TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METASTATİK GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLİ HASTALARDA, TANI SIRASINDA HEMOGLOBİN, SERUM ALBUMİN DÜZEYİ, SEDİMANTASYON, C-REAKTİF PROTEİN, CEA, CA19-9 VE SERUM LİPİD PROFİLİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE SİSTEMİK KEMOTERAPİYE YANITLA İLİŞKİLERİ

Dr. Ali AYTAÇ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK

Ankara
Kasım 2012

KABUL VE ONAY

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Metastatik Gastrointestinal Sistem Kanserli Hastalarda, Tanı Sırasında Hemoglobin, Serum Albumin Düzeyi, Sedimantasyon, C-Reaktif Protein, CEA, CA 19-9 ve Serum Lipid Profilinin Prognostik Önemi ve Sistemik Kemoterapiye Yanıtla İlişkileri" başlıklı, Dr.Ali Aytaç'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 25 /12 / 2012

Prof.Dr.Nahide KONUK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Ahmet DEMİRKAZIK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr.Ramazan İDİLMAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım, saygıdeğer hocalarım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nahide KONUK başta olmak üzere, bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK' a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, istatiksel değerlendirmelerin yapılması ve yorumlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Beyza Doğanay Erdoğan'a teşekkür ederim.

Son olarak, hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez çalışmam sırasında da beni destekleyen, sevgi ve güç veren eşime, varlığı hayatıma sonsuz bir anlam katan biricik kızıma ve aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Ali AYTAÇ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL VE ONAY ii
ÖNSÖZ iii
İÇİNDEKİLER iv
KISALTMALAR vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
ÇİZELGE DİZİNİ viii
TABLOLAR DİZİNİ ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. ÖZOFAGUS KANSERİ 7
2.1.1. Epidemiyoloji ve Patoloji 7
2.1.2. Etiyoloji 7
2.2. MİDE KANSERİ 9
2.2.1. Epidemiyoloji ve Patoloji 9
2.2.2. Etiyoloji 12
2.3. KOLOREKTAL KANSER 13
2.3.1. Epidemiyoloji ve Patoloji 13
2.3.2. Etiyoloji 15
2.4. PANKREAS KANSERİ 19
2.4.1. Epidemiyoloji ve Patoloji 19
2.4.2. Etiyoloji 21
2.5. HEPATOSELÜLER VE KOLANJİYOSELÜLER KARSİNOM 21
2.5.1. Epidemiyoloji ve Patoloji 21
2.5.2. Etiyoloji 23
2.6. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ 23
2.6.1. Karsinoembriyojenik Antijen (CEA) 26
2.6.2. Karbohidrat Antijen 19-9 (CA 19-9) 28
2.7. AKUT FAZ PROTEİNLERİ 30
2.7.1 C-Reaktif Protein 31

2.7.2. Eritrosit Sedimantasyon Hızı 33
3. HASTALAR VE YÖNTEM 34
3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA METODU 34
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 48
ÖZET 54
SUMMARY 57
KAYNAKLAR 60

KISALTMALAR

Hb **:** Hemoglobin

TK **:**Total kolesterol

HDL **:** High Density Lipoprotein

LDL **:** Low Density Lipoprotein,

VLDL **:** Very Low Density Lipoprotein

CEA **:** Karsino embriyonik antijen

CA 19-9 **:** Karbonhidrat antijen 19-9

CRP **:** C - Reaktif protein

ESR **:** Eritrosit Sedimantasyon Hızı

ECOG **:** Eastern Cooperative Oncology Group

PS **:** Performance Status

5-FU **:** 5-Fluorourasil

DCF **:** Dosetaksel, Cisplatin, Fluorourasil

FOLFOX **:** Folinik asit,5- Fluorourasil, Oxaliplatin

XELOX **:** Capecitabine, Oksaliplatin

FOLFIRI **:** Folinik asit,5- Fluorourasil, İrinotekan

FUFA **:** Folinik asit,5- Fluorourasil

XELODA **:** Capecitabine

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Yaşa göre standardize edilmiş bölgelere göre DSÖ kanser insidansları, ... 3

Şekil 2. 1998 yılında Türkiye'de ölüm sebepleri 5

Şekil 3. Metastazlı grupta gastrointestinal kanserli hastaların dağılımı 37

Şekil 4. Metastazı olmayan grupta gastrointestinal kanserli hastaların dağılımı 37

Şekil 5. Metastaz Bölgeleri 38

Şekil 6. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda bazal CRP düzeylerinin karşılaştırılması 42

Şekil 7. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda bazal CEA düzeylerinin karşılaştırılması 42

Şekil 8. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda bazal CA 19-9 düzeylerinin karşılaştırılması 43

Şekil 9. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda kemoterapi sonrası CRP düzeylerinin karşılaştırılması 44

Şekil 10. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda kemoterapi sonrası CEA düzeylerinin karşılaştırılması 45

Şekil 11. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda kemoterapi sonrası CA 19-9 düzeylerinin karşılaştırılması 45

ÇİZELGE DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 1. Özofagus Kanserinin Evrelendirmesi ve Beş Yıllık Yaşam Oranları.....8

Çizelge 2. Mide Kanserinin patolojik TNM Sınıflaması.....11

Çizelge 3. Mide Kanseri Evrelendirmesi ve Beş Yıllık Yaşam Oranları 11

Çizelge 4. Kolorektal Kanserin patolojik TNM Sınıflaması.....14

Çizelge 5. Kolorektal Kanserin Evrelendirmesi ve Beş Yıllık Yaşam Oranları.....15

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Kanser türleri ve bölgelere göre erkek ve kadında en sık kanserlerin ölüme göre sıralanması 4

Tablo 2. Türkiye'de erkeklerde en sık görülen kanser türünün tüm kanserler içinde göreceli sıklığı 6

Tablo 3. Türkiye'de çeşitli kaynaklara göre kadınlarda en sık görülen beş kanser türünün tüm kanserler içindeki göreceli sıklığı 6

Tablo 4. Özofagus kanserinde prognostik faktörler 9

Tablo 5. Mide kanserinde prognostik faktörler 13

Tablo 6. Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler 18

Tablo 7. Pankreatik karsinom için TNM evrelemesi 20

Tablo 8. Panreas kanserinde prognostik faktörler 21

Tablo 9. Yıllara göre tümör belirteçlerinin keşfi 25

Tablo 10. Tümör belirteçlerinin sınıflandırılması 26

Tablo 11. Pankreas kanseri tanısında CEA 28

Tablo 12. Malign ve benign plevral tümörlerin tanısında tümör belirteçlerinin sensitivitesi ve spesifitesi 29

Tablo 13. Tümör belirteçlerinin ortalama plevral sıvıdaki seviyeleri 30

Tablo 14. Akut Faz Cevabında Düzeyleri Değişen Proteinler 31

Tablo 15. Araştırma ve kontrol grubunda bakılan parametreler 35

Tablo 16. Metastazlı ve metastazı olmayan grubun yaş-cinsiyet dağılımları 36

Tablo 17. Metastazlı ve metastazı olmayan grubun bazal ECOG PS dağılımları 38

Tablo 18. Metastazlı ve metastazı olmayan grupta bazal parametrelerin karşılaştırılması-1 39

Tablo 19. Metastazlı ve metastazı olmayan grupta bazal parametrelerin karşılaştırılması-2 40

Tablo 20. Bazal ve kemoterapi sonrası ECOG PS karşılaştırılması 40

Tablo 21. Metastazlı grupta kemotarapi öncesi ve kemotarapi sonrası parametrelerin karşılaştırılması 41

Tablo 22. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan metastazlı hastaların bazal parametrelerinin karşılaştırılması-1 41

Tablo 23. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan metastazlı hastaların bazal parametrelerinin karşılaştırılması-2 43

Tablo 24. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan metastazlı hastaların kemoterapi sonrası parametrelerinin karşılaştırılması-1 44

Tablo 25. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan metastazlı hastaların kemoterapi sonrası parametrelerinin karşılaştırılması-2 46

Tablo 26. Kemoterapi protokolerine göre TK/HDL oranının değişimi 47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, günümüzdeki en önemli sağlık sorunlarından biri olup dünyadaki ölüm nedenlerinin %13'ünü oluşturmaktadır (1). Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda ortalama yaşam süresinin uzaması, buna karşılık sağlıksız yaşam tarzı, beslenme sorunları, kimyasallara maruziyetin ve sigara kullanımının artması gibi çeşitli etkenlerle kanser görülme sıklığı da artmaktadır (1,2). 2020 yılında tüm dünyada kanser olgularının %50 oranında artarak, 15 milyona ulaşması beklenmektedir. Ancak, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan kanser raporunda; tüm kanser olgularının üçte birinin sigaranın azaltılması, sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesi, diyetin düzenlenmesi ve enfeksiyonların engellenmesi ile önlenebileceği, diğer üçte birinin ise tedavi edilebilir türden kanserler olduğu ileri sürülmüştür (1,2).

Ülkemizde, en sık görülenler akciğer, meme ve prostat kanserleridir. Kansere bağlı ölüm nedenlerinin ilk üç sırasını ise akciğer, mide ve kolorektal kanserler almaktadır (3,4). Son yıllarda, gastrointestinal kanserler arasında görülme sıklığı bakımından birinci sırada kolon ve rektum adenokarsinomaları yer alırken, mide adenokarsinomaları üçüncü sırada gelmektedir.

Mide kanserlerinin büyük çoğunluğuna ileri evrelerde tanı konulabilirken, kolorektal kanserlerin tanısı daha erken aşamada mümkün olmaktadır. Mide kanserlerinde beş yıllık global yaşam şansı kolon ve rektum kanserlerine nazaran çok daha düşüktür (2). Gastrointestinal kanserlerle ilgili kaynaklar incelendiğinde; gelişim mekanizmalarında ortak risk faktörleri içerdiği halde çok farklı biyolojik davranış özellikleri ve prognoz gösteren kolon kanserlerinde daha çok genetik faktörlerin, buna karşılık mide kanserlerinde ise daha çok antioksidan sistemler ve oksidatif hasarın çalışıldığı dikkati çekmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kolorektal karsinomalı hastalarda preoperatif yüksek CEA ve düşük albümin seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğu (8), yüksek CEA, CA19-9, serum kolesterol seviyelerinin ve akut faz

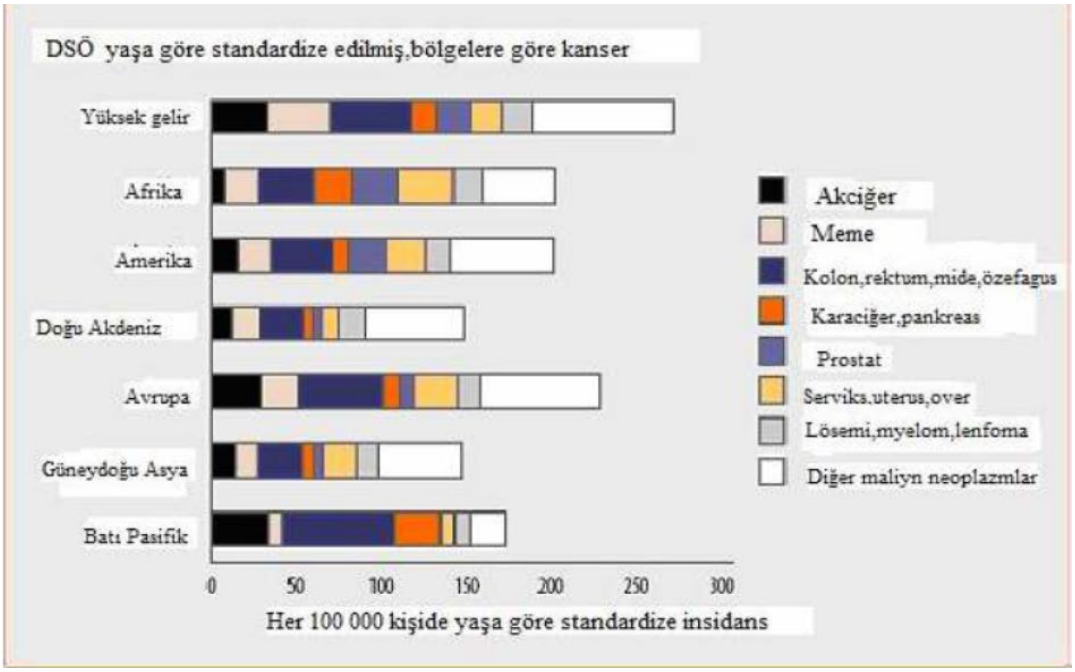
reaktanlarının mide, kolorektal ve pankreas karsinomalı hastalarda ileri evre ve uzak metastazla ilişkili olduğu saptanmıştır (9-12, 99). Meme ve akciğer kanserlerinde bu parametrelerin, hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtla ilişkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu araştırmanın gastrointestinal kanserli hastalarda yapılmasının nedenlerinden birisi de sık görülmeleri, öldürücü olmaları ve yeni prognoz göstergelerine ihtiyaç olmasıdır.

Bu çalışmada, "metastatik gastrointestinal sistem kanserli hastalarda" tanı anında ve takiplerinde hemoglobin (Hb), serum albümin, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), karsinoembriyonik antijen (CEA), karbohidrat antijen 19-9 (CA 19-9) ve serum lipid profiline bakılarak hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtla ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Günümüzde kanser, mutasyona uğramış hücrelerin, gerek yerel gerekse uzak noktalarda kontrolsüz çoğalıp büyümeleri sonucu oluşan, malign hastalıklar grubu olarak tanımlanmaktadır.

Kanser tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir. 2007 yılında 7,9 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır; bu sayı tüm nedenlere bağlı ölümlerin %13 'ünü oluşturmaktadır. Kanserden ölümlerin giderek artacağı ve 2020 yılında 15 milyon kişinin kanser nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü 2004 yılı verilerine göre, yaşa göre standardize edilmiş bölgelere göre kanser insidansları Şekil 1'de, erkek ve kadında en sık rastlanan kanserlerin ölüme göre sıralanması Tablo 1'de sunulmuştur.

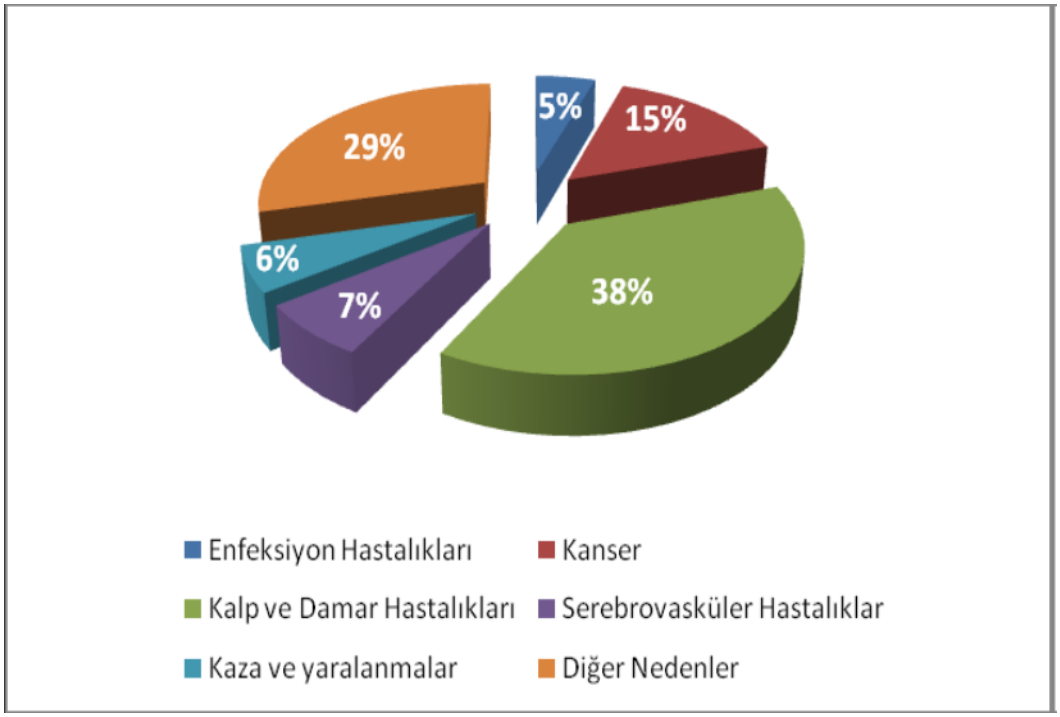


Şekil 1. Yaşa göre standardize edilmiş bölgelere göre Dünya Sağlık Örgütü kanser insidansları, 2004 [13]

Tablo 1. Kanser türleri ve bölgelere göre erkek ve kadında en sık kanserlerin ölüme göre sıralanması, 2004 [13]

	Dünya	Afrika	Amerika	Doğu Akdeniz	Avrupa	Güneydoğu Afrika	Batı Pasifik
Erkek							
Akciğer kanseri	1	5	2	1	1	1	1
Mide kanseri	2	6	3	4	2	5	2
Karaciğer kanseri	3	2	10	10	10	6	3
Kolon ve rektum kanseri	4	8	4	8	3	7	5
Özefagus kanseri	5	3	8	6	9	3	4
Prostat kanseri	6	1	1	9	4	8	11
Ağız ve orofarinks kanseri	7	7	7	5	5	2	7
Lenfomalar ve myelom	8	4	5	3	11	4	9
Lösemi	9	10	6	7	8	9	6
Mesane kanseri	10	9	11	2	6	10	10
Pankreas kanseri	11	11	9	11	7	11	8
Melanom ve diğer deri kanserleri	12	12	12	12	12	12	12
Kadın							
Meme kanseri	1	2	1	1	1	2	5
Akciğer kanseri	2	11	5	10	4	5	2
Mide kanseri	3	5	3	5	3	8	1
Kolon ve rektum kanseri	4	7	4	8	2	6	6
Serviks kanseri	5	1	2	6	5	1	7
Karaciğer kanseri	6	3	10	12	11	11	3
Özefagus kanseri	7	6	12	2	12	4	4
Over kanseri	8	8	8	9	6	7	10
Lenfomalar ve myelom	9	4	6	4	10	9	12
Pankreas kanseri	10	12	7	14	7	12	9
Lösemi	11	10	9	3	8	10	8
Ağız ve orofarinks kanseri	12	9	14	7	15	3	11
Uterus kanseri	13	15	11	13	9	14	14
Mesane kanseri	14	13	13	11	14	13	13
Melanom ve diğer deri kanserleri	5	14	15	15	13	15	15

Türkiye'de de Çernobil kazasından sonra kanser görülme sıklığı hızla artış göstermiştir. 1998 yılında Türkiye'de ölüm sebepleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. 1998 yılında Türkiye'de ölüm sebepleri

Türkiye'de kanser 1982 yılında 1593 sayılı Umumi Hıfzısıhha Kanunu'nun 57. maddesi gereğince "bildirimi zorunlu hastalıklar" listesine alınmıştır. Sağlık Bakanlığı ülkemizdeki kanser indisansı hakkında veriler edinebilmek için 1983 yılında "pasif kanser kayıt sistemini" kurmuştur. Ancak bu projeden yeterli verim alınamadığı için 1992 yılında nüfusa dayalı bir sistem olan "kanser kayıt ve indisans" projesini başlatmıştır. Günümüzde ise KETEM (Kanser Erken Teşhis, Tarama Eğitim Merkezi) bu görevi yürütmektedir. KETEM'in verilerine göre ülkemizde erkeklerde ve kadınlarda kanser indisansı aşağıda verilen Tablo 2 ve Tablo 3'deki gibidir (www.turkkanser.org).

Tablo 2. Türkiye'de erkeklerde en sık görülen kanser türünün tüm kanserler içinde göreceli sıklığı (www.turkkanser.org)

Kanser bölgesi	Tüm Hastaneler1	Sağlık Bakanlığı2	Tuncer3	KIDEM4
Bronş-Akçiğer	27.7	25.7		38.6
Mide	8.5	8.3	6.1	5.2
Lenfoma	7.4			
Prostat	6.3	4.0		
Larinks	6.4	6.0	7.8	6.9
Deri			22.6	
Mesane		6.6	7.4	6.8
Ağız boşluğu			5.7	
Kolorektal				4.5

1 1994 yılında tüm hastanelerde yatan hasta kayıtlarına göre
2 Sağlık Bakanlığı'nın Kanserle Savaş Dairesi'nin 1996 yılı verilerine göre
3 16 Pataloji Merkezinin altı aylık biyopsi kayıtlarına göre
4 İzmir Kanser İzlem ve Denetleme Merkezi 1993-1994 yılları kayıtlarına göre

Tablo 3. Türkiye'de çeşitli kaynaklara göre kadınlarda en sık görülen beş kanser türünün tüm kanserler içindeki göreceli sıklığı (www.turkkanser.org)

Kanser bölgesi	Tüm Hastaneler1	Sağlık Bakanlığı2	Tuncer3	KIDEM4
Meme	14.9	23.3	22.6	26.7
Uterus	10.7			6.5
Bronş-Akçiğer	7.2	3.9		
Serviks			3.7	5.9
Mide	6.8	6.7	3.6	
Lenfoma	6.7			
Over		5.1		6.4
Deri			20.3	
Yumuşak Doku			3.7	4
Kolorektal		3.9		5.9

1 1994 yılında tüm hastanelerde yatan hasta kayıtlarına göre
2 Sağlık Bakanlığı'nın Kanserle Savaş Dairesi'nin 1996 yılı verilerine göre
3 16 Pataloji Merkezinin altı aylık biyopsi kayıtlarına göre
4 İzmir Kanser İzlem ve Denetleme Merkezi 1993-1994 yılları kayıtlarına göre

2.1. ÖZOFAGUS KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji ve Patoloji

Özofagus kanseri gastrointestinal sistem maligniteleri arasında görülme sıklığı bakımından üçüncü sırada yer almaktadır. Dünya çapında en sık görülen on kanserden biridir (14). Özofagus kanseri erken evrelerde tespit edilemezse beş yıldan daha kısa süre içinde fatal seyretmektedir. Özofagusun en sık görülen tümörü skuamöz hücreli kanserdir. ABD'de özofagus tümörlerinin %60'ı skuamöz hücreli tümörlerdir.

Özofagus adenokanserleri ikinci sıklıkta izlenmektedir. Diğer malign tümörleri ise oldukta nadir görülmektedir (15,16). Özofagus kanserinin evrelendirmesi ve beş yıllık yaşam oranları çizelge 1'de verlmiştir.

2.1.2. Etiyoloji

Özofagus kanserinin nedenleri olarak genetik, çevresel, diyetsel, iyatrojenik ve enfeksiyöz etkenler sayılabilir. Ayrıca tümör insidansında oldukça geniş bir coğrafik ve kültürel değişkenlik de izlenmektedir (15). Özofagus kanserinde rolü olan risk etkenlerinin aralarında karmaşık etkileşimler vardır ve bunların etkileri aditif veya sinerjistik olabilmektedir (15). Etiyolojik etkenler arasında başlıca diyetteki tütsülenmiş yiyecekler, turşu halindeki sebzeler, molibdenyum ve çinko gibi mineral eksiklikleri, sigara ve alkol tüketimi, akalazya, tylozis gibi hastalıklar ve insan papilloma virüsü sayılabilir (16).

Çevresel etkenler arasında coğrafik lokalizasyon önemlidir. Kuzey Çin, İran ve Rusya'nın bazı kesimlerinde sık görülmektedir. Endemik bölgelerde birçok çevresel özellik izlenmektedir. Topraktaki düşük molibdenyum düzeyleri, topraktaki tuz oranı, termal hasarlanma, hava kirliliği, su kirliliği bunlar arasındadır (15). Diyetsel etkenler arasında, diyetteki vitamin A, E ve C, niasin, riboflavin, çinko eksiklikleri, alkol ve sigara kullanımı, aflatoksin ve asbestoz gibi karsinojenlerin etkisinde kalmak, nitrozaminler, çeşitli mikotoksinler ve retinol içeren gıdalar

sayılabilir (15). Kronik özofagus irritasyonu da etiyolojide önemlidir (15). Düşük sosyoekonomik koşullar da özofagus kanseri gelişiminde rol almaktadır. Siyah ırkta beyazlara oranla hastalık daha sık görülmekte ve daha agresif seyretmektedir (15).

Özofagus kanserinin genetik nedenleri henüz kesinleşmiş değildir. Otozomal dominant kalıtılan tylozis hastalığında, genetik geçiş izlenmektedir ve bu hastalığı taşıyan bireylerde %95 oranında özofagus kanseri gelişmektedir (15).

Çizelge 1. Özofagus Kanserinin Evrelendirmesi ve Beş Yıllık Yaşam Oranları (16)(T: Tümör, N: Lenf nodu, M: Uzak metastaz)

Tümör Evresi	**TNM Sınıflaması**	**5 Yıllık Yaşam Oranı**
0	Tis, N0, M0	%100
I	T1, N0, M0	%78,9
IIA	T2, N0, M0 T3, N0, M0	%37,9
IIB	T1, N1, M0 T2, N1, M0	%27,3
III	T3, N1, M0 T4, Nherhangi, M0	%13,7
IV	Therhangi, Nherhangi, M1	%0

Tablo 4. Özofagus kanserinde prognostik faktörler (www.lwwoncology.com)

Prognostik faktörler	İyi prognoz	Kötü prognoz
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Yaş	>65	<65
Evre	Erken	İleri
Tümör boyutu	<5 cm	>9 cm
Tümör lokalizasyonu	1/3 üst yerleşimli	2/3 alt yerleşimli
Histolojik tip	Adenokarsinom	Skuamoz hücreli karsinom
Lenfovasküler invazyon	-	+
Cerrahi sınır	- (R0 rezeksiyon)	+ (R1,R2 rezeksiyon)
Performans durumu	ECOG 0-I	ECOG II-IV
Ülserasyon	-	+
Sinüs traktı	-	+
Fistül formasyonu	-	+

2.2. MİDE KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji ve Patoloji

Mide kanserinin insidansı 1930'lardan beri, Amerika'daki endüstriyel ve ekonomik gelişme ile birlikte yaşam koşullarındaki değişmeye paralel olarak, düşmeye başlamıştır. Dünyanın birçok ülkesinde mide kanseri insidasının düşmesinin aksine gelişmekte olan ülkelerde mide kanseri sıklığında artış gözlenmektedir (17).

Türkiye, Afrika, Asya'nın doğusu, Kuzey Amerika ve sanayileşmiş, modern yaşam standartlarına sahip Japonya'da mide kanseri insidansı yüksektir (18,19).

Ülkeler arası farklılık kadar ülke içinde de mide kanseri insidansında farklılıklar görülür. Büyük şehirler ve sosyoekonomik bakımdan düşük olan

bölgelerde mortalite hızı yüksektir (20). Aynı bölgede yaşayan farklı etnik gruplar arasında da mide kanseri insidansı önemli derecede varyasyon gösterir (17).

Mide kanseri insidansı yaş ile artış göstermektedir. Hastaların birçoğu 50–70 yaşları arasındadır. 30 yaş altındaki hasta sayısı çok azdır (17). Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla daha yaygındır, yaklaşık olarak erkek/kadın oranı mide kanseri insidansının yüksek olduğu bölgelerde 2:1, düşük olduğu bölgelerde 3:2'dir (21). Mide kanseri mukozal bir hastalık olarak başlamaktadır ve kanser oluşumuna dek uzun bir bekleyiş dönemi bulunur. Yaşamın erken evrelerinde başlayan değişiklikler gastrite, ardından displazi ve kansere kadar ilerlemektedir. Hastalık belirtilerinin iyi huylu hastalıklarla benzerlik göstermesi nedeniyle tanının zorlaşması ve tedaviye geç başlanması, mide kanserinin mortalitesini artırmaktadır (22).

Mide kanserlerinin yaklaşık %90'ı adenokarsinomdur. Non-hodgkin lenfoma ve leyomiyosarkomlar geri kalan %10'luk kısmı oluşturmaktadır (17). Mide kanseri mikroskobik olarak selüler ve ekstraselüler yapısı temel alınarak çeşitli gruplara ayrılmıştır. Gland yapısının derecesine, mukus salgılayabilme kapasitesine bağlı olarak iyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflandırılabilir. Klinisyenler ile patologlar arasında bir korelasyon sağlamak için Lauren, mide kanserini diffüz tip ve intestinal tip şeklinde iki gruba ayırmıştır (20,23,24). Mide kanseri mide duvarında invazyon derecelerine göre erken ve ilerlemiş mide kanserleri olarak ikiye ayrılmıştır. Erken mide kanseri lenf nodu tutulumu olmaksızın invazyonun derinliği mukoza ve submukozada sınırlanmış olan bir tümör şeklidir (20). İlerlemiş mide kanserinde tümör, muskularis propria tabakasını geçmiş, uzak ve yakın yayılım beraberdir. Tedavi şansı ise çok azdır (20,23). Mide kanserinin sınıflandırma, evrelendirme ve beş yıllık yaşam oranları çizelge 2 ve 3'de verilmiştir.

Çizelge 2. Mide Kanserinin patolojik TNM Sınıflaması (25)(T: Tümör, N: Lenf nodu, M: Uzak metastaz)

Tümör Evresi (T)	**Tanımlama**
Tis	Karsinoma insitu, intraepitelyal tümör.
T1	Tümör lamina propria veya submukozadadır.
T2	Tümör muscularis mukozaya veya subserozaya geçmiştir.
T3	Tümör serozaya invaze olmuştur.
T4	Tümör bitişik yapıları işgal etmiştir.
Lenf Nodu Evresi (N)	**Tanımlama**
N1	Lenf nodu tutulumu yoktur.
N2	1-6 bölgeselel lenf nodunda metastaz vardır.
N3	7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
N4	15'den fazla bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
Uzak Metastaz Evresi (M)	**Tanımlama**
M0	Uzak metastaz yoktur.
M1	Uzak metastaz vardır.

Çizelge 3. Mide Kanseri Evrelendirmesi ve Beş Yıllık Yaşam Oranları (25)(T: Tümör, N: Lenf nodu, M: Uzak metastaz)

Tümör Evresi	**TNM Sınıflaması**	**5 Yıllık Yaşam Oranı**
0	Tis, N0, M0	
IA	T1, N0, M0	%84-91
IB	T1, N1, M0	
	T2, N0, M0	
	T1, N2, M0	
II	T2, N1, M0	%61-72
	T3, N0, M0	
	T2, N2, M0	
IIIA	T3, N1, M0	%29-44
	T4, N0, M0	
IIIB	T3, N2, M0	
	T4, N 1-3, M0	
IV	T1-3, N3, M0	%9-25
	Therhangi, Nherhangi, M1	

2.2.2. Etiyoloji

Mide kanseri gelişiminde artmış riskle ilişkili pek çok etken belirlenmiştir. Ancak etiyolojisi henüz tam olarak belirlenememiştir (26). Bunlar arasında H. Pylori ve Ebstein-Barr enfeksiyonları, sigara ve alkol kullanımı, mesleksel karsinojenlerin etkisinde kalma, tuzlu veya tuzlanmış et, konserve, ızgara yiyecekler ve kızarmış yiyeceklerle beslenme, iyi huylu mide ülseri için yapılmış mide ameliyatları ile düşük sosyoekonomik durum sayılabilir. Ayrıca sebze, meyve, sarımsak yemek ve yeşil çay içme ile mide kanseri arasında negatif ilişkiler bildirilmektedir. Bu risk etkenlerinin farklı oranlarda etki etmesi, bu etkenlere maruz kalınan süre, bireyin sosyal yapısı ve etnik kökeni ile ilişkilidir (27,28,29).

Tip A kan grubu, pernisyöz anemi, aile öyküsü, kalıtımsal non-polipozis kolon kanseri, Li-Fraumeni sendromu ise mide kanserine neden olan genetik etkenlerdendir (29). Bu nedenlerin dışında midede olabilecek bazı hastalıkların kanser oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu hastalıklar; adenomatöz gastrik polipler, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, pernisiyöz anemi ve Menetrier hastalığıdır (17,21,26,29). Kanser araştırması alanındaki ilerlemeler mide kanserinin gelişiminden ve ilerlemesinden birçok genetik etkenin sorumlu olduğunu göstermiştir (30).

Yapılan çalışmalar mide kanserinin birçok aşamada meydana gelen genetik değişimlerin birikmesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir (30,31,32). Normal hücrelerde telomeraz aktivitesi bulunmadığı için yaş ilerledikçe telomerlerin boyu kısalmaktadır. Yaşlanma ile birlikte kanser riskinde artış görülmektedir. Kanser dokularının birçoğunda ise telomerler kısa ve telomeraz aktivitesi yüksektir. Bu durum kanserle telomer ve telomeraz aktivitesi arasında bir ilişki olduğu hipotezini desteklemektedir. Mide karsinomlu dokuların birçoğu histolojik tipten bağımsız olarak yüksek telomeraz aktivitesi göstermektedir (32).

Tablo 5. Mide kanserinde prognostik faktörler (www.lwwoncology.com)

Prognostik faktörler	İyi prognoz	Kötü prognoz
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Performans durumu	ECOG 0-I	ECOG II-VI
Tümör Lokalizasyonu	Distal	Proksimal
Makroskopik Tip	Ülseratif	İnfiltratif
Histolojik Tip	İntestinal	Diffüz
Difaransiasyon Derecesi	İyi	Kötü
Evre	Erken	İleri
Lenf Nodu Tutulumu	-	+
Perinöral invazyon	-	+
Lenfovasküler İnvazyon	-	+
Cerrahi Sınır	-(R0 rezeksiyon)	+ (R1,R2 rezeksiyon)

2.3. KOLOREKTAL KANSER

2.3.1. Epidemiyoloji ve Patoloji

Kolorektal kanser gelişmiş ülkelerdeki başlıca sağlık sorunlarındandır. Kolorektal kanserler erkeklerde sık görülen kanserler arasında üçüncü, kadınlarda ise ikinci sırada yer almaktadır. Yine kolorektal kanser, kanserden ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada gelmektedir (33). Kolorektal kanserler endüstriyel toplumlarda sık görülen tümörlerdir. Kolorektal kanserlerin %85 kadarı adenokanserdir. Yüzde 15 kadarı ise müsinöz adenokanserdir. Rektal kanserler erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Kolorektal kanser riski yaş arttıkça artmaktadır. Rektal kanserler için yaş medyanı 69, kolon kanserleri için 71'dir. Yaklaşık %20 kadar olguda kalıtsal etkenler devreye girmektedir. Aile öyküsü kolon kanserlerinde daha ön planda yer almaktadır ve diyet gibi diğer risk etkenlerinden bağımsızdır. Ailesinde kolorektal kanser öyküsü olanlarda kanser görülme yaşı 55 yaşa kadar düşmektedir (34). Kolorektal kanserin sınıflandırma, evrelendirme ve beş yıllık yaşam oranları çizelge 4 ve 5'de verilmiştir.

Çizelge 4. Kolorektal Kanserin patolojik TNM Sınıflaması (35) (T: Tümör, N: Lenf nodu, M: Uzak metastaz)

Tümör Evresi (T)	**Tanımlama**
Tx	Kanıya varılamayan evredir.
T0	Kansere ait belirti yoktur.
Tis	Karsinoma insitu.
T1	Tümör submukozadadır.
T2	Tümör muscularis mukozaya geçmiştir.
T3	Tümör subserozadadır ve/veya nonperitoneal perikolik, Perirektal dokular tutulmuştur.
T4	Tümör diğer organ veya dokuları tutmuştur veya peritonu delmiştir
Lenf Nodu Evresi (N)	**Tanımlama**
Nx	Bölgesel lenf nodları tutulumu ile ilgili olarak kanıya varılamamıştır.
N0	Lenf nodu tutulumu yoktur.
N1	1-3 perikolik veya perirektal lenf nodunda metastaz vardır.
N2	4 ve üzeri perikolik veya perirektal lenf nodunda metastaz vardır.
N3	Majör bir damarsal yapı ile birlikte herhangi bir lenf nodu tutulumu vardır.
Uzak Metastaz Evresi (M)	**Tanımlama**
Mx	Uzak metastaz varlığı ile ilgili olarak kanıya varılamamıştır.
M0	Uzak metastaz yoktur.
M1	Uzak metastaz vardır.

Çizelge 5. Kolorektal Kanserin Evrelendirmesi ve Beş Yıllık Yaşam Oranları (35) (T: Tümör, N: Lenf nodu, M: Uzak metastaz**)**

Tümör Evresi	TNM sınıflaması	5 Yıllık Yaşam Oranı
I	T 1-2, N0, M0	%70-95
II	T 3-4, N0, M0	%54-65
III	T herhangi, N1-3, M0	%39-60
IV	T herhangi, Nherhangi, M1	%0-16

2.3.2. Etiyoloji

Gastrointestinal kanserlerin oluşumunda rol alan özgül etiyolojik ve patojenik mekanizmalar oldukça karmaşık ve heterojendir. Gastrointestinal kanserler içinde en sık görüleni kolorektal kanserlerdir. Ailesinde kolorektal kanser öyküsü olan bireyler birinci derecede riske sahiptirler. Yine ailesel adenomatöz polipozis öyküsü olanlarda risk daha da yüksektir. Diğer risk etkenleri ise yüksek yaş, inflamatuar barsak hastalığı, yağ ve hayvansal proteinlerden zengin diyet ve sedanter yaşam tarzıdır. Ayrıca kesin olmamakla beraber alkol ve sigara kullanımı, aspirin ve nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı, selenyum ve kalsiyum içeren diyet gibi risk etkenleri üzerinde durulmuştur (36).

Kolorektal kanser etiyolojisindeki en önemli etken kolonik mukoza epitel hücrelerindeki genetik değişikliklerdir. Mutajen etkilere açık olmak, fekal mutajenler, fazla et tüketimi, safra asitleri, vitamin ve mineral tüketiminin değişmesi ve alkali fekal pH kolorektal kanser oluşumuna yatkınlığı artıran etkenlerdir (33).

Fiziksel aktivitedeki azlık kolorektal kanser açısından risk oluşturmaktadır. Özellikle sedanter yaşam tarzına sahip bireylerde yüksek yağ içerikli diyet riski artırmaktadır. Fiziksel aktivitenin az olması, barsak transit süresinde artışa, interlökin-1 düzeyinde azalmaya, sekonder/primer safra asit oranında artışa, prostaglandin F düzeyinde azalmaya, serum kolesterol düzeyinde artmaya, gastroenteropankreatik hormonların serum düzeylerinde azalmaya yol açarak kolondaki neoplastik değişikliklere neden olmaktadır (34).

Normal kolonik mukozada steroid hormon reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler kolorektal tümör hücrelerinde de bulunur. Bu reseptörlerin uyarılması epiteliyal proliferasyonu artırmaktadır. Premenapozal kadınlarda aynı yaştaki erkeklere oranla kolon kanser sıklığı daha fazladır. Menapozal östrojen kullanımı ise kolon kanserine karşı koruyucu etki göstermektedir. Seks hormonlarının kolon kanseri ile olan ilişkisi safra asiti üretimini, barsak transit zamanını ve kolondaki bakteriyal fermentasyonu etkilemelerinden kaynaklanmaktadır (34).

Diyetin kanser gelişimindeki rolü tartışmalıdır ve bireysel özellikler bu ilişkide oldukça önem kazanmaktadır. Özellikle yüksek miktarlarda doymuş yağ tüketimi ve lifli gıdaların az tüketilmesi kolorektal kanserle ilişkili olarak bulunmuştur. Artmış vücut kitle indeksi, kalori alımının artışı, kırmızı et tüketimi, β-karoten ve kabak, brokoli gibi sebzelerin az yenilmesi yine riski artırmaktadır. Diyetle kolorektal kanser arasındaki ilişkinin derecesi özellikle erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir. Diyette yüksek miktarda yağ bulunması feçeste yağ asiti ve serbest safra asit konsantrasyonunu artırarak, kolon mukozasında irritasyona ve epitelde onarım amaçlı proliferasyonun artışına yol açmaktadır. Antioksidan özellikleri olan vitamin C, E ve selenyumun antineoplastik etkileri bulunur. Askorbik asit ve vitamin E fekal mutajenlerin düzeyini azaltmaktadır (34).

Lifli gıdaların ve antioksidanların diyetle alınması ile fekal mutajenlerin etkileri azaltılabilmektedir. Diyette yüksek oranda kırmızı et bulunması ve bu etlerin yüksek ısılarda pişirilmesi de kolorektal kanser riskini artırmaktadır (33). Kolorektal kanser gelişimi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve protoonkogenlerin aktivasyonunun beraberliği sonucu gelişmektedir(34).Kolorektal kanserlerinde, ras nokta mutasyonlarına %40 oranında, cmyc ekspresyonunda artışa ise %73 oranında rastlanmaktadır. Yine bu özellikler metastatik tümörlerde de izlenmektedir. Ayrıca ailesel adenomatozis polipozis (FAP) genindeki delesyonlar da kanserle ilişkilidir. Genetik geçişli nonpolipozis kolorektal kanser tüm kolorektal kanserlerin %4-6'sının nedenidir. Kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser dışındaki diğer kalıtsal kolon kanser sendromları ise herediter flat adenoma sendromu ve ailesel adenomatöz polipozistir (34).

Kalıtımsal kolorektal tümör sendromları incelendiğinde birçok gende defekt olduğu izlenmiştir. Bunlardan birisi kromozom 5q'da yer alan ve ailesel adenomatöz polipozis, Gardner ve Turcot sendromları ile ilgili olan, adenomatöz polipozis koli (APC) tümör baskılayıcı geninde meydana gelen mutasyonlardır. APC proteini hücre adezyonu, hücre migrasyonu veya apopitozisin düzenlenmesi ile ilişkilidir. Sporadik kolorektal tümörlerde ise yine en sık olarak APC mutasyonu izlenirken (%75– 80), ayrıca k-ras onkogeninde (%45–50) ve p53 tümör baskılayıcı geninde (%60–70) de mutasyon olduğu bulunmuştur (36).

Kolorektal kanserlerde genetik risk etkenleri de önemlidir. Ailesel polipozis sendromları (ailesel adenomatöz polipozis, Peutz-Jeghers sendromu gibi), otozomal dominant geçişli herediter nonpolipozis kolon kanseri, ailede polip ve kolon kanseri öyküsü olması ve inflamatuar barsak hastalıkları (kronik ülseratif kolit, kronik granülomatöz kolit) genetik risk etkenleri arasındadır. Bireyin medikal öyküsü de(örneğin geçirilmiş kolesistektomi ve üreterosigmoidostomi operasyonları, pelvik ışınlanma) önemlidir (33).

Kolonda adenoma gelişiminde sigara ve alkol kullanımı bağımsız risk etkenleri olarak kabul edilmektedir (34). Primer safra asitlerinin günde yaklaşık %30 kadarı kolondan geçmektedir. Kolonda bu safra asitleri dehidroksile olarak sekonder safra asitleri meydana gelmektedir. Sekonder safra asitleri olan deoksikolik asit ve litokolik asit kolon karsinogenezinde rol oynamaktadır. Diyetle fazla miktarda yağ alınırsa sekonder safra asiti atılımı yaklaşık iki kat kadar artmaktadır. Diğer yandan lifli gıdaların tüketimi ise intraluminal pH'ı azaltarak sekonder safra asiti oluşumunu azaltmaktadır (34). Normal safra asitleri yağ sindiriminde rol alırlar ve neoplazi için risk oluşturan intestinal mukoza hiperproliferasyonuna neden olurlar. Diyetteki yağ oranı ile orantılı olarak artan safra asitleri kolorektal kanser için risk oluştururlar. Etkilerini kolonik hücrelerde malign dönüşüme yol açan bir transkripsiyon faktörünü aktifleştirerek gösterirler. Alkali fekal pH'da safra asitlerinin ve karsinojenlerin çözünürlüğü bozulmakta ve intestinal mukoza hücrelerindeki DNA hasarlayıcı etkileri artmaktadır (33). Obezite ve fiziksel aktivite azlığı da kolon tümörlerinin gelişiminde rol oynamaktadır. Kolorektal kanserler için diğer risk etkenlerinden biri

de 50 yaş üzerinde olmaktır (33). Peptik ülser hastalığı için yapılmış mide ameliyatları sonrasında da kolon kanseri riski artmaktadır.

Gastrektomi geçiren hastalarda artan gastrin düzeylerinin kolon kanserinin büyümesini uyardığı düşünülmektedir. Serum gastrin yüksekliği ve kolonik adenoma ve kolon kanseri arasındaki ilişki bazı çalışmalarda belirtilmiştir (33). Kolon kanserlerinin büyük çoğunluğunun adenoma zemininden geliştiğine dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Adenomun kolondaki lokalizasyonu, boyutu ve villöz içeriği kanserle ilişkisinde önemlidir. İleri yaş ve birden çok polip varlığı da adenomaların displazi riski ile ilişkilidir (34).

Tablo 6. Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler (www.lwwoncology.com)

Prognostik faktörler	**İyi prognoz**	**Kötü prognoz**
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Yaş	İleri	Genç
Evre	Erken	İleri
Preoperatif CEA düzeyi	Düşük	Yüksek
Rektal kanama	+	-
Primer tümör lokalizasyonu	Sol kolon	Sağ kolon
Histolojik greyd	I-II	III-IV
Histolojik tip	Klasik tip adenokarsinom	Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli
Perinöral invazyon	-	+
Lenfovasküler İnvazyon	-	+
Lenf nodu tutulumu	-	+
Cerrahi sınır	-(R0 rezeksiyon)	+ (R1,R2 rezeksiyon)
İnflamatuvar reaksiyon	+	-
Obstrüksiyon	-	+
Perforasyon	-	+

2.4. PANKREAS KANSERİ

2.4.1. Epidemiyoloji ve Patoloji

Pankreas kanseri insidansı son 40 yılda 2-3 kat (37); son 70 yılda Amerika, Japonya ve Avrupa'da hastalıktan ölüm oranı 3 kat artmıştır (38). Amerika'da yıllık 37.000'den fazla olgu tanı almakta, bunların çoğu hastalığa bağlı hayatını kaybetmektedir (39). Kötü prognoz nedeni ile mortalite oranları, insidans oranlarını yakından takip etmektedir. Amerika'da, kansere bağlı olum nedenleri arasında dördüncü sırada, GİS kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında kolorektal kanserden sonra ikinci sıradadır (40,41). Türkiye'de GİS kanserlerinin %10'unu oluşturmakta ve GİS kanserlerinde mide ve kolon kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır (37). Ömür boyu, pankreas kanseri gelişme riski yaklaşık 1/150 ve ortalama tanı yaşı 60'dır (40,41). Pankreas kanseri, 45 yaşından önce nadirdir, sonrasında insidans keskin birşekilde artmaktadır. Amerika'da veri tabanlı bir calışmada, yaş-düzeltilmiş insidans oranları, erkeklerde yaklaşık %30 daha yüksek ve beyaz insanlar ve diğer ırklara oranla, zencilerde %50 daha yüksek saptanmıştır (42).

Pankreasın primer malign tümörleri ve benign tümörleri, duktal ve asiner hücrelerden oluşan, ekzokrin parankimden veya endokrin langerhans adacık hücrelerinden kaynaklanabilir. Ekzokrin parankimden kaynaklanan benign tümörler kist adenoma; malign tümörler adenokarsinoma, kist adenokarsinoma, musinöz karsinomadır; pankreas duktal adenokarsinomu en sık görülen formudur. Non-epitelial tümörler (sarkoma ve lenfoma) nadirdir (43). Ekzokrin parankimden gelişen duktal adenokarsinoma, malign pankreatik neoplasmların % 90'dan fazlasını; adacık hücrelerinden kaynaklananlar %5-10'unu oluşturmaktadır (44,45). Pankreas kanserlerinin %57'si pankreas başında, %9'u gövdesinde, %8'i kuyruk kısmında, %6'sı birden fazla yerde meydana gelmekte; %20'sinin ise anatomik yeri saptanamamaktadır (43). Çok nadir görülen diğer pankreas kanseri ceşitleri, adenoskuamoz, onkositik, clear cell, giant cell (dev hücreli), signet ring (mühür yüzüğü), musinöz ve anaplastik karsinomadır (43). Kist adenokarsinomalar, sessiz bir gidişat gösterirler ve uzun yıllarca dokuda sınırlı kalabilirler. Ampulla vateri

kanseri (önemli oranda daha iyi prognozlu), duodenal kanser ve distal koledok kanserini, pankreas adenokarsinomundan ayırt etmek zor olabilir (43,45).

Otopsi çalışmalarında, pankreasın her primer tümörune karşılık dört metastatik tümör saptanmıştır (43). Metastatik tümörlerin kaynakları sıklıkla meme, akciğer, kutanoz melanom ve non-Hodkin lenfomadır. Pankreas kanseri TNM evrelemesi tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Pankreatik karsinom için TNM evrelemesi

Primer tümör (T)			
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor		
T0	Primer tümör ile ilgili bulgu yok		
Tis	İn situ karsinom		
T1	Tümör pankreasta sınırlı ve en büyük çapı 2 cm' den küçük		
T2	Tümör pankreasta sınırlı ve en büyük çapı 2 cm' den büyük		
T3	Tümör direkt olarak doudenum, safra kanalı veya peripankreatik dokulara yayılmış		
T4	Tümör direkt olarak mide, dalak, kolon veya komşu kan damarlarına yayılmış		
Bölgesel lenf nodları (N)			
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok		
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı		
pN1a	Tek bir bölgesel lenf noduna metastaz		
pN1b	Multipl bölgesel lenf noduna metastaz		
Uzak metastaz (M)			
MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz		
Evre gruplaması			
Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	Herhangi bir T	N1	M0
IVA	T4	Herhangi bir N	M0
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4.2. Etiyoloji

Sigara, pankreas kanserinde en önemli risk faktörüdür. Hayvansal gıdalar ile beslenenlerde risk artar; taze meyve, sebze ile risk azalır. Diğer risk faktörleri, aşırı alkol tüketimi, tip II DM, kronik pankreatit, iyonize radyasyon, benzidin, beta naftilamin gibi kimyasal ajanlara maruz kalma, geçirilmiş kolesistektomi ve gastrektomi, aşırı kahve tüketimi ve nonpolipozis kolon kanseri sendromudur.

Kadınlarda erken menarş, fazla gebelik sayısı ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı da suçlanmaktadır (37,38).

Tablo 8. Panreas kanserinde prognostik faktörler (www.lwwoncology.com)

Prognostik faktörler	İyi prognoz	Kötü prognoz
Evre	Erken	İleri
Lenf nodu tutulumu	-	+
Diferansiasyon derecesi	İyi	Kötü
Perinöral invazyon	-	+
Lenfovasküle invazyon	-	+
Cerrahi sınır	-(R0 rezeksiyon)	+ (R1,R2 rezeksiyon)
Preoperatif CA 19-9 düzeyi	Düşük	Yüksek
Preoperatif CEA düzeyi	Düşük	Yüksek

2.5. HEPATOSELÜLER VE KOLANJİYOSELÜLER KARSİNOM

2.5.1. Epidemiyoloji ve Patoloji

Primer karaciğer kanseri, tüm dünyada en sık görülen tümörlerden biridir. Primer karaciğer kanserleri, hepatositlerden kaynaklanan hepatoselüler karsinom (HCC) ve intrahepatik safra kanallarından gelişen kolanjioselüler karsinom (CCC) olmak üzere iki şekilde tanımlanır (46). HCC, primer karaciğer malignitelerinin %90'ını oluşturmakta, en çok Çin ve Afrika popülasyonunda gözlenmekte ve sıklığı coğrafik olarak farklılıklar göstermektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenmektedir. Birçok epitelyal tümörde olduğu gibi yaşlılarda daha sık ortaya çıkmaktadır (46-49). Görülme sıklığı giderek artmakla birlikte, her yıl dünyada

yaklaşık 250.000 – 1.250.000 kişi HCC'dan ölmektedir. Tek başına Çin'de bu hastalıktan ölen yıllık hasta sayısı 100.000'dir (46). 2000 yılı verilerine göre HCC kanserler arasında sıklık açısından beşinci sırada yer alırken kanserden ölüm sıklıkları arasında üçüncü sırada yer almaktadır (47, 50). HCC nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak gelişiminde alkolik siroz, Hepatit B ve C enfeksiyonları önemli rol oynamaktadır (47, 54, 51).

HCC batılı toplumlarda değişik nedenlere bağlı sirozların komplikasyonu olarak ileri yaşlarda; az gelişmiş toplumlarda ise HBV ve HCV enfeksiyonu ile aflatoksin gibi karsinojenlere bağlı olarak (siroz gelişmeden de) hemen her yaşta görülmektedir. HBV ve HCV'nin karsinojenik virüsler olduğu düşünülmemektedir; viral enfeksiyonun hücreleri karsinojenik etkilere açık ve duyarlı duruma getirdikleri görüşü ağırlıklıdır, yani direkt olarak karaciğer hücre hasarına yol açmadığı ve immün mekanizmaların önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Siroz da, rejenerasyonu uyardığı için risk oluşturmaktadır (52).

Karaciğer, işlevleri bakımından oldukça geniş bir alana etki ederken hastalanması ve işlev yapamaz duruma gelmesi sonucu yapılabilecekler sınırlıdır. Karaciğer hücreleri çok yüksek bir metabolizma hızına sahip kimyasal olarak aktif bir havuz oluştururlar. Burada çeşitli metabolik sistemler, substrat ve enerjilerini paylaşırlar. Vücudun diğer bölgelerine taşınacak birçok maddeler sentez edilir, işlenir ve diğer metabolik işlevler yürütülür. Karaciğerin görevleri, kanın filtrasyonu ve depolanması, karbohidratların, proteinlerin, yağların, hormonların ve yabancı kimyasalların metabolize edilmesi, safranın oluşumu, vitaminlerin ve demirin depolanması ve kanın pıhtılaşması şeklinde özetlenebilir (53). Toksinler, bazı ilaçlar, alkol, hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) virüsü başta olmak üzere birtakım mikroorganizmalar karaciğere olumsuz etki yapar (54).

Kolanjiyokarsinom patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Mevcut konsept biliyer inflamasyonun DNA tamir mekanizmalarında bozulma ile sonuçlandığını ve daha sonra genomik instabilite ve kanser geliştiğini öne sürmektedir.

2.5.2. Etiyoloji

Hepatit B ve C hastalığına yakalanan kişilerin %70 den fazlası bu virüsleri uzun süre taşıyarak kronik taşıyıcı haline gelmektedir. Kronik taşıyıcıların %15-20 arasındaki bir bölümünde ise siroz adı verilen karaciğer hastalığı ortaya çıkar. Hastalığın ortaya çıkmasını takiben birkaç yıl içinde az sayıda hastada karaciğer kanseri ortaya çıkabilmektedir (55). Bu virüsler karaciğere yerleşerek doku hasarı oluştururlar. HCC'ların yaklaşık %70'i sirotik karaciğer zemininde gelişmektedir (46, 52). Siroz, karaciğerin diffüz olarak fibrozis, nodül oluşumu ve rejenerasyon göstermesi ile karakterli geri dönüşsüz bir lezyondur. Hepatositlerin ölümüne yol açan ve uzun süren süreçler, fibrozis ve rejenerasyonla birlikte olduklarında siroz ortaya çıkar. Sirozun oluşma hızı ve seyri, etyolojiye göre değişiklik gösterir. Bu hastalarda HCC riski de artmıştır (52).

Karaciğer sirozunun kalıtsal yatkınlık dışındaki en önemli nedeni viral hepatit geçirmiş olmak ve alkolizmdir. Hepatit B ve hepatit C virüsünün ortak olan klinik özelliği uzun süreli yerleşim, kalıcılık nedeniyle kronik hepatite yol açmasıdır. HCC gelişiminin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber invaziv karsinoma neden olduğu düşünülmektedir (52, 56).

Kolanjiyokarsinomların birçoğu insidental olarak oluşur. Ancak kolanjiyokarsinom için risk oluşturduğu bilinen faktörler, sıklıkla inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili olan primer sklerozan kolanjit, konjenital koledok kistleri ve diğer biliyer sistem anomalileri, karaciğerin paraziter enfeksiyonlarına sekonder Asya kolanjiyopati ve intrahepatik safra taşları veya biliyer-enterik anastamozu olan hastalarda daha sık görülen kronik bakteriyel kolanjitdir (57).

2.6. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Kanserin insitu fazında malign hücreler bazı enzim sistemlerini kaybetmiş olduklarından veya bunların baskı altında bulunmasından dolayı normal hücreler gibi çevresel değişikliklere uyum sağlayamaz ve kendilerindeki metabolik eksikliğe

uygun olarak davranırlar. Embriyo ve fetüse özgü bir takım maddeleri tekrar yapmaya başlarlar. Ortaya çıkmaları bir tümörün varlığını da gösterdiği için, bu maddelere tümör belirteçleri denir. 1847 yılında multipl myelomalı bir hastanın idrarında, Sir Henry Bence Jones'un kendi adı ile anılan proteini gözlemlemiş olması tümör belirleyicilerinin klinik kullanımında ilk adımdır (Kahn 1991).

1960'lı yıllarda "immuno-assay" yönteminin bulunuşu ile tümör belirleyicileri çağdaş anlamda kullanılmaya başlanmıştır. Yıllara göre tümör belirteçlerinin keşfi Tablo 9'da görülmektedir. Uzmanlar kanserin erken teşhisini yapabilmek amacıyla ideal tümör belirteçleri aramaktadırlar. İdeal bir tümör belirteci tümör hücreleri tarafından üretilmelidir ve vücut sıvılarında saptanması kolay olmalıdır. Birçok tümör belirteci benign şartlarda da vücut sıvılarında bulunmaktadır. Teşhisin kolay olması açısından ideal bir tümör belirteci malign durumlarda farkedilebilir düzeyde artmalıdır. İdeal bir tümör belirteci tümörün büyüklüğüyle orantılı olarak salgılanan miktarı artmalıdır. Aynı zamanda maliyeti de düşük olmalıdır.

İdeal bir tümör belirleyicide aranan nitelikler:

1. Tümör hücreleri tarafından salgılanan maddeler vücut sıvılarından izole edilebilmeli.
2. Sadece tümör tarafından üretilmeli, normal dokuda ve benign hastalıklarda üretilmemeli.
3. Ait olduğu doku veya organa özgü olmalı, yalancı pozitif veya negatif sonuç vermemelidir.
4. Aynı tip tümörlü hastada aynı özgül tümör belirleyici bulunmalı.
5. Tümör oluşumunun erken evresinde ortaya çıkarak küratif tedaviye yardımcı olmalıdır.

Tablo 9. Yıllara göre tümör belirteçlerinin keşfi

Yıl	Bilim adamı	Belirteç
1847	H. Bence Jones	Bence-Jones proteini
1928	W.H. Brown	Ekotopik hormon
1930	B. Zondek	hCG
1932	H. Chusing	ACTH
1949	K. Oh-Uti	Kan grubu antijenleri ile ilişkili olanlar
1959	C. Markurt	İzoenzimler
1963	G. I. Abeku	AFP
1965	P. Gold ve S. Freeman	CEA
1969	R. Heubner ve G. Todaro	Onkogenler
1975	H. Kohler ve G. Milstein	Monoklonal antikorlar
1980	G. Cooper, R. Weinberg ve M. Bishop	Onkogen problar
1985	H. Harris, R. Sager ve A. Krudnon	Suprasör genler

Tümör belirteçleri,

1. Tümörlerin tanısında,
2. Neoplazi taramasında,
3. Kanserin sınıflanmasında,
4. Prognozun belirlenmesinde,
5. Tedavi takibinde,
6. Rekkürens takibinde,
7. Metastaz takibinde kullanılırlar.

Tümör belirteçlerinin birçoğu tanı amacıyla değil de sadece tedavinin etkinliğinin kontrolü ve tedavi sonunda nükslerin takibi için kullanılabilmektedir. Çünkü tümör belirteçlerinin sensitivitesi düşüktür ve spesifik değildirler. Ayrıca birçok selim hastalıklarda da değerler yükselebilmektedir. Bu nedenle muayene ve tetkitlerle kanser olduğu düşünülen vakalar dışında kanser tanısı için kullanılmaları doğru değildir. Histolojik ve patolojik olarak kanser tanısı konmuş ve tedavi planı

hazırlanmış bir kanserli vakada tedaviye başlamadan önce uygun olan tümör belirteçleri araştırılabilir.

Tedavi öncesi elde edilecek değerler tedavi sonrasında tedavinin etkinliğini ve ortaya çıkabilecek nükslerin ortaya konmasında bir referans değer olarak kayıtlarda saklanabilir (Erişen ve ark 2003;Bozkurt 2007).

Tümör belirteçleri yapılarına göre enzim, hormon, protein ve karbohidrat olarak gruplara ayrılırlar. Tümör belirteçlerinin sınıflandırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Tümör belirteçlerinin sınıflandırılması

	Tümör belirteçleri
Protein tümör belirteçleri	PSA, CEA, AFP, TPA, Bence Jones, Tg, Ferritin, β2M, Sialik asit, SPAN-1, YPAN-1, DU-PAN-2
Enzim tümör belirteçleri	NSE, CK, ACP, LDH, ALP, İRE-2
Hormon tümör belirteçleri	İnsülin, Kalsitonin, β-hCG, ACTH
Karbonhidrat tümör belirteçleri	CA 15-3, CA 125, CA 19-9, CA 50, CA 72-4, CAR-3

2.6.1. Karsinoembriyojenik Antijen (CEA)

Karsinoembriyonik antijen (CEA), 1965'te Gold ve Freedman tarafından koloadenokarsinom ekstresinden elde edilmiştir. Molekül ağırlığı 180.000 olan karmaşık bir glikoproteindir. İlk olarak kolon kanserinde tanımlanmıştır. Tümör hücre membranından kana yayılır. Onkofetal bir antijendir. Sağlıklı ve sigara içmeyenlerin %97'sinde CEA değeri < 2,5 ng/ml'dir. Aşırı sigara içenlerin %19'unda ve eskiden sigara içenlerin %7'sinde CEA düzeyi > 5 ng/ml ise kanser olgusunda anlamlı olarak kabul edilir. 20 ng/ml'den yüksek değerler genellikle metastatik hastalığı ya da kanser tiplerinin bazısını (kolon ve pankreas kanseri gibi) gösterir. Bununla birlikte 20 ng/ml altındaki değerlerde de metastaz görülebilir (Özkan ve Sümer 1992).

CEA değeri teşhis için hiç bir zaman tek başına anlamlı değildir. Çünkü kanser vakalarında artabileceği gibi kanserle ilişkisi olmayan durumlarda da değeri artabilmektedir.

Karsinoembriyonik antijen düzeyindeki artışların sebepleri:

1. Kolorektal kanserler
2. Meme kanseri
3. Akciğer kanseri
4. Mide kanseri
5. Pankreas kanseri
6. Safra kesesi kanseri
7. Lenf sistemi kanseri
8. Tiroid kanseri
9. Yumurtalık kanseri
10. Rahim kanseri
11. Sigara ve alkol
12. Mide, karaciğer, akciğer ve barsak sistemindeki benign patolojiler
13. Gelişen fetüs
14. 5-fluorourasil ve levamizol tedavilerinde

Yükselmiş CEA değerleri tümörün ileri evrelerinde gözlemlenebilir. Erken evrede ise değerlerin anlamlı derecede yüksek olmaması erken teşhis için bu belirtecin kullanılamayacağını göstermektedir.

Histopatolojik olarak kanser teşhisi konmuş hastalarda tedavi öncesi CEA değeri tespit edilmelidir. Bu değer referans alınarak hastalığın prognozu değerlendirilebilir. Preoperatif değerinin yüksek olması prognozun kötüye gittiğini gösterir. Ameliyat sonrası hastalarda, 3 yıl süreyle 2-3 ayda bir, CEA değerlerinin izlenmesi postoperatif nüksün saptanmasında önemlidir. CEA değerleri aynı zamanda kanser hastalarında lenf nodülü metastazlarının fark edilmesinde de önemlidir (Erişen ve ark 2003).

CEA değerleri kanser tanı ve taramalarında kullanılamaz. Tablo 11 ’de pankreas kanserindeki duyarlılığı gösterilmiştir (Özkan ve Sümer 1992; Robertson ve ark 1999; Atalay 2008).

Tablo 11. Pankreas kanseri tanısında CEA

Araştırıcı	Yılı	Duyarlılık
Ritts	1984	%43
Satake	1985	%33
Gupta	1985	%47
Steinberg	1986	%48
Hayakawa	1988	%28
Wang	1990	%38

2.6.2. Karbohidrat Antijen 19-9 (CA 19-9)

1979 yılında Koprovvski ve arkadaşları tarafından kolorektal kanserli bir hastadan elde ettikleri SW 111-6 kodlu hücre dizisinin farelerin dalak hücreleriyle hibridizasyonu sonucu oluşturulan monoklonal antikor NS 19-9 ile belirlenmiş gastrointestinal kansere bağlı antijendir. Daha sonra Del Villano ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarla, CA 19-9'un RİA yöntemi ile ölçümünü geliştirdiler. İnsanda normal pankreas, safra kanalları, mide, kolon, endometrium ve tükrük bezi epitelleri tarafından sentezlenmektedir. Normalde serumda bulunan değer 37 U/ml’nin altındadır.

İnsan kolorektal tümörü hücre dizisinden elde edilmesine karşın CA 19-9'un RİA yöntemi ile yapılan ölçümlerde kolorektal kanserden çok, pankreas kanserinin tanısında daha faydalı olduğuna karar verilmiştir. Günümüzde pankreas kanseri için en uygun tümör belirteçi olarak kabul edilmektedir. Erken evre pankreas kanserlerinin tanısında yardımcı olmasa da ilerlemiş tümörlerde tedavi edilmekte olan hastaların takibinde kullanılabilir. Birçok kanser türünde değerleri yükselebilmektedir.

CA 19-9 düzeyinin yükselme sebepleri:

1. Pankreas kanseri
2. Koleraktal kanseri
3. Gastrointestinal kanserler
4. Safra yolları kanseri
5. Sarılık
6. Diabetik nefropati
7. İyi huylu tümörler
8. Over kanserleri
9. Meme kanseri
10. Romatizmal hastalıklar

CA 19-9 Lewis antijeni ile ilişkilidir. Ancak dünya popülasyonunun %5'inde Lewis A-B antijeni negatif olduğundan duyarlılığın %95'in üzerine çıkamıyor olması normaldir.

CA 19-9'un over kanserlerine sensitivitesi %35,6, spesifitesi %81,1'dir. CA 19-9 over karsinomu için yüksek sensitiviteye sahip olduğu için over kanserlerinin takibinde kullanılabilir. Pankreas kanserinde diğer kanser türlerine göre daha yüksek spesifite ve sensitivite göstermektedir. Değerlerin yüksek olması ilk önce pankreas ve meme kanseri olgusunu düşündürmelidir. Malign ve benign plevral tümörlerin tanısında tümör belirteçlerinin sensitivitesi ve spesifitesi Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Malign ve benign plevral tümörlerin tanısında tümör belirteçlerinin sensitivitesi ve spesifitesi

	CA 19-9	CA 125	CA 15-3	CEA
Sensitivite (%)	36.6	65.5	53.6	56.0
Spesifite (%)	82.5	42.8	80.0	95.0

CA 19-9 değerleri tedavi süresince prognozun takibinde, kanserli dokunun çıkarılmasından sonrada nükslerin takibinde önemlidir (Özkan ve Sümer 1992;

Ayyıldız ve ark 1999; Sevinç ve ark 2000; Borazan ve ark 2001; Abalı 2004; Yılmaz ve ark 2009). Tümör belirteçlerinin, malign ve benign hastalıklarda, ortalama plevral sıvı seviyeleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 13. Tümör belirteçlerinin ortalama plevral sıvıdaki seviyeleri

	Malign	**Benign**
CA 15-3	108.55±150.43	15.91±22.20
CA 19-9	45.39±137.26	14.03±43.96
CA 125	703.23±491.51	565.30±381.99
CEA	28.86±37.34	1.42±0.93
AFP	1.58±1.39	2.00±3.04
CA 72-4	11.14±23.83	0.67±1.51

2.7. AKUT FAZ PROTEİNLERİ

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin, başlıca IL-6'nın etkisi ile en çok karaciğerden salgılanan çesitli proteinlerdir. Bunlar arasında, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), haptoglobin, komplemanlar, seruloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir (Tablo 14). Bu akut faz proteinleri, inflamatuar durumlarda arttığından pozitif akut faz proteinleri olarak da adlandırılır. İnflamatuar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan albumin, transferrin transtyretin gibi akut faz proteinleri ise negatif akut faz proteinleri olarak adlandırılır (58).

Tablo 14. Akut Faz Cevabında Düzeyleri Değişen Proteinler

Pozitif Akut Faz Proteinleri	
CRP	Ferritin
Fosfolipaz A	SSA (Serum Amiloid Protein)
Haptoglobin	Plazminojen aktivatör inhibitörü
α1 -Asit glikoprotein	α2-Makroglobulin
α1 -Proteaz inhibitörü	Hemopeksin
Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü	İnter-α proteaz inhibitörü
Fibrinojen	C4b-Bağlayan protein
Seruloplazmin	Mannoz bağlayan protein
Kompleman (C3, C4)	Lipopolisakkarit bağlayan protein
C1-esteraz inhibitörü	Fibronektin

Negatif Akut Faz Proteinleri	
Albumin	Transtyretin
Transferin	α2-HS glikoprotein

2.7.1 C-Reaktif Protein

Akut faz proteinlerinden CRP, inflamatuar uyarıyla binlerce kat yukselebilir. Pratikte akut faz cevabını değerlendirmek için eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve

CRP testleri kullanılmaktadır. ESR ve CRP tamamen normal sınırlarda olan kişilerde, önemli iltihabi bir hastalık genellikle yoktur (58). CRP bu ismi, Streptococcus Pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL–6) etkisi ile gerçekleşir.

CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı beş adet alt üniteden (protomerden) meydana gelir. Sağlıklı bireylerin %90'nda CRP<3,0 mg/L olarak saptanır (59). CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır (60).

Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen testlere yüksek duyarlıklı CRP ya da high sensitive (hsCRP) testleri denilmektedir.

CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir (61-67).

Kanser gelişimi ile CRP arasındaki ilişki için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları tümör gelişiminin dokuda inflamasyona neden olup, CRP düzeyini artırableceği, CRP'nin tümör antijenlerine karşı immün yanıtın göstergesi olabileceği, tümör hücrelerinin inflamatuvar protein üretimini artırabileceği şeklinde belirtilmiştir (68-73).

Kanserde inflamasyonun sebep olduğu CRP yüksekliğini belirlemek, bizlere kanseri erken evrede saptayıp daha etkili bir şekilde tedavi etme olanağı sağlayacaktır.

2.7.2. Eritrosit Sedimantasyon Hızı

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) akut faz cevabını değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan testtir. ESH aslında akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarındaki yükselmeyi indirekt olarak gösterir. Temel olarak fibrinojen daha az olarak da diğer akut faz proteinlerindeki artışa bağlı olarak eritrositlerin çökme hızı artar. Akut faz cevabından bağımsız olarak ESH'nda artışa yol açar. Eritrositlerdeki şekil değişiklikleri de ESH'nı etkiler. Bu nedenle ESH her zaman akut faz cevabını doğru olarak yansıtmayabilir. Polisitemia vera, sekonder polisitemiler, orak hücre hastalığı, herediter sferositoz, akantositoz, mikrositoz, kaşeksi, hipofibrinojenemi (dissemine intravaskuler koagulasyon, masif hepatik nekroz) durumlarında ESH düşer. Anemi ve makrositoz ise ESH'nı yükseltir. ESH için erkeklerde 15 mm/saat kadınlarda ise 20 mm/saat normal değerler olarak kabul edilmektedir. ESH yaşla artar. Erkeklerde yaş/2, kadınlarda yaş+10/2 formülü ESH'nı yaşa bağlı olarak değerlendiren ve genel kabul gören bir formüldür (74).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA METODU

Bu çalışma için, hastane bilgisayar arşivi kayıt sistemi taranarak, Nisan 2010 - Eylül 2012 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı poliklinik ve servisinde, takip ve tedavisi yapılan gastrointestinal sistem kanseri tanısı almış hastalar içinden, "bu çalışmada araştırılacak parametrelerin" bakılmış olduğu hastalar seçildi (Tablo 15). Eritrosit süspansiyonu ve albumin replasmanı yapılan, antihiperlipidemik tedavi alan ve tanıda enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu araştırmada toplam 50 hasta incelendi. Araştırma grubuna 25 hastanın girebildiği görüldüğü için, metastazı olmayan 25 gastrointestinal sistem kanserli hasta da kontrol grubu olarak seçildi. Araştırma metastazlı grubunun erkek/kadın oranı 17/8 iken, kontrol grubunda erkek/kadın oranı 13/12 idi (Tablo 16). Kontrol grubuna seçilen hastaların primer malignite açısından "araştırma grubu hastalarına" benzer özellikte olmalarına dikkat edildi. Hastalar "metastazlı" ve "metastazı olmayan" olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar önce bazal değerlerine göre kendi aralarında karşılaştırıldı. Daha sonra metastatik grupta kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası kan değerleri karşılaştırıldı. Metastatik hastalarda tanı anında ve en az 2 kür kemoterapi sonrası hemoglobin, albumin, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), karsinoembriyonik antijen (CEA), karbohidrat antijen 19-9 (CA19-9) ve açlık serum lipid profili değerlerine bakıldı. Bu testler, hastalardan rutin tetkikleri sırasında istendiği için ayrı bir bütçe oluşturulması gerekmedi. Metastatik hastaların 2-3 ay sonraki kontrollerinde, hemoglobin, albümin, ESH, CRP, CEA, CA19-9 ve açlık serum lipid profili tetkiklerinin tekrar istenmesi dosyalarına kaydedildi.

Tablo 15. Araştırma ve kontrol grubunda bakılan parametreler

	Araştırma grubu (metaztazlı)		Kontrol grubu (metaztazı olmayan)
	Tanı anında	En az 2 kür kemoterapi sonrası	Tanı anında
Hemoglobin	✔	✔	✔
ESH	✔	✔	✔
Serum Albumin	✔	✔	✔
Total Kolesterol	✔	✔	✔
HDL	✔	✔	✔
LDL	✔	✔	✔
VLDL	✔	✔	✔
TG	✔	✔	✔
CRP	✔	✔	✔
CEA	✔	✔	✔
CA 19-9	✔	✔	✔

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Metastatik olan ve olmayan grupların yaş ve bazal değerler bakımından karşılaştırılması, verilerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre bağımsız gruplar için ‘Student’s t testi’ ya da ‘Mann Whitney U’ testi ile yapıldı. Metastatik grubun bazal ve kemoterapi sonrası değerlendirmesi, bağımlı gruplarda Student’s t testi ya da Wilcoxon testi ile gerçekleştirildi. Cinsiyet ve PS değerlerinin metastatik olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması sırası ile Ki-Kare ve ‘Fisher’s Exact ki-kare’ testleri ile yapıldı. Ölçümle elde edilen veriler, ortalama±standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik veriler ise frekans ve yüzde biçiminde özetlendi. Bütün analizler SPSS15.0 for Windows paket programı ile yapıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

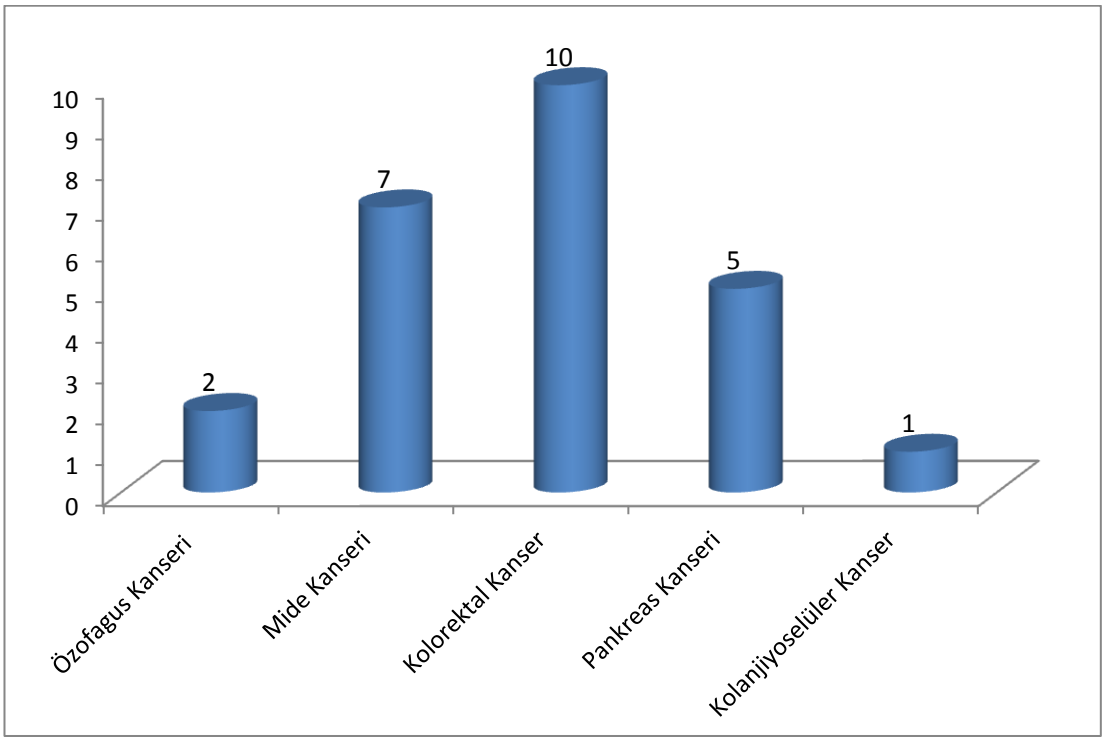
4. BULGULAR

Çalışmaya, 30 metastazlı ve 25 metastazı olmayan hasta olmak üzere toplam 55 hasta dahil edildi. Metastazlı grupta, tanıda PS:2-3 olan hastalardan 4 tanesi (2 kolon, 1 pankreas, 1 özofagus kanseri tanılı) 1 kür kemoterapi sonrası ex oldu. Metastatik mide kanseri tanılı 1 hasta ilk kemoterapisini aldıktan sonda takip ve tedavisini bulunduğu merkezde devam ettirdi. Takibi yapılabilen 25 metastazlı hasta "araştırma grubunu" oluşturdu. Neticede 25 metastazlı, 25 metastazı olmayan (kontrol grubu) hasta ile çalışma tamamlandı.

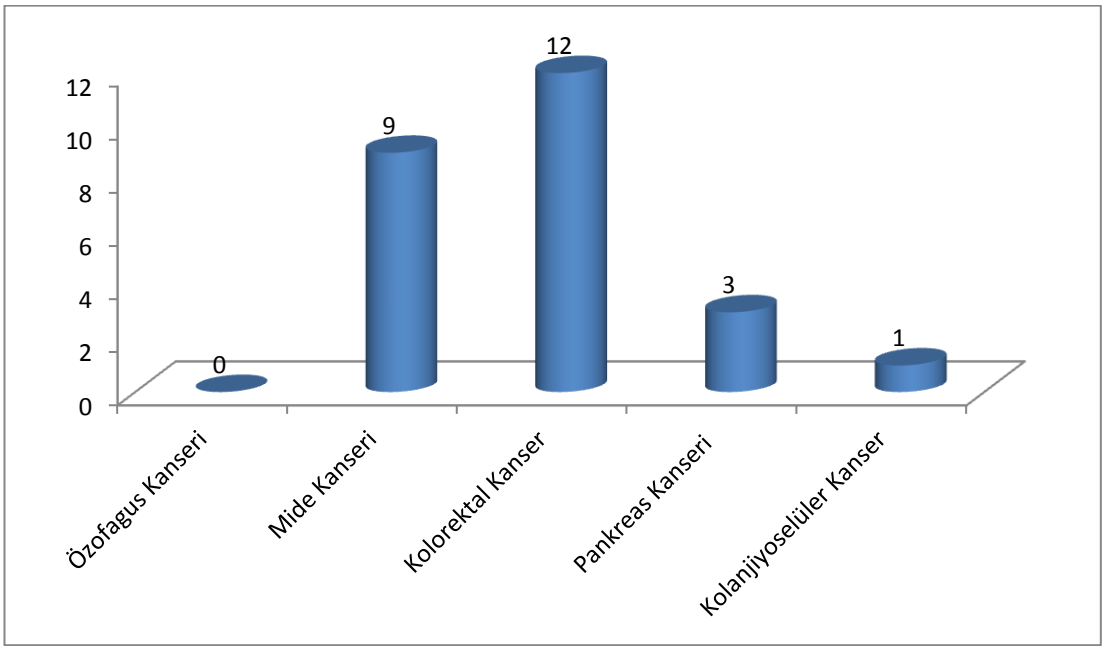
Araştırma (metastazlı) grubunun üçte ikisi erkekti. Kontrol grubunda ise erkek/ kadın oranı bire yakın olduğu halde iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark bulunmadı. Yaş ortalaması araştırma grubunda 61± 8,73, kontrol grubunda 58,8±11,6 yıldı. Yaş açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Hasta ve kontrol gruplarının yaş-cinsiyet dağılımları, Tablo 16'da sunulmuştur. Her iki grupta da çoğunluğu kolon kanseri oluşturmaktaydı (Şekil 3 ve 4). En fazla karaciğer metastazı vardı. Diğer metastaz bölgeleri arasında akciğer, periton, kemik ve beyin yer alıyordu (Şekil 5).

Tablo 16. Metastazlı ve metastazı olmayan grubun yaş-cinsiyet dağılımları

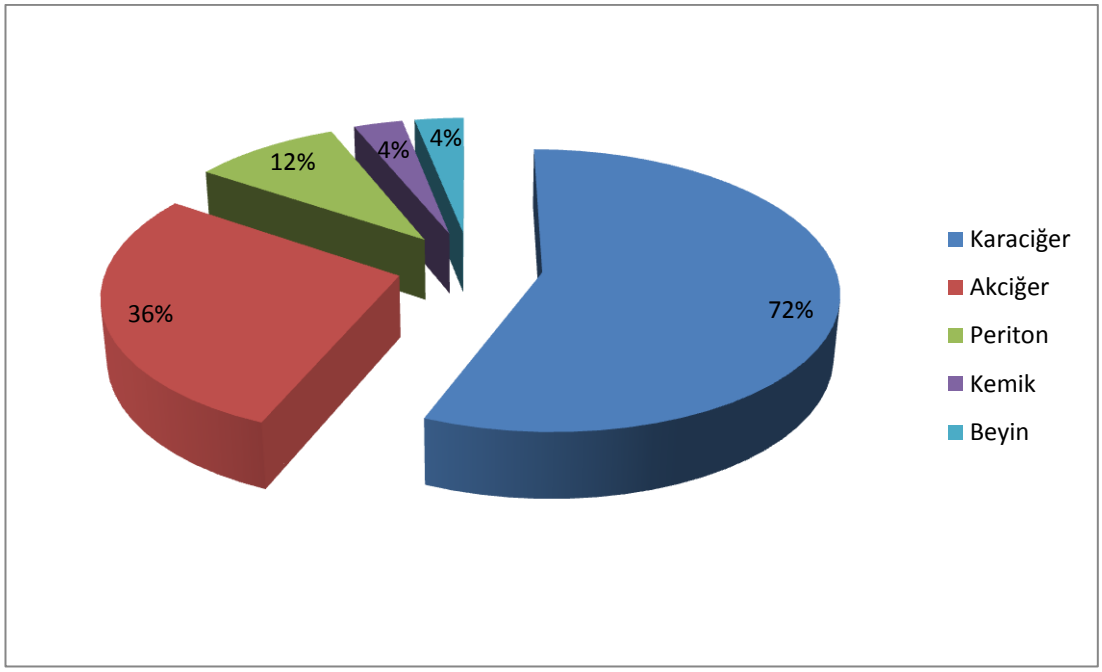
	Metastazlı grup (n=25)	**Metastazı olmayan grup (n=25)**	**P**
Yaş (Yıl)	58,84 ± 11,65	61± 8,73	0.462
Erkek/Kadın	17/8	13/12	0.387



Şekil 3. Metastazlı grupta gastrointestinal kanserli hastaların dağılımı



Şekil 4. Metastazı olmayan grupta gastrointestinal kanserli hastaların dağılımı



Şekil 5. Metastaz Bölgeleri

Hastaların büyük çoğunluğunun performans skoru 0-1 idi. PS değerleri Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Metastazlı ve metastazı olmayan grubun bazal ECOG PS dağılımları (p=0.664)

	Bazal ECOG PS		
	0	**1**	**2**
Metastazlı	9(%36)	14(%56)	2(%8)
Metastazı olmayan	12(%48)	12(%48)	1(%4)

Gruplar arasında, hemoglobin, serum albümin, ESH ve CRP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bazal CEA düzeyleri, istatistiksel olarak metastazlı hasta grubunda daha yüksek saptandı (p=0,006). CA19-9 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da metastazlı grupta daha yüksek saptandı (p=0,641). Her iki gruptaki hastaların "bazal değerleri" Tablo 18 ve 19'da

verilmiştir. Tablo 18'de verilen değerler non-parametrik testle, Tablo 19' da verilen değerler ise parametrik testle hesaplandı.

Tablo 18. Metastazlı ve metastazı olmayan grupta bazal parametrelerin karşılaştırılması-1

	Metastazlı grup			**Metastazı olmayan grup**			**P**
	Median	Minimum	Maksimum	Median	Minimum	Maksimum	
VLDL (mg/dL)	27	7	64	23	6	76	0.232
TG (mg/dL)	136	35	322	115	31	381	0.240
ESH (mm/saat)	18	2	84	26	12	77	0.052
Bazal CRP (mg/L)	3.65	0.1	59.4	4.64	0.8	111	0.379
Bazal CEA (ng/mL)	11.67	0.9	999	2.07	0.47	23.4	0.006
Bazal CA 19-9 (U/mL)	25.2	0.8	1917.8	11.8	1	306.2	0.641
Bazal TK/ HDL-K	5.12	2.63	19.54	4.83	2.7	7.9	0.869

VLDL: Very Low Density Lipoprotein, TG: Triglyceride, ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reaktif protein CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbohidrat antijen 19-9, TK: Total Kolesterol, HDL: High Density Lipoprotein

Metastazlı ve metastazı olmayan gruplar arasında kemoterapi öncesi bakılan bazal HDL-K ve TK/HDL-K açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,69 ve p=0,869). Yine gruplar arasında TK, LDL-K ve TG açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,867, p=0,977, p=0,24).

Tablo 19. Metastazlı ve metastazı olmayan grupta bazal parametrelerin karşılaştırılması-2

	Metastazlı	Metastazı olmayan	P
Bazal Hb (g/dL)	11,96±1,94	12,00±1,98	0.931
Bazal Albumin (g/dL)	3,44±0,60	3,52±0,46	0.620
Bazal T.Kolesterol (mg/dL)	174,28±50,17	171,96±46,90	0.867
Bazal LDL (mg/dL)	111,17±40,77	111,50±39,72	0.977
Bazal HDL (mg/dL)	34,08±11,62	35,3±9,74	0.690

Hb: Hemoglobin, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein

Araştırma grubunda, hastaların bazal ve kemoterapi sonrası performans durumlarında pek değişiklik yoktu (Tablo 20).

Tablo 20. Bazal ve kemoterapi sonrası ECOG PS karşılaştırılması

	ECOG PS				
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
Kemoterapi öncesi	9(%36)	14(%56)	2(%8)	0(%0)	0(%0)
Kemoterapi sonrası	5(%20)	15(%60)	2(%8)	1(%4)	2(%8)

Araştırma grubundaki hastaların %20'sinde kemoterapi sonrası objektif yanıt, %80'inde ise stabil veya progresif hastalık saptandı. Kemoterapi yanıtı alınan toplam 5 hastadan 4'ü kolorektal kanser, bir tanesi ise kolanjiyosellüler kanserliydi.

İlk kür kemoterapi sonrası eritrosit süspansiyonu ve albumin replasmanı yapılan 1 hasta, hemoglobin ve albumin açısından yanıt değerlendirmesine dahil edilmedi. Yine 5 hasta çeşitli enfeksiyon odakları (cerrahi sütur enfeksiyonu, intraabdominal apse, pnömoni, İYE) nedeniyle ESH ve CRP açısından kemoterapi sonrası yanıt değerlendirilmesine dahil edilmedi.

Kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası bakılan hemoglobin, albumin, ESH değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Metastazlı grupta kemotarapi öncesi ve kemotarapi sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	Kemoterapi öncesi	**Kemoterapi sonrası**	**P**
Hb (g/dL)	12.08±1.88	11.77±1.17	0.451
Albumin (g/dL)	3.44±0.6	3.41±0.58	0.822
ESH (mm/saat)	28.1±25.2	25.7±20	0.632

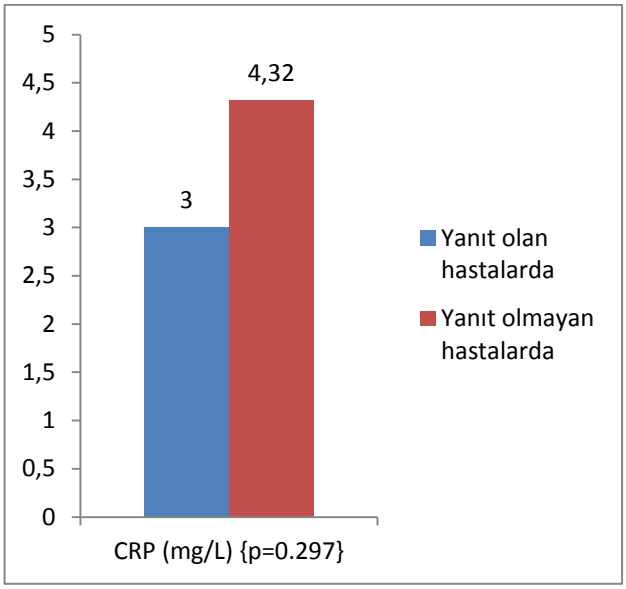
Hb: Hemoglobin, ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

Objektif kemoterapi yanıtı olan (n=5) hastaların, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bazal CRP düzeylerinin daha düşük olduğu (p=0.297), bazal CEA (p=0.06) ve CA 19-9 (p=0.668) düzeylerinin ise, kemoterapi yanıtı olmayan (n=20) hastalara oranla daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 22).

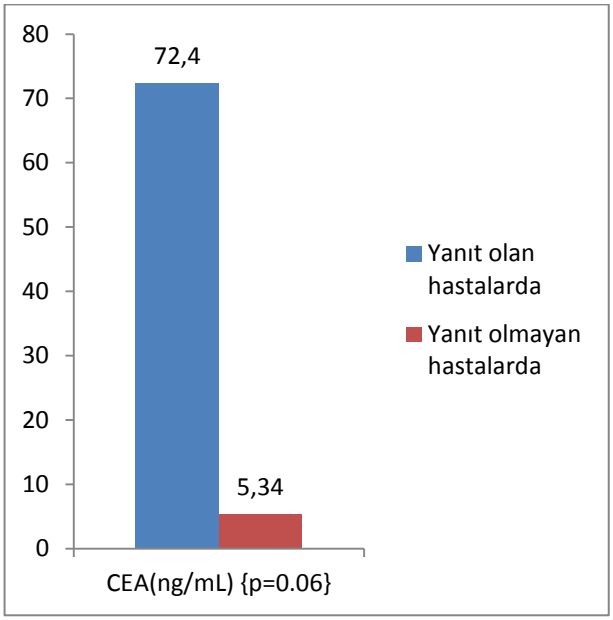
Tablo 22. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan metastazlı hastaların bazal parametrelerinin karşılaştırılması-1

	Kemoterapi yanıtı olanlar (n=5)			**Kemoterapi yanıtı olmayanlar (n=20)**			
	Median	Minimum	Maksimum	Median	Minimum	Maksimum	P
CRP (mg/L)	3	0.8	5.1	4.32	0.1	59.4	0.297
CEA (ng/dL)	72.4	3.49	192.1	5.34	0.9	999	0.06
CA 19-9 (U/dL)	124	0.8	912.2	25.15	0.8	1917.8	0.668

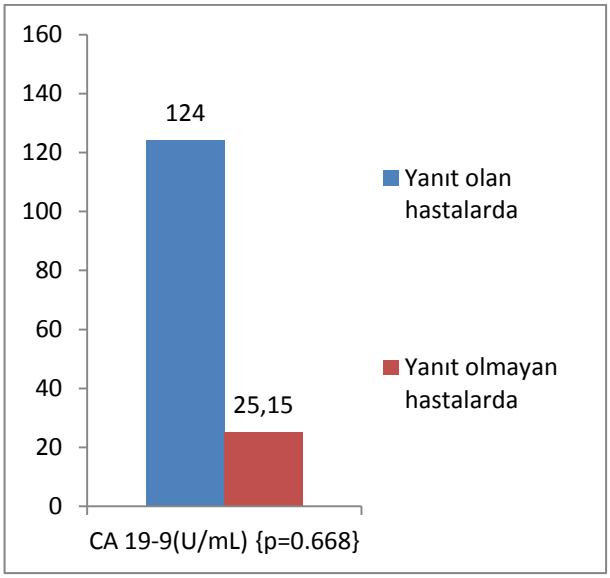
CRP: C-reaktif protein, CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbohidrat antijen 19-9



Şekil 6. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda bazal CRP düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 7. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda bazal CEA düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 8. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda bazal CA 19-9 düzeylerinin karşılaştırılması

Objektif kemoterapi yanıtı olan (n=5) ve olmayan (n=20) hastaların, bazal T.Kolesterol, HDL, LDL, VLDL, TG ve TK/HDL-K oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan metastazlı hastaların bazal parametrelerinin karşılaştırılması-2

	Kemoterapi yanıtı olanlar (n=5)	**Kemoterapi yanıtı olmayanlar (n=20)**	**p**
T.Kolesterol (mg/dL)	219 ± 17.5	163.1 ± 49.5	0.12
HDL (mg/dL)	39.3 ± 14.6	32.7 ± 10.7	0.408
LDL (mg/dL)	143 ± 14	103.2 ± 41.5	0.51
VLDL (mg/dL)	36.8 ± 18.4	27.1 ± 14.3	0.371
TG (mg/dL)	184 ± 92	135.4 ± 72.1	0.371
TK/HDL-K (mg/dL)	6.4 ± 2.9	5.6 ± 3.5	0.717

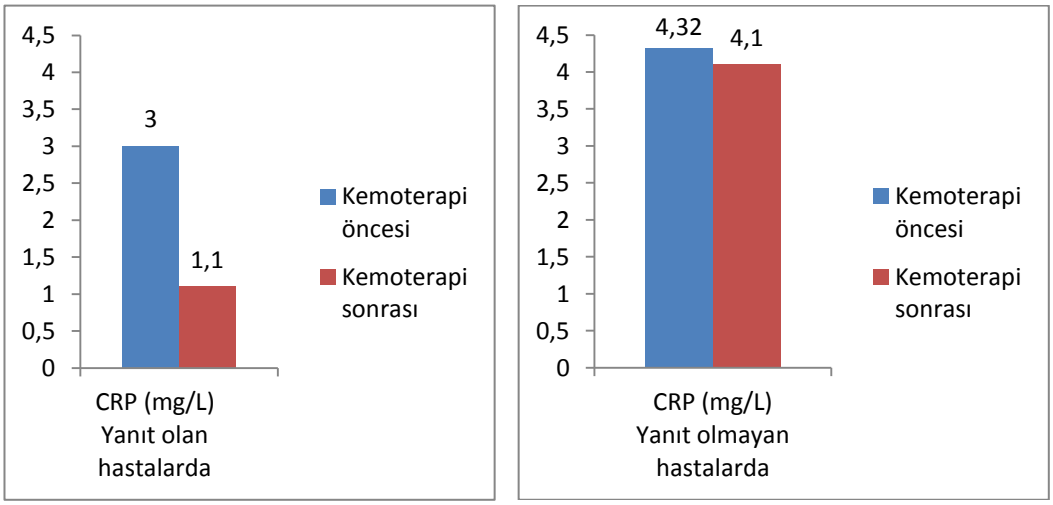
TK: Total Kolesterol, HDL: High Density Lipoprotein, LDL:Low Density Lipoprotein, VLDL: Very Low Density Lipoprotein, TG: Triglyceride

Objektif kemoterapi yanıtı olan (n=5) hastaların, CRP değerinin bazal değerlerine göre daha da düştüğü saptandı (3.0 dan 1'e düştü). Kemoterapi yanıtı olmayan hastaların CRP düzeylerinin ise pek değişmediği (bazal 4.32 den 4.1'e düştüğü) gözlendi. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan gruplarda, kemoterapi sonrası bakılan CRP düzeylerinin, anlamlı olarak farklı olduğu saptandı (p=0.019). Yine kemoterapi yanıtı olan hastalarda, kemoterapi sonrası CEA ve CA 19-9 düzeyleri düşerken, kemoterapi yanıtı olmayan hastalarda bu değerlerin arttığı gözlendi (Tablo 24).

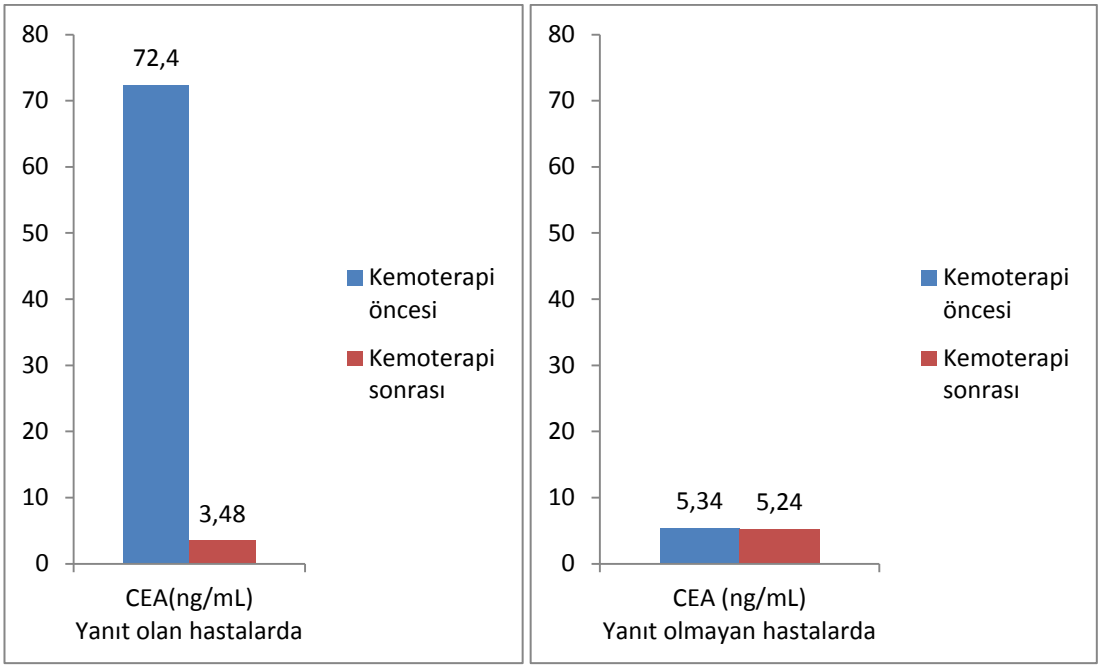
Tablo 24. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan metastazlı hastaların kemoterapi sonrası parametrelerinin karşılaştırılması-1

	Kemoterapi yanıtı olanlar (n=5)			**Kemoterapi yanıtı olmayanlar (n=20)**			
	Median	Minimum	Maksimum	Median	Minimum	Maksimum	P
CRP (mg/L)	1.1	0.8	2.8	4.1	1	212.9	0.019
CEA (ng/dL)	3.48	1.4	11.39	5.24	0.49	433	0.53
CA 19-9 (U/dL)	18.8	0.8	39.4	36.45	0.8	1983	0.112

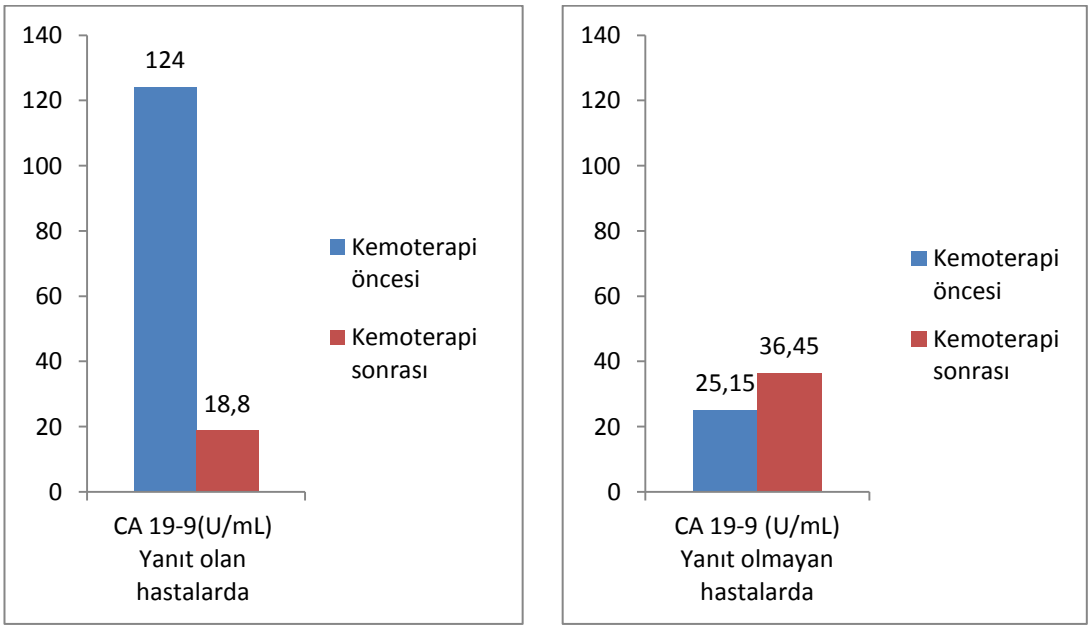
CRP: C-reaktif protein, CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbohidrat antijen 19-9



Şekil 9. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda kemoterapi sonrası CRP düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 10. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda kemoterapi sonrası CEA düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 11. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastalarda kemoterapi sonrası CA 19-9 düzeylerinin karşılaştırılması

Objektif kemoterapi yanıtı olan (n=5) ve olmayan (n=20) hastalar arasında kemoterapi sonrası T.Kolesterol, HDL, LDL ve TK/HDL-K arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak KT yanıtı olan hastalarda, TG ve VLDL düzeylerinin istatistiksel olarak daha yükselmiş olduğu saptandı (sırasıyla p= 0.029, p= 0.024). Her iki grupta da kemoterapi sonrası HDL düzeyinin arttığı, TK/HDL-K oranının azaldığı görüldü (Tablo 25).

Tablo 25. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan metastazlı hastaların kemoterapi sonrası parametrelerinin karşılaştırılması-2

	Kemoterapi yanıtı olanlar (n=5)	**Kemoterapi yanıtı olmayanlar (n=20)**	**P**
T.Kolesterol (mg/dL)	210.4±12.6	178.7±43.1	0.83
HDL (mg/dL)	44.4±15	44.8±17.5	1.00
LDL (mg/dL)	127.1±21.6	108.9±38.3	0.243
VLDL (mg/dL)	39±13.1	24.9±13.2	0.024
TG (mg/dL)	194.2±65.9	122.7±67.9	0.029
TK/HDL-K (mg/dL)	5.2±1.7	4.3±1.6	0.243

TK: Total Kolesterol, HDL: High Density Lipoprotein, LDL:Low Density Lipoprotein, VLDL: Very Low Density Lipoprotein, TG: Triglyceride

FOLFOX tedavisi alan 5, XELOX tedavisi alan 3 hastanın tamamında TK/HDL oranının azaldığı saptandı. FOLFOX alan 5 hastanın 3'ünde kemoterapi yanıtı alınırken, 2 hastada stabil hastalık saptandı. XELOX alan 3 hastadan 2'sinde stabil, 1 hastada ise progresif hastalık gelişti. KT protokollerine göre hastaların TK/HDL oranındaki değişim Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Kemoterapi protokolerine göre TK/HDL oranının değişimi

		TK/HDK oranı düşen	TK/HDL oranı artan	Total
	Cisplatin+5FU	1	1	2
	Cisplatin+Gemsitabin	2	2	4
	DCF	3	3	6
	FOLFOX	5	0	5
	FOLFIRI	1	0	1
	FUFA	0	1	1
	Gemsitabin	0	1	1
	Carboplatin+Gemsitabin	1	0	1
	XELODA	0	1	1
	XELOX	3	0	3
TOPLAM		16	9	25

DCF: Dosetaksei,Cisplatin,5-Fluorourasil, FOLFOX: Folinik asit,5- Fluorourasil, Oksaliplatin, FOLFIRI: Folinik asit,5- Fluorourasil, İrinotekan FUFA: Folinik asit,5- Fluorourasil, XELODA: Capecitabine XELOX: Capecitabine, Oksaliplatin,

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kemoterapiden yarar görebilecek hastaların önceden belirlenebilmesine yönelik olarak prediktif faktörler az sayıdadır. Bu hastalarda kemoterapi yanıtını öngörmede genel olarak hastaların 'performans durumu' iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir ve performans durumu 3-4 olan hastalara palyatif kemoterapilerin verilmesi önerilmemektedir. Bununla birlikte hangi hastanın kemoterapiye iyi yanıt verebileceğinin belirlenmesi ve prognozun saptanmasında klinikte kullanılabilecek bir parametre belirlemeye yönelik değişik çalışmalar yapılmıştır (75,76). Gastrointestinal sistem kanserleri, kanserle ilişkili ölümlerin en önde gelen sebeplerindendir. Kolorektal kanser, kanserden ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada gelmektedir (33). Batılı ülkelerde mide kanserli hastaların %80'ine ileri evrede tanı konulmaktadır ve bu hastaların prognozu kötü seyretmektedir (77). Bu araştırmanın gastrointestinal kanserli hastalarda yapılmasının nedenlerinden birisi de sık görülmeleri, öldürücü olmaları ve yeni prognoz göstergelerine ihtiyaç olmasıdır.

Çalışmamızda, metastazlı hasta grubunun median bazal CEA değerlerinin, metastazlı olmayan hastaların preoperatif bazal CEA düzeylerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,006). Serum CEA düzeyleri yüksek olan metastazlı hastaların, CEA düzeyi daha düşük olanlara göre 'neden daha iyi kemoterapiye yanıt verdikleri' konusunda başka benzer bir çalışma ile karşılaşılamadı. Metastazlı gupta objektif kemoterapi yanıtı olan 5 hastanın tamamında kemoterapi sonrası CEA ve CA 19-9 düzeyleri düşerken, kemoterapi yanıtı olmayan grupta bu tümör belirteçlerinin bazale göre kemoterapi sonrası daha da arttığı görüldü.

Boonpipattanapong T ve arkadaşlarının, kolorektal karsinomalı hastalarda yaptığı retrospektif çalışmada, preoperatif CEA ve albümin seviyelerinin sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 1998-2002 yılları arasında küratif cerrahi yapılan 170 hasta dahil edilmiştir. Hastalar CEA değeri 5ng/mL, albümin değeri 3,5 g/ dL baz alınarak 4 gruba ayrılmıştır (1). Düşük CEA, yüksek albümin, (2) Düşük CEA, düşük albümin, (3) Yüksek CEA, yüksek albümin, (4) Yüksek CEA, düşük albümin.

Sırasıyla 5 yıllık sağkalım oranları %66, %63, %46 ve %34 saptanmıştır. Bu oranlarda, iyi diferansiye, düşük CEA düzeyli tümörler ile kötü diferansiye, yüksek CEA düzeyli tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir (p:0115). Ayrıca CEA düzeyi yüksek olan hastalarda tümörün diferansiasyonunın sağkalımı etkileyen bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır (p:0,0412). Kolorektal karsinomalı hastalarda preoperatif CEA≥5 ng/mL, albümin≤3.5 g/dL olmasının sağkalımı kötü yönde etkilediği bildirilmektedir (8). Ancak bizim araştırmamızda ise bazal albümin değerleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,620).

Bu çalışmada gastrointestinal kanserli hastalarda lipid profili incelenmiştir. Bazı çalışmalarda ise kanser gelişimi ile serum lipid seviyesi arasında çeşitli mekanizmalar araştırılıp bazı hipotezler öne sürülmüştür. Lipoproteinlerin serbest radikaller tarafından peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksitlerin, hücresel hasara ve inflamatuvar yanıta neden olduğu bilinmektedir. Bu şekilde, normal hücrelerde malign transformasyona yol açmaktadırlar (78, 79). LDL seviyesinde artışla beraber HDL seviyesindeki azalmanın, TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar aktivitenin artışına yol açtığı ileri sürülmüştür (80, 81). Yaygın olarak kullanılan, HMG-KoA redüktaz inhibisyonu yaparak etki gösteren statinlerin, kolorektal ve gastrik kanser riskini azalttığına dair çok sayıda çalışma vardır (82-84, 99). Wahyu Wulaningsih ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum lipid profili ve gastrointestinal kanser riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. İsveç'te yapılan bu toplum tabanlı kohort çalışmada, 20 yaş üzerinde, kanser tanısı olmayan ve çalışmayı takiben ilk 3 ay içerisinde kanser tanısı almayan, 540,309 katılımcı incelenmiştir. Oniki yıllık takip içerisinde 318 özofagus,776 mide,2472 kolon ve 1510 rektum kanseri gelişmiştir. Yüksek TG, düşük HDL ile özogagus kanseri arasında pozitif (p<0,001), diğer lipid parametreleri (LDL, LDL/HDL, TK/HDL, ApoB/ApoA) ile negatif korelasyon saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük HDL düzeyi olanlarda mide kanseri riskinin arttığı saptanmıştır. Yüksek TG değeriyle kolon kanseri riskinin (p<0,001), yüksek TK düzeyi ile de rektum kanseri riskinin (p<0,001) arttığı tespit edilmiştir (86).

Küratif cerrahi uygulanan gastrointestinal sistemli hastalarda da lipid profilleriyle prognoz ilişkileri incelenmiştir. Enqi Guo ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada, preoperatif küratif cerrahi yapılan 501 mide kanserli hasta incelenmiştir. Hastaların retrospektif olarak preoperatif HDL-K düzeyleri ile nodal evreleme arasındaki ilişki araştırılmıştır. HDL-K düzeyi ile nodal evre arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Lenf nodu metastazı olan 346 hastanın HDL-K düzeyinin, lenf nodu metastazı olmayan 155 hastaya oranla anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır (46,0±12,8 mg/dl ve 51,9±16,0mg/dl, p<0,05). TK, LDL-K ve TG açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. TK/HDL-K oranı yüksek olanların ileri nodal evrede (N2-3), düşük olanların ise erken nodal evrede (N0-1) olduğu görülmüştür (ortalama değerleri sırasıyla 3,57 ve 3,31, p<0,05).HDL-K<40 mg/dl ve TK/HDL-K ≥3,32 olması özellikle de histolojik olarak diferansiye mide kanserinde ileri nodal evre (N2-3) açısından bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (85). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda farklı tümörlerden oluşan küratif cerrahi yapılmış hastalar vardı. Ancak her alt gruba düşen hasta sayısı az olduğu için bu tip bir değerlendirme yapılamadı.

Bizim çalışmamıza benzer bir düzenleme ile Notarnicola M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kolorektal karsinomalı metastatik ve non-metastatik 84 hastanın dahil edildiği çalışmada, uzak metastazı olan hastalarda, T.Kolesterol, LDL-K ve LDL-K/HDL-K oranının cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksinden(VKİ) bağımsız olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır [p<0.05] (12). Çalışmamızda, araştırma ve kontrol gruplarında VKİ bakılmadığı için bu konuda bir yorum yapılamayacaktır. Ancak bu çalışmada kemoterapi öncesi bakılan bazal HDL-K ve TK/HDL-K açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,69 ve p=0,869). Yine gruplar arasında TK, LDL-K ve TG açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,867, p=0,977, p=0,24). Bu çalışmada metastatik grupta, TK/HDL ve TG düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu görüldü. Bu durumun, gastrointestinal kanserli hastaların lipid profilleriyle tümör yükleri arasında bir ilişki olmadığını gösterebileceği veya çalışmadaki hasta sayımızın yetersizliğinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Objektif kemoterapi yanıtı olan (n=5) ve olmayan (n=20) hastaların, bazal T.Kolesterol, HDL, LDL, VLDL, TG ve TK/HDL-K oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak KT yanıtı olan hastalarda, kemoterapi sonrası

TG ve VLDL düzeylerinin istatistiksel olarak daha yükselmiş olduğu saptandı ise de hasta sayısının azlığı nedeniyle daha ileri bir yorum yapmak mümkün görünmemektedir. Objektif kemoterapi yanıtı alınan 5 hastanın tamamında kemeterapi sonrası HDL düzeyleri arttığı, T.kolesterol/HDL oranının azaldığı saptandı. CEA düzeyindeki düşüş ile bu değişikliğin korele olduğu görüldü. Önceki çalışmalarda yüksek HDL, düşük TK/HDL-K oranının, lipoproteinlerde peroksidasyonu engelleyerek lipid peroksitlerin yol açtığı hücresel hasarın önüne geçtiği, böylece normal hücrelerde malign transformasyon engellediği belirtilmiştir. Ancak çalışmamızda, objektif kemoterapi yanıtı olmayan grupta da kemoterapi sonrası HDL düzeyinin arttığı, TK/HDL-K oranının azaldığı saptandı. Bizim çalışmamızda bu durumun prognozla ilişkisi gösterilememiştir.

Çalışmamızda metastatik kolon kanseri nedeniyle oxaliplatin ve fluorourasil infüzyonu uygulanan kemoterapi rejimlerinde, HDL kolesterolün artığı, TK/HDL-K oranının azaldığı saptandı. Bu durum bize, oxaliplatin ve fluorourasilin birlikte kullanıldığı rejimlerde, HDL'yi artırıcı, TK/HDL-K oranını düşürücü etkisinin olabileceğini düşündürdü. Ancak FOLFOX uygulanan 5 hastanın 3 ünde kemoterapi yanıtı alınırken, 2 hastada stabil hastalık görüldü. Bu kemoterapötiklerin lipid profili üzerine etkileriyle ilgili literatürde daha önce yapılmış herhangi bir çalışma bulunamadı. Hasta sayısının yetersizliği nedeniyle bu konuda bir yorum yapılamadı. Bu etkiyi kanıtlamak için daha fazla hastanın alınacağı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Bu çalışmada lipid profili yanısıra gastrointestinal kanserli hastalarda CRP ile prognoz ilişkisi de incelenmişti. Kathy J. Helzlsouer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, serum hCRP düzeyi ile kolorektal ve prostat kanseri gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Takipte kolon kanseri gelişen hastaların prediagnostik hCRP düzeylerinin, kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,002). Ancak rektum ve prostat kanseri gelişen hastalarda kontrol gruplarına oranla hCRP düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,66) (87). İnflamatuvar barsak hastalıkları olarak bilinen ülseratif kolit ve Crohn hastalığında, kolorektal kanser riskinin atttığına, uzun dönem anti-inflamatuvar tedavi alanlarda (ASA ve diğer NSAI ilaçlar) bu riskin azaldığına, bu nedenle de kolorektal kanser gelişiminde

inflamasyonun rol alabileceğine dair birçok çalışma yapılmıştır (88-91) Aynı zamanda birçok çalışmada, kolorektal kanserli hastalarda preoperatif serum CRP düzeyinin kanserin evresiyle korele olduğu belirtilmiştir. İleri evre hastalarda CRP düzeyinin çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (92-96). Bunların aksine Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden Yüceyar S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 22 kolorektal kanserli hastada preoperatif evreleme açısından CEA, CA 19-9, CRP, AAT(alfa-1 antitripsin), AAG(alfa-1 asit glikoprotein) düzeyleri incelenmiştir. Hastalıksız 9 kontrol grubu dahil edilmiştir. CEA, CRP, AAT düzeyleri ile kanser evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. CA 19-9 ve AAG düzeylerinin hastalığın yayılımı ile korele olduğu belirtilmiştir (p=0,0197 ve p=0,0378) (97). Shumin M. Zhang ve arkadaşlarının, bu çalışmaları baz alarak yaptıkları prospektif kohort çalışmada, kadınlarda CRP düzeyi ile kolorektal kanser gelişim riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya, 45 yaş ve üstü, kanser ve kardiyovasküler hastalık tanısı olmayan, 21,913 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. Bazal plazma CRP düzeyleri ortalama 2,02 mg/L ölçülmüştür. Ortalama 10,6 yıllık takip sürecinde toplam 169 bireyde kolorektal adenokarsinomu gelişmiştir. Kanser gelişen hastaların bazal CRP düzeyleri ortalama 1,77 mg/L ölçülmüştür. Sağlıklı kadınlarda, CRP düzeyi ile kolorektal kanser gelişim riski arasında ilişki saptanmamıştır. Düşük derecede inflamasyonun kolorektal kanser gelişimi riskinde rol oynamayabileceği belirtilmiştir (98). Çalışmamızda ise metastazlı grupta median CRP: 3,65 mg/L, metastazı olmayan grupta median CRP: 4,64 saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,379). Çalışmamız, Yüceyar S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumluydu. Ancak literatürde CRP düzeyinin, kolorektal kanser başlangıcından sonra, özellikle ilk 2 yılda arttığına dair hipotezler de mevcuttur (90, 92, 93). Dolayısıyla tümör yükünün artışıyla beraber immün sistemin oluşturduğu inflamatuvar yanıt da artacaktır. Bu nedenle metastatik grupta, takipte CRP düzeyi daha fazla artabilir. Nitekim çalışmamızda, objektif kemoterapi yanıtı olan (n=5) hastaların, kemoterapi sonrası CRP düzeylerinin, kemoterapi yanıtı olmayan (n=20) hastalara oranla anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca kemoterapi yanıtı olan hastaların tamamında, kemoterapi sonrası CRP düzeylerinin bazale göre düştüğü saptanırken, kemoterapi yanıtı olmayanlarda CRP düzeylerinin bazale göre arttığı saptandı. Kemoterapi ile tümör yükünün azaldığı hastalarda inflamasyonu

yansıtan CRP düzeylerinin de düşeceği, bunun kemoterapiye yanıtın ve hastalık prognozunun değerlendirilmesinde yeni bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; çalısmamızda, metastazlı ve metastazı olmayan gruplar arasında, bazal parametrelerde CEA düzeyi dışında anlamlı fark saptanmadı. Ancak bazal CEA düzeyi yüksek olan hastaların kemoterapiye daha iyi yanıt verdikleri görüldü. Kemoterapi yanıtı olan hastaların tamamında kemoterapi sonrası HDL-K ‘ün arttığı, TK/HDL-K oranının azaldığı saptandı. Kolorektal kanserli metastatik hastalarda kemoterapi yanıtını değerlendirirken, yanıt veren hastalarda HDL-K’ün artığı ve TK/HDL-K oranının azaldığı ilk defa bu çalışmada gösterildi. Lipid parametrelerindeki bu değişiklikler CEA değişiklikleri ile korele bulundu. Bu çalışmanın, kolorektal kanserli hastalarda sürdürülmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

ÖZET

METASTATİK GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLİ HASTALARDA TANI SIRASINDA HEMOGLOBİN, SERUM ALBUMİN DÜZEYİ, SEDİMANTASYON, C-REAKTİF PROTEİN, CEA, CA19-9 VE SERUM LİPİD PROFİLİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE SİSTEMİK KEMOTERAPİYE YANITLA İLİŞKİLERİ

Giriş ve Amaç: Gastrointestinal kanserler, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda preoperatif CEA, CA19-9 düzeylerinin, akut faz reaktanlarının, açlık serum lipid profili ve albümin seviyelerinin hastalığın prognozu, tümörün evresi ve uzak metastazla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, "metastatik gastrointestinal sistem kanserli hastalarda" tanı anında ve takiplerinde hemoglobin (hb), serum albümin, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), karsinoembriyonik antijen (CEA), karbohidrat antijen 19-9 (CA 19-9) ve serum lipid profiline bakılarak hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtla ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma için, hastane bilgisayar arşivi kayıt sistemi taranarak, Nisan 2010 - Eylül 2012 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı poliklinik ve servisinde, takip ve tedavisi yapılan gastrointestinal sistem kanseri tanısı almış hastalar içinden, bu çalışmada araştırılacak parametrelerin bakılmış olduğu hastalar seçildi. Bu araştırmada toplam 50 hasta incelendi. Araştırma grubuna 25 hastanın girebildiği görüldüğü için, metastazı olmayan 25 gastrointestinal sistem kanserli hasta da kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubuna seçilen hastaların primer malignite açısından "araştırma grubu hastalarına" benzer özellikte olmalarına dikkat edildi. Hastalar "metastazlı" ve "metastazı olmayan" olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar önce bazal değerlerine göre kendi aralarında karşılaştırıldı. Daha sonra metastazlı grupta kemoterapi öncesi ve kemotereapi sonrası kan değerleri karşılaştırıldı. Metastazlı hastalarda tanı anında ve en az 2 kür kemoterapi sonrası hemoglobin, serum albümin, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein

(CRP), karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9) ve açlık serum lipid profili değerlerine bakıldı.

Bulgular: Metastazlı ve metaztazı olmayan gruplar arasında, bazal hemoglobin, serum albümin, ESH, CRP ve serum açlık lipid profili değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Bazal CEA düzeyleri metastazlı grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,006). CA19-9 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi metaztazlı grupta daha yüksek olduğu görüldü (p=0,641).

Metastazlı hastaların %20'sinde kemoterapi sonrası objektif yanıt, %80' inde ise stabil veya progresif hastalık saptandı. Kemoterapi yanıtı olan toplam 5 hastadan 4'ü kolorektal kanser, 1'i kolanjiyosellüler kanser tanılıydı. Kemoterapi öncesi ve sonrası bakılan hemoglobin, serum albumin, ESH, CA19-9 değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Objektif kemoterapi yanıtı olan (n=5) hastaların, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bazal CRP düzeylerinin daha düşük olduğu (p=0.297), bazal CEA (p=0.06) ve CA 19-9 (p=0.668) düzeylerinin ise, kemoterapi yanıtı olmayan (n=20) hastalara oranla daha yüksek olduğu saptandı. Objektif kemoterapi yanıtı olan ve olmayan hastaların, bazal T.Kolesterol, HDL, LDL, VLDL, TG ve TK/HDL-K oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Objektif kemoterapi yanıtı olan (n=5) hastaların, CRP değerinin bazal değerlerine gore daha da düştüğü saptandı (3.0'dan 1.1'e düştü). Kemotarapi yanıtı olmayan hastaların CRP düzeylerinin ise pek değişmediği (bazal 4.32'den 4.1'e düştüğü) gözlendi. Kemoterapi yanıtı olan ve olmayan gruplarda, kemoterapi sonrası bakılan CRP düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu saptandı (p=0.019). Yine kemoterapi yanıtı olan hastalarda, kemoterapi sonrası CEA ve CA 19-9 düzeyleri düşerken, kemoterapi yanıtı olmayan hastalarda bu değerlerin arttığı saptandı. Serum CEA düzeyleri yüksek olan metastazlı hastaların, CEA düzeyi daha düşük olanlara göre 'neden daha iyi kemoterapiye yanıt verdikleri' konusunda başka benzer bir çalışma ile karşılaşılamadı.

Objektif kemoterapi yanıtı olan (n=5) ve olmayan (n=20) hastalar arasında kemoterapi sonrası T.Kolesterol, HDL, LDL ve TK/HDL-K arasında istatistiksel

anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da kemoterapi sonrası HDL düzeyinin arttığı, TK/HDL-K oranının azaldığı görüldü

Metastatik kolon kanseri nedeniyle oxaliplatin ve fluorourasil infüzyonu uygulanan kemoterapi rejimlerinde HDL (high density lipoprotein) kolesterolün artığı total kolesterol (TK) /HDL oranının azaldığı saptandı. Ancak FOLFOX kemoterapisi alan hastaların 3'ünde kemoterapi yanıtı alınırken, 2 hastada stabil hastalık saptandı.

Sonuç: Çalısmamızda, metastazlı ve metastazı olmayan gruplar arasında, bazal parametrelerde CEA düzeyi dışında anlamlı fark saptanmadı. Kemoterapi yanıtı olan hastaların tamamında, kemoterapi sonrası HDL-K 'ün arttığı, TK/HDL-K oranının azaldığı saptandı. Kolorektal kanserli metastatik hastalarda kemoterapi yanıtını değerlendirirken, yanıt veren hastalarda HDL-K'ün artığı ve TK/HDL-K oranının azaldığı ilk defa bu çalışmada gösterildi. Lipid parametrelerindeki bu değişiklikler CEA değişiklikleri ile korele bulundu. Bu çalışmanın, kolorektal kanserli hastalarda sürdürülmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır

SUMMARY

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HEMOGLOBIN, SERUM ALBUMIN LEVEL, ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE, C-REACTIVE PROTEIN, CEA, CA19-9 AND SERUM LIPID PROFILE AT TIME OF DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH METASTATIC GASTROINTESTINAL SYSTEM CANCERS AND ASSOCIATION WITH RESPONSE TO SYSTEMIC CHEMOTHERAPY

Introduction and Background: Gastrointestinal cancer is one of the most common causes of cancer-related death. Recently, some studies have found relationship between prognosis, distant metastasis, stage of tumor and the level of preoperative Carcinoembryonic antigen (CEA), Carbonhydrateantigen (CA19-9), acute phase reactants, albumin and fasting lipid profile. In our study, we aimed to detect the level of CEA, CA 19-9, C-reactive protein (CRP), serum lipid profile, hemoglobin, serum albumin, erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the patients with metastatic gastrointestinal cancer at the time of diagnosis and follow-up and their impact on prognosis and response to treatment.

Patient and Methods: For our study, we scanned the patients' record archieve systems of Ankara University Faculty of Medicine İbn-iSina Hospital and Cebeci Hospital, and chose patients from the patients with gastrointestinal system cancers; who had been diagnosed, followed and treated in Internal Medicine and Medical Oncology policlinics and services. We analysed 50 patients in this study; 25 patients for research group and 25 patients with non-metastatic gastrointestinal system cancers for control group, were chosen. We paid attention to the similarity between the diagnosis of the control group and research group. The patients were divided into two groups as metastatic and non-metastatic patients with gastrointestinal system cancers. First, the basal hemoglobin, serum albumin, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, CEA, CA19-9 and serum lipid profile were compared between the two groups. Then, in metastatic group, these laboratory parameters before chemotherapy and after chemotherapy were compared. In metastatic patients, hemoglobin, serum albumin, erythrocyte sedimentation rate,

C-reactive protein, CEA, CA19-9 and serum fasting lipid profile were assessed at time of diagnosis and after at least two cures of chemotherapy.

Results: There was no statistically significant difference in basal hemoglobin, serum albumin, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and serum lipid profile between the metastatic and non-metastatic groups. Basal CEA levels in metastatic patients were significantly higher (p=0.006). CA19-9 levels were higher in metastatic patients without statistical significance (p=0.641). After chemotherapy, objective response was achieved in 20 %of metastatic patients; while the disease was stable or progressive in 80%of the metastatic group. From the five patients who had objectively responded to chemotherapy, four patients had colorectal cancer and one patient had cholangiocellular cancer. There were no significant difference between hemoglobin, serum albumin, erythrocyte sedimentation rate and CA19-9 values before and after chemotherapy. In the chemotherapy-responder group (n=5), basal CRP values were lower (p=0.297); basal CEA and CA19-9 levels were higher (p=0.06 and p=0.668 respectively) when comared with the chemotherapy non-responder group (n=20). There were no significant difference in basal total cholestereol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, triglyceride and total cholesterol/HDL-cholesterol ratio parameters between the chemotherapy-responder and non-responder patients. On follow-up, CRP values of the objective chemotherapy-responder patients (n=5) reached lower levels; the mean CRP value regressed to 1.1 from 3.0. In the chemotherapy non-responder group, the CRP values were stable; basal mean CRP value was 4.32 and after chemotherapy it was 4.1. After chemotherapy, there was significant difference in the CRP values between chemotherapy responder and non-responder groups (p=0.019). After chemotherapy, CEA and CA19-9 levels were found lower in the chemotherapy-responder group; while they were found higher in non-responder patients. HDL-cholesterol levels increased and total cholesterol/HDL-cholesterol ratio decreased in both groups after chemothearpy. After oxaliplatin and fluorourasil infusion regimens, we determined an increase of HDL and a decrease of TK/HDL ratio in patients with metastatic colon cancer, Among the five patients who were treated with FOLFOX regimen, three patients responded to chemoterapy; while the other two patients' disease remained stable.

Conclusion: In our study, there was no significant difference in basal parameters except basal CEA levels between the groups of patients with and without metastasis. The level of HDL-K increased and the ratio of TK/HDL-K decreased after chemotherapy in all of the patients who responded to chemotherapy. The increase in HDL-K level and decrease in TK/HDL-K ratio in chemotherapy responder patients, were first shown in our study for assessment of chemotherapy response in patients wtih metastatic colorectal cancer. There was significant correlation between the results of CEA levels and lipid profile. The prolongation of this study is thought to be appropriate in patients with colorectal cancer.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization “Cancer”. 2006.
2. Türkiye İstatistik Kurumu. 2007. http://turkkanser.org.tr/news.
3. Fırat D. Cancer Mortality in Turkey and in the World 1981-1981.The Turkish Assocition For the Cancer Research and Control. 1983; Ankara.
4. Fırat D, Hayran M. Cancer Statistics in Turkey and in the World.1990-1992 Turkish Association For the Cancer Research and Control. 1995; Ankara.
5. Mercer DW, Robinson EM. Stomach. In: Townsend CM, Beucham RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p.1265-1321.
6. And Mahmoud N, Rombeau J, Ross HM, Fry RD. Colon and rectum. In: Townsend CM, Beucham RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p.1401-1481.112
7. Ashley SW, Evoy D, Daly J. Stomach. Schwartz SI, Shires GT,Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, editors. In Principle
8. Boonpipattanapong T, Chewatanakornkul S. Preoperative carcinoembryonic antigen and albumin in predicting survival in patients with colon and rectal carcinomas J Clin Gastroenterol. 2006 Aug;40(7):592-5
9. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Kubota K. C-reactive protein is associated with distant metastasis of T3 colorectal cancer. Anticancer Res. 2012 Apr; 32(4): 1409-15
10. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. Crit Rev Clin Lab Sci. 2011 Jul-Aug; 48(4): 155-70.
11. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, Che X, Tokuda K, Nakajo A, Iwashige H, Tokushige M, Watanabe T, Takao S, Aikou T. Clinical importance of

preoperative carcinoembryonic antigen an carbonhydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. J Clin Gastoenterol. 2011 Jan;32(1):41-4.

12. Notarnicola M, Altomare DF, correale M, Ruggieri E, D'Attoma B, Mastrosimini A, Guerra V, Caruso MG. Serum lipid profile in colorectal cancer patients with and without synchronus distant metastases. Oncology. 2005;68(4-6):371-4, Epub 2005 Jul 12.

13. WHO. Global burden of diseases report. 2004.

14. Schrump DS, Altorki NK, Forastiere AA, Minsky BD. Cancer of the esophagus. In: DeVitaVT, Hellman S, Rosenberg SA. Eds. Cancer Principles & Practice of Oncology. 6th Ed.Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Williams, 2001: 1051-1091.

15. Krevsky B. Tumors of the esophagus. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Eds. Bockus Gastroenterology Volume I. 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders company, 1995:534-557.

16. Peters JH, DeMeester TR. Esophagus and diaphragmatic hernia. In: Brunicardi FC, AndersenDK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE Eds. Schwartz's Principles of surgery. 8th Ed.USA: The McGraw-Hill Companies, 2005: 835-931.

17. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol.2003;56:1-9.

18. Demirer T, İçli F, Uzunalimoğlu Ö, Küçük M. Diet and stomach cancer incidence. Cancer.1990; 65: 2344-2348.

19. Kaaks R, Tuyns AJ, Haelterman M, Riboli E Nutrient intake patterns and gastric cancer risk:A case-control study in Belgium. Int J Cancer. 1998; 78: 415–420.

20. Davis GR. Neoplasm of the stomach. Gastrointestinal Disease. Gastrointestinal Disease. 5th Ed.,Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 763-782.

21. Townsend CM, Beauchamp RA, Evers BM, Mattox KL. Textbook of Surgery. 8th Ed.,Newyork: WB Saunders Company, 2001: 855-864.

22. Elder JB. Carcinoma of the stomach. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Eds. BockusGastroenterology Volume I. 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders company, 1995:859-874.

23. Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequentgastric cancer risk by subsite and histologic type. Int J Cancer. 2002;101;560-566.

24. Hemminki K, Jiang Y. Familial and second gastric carcinomas. Cancer. 2002; 94 (4): 1157-1165

25. Dempsey DT. Stomach. In: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG,Pollock RE Eds. Schwartz's Principles of surgery. 8th Ed. USA: The McGraw-Hill Companies,2005: 933-995.

26. Luk GD. Tumors of the stomach. Gastrointestinal and Liver Disease. 6th Ed. Philadelphia: WBSounders Company, 1998: 733-754.

27. Chen MJ, Chiou YY, Wu DC, Wu SL. Lifestyle habits and gastric cancer in a hospital-basedcase-control study in Taiwan. Am J Gastroenterol. 2000; 95(11): 3242-3249.

28. Pierre EN, Ott MJ. Gastric Cancer. Current Surgical Therapy, 7th Ed. St. Louis: Moslay, 2001:105-112.

29. Karpeh MS, Kelsen DP, Teper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT, Hellman S,Rosenberg SA. Eds. Cancer Principles & Practice of Oncology. 6th Ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams&Williams, 2001: 1092-1126.

30. Becker K-F, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis ofgastric cancer. Surg Oncol. 2000; 9: 5-11.

31. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. J Cancer Res Clin Oncol. 1993;119: 265-272.

32. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastriccancer: present and future. Gastric Cancer. 2001; 4: 113-121.

33. Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Hellman S, RosenbergSA. Eds. Cancer Principles & Practice of Oncology. 6th Ed. Philadelphia, PA: LippincottWilliams&Williams, 2001: 1216-1271.

34. Levin B, Raijman I. Malignant tumors of the colon and rectum. In: Haubrich WS, Schaffner F,Berk JE. Eds. Bockus Gastroenterology Volume II. 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B.Saunders company, 1995: 1744-1772.

35. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon, rectum and anus. In: Brunicardi FC, Andersen DK,Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE Eds. Schwartz's Principles of surgery. 8th Ed.USA: The McGraw-Hill Companies, 2005: 1055-1117.

36. Fearon ER. Molecular biology of gastrointestinal cancers. In: DeVita VT, Hellman S,Rosenberg SA. Eds. Cancer Principles & Practice of Oncology. 6th Ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams&Williams, 2001: 1037-1051.

37. Ozkan H, Ozturk H. Pankreas kanserinde epidemiyoloji ve risk faktorleri. MNKlinikBilimler&Doktor 2000;6(1):39-43.

38. Karayalcın K. Pankreas kanseri. Turkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi2001;6(2):41-45.

39. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer JClin2008;58:71

40. Association AG. American Gastroenterological Association medical positionstatement: Epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology 1999;117(6):1463-1484

41. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on theepidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. Gastroenterology 1999;117(6):1464-84).

42. Shaib YH, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of pancreatic cancer inthe United States: changes below the surface. Aliment Pharmacol Ther2006;24:87.

43. Casciato DA. Manual of clinical oncology. USA, LippincottWilliams&Wilkins,2004, p:213-219.

44. Braunwald K, Hauser F, Jameson L. Harison's principles of internal medicine. USA, Mc Graw Hill,2004, p:537-539.

45. Ozkan H. Pankreas Kanserinde son goruşler. Klinik Bilimler & Doktor 1999;5(5):598-606

46. Göksoy E, Kapan M. Karaciğerin Primer Habis Tümörleri. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002:159-182

47. Lau S-H, Guan X-Y. Cytogenetic and molecular genetic alterations inhepatocellular carcinoma. Acta Pharmacologica Sinica 2005; 26:659-665

48. Xian Z-H, Zhang S-H, Cong W-M, Wu W-Q,Wu M-C.Overexpression/amplification of Her-2/neu is uncommon inhepatocellular carcinoma. J. Clin. Pathol 2005; 58:500-503

49. Özdemir S. Liver diseases in the elderly. Cerrahpaşa J Med 2001; 32(2): 120-127

50. Melanie B. Thomas, Andrew X. Zhu. Hepatocellular Carcinoma: TheNeed for Progress. Journal of Clinical Oncology 2005;23:2892-2899

51. M. Anzola. Hepatocellular Carcinoma: Role of Hepatitis B and HepatitisC Viruses Proteins in Hepatocarcinogenesis. J Viral Hepat. 2004;11:383-393

52. Çevikbaş U. Karaciğer ve safra yolları. Temel Patoloji. Robbins C. T. 5.Baskı, Çevikbaş U. Nobel Tıp Kitabevleri (1995), Bölüm 16; s.:523-567

53. Güzel C. Bir organ olarak karaciğer. Tıbbı Fizyoloji. Guyton C A, Hall E J10. Baskı, Çavuşoğlu H. Nobel Tıp Kitabevleri (2001), Bölüm 70, s.:798-800

54. Michielsen P.P, Francque M.S, Lvan Dongen J. Viral hepatitis andhepatocelluler carcinoma. World Journal of Surgical Oncology 2005;27:1-18

55. Papatheodoridis G V, Papakonstantinou E, Andrioti E, Cholongitas E,Petraki K, Kontopoulou I and Hadziyannis S J. Thrombotic risk factorsand extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis Gut 2003;52;404-409

56. Dr. Nimet Şahin. Hepatit C virüsünün saptanması ve kliniği. OfficialJournal Of the Turkish nephrology 1995;3:180.183

57. Cecil Medicine 23.baskı (2011) Bölüm 206 s.: 1493

58. Dinarello CA. The acut phase response. Cecil Textbook of medicine. 1992; 286:1571-1573.

59. Cotran; Kumar, Collins. Robbins Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: W.BSaunders Company. 0-7216-7335-X

60. Vigushın DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies ofradioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. J Clin Đnvest 1993; 91:1351–1357

61. Brull DJ, Serrano N, Zito F, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:2063–9.

62. Greenfield JR, Samaras K, Jenkins AB, et al. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. Circulation 2004;109:3022–8.

63. Deichmann M, Benner A, Waldmann V, et al. Interleukin-6 and its surrogate Creactive protein are useful serum markers for monitoring metastasized malignant melanoma. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:301–7.

64. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, et al. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. Eur J Cancer 2000;36:889–94.

65. Kallio R, Bloigu A, Surcel HM, et al. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differential diagnosis between infections and neoplastic fever in patients with solid tumours and lymphomas. Support Care Cancer 2001;9:124–8.

66. Nozoe T, Korenaga D, Futatsugi M, et al. Immunohistochemical expression of Creactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus—significance as a tumor marker. Cancer Lett 2003;192:89–95.

67. Wieland A, Kerbl R, Berghold A, et al. C-reactive protein (CRP) as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease. Med Pediatr Oncol 2003;41:21–5.

68. Basso D, Fabris C, Meani A, et al. C reactive protein in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. Ann Clin Res 1988;20:414–16.

69. O'Hanlon DM, Lynch J, Cormican M, Given HF. The acute phase response in breast carcinoma. Anticancer Res 2002;22:1289–93.

70. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. Am J Clin Oncol 2003;26:135–40.

71. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2001;357:539–45.

72. Blann AD, Byrne GJ, Baildam AD. Increased soluble intercellular adhesion molecule-1, breast cancer and the acute phase response. Blood Coagul Fibrinolysis 2002;13:165–8.

73. Jabs WJ, Busse M, Kruger S, et al. Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue. Kidney Int 2005;68:2103–10.

74. Ertenli Đ. Romatizmal Hastalıklara Giris MD Yayıncılık 2000: 57-60

75. Lai, I.R., et al., Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 andCA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. Hepatogastroenterology,2002. 49(46): p. 1157-60.

76. Marrelli, D., et al., Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. Am J Surg, 2001.181(1): p. 16-9.

77. Roukos, D.H., Current status and future perspectives in gastric cancer management. Cancer Treat Rev, 2000. 26(4): p. 243-55.

78. M. Ahotupa, J. P. Suomela, T. Vuorimaa, and T. Vasankari, “Lipoprotein-specific transport of circulating lipid peroxides,” Annals of Medicine, vol. 42, no. 7, pp. 521–529, 2010.

79. A. Negre-Salvayre, C. Coatrieux, C. Ingueneau, and R. Salvayre, “Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors,” British Journal of Pharmacology, vol. 153, no. 1, pp. 6–20, 2008.

80. K. Mizia-Stec, B. Zahorska-Markiewicz, T. Mandecki et al. “Hyperlipidaemias and serumcytokines in patients with coronary artery disease,” Acta Cardiologica, vol. 58, no. 1, pp. 9–15, 2003.

81. G. Zuliani, S. Volpato, A. Bl`e et al., “High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in communitydwelling older adults: the InChianti study,” Atherosclerosis, vol. 192, no. 2, pp. 384–390, 2007.

82. M.-H. Cheng, H.-F. Chiu, S.-C. Ho, S.-S. Tsai, T.-N. Wu, and C.-Y. Yang, “Statin use and the risk of colorectal cancer: a population-based case-control study,” World Journal of Gastroenterology, vol. 17, no. 47, pp. 5197–5202, 2011.

83. H.-F. Chiu, S.-C. Ho, C.-C. Chang, T.-N. Wu, and C.-Y. Yang,“Statins are associated with a reduced risk of gastric cancer: a population-based case-control study,” American Journal of Gastroenterology, vol. 106, no. 12, pp. 2098–2103, 2011.

84. M. S. Simon, C. A. Rosenberg, R. J. Rodabough et al. “Prospective analysis of association between use of statins or other lipid-lowering agents and colorectal cancer risk,” Annals of Epidemiology, vol. 22, no. 1, pp. 17–27, 2012.

85. Enqi Guo, MD,1 Lirong Chen, MD,2 Qiuping Xie, MD,1 Jian Chen, MD,1 Zhiyu Tang, MD1 and Yulian Wu, MD1, Serum HDL-C as a Potential Biomarker for Nodal Stages in Gastric Cancer, Annals of Surgical Oncology 14(9):2528–2534

86. Wulaningsih W, Garmo H, Holmberg L, Hammar N, Jungner I, Walldius G, Van Hemelrijck M, Serum Lipids and the Risk of Gastrointestinal Malignancies in the Swedish AMORIS Study, J Cancer Epidemiol. 2012;2012:792034.

87. Kathy J. Helzlsouera,b, Thomas P. Erlingerc, Elizabeth A. Platzb, C-reactive protein levels and subsequent cancer outcomes: Results from a prospective cohort study, European Jorunal of Cancer 42(2006)704–707

88. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. JAMA. 2004;291:585-90. [PMID: 14762037]

89. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18 Suppl 2:1-5. [PMID: 12950413]

90. Panes J. Inflammatory bowel disease: pathogenesis and targets for therapeutic interventions. Acta Physiol Scand. 2001;173:159-65. [PMID: 11678739]

91. Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. Prog Exp Tumor Res. 2003;37:1-24. [PMID: 12795046]

92. Durdey P, Williams NS, Brown DA. Serum carcinoembryonic antigen and acute phase reactant proteins in the pre-operative detection of fixation of colorectal tumours. Br J Surg. 1984;71:881-4. [PMID: 6498459]

93. Mercer DW, Talamo TS. Multiple markers of malignancy in sera of patients with colorectal carcinoma: preliminary clinical studies. Clin Chem. 1985;31:1824-8. [PMID: 2414037]

94. Stamatiadis AP, St Toumanidou M, Vyssoulis GP, Manouras AJ, Apostolidis NS. Value of serum acute-phase reactant proteins and carcinoembryonic antigen in the preoperative staging of colorectal cancer. A multivariate analysis. Cancer. 1990;65:2055-7. [PMID: 1695546]

95. Stamatiadis AP, Manouras AJ, Triantos GN, Katergiannakis VA, Apostolidis NS. Combination of serum carcino-embryonic antigen and C-reactive protein—a useful test in preoperative staging of colorectal cancer. Eur J Surg Oncol. 1992;18:41-3. [PMID: 1737592]

96. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. Am J Surg. 1998;176:335-8. [PMID: 9817250]

97. Yüceyar S, Ertük S, Dirican A, Cengiz A, Saner H. The role of acute-phase reactant proteins, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 as a marker in the preoperative staging of colorectal cancer: a prospective clinical study. Int Surg. 1996;81:136-9. [PMID: 8912078]

98. Shumin M. Zhang, MD, ScD; Julie E. Buring, ScD; I-Min Lee, MBBS, ScD; Nancy R. Cook, ScD; and Paul M. Ridker, MD, MPH. C-Reactive Protein Levels Are Not Associated with Increased Risk for Colorectal Cancer in Women. Ann Intern Med. 2005;142:425-432.

99. Toshiyuki Kusama, Mutsuko Mukai, Teruo Iwasaki, Masaharu Tatsuta, Yoshirou Matsumoto, Hitoshi Akedo,* Masahiro Inoue and Hiroyuki Nakamura. 3-Hydroxy-3-MethylglutaryI-Coenzyme A Reductase Inhibitors Reduce Human Pancreatic Cancer Cell Invasion and Metastasis. Gastroenterology 2002;122:308-317