mevcut çalışmanın birkaç sınırlılığı bulunmaktadır. İlk olarak retrospektif bir çalışmadır. İkinci olarak, yalnızca tek bir kurumdan az sayıda hastayı içermiştir. Bununla birlikte 3D volümetrik teknikle dalak volümünün doğru ölçülmesi ve güvenilir sonuç elde edilmesi çalışmanın güçlü yönünü göstermektedir.

Karaciğerde metastaz varlığında metastaza bağlı karaciğer büyümesi portal basıncı ve splenik volümü artırabilir. Bu nedenle karaciğer metastazı olan hastalarda oksaliplatine bağlı splenik volüm artışını değerlendirmek mümkün değildir. Bizim çalışmamızda bütün hastaların non-metastatik olması nedeniyle splenik volümdeki artışın sadece oksaliplatine bağlı geliştiğini söyleyebilmek bu çalışmanın güçlü yönlerinden biridir. Bulgularımızı doğrulamak için daha geniş bir kohort çalışmasına ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ

Çalışmamızda literatürde bulunan verilerle benzer şekilde splenomegali oluşan hastalarda oksaliplatin toplam dozunun ortalaması daha yüksektir. Çalışmamızın 6. ay takip aşamasında, 43 hasta splenomegali geliştirdi ve tüm hastalarınız içinde bu oranın %57,3 olduğu görüldü. Bu sonuç, benzer çalışmalarla uyumlu bir bulgu olarak ortaya çıkmaktadır. Splenomegalisi olan hastalarda trombositopeni oranı splenomegali olmayan grupta göre daha fazladır (%53,4 - %43,7). Ayrıca CAPOX tedavisi alanlarda FOLFOX alanlara göre daha fazla splenomegali saptanır iken trombositopeni açısından bu iki rejim benzer bulundu. Artmış oranda oksaliplatin doz redüksiyonu, FOLFOX tedavi rejimi ile ilişkili saptanmıştır. Splenomegali gelişen hasta oranı ve trombosit sayısı açısından doz redüksiyonu yapılan grupta yapılmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemekle beraber doz redüksiyonu yapılan grupta daha az splenomegali ve az trombositopeni görülmüştür.

Oksaliplatin dozunun yüksekliği splenomegali riski ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz. Splenomegali, trombositopeniye yol açarak; oksaliplatin doz azaltımını artırmaktadır. Bu durum oksaliplatin'in miyelosupresyon etkisiyle karışabileceğinden hastaların yeterli doz alamamasına yol açabilir. Sonuç olarak oksaliplatin kaynaklı dalak büyümesinin, oksaliplatin tedavisi sonrası trombositopeninin potansiyel bir etiyojisi olarak akılda tutulması gerekir. Daha kapsamlı çalışmaların sonuçları elde edildiğinde, bu sonuçların tedavi kararlarında değerli bir rehberlik sağlayacağına inanıyoruz.

6. KAYNAKÇA

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. 209-249, *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, Cilt 71.
2. Colon cancer, version 4.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Arain, M. A., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., ... & Gurski, L. A. 2023.
3. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. 683 - 691, 2017, Cilt 66.
4. AJCC 8th edition: colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*. Weiser, M. R. 2018.
5. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. André T, Boni C, Navarro M. 3109-16, *J Clin Oncol*, 2009, Cilt 27.
6. Oxaliplatin-Based Regimen is Superior to Cisplatin-Based Regimen in Tumour Remission as First-line Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis. Zhang F, Zhang Y, Jia Z. 1923-9, *J Cancer*, Cilt 10.
7. Reversibility of chemotherapy-related liver injury. Vigano L, De Rosa G, Toso C. 84-91, *J Hepatol*, 2017, Cilt 67.
8. Oxaliplatin related thrombocytopenia. Jardim DL, Rodrigues CA, Novis YAS. 1937-42., *Ann Oncol*, 2012, Cilt 23.
9. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. 16-27, *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2016, Cilt 25.
10. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. 79, *Nat Genet*, 1997, Cilt 17.
11. Adjuvant portal liver infusion with 5-fluorouracil and mitomycin in colorectal cancer. Weber W, Laffer U, Metzger U. 1839, *Anticancer Res*, 1993, Cilt 13.
12. Risk factors for colorectal polyps and cancer. Sninsky, J. A., Shore, B. M., Lupu, G. V., & Crockett, S. D. 195 - 213, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 2022, Cilt 32.

13. Increased Risk of Colorectal Cancer Among Family Members of All Ages, Regardless of Age of Index Case at Diagnosis. Samadder NJ, Smith KR, Hanson H, et al. 2305, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, Cilt 13.
14. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. 371, *Annu Rev Med*, 1995, Cilt 46.
15. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. 69, *N Engl J Med*, 2000, Cilt 342.
16. Screening for colorectal cancer. . DM., Eddy. 373, *Ann Intern Med*, 1990, Cilt 113.
17. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Krist AH, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. 1965, *JAMA*, 2021, Cilt 325.
18. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. 1228, *N Engl J Med*, Cilt 323.
19. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. 48-54, *Gastrointest. Endosc.*, 2002, Cilt 56.
20. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. 757, *Ann Intern Med*, 2012, Cilt 156.
21. Diabetes mellitus increases risk for colorectal adenomas in younger patients. Vu HT, Ufere N, Yan Y, Wang JS, Early DS, Elwing JE. 6946-52, *World J Gastroenterol*, 2014, Cilt 20.
22. High blood glucose levels are associated with higher risk of colon cancer in men: a cohort study. . Vulcan A, Manjer J, Ohlsson B. 842, *BMC Cancer*, 2017, Cilt 17.
23. Colorectal cancer. . Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, et al. 15065, *Nat Rev Dis Primers*, 2015, Cilt 1.
24. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, Bagnardi V, Bosetti C, Peveri G, Santucci C, Specchia C, van den Brandt P, Gallus S, Lugo A. 1940-49, *Am J Gastroenterol*, 2020, Cilt 115.
25. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response metaanalysis of published studies. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. 1958, *Ann Oncol*, 2011, Cilt 22.

26. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. 92 - 104, *Gastroenterology*, 2017, Cilt 152.
27. Associations of cholecystectomy with the risk of colorectal cancer: a Mendelian randomization study. Chen L, Fan Z, Sun X, Qiu W, Mu W, Chai K, Cao Y, Wang G, Lv G. 840-847, *Chin Med J (Engl)*., 2023, Cilt 136.
28. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. Gillissen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. 1760-70, *J Natl Cancer Inst.*, 2010, Cilt 102.
29. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. 758, *Lancet Oncol.*, 2018, Cilt 19.
30. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. 2140, *Am J Transplant.*, 2007, Cilt 7.
31. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, Duysburgh I, Stevenaert A, Tabarin A, Delwaide J, Schaison G, Belaïche J, Beckers A. 3223, *J Clin Endocrinol Metab.*, 1995, Cilt 80.
32. Hallmarks of cancer: the next generation. Hanahan D, Weinberg RA. 646-74., *Cell.*, 2011, Cilt Mar 4;144(5):.
33. Colorectal cancer: Genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. . Testa, U., Pelosi, E. ve Castelli, G. 31, *Med. Sci.*, 2018, Cilt 6.
34. Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements. Malki, A., ve diğerleri. 130, *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Cilt 22.
35. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. Nguyen, H.T. ve Duong, H.Q. 9-18, *Oncol. Lett.*, 2018, Cilt 16.
36. Genetic alterations during colorectal-tumor development. . Vogelstein, B., ve diğerleri. 525–532, *N. Engl. J. Med.*, 1988, Cilt 319.
37. Global burden of colorectal cancer: Emerging trends, risk factors and prevention strategies. . Keum, N. ve Giovannucci, E. 713-732, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019, Cilt 16.

38. Volumetric growth rates of small colorectal polyps: Longitudinal investigation of natural history using CT colonography. . Pickhardt, P.J., ve diğerleri. 711, *Lancet Oncol.*, 2013, Cilt 14.
39. Natural history of untreated colonic polyps. . Stryker, S.J., ve diğerleri. 1009-1013, *Gastroenterology.*, 1987, Cilt 93.
40. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. Hossain, M.S., ve diğerleri. 1732, *Cancers.*, 2022, Cilt 14.
41. NIH. Advances in Colorectal Cancer Research: Stages of Colorectal Cancer.
42. The genetic basis of colorectal cancer: Insights into critical pathways of tumorigenesis. Chung., Daniel C. 854-65, *Gastroenterology.*, 2000, Cilt 119.
43. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. . Lynch John P, Hoops Timothy C. 775-810, *Hematol Oncol Clin N Am.*, 2002, Cilt 16.
44. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. . Markowitz SD, Bertagnolli MM. 2449–2460, *The New England Journal of Medicine.* , 2009, Cilt 361.
45. The KRAS oncogene : past, present and future. O, Kranenburg. 81-82, *Biochim Biophys Acta.*, 2005, Cilt 1756.
46. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. Caputo F, Santini C, Bardasi C, Cerma K, Casadei-Gardini A, Spallanzani A, Andrikou K, Cascinu S, Gelsomino F. 5369, *Int J Mol Sci.*, 2019, Cilt Oct 28;20(21).
47. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. Baker SJ, Fearon ER, NigroJM, et al. 217-221, *Science.*, 1989, Cilt 244.
48. Colorectal cancer : genetics of development and metastasis. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, et al. 185-192, *J Gastroenterol.*, 2006, Cilt 41.
49. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late evence in colorectal tumorigenesis. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al. 7717-7772, *Cancer Res.*, 1990, Cilt 50.
50. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, Hawk NN, Dixon WT, Kitajima HD, Kang J, Small WC, Oshinski J, Votaw JR. 67-73, *Clin Colorectal Cancer.*, 2015, Cilt 15.

51. Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? Moiel D, Thompson J. 30, Perm J., 2011, Cilt 15.
52. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. 575, South Med J., 1991, Cilt 84.
53. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. 1866, Cancer, 1986, Cilt 57.
54. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. 399, Br J, 2005, Cilt 93.
55. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. Goodman D, Irvin TT. 1327, Br J Surg., 1993, Cilt 80.
56. Relationship between patterns of bleeding and Hemocult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. Macrae FA, St John DJ. 291, Gastroenterology., 1981, Cilt 82.
57. Fecal occult blood test screening for colorectal cancer. . Bond, J. H. 11-21, Gastrointestinal Endoscopy Clinics,, 2002, Cilt 12.
58. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Force, U.S. Preventive Services Task. 627, Ann Intern Med., 2008, Cilt 149.
59. Carcinoembryonic antigen: clinical application. VLW., Go. Cancer, 1976, Cilt 37.
60. 18F-FDG PET-CT in evaluation of postoperative colorectal cancer patients with rising CEA level. Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, et al. 789-793, Nucl Med Commun, 2011, Cilt 32.
61. ESMO: Clinical practice guidelines on early colon cancer – Diagnosis, treatment and follow-up. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, Arnold D. 64-72, Ann Oncol., 2013, Cilt 24.
62. Optimal Imaging Strategies for Rectal Cancer Staging and Ongoing Management. . Svetlana Balyasnikova, and Gina Brown. 32, Curr Treat Options Oncol. , 2016, Cilt 17.
63. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. . Goldstein NS, Turner JR. 2228-38, Cancer, 2000, Cilt 88(10).
64. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al. 843-55, Mod Pathol, 2007, Cilt 20(8).

65. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a metaanalysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. MC Nickel, S Bipat, J Stoker. 674-684, *Radiology*, 2010, Cilt 257.
66. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. 979-94, *Archives of pathology & laboratory medicine.*, 2000, Cilt 124.
67. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. U.S. Department of Health and Human Services, 2020.
68. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. Biller LH, Schrag D. 669-685, *JAMA.*, 2021, Cilt 325.
69. Early stage colon cancer. HJ., Freeman. 8648-73, *World J Gastroenterol.*, 2013, Cilt 19.
70. Surgery for colon cancer. Hohenberger W, Reingruber B, Merkel S. 45-52, *Scand J Surg.*, 2003, Cilt 92.
71. Laparoscopic surgery for T4 colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Klaver CEL, Kappen TM, Borstlap WAA, Bemelman WA, Tanis PJ. 4902-4912, *Surg Endosc.*, 2017, Cilt 31.
72. Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a matched case-control study in 178 patients. Chautard J, Alves A, Zalinski S, Bretagnol F, Valleur P, Panis Y. 255, *J Am Coll Surg.*, 2008, Cilt 206.
73. Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. Frasson M, Braga M, Vignali A, Zuliani W, Di Carlo V. 296, *Dis Colon Rectum.* 2008;51(3):296. , 2008, Cilt 51.
74. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Shaukat A, Kaltenbach T, Dornitz JA, Robertson DJ, Anderson JC, Cruise M, Burke CA, Gupta S, Lieberman D, Syngal S, Rex DK. 1916, *Gastroenterology.*, 2020, Cilt 159.
75. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, Thorsen AJ, Weiser MR, Chang GJ, Lightner AL, Feingold DL, Paquette IM. 148, *Dis Colon Rectum.*, 2022, Cilt 65.
76. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. 1635, *J Clin Oncol.*, 2008, Cilt 26.
77. The myth of pulmonary metastasectomy. Macbeth F, Fallowfield L. 499, *Br J Cancer.*, 2020, Cilt 123.

78. Management of Rectal Cancer. N., Wilkinson. 615-628, Surg Clin North Am., 2020, Cilt 100.
79. NCCN Guidelines Version 6.2023 Rektal Cancer. al., Al B. Benson et. 2023.
80. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. 5-16, Acta Oncol., Cilt 54.
81. Erken Evre Kolon Kanserinde Adjuvan Tedavi. B., Karaca. 65-68, Kolorektal Kanserler, Cilt 1.
82. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. 2343-2351, N Engl J Med., 2004, Cilt 350.
83. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. 2696-2704, N Engl J Med, 2005, Cilt 352.
84. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. André T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, Grothey A, Niedzwiecki D, Saunders M, Labianca R, Yamanaka T, Boukovinas I, Vernerey D, Meyers J, Harkin A, Torri V, Oki E, Georgoulas V, Taieb J, Shields A, Shi Q. 1620-1629, Lancet Oncol., 2020, Cilt 21.
85. Determination of normal splenic volume on computed tomography in relation to age, gender and body habitus. Prassopoulos, P., Daskalogiannaki, M., Raissaki, M. et al. 246-248, Eur Radiol, 1997, Cilt 7.
86. Splenomegaly during oxaliplatin-based chemotherapy: impact on blood parameters and anti-neoplastic treatment. . Ji R, Huang G, Xu J, Yu X, Zhou A, Du C. 1880-1888, Transl Cancer Res., 2022, Cilt Jul 11.
87. Spleen Volume as a Predictive Biomarker for Thrombocytopenia and Liver Dysfunction After Oxaliplatin-based Chemotherapy. Miyata T, Takamura H, Kin R, Nishiki H, Hashimoto A, Fujii Y, Miura S, Fujita J, Kaida D, Tomita Y, Nakamura N, Fujita H, Kinami S, Ueda N, Kosaka T. 3361-3370, Anticancer Res. 2020, 2020, Cilt Jun;40(6).
88. Oxaliplatin-induced changes in splenic volume and liver fibrosis indices: retrospective analyses of colon cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. Bir Yücel K, Kilic ACK, Sütçüoğlu O, Yazıcı O, Kilic K, Savaş G, Uner A, Günel N, Özet A, Özdemir N. 1-9, J Chemother., 2023, Cilt Aug 14.
89. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. Hochster HS, Hart LL,

- Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. 3523-3529, *J Clin Oncol.*, 2008, Cilt 26.
90. Increase in spleen volume as a predictor of oxaliplatin toxicity. El Chediak A, Haydar AA, Hakim A, Massih SA, Hilal L, Mukherji D, Temraz S, Shamseddine A. 653-657, *Ther Clin Risk Manag.*, 2018, Cilt 14.
91. Thrombocytopenia: an update. Smock, K. J., & Perkins, S. L. 269-278, *International journal of laboratory hematology.*, 2014, Cilt 36.
92. Splenomegaly in Colon Cancer During Adjuvant Oxaliplatin-based Chemotherapy. Eren T, Pasaoglu L. *Cureus.*, 2020, Cilt 12.
93. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. 460-6, *Ann Oncol.*, 2004, Cilt 15.
94. Oxaliplatin-induced increase in splenic volume; irreversible change after adjuvant FOLFOX. Iwai, T., Yamada, T., Koizumi, M., Shinji, S., Yokoyama, Y., Takahashi, G., ... & Uchida, E. 947-953., *Journal of Surgical Oncology.*, 2017, Cilt 116(7).
95. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. Overman, M. J., Maru, D. M., Charnsangavej, C., Loyer, E. M., Wang, H., Pathak, P., ... & Kopetz, S. 2549-2555, *J Clin Oncol.*, 2010, Cilt 28.
96. Impact of relative dose intensity of oxaliplatin in adjuvant therapy among stage III colon cancer patients on early recurrence: a retrospective cohort study. Žok, J., Bieńkowski, M., Radecka, B., Korniluk, J., Adamowicz, K., & Duchnowska, R. 1-10, *BMC cancer.*, 2021, Cilt 21.
97. Adjuvant FOLFOX chemotherapy and splenomegaly in patients with stages II-III colorectal cancer. Angitapalli R, Litwin AM, Kumar PR, Nasser E, Lombardo J, Mashtare T, Wilding GE, Fakih MG. 363-368, *Oncology*, 2009, Cilt 76.
98. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice.* Chabner BA, Longo DL. 370-370, Lippincott Williams & Wilkins., 2011, Cilt 5.
99. Splenomegaly during oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal carcinoma. . Jung, E. J., Ryu, C. G., Kim, G., Kim, S. R., Park, H. S., Kim, Y. J., & Hwang, D. Y. 3357-3362., *Anticancer research.*, 2012, Cilt 32(8).

100. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. Guo Y, Xiong BH, Zhang T, Cheng Y, Ma L. 94-104, *Cancer Invest.*, 2016, Cilt 34.
101. Retrospective analysis of the effect of CAPOX and mFOLFOX6 dose intensity on survival in colorectal patients in the adjuvant setting. Mamo A, Easaw J, Ibnshamsah F, Baig A, Rho YS, Kavan T, Batist G, Kavan P. 171-177, *Curr Oncol.*, 2016, Cilt Jun;23(3):.
102. Utilization of capecitabine plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin in the adjuvant treatment of stage IIB and stage III colon cancer: A multi-centre, retrospective, chart review study. Sha A, Abadi S, Gill S. 501-506, *J Oncol Pharm Pract.*, 2018, Cilt Oct;24(7):.
103. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, Adenis A, Faroux R, Rebischung C, Bergougnoux L, Kockler L, Douillard JY ve Centers., GI Group of the French Anti-Cancer. 682-690, *Int J Cancer.*, 2011, Cilt Feb 1;128(3).
104. Mitigating acute chemotherapy-associated adverse events in patients with cancer. Kuderer NM, Desai A, Lustberg MB, Lyman GH. 681-697, *Nat Rev Clin Oncol.*, 2022, Cilt 19.
105. Splenomegaly in colon cancer during adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy. Eren, T., & Pasaoglu, L. 3, *Cureus*, 2020, Cilt 12.

7. EKLER

7.1 Etik Kurul Onayına Ait Belge

: 05.04.2023-103009



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Sayı : E-35700536-108.99-103009
Konu : Etik Kurul - Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

05.04.2023

İLGİLİ MAKAMA

İlgi : Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK'ün, 04.04.2023 tarihli dilekçesi.

Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK'ün ilgi dilekçesi gereğince, "Evre 2-3 Kolorektal Kanserli Hastalarda Oksaliptatin Tedavisine Bağlı Splenomegali Görülme Sıklığı, Klinik ve Laboratuvar Parametreleri İle İlişkisi" isimli çalışmayı Hastanemizde uygulama istemi Etik Kurul onayı ile beraber başvurması halinde Başhekimliğimizce uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize arz ve rica ederim.

Prof.Dr. Alpaslan MAYADAĞLI
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSC419DUZC Pin Kodu :28182 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSC419DUZC&eS=103009>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih /
İstanbul Bilgi için: Ayşe Gül ERCAN
Telefon No:0212 453 17 00 - 7949 Faks No:0212 453 18 79 Unvan: Yazı İşleri Memuru
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialemhastanesi.com

