



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları
Anabilim Dalı**

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA TROMBOZ VARLIĞINDA
KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gaye KALACI KATAYIFÇI

Ankara, 2015



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları
Anabilim Dalı**

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA TROMBOZ VARLIĞINDA
KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gaye KALACI KATAYIFÇI**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Arzu OĞUZ**

Ankara, 2015

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: KA 15/219).

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi kurucusu Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a ve Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Ali Haberal'a,

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata bakış açılarıyla bana örnek olan başta bölüm başkanımız Prof. Dr. A. Eftal Yücel ve tüm hocalarıma,

Çalışmamda bana yol gösteren, tez konumun belirlenmesinde, çalışmamın planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini aldığım çok değerli hocam Doç. Dr. Ömer Dizdar'a,

Tez çalışmam sırasında, değerli fikirleriyle, katkılarıyla ve ilgisiyle her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan tez yürütücü hocam Doç. Dr. Arzu Oğuz'a,

Öğrenciliğe beraber başladığım, ailemden saydığım Dr. Bahtiyar Haberal'a,

Güzel günlerde mutluluğumu paylaştığım, zor zamanlarda güç aldığım, tez hazırlıkları aşamasında da yanımda olan, sevgili arkadaşım Dr. Çağdaş Şahap Oygür'e,

Tez hazırlıklarında yardımlarını esirgemeyen Dr. Melis Pehlivan Türk Kızılkın'a,

Asistanlığımın başında ve daha sonra ayrı kaldığımız yıllarda da verdikleri destek ve sevgileri için Dr. Demet Fırat Kaya, Dr. Hatice Sağlam, Dr. Efe Hasdemir, Dr. Elçin Erdoğan Yücel ve Dr. Müzeyyen Temel'e,

Asistanlığın yorucu koşuşturmasında omuz omuza çalıştığım; her güzel ve yorucu günü paylaştığım Dr. Gökhan Atay, Dr. Ayşenur Yalçıntaş ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Parçası olmaktan gurur duyduğum aileme,

Bu güzel günlere ulaşmamı sağlayan, büyük emekleri ve fedakarlıkları için, canım annem ve babama,

Her zaman yanımda olan yol arkadaşım, sevgili eşim Edip Katayıfçı'ya,

en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kanser hastalığında tromboz sıklığının yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Kanser hastalarının yaklaşık %20'sinde klinik olarak venöz tromboemboli (VTE) görülebilir. Tromboz, kanseri olan hastalarda artmış mortalite ve morbidite nedenidir. Kanser hastalarında tromboz riski kişiye, hastalık durumuna, tedaviye göre farklılık gösterir.

Çalışmamızın amacı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümünde kolorektal kanser (KRK) tanısı almış hastalarda tromboz olan ve olmayan gruplarda klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması ve tromboz varlığının prognozla ilişkisini araştırmaktır.

2000-2015 yılları arasında Onkoloji polikliniğine başvurmuş 162 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 66'sı 'trombozu olan grup', 96'sı ise 'tromboz olmayan grup' olarak incelenmiştir.

Hasta grupları sağkalım açısından karşılaştırıldığında, trombozun genel sağkalımı azalttığı görülmektedir, fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Kanserli hastalarda VTE riskini belirlemeye yardımcı olan Khorana skorlama sisteminde kullanılan parametreler kanserin yeri, lökosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobinin ve vücut kitle indeksidir. Çalışmamızda yüksek lökosit ve trombosit düzeylerinin tromboz varlığına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu hastaların öz bakımlarını, günlük aktivitelerini, fiziksel aktivitelerini sağlayabilme becerilerini tanımlar. Hastaların performans durumları ile tromboz ilişkisine bakıldığında, trombozu olan hastaların performans durumlarının daha kötü olduğu görülmektedir. Evre açısından değerlendirildiğinde, trombozu olan hasta grubunda ileri evre hastalık tespit edildi.

Trombozu olan hasta grubunda 21 (%31,8) hastada, trombozu olmayan grupta 8 (%8,3) hastada periton metastazı saptanmıştır. Çalışmamızda, tromboz ve periton metastazı varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Çalışmamız, retrospektif ve göreceli olarak az sayıda hasta ile yapılmıştır. Bu nedenle, belirlenen konularda güncel uygulamayı etkileyecek kesin sonuçların çıkarılması için çok daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmaların yapılması uygun olur.

Anahtar kelimeler: kolorektal kanser, tromboz, prognostik faktörler, sağkalım

ABSTRACT

The prevalence of thrombosis increases in the presence of cancer. Venous thromboembolism could be seen in approximately 20% of cancer patients. Thrombosis leads to an increase in the mortality and morbidity rates of cancer patients. Personal factors, course of the disease and the treatment process affect the risk of thrombosis in cancer patients.

The aim of this study is to compare the clinical and pathological properties of patients with and without thrombosis, who were diagnosed with colorectal cancer in Medical Oncology Department of Başkent University Hospital and to investigate the effect of thrombosis on the prognosis. For this purpose the data of 162 patients administered to the Oncology Department between the years of 2000 and 2015 were evaluated. Among these patients 66 were determined to have thrombosis.

When patients with and without thrombosis were compared according to their survival rates, it was seen that thrombosis decreases the general survey. However this result was not found to be statistically significant. Khorana score is used for the prediction of cancer associated VTE risk. Parameters of this score system are location of cancer, leukocyte and platelet counts, hemoglobin level and body mass index. In our study the effect of high leukocyte and platelet counts on the development of thrombosis was found to be statistically significant. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status describes the patient's ability to provide self-care, and measures the daily activity and physical ability. When the association between performance status of patients and thrombosis was evaluated, it was observed that the performance status of patients with thrombosis was worse. When the stage was taken into consideration, it was seen that patients with thrombosis were at more advanced stages. Peritoneal metastasis was detected in 21 patients with thrombosis (31.8 %) and 8 patients (8.3%) without thrombosis. The association between the thrombosis and the presence of metastasis was found to be statistically significant in our study.

Limitations of our study include its retrospective structure and relatively low number of patients. Further studies with greater number of patients are needed in order to subtract valid conclusions that will affect current applications.

Key words: Colorectal cancer, thrombosis, prognostic factors, survey

İÇİNDEKİLER

<u>Bölüm</u>	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
İngilizce özet.....	vi
İçindekiler dizini.....	viii
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	x
Şekiller dizini.....	xii
Tablolar dizini.....	xiii
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	4
2.1. Kolorektal Kanserler.....	4
2.1.1. Moleküler genetik.....	4
a) Kolorektal kanser patogenezi.....	4
b) Adenom- karsinom yolu.....	5
2.1.2. Spesifik moleküler anomaliler.....	5
a) Onkogenler.....	5
b) Tümör supresör genler.....	6
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Risk faktörleri.....	7
2.1.5. Koruyucu faktörler.....	9
2.1.6. Klinik özellikler.....	10
2.1.7. Tanı.....	11
2.1.8. Evreleme.....	12
2.1.9. Patoloji.....	13
2.1.10. Prognostik faktörler.....	15

a) Kategori I	15
b) Kategori IIa	16
c) Kategori IIb	17
d) Kategori III	17
e) Kategori IV	18
2.1.11. Tedavi.....	18
2.1.12. Cerrahi sonrası izlem.....	20
2.2. Koagülasyon Biyolojisi	21
2.3. Kanserde Tromboz	23
2.3.1. Kanserde tromboz risk faktörleri	23
2.3.2. Kanser hastalarında venöz tromboemboli ilişkili belirteçler	25
2.3.3. Kanserde tromboz riski değerlendirmesi	25
2.3.4. Kanser ve tromboflaksi	26
2.3.5. Semptomatik kanser ilişkili VTE tedavisi	27
a) Başlangıç tedavisi (6 aya kadar)	27
b) Tedavi sırasında tromboz rekürrensi.....	28
c) Uzun süreli tedavi (> 6 ay)	28
3. Gereç ve Yöntem.....	29
4. Bulgular.....	31
4.1. Demografik ve Klinik Veriler	31
4.2. Laboratuvar Verileri.....	34
4.3. Tümörün Özellikleri.....	35
4.4. Sağkalım.....	38
4.5. Tromboz Gelişimi ile İlgili Risk Faktörleri	38
5. Tartışma.....	40
6. Sonuç ve Öneriler.....	46
7. Kaynaklar	48

KISALTMALAR ve SİMGELER

5-FU	: 5- flurourasil
APC	: Adenomatosis poliposis koli
ASA	: Asetilsalisilik asit
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
CAP	: The Collage of American Pathologists
CEA	: Karsinoembriyojenik antijen
COX	: Siklooksijenaz
DCC	: Deleted in colorectal cancer
DVT	: Derin ven trombozu
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	: Endotelyal büyüme faktörü reseptörü
FAP	: Familiyal adenomatöz poliposis
FL	: 5 FU + Lökoverin
FOLFIRI	: 5 FU+ folinik asit + Lökoverin
FOLFOX	: Oksaliplatin + 5-FU + Lökoverin
GSK	: Genel sağkalım
HNPCC	: Herediter nonpoliposis kolorektal kanser
KRK	: Kolorektal kanser
LMWH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
MAP	: MUTYH ilişkili poliposis
MCV	: Mean corpuscular volume
MPV	: Mean platelet volume
NSAIDs	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
PE	: Pulmoner emboli
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör geni
TNM	: The tumor node metastases

ÜK	: Ülseratif kolit
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VTE	: Venöz tromboemboli
WHO	: World Health Organisation

ŞEKİLLER

Şekiller	Sayfa
Şekil 1.1: Virchow triadı	2
Şekil 2.1: Hemostaz	22
Şekil 4.1: Genel sağkalım	39
Şekil 4.2: Tromboze olan ve olmayan grupta sağkalım karşılaştırması	39

TABLULAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1: TNM sınıflması	12
Tablo 2.2: WHO'nun kolon ve rektum karsinom sınıflaması	14
Tablo 2.3: Kanser ilişkili trombozda klinik risk faktörleri	24
Tablo 2.4: Kanser ilişkili tromboz için prediktif belirteçler	25
Tablo 2.5: Khorana VTE risk skorlaması	26
Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri	32
Tablo 4.2: Tümör özellikleri	33
Tablo 4.3: Tromboz yeri	33
Tablo 4.4: Trombozda arter/ven dağılımı	34
Tablo 4.5: Performans durumlarının dağılımı	34
Tablo 4.6: Hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.7: KRK'lerde metastaz ile tromboz ilişkisi	36
Tablo 4.8: Tümör yerleşimleri	36
Tablo 4.9: Tümör gradı değerlendirilmesi	37
Tablo 4.10: Lenfovasküler invazyon	37
Tablo 4.11: Hasta evrelerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.12: KRK'li hastalarda bevacizumab kullanımı	38
Tablo 4.13: K-ras pozitifliği	38
Tablo 4.14: Tromboz Gelişimi ile İlgili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz Tablosu	38

1. GİRİŞ

Kanser tanısı olan hastalarda tromboz sıklığı genel popülasyona göre daha yüksektir. Aslında, 1823'te Bouillaud, üç kanser hastasında bacak veninde “*fibrin pıhtısı*” nedeniyle oluştuğunu belirttiği bir ödemden bahsetmişti (1). Kanser hastalarında tromboz ilk defa Armand Trousseau tarafından, 1865 te daha sonra kendi adıyla ‘Trousseau Sendromu’ olarak literatüre geçecek bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (2).

Trousseau, Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris'te verdiği derste, şimdi artık derin ven trombozu (DVT) olarak bildiğimiz “*Phlegmatia alba dolens*” terimini ağırlı, beyaz ödem için kullanarak, kanserle ilişkilendirmiştir.

“ I have long been struck with the frequency with which cancerous patients are effected with painful edema in the superior or inferior extremities, whether one or other was the seat of cancer. This frequent concurrence of phlegmasia alba dolens with an appreciable cancerous tumor, led me to the inquiry whether a relationship of cause and effect did not exist between the two, and whether the phlegmasia was not the consequence of the cancerous cachexia. I have since that period had an opportunity of observing other cases of painful edema in which, at the autopsy, I found visceral cancer, but in which during life there was no appreciable cancerous tumor.”

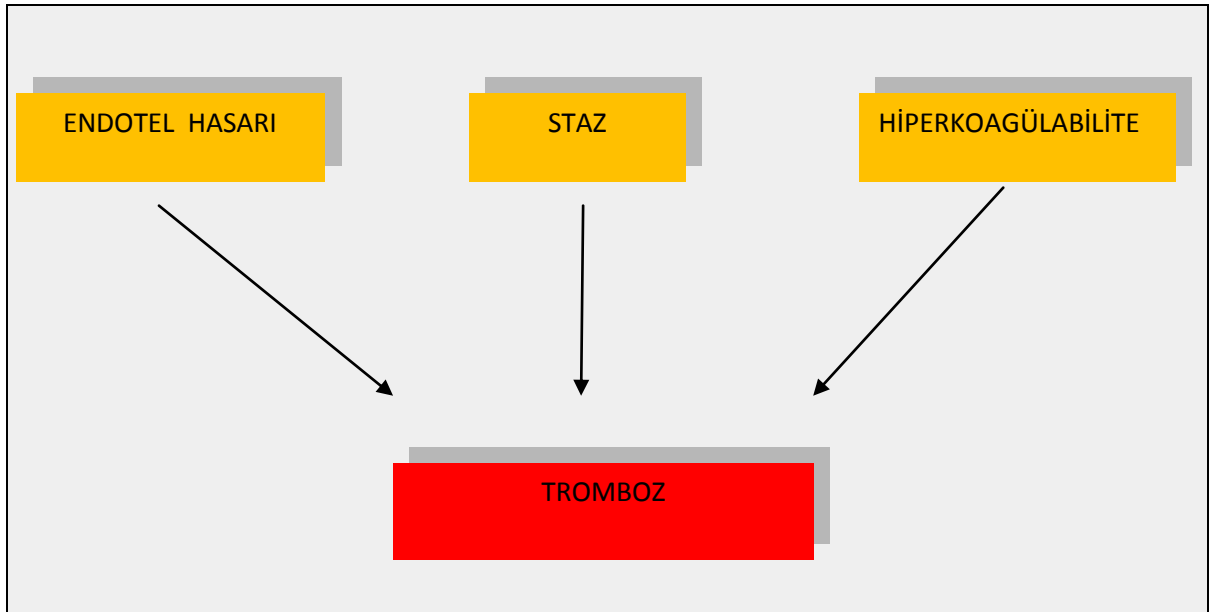
Armand Trousseau, bu yazıda DVT tanısı olan hastaların otopsilerinde kansere rastladığını belirterek kanser ve trombozun ilişkisini ortaya koymuştur.

“We must not suppose that painful edema of inferior extremities in case of cancer of the testicle, uterus, or rectum, results from the inflammation of the veins of the primary diseased parts propagated to the deep-seated veins: nor are we to believe that the edema is the mechanical consequence pressure exerted on the abdominal veins by tumors or disease glands. Such opinions are untenable, for

whoever carefully analyses cases will find, that cancerous tumors of the stomach or breast give is to this kind of phlegmasia”.

Bu yazıda testis, uterus ve rektum kanserinde görülen ve venöz sisteme bası sonucu olduğu ileri sürülebilecek trombozun, mide ve meme kanserinde de görülmesinin aslında kanserin venöz trombozu kolaylaştıran bir “kan krizi” ile ilgisi olduğu sonucuna vardı. Kandaki değişikliklerin pıhtılaşmayı kolaylaştırdığını söyleyen ilk bilim adamı oldu (3,4).

Venöz tromboembolinin(VTE) tarihçesine bakıldığında, günümüzden 150 yıl önce Rudolph Virchow tarafından patofizyolojisinin, bu gün artık Virchow Triadı olarak bildiğimiz şekliyle tanımlandığını görürüz. Bu tanımlamaya göre VTE; venöz staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabilite sonucu ortaya çıkar (Şekil-1.1) (5).



Şekil 1.1
Virchow Triadı

İngiliz bilim adamları James ve Matheson, trombozun tanı konmamış kanserin ilk bulgusu olabileceğini 1935'te teyid etmiştir (6). 1938 yılında Sproule, çeşitli kanser hastalarında ve özellikle de pankreas kanserli hastaların otopsilerinde venöz ve arteriyel tromboz insidansında belirgin artış saptamıştır (7). Aynı gözlem

daha sonra Wright tarafından da doğrulanmıştır (8). Yine uzun aradan sonra 1951'de bir kohort çalışmasında tromboz ile başvuran hastalarda tanı konulmamış kanser insidansı % 9 olarak verilmiştir (9). Sonraki yıllarda tromboembolinin gizli kanserlerde görülebilecek ilk belirti olabileceği üzerinde durulmuştur. Bu ilk gözlemlerden sonra, kanserli hastalar üzerinde bir çok klinik, patolojik ve laboratuvar çalışmaları yapılmış ve hemen her çeşit tümör olgularında koagülasyon sisteminin lokal ve sistemik olarak aktive olabileceği gösterilmiştir (10).

Günümüzde, artık biyokimya, hücre biyolojisi ve moleküler biyolojideki hızlı gelişmeler sayesinde, kanserin hemostatik mekanizma ile etkileşerek nasıl tromboz riskinde artışa neden olduğunu daha net bir şekilde bilmekteyiz. Kanser, arteriyel ve venöz trombozlara neden olan önemli bir kazanılmış nedendir.

Çalışmamızda kolorektal kanser (KRK) tanısı almış hastalarda tromboz olan ve olmayan alt gruplarda klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması ve tromboz varlığının prognozla ilişkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanserler

2.1.1. Kolorektal kanserlerde moleküler genetik

KRK'lerin risk faktörleri iki ana grup olarak çevresel ve kalıtsal sebeplerdir. Bir kişide KRK ortaya çıkışı sporadik, kalıtsal ve ailesel olarak üç şekilde olabilir.

KRK'lerin %70'i sporadik hastalıktır ve aile hikayesi yoktur. Sıklıkla 50 yaş üstünde görülür ve diyet ve/veya çevresel faktörlerin bu duruma sebep olduğu düşünülür. KRK'lerin %10'dan azında gerçek kalıtsal özellik görülür. Bu vakalarda kolonda polipler de eşlik edebilir. Polip ile beraber olan hastalıklar; familiyal adenomatöz polipozis (FAP), MUTYH-ilişkili polipozis (MAP) ve Peutz-Jeghers, Juvenil Polipozis gibi hamartamatöz polipozis sendromlarıdır. Polip ile beraber olmayan hastalıklar ise; herediter nonpolipozis KRK (HNPCC/Lynch sendromu) olarak adlandırılır. Bu durumların hepsi KRK gelişmesi için yüksek risk taşımaktadır.

Ailesel KRK, vakaların %'25 kadar bir kısmını oluşturur. Hasta kişilerde KRK aile hikayesi vardır ama kalıtsal olan KRK gibi bir paterni yoktur. Bu aile bireyleri KRK gelişmesi açısından yüksek risk taşımaktadır ama kalıtsal durumlardaki kadar yüksek risk barındırmazlar.

a) Kolorektal kanserlerin patogenezi

Normal kolon epitelinden, invaziv kanser gelişmesinin spesifik genetik değişiklikler nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Genetik mutasyonlar kalıtsal veya kazanılmış olabilir. 'Germline mutasyon' denilen, ovumda fertilizasyon öncesinde veya sırasında gelişen herhangi bir genetik mutasyon, aileden çocuğa kalıtsal defekt olarak aktarılabilir. Mutasyon spontan olarak sperm, ovum veya zigotta gelişirse etkilenen kişinin ailesi kanser fenotipi göstermez, ama gelecek nesile aktarılabilir. Daha sıklıkla, spontan mutasyon büyüme sürecinde ve veya organ/doku gelişimi sırasında gelişir, ki buna somatik mutasyon denir (11)

b) Adenom-karsinom yolu

Çoğu KRK'in adenomatöz poliplerin displastik hale gelmesi sonucu geliştiği düşünülür. Normal epitelyal yenilenme bozulduğu zaman kolonda adenomatöz polipler oluşur. Barsak sistemi yüzeyindeki hücreler, apoptoz ile sürekli kaybedilir ve sürekli yenilenmelidir. Tipik olarak, proliferasyon kript bazalinde oluşur. Eğer hücreler lüminal yüzeye hareket ederse, proliferasyon kesilir ve farklılaşma gelişir. Bu durum, adenomun displastik ve daha sonra invaziv potansiyel taşıyan forma dönüşmesine sebep olur. 1990 yılında Fearon ve Vogelstein KRK'un moleküler temelini çok basamaklı süreç olarak açıklamışlardır, her biriken genetik olayın kolon epitelyum hücrelerine seçici bir büyüme etkisi sunduğu belirtilmiştir (11). Vogelstein modeline göre, malign transformasyon için somatik veya germline mutasyon ve multiple genetik mutasyonun birikimi şarttır. Kalıtsal sendromlarda (FAP, Lynch Sendrom) altta germline mutasyonlar yatar. Sporadik kanserlerde ise multiple somatik mutasyonların basamak basamak birikimi ile oluşur.

Adenomatöz polipozis koli (APC) geni, hem kalıtsal hem sporadik KRK'lerde sık görülür, erken dönemde ortaya çıkar. P53 supresör gen mutasyonları genellikle karsinogenez sürecinin geç dönemlerinde oluşur (12).

2.1.2. Spesifik moleküler anomaliler

KRK tümör oluşumunun altında yatan önemli moleküler anomaliler onkogenler, tümör supresör genler, tamir genleri ve DNA hipo/hipermetilasyonu ile ilgilidir.

a) Onkogenler

Hücre çoğalması ve farklılaşması üzerinde etkili olan genlerdir. Normal şartlarda, genetik değişimlerin gözlenmediği durumlarda bu yapılara proto-onkogenler adı verilir. Fonksiyonel değişikliğe neden olan mutasyonların gözlenmesi durumunda ise onkogen olarak adlandırılırlar. Onkogenlerde mutasyon oluşması kontrol edilemeyen hücresel proliferasyon ile sonuçlanır (13,14).

Sporadik KRK etkilenen onkogenler: ras, src, c-myc ve c-erbB-2 dir; ama en önemlisi ras yolağıdır.

Ras onkogeni: Ras onkogeni 3 hücreyel varyant içerir; H-ras, K-ras ve N-ras. Üç onkogen de mutasyona uğradığında normal hücrelerin transformasyonuna yol açsa da KKK'lerde K-ras en sık mutasyona uğrayandır (15-19).

Ras mutasyonları sporadik KKK'ların ve 1 cm'den büyük adenomların yaklaşık %50'sinde saptanırken, küçük adenomlarda nadir görülür ki bu da ras mutasyonlarının karsinogenez sürecinin geç safhalarında etkin olduğunu ifade etmektedir (20,21).

KKK'lerde ras mutasyonunun tespiti tedavi planı ve ilaç seçiminde (anti EGFR antikorları) prediktif olması nedeni ile önemlidir. KKK erken tanısında fekal örneklerde ras mutasyonu taranması potansiyel olarak sensitif bir tarama metodudur (22,23).

b) Tümör supresör genler

Onkogenlerin tersi olarak tümör supresör genler normal hücre siklusunda inhibitör etkiye sahiptirler. Bilinen tümör supresör genler; 5q (APC geni-adenomatöz poliposis geni), 18q (DCC geni-Deleted in Colorectal Cancer) ve 17p (p53 geni)

APC geni: Erken KKK gelişmesinde muhtemelen en kritik gendir. Sporadik KKK'lerin %80'inde iki allelde somatik mutasyon görülür. FAP'tan ise bu gendeki tek germline mutasyon sorumludur.

P53 geni: p53 geni kromozom 17p üzerinde bulunur ve KKK'de sık olarak mutasyon görülür ve karsinogenezin geç dönemlerinde etkin olmaktadır.

COX-2: Asetilsalisilik asit düzenli kullanımının kolonik adenom, KKK, metastatik KKK insidansında azalmaya yol açtığı ve KKK'e bağlı ölümlerde de düşüşe neden olduğuna dair metaanalizler ve randomize kontrolü çalışmalar mevcuttur. Etkinin yüksek dozlarda ve daha uzun süre düzenli kullanımda belirgin olduğu da bilinmektedir. Son dönem çalışmalarda COX mutasyonu varlığında asetilsalisilik asit etkinliğinde artış olup olmadığı değerlendirilmektedir (24-28). Asetilsalisilik asit dışı siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin kolonik adenom gelişimi ve KKK insidansında koruyucu etkisi olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur.

2.1.3. Epidemiyoloji

KRK, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalık grubudur. İnsidans ve mortalitesi dünyanın çeşitli yerlerinde farklılık gösterir. Dünya genelinde erkeklerde en sık tanı konulan üçüncü kanser çeşidi iken kadınlarda ikinci sıklıktadır ve 2008 yılında 1,2 milyon yeni vaka ortaya çıkmış ve 608,700 ölüm görülmüştür (29). Amerika'da yıllık yaklaşık 96,830 yeni vaka KRK ortaya çıkmakta ve 50,310 kadarı bu nedenle ölmektedir (30). İnsidansın en yüksek olduğu yerler Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa, kuzey Amerika iken en düşük olduğu yer Afrikadır (29). Bu coğrafi değişiklikler altta yatan genetik zemin, beslenme, çevresel değişikliklerle ilişkilidir.

Düşük sosyoekonomik düzey artmış KRK riski ile ilişkilidir. Bir çalışmada düşük ve yüksek sosyoekonomik düzey karşılaştırıldığında KRK riskinin %30 daha yüksek olduğu saptanmıştır (31). Amerika'da, KRK insidans oranı son 15 yılda her sene %2-3 azalmaktadır (32). İspanya, doğu Asya ve doğu Avrupa'da ise insidansın hızla arttığı görülmektedir (29). Bir insanda hayat boyu KRK gelişme riski %5 civarındadır, bu vakaların %90'ı ise 50 yaş üzerindedir (33).

Sağlık Bakanlığı 2009 verilerine göre ülkemizde KRK erkeklerde 4. Sıklıkta(%21) ve kadınlarda 3. Sıklıkta(%13,4) görülen kanser türüdür ve hastaların % 48,7'si erken evre %29'u lokal ileri evre ve % 22,3'i metastatik evrede bulunmaktadır (34).

Amerika ve birçok batı ülkesinde ölüm oranları 1980'lerin ortalarından itibaren progresif olarak düşüş göstermektedir (32,35,36). Bu gelişme kolon poliplerinin teşhisi ve çıkarılması, tarama programlarının yaygınlaşması, kanserlerin erken evrede yakalanması, daha etkin tedavilerin uygulanması ile de açıklanabilir.

2.1.4. Risk faktörleri

Çevresel ve genetik faktörler KRK gelişiminde önemli parametrelerdir. Genetik geçmişi olanlarda kanser gelişimi daha sık görülmekle beraber kolorektal kanserlerin çoğunluğu (%70) sporadik olarak görülür. Kolorektal kanser insidansı 45 yaş sonrasında artar, vakaların %90'ı 50 yaş ve üzerindedir.

Hereditör kolorektal bazı sendromlar tanımlanmıştır. Familial adenomatöz polipozis (FAP) ve Lynch sendromu (hereditör nonpolipozis kolorektal kanser) (HNPCC) otozomal dominant kalıtım özelliği göstermekte olup en sık görülen ailesel kolon kanseri sendromlarıdır. Fakat ikisi birlikte kolon kanserlerinin toplam %5'ini oluştururlar (37, 38)

FAP, kolorektal kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Klasik FAP'ta çocuklukta kolonda çok sayıda polip oluşur. Semptomlar yaklaşık 16 yaşında başlar ve 45 yaş civarında %90 kolon kanseri gelişir.

HNPCC, otozomal dominant geçişlidir ve FAP'tan daha sık görülür. Kolon kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. Erken yaşta ve sıklıkla sağ kolonda ortaya çıkması ile karakterizedir. Kolon dışı kanserler de eşlik etmektedir.

Aile hikayesi önemli bir risk faktörüdür. Kendisinde adenomatöz polip veya KRK hikayesi olanlarda gelecekte KRK gelişme riski mevcuttur. Kişide 1 cm'den büyük adenomatöz polip veya villöz/tübülovillöz polip olması, özellikle de multiple sayıda ise KRK riskini artırır (39).

Aile hikayesi, sendromlar dışında da önemli bir risk faktörüdür ve vakaların %25'ini oluşturur. Kolon kanseri hikayesi mevcut birinci derece akrabası olan kişilerin kolorektal kanser riski genel popülasyona göre 2 kat kadar artmıştır. Aile üyelerinden birinin 45 yaşından önce tanı alması durumunda risk yaklaşık 4 kat artar. Birinci derece yakınlarından ikisinde hastalık olması durumunda kanser riski dört kat artar veya yaşam boyu kolon kanser gelişim riski % 25-30'dur. Birinci derece akrabasında adenomatöz polip olan hastalarda, özellikle polip büyük ise (>10 mm) veya 60 yaşından önce saptandıysa KRK riski yaklaşık 2 kat artar (40).

İnflamatuvar barsak hastalıkları önemli risk faktörlerinden biridir. Ülseratif kolit (ÜK) tanısı olan hastaların takibinde kolon kanseri gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Kronik ÜK'in kolon kanseri ile olan ilişkisi bilinmektedir. Kolon kanseri gelişme riski tutulum yeri, aktivitesi ve süresi ile ilişkilidir. Pankoliti olanlarda genel popülasyona göre KRK insidansında 5-15 kat artış görülür ve sol kolon tutulumu 3 kat risk artışı ile ilişkilidir (41). Crohn hastalığı ile ilgili daha az bilgi bulunmakla beraber ÜK ile benzer şekilde kolon kanseri riski oluşturduğu söylenebilir.

Çocukluk döneminde abdominal radyasyon alanlarda gastrointestinal kanserler, özellikle de KRK'de artış gösterir (42). Prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda da özellikle rektal kanserlerde artış görülebilmektedir (43).

Transplantasyon nedenli ya da başka sebeplerle uzun süreli immünespresif kullanımında da KRK riskinde artış olabileceği bilinmektedir (44,45).

Diyabet ve insülin rezistansının artmış KRK riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (46). Bir olası açıklama hiperinsülineminin önemli bir büyüme faktörü olması ve bu etkisini kolon mukozası üzerinde göstererek kolonik tümör hücrelerini stimule etmesi olabilir (47,48,49). Kronik insülin tedavisi de aynı şekilde artmış KRK riski ile ilişkili olabilir (50,51).

Obezite ve kolon kanseri arasında ilişki olduğu bilinmektedir. İki büyük prospektif çalışmada obez kişilerde, normal kilolu gruba göre kolon kanseri gelişme riskinin yaklaşık 1,5 kat fazla olduğu gösterilmiştir (52,53).

Sigara, kolorektal kanser insidans ve mortalite riskini arttıran sebeplerdendir. Rektum kanserinin sigara ile ilişkisi kolon kanserlerine göre daha belirgindir (54). Sigara kullanımı tüm kolon polipleri için de risk faktörüdür. Alkol tüketimi ile KRK gelişme riski arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Hayvansal gıdalardan zengin (kırmızı et oranı yüksek ve hayvansal yağ açısından zengin) beslenme, düşük lifli besinler, meyve ve sebzeden fakir beslenmenin KRK insidansında artışa yol açtığı bilinmektedir

2.1.5. Koruyucu faktörler

KRK riskini azaltmaya yönelik birçok araştırma yapılmıştır. Bunlar düzenli fiziksel aktivite, bazı diyet faktörleri, asetilsalisilik asit ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAIDs) kullanımı, postmenapozal hormon replasman tedavilerini içerir. Fiziksel aktivitenin koruyucu mekanizması bilinmemektedir fakat düzenli aktivitenin koruyuculuğu gösterilmiştir (55).

Birçok epidemiyolojik çalışma diyetle yüksek meyve ve sebze alınmasının KRK'ler için koruyucu olduğunu belirtmektedir (56). Bazı çalışmalar diyetle azaltılmış kırmızı et, hayvansal yağın da koruyucu olduğunu belirtiyor (57).

Prospektif çalışmalar Vitamin D eksikliğinin KRK insidansında artışa ve KRK tanısı olan hastalarda da artmış mortaliteye yol açtığını ortaya koymuştur (58,59). Toplamda 2330 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde yüksek Vitamin D seviyesine sahip hasta grubunda genel sağkalım ve hastalık ilişkili mortalitenin Vitamin D düzeyi düşük olan gruba göre çok daha iyi düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (60). Fakat henüz hastalara yapılacak vitamin D takviyesinin klinik gidişi olumlu etkilediğine dair veri bulunmamaktadır. Kalsiyumun, sekonder safra asitlerini ve iyonize yağ asitlerini bağlayarak kolonda adenom rekürrens riskini azalttığı ve bu şekilde etkin olduğu düşünölmektedir (61) .

. Asetilsalisilik asit (ASA) (80-325 mg) ve NSAIDs, kolonik adenom ve kanser gelişimine karşı koruyucudur. Düzenli olarak ASA ve NSAIDs kullanımı kolonik adenom ve kolorektal karsinom riskini %20-40 oranında azaltmaktadır. İngiltere’de yapılan kardiyovasküler sonuçların takibi amaçlı yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, en az 5 yıllık kullanım sonrası kolorektal ve diğer kanserlerin %50 kadar azaldığı saptanmıştır (62,63).

2.1.6. Klinik özellikler

KRK tanısı olan hastaların büyük bir kısmı erken ve lokal ileri evrede tanı alırken, mevcut gelişmelere rağmen halen Amerika’da %20 hasta metastatik evrede tanı almaktadır (30). Erken evre kolon kanselerinde çoğunlukla hastalarda semptom görülmez. Bu hastalar görüntöleme sonucunda tanı alır. Kolorektal tarama programlarının gelişmesiyle birçok hasta erken evrede tanı alabilmekte ve kür sağlanabilmektedir.

Lokal tümörler hematokezya, melena, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, değişen barsak alışkanlıkları ile karşımıza çıkar (64, 65).

Semptomatik hastalarda klinik tümör lokalizasyonu ile ilgilidir. Barsak alışkanlıklarında değişiklik sıklıkla sol kolon tutulumlarında görülür çünkü proksimal kolonda gayta sıvı kıvamlıdır ve lümen geniştir, obstrüktif semptomlara daha az sebep olur. Hematokezya sıklıkla rektosigmoid tümörlerde görülür. Demir eksikliği anemisi sıklıkla sağ yerleşimli kanserlerde görülür. Rektal kanserler ise tenesmus, rektal ağrıya sebep olabilir.

KRK'ler lenfatik ve hematolojik yolla yayılabilirler. Sıklıkla bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer, periton yayılımı görülür. Bu tutulumlara bağlı semptomlar da görülebilir. İntestinal sistem venlerinin drenajı portal vene olduğu için hematolojik yayılımda ilk karaciğer, takibinde akciğer, kemikler ve beyin de dahil birçok organ etkilenir. Distal rektum venleri inferior vena cavaya döküldüğü için bu bölge tümörleri ilk olarak akciğer tutulumu ile karşımıza çıkabilir.

KRK tanısında atipik semptomlar da dikkate alınmalıdır. Lokal invazyon ile organlar arası fistüller oluşabilir. Perfore kolon kanserleri nedeniyle abse gelişmesi ve nedeni bilinmeyen ateş ile karşımıza çıkabilir (66).

2.1.7 Tanı

KRK tanısı düşünülen vakada uygulanacak tetkikler kolonoskopi/baryumlu grafi dir. Kesin tanı ise histopatolojik doku tanısı ile konmaktadır ve dokunun elde edilmesi için genelde kolonoskopi yöntemi kullanılmaktadır. Kolonoskopi en kesin tanısal testtir, tümör yeri lokalize edilebilir, biyopsi alınabilir, polipler alınabilir. Kolonoskop ile bakıldığında çoğu tümörün mukozadan uzayıp lümen içine doğru büyüdüğü görülür. Kitleler ekzofitik, polipoid olabilir. Lezyonlar kanamalı, nekrotik, ülser olabilir. %5'ten az hastada kolonoskopi çekuma ulaşamaz bu durumda baryumlu grafi, BT kolon-grafisi kullanılabilir.

KRK'de sıklıkla demir eksikliği anemisi görülür fakat demir eksikliği anemisi olmaması hastalığı ekarte ettirmez. Rutin laboratuvar testlerinin tanıda yeri yoktur. Özellikle karsinoembriyonik antijen (CEA) klinikte KRK dışında meme, mide, pankreas kanseri gibi epitelyal kanserlerde yükselebilen bir tümör belirteçidir. Biyolojik yarılanma ömrü 2-8 gündür (67). Malignitelerin yanı sıra gastrit, peptik ülser, divertikülit, karaciğer hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, akut-kronik inflamatuvar durumlar ve sigara içimi gibi benign durumlarda da yüksek tespit edilebilmektedir (68,69). ASCO tarafından serum CEA ve diğer belirteçlerin tarama ve tanı amaçlı kullanımı önerilmemektedir. Benzer bir öneri 'European Group of Tumor Markers' tarafından da yapılmıştır (70).

CEA, KRK takibinde değerlidir. Serum CEA düzeylerinin yeni tanı CRC'da prognostik yararı bulunmaktadır. Operasyon öncesi bakılan serum CEA 5 ng/mL'den

yüksek ise evreden bağımsız olarak hastalar daha kötü prognozlu seyretmişlerdir (71).

2.1.8. Evreleme

KRK sınıflaması için sıklıkla The Tumor Node Metastases (TNM) sınıflaması kullanılır (Tablo 2.1). KRK tanısı kesinleştirildikten sonra tedavi ve prognoz için bu sınıflama gerekmektedir.

Tablo 2.1
TNM sınıflaması

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
T1	Tümör submukozada
T2	Tümör muscularis propriada
T3	Tümör muscularis propriayı aşmış, perikolorektal dokularda
T4a	Tümör visseral periton yüzeyine penetre
T4b	Tümör direkt olarak diğer organ ve yapılara ulaşmış
Bölgesel lenf nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
N1a	1 bölgesel lenf nodunda metastaz
N1b	2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
N1c	Kolon komşuluğunda tümör hücrelerinden oluşan fakat lenf nodu görünümünde olmayan doku
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
N2a	4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Metastaz bir organ veya bir bölgeye sınırlı (ör/ karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu)
M1b	Bir organ/bölgeden daha fazla tutulum veya periton tutulumu

Anatomik evre			
Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
IVB	Herhangi T	Herhangi T	M1b

2.1.9. Patoloji

Kolorektal karsinomların çok büyük çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur. Diğer histolojik tipler sık değildir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2
WHO'nun kolon ve rektum karsinomlarının sınıflaması

Adenokarsinom
Kribriform-komodo tip adenokarsinom
Medullar karsinom
Mikropapiller karsinom
Müsinöz (kolloid) adenokarsinom (>%50 müsin)
Serrated adenokarsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom (>%50 taşlı yüzük hücreleri)
Adenosquamos karsinom
Epidermoid (squamos) karsinom
Andifferansiye karsinom
İğsi hücreli karsinom

Genel olarak, differansiasyonun histolojik evrelemesinde ağırlıklı olarak iyi formdaki bezlerin sayısı dikkate alınır. Az differansiye veya andifferansiye (3. derece) adenokarsinomlarda bez formlarının yapısı bozuktur; selüler atipi, pleomorfizm, yüksek mitotik oran görülür. Daha çok 2. Derece (orta differansiye) karsinomlar izlenir.

Birçok tümör müsin sekrete eder. Tümör kitlesinin %50'sinden fazlasında müsin sekresyonu tespit edildiğinde müsinöz karsinom olarak adlandırılır. Bu histoloji tip kolorektal karsinomların %11-17'sini oluşturur (72,73). Müsinöz karsinomlar sıklıkla sağ kolon tümörlerinde görülür (74). Bazı alt gruplarda, sıklıkla distal kolona doğru olanlarda, squamos farklılaşma görülebilir ve buna adenosquamos karsinom adı verilir (75) bunlar kolorektal karsinomların %0,05-0,2'sini oluşturur. Adenokarsinoma göre mortalitesi daha yüksektir (76). Kolorektal karsinomların %10 kadarı ise nöroendokrin farklılaşma gösterip kötü differansiye tümörlerdir. Nadir olarak kolorektal bölgede kaposi sarkomu, lenfomalar ve karsinoid tümörler görülebilir.

2.1.10. Prognostik faktörler

1999 yılında CAP (The Collage of American Pathologists) tarafından KRK 'lerde prognostik faktörler kanıt düzeyine göre sınıflandırılarak değerlendirilmiştir (77).

Kategori I: Prognostik önemi istatistiksel olarak kanıtlanmış, sıklıkla hasta yönetiminde kullanılan özellikler

Kategori IIA: Biyolojik ve/veya klinik olarak geniş çalışılmış ve tedavi cevabında prognostik önemi olduğu gösterilmiş özelliklerdir.

Kategori IIB: Birçok çalışmada umut verici görünen özelliklerdir, bilgiler yetersizdir.

Kategori III: Prognostik önemi belirlemek için yeterince çalışılmamış özelliklerdir

Kategori IV: İyi çalışılmış ve prognostik önemi olmadığı gösterilmiş özelliklerdir.

a) Kategori I faktörler

Lokal tümör yayılımı

Tümör penetrasyonunun derinliği yani tümörün lokal yayılım genişliği (T evresi) ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (78,79).

Bölgesel Lenf Nodları

Bölgesel lenf nodu tutulumu (N evresi) KRK cerrahi rezeksiyon sonrasında çok önemli bir prognostik ve prediktif bir belirteçtir. Nodal tutulum adjuvan tedavi için bir endikasyon oluşturmaktadır. Tutulan toplam lenf nodu sayısı sonuç için güçlü bir prediktif değerdir (80,81,82).

TNM 2010 sınıflamasında da nodal tutulum tutulan toplam lenf nodu sayısına göre belirlenmektedir. Hastanın lenf nodu negatif kabul edilmesi ve evrelemesinin net olarak yapılabilmesi için yeterli sayıda lenf nodu çıkarılmış olmalıdır ki popülasyon bazlı çalışmalarda en az 12 lenf nodu çıkarılmış ve incelenmiş olmasının sağkalımda anlamlı iyileşme ile seyrettiğini ortaya koymaktadır. Disseksiyonun eksik olması hastada eksik evrelemeye yol açacaktır (83). Evre II ve evre III hastalıkta cerrahi spesmendeki toplam lenf nodu sayısı direkt olarak prognozu etkilemektedir (84,85). Spesmendeki total lenf nodu sayısı ile sonuçlar arasındaki ilişkinin nedeni

ise net değildir. Son dönemlerde pozitiflik saptanan ve toplam çıkartılan lenf nodu oranının da sağkalımla ilişkili olabileceğine dair veriler bulunmaktadır.

Vasküler İnvazyon

Literatürde bu konuda çelişkili raporlar yer almış olsa da, CAP konsensusu tarafından, tümörün venöz ve lenfatik invazyonun önemli bir kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (77).

Rezidüel Tümör

Tedavi sonrası rezidüel tümör varlığı kötü prognostik faktördür (77). Bir çalışmada T4 kolon kanseri olan 152 hasta toplanmış, rekürrens olmadan geçen 10 yıllık yaşam süresi incelenmiştir. Tam rezeksiyon sağlanmış hastalarda, sağkalımın daha uzun olduğu görülmüştür (86).

Serum CEA

KRK'lu hastalarda, preoperatif dönemde bir tümör belirteci olan CEA mutlaka bakılmalıdır. Preoperatif CEA düzeyi prognostik öneme sahiptir. CEA düzeyi >5.0 ng/ml ise tümör evresinden bağımsız şekilde sağkalımı azaltır (71,78).

b) Kategori IIa faktörler

Tümör Derecesi

Histolojik derece tümörün farklılaşmasını gösterir. Evre ilişkili bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (78).

Evreleme sistemlerinde tümörlerde 4 grad alt grubu belirlenmiştir.

1. derece- iyi differansiye
2. derece-orta differansiye
3. derece- az differansiye
4. derece- andifferansiye

Bazı çalışmalarda ise düşük derece (iyi-orta differansiye) ve yüksek derece (az differansiye-andifferansiye;) olarak ayrılmıştır.

Bu iki sınıflama da önemli prognostik öneme sahiptir.

Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Tümör Regresyonu

Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası rezekte edilen rektal kanserler, neoadjuvan tedavi almayan hastalara göre farklı bir TNM sınıflaması içinde incelenir. Preoperatif tedavi ile gelişen tümör regresyonunun derecesi önemli bir prognostik faktördür (88,89)

c) Kategori IIb faktörler

Histolojik Tip

Genel bir kural olarak, bazı yüksek dereceli tümör tipleri dışında histolojik tipin KRK'de prognostik faktör olduğu kanıtlanmamıştır. Bazı çalışmalarda müsinöz kanserlerin daha kötü sonuçlarla ilişkilendirildiği bilinmektedir (90)

18q Delesyonu(DDC gen kaybı)

Kromozom 18 uzun kolunda allelik kayıp kolorektal karsinomların yarısı ve daha fazlasında görülen bir özelliktir. DCC gen kaybı kolorektal karsinomlarda metastaz gelişimi ve kötü prognoz ile ilişkilidir (91).

d) Kategori III faktörler

Perinöral İnvazyon

KRK'lerde primer tümörden 10 cm uzaklığa kadar perinöral alanlar tutulabilir. Yakın zamanda yapılan araştırmalarda perinöral invazyonun hastalık rekürrensini arttırdığı ve 5 yıllık sağkalım açısından kötü prognostik olabileceği iddia edilmiştir. Çok değişkenli araştırmalarda ise prognostik değeri net gösterilememiştir.

Onkogenler ve Moleküler Belirteçler

Tümör supresör genler (APC geni, DCC geni, SMAD4 VE SMAD2 genleri ve p53 geni)

Onkogenler (K-ras, C-myc)

Apoptoz ilişkili genler (bcl-2, BAX, apoptoz proteaz aktive edici faktör-1)

DNA sentez ilişkili genler (timidilat sentetaz, timidin fosforilaz)

Büyüme faktörleri, büyüme faktörleri reseptör genleri (TGFa, TGFb, HER 2, EGFR)

Siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibitör genleri

Anjiogenez ilişkili genler (VEGF)

Bu onkogen ve belirteçlerin prognostik değerleri kanıtlanmamıştır.

e) Kategori IV faktörler

Tümör boyut ve şekli, üzerinde çalışılmış ve prognostik önemi olmadığı gösterilmiş özelliklerdir (92). Daha yeni çalışmalarda kolon kanserinde tümör büyüklüğünün prognostik faktör olabileceği belirtilmiştir (93).

2.1.11. Tedavi

Kolon ve rektum kanserinde rezektabl lezyonları olan ve medikal açıdan operabl olan tüm hastalarda tedavi seçeneği rezeksiyondur. Evreleme için en az 12 lenf nodu rezeksiyonu gerekli olup adjuvan tedavi kararında da yol göstericidir. İleri evre hastalar ise metastatik olsa da intestinal obstrüksiyon durumunda ve ciddi kanamayı azaltmak için yapılan palyatif rezeksiyondan yarar görebilirler.

Rektum kanserinde cerrahi yaklaşım, tümörün anal sınır üzerindeki seviyesine, çapına, penetrasyon derinliğine ve hastanın genel durumuna göre değişir. Klinik yaklaşımı belirlemede endorektal ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan evreleme önemlidir. Küçük, mobil, anal sınıra 8 cm'den daha yakın olup endosonografide rektal duvara lokalize olduğu bilinen ve iyi differansiye T1 veya T2 küçük (4 cm'den) tümörü olan dikkatli seçilmiş olgularda transanal eksizyon yapılabilir. Diğer tüm rektal kanserli hastalar, tümörün anal sınıra uzaklığı ve tümörün lokal yayılım genişliğine göre kolorektal anastomozlu low anterior rezeksiyon veya kolostomili abdominoperineal rezeksiyon gerektirir.

Evre I: Beş yıllık sağkalım oranlarının çok iyi olması nedeniyle (%90-100) adjuvan tedavi önerilmez.

Evre II (nod negatif hastalık): Beklenen 5 yıllık sağkalım oranı %80dir. Evre II kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin yararı yapılan kontrollü çalışmaların çoğunda gösterilmemiştir. Ancak evre II olup nüks riski yüksek olan (perforasyon, T4, az differansiye histoloji) olan hastalar adjuvan kemoterapiden yarar görebilir.

Evre III (nod pozitif hastalık): Sadece cerrahi ile beklenen 5 yıllık sağkalım oranı %30-50'dir. Postoperatif adjuvan kemoterapi genel ve hastaliksız sağkalımı %30 kadar anlamlı bir şekilde arttırır ve tüm hastalara önerilmektedir. Evre III kolorektal kanserlerde 6 aylık intravenöz 5-FU (5-fluorourasil) ve lökoverin (folinik asit) ile tedavi edilen hastalardan 1-3 lenf nodu tutulumu olanlarda 5 yıllık sağkalım oranı %65, üçten fazla nod tutulumu olanlarda ise 5 yıllık sağkalım yaklaşık %40tır. Kapesitabin, intravenöz infüzyon gerektirmeyen orak 5-FU analogudur. Intravenöz 5-FU ile karşılaştırıldığında benzer hastaliksız sağkalım elde edilmiş, ciddi yan etkiler de azalmıştır. Oxaliplatinli adjuvan tedavi kombinasyonları ile (FOLFOX), 5-FU + FA tedavisi alanlara göre Evre III hastalıkta hem hastaliksız hem de genel sağkalım avantajı gösterilmiştir. Yan etki profilinde de özellikle nöropatinin oksaliplatin almayan kola göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir. Halen oksaliplatinli kombinasyonlar performans durumu uygun evre III hastalarda adjuvan tedavi standardıdır. İleri yaş hasta grubunda ise (>70 yaş) kombinasyona oksaliplatinin eklenmesi konusunda veriler net değildir ve faydası net olarak gösterilememiştir.

Evre IV (metastatik hastalık): Hastaların yaklaşık %20'si tanıda metastatik olup diğer %30'unda takipte metastaz gelişir. Bu hastaların bir kısmının cerrahi rezeksiyon ile potansiyel olarak kürabl olabilen sınırlı hastalığı mevcuttur. İzole karaciğer ve akciğer metastazlarının rezeksiyonu ile olguların %35-55'inde uzun sağkalım sağlanır. Rezeke edilemeyen karaciğer metastazlarında, sistemik kemoterapiye ilave edilen lokal ablatif teknikler (kriyocerrahi, radyofrekans koagülasyon, embolizasyon, hepatik intraarteriyel kemoterapi) uzun süre tümör kontrolünü sağlayabilir. Metastatik hastalığı olanların büyük bir kısmının rezeksiyon

şansı yoktur. Tedavi edilmeyen olgularda ortalama sağkalım 6 aydır. Tedavinin amacı, tümörün ilerlemesini yavaşlatmanın yanı sıra iyi bir yaşam kalitesinin sağlanmasıdır. Son zamanlarda metastatik hastalıkta FOLFOX ya da FOLFIRI (5-FU ve folinik asite irinotekan eklenmesi) birçok hastada birinci basamakta tercih edilen tedavi rejimi olmuştur. Bu tedavi ortalama sağkalımı 15-20 aylara çıkarmıştır. Kolaylığı nedeniyle oral kapesitabin oxaliplatin ile kombine edilebilir, ancak toksisite artışı nedeniyle irinotekan ile kullanılmamaktadır.

Cetuximab ve panitumumab EGFR (endotelial büyüme faktörü reseptörü)'ye karşı, bevacizumab ise VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü)ye karşı geliştirilen monoklonal antikordur. Bevacizumab'ın FOLFOX veya FOLFIRI ile kombine kullanımı ortalama sağkalımı bu tedavilerin tek başlarına kullanımlarına göre 2-5 ay uzatmaktadır. Bu yüzden sıklıkla başlangıç tedavisinde kullanılmaktadır. Bevacizumab'ın, hastaların yaklaşık %5'inde görülen arteriyel tromboembolik olaylar, barsak perforasyonu veya ciddi kanamaları içeren ciddi yan etkileri olabilir. Bu rejimle progresyon gelişen hastalar alternatif bir rejime yanıt verebilir. Metastatik dönemde K-Ras wild-tip olan ya da birinci ve ikinci basamak tedaviye rağmen progresyon saptanan hastalarda anti-EGFR ajanlar olan cetuximab ve panitumumab kullanılabilir. Tümöründe K-ras mutasyonu olan hastalar anti-EGFR tedaviden yarar görmez. Vahşi (wild) tip K-ras mutasyonu olan hastalarda ise medyan sağkalımı 5 ay uzattığı bilinmektedir. Bu yüzden anti-EGFR tedavisi düşünülen hastalarda K-ras testi yapılmalıdır (94).

2.1.12. Cerrahi sonrası izlem

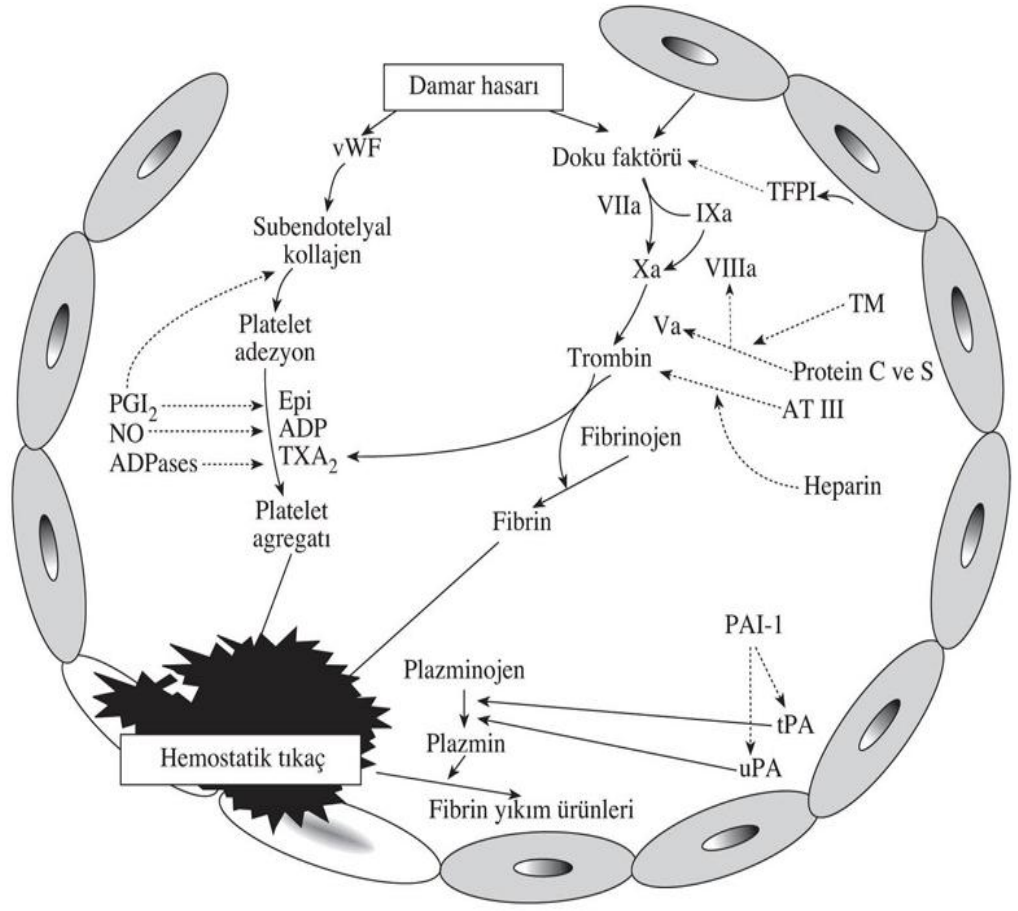
Rezeksiyon uygulanan hastalar, semptomatik veya asemptomatik nüks riski nedeniyle sıkı izlenmelidir. Hastalar 3-5 yıl, her 3-6 ayda bir anamnez, fizik muayene ve CEA düzeyleri ile değerlendirilmelidir. Cerrahi öncesi tam bir kolonoskopi yapılmış olan hastalarda cerrahiden 1 yıl sonra yeni bir kolonoskopi yapılmalıdır. Cerrahi öncesi tam kolonoskopi yapılmayan hastalara operasyon sonrası 3-6 ay arasında senkron bir kolorektal tümörü dışlamak için kolonoskopi yapılmalı, 1 yıl sonra tekrarlanmalıdır. Daha sonra 3-5 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır.

Yeni başlayan semptomların olması, CEA'da yükselme eğilimleri durumunda torakal ve abdominal BT incelemeleri yapılmalı, nüks veya metastaz araştırılmalıdır (95).

2.2. Koagülasyon Biyolojisi

Hemostaz, kan dolaşımının devamlılığı için hem kanın sıvı halini, hem de damar hasarı durumunda kan kaybını önlemek için fibrin tıkaç oluşturarak kanın katılaşmasını sağlayan mekanizmadır. 1960 yılından beri bilinen şekliyle koagülasyon, fibrin tıkaç üretimi ile sonuçlanan bir süreçtir. Bu süreç ekstrinsik ve intrinsik olarak adlandırılan iki mekanizma ile başlar. Ekstrinsik yol, dolaşıma dışarıdan geldiği ve bu haliyle dolaşımın dışında olduğu düşünülen doku faktörü ile başlar. Travma veya cerrahi gibi doku hasarı oluşturan olay ile subendotelyal tabakada yerleşik doku faktörü kan akımı ile karşılaşır. Faktör VII'ye bağlanarak aktive eder, bu kompleks sırasıyla Faktör X ve Faktör V'i aktive eder. Son iki aşamada protrombin trombine çevrilerek fibrinojenden fibrin parçacıkları ve sonunda pıhtı oluşumu ile sonlanır.

Dolaşımın içinde, yani intravasküler olduğu düşünülen faktörler ile başlayan sistem intrinsik sistem olarak tanımlanır. Aktif Faktör IX, Faktör VIII'in varlığında Faktör X'u aktive eder, bundan sonraki süreç ekstrinsik yok ile aynıdır (Şekil 2.1) (96).



Şekil 2.1
Hemostaz

Kanser tanısı olan birçok hastada hiperkoagülabilité durumu gözlenir. Spektrum anormal koagülasyon testlerinden masif tromboemboliye kadar olabilir. Kanserde hiperkoagülabilitenin birçok değişkenle ilişkili olabileceği düşünölmektedir. İntakt tümör hücreleri prokoagölan aktivite gösterebildiği gibi normal dokular da tümör hücrelerine karşı prokoagölan aktivite cevabı gösterebilir. Komorbid olarak yatak istirahati, enfeksiyonlar, cerrahi, ilaçlar da koagülabilitéye yatkınlık açısından rol oynamaktadır (97,98).

2.3. Kanserde Tromboz

2.3.1. Kanserde tromboz risk faktörleri

Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında malignitesi olan hastalarda VTE riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. VTE riski kişiye, hastalık durumuna, tedaviye göre değişebilecek bir durumdur. Hasta ilişkili risk faktörleri: yaş, etnik durum, komorbiditeler, ve öncesinde mevcut olan VTE öyküsüdür (99). VTE öyküsü olan kanser hastalarının yeni VTE geçirme riski, VTE öyküsü olmayan kanser hastalarına göre 6-7 kat fazladır (100).

Hastalık ilişkili risk faktörleri; kanser tipi, tanı sonrası geçen süre, evre, histolojik tip ve yayılımıdır. Bu grupta en önemli olan risk faktörü ise kanser tipidir. VTE ile en ilişkili olan kanser tipleri; beyin, pankreas, karaciğer, akciğer ve böbrek kanserleridir (101). Hematolojik malignitelerden özellikle myelom, lenfomalar ve lösemiler VTE gelişimi ile ilişkilidirler (102). VTE riski aynı organın farklı histolojik tiplerdeki kanser türlerinde de değişken olabilir. Adenokarsinomlarda tipik olarak VTE riski squamoz hücreli kanser tiplerine göre daha yüksektir (103).

Yüksek gradeli tümörlerde vte riskinin düşük gradeli tümörlere göre daha yüksek olduğunu gösteren veriler de bulunmaktadır (104). VTE riski sıklıkla kanser tanısından sonra tanıya yakın süreçte ortaya çıkmaktadır. Geniş popülasyonlu bir vaka kontrol çalışmasında vte riskinin malignite tanısını takiben ilk 3 ayda en sık görüldüğünden bahsetmektedir (105).

Tedavi ilişkili risk faktörleri; cerrahi, kemoterapi tipi, adjuvan hormonal tedavi/radyasyon tedavisi gerekliliği, eritropoez stimule edici ajan kullanımı, santral venöz kateter varlığı, inferior vena cava filtresi varlığıdır. Malignite nedenli majör cerrahi geçiren hastalarda, postoperatif VTE riski kanseri olmayan benzer cerrahi geçiren hastalara göre yaklaşık 4 kat fazladır (106). Santral venöz kateter ilişkili tromboz riski uzun zamandan beri bilinmektedir. Hastalık dışında, sistemik kemoterapi kullanımı da VTE riskini arttırmaktadır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında kemoterapi alan hasta grubunda risk 6 kat artmıştır (107). Bevacizumab temelli rejimler, yine sunitinib veya sorafenib içeren rejimlerin arteriyel tromboemboli riskini arttırdığı düşünülmektedir (108).

Tablo 2.3
Kanser ilişkili trombozda klinik risk faktörleri

Hasta İlişkili Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Yaş (yaşlı hastalarda daha yüksek)• Irk (Afrikan Amerikanlarda daha yüksek, Asyalılarda daha düşük)• Komorbid hastalıklar• Obezite• Tromboz öyküsü• Variköz venler
Kanser İlişkili Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Kanser tipi (gastrik, pankreas, primer beyin tümörleri, akciğer, böbrek, lenfoma)• Evre (yüksek lokal veya ileri evre)• Kanser histolojisi (adenokarsinomlarda squamoz hücreli karsinoma göre daha yüksek)• Tümör derecesi (yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek)• Tanı sonrası geçen süre (ilk 3-6 ay daha yüksek)
Tedavi İlişkili Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Kemoterapi• Antianjiogenik ajanlar (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)• İmmunmodülatör ajanlar (talidomid, lenalidomide)• Hormonal tedavi ajanları (tamoksifen)• Eritropoez stimule eden ajanlar• Transfüzyonlar• Santral venöz kateter• İnférieur vena cava filtresi• Radyasyon• Majör cerrahi rezeksiyon

2.3.2 Kanser hastalarında VTE ile ilişkili belirteçler

Kanser hastalarında yapılan çalışmalar, VTE ile ilişkili olabilecek bazı belirteçleri ortaya koymuştur. Bu belirteçler tanı anında yüksek platelet sayısı, yüksek lökosit sayısı, yüksek d-dimer, yüksek protrombin ayrılma ürünleri, yüksek çözülebilir p-selektin, tepe trombin üretimi, yüksek doku faktörü düzeyidir (109).

Tablo 2.4
Kanser ilişkili tromboz için prediktif belirteçler

Yaygın olarak kullanılan parametreler
• Platelet sayısı ($\geq 350.000/mm^3$)
• Lökosit sayısı ($>11.000/mm^3$)
• Hemoglobin (< 10 g/dl)
• D-dimer
Araştırma aşamasında ve/veya yaygın olarak kullanılmayan parametreler
• Tepe trombin üretimi
• Doku faktörü
• Çözülebilir P-selektin (>53.1 ng/ml)
• Faktör VIII
• Protrombin fragmanı F1 + 2 (>358 pmol/L)

Tablo 2.4’te belirtilmiş olan prediktif belirteçler kanser tanısı olan hastalarda yüksek VTE riski ile ilişkilendirilmektedir. Bu belirteçlerden bazıları rutin laboratuvar tetkikleri olup kolaylıkla saptanabilir. Bazıları ise klinikte rutin kullanım için uygun belirteçler değildir.

2.3.2. Kanserde tromboz riski değerlendirilmesi

Kanser hastalarında VTE gelişme eğiliminin değerlendirilmesi için risk değerlendirme modelleri oluşturulmuştur. Bu değerlendirme yeni ve umut vericidir.

Çünkü kanser hastalarının bu değerlendirme ile primer tromboproflaksiden sağlayabilecekleri yarar belirlenebilmektedir. Kanser ilişkili vte ile ilgili ilk yayınlanan ve tek olan model Khorana tarafından geliştirilmiştir (Tablo 2.5) (110).

Tablo 2.5
Khorana VTE risk skorlaması belirleme

Kanser Yeri		
Çok yüksek riskli	Pankreas, gastrointestinal sistem	2
Yüksek riskli	Akciğer, lenfoma, jinekolojik mesane, testis	1
Platelet sayısı	$\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobin ve/veya eritropoez stimüle edici ajan	$< 10 \text{ g/dL}$	1
Lökosit sayısı	$> 11 \times 10^9/L$	1
Vücut kitle indeksi	$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Parametreler, kemoterapi öncesi değerleri içermektedir. Değerlendirme sonucu skor '0' ise düşük risk grubundadır ve izleyen 2,5 ay boyunca VTE gelişme riski %0,3'tür. Skor '1-2' ise orta risk grubundadır ve VTE gelişme riski %2'dir. Skor ≥ 3 ise yüksek riskli gruptadır ve VTE riski %6,7'dir.

Viyana kanser ve tromboz çalışması tarafından genişletilmiş olan bu risk skorlamasına çözülebilir p-selektin ve d-dimer de eklenmiştir (111).

2.3.4 Kanser ve tromboflaksi

2007 yılından itibaren, İngiltere'de hospitalize edilen tüm hastalarda tromboz açısından risk değerlendirmesi yapılmaktadır (112). Pratikte, medikal veya cerrahi nedenli hastanede yatan aktif kanserli hastalarda, kanama riskinden daha çok yarar görecekları durumda farmakolojik tromboflaksi uygulanmalıdır (113). Bu amaçlarla, aktive kanser; bazal hücreli ve squamoz hücreli cilt kanseri dışındaki kanser tiplerini, son 6 ay içinde tedavi almış, rekürren veya metastatik hastalığı olan kanser hastalarının içermelidir (114).

Kemoterapi alan kanser hastalarında rutin tromboflaksi uygulanması ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bir, 3538 hasta içeren, 9 randomize kontrollü Cochrane çalışmasında, hastalar aldıkları tromboflaksiler açısından control grupları ile karşılaştırılmış (8 düşük moleküler ağırlıklı heparin ve 1 warfarin), kanama riskinde belirgin bir artış olmadan, VTE riskinde azalma bulunmuş (115).

Tromboflaksi, kanseri olan ayaktan hastaların hepsinde uygulanmamalı, özellikle tromboz açısından yüksek riskli bireylere uygulanmalıdır. Bu yüksek riskli hastalar ise risk değerlendirme skorları kullanılarak belirlenmelidir (Khorana risk skorlama sistemi gibi). Yine, bir uluslararası kılavuzda, rutin profilaksi önerilmemekte, lokal ileri veya metastatik pankreas ve akciğer kanserlerinde, yüksek kanama riski olmayanlarda önerilmiştir (116).

2.3.5. Semptomatik kanser ilişkili VTE tedavisi

a) Başlangıç tedavisi (6 aya kadar):

Kanser ilişkili VTE geçiren hastalarda, kanser olmayan hastalara göre rekürrens riski daha yüksek risk taşır (117). Bir çalışmada (114), kanser ilişkili VTE geçirenlerde 6 aylık düşük molekül ağırlıklı heparinin (LMWH), konvansiyonel warfarine göre, 6 ay içinde rekürrens oranını belirgin olarak düşürmektedir. İki çalışmada sürekli düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmasının, sonrası warfarine göre üstün olduğu gösterilmiştir (118).

Yapılan çalışmalarda, LMWH sürekli verildiği durumlarda fazla kanama olduğu gösterilmemiştir. 3 ay ve 6 ay kullanımları karşılaştıran çalışmalar yapılmamıştır.

Malignitesi olan hastalarda, warfarin kullanımıyla ilgili problemler; bir çok ilaçla etkileşimi, diyetle etkileşimi, etkinin geç başlaması geç sonlanmasıdır ve bu durum bu ilacın kullanımını zorlaştırmaktadır. Diğer taraftan LMWH kullanımı sürekli enjeksiyon sıkıntısı ve renal fonksiyonlarda etkilenmeye sebep olmaktadır. Kreatinin klirensi <30 ml/min olan hastalarda LMWH dozu azaltılmalıdır. Başlangıç tedavisinde anfraksiyone heparin kullanılabilir fakat uzun süreli olarak kullanılamaz. Bu durumda tedaviye warfarin ile devam edilebilir. Çalışmalar, dabigatran, rivaroxaban ve edoxaban ve direkt oral antikoagülanların çok az sayıda kanser

hastasında tedavise kullanılanılabileceğini göstermektedir. Warfarin ile benzer etkide olabilecekleri gösterilmiş olup, düşük molekül ağırlıklı heparin ile karşılaştırması bulunmamaktadır (119).

b) Tedavi sırasında tromboz rekürrensi

Tedavi sırasında tromboz rekürrensi LMWH alan hastaların % 6-9'unda, warfarin alan hastaların %10-17'sinde görülmüştür (120). Tedavi sırasında tromboz rekürrensi ile kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

c) Uzun süreli tedavi (> 6 ay)

Antikoagülan tedavinin 6 aydan uzun süre kullanılması konusunda geniş çaplı çalışmalar bulunmamaktadır. Görünen, LMWH'nin warfarine göre daha efektif olacaktır fakat doz hakkında da net bilgi bulunmamaktadır. Progresif hastalık, hayat kalitesi, hastanın isteği göz önünde bulundurulmalıdır çünkü metastatik hastalık ile tromboz riski artar (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma öncesinde Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan KA 15/219 numaralı tez projesi için 24/06/2015 tarihinde onay alınmıştır.

Çalışmada, 2000-2015 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümüne başvuran KRK tanısı almış olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 1560 hastanın dosya kayıtları incelendi, 162 hastanın dosyasında yeterli veriye ulaşılabildi ve çalışmaya dahil edildi. KRK olan hastalar 'trombozu olan' ve 'trombozu olmayan' şeklinde iki gruba ayrıldı. Trombozu olan 66 hasta ve trombozu olmayanlar 96 hasta alındı.

Hastaların; yaş, cinsiyet, tanıdaki performans durumları, daha önceki tromboz öyküleri, tromboz sırasında ASA/klopidogrel/LMWH kullanımı olup olmadığı, hipertansiyon/diyabet/koroner arter hastalığı hikayesi, tromboz gelişimi öncesindeki iki aylık süreçte geçirilmiş cerrahi öyküsü, tümörün yerleşimi, histolojik özellikleri, gradı, lenfovasküler/perinöral invazyon varlığı, perforasyon varlığı, tanıdaki evre, metastazların yerleşimi değerlendirilmiştir. Aynı zamanda hastaların tanı anındaki hemoglobin, lökosit, trombosit, MCV, RDW, MPV, PDW, platelet kitle, kreatinin, albumin, CEA, Ca 19-9 değerleri kayıt alındı.

Hastalar, komorbiditeleri nedeniyle kullandıkları ilaçları, kemoterapi alıp almadıkları, bevasizumab tedavisi, K-ras pozitifliği, mevcut tromboz yeri, arter/ven tutulumu, vücut kitle indeksleri açısından da ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

Tanı tarihi, patolojik tanı zamanı olarak kabul edilmiştir. Laboratuvar tetkikleri ise, tanı tarihleri sırasında bakılan değerler olarak kaydedilmiştir. Hastaların ölüm tarihleri, yaşayan hastaların ise servis veya polikliniklerde son görülme tarihleri kaydedilmiştir. Sağkalım süresi, tanı tarihlerinden ölüm tarihlerine kadar geçen zaman olarak tanımlanmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ve normal dağılan değişkenler için iki grup karşılaştırmalarında Student's t testi, normal dağılmayan değişkenleri için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi kullanıldı. Sağkalım analizi için

Kaplan-Meier testi kullanıldı ve farklı grupların sağkalımları log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Trombozu predikte edebilecek faktörlerin analizi lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Tek değişkenli analizde p değeri 0,2'nin altında olan değişkenler çok değişkenli analize alındı. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Veriler

Çalışmamıza 2000-2015 yılları arasında Başkent Üniversitesi Hastanesinde tanı almış toplam 1560 KKK'li hasta içerisinde, arteriyel ya da venöz trombozu olan 66 hasta saptanarak dahil edildi. Kontrol grubu olarak da trombozu olmayan 96 hasta alındı. Sonuç olarak toplam 162 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 67 idi ve % 48,8'i erkek % 51,2'si kadındı. Tablo 4.1'de hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı görülmektedir.

Trombozu olan 66 hastanın ortanca yaşı 69 idi. Tanıdan tromboz ortaya çıkmasına kadar geçen ortanca süre 4.1 ay (0-90) bulundu. Tromboz 26 hastada (%39,4) arteriyel, 37 hastada (%59,1) venöz yerleşimli idi (tablo 4.4). Hastaların tromboz görülen damarlarının yerleşim dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Trombozu olan hastaların %12'sinde tanıdan önce bir arteriyel ya da venöz tromboz öyküsü vardı. Yine bu hastaların %27'sinde diyabet, %44'ünde hipertansiyon, %24'ünde koroner arter hastalığı olduğu, %39'unda ise tromboz ortaya çıkmadan önceki 2 ay içinde cerrahi öyküsü olduğu bulundu. Trombozu olan ve olmayan hasta gruplarında diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı sıklığı benzer bulundu. Vücut kitle indeksleri ve immobilité sıklığı da trombozu olan ve olmayan grupta benzerdi. Hastaların ECOG performans statusu değerlendirildiğinde trombozu olanların performans statuslarının kontrol grubuna göre daha kötü olduğu görüldü (p=0,005, tablo 4.5) Tanı esnasında asetilsalisilik asit, klopidogrel ya da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanma oranları iki grupta benzerdi.

Tablo 4.1
Hastaların demografik özellikleri

	Tromboz +	Tromboz -	P
Yaş	69 (29-90)	65 (32-93)	0,342
Cinsiyet			
Kadın	36 (%22,2)	47 (%29)	0,485
Erkek	30 (%18,5)	49 (%30)	
ECOG PS			
0-1	49 (%73)	87 (%90,7)	0,005**
2-3	17 (%25,8)	9 (%9,3)	
Tip 2 diyabet	18 (%27,2)	21 (%21,8)	0,430
Hipertansiyon	29 (%43,9)	46 (%47,9)	0,618
Koroner arter hastalığı	16 (%24,2)	16 (%16,6)	0,324
Asetilsalisilik asit	12 (%18)	18 (%19)	0,927
Bevacizumab	8 (%12)	9 (%9)	0,575
Evre			
I	2 (%3)	3 (%3,1)	0,013**
II	16 (%24,2)	13 (%13,5)	
III	13 (%19,7)	42 (%43,8)	
IV	35 (%53)	38 (%39,6)	

Tablo 4.2
Tümör özellikleri

	Tromboz +	Kontrol	P
Yerleşim yeri			
Sağ kolon	27 (%41)	31 (%32)	0,261
Sol kolon	39 (%59)	65 (%68)	
Histolojik grad			
İyi differansiye	6 (%9,1)	12 (%12,8)	0,362
Orta differansiye	50 (%75,8)	74 (%78,7)	
Kötü differansiye	10 (%15,2)	8 (%8,5)	
Lenfovasküler invazyon			
Var	23 (%35)	67 (%70)	0,534
Yok	43 (%65)	29 (%30)	
K-ras	5 (%41,7)	12 (%70,6)	0,148

Tablo 4.3
Tromboz Yeri

	Sıklık	%
Serebrovasküler olay	9	13,6
Derin ven trombozu	33	50
Pulmoner tromboemboli	15	22,7
Diğerleri	8	12
Total	66	100

Tablo 4.4
Trombozda arter/ven dağılımı

	Sıklık	%
Arteriyel	26	39,4
Venöz	39	59,1

Tablo 4.5
Performans durumlarının dağılımı

Grup	ECOG				P
	0	1	2	3	
Tromboz + (N)	25	24	12	5	0,006
%	37,90	36,40	18,20	7,60	
Tromboz – (N)	59	28	8	1	
%	61,50	29,20	8,30	1	

4.2. Laboratuvar Verileri

Trombozu olan hasta grubunda hemoglobin düzeyi kontrol grubu ile benzerdi ($p=0,266$). Ortanca lökosit ve trombosit düzeyleri ise trombozu olan grupta kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (lökosit için $p=0,016$, trombosit için $p=0,042$). Diğer eritrosit ve trombosit parametreleri ve CEA ve CA19-9 düzeyleri iki grupta benzerdi (Tablo 4.6)

Tablo 4.6
Hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Tromboz +	Tromboz-	P
Hemoglobin	12,4	11,8	0,342
Lökosit	10,3	9,5	0,016**
Trombosit	305	287	0,042**
MCV	82,0	81,3	0,817
MPV	8,3	8,5	0,628
CEA	104,8	201,9	0,474
CA19-9	263,3	4284	0,313

4.3. Tümörün Özellikleri

Trombozu olan hasta grubunun %100'ü, kontrol grubunun %95,8'i adenokarsinom histolojisinde idi. Kontrol grubunda 2 hastada adenoskuamoz kanser ve 2 hastada nöroendokrin tümör görüldü. Tümörün kolondaki yerleşim yerleri Tablo 4.8'de görülmektedir. Çekum-çıkan kolon ve transvers kolon 'sağ kolon'; inen, sigmoid, rektum, rektosigmoid kolon 'sol kolon' olarak gruplandığında bu gruplar arasında tromboz sıklığı benzerdi ($p=0,261$). Trombozu olan ve olmayan grupta tümörlerin çoğunluğu orta dereceli farklılaşma göstermekte idi. Trombozu olan ve olmayan gruplar arasında tümör gradları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,362$) (Tablo 4.9). Tümörün müsinöz özelliğinin olmasının trombozla ilişkisi saptanmadı. Tümörün patolojik özelliklerinden lenfovasküler invazyon ($p=0,534$) ve perinöral invazyon ($p=0,967$) oranları trombozu olan ve olmayan gruplarda benzerdi. Trombozu olan ve olmayan hasta gruplarında evrelere bakıldığında trombozu olan grupta hastaların %53'ünün evre IV olduğu ve iki grup arasında evre dağılımı açısından istatistiki anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,013$) (Tablo 4.11). Evre IV hastaların metastaz bölgeleri ayrıca analiz edildiğinde karaciğer ve akciğer metastazı oranları 2 grupta benzer bulundu. Periton metastazı (peritoneal karsinomatozis) sıklığı ise trombozu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%31,8 vs %8,3, $p<0,001$). Yine beyin metastazı sıklığı da trombozu olan

grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%4,5 vs %0, p=0,035) (Tablo 4.7)

Trombozu olan hasta grubundan 54 (%81,8), trombozu olmayan hasta grubundan 81 (%84,4) hastaya kemoterapi verilmişti (p:0,668). Bevasizumab trombozu olan 8 (%12,1) hastada, trombozu olmayan 9 (%9,4) hastada kullanılmıştı. Gruplar arasında bevasizumab kullanımı açısından fark saptanmadı (p=0,575)(Tablo 4.12) Toplamda 73 evre IV hastanın 29'una K-ras incelemesi yapılmış. Trombozu olan ve olmayan gruplar arasında K-ras mutasyon varlığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,119) (Tablo 4.13).

Tablo 4.7
KRK'lerde metastaz ile tromboz ilişkisi

	Tromboz +	Tromboz -	P
Karaciğer metastazı	37,8	28,1	0,191
Periton metastazı	31,8	8,3	<0,001 **
Akciğer metastazı	20	17	0,621
Beyin metastazı	4,5	0	0,035

Tablo 4.8
Tümör yerleşimleri

Grup	Yerleşim		P
	Sağ	Sol	
Tromboz +	27	39	0,261
%	40,9	59,1	
Tromboz -	31	65	
%	32,3	67,7	

Tablo 4.9

Tümör gradı

Grup	Grad			P
	iyi differansiye	orta differansiye	kötü differansiye	
Tromboz +	6	50	10	0,362
%	9,10	75,80	15,20	
Tromboz -	12	74	8	
%	12,80	78,70	8,50	

Tablo 4.10

Lenfovasküler İnvazyon

Grup	Lenfovasküler İnvazyon		P
	Yok	Var	
Tromboz +	43	23	0,534
%	65,20	34,80	
Tromboz -	67	29	
%	69,80	30,20	

Tablo 4.11

Hasta evrelerinin karşılaştırılması

	EVRE				P
	1	2	3	4	
Tromboz +	2	16	13	35	0,013**
%	3	24,20	19,70	53	
Tromboz -	3	13	42	38	
%	3,10	13,50	43,80	39,60	

Tablo 4.12

KRK'li hastalarda bevacizumab kullanımı

Grup	Bevacizumab		P
	Yok	Var	
Tromboz +	58	8	0,575
%	87,90	12,10	
Tromboz -	87	9	
%	90,60	9,40	

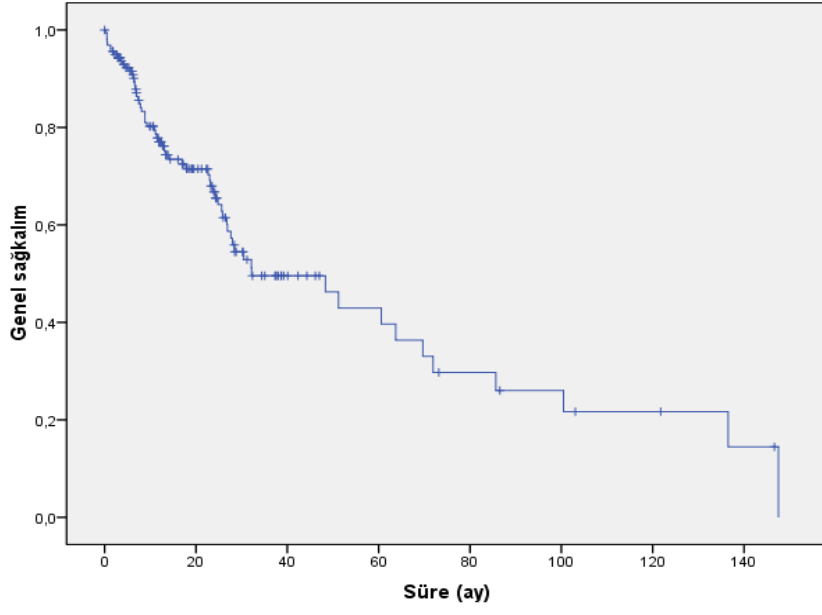
Tablo 4.13

K-ras pozitifliği

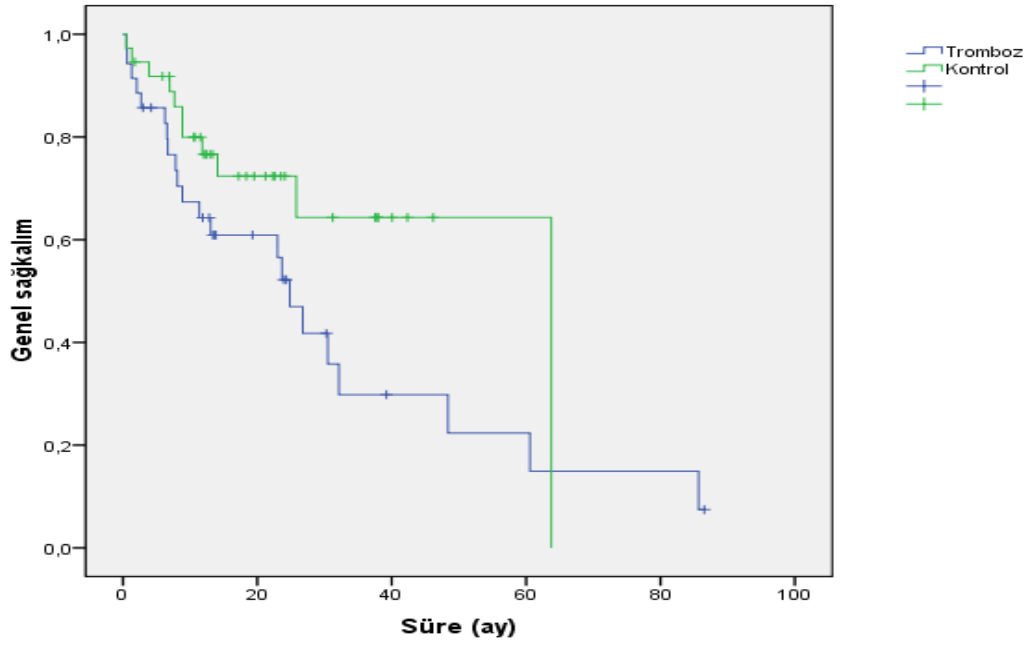
Grup	K-RAS		P
	Yok	Var	
Tromboz +	7	5	0,119
%	58,30	41,70	
Tromboz -	5	12	
%	29,40	70,60	

4.4. Sağkalım

Çalışmaya alınan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 32 ay, 3 yıllık sağkalım % 49 bulundu (Şekil 4.1). Trombozu olan ve olmayan hastaların genel sağkalımları karşılaştırıldığında trombozu olan grupta 3 yıllık sağkalım %40, kontrol grubunda ise %60 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık sınırındaydı (p=0,11)(Şekil 4.2). Trombozların çoğunun evre IV hastalarda olması nedeniyle sadece evre IV hastalar analiz edildiğinde yine trombozu olan grubun sağkalımı kontrol grubundan daha kısa olarak bulundu (3 yıllık sağkalım %30 vs %64, p=0,076)



Şekil 4.1
Genel sağkalım



Şekil 4.2
Trombozu olan ve olmayan grupta sağkalım

4.5. Tromboz gelişimi ile ilişkili risk faktörleri

Trombozu gelişimini predikte edebilecek risk faktörlerinin belirlenebilmesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Öncelikle tek değişkenli analizde tromboz ile ilişkili faktörler belirlendi. Bu analizde p değeri <0,2 olan değişkenler çok değişkenli analize alındı (Tablo 4.14). Beyin metastazı olan sadece 3 hasta olması nedeniyle p değeri anlamlı olmasına rağmen bu parametre analize dahil edilmedi. Sonuçta sadece ECOG performans skoru ve periton metastazı varlığı çok değişkenli analizde anlamlı olarak artmış tromboz riski ile ilişkili bulundu. ECOG performans skorunun 2-3 olması 0-1 olmasına kıyasla 2,8 kat (%95 güven aralığı 1,1-7,4), periton metastazı varlığı da 5,3 kat (%95 güven aralığı 1,8-15,1) artmış tromboz riski ile ilişkili bulundu.

Tablo 4.14
Tromboz gelişimi ile ilgili faktörlerin çok değişkenli analiz tablosu

		HR	%95 güven aralığı		P
			Alt limit	Üst limit	
Trombosit Sayısı	Normal	1	0,825	3,585	0,148
	Yüksek	1.720			
Lökosit sayısı	Normal	1	0,865	3,809	0,115
	Yüksek	1,815			
ECOG	0-1	1	1,108	7,368	0,030**
	2-3	2,857			
Karaciğer metastazı	Yok	1	0,251	1,431	0,249
	Var	0,599			
Periton Metastazı	Yok	1	1,838	15,058	0,002**
	Var	5,261			

5. TARTIŞMA

Bütün dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan KRK'ler, günümüzde gastrointestinal sistem kanserleri içinde görülme sıklığı açısından birinci sırada yer almaktadır (121). Ülkemizde tüm kanserlerin %8'i, kansere bağlı ölümlerin %7'si kolorektal kansere bağlı olarak ortaya çıkar. Özellikle ileri yaşlarda sıklığı artar.

Çalışmamızda kolorektal kanserli hastalarda arteriyel ve/veya venöz tromboz sıklığı %4.2 bulunmuştur. Trombozun daha çok evre 4 hastalarda, özellikle de periton karsinomatosis ya da beyin metastazı olan hastalarda görüldüğü ve tromboz varlığının yine evre IV hastalarda daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kanser hastalarında, arteriyel tromboembolizm VTE'ye göre daha az görülmektedir. Arteriyel ve venöz tromboemboli tüm kanser hastalarında olduğu gibi kolorektal kanserli hastalarda da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Literatürde kolon kanserli hastalarda VTE riski her 1000 hasta yılı için 16-66 olgu (%1-3) olarak bildirilmiştir. Yüksek riskli hastalarda bu oran %10'a kadar çıkabilmektedir (122). Özellikle son yıllarda tromboemboli riskini daha da arttıran anti-anjiyojenik ilaçların kullanıma girmesiyle bu oranın daha da yüksek olabileceği tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda VTE sıklığı %59,1, arteriyel tromboemboli sıklığı %39,4 bulunmuştur ve literatüre benzer orandadır. Çalışmamızda incelenen hastalar klinik olarak trombozdan şüphelenildiği için yapılan tetkiklerinde tromboemboli saptanan hastalardır ve gerçek tromboz sıklığı çalışmamızda bulunan sıklığın daha da üzerinde olduğu söylenebilir. Malignitesi olan hastalarda arteriyel tromboembolinin en sık kaynakları bakteriyel olmayan trombotik endokardit ve derin ven trombozundan gelişen paradoksal emboli ve sağ-sol şanttır (123). Metastatik KRK birinci ve ikinci sıra tedavilerde onaylı bir anti VEGF antikor olan bevasuzimab kullanılan hastalarda da arteriyel tromboz riski mevcuttur (124).

Trombozlar genellikle tanı sonrası erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Büyük bir vaka kontrol çalışmasında VTE riskinin kanser tanısını takiben ilk 3 ayda en

yüksek olduğu bulunmuştur (105). Bir başka çalışmada KRK tanısı olan hastalarda tanıdan itibaren ilk 6 ayda VTE insidansı %5 iken 6-12 ay arasında %1,4, 1-2 yıllar arasında da %0,6 olarak tespit edilmiştir (125). Çalışmamızda tanıdan, tromboz ortaya çıkana kadar geçen ortalama süre 4,1 (0-90) ay olarak tespit edilmiştir. Bu da kanser tanısı olup VTE açısından yüksek riskli olan hasta grubunda özellikle tanı sonrası erken dönemde profilaktik antikoagülan tedavi konusunu gündeme getirmektedir.

Kanser hastalarında tromboz süreci kanser olmayan hastalara göre morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risklidir. Bu hastalarda kanserin kendisine ek olarak immobilizasyon, santral venöz kateter varlığı, majör cerrahiler, tromboz riskini artıran talidomid, yüksek doz deksametazon, hormon tedavileri, eritropoetik ilaçlar gibi diğer risk faktörleri de sıklıkla birlikte bulunur. Tromboz nedeniyle antikoagülan kullanan kanser hastalarında kanamalar da ciddi bir problem oluşturur. Bu antikoagülan ilaçların kemoterapötiklerle etkileşimleri, koagülasyon faktörleri ve trombositlerdeki kantitatif ya da kalitatif eksiklikler ciddi kanamalara neden olabilir. Son olarak tromboz ve kanser arasındaki kompleks ilişkinin bir sonucu olarak tromboz varlığı kanserin daha sık rekürrens ya da progresyon göstermesi ile ilişkili bulunmuştur (126). Örneğin evre III kolon kanseri olan hastalarda yapılan bir çalışmada tromboz gelişiminin nüks riskini artırdığı gösterilmiştir (127). Kanser tanısı olan hastalarda tromboz gelişmesi mortaliteyi de önemli oranda artırır. Danimarka'da yapılmış bir çalışmada VTE'si olan ileri evre kanser hastalarında 1 yıllık sağkalım %12 iken VTE olmayanlarda 1 yıllık sağkalım %36 bulunmuştur (128). Alcalay ve ark'nın 68142 kolorektal kanser vakasını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmasında, VTE varlığının ölüm riski açısından önemli bir belirteç olduğu ortaya konmuştur (HR lokorejyonel hastalıkta 1,5 (%95 CI:1,3-1,8)) (125). Bizim çalışmamızda da tromboz varlığı hem tüm grupta hem de sadece evre 4 hastalar analiz edildiğinde p değeri anlamlılık sınırına yakın olmak kaydıyla daha kısa genel sağkalım süresi ile ilişkili bulundu (3 yıllık sağkalım %30 vs %64, p=0,076).

Çalışmamızda hastalar VTE için risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların %12'sinde tanıdan önce bir arteriyel ya da venöz tromboz öyküsü,

%39'unda tromboz ortaya çıkmadan önceki 2 ay içinde cerrahi öyküsü olduğu bulundu. Trombozu olan ve olmayan hasta gruplarında yaş, cinsiyet dağılımı, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı sıklığı benzer bulundu. Vücut kitle indeksleri ve immobilité sıklığı trombozu olan ve olmayan grupta benzerdi. Hastaların ECOG performans statusu değerlendirildiğinde trombozu olanların performans statuslarının kontrol grubuna göre daha kötü olduğu görüldü ($p=0,005$). Yine iki grupta tanı esnasında ASA, klopidogrel ya da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanma oranları benzerdi. ASA kolonik adenom ve kanser gelişimine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. ASA'nın düzenli kullanımı kolonik adenom ve KRK gelişme riskini %20-40 kadar azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda trombozu olan hasta grubunda 12 kişi tanı sırasında ASA kullanmakta iken trombozu olmayan hasta grubunda 18 kişi tanı sırasında ASA kullanmaktadır. Tromboz açısından tanı anında ASA kullanıyor olmanın trombozla ilişkisi saptanmamıştır ($p=0,927$). Daha önce meme kanserli hastalarda yapılmış bir çalışmada da benzer şekilde aspirinin VTE açısından koruyucu etkisi gösterilememiştir (129)

Kanser hastalarında VTE için birçok risk faktörü tanımlanmıştır, bu da trombozun etiyojisinin multifaktöriyel olması ile ilişkilidir. Bu nedenle kılavuzlarda tromboz riskinin belirlenmesi için risk faktörlerinin tek tek değerlendirilmesinden çok, risk skorlarının kullanılması önerilmektedir. Bu skorlama yöntemlerinden en önemlisi Khorana skorlama sistemidir (110). Khorana skorunun belirlenmesi için 5 değişken tanımlanmıştır; kanserin yeri, platelet sayısı, hemoglobin, lökosit sayısı ve vücut kitle indeksi. Bu modelde, olgular düşük, orta ve yüksek riskli olarak değerlendirilir. Yüksek risk skoru 3 veya daha yüksek puana denk gelir ve 2,5 ayda %6,7 VTE gelişme riski ile ilişkilidir. Düşük skorlar ise %1'den az VTE riskine yol açar. Çalışmamızda bu risk faktörleri trombozu olan hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lökosit sayısı ve trombosit sayısı kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Hemoglobin düzeyleri, VKİ ölçümleri ve Khorana skoru da iki grupta benzerdi. Khorana skoru birçok farklı kanser türünde valide edilmiş olsa da (110) hastanın performans skoru, hastalığın evresi ve metastaz bölgeleri gibi bazı temel klinik parametreleri içermemektedir. İleri evre hastalık varlığı ve kemoterapi kullanımı VTE riskini arttıran faktörlerdir (130). Sorensen ve ark nın çalışmasında VTE tespit edilen ve edilmeyen kanser tanısı olan vakalarda

metastatik hastalık oranlarının sırası ile %44 ve %35.1 olduğu ve metastaz varlığında VTE riskinde %26 oranında artış tespit edildiği belirtilmiştir (128). Sallah ve ark, uygulanan kemoterapinin ve metastatik hastalık varlığının VTE gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğunu ve riski yaklaşık 4 kat arttırdığını göstermişlerdir (p=0.001)(131). Çalışmamızda Khorana risk skoru ile birlikte bu parametreler de değerlendirildi ve trombozu olan grupta kontrol grubuna göre evrenin daha ileri, performans skorlarının daha kötü, periton ve beyin metastazlarının daha sık olduğu görüldü. Çok değişkenli analizde de ECOG performans statusunun ve periton metastazı varlığının tromboz ile ilişkili en önemli klinik parametreler olduğu saptandı. Peritoneal karsinomatöz varlığı KRK, apendiks kanseri, gastrik kanserler ve jinekolojik kanserlerde kötü prognozla ilişkilidir (132). Literatürde KRK hastalarında VTE ve periton metastazı varlığı arasında ilişkiye dair veriye rastlanmamıştır. Nüks over kanserli hastalarda yapılmış bir çalışmada birçok klinik ve laboratuvar parametre içinden VTE gelişimi açısından tek anlamlı risk faktörü asit varlığı olarak bulunmuştur. Asit varlığı peritoneal tutulumun ve dolayısıyla ileri evre hastalığın bir bulgusudur. Yazarlar asite bağlı bası oluşumunun yanında ileri evre kanser ve bununla ilişkili artmış prokoagülan faktörlerin varlığının VTE riskinde artışa neden olabileceğini belirtmişlerdir. Periton metastazı varlığının KRK tanısı olan hastalarda daha kötü prognozla ilişkili olduğu bilindiğinden (133) benzer mekanizmalar KRK için de öne sürülebilir. Periton karsinomatosisi olan KRK olgularında sitoredüktif cerrahi ve hipertermik kemoterapi uygulaması sonrasında artmış VTE sıklığı gösteren çalışmalar da mevcuttur (134). Ancak bizim hasta grubumuzda hiçbir hastada bu tedavi uygulanmamıştır.

Tümör gradının VTE açısından yüksek riskli hastaları tanımlamakta kullanılacak prediktif bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada, yüksek gradlı kanserlerin biyolojik olarak daha agresif olduğu ve tromboz riskini arttırdığı tespit edilmiştir (130). Bizim çalışmamızda, trombozu olan ve olmayan grupta tümörlerin çoğunluğu orta dereceli farklılaşma göstermekte idi. Trombozu olan ve olmayan gruplar arasında tümör gradları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0.362).

İleri evre kolorektal kanser tedavisinde kullanılan bevasizumab, hem arteriyel hem venöz tromboemboli riskini artırır. Randomize çalışmalarda, 5-FU ile kombine

bevasizumab alan hastalarda arteriyel tromboembolik olayların bevasizumab dışı kombinasyonlara göre 2-3 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır(138). Bu konuda yapılmış bir meta-analizde, 7956 hasta üzerinde bevacizumab kullanımının VTE riskini arttırdığı görülmüştür (136). Bizim çalışmamızda, trombozu olan 8 (%12,1) hastada, trombozu olmayan 9 (%9,4) hastada kullanılmıştır. Gruplar arasında bevacizumab kullanımı açısından fark saptanmamıştır ($p=0,575$). Ancak hasta sayısı sağlıklı bir değerlendirme yapmak için yetersizdir.

Yakın zamanda, KRK tedavi seçenekleri tümör genetiği ve mutasyonlar ile de ilişkili tedavileri kapsar. Bu genetik özelliklerden K-ras (vahşi (*wild*) tip/mutant), tedavi seçiminde önemli bir belirteçdir. K-ras, proliferasyon, differansiasyon ve hücre siklusunuregüle eden bir GTPase sinyal proteindir (137). KRKlerin yaklaşık %30'unda bu mutasyonlar saptanır (138). K-ras mutasyonu varlığı evre IV hastalarda tedavi seçimi için önemli bir prediktif faktördür. K-ras mutasyonu olan hastaların EGFR'yi hedef alan tedavilerden yarar görmediği gösterilmiştir. Koagülasyon sistemi ile ilgili olarak da K-ras mutasyonunun tümör hücrelerinde doku faktörü ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiş (139) ve dolayısıyla tromboz riskini artırabileceği öne sürülmüştür. Bir çalışmada 172 metastatik KRK tanılı hastada K-ras pozitifliği olanlarda VTE ve derin ventrombozu insidansları %32,2 ve 23,1 olarak; vahşi tip K-ras grubunda ise insidanslar sırası ile %17,8 ve %9,4 bulunmuştur. K-ras mutasyonunun varlığının Khorana skoru ve bevacizumab kullanımından bağımsız olarak tromboz riskini arttırdığı gösterilmiştir (140). Bizim çalışmamızda 73 evre IV hastanın sadece 29'unda K-ras değerlendirme sonucuna ulaşılabilirdi ve 17 hastada mutasyon tespit edildi. K-ras mutant olgularla vahşi tipte olan olgular arasında tromboz sıklığı benzer bulundu ($p=0,119$).

Tüm bu olumsuzluklar gözönüne alındığında kanser hastalarında trombozun önlenmesi, erken tanısı ve uygun tedavisinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Trombozun önlenmesi için yüksek riskli hastaların önceden tespit edilmesi ve bu hastalarda gerekli medikal ve diğer önlemlerin alınması önem taşır. Yüksek riskli hastaların tespiti ise üzerinde çok araştırma yapılan güncel bir konudur.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları retrospektif olması ve trombozu olan hasta sayısının az olmasından dolayı tromboz açısından risk oluşturabilecek tüm

faktörlerin analiz edilememiş olmasıdır. Bu grup hastalarda prospektif olarak tasarlanacak bir çalışma hem prediktif faktörlerin daha iyi kontrolüne, hem de profilaksi ile ilgili alınacak önlemlerin etkinliğinin belirlenebilmesine olanak sağlayabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümüne başvuran 162 KKK'li hasta, trombozu olan ve olmayan iki gruba ayrılarak prognostik faktörler açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

1. Toplamda 162 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların 66'sı KKK ve trombozlu hastalar olup, 96'sı KKK ve trombozu olmayan kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Bu hastalar 2000-2015 yılları arasında Onkoloji Kliniğine başvurmuş olan hastalardı.
2. Trombozu olan 66 hastanın ortanca yaşı 69 idi. Tanıdan tromboz ortaya çıkmasına kadar geçen ortanca süre 4.1 ay (0-90) bulundu.
3. Trombozu olan grupta 26 hastada arteriyel (%39,4), 37 hastada venöz tutulum(%59,1) saptandı.
4. Hastaların performans durumları ile tromboz ilişkisine bakıldığında, trombozu olan hastaların performans durumlarının daha kötü olduğu görüldü
5. Trombozu olan ve olmayan gruplar arasında lökosit düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlemlendi.
6. Trombozu olan ve olmayan gruplar arasında trombosit düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlemlendi
7. Trombozu olan ve olmayan hasta gruplarında evrelere bakıldığında trombozu olan grupta hastaların %53'ünün evre IV olduğu ve iki grup arasında evre dağılımı açısından istatistiksel anlamlılık olduğu tespit edildi
8. Çalışmamızda, iki grup arasında periton metastazı varlığı açısından anlamlı farklılık tespit edildi.
9. Gruplar arasında beyin metastazı varlığı açısından anlamlı farklılık tespit edildi.
10. Sadece evre IV hastalar analiz edildiğinde trombozu olan hastalarda kontrol grubuna göre periton karsinomatozisin ve beyin metastazı oranının daha fazla olduğu, karaciğer ve akciğer metastazı oranlarının ise benzer olduğu görüldü.

11. Çalışmaya alınan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 32 ay, 3 yıllık sağkalım %49 bulundu.
12. Trombozu olan ve olmayan hastaların genel sağkalımları karşılaştırıldığında trombozu olan grupta 3 yıllık sağkalım %40, kontrol grubunda ise %60 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık sınırındaydı.. Trombozların çoğunun evre 4 hastalarda olması nedeniyle sadece evre 4 hastalar analiz edildiğinde yine trombozu olan grubun sağkalımı kontrol grubundan daha kısa olarak bulundu.

Sonuç olarak kolorektal kanserli hastalarda, özellikle ileri evrelerde tromboz sık görülen bir komplikasyondur. Bu çalışmada tromboz açısından prediktif faktörler değerlendirilmiş ve evre, performans statusu ve periton metastazı gibi klinik faktörlerin tromboz riskini belirlemede hemoglobin, beyazküre sayısı, trombosit sayısı gibi laboratuvar parametrelerinden daha yol gösterici olduğu görülmüştür. Bu nedenle kolorektal kanserli hastalarda risk değerlendirmesinde Khorana skoru gibi mevcut risk skorlarına ek olarak bu klinik parametreler de gözönüne alınmalıdır. Bu risk faktörlerini de içeren kolorektal kansere yönelik yeni skorlama sistemleri geliştirilebilir. Tromboz varlığı çalışmamızda daha kısa genel sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur. O nedenle bu risk faktörlerini taşıyan yüksek riskli hastaların tespiti ve bu hastalarda profilaktik antikoagülan kullanımı çok önemlidir ve bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Bouillaud, S., De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. Arch Gen Med, 1823. 1: p. 188-204.
2. H. R. Buller, F.F.V.D., G. L. Van Sluis and P. W. Kamphuisen, Cancer and thrombosis from molecular mechanisms to clinical. J Thromb Haemost, 2007. 5(suppl. 1): p. 246-254..
3. Trousseau, A., Phlegmatia alba dolens, in Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris 1868, J.-B. Bailliere et Fils. p. 652-694.
4. Trousseau, A., Phlegmasia alba dolens, in Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu de Paris, K.B. John Rose Cormack, Editor 1872, The New Sydenham Society: London. p. 281-332.
5. Virchow, R., Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin, ed. V. RLK(1846-1856), Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn. 219-732.
6. Iltyd James T, M.N., Thromboplebitis in cancer. Practitioner, 1935. 134: p. 683-4.
7. Sproule EE. Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. Am J Cancer 1938;34:566.
8. Wright IS. The pathogenesis and treatment of thrombosis. Circulation 1952; 5:161-88
9. Ackerman R, E.J., Prognosis in idiopathic thrombophlebitis. Ann Intern Med, 1951. 34: p. 902-10.
10. Rickles FR. Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. Blood. 1983;62:14-31.
11. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61:759.
12. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature 1993; 363:558.

13. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 1996; 274:1672.
14. Cancer Genetics and Cancer Predisposition Testing. In: American Society of Clinical Oncology Curriculum, American Society of Clinical Oncology (Ed), Alexandria, VA 1998.
15. Forgacs I. Oncogenes and gastrointestinal cancer. *Gut* 1988; 29:417.
16. Cartwright C. Intestinal cell growth control: role of Src tyrosine kinases. *Gastroenterology* 1998; 114:1335.
17. Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993; 105:3.
18. Kapitanović S, Radošević S, Kapitanović M, et al. The expression of p185(HER-2/neu) correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1997; 112:1103.
19. Irby RB, Mao W, Coppola D, et al. Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers. *Nat Genet* 1999; 21:187.
20. Takayama T, Ohi M, Hayashi T, et al. Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2001; 121:599.
21. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525.
22. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119:1219.
23. Dong SM, Traverso G, Johnson C, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:858.
24. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 2012; 13:518.
25. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1741.

26. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379:1591.
27. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2009; 302:649.
28. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012; 367:1596.
29. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69.
30. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
31. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, et al. Socioeconomics status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2012; 118:3636.
32. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:175.
33. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277.
34. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf, Sağlık Bakanlığı Web Sitesi.
35. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:714.
36. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E, Worldwide variations of colorectal cancer. *CA Cncer J Clin* 2009; 59:366.
37. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.

38. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1993; 71:3493.
39. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658.
40. S. J. McPhee, M. A. Papadakis. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 49. Edition, Nobel Kitapevi, 2010. Sf 1477.
41. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228.
42. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757.
43. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128:819.
44. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010; 10:2043.
45. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:2140.
46. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006; 166:1871.
47. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6:164.
48. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80:51.
49. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer* 1990; 45:372.

50. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004; 127:1044.
51. Campbell PT, Deka A, Jacobs EJ, et al. Prospective study reveals associations between colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus or insulin use in men. *Gastroenterology* 2010; 139:1138.
52. Martínez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, et al. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:948.
53. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122:327.
54. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2765.
55. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100:611.
56. Kim YI, Mason JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev* 1996; 54:259.
57. Järvinen R, Knekt P, Hakulinen T, et al. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 85:357.
58. Chung M, Lee J, terasawa T et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-838.
59. Ma Y, Zhang P, Wang F et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782.
60. Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014;50:1510-1521.
61. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manuel of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.

62. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377:31.
63. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1741.
64. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, et al. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991; 84:575.
65. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3039.
66. Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:15.
67. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001;624-30.
68. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA* 1976; 235:1975.
69. Sajid KM, Parveen R, Chaouachi K, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc* 2007; 57:595.
70. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39:718.
71. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:689.
72. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, et al. Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* 1993; 36:49.
73. Minsky BD. Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:714.

74. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol* 2000; 73:70.
75. Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP, Nelson H. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: a clinical and histopathologic study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:341.
76. Masoomi H, Ziogas A, Lin BS, et al. Population-based evaluation of adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:509.
77. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. Collage of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
78. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:33.
79. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112:1096.
80. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds) (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
81. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1986; 203:115.
82. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* 2006; 244:602.
83. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999;42:143-154, discussion 154-158.
84. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:157.

85. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23:8706.
86. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999; 5:242.
87. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: An analysis of 5,988 patients. In *Thirty-Ninth Annual Meeting of ASCO*. Chicago, IL: American Society of Clinical Oncology;2003.
88. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005; 47:141.
89. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8688.
90. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2814.
91. Fearon E, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990;247:49-56.
92. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994; 73:2076.
93. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:43.
94. S. J. McPhee, M. A. Papadakis. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 49. Edition, Nobel Kitapevi, 2010. Sf 1478-1480.
95. S. J. McPhee, M. A. Papadakis. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 49. Edition, Nobel Kitapevi, 2010. Sf 1481.

96. Colman, R.W., Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J Exp Med*, 2006. 203(3): p. 493-5.
97. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6:401.
98. Young A, Chapman O, Connor C, et al. Thrombosis and cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9:437.
99. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalised cancer patients. *Cancer* 2007;110(10): 2339-2346.
100. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160(22):3415-3420.
101. AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(29):4839-4847.
102. Wun T, White RH. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *Thrombs Res* 2010;125(Suppl 2):S96-S102.
103. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004;2(10):1760-1765.
104. Ahlbrecht J., Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3870-3875.
105. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis, *JAMA* 2005;293(6):715-722.
106. Marras LC, Greerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer* 2000;89(3):640-646.
107. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809-815.

108. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin(LU) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):60-65.
109. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood* 2013;122(12):2011-2018.
110. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*.2008;111(10):4902-4907.
111. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377-5382.
112. Department of Health, 2007; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010.
113. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian ,AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis Ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practise guidelines. *Chest*, 141 (2 Suppl), e195S-226S.
114. Lee, A.Y., Levine, M.N., Baker, R.I., Bowden, C., Kakkar, A.K., Prins, M., Rickles,F.R., Julian, J.A., Haley, S., Kovacs, M.J. & Gent, M. (2003) Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*, 349, 146-53.
115. Di Nisio, M., Porreca, E., Ferrante, N., Otten, H.M., Cucurullo, F. & Rutjes A.W.S. (2012) Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,CD008500.
116. Farge, D., Debourdeau, P., Beckers, M., Baglin.(2013) International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*,11(1), 56-70.

117. Prandoni, P., Lensing, A.W., Buller, H.R., Cogo, A., Prins, M.H., Cattelan, A.M., Cuppini, S., Noventa, F. & ten Cate, J.W. (1992) Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 327, 1128-1133.
- 118 Meyer, G., Marjanovic, Z., Valcke, J., Lorcerie, B., Gruel, Y., Solal-Celigny, P., Le Maignan. (2002) Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Archives of Internal Medicine*, 162, 1729-35.
119. Van der Hulle, T., den Exter, P.L., Kooiman, J., van der Hoeven, J.J., Huisman, M.V. & Klok, F.A. (2014) Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer associated acute venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12, 1116-20
120. Lee, A.Y. (2012) Treatment of established thrombotic events in patients with cancer. *Thrombosis Research*, 129, Supplement 1(0), S146-S153.
121. Wun, T. & White, R.H. (2009), Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Bailliere's Best Practice in Clinical Haematology*, 22,9-23.
122. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis 2012;9(7):e1001275. doi: 10.1371/journal.pmed.1001275. Epub 2012 Jul 31
123. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, et al. Ischaemic stroke with malignancy may often be caused by paradoxical embolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1336.
124. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010;78:376-81.
125. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, White RH. Venous Thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1112-8.
126. Arora M., Wun T. Adverse impact of venous thromboembolism on patients with cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Apr;40(3):313-8. doi: 10.1055/s-0034-1370769. Epub 2014 Mar 5.

127. Tanriverdi O., Yildirim B, Gul S, MedOncol. Is there any effect of lower extremity deep vein thrombosis which proven by Doppler ultrasonography on cancer recurrence in patients with stage III colon cancer? A study of the Turkish Descriptive Oncological Researches Group 2014 Oct;31(10):215. doi: 10.1007/s12032-014-0215-1. Epub 2014 Sep 11.
128. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med 2000;343:1846-1850)
129. Shai A., Rennert HS., Lavie O. Statins, aspirin and risk of venous thromboembolic events in breast cancer patients. J Thromb Thrombolysis. 2014 Jul;38(1):32-8. doi: 10.1007/s11239-013-1015-8.
130. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. Annals of Internal Medicine. 1996;125(1):1-7
131. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thrombosis and Haemostasis. 2002; 87(4):575-579
132. Franco J, Shş Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with sistemic chemotherapy. J Clin Oncol 2012;30:263-7
133. Valery E. Lemmens, Yvonne L. Klaver, Vic J. Verwaal. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study
134. Lanuke K, Mack LA, Temple WJ. A prospective evaluation of venous thromboembolism in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.Can J Surg. 2009 Feb;52(1):18-22.
135. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#avastin
136. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta analysis. JAMA 2008; 300:2277
137. Jackson EL, Willis N, Mercer K, Bronson RT, Crowley D, Montoya R, Jacks T, Tuveson DA. Analysis of lung tumor initiation and progression using

conditional expression of oncogenic K-ras. *Genes& development* 2001; 15:3243-8.

138. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Cote JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer research* 2006; 66:3992-5
139. Yu JL, May L, Lhotak V. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1734-41. Epub 2004 Oct 19.
140. S. Ades, S. Kumar, M. Alam, A. Goodwin, D. Weckstein, M. Dugan. Tumor Oncogene (KRAS) Status and Risk of Venous Thrombosis in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. University of Vermont , Departmen of Medicine, Haematology and Oncology, 2015