

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**METASTATİK KOLON KANSERLİ HASTALARDA PET/BT' DEKİ
YAĞ DOKUSU DAĞILIMI VE METABOLİK AKTİVİTESİNİN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

DR. TUBA KARAÇELİK
UZMANLIK TEZİ

KONYA 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLON KANSERLİ HASTALARDA PET/BT' DEKİ
YAĞ DOKUSU DAĞILIMI VE METABOLİK AKTİVİTESİNİN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

DR. TUBA KARAÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. MEHMET ARTAÇ

KONYA 2020

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tecrübesini ve zamanını paylaşmakta tereddüt etmeyen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Mehmet ARTAÇ'a,

Tez konumla ilgili hastaların PET/BT görüntülerinin tekrar değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Nükleer Tıp A.B.D öğretim üyesi Doç. Dr. Buğra KAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Metastatik Kolon Kanserli Hastalarda PET/BT' deki Yağ Dokusu Dağılımı ve Metabolik Aktivitesinin Prognostik Faktörlerle İlişkisi

Dr. Tuba Karaçelik, Uzmanlık Tezi, Konya, 2020

Amaç: Obezite, yağ dokusunun işlevindeki değişikliklerle ilişkilidir. Bu değişikliklerin kanser gelişimini ve klinik süreci etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, metastatik kolorektal kanserli (mKRK) hastalarda sağkalımı tahmin etmek için PET / BT'de yağ dokusu dağılımı ve metabolik aktivitesinin prognostik önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 2010-2018 yılları arasında metastatik kolorektal kanser tanısı alan 83 hasta dahil edildi. Hastaların dosya ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tedavi öncesi çekilen PET/BT görüntüleri yağ dokusu dağılımını ve metabolik aktivitesini belirlemek için yeniden değerlendirildi. Subkütan yağ dokusunun (SAT) ve visseral yağ dokusunun (VAT) hacmi ve metabolik aktivitesi PET / BT görüntüleri kullanılarak ölçüldü. SAT hacmi, SAT yoğunluğu (HU), SAT oranı (SAT hacmi / SAT yoğunluğu) hesaplandı. Tümör dokusunun maksimum standartlaştırılmış alım değeri (SUV) ölçüldü. Yağ dokusu ile sağkalım arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Medyan genel sağkalım 33.76 aydı (% 95 CI: 28.18-39.34). Primer tümörün yerleşim yeri (HR:2.5; p=0.008) ve SAT oranı (HR:0.5 p=0.053) ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edildi. SAT oranı değeri <-1.1 ve ≥ -1.1 olan hastalar için medyan OAS sırasıyla 38.5 (% 95 CI: 31.54-45.58) ve 24.5 (% 95 CI: 14.13-34.93) aydı (p=0.05). 69 hastada progresyon görüldü. Medyan progresyonsuz sağkalım süresi 11.03 aydı (%95 CI: 9,11-12,95). Komorbidite (HR:0.48; p=0.003) ve tümör SUV max (HR:0.95; p=0.014) ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Tümör SUV max değeri <11.5 ve ≥11.5 olan hastalar için medyan PFS sırasıyla 9.2 (% 95 CI 7.25-11.27) ve 12.6 (% 95 CI 10.02-15.27) aydı (p=0.014). VEGF hedefli tedavi alan 48 hasta vardı. Bu hastalarda VAT SUV mean (HR:0.09; p=0.008) ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edildi. SAT oranı ile hem genel sağkalım (HR:0.58, p=0.05), hem de progresyonsuz sağkalım (HR:1.93, p=0.043) arasında anlamlı ilişki tespit edildi.

Sonuç: SAT oranı, mKRR hastalarında sağkalım için bağımsız bir prognostik faktördü. Yüksek SAT hacmi, mKRR hastalarında daha uzun sağkalım ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, 18 FDG PET/BT, yağ doku, prognoz



ABSTRACT

Prognostic Significance of Adipose Tissue Distribution and Metabolic Activity in PET / CT in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Dr. Tuba Karaçelik, Specialty Thesis, Konya, 2020

Aim: Obesity is associated with changes in the function of adipose tissue. It has been demonstrated that these changes might affect cancer development and clinical process. In this study, we aimed to evaluate prognostic significance of adipose tissue distribution and metabolic activity in PET/CT to predict survival in patients with metastatic colorectal cancer.

Materials and Method: 83 patients diagnosed with metastatic colorectal cancer between 2010 and 2018 were included in the study. Patients file and laboratory results were analyzed retrospectively. PET/CT images taken before treatment were reevaluated to determine adipose tissue distribution and metabolic activity. The volume and metabolic activity of visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT) were measured using PET / CT images. SAT volume, SAT density (HU), SAT ratio (SAT volume / SAT density) were calculated. The maximum standardized uptake value (SUV) of the tumor tissue was measured. The relationship between adipose tissue and survival was examined.

Results: The median overall survival was 33.76 months (95% CI: 28.18-39.34). According to univariate analysis results, tumor location (HR:2.5; 95% CI 1.27-4.98, p=0.008) and SAT ratio (HR:0.5; 95% CI 0.34-1.00, p=0.053) were the significant parameters for the OAS. The median OAS for the patients with SAT ratio value <-1.1 and ≥ -1.1 were 38.5 (95% CI 31.54-45.58) and 24.5 (95% CI 14.13-34.93) months, respectively (p=0.05). During follow up, 69 patients experienced disease progression. The median progression-free survival was 11.03 months (95% CI: 9.11-12.95). Comorbidity (HR:0.48; p=0.003) and tumor SUV max (HR:0.95; p=0.014) were the significant parameters for the PFS. Median PFS for patients with tumor SUV max value <11.5 and ≥ 11.5 were 9.2 (95% CI 7.25-11.27) and 12.6 (95% CI 10.02-15.27) months, respectively (p=0.014). 48 patients received VEGF targeted therapy. In these patients, a significant correlation was found between VAT SUV mean (HR: 0.09; p=0.008) progression-free survival. SAT ratio was the significant parameter for the OAS (p=0.05) and PFS (p=0.043).

Conclusions: SAT ratio was an independent prognostic factor for survival in patients with mCRC. Higher SAT volume is correlated with longer survival in mCRC patients.

Key words: Colorectal cancer, 18 FDG PET/CT, adipose tissue , prognosis



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epidemiyoloji	3
2.2 Risk Faktörleri	3
2.2.1 Genetik faktörler ve sendromlar	4
2.2.1.1 Ailesel adenomatöz polipozis	4
2.2.1.2 Lynch sendromu	4
2.2.2 Ailede kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü olan hastalar	5
2.2.3 Enflamatuar barsak hastalığı	5
2.2.4 Abdominopelvik radyasyon	6
2.2.5 Obezite	6
2.2.6 Sigara	6
2.2.7 Kırmızı ve işlenmiş et	6
2.2.8 Akromegali	6
2.3 Koruyucu Faktörler.....	7
2.3.1 Diyet	7
2.3.2 İlaçlar	7
2.3.3 Fiziksel aktivite	8
2.4 Klinik Bulgular	8
2.5 Teşhis	9
2.6 Evreleme	10
2.7 Prognoz	12
2.8 Tedavi	12
2.8.1 Cerrahi tedavi	12
2.8.2 Radyoterapi	13
2.8.3 Kemoterapi	13
2.8.4 Metastatik hastalık	14
2.9 Yağ Doku Aktivitesi ve Dağılımı	16
2.9.1 Obezite ve kolorektal kanser	16

2.9.2 Disfonksiyonel yağ dokusu	17
2.9.3 İnsülin direnci	19
2.9.4 Kronik inflamasyon	20
2.9.5 Yağ doku dağılımı	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1 ¹⁸ F-FDG PET/BT	22
3.2 PET/BT görüntü değerlendirilmesi	22
3.3 İstatistiksel analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	42

TABLÖLAR

Tablo 1. Kolorektal kanser TNM sınıflaması (AJCC 2018)	11
Tablo 2. Kolorektal kanserde anatomik evre	11
Tablo 3. Tanımlayıcı istatistikler	26
Tablo 4. PET/BT verileri için tanımlayıcı istatistikler	27
Tablo 5. Klinik ve PET/BT verileri ile progresyonsuz sağkalım için univaryant cox-regresyon analizi	28
Tablo 6. Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen klinik ve PET/BT verileri ile progresyonsuz sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi	28
Tablo 7. Klinik ve PET/BT verileri ile genel sağkalım için univaryant cox-regresyon analizi	30
Tablo 8. Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen klinik ve PET/BT verileri ile genel sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi	30
Tablo 9. VEGF hedefli tedavi alan hastalarda klinik ve PET/BT verileri ile progresyonsuz sağkalım için univaryant cox-regresyon analizi	32
Tablo 10. Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen VEGF hedefli tedavi alan hastalarda klinik ve PET/BT verileri ile progresyonsuz sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi	33
Tablo 11. VEGF hedefli tedavi alan hastalarda klinik ve PET/BT verileri ile genel sağkalım için univaryant cox-regresyon analizi	34
Tablo 12. Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen VEGF hedefli tedavi alan hastalarda klinik ve PET/BT verileri ile genel sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi	35

ŞEKİLLER

Resim 1 İlgili alanı (ROI) görüntüleri; A. SAT (BT), B. SAT (PET), C. SAT (PET/BT), D. VAT (BT), E. VAT (PET), F. VAT (PET/BT)	23
Şekil 1. Komorbiditenin PFS üzerine etkisi	29
Şekil 2. Tümör SUV max değerinin PFS üzerine etkisi	29
Şekil 3. Tümör yerine göre Kaplan Meier genel sağkalım eğrileri	31
Şekil 4. SAT ratio değerinin OS üzerine etkisi	31
Şekil 5. VEGF hedefli tedavi alan hastalarda VKİ'nin PFS üzerine etkisi	33
Şekil 6. VEGF hedefli tedavi alan hastalarda VAT SUV mean'in PFS üzerine etkisi	34

KISALTMALAR

KRK	: Kolorektal kanser
FAP	: Ailesel adenomatöz polipozis
AFAP	: Attenüe FAP
APC	: Adenomatöz polipozis koli
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CA 19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
PET/BT	: Pozitron emisyon / bilgisayarlı tomografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
SAT	: Subkutanöz adipoz doku
VAT	: Visseral adipoz doku
MSI	: Mikrosatellit instabilite
5-FU	: 5-Florourasil
LV	: Lökoverin
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
AMPK	: Adenozin monofosfatla aktive edilen protein kinaz
TSC-2	: Tüberkül skleroz kompleksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser tüm dünyada yaygın olarak görülen, önemli morbidite ve mortaliteye neden olan kanser türlerindedir. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı giderek artmakta olan KKK' in insidansı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Bu değişiklikte genetik ve çevresel faktörlerle birlikte diyetle önemli yer tutar (1).

Obezite, kolorektal kanserde dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin gelişme riskini artırması ve prognozunu etkilemesi açısından önemli risk faktörlerindedir. Epidemiyolojik çalışmalarla obezite ve kolorektal kanser arasında güçlü bağlantılar gösterilmiş olsa da altta yatan mekanizmalar, prognostik faktörlerle ilişkisi net değildir (2). Klinik çalışmalar ile etkisi gösterilmiş potansiyel mekanizmalar ise yağ doku fonksiyon bozukluğu, kronik inflamasyon ve insülin direncidir (3).

Obezite, özellikle de visseral yağlanma yağ dokuda disfonksiyonuna neden olur. Adipokinlerin salgılanması düzensizleşir. Adiponektin gibi pro-apoptotik, anti-inflamatuar adipokin salgılanması azalırken, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a), interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasında artış olur. Obezitenin neden olduğu yağ doku hipoksisi ile birlikte proinflamatuvar sitokinlerin artışı kronik inflamasyonu tetikler. Obezitenin kendisi ve disfonksiyonel yağ dokudan salgılanan adipokinler insülin direnci oluşmasına da neden olurlar. Meydana gelen tüm bu değişikliklerin obeziteye bağlı karsinogenez ve metastaz gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (4).

18-FDG pozitron emisyon / bilgisayarlı tomografi (PET/CT) primer tümörün ve metastazların tespiti, evreleme için kullanılan görüntüleme yöntemlerindedir. Önceki çalışmalarda PET/BT' deki FDG tutulumu genel olarak tümör ve metastaz değerlendirilmesi açısından kullanılmış olsa yakın zamanda yapılan çeşitli çalışmalarda yağ dokunun değerlendirilmesi için de kullanılmıştır (5,6,7). Malign hastalıklarda yağ dokunun değerlendirilmesi, tümör gelişimi ve prognozla ilişkisinin belirlenmesi açısından PET/BT' de yağ dokunun FDG tutulumu, dansitesi ve hacmi ölçülmüştür.

Kolorektal kanserli hastalarda, az sayıda çalışma adipoz doku hacmi ve aktivitesinin prognozla arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bununla birlikte kolorektal kanserde adipoz dokunun prognostik değeri halen belirsizdir (6,8).

Bu çalışmada kliniğimizde metastatik kolorektal kanser nedeniyle takip edilen hastaların PET/BT görüntülerinden yağ doku dağılımı ve aktivitesinin belirlenmesi, elde edilen veriler ile sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK) hem erkekleri hem de kadınları etkileyen yaygın görülen kanser türüdür. Erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2018'de dünya çapında 1,8 milyon yeni vaka bildirilmiştir. Yaklaşık 861.000 ölümle de kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden birisi olmuştur (1).

KRK insidansı, coğrafi olarak 10 kattan fazla değişiklik gösterir. Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yüksek oranlarda görülürken, en düşük oranlar ise Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır. Bölgesel farklılıkların oluşmasında genetik duyarlılıkla birlikte diyet ve çevresel faktörlerdeki değişikliğin etkili olduğu görünmektedir (9).

KRK için yaş majör risk faktörlerindedir. 50 yaşın üzerinde görülme sıklığı anlamlı olarak artmaya başlar. 40 yaşından önce nadir görülmesine rağmen yüksek gelirli ülkelerde (ABD, Birleşik Krallık, Danimarka, Norveç, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda) 30 ve 40 yaşlarındaki genç yetişkinlerde insidansında artış görülmüştür. Ancak genç erişkinlerdeki mutlak insidans 50 yaş üzerindeki yetişkinlerden çok daha düşüktür (10).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama risk altındaki hastalarda yaşam boyu KRK görülme oranı yaklaşık yüzde 4'tür (11). KRK insidansı erkeklerde kadınlardan yaklaşık yüzde 25 daha fazladır ve Afrikalı Amerikalılarda beyazlardan yaklaşık yüzde 20 daha fazladır (12). KRK gelişimi için yatkınlık oluşturan kalıtsal durumları olan hastalarda insidans daha yüksektir.

Amerika Birleşik Devletleri ve diğer birçok batı ülkesinde KRK bağlı ölüm oranlarında 1980'lerin ortalarından itibaren giderek azalma görülmüştür (11). Bu azalma artan tarama ile kolondaki poliplerin saptanması ve çıkarılması, kanserin daha erken aşamada tespiti ve daha etkili tedavilere bağlanabilir (13).

2.2 Risk Faktörleri

Hem çevresel hem de genetik faktörler KRK gelişme riskini etkiler. Başlıca risk faktörleri arasında batı tarzı beslenme alışkanlıkları, yaş, genetik yatkınlık, metabolik

hastalıklar, yaşam tarzı yer alır (14). Kalıtsal yatkınlık önemli derecede risk artışı oluştursa da çoğu sporadiktir.

2.2.1 Genetik faktörler ve sendromlar

KRK'lerin yaklaşık %70 aile öyküsü olmayan sporadik hastalıktan oluşmaktadır. %10'undan azında ise KRK için genetik yatkınlık vardır. Birçoğu otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bozukluklarda kolon kanseri gelişme riski çok yüksektir. Bunlardan en yaygın görülen ikisi Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve Lynch sendromudur (15,16)

2.2.1.1 Ailesel adenomatöz polipozis

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), tipik olarak 100'den fazla kolorektal adenomatöz polipe karakterize bir kanser sendromudur. Tüm KRK vakalarının %1'inden daha azından sorumludur (17). 5q21-q22 kromozomu üzerinde bulunan, tümör baskılayıcı gen olan adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyondan kaynaklanır (15). Çoğu vakada otozomal dominant kalıtım göstermesine rağmen %15-20 vakada APC mutasyonu de novo olarak görülmektedir (18).

Klasik FAP, 100'den fazla adenomatöz kolorektal polip varlığı ile karakterizedir. Genel olarak yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında gelişir. Poliplerin ortalama çıkış yaşı 16'dır (19). Tedavi edilmeyen FAP hastalarında KRK yaklaşık %100'ünde görülür. Ortalama kanser teşhis yaşı 39'dur (20).

Zayıflatılmış FAP (AFAP), tipik olarak oligopolipozis (10 ila 99 adenom) ile karakterizedir. AFAP'taki adenomlar ve kanser daha ileri yaşta teşhis edilir; sırasıyla ortalama 44 ve 56 yaşta (21).

2.2.1.2 Lynch sendromu

Lynch sendromu kalıtsal kolorektal kanserin (KRK) en yaygın nedeni olan otozomal dominant bir hastalıktır. Yeni tanı konulan KRK vakalarının yaklaşık yüzde 3'ünü oluşturmaktadır (22).

Lynch sendromu, DNA uyuşmazlığı onarım genlerinden birinde (MHL1, MSH2, MSH6, PMS2) bir germ hattı mutasyonuna veya EPCAM genindeki silinmeye bağlı MSH2 ekspresyon kaybına bağlı oluşmaktadır (23,24).

Lynch sendromunda KRK riski cinsiyete ve mutasyona uğramış gene bağlı olarak %10 ile %47 arasında değişir (25-29). Genotipe bağlı olarak değişiklik gösterse de, sporadik

KRK ile karşılaştırıldığında, Lynch sendromundaki KRK daha genç yaşta ortaya çıkar (sırasıyla 69'a karşı 45-60 yaş) (25,27,30,31). Ayrıca sporadik KRK farklı olarak ağırlıklı olarak sağ kolonda ortaya çıkar (32).

Lynch sendromlu bireyler senkron ve metakron KRK'ler için yüksek risk altındadır. Lynch sendromlu bireylerin yaklaşık yüzde 7'sinde tanı anında birden fazla kanser vardır (33). İlk KRK tanısında segmental cerrahi rezeksiyon yapılan Lynch sendromlu hastalarda daha yüksek oranda metakron KRK görüldü (10 yılda %16; 20 yılda %41) (34).

Lynch sendromunda KRK'e ek olarak çeşitli ekstrakolonik malignitelerin görülme riskinde de artış olmuştur. En yüksek risk endometrium kanserindedir ve risk mutasyona uğrayan gene göre değişir (25-27,30,31).

2.2.2 Ailede kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü olan hastalar

KRK'in ortaya çıkış biçimleri farklı risk faktörlerini yansıtan 3 modelden birini izler: Sporadik, kalıtsal veya ailesel. Ailesel KRK olarak bilinen kısım vakaların %25'ini oluşturur (35). Etkilenen hastalarda ailede KRK öyküsü vardır, ama kalıtsal patern daha önce tanımlanan kalıtsal sendromlar ile tutarlı değildir. KRK gelişimi için risk kalıtsal sendromlardaki bireyler kadar olmasa da vardır. KRK olan birinci dereceden bir akrabaya sahip olmak riski genel popülasyona göre 1,7 kat artırır. İki tane birinci derece akrabada KRK varsa veya 55 yaşından önce kanser teşhis edilirse risk daha da artar (36).

Adenomatöz kolon polipli birinci dereceden bir akrabaya sahip olmak adenom ve KRK riskini artırabilir. Sınırlı veriler, ailede ileri adenom öyküsünün olması, akrabanın tanı yaşına bakılmaksızın KRK riskini arttırdığını göstermektedir (37).

2.2.3 Enflamatuvar barsak hastalığı

KRK riski enflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda genel popülasyona göre daha fazladır. Ortalama KRK gelişme yaşı sporadik KRK'e göre daha düşüktür (60 yıla karşı 40 ila 50 yıl).

Ülseratif kolitli hastalarda KRK için önemli risk faktörleri kolitin derecesi, hastalık süresi ve tutulum genişliğidir. Genç yaşta daha uzun hastalık süresi ve yaygın hastalığı olanlarda risk daha yüksektir (38). Kolit süresine göre KRK'in insidansı 20 yılda %2,5 ve 30 yılda %7,6 dır (39).

Crohn hastalığına bağlı pankolit ile geniş tutulumu olan ülseratif kolitin KRK riski benzer görülmesine rağmen veriler çok daha azdır.

2.2.4 Abdominopelvik radyasyon

Çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanlar, tedavi ile de ilişkili olarak malignite gelişimi açısından risk altındadırlar. Özellikle abdominal ve pelvik bölgeye radyoterapi alanlarda KRK gelişim riski 11 kata kadar artar. Bu nedenle çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan ve abdominopelvik bölgeye radyoterapi öyküsü olanlarda 35 yaşından itibaren en az 5 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmektedir (40).

Prostat kanseri nedeni ile radyoterapi alanlarda rektal kanser gelişim riskinde artış görülmüştür (41).

2.2.5 Obezite

Obezite, özellikle abdominal obezite çeşitli kanser türleri ve kronik hastalıklar için önemli risk faktörlerinden biridir. KRK içinde obezite, kanser gelişme riskini ve mortaliteyi arttırmaktadır. Bununla birlikte obezite ve KRK arasındaki ilişkide altta yatan mekanizmalar hala net değildir. Potansiyel mekanizmalardan bazıları ise insülin direnci, kronik inflamasyon ve adipokin salgılanmasındaki değişikliklerdir (3).

2.2.6 Sigara

Sigara içmek artmış KRK riski ile önemli derecede ilişkilidir. Bu risk rektal kanserler için daha yüksektir. Ayrıca sigara içen erkeklerde kadınlara göre daha yüksek riske sahiptir. Sigara içimi ile KRK arasındaki ilişki doz bağımlıdır. Daha uzun süre ya da günlük daha fazla sigara içimi artan KRK riski ile ilişkilidir (42).

2.2.7 Kırmızı ve işlenmiş et

Genel olarak yüksek oranda kırmızı ve işlenmiş et tüketimi ile artmış KRK gelişim riski arasında ilişki görünmektedir. Altta yatan mekanizmalar belirsiz olsa da ızgara, kızartma gibi yüksek ısıda pişirme ile ortaya çıkan polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAH) ve diğer kanserojenlerin artmış riske neden olabileceği düşünülmektedir (43).

2.2.8 Akromegali

Akromegali hastalarında kolorektal adenomatöz polip ve kanser gelişme riskinde artış vardır. Patogeneizde artmış serum GH (growth hormon) ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü) düzeylerinin etkisi olduğu düşünülmektedir. Akromegali hastalarına 40

yaşından itibaren düzenli kolonoskopik tarama yapılması ve tekrar kolonoskopi sıklığının daha önceki bulgulara ve akromegalinin aktivite düzeyine göre ayarlanması gerektiği önerilmiştir (44).

2.3 Koruyucu Faktörler

2.3.1 Diyet

Diyet bileşenleri KRK için koruyucu ve değiştirebilir risk faktörleri arasındadır. Değiştirilebilir riski artıran faktörler arasında yüksek miktarda kırmızı ve işlenmiş et, rafine edilmiş tahılların tüketimi varken koruyucu faktörler arasında da meyve, sebze, balık – kümes hayvanları ve kepekli tahıllarda yüksek miktarlarda bulunan lif tüketimi bulunmaktadır. Ancak yüksek miktarda meyve ve sebze tüketimi ile KRK' den korunma arasındaki ilişki ile yapılan araştırmalarda uyumsuz veriler vardır. Bazı araştırmalarda çok düşük miktarlarda meyve -sebze tüketiminin kanser riskini artırdığı ama yüksek miktarda tüketimin KRK' e karşı koruma sağlamadığına dair sonuçlarda olduğu görülmektedir (45,46).

Diğer muhtemel koruyucu diyet bileşenlerinden bazıları ise B6 vitamini (piridoksin), D vitamini, magnezyum, kalsiyum ve süt ürünleridir. Yapılan çalışmalar B6 vitamini ve magnezyum alımının azalmış KRK ile riski arasında ilişki olduğu göstermektedir (47,48). Kalsiyum ve süt ürünleri ile yapılan çalışmalarda; kalsiyum takviyesinin adenomu önlemede fayda sağladığı ama KRK riskini azaltma üzerindeki etkisi belirsiz olduğu görülmüştür (49,50). Süt ürünleri ve KRK riski arasında tutarsız sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda süt ürünleri alımı ile KRK riski arasında ters ilişki rapor ederken diğer çalışmalar hiçbir ilişki bulamamıştır.

Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar ile D vitamini ve kanser arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmalar sonucunda KRK de dahil olmak üzere birçok kanser riski ile düşük D vitamini düzeyi arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur (51). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) düşük D vitamini düzeyi ile ilişki kanser riskinin en fazla KRK olduğunu saptamıştır. D vitamini ve metabolitleri KRK' de hem başlangıcı hem de ilerlemeyi etkileyerek progresyonda inhibitör etki göstermektedir (52).

2.3.2 İlaçlar

Aspirin ve NSAII'ler: Gözlemsel ve randomize çalışmalar, aspirin ve diğer steroidal olmayan antienflamatuar ilaçların (NSAII) uzun süreli kullanımının adenom ve KRK' e karşı koruma sağladığını, ayrıca mortaliteyi azalttığını göstermiştir (53,54). Bu ilaçların düzenli kullanımı ile adenom ve KRK riskinde yüzde 20 ile 40 azalma olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte aspirin ve NSAII kullanımı ile ilgili birkaç kilit soru vardır. Koruyucu etki için minimum aspirin dozu ve süresi belirsizdir. Aspirin ve NSAII ile tedavinin KRK karşı koruyuculuğunun hangi mekanizmalar ile olduğu iyi anlaşılmış değildir. Önerilen açıklamalar artmış apoptoz ve siklooksijenaz-2'nin inhibisyonu ile tümör hücresinin büyümesinin bozulmasıdır.

KRK riskinde azalma ile ilişkilendirilen, çeşitli çalışmalar yapılan başka ilaçlarda vardır. Bu ilaçlardan birkaçı statinler, bifosfonatlar, anjiyotensin II inhibitörleridir. Statin ve bifosfanat kullanımının KRK karşı koruyucu olduğu öne sürülmüş ama yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Anjiyotensin II ile yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda kanser gelişimini desteklediğini, inhibisyonu ile kolon kanseri hücresi büyümesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte antihipertansif tedavi olarak anjiyotensin II dönüştürücü enzim inhibitörü ile KRK riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir.

2.3.3 Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite ile KRK riski arasında ters ilişki vardır. Düzenli fiziksel aktivite ile kolon kanseri riskinde genel olarak %24 oranında azalma sağlanabilir (55).

2.4 Klinik Bulgular

KRK hastaları bağırsağa özgü alarm semptomlar ile başvurabilecekleri gibi spesifik olmayan sistemik semptomlar ile başvurabilirler. Genel olarak en sık başvuru semptomları bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik, rektal kanama ve karın ağrısıdır. Bunların yanında spesifik olmayan kilo kaybı, karında şişkinlik, yorgunluk, iştah kaybı gibi semptomlarda olabilir (56). Semptomlar tümörün bulunduğu anatomik bölgeye göre değişiklik gösterebilir. Bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik, obstrüksiyon belirtileri (abdominal kramp, karın ağrısı, perforasyon) sol taraf tümörlerinde sağdan daha çok görülür. Bunun nedeni dışkı proksimalde nispeten daha sıvıdır ve lümen çapı daha büyüktür. Sağ taraf kaynaklı tümörlerde sıklıkla ülser olur. Kronik kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisi sık

görülür. Rektal kanserlerde hematokezya, tenesmus, rektal ağrı görülebilir. Bunların dışında hastalar metastaza bağlı semptomlar ile de başvurabilirler. KRK'in en sık metastaz yaptığı bölgeler lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Metastaz yaptığı bölgeye bağlı olarak sağ üst kadranda ağrısı, erken doyma, palpe edilen lenf bezleri, sarılık ve pulmoner semptomlar olabilir.

2.5 Teşhis

KRK tanısı asemptomik orta ve yüksek riskli bireylerin rutin taranması yoluyla ya da şüpheli semptom ve bulguları olanlarda yapılan endoskopik ve radyolojik tetkikler sonucunda konulur.

Endoskopik yöntemler esnek sigmoidoskopi ve kolonoskopiyi içerir. Kolonoskopi, polipin ya da gelişmiş neoplazinin doğrudan görüntülenmesini sağlaması, ayrıca histopatolojik inceleme için doku örneği alma avantajı, prekanseröz lezyonların rezeksiyonunu sağlaması ile altın standart yöntemdir.

Fleksible sigmoidoskopi, KRK mortalite ve insidansı azaltan yöntemlerden olsa da yararı distal kolon kanserleri ile sınırlıdır. Proksimal kolon ve senkron kanserlerin tanısında yetersiz kalması nedeniyle tam kolonoskopi daha çok tercih edilen yöntem olmuştur (57).

Radyolojik yöntemlerden birkaçı ise BT kolonografi, kapsül endoskopi, çift kontrast baryumlu grafidir. BT kolonografi, daha az invaziv, düşük riskli görüntüleme yöntemidir (58). Büyük poliplerin tespitinde kolonoskopi ile benzer duyarlılığa sahiptir (59). Ayrıca ekstrakolonik bulguların tespitine olanak sağlar. Bununla birlikte polip tespit edilen hastalarda lezyonun çıkarılması/ biyopsi için kolonoskopiye ihtiyaç duyulması, radyasyona ve kontrast maddeye maruz kalınması dezavantajlarıdır.

Kapsül endoskopi KRK taramasında obstrüksiyonu olmayan kolonoskopisi eksik olan hastalarda kullanılabilir.

KRK' de karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen (CA) 19-9 gibi tümör belirteçleri yüksek olabilir. Fakat bu belirteçlerin duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür (60). Yüksek CEA düzeyine neden olabilen peptik ülser, gastrit, diyabet, karaciğer hastalığı, inflamatuvar durumlar, sigara içme gibi kanser dışı durumlarda bulunur. Bu nedenlerden dolayı tümör belirteçlerinin KRK'de tarama veya tanı testi olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak CEA düzeyleri KRK tanısı konulan hastaların takibinde, prognozu

öngörmekte kullanılmaktadır. Preoperatif yüksek CEA (> 5 mg / mL) düzeyi daha kötü prognoz ile ilişkilidir (61). Cerrahi rezeksiyon sonrası normale dönmeyen CEA düzeyleri rezidü hastalığı ya da metastazı düşündürür. Tedavi sırasında CEA düzeyinde artış olması hastalığın ilerlemesini gösterebilir. Radyolojik görüntüleme ve alternatif tedavi stratejileri açısından değerlendirilmesi önerilir.

KRK tanısı konulan hastalarda lenf nodu ve uzak metastaz araştırılması, tümörün bölgesel yayılımının değerlendirilmesi, tümöre bağlı tıkanma, perforasyon, fistül gibi komplikasyonların belirlenmesi için bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Çoğu kurumdaki standart uygulama preoperatif karın, pelvik ve göğüs BT çekilmesidir. BT sık kullanılan yöntem olmasına rağmen birkaç sınırlaması vardır. Malign lenf nodlarının ve tümör transmural invazyon derinliğinin belirlenmesinde duyarlılığı düşüktür. Ayrıca periton yüzeyindeki düşük hacimli tümörler için güvenilir bir tanı yöntemi değildir (62).

Karaciğer metastazların tespitinde, özellikle karaciğerde yağlanmaya bağlı değişiklikleri olan hastalarda, daha fazla lezyonu tanımlayabilmesi açısından MRG görüntülemesi BT' den daha değerlidir (63). MRG görüntüleme özellikle rezeksiyon planlanan hastalarda karaciğerdeki hastalık yükünün belirlenmesi ve BT taramasında şüpheli bulgular olduğunda kullanılır.

KRK' in preoperatif rutin evrelemesinde PET taraması BT' den üstün değildir. Ancak PET görüntülemesinin tekrarlayan veya metastatik KRK' in saptanmasında daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (64).

2.6 Evreleme

Kanser evreleme sistemleri hastaların prognozu hakkında bilgi sağlar ve tedavi planlanmasına yardımcı olur. KRK için tercih edilen evreleme sistemi Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UICC) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemidir. Hastalığın evrelemesi için bağırsak duvarına tümör penetrasyon derinliğini (T), bölgesel lenf nodu metastazını (N) ve uzak metastazı (M) gösteren 3 değişken kullanılır.

T	Primer Tümör
Tx	Primer tümör saptanamamış
Tis	Primer tümör bulgusu yok
T0	Karsinoma in-situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Muskularis propriayı aşmış, perikolorektal dokular içine yayılmış
T4a	Tümör visseral peritona penetre olmuş
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapıları invaze etmiş
N	Bölgesel Lenf Nodları
Nx	Bölgesel lenf nodu saptanamamış
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2 veya 3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1c	Subserozada veya nonperiton dokuda satellit tümör depozitleri
N2	≥4 bölgesel lenf nodu metastazı varlığı
M	Metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Metastaz bir organ veya bölgeye sınırlı
M1b	Birden daha fazla yer veya bölgede metastaz ya da periton metastazı

Tablo 1: Kolorektal kanser TNM sınıflaması (AJCC 2018)

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

Tablo 2: Kolorektal kanserde anatomik evre

2.7 Prognoz

KRK için birden çok prognostik faktör tanımlanmış olmasına rağmen en önemlisi patolojik evredir (65). TNM evresine göre 5 yıllık sağkalım oranları değişiklik göstermektedir. Kolorektal kanser için 5 yıllık sağkalım oranları Evre 0'da %90, Evre 1'de %75, Evre 2'de %70-85, Evre 3'de %55-70 ve Evre 4'de %25'tir.

Tümör evresinin dışında diğer prognostik faktörlerden lenfovasküler ve perinöral invazyon, ektramural tümör yatakları, kötü diferansiye histoloji, RAS ve BRAF mutasyonları, preoperatif yüksek serum CEA seviyesi ve tanı anında obstrüksiyon ve perforasyon durumunun olması kötü prognozla ilişkilidir (66,67,68,69,70). Mikrosatellit instabilite (MSI) ise Lynch sendromlu ve sporadik vakaların %10-15' inde bulunur. MSI-H olanlarda prognoz daha iyidir (71).

2.8 Tedavi

2.8.1 Cerrahi tedavi

Bölgesel olarak sınırlı KRK' de temel tedavi yöntemi cerrahidir. Metastatik KRK' de ise seçilmiş olgularda küratif amaçlı cerrahi uygulanabilir. Kolon kanserinde küratif cerrahinin amacı tümörün bulunduğu kolon segmentinin, lenfatik drenaj bölgesinin ve primer beslenmeyi sağlayan arteriyal damarların çıkarılmasıdır. Evrelemenin doğru yapılabilmesi için bölgesel lenf nodlarından en az 12 tane çıkarılması gerekmektedir (72). Laparoskopik rezeksiyon, açık rezeksiyon ile kıyaslandığında benzer onkolojik sonuçlar verir ve daha kısa sürede iyileşme görülür. Daha önceden geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü, perforasyon, obstrüksiyon gibi komplikasyonları olmayan lokal hastalığı olan hastalarda deneyimli cerrahlar tarafından laparoskopik rezeksiyon yapılabilir (73).

Genel olarak rektal kanserlerde de benzer cerrahi hususlar geçerlidir. Rezeksiyon, rezektabl rektal kanserler için küratif tedavinin temelini oluşturur. Submukozada sınırlı, küçük rektal kanserler için lokal eksizyonla yeterli tedavi sağlanabilir. Fakat çoğu hastada lokal tedavinin yeterli olmayacağı daha invaziv tümörler bulunmaktadır. Bu hastalar için transabdominal eksizyon uygulanmaktadır. Tümörün rektum içindeki konumuna ve büyüklüğüne bağlı olarak uygulanan cerrahi teknik değişmektedir. Negatif sınır elde edilmesi şartıyla, üst ve orta rektumdaki tümörlerde sfinkter koruyucu prosedür olan LAR (low anterior rezeksiyon) yapılabilir. Alt rektum tümörlerinde ise sfinkter koruyucu prosedürlerle küratif rezeksiyon sağlanamazsa APR (abdominal perineal rezeksiyon)

gerektirebilir. Bu hastalarda preoperatif radyoterapi ve kemoradyoterapi kullanılarak tümörün küçültülmesi sağlanabilir. Bu durumda APR yerine sfinkter koruyucu cerrahi prosedür uygulanabilir.

2.8.2 Radyoterapi

Radyoterapi, kolorektal kanser tedavisinde küratif ya da palyatif amaçlı kullanılabilir. Primer kolon kanserinden ziyade rektal kanserde kullanılır. Kolon kanserinde adjuvan radyoterapinin rolü iyi tanımlanmamıştır ve fayda sağlayan randomize çalışmalardan veri bulunmamaktadır. Tamamen rezeke edilen kolon kanserinde postoperatif dönemde radyoterapinin yeri bulunmamaktadır. Lokal anatomi nedeni ile yeterli rezeksiyon sınırı elde etmede güçlük ve rektuma bitişik pelvik duvardaki zengin lenfatik ağ nedeni ile lokal nüks ve erken yayılma rektal kanserde daha sık görülmektedir. Bu nedenle seroza tutulumu olan, evre 2-3 rektal kanserde lokal nüks olasılığını azalttığı için pelvik radyoterapi önerilmektedir. Ayrıca rezeke edilemeyen invaziv rektal tümörlerde, tümörün küçültülmesi, cerrahi tedaviye uygun hale getirilmesi amacıyla preoperatif dönemde kemoterapi ile birlikte uygulanabilir. Radyoterapi KRK'in kemik, beyin, karaciğer ve akciğer metastazlarının tedavisinde kullanılabilir.

2.8.3 Kemoterapi

KRK hastalarında kemoterapi 3 şekilde uygulanabilir; preoperatif dönemde neoadjuvan, postoperatif dönemde adjuvan, ileri hastalıkta ise palyatif amaçlı.

Neoadjuvan tedavi kolon kanserinden ziyade ileri evre, invaziv rektum kanseri için tümör boyutu küçültme, lokal nüksü azaltma amaçlı uygulanır. Sadece radyoterapi şeklinde uygulanabileceği gibi radyoterapi ile birlikte kemoterapi ilaçlarından 5-florourasil (5-FU) veya kapesitabin (oral floropirimidin) ile kombine edilerek kemoradyoterapi şeklinde de uygulanabilir. Ayrıca rezeksiyona uygun olmayan metastazların küçültülmesi, cerrahiye uygun hale getirilmesi amacıyla da neoadjuvan tedavi verilebilir.

Adjuvan kemoterapi ise küratif amaçlı rezeksiyon yapılan hastalarda nüksü önlemek, sağkalım oranlarını iyileştirmek için verilen sistemik kemoterapidir. Kolon kanserinde evre 3'te adjuvan tedavi rutin olarak uygulanmasına rağmen evre 2'de seçili hastalara verilir. T4 lezyon, yetersiz sayıda örneklenmiş lenf nodu, kötü diferansiye histoloji, lenfovasküler – perinöral invazyon, obstrüksiyon veya perforasyon gibi yüksek risk özelliklerine sahip evre 2 kolon kanseri hastalarında uygulanabilir (74).

Palyatif kemoterapi metastatik KRK hastalarında progresyonsuz ve genel sağkalımı uzatma, yaşam kalitesini koruma, semptomları azaltma amaçlı uygulanabilir.

Hasta yaşı, komorbid hastalıkları, performans durumu, patolojik evre, nüks riski gibi faktörleri göz önünde bulundurularak kemoterapötik ajanlar seçilir. Evre 3 kolon kanseri hastalarında 5-FU (flouropirimidin) -lökoverin (LV), oksaliplatin, kapesitabin tek başına ya da FOLFOX (florourasil, lökoverin, oksaliplatin), CAPOX (kapesitabin, oksaliplatin) gibi kombinasyon rejimleri halinde kullanılabilir. Evre 3 kolon kanseri hastalarında oksaliplatin içeren rejimlerin tek başına 5-FU uygulaması ile karşılaştırıldığında sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür. Evre 2 hastalıkta 5-FU ya da oksaliplatin kullanılabilir. Oksaliplatin eklenmesinin genel sağkalıma yararı olmasa da yüksek riskli evre 2 hastalığı olan hastalarda alternatif tedavi olabilir (74,75).

2.8.4 Metastatik hastalık

KRK hastalarının yaklaşık %20' sinde tanı anında metastaz vardır. İzole rezektabl karaciğer veya akciğer metastazı olan hastalarda cerrahi ile potansiyel olarak tedavi sağlanabilmesine rağmen çoğu hastada palyatif amaçlı tedavi verilir. Bu hastaların spesifik tedavi uygulanmadan, en iyi destek bakımı ile ortalama sağkalım süreleri yaklaşık 6 aydır. Sitotoksik ajanların ve sistemik tedavilerin geliştirilmesi, hedefe yönelik biyolojik ajanların tedaviye eklenmesi ortalama sağkalım sürelerini yaklaşık 2 yıl ve daha fazla uzatmıştır (76).

Metastatik hastalıkta sistemik kemoterapi flouropirimidinler (5-florourasil ve oral kapesitabin), oksaliplatin ve irinotekan gibi kemoterapötik ajanlardan oluşur. Tedavide tek ajan olarak flouropirimidinler veya flouropirimidinlere oksaliplatin/ irinotekan eklenerek oluşturulan kombinasyon rejimleri kullanılabilir. Kombinasyon rejimlerinin uygulanması ile birlikte sağkalım sürelerinde artış olması nedeni ile yoğun tedavi alabilecek uygun hastalarda başlangıç tedavisini FOLFOX (5-FU + OX), FOLFIRI (5-FU + IRI), CAPOX (CAP + OX) ve CAPIRI (CAP + IRI) gibi rejimler oluşturur (77).

Hastalarda başlangıç tedavisine primer tümörün yeri, tedavi amacı, mutasyon durumları, hasta uygunluğu gibi faktörler değerlendirilerek karar verilmektedir. Cerrahi tedaviye uygun olmayan, stabil hastalığı olan hastalarda başlangıç tedavisinin süresi de tartışmalıdır. Genel olarak tedavinin kesilme süresi hasta bazlı değerlendirilmeli ve kemoterapiye yanıt, tolerans, hastalık yükü ve semptomlar gibi çeşitli faktörlere dayanmalıdır.

Metastatik KKK hastalarında FOLFOX ve FOLFIRI rejimleri uygun hastalar için birinci basamak tedavi seçenekleri olarak kabul edilir (77). İlk sıra tedavi olarak FOLFOX veya FOLFIRI alan hastalarda benzer sağkalım ve etkinlik oranları olmasına rağmen toksik etki profillerinde fark vardır (78). Bu yüzden birinci basamak için seçilen rejim genellikle tedaviye bağlı beklenen toksisiteye göre belirlenir.

FOLFIRI rejimindeki önemli yan etkiler ishal, alopesi ve nötropenidir. Toksikite ilaç birikimine bağlı değildir. Hastalık ilerlemesine kadar irinotekana devam edilebilir. İrinotekanın karaciğerde metabolize ediliyor olmasına nedeniyle hiperbilirubinemde daha düşük dozlarda kullanılması gerekebilir (79).

Oksaliptatin, irinotekana göre daha az ishal ve alopesi yapar. Febril nötropeni riski daha düşük olmasına rağmen nötropeni görülme oranları yüksektir. Oksaliplatinde, tedaviye yanıt olmasına rağmen doz azaltılmasına veya ilacın kesilmesine neden olabilecek önemli yan etki kümülatif, geç başlangıçlı, ağırlıklı olarak duyuşal nöropatidir. Önceden nöropatisi olan hastalarda ilk tedavi olarak irinotekan içeren rejimler tercih edilebilir.

Palyatif tedavi alan hastalarda oral floropirimidin olan kapesitabinin kullanıldığı rejimler alternatif tedavi olabilir. İnfüzyonel FU tedavisinin mümkün olmadığı ya da kullanılmak istenilmeyen hastalarda kapesitabin ve oksaliplatinden oluşan CAPOX rejimi birinci basamak tedavide kullanılabilir (77). Birden fazla çalışmada CAPOX'un infüzyonel FU/oksaliptatin kombinasyonları ile yaklaşık olarak benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (80,81,82). Ancak aralarında toksisite profili açısından fark vardır. Trombositopeni, ishal, el- ayak sendromu gibi yan etkilerin CAPOX rejiminde daha fazla olduğu görülmüştür.

Birinci basamak tedavide oksaliptatin/irinotekan içeren kombinasyon rejimleri için uygun olmayan hastalarda ise sadece floropirimidin tedavisi önerilmektedir (77).

Metastatik KKK' de hedefe yönelik ajanların tedaviye eklenmesi sağkalıma önemli fayda sağlamıştır. Sitotoksik kemoterapötiklere eklenen biyolojik ajanlar; anjiogenezi hedefleyen bevasizumab, aflibercept, ramucirumab, regorafenib ile epidermal büyüme faktörü reseptörünü hedefleyen (EGFR) setuksimab ve panitumumabdır. Bu ajanlar içinde esas fayda sağlayan, birinci ve ikinci basamak tedavi ile kurtarma tedavisinde de kullanılabilenler bevasizumab, setuksimab ve panitumumabdır. Diğer anjiogenezi hedefleyen biyolojik ajanlar ise ikinci basamak veya kurtarma tedavisinde kullanılabilir.

Bevasizumab, vasküler endotelyal büyüme faktörü-A'yı (VEGF-A) hedefleyerek anjiogenezi engelleyen monoklonal antikordur. Tek ajan veya kombinasyon rejimlerine eklenmesi ile genel ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı düzelme sağlamıştır. Bununla birlikte hastalarda görülen yan etkilerde artış olmuştur. Bevasizumaba bağlı ciddi yan etkiler arasında kanama, hipertansiyon, perforasyon, arteriyal ve venöz tromboembolik olaylar, yara iyileşmesinde gecikme, proteinüri bulunmaktadır (83).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz reseptörüdür. Hücre çoğalması, anjiogenez ve metastaz sinyal iletimde görev alır. Setuksimab ve panitumumab EGFR reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal antikordur. Metastatik KKK tedavisinde tek ajan olarak kullanılacakları gibi diğer sitotoksik ajanlara eklenerek de kullanılabilirler. Bu ajanların önemli yan etkileri arasında akneiform döküntü, ishal, elektrolit bozuklukları ve aşırı duyarlılık reaksiyonları bulunur (84).

Hedefe yönelik biyolojik ajanların sitotoksik ajanlarla birlikte kullanılmasıyla hastaların mutasyon durumlarının bilinmesi önemli olmaya başlamıştır. Özellikle epidermal büyüme faktörü reseptörünü hedefleyen tedavilerden yararlanabilecek hastaların seçilmesine olanak sağlaması nedeni ile RAS ve BRAF mutasyon durumunun bilinmesi gerekmektedir. Anti-EGFR monoklonal antikordlarının (setuksimab, panitumumab) RAS ve BRAF mutasyonu olan hastalarda tedaviye direnç olması nedeni ile kullanılması önerilmemektedir (77). Bevasizumab için ise daha iyi yanıt alınabilecek alt grupları tanımlamak için kullanılacak biyolojik ya da moleküler belirteç bulunmamaktadır.

2.9 Yağ Doku Aktivitesi ve Dağılımı

2.9.1 Obezite ve kolorektal kanser

Obezite, yağ dokuda aşırı yağ birikimi durumudur. Tanımlama için genel olarak kilogram cinsinden vücut ağırlığının metrekare cinsinden yüksekliğe bölünmesi ile hesaplanan vücut kütle indeksi (VKİ) kullanılır. VKİ' sinin $> 25 \text{ kg/m}^2$ olması aşırı kilolu, $> 30 \text{ kg/m}^2$ olması ise obezite olarak tanımlanır. Obezite yaygınlığı tüm dünyada giderek artmaktadır. 2015 yılında dünya genelinde yaklaşık 604 milyon yetişkin obez vardı (85). 2013 yılında gelişmiş ülkelerde obez erkek ve kadın oranı sırasıyla %18 ve %20' idi (86).

Obezite çeşitli kanser türleri ve diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon gibi kronik hastalıklar için önemli risk faktörlerinden biridir. Epidemiyolojik

veriler özellikle obezite ve KKK gelişim riski ve mortalitesi arasında pozitif ilişki olduğunu göstermektedir (87,88). Normal kilolu bireyler ile karşılaştırıldığında aşırı kilolu ve obez bireylerde KKK gelişme riskinde sırasıyla % 15 ve % 33'lük artış olduğu görülmüştür (89). Obezite ilişkili risk kolon kanserinde rektal kansere göre yüksektir. Ayrıca erkeklerde riskin kadınlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (90).

Obezite ve kanser ilişkisi son zamanlarda büyük ilgi görmüş ve aradaki bağlantıyı açıklamaya yönelik çeşitli hipotezler oluşturulmuştur. Altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammış olsa da kanser gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan birkaç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Üzerinde durulan temel mekanizmalar ise şunlardır; 1) yağ dokunun disfonksiyonu ve yağ dokudan salgılanan faktörlerin miktarında değişiklik; 2) obezite kaynaklı kronik inflamasyon; 3) insülin direnci ve IGF-1 düzeyi.

2.9.2 Disfonksiyonel yağ dokusu

Yağ doku lipit ve pasif enerji deposu olması, yalıtım ve mekanik destek sağlamasının yanında oldukça aktif metabolik ve endokrin organdır. Yağ dokunun önemli kısmı adipositlerden oluşmakla birlikte fibroblast, endotel hücreleri, makrofaj, pluripotent kök hücreler dahil farklı hücre tipleri de bulunmaktadır. Adipositlerden ve diğer hücrelerden steroid hormonları, büyüme faktörleri ve sitokinler, vazoaktif faktörler, bağlayıcı proteinler, adiponektin gibi çeşitli faktörler salgılanır. Salgılanan bu faktörler lipit ve karbonhidrat metabolizması, inflamatuvar ve bağışıklık yanıtı, üreme fonksiyonu, termogenez, anjiogenez, homeostaz gibi farklı fizyolojik sistemlerin düzenlenmesinde etkili olurlar (91). Faktörlerin bir kısmı pro-inflamatuvar etkiye sahip iken, diğer kısmı ise anti-inflamatuvar, antitümoral, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkilere sahiptir. Obeziteye bağlı oluşan disfonksiyon nedeniyle yağ dokunun endokrin ve metabolik fonksiyonları bozulur. Salgılanan faktörlerin serum düzeylerinde değişiklikler olur. Faktör düzeylerindeki bu değişikliklerin obezite ve kanser arasındaki patofizyolojik mekanizmalarda rol oynadığı düşünülmektedir.

Adipositler tarafından sentezlenen ve salgılanan, adipokin olarak adlandırılan, kanser gelişimi ve prognozunda rol oynayabilecek önemli faktörlerden ikisi şunlardır:

Adiponektin

Esas olarak adipositlerden salgılanan, metabolik fonksiyonların düzenlenmesi ve enerji homeostazının sağlanması için önemli olan protein yapıda bir adipokindir. İnsülin duyarlaştırıcı etki göstermesinin yanında anti-inflamatuvar, anti-aterojenik ve kansere karşı

koruyucu etkileri vardır. Adiponektin AdipoR1, AdipoR2 ve T-cadherin reseptörleri aracılığı ile fonksiyonlarını gerçekleştirir (92). Diğer adipokinlerin aksine yağ kütlesinin artışı/ visseral yağlanma ile birlikte serum düzeyi azalır. Düşük adiponektin düzeyleri insülin direnci, diyabet, koroner arter hastalığı, kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (93). Meme, endometriyum, kolon, prostat kanseri gibi birçok kanser türünde adiponektin düzeyi ile kanser gelişim riski arasında ters ilişki olduğu klinik çalışmalarca gösterilmiştir (94,95,96,97). Adiponektin ve kanser gelişimi arasında bağlantı olduğu ortaya konulmuş olsa da altta yatan mekanizmalar hala net olarak ortaya konulamamıştır.

Adiponektin hücre proliferasyonunu inhibe etmesi ve apoptozu desteklemesi gibi anti-neoplastik etkiler gösterir. Bu etkileri dolaylı veya doğrudan mekanizmalar üzerinden uyguladığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Doğrudan etkileri reseptör aracılı sinyal yollarını uyarma üzerinden gerçekleşirken dolaylı etkileri insülin direnci, inflamatuvar yanıt ve tümör anjiogenezi üzerinden gerçekleşir.

Adiponektin, fizyolojik fonksiyonları için AMPK (adenozin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz), mTOR (rapamisin memeli hedefi), PI3K/AKT (fosfatidilinositol 3-kinaz/AKT), STAT (transkripsiyonun sinyal iletilicileri ve aktivatörleri) gibi hücre içi sinyal yollarını kullanılır. AMPK'yı aktive ederken tümör hücre oluşumunda yaygın olarak bulunan mTOR, PI3K/AKT, STAT yollarını inhibe eder. Adiponektinin kansere karşı koruyucu olduğu düşünülen fonksiyonlarını AMPK sistemi üzerinden gerçekleştirir. AMPK aktivasyonu ile proliferatif ve hücre büyümesini destekleyen yollar kapatılıp hücre döngüsünün ilerlemesi inhibe edilir. Aktif AMPK p53, p21 gibi tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonu ile apoptozun başlatılması ve hücre büyümesinin durdurulmasında rol oynar. AMPK, mTOR inhibisyonu yoluyla hücre büyüme sinyaline etki ederek karsinogenezi engeller. Aynı zamanda tümör baskılayıcı TSC-2'nin (tüberkül skleroz kompleksi) aktif AMPK ile fosforilasyonunda karsinogeneze karşı korumada rol oynayabilir (98,99,100).

Adiponektin ve karsinogenez arasındaki dolaylı bağlantı insülin ve inflamasyon üzerinden gerçekleşir. Yüksek insülin düzeyleri kanser hücre büyümesi ve çoğalmasını destekler, apoptozu inhibe eder. Adiponektin insülin duyarlaştırıcı ve dengeleyici etkisi bulunmaktadır. Obezitede adiponektin düzeyindeki azalma insülin direnci ve dolaşımdaki insülin düzeylerinde artışa neden olur (101,102). Bu durumun karsinogenezde dolaylı rol oynadığı düşünülmektedir.

Adiponektin düzeyinin azalması ile TNF-alfa, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin sentezini ve reaktif oksijen radikallerinin üretimi artar (103,104). Tümör mikroçevresinde değişiklik olur ve tümör yayılımı kolaylaşır.

Leptin

Adipositlerden salgılanan protein yapıda hormondur. İştahı azaltıp, metabolizmayı artırarak enerji homeostazını sağlar. Ek olarak kemik oluşumu, üreme fonksiyonu, inflamasyon, anjiogenezin düzenlenmesi gibi fonksiyonları vardır (105). Obez bireylerde leptin seviyesinde artış olur (106). Yüksek leptin seviyesi TNF alfa, IL-6, IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinler ile ilişkilidir ve oksidatif stresi uyararak kronik inflamatuvar duruma katkı sağlar (107). Otoimmün hastalık, diyabet, koroner arter hastalığı gibi çeşitli hastalıkların gelişmesine etki eder. Leptin seviyesi ile kolon, meme, endometriyum ve prostat kanseri arasında ilişki gösterilmiştir. Kanser türüne de bağlı olarak, leptin kanser hücrelerinde mitojenik ve anti-apoptotik etki gösterir (108,109). Leptin VEGF gibi pro-anjiogenik faktörlerin sentezini etkileyerek anjiogenezi uyarır ve tümör ilerlemesini kolaylaştırır. Hücre dışı matris, fibroblast, adiposit, makrofaj gibi çeşitli stromal hücre popülasyonundan oluşan tümör mikro çevresini etkiler. Kansere bağlı fibroblastlar ve matris metaloproteaz (MMP) ile yakından ilişkili olan leptin invazyon, metastaz gibi kanserin farklı aşamalarında rol oynar (110).

2.9.3 İnsülin direnci

İnsülin, enerji depolama ve metabolizmanın temel düzenleyicisi olarak işlev görür. Glukoz ve lipit homeostazını düzenler. Yağ doku ve kasın glikoz alımını uyarır, karaciğerden glikoz salınımını baskılar. Fazla glukozun karaciğerde glikojen olarak depolanmasını sağlar. Adipositlerde lipogenezi ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin tutulumunu sağlar, lipolizi inhibe eder (111).

Obezitede adiposit disfonksiyonu gelişir ve adipokinlerin salgılanması bozulur. Lipit ve glukoz metabolizmasındaki değişikliklerle birlikte obeziteye bağlı düşük dereceli inflamasyon oluşması dokuları insülin etkilerine karşı duyarsızlaştırır ve sonuçta insülin direnci gelişmesine neden olur (112,113). İnsülin direncine bağlı olarak oluşan hiperglisemik durumun düzeltilmesi için pankreastan insülin sekresyonu artırılır ve dolaşımdaki insülin seviyesi yükselir (114). İnsülin direnci nedeni ile insülin salgılanmasının artması kronik hiperinsülinemi durumunu oluşturur. Aynı zamanda insülin artışı hepatositlerden IGF-1 ve bağlanma proteinlerinin sentezi etkiler (115).

Hiperinsülinemi durumu hepatositelerden IGF-1 sentezini artırarak ya da IGF-1'in bağlanma proteinlerinin sentezi azaltarak biyoaktif IGF-1 düzeyini artırır (116,117). IGF-1, PI3K/AKT ve MAPK gibi potansiyel kanser gelişimde rol oynayan sistemlerle etkileşime girer ve apoptozu baskılayıp, hücre proliferasyonunu uyarır (118,119,120). Klinik çalışmalar yüksek IGF-1 düzeyinin kolorektal, prostat, meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde artmış riskle ilişkili olduğunu göstermiştir.

İnsülin doğrudan büyümeyi teşvik ederek mitojenik etki gösterebildiği gibi IGF-1 yoluyla dolaylı olarak mitojenik etki gösterebilir (121). İnsülin direnci ve yüksek insülin seviyelerinin de kolorektal kanserde dahil olmak üzere çeşitli kanserler için risk artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (122). Sonuç olarak obezite ve kanser gelişimi arasındaki bağlantıda kronik hiperinsülinemi ve IGF-1' in rol oynadığı düşünülmektedir.

2.9.4 Kronik inflamasyon

Obezite ve kanser arasındaki bağlantılardan biri de kronik inflamasyondur (123). Kanser gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan, proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile karakterize düşük dereceli kronik inflamasyon durumunun obezite tarafından indüklendiği düşünülmektedir (124,125). İnflamatuvar yanıtın nasıl başladığı kesin bilinmese de önerilen mekanizma hipoksidir. Obezitede yağ doku hipertrofisi ile birlikte vaskülarizasyon yetersiz kalır ve doku oksijenizasyonu azalır (126). Hipoksik durumda, oksijen homeostazının ana düzenleyicisi olan aynı zamanda anjiogenez, hücre sağkalımı, glikoz metabolizmasını uyarıcı hipoksiye bağlı faktör 1 alfa (HIF-1a) aktive olur (127,128). HIF-1a, TNF-a salınımına ve makrofajların yağ dokuya infiltrasyonuna aracılık eder. Hipoksi, TNF-a, IL-6, IL-1 β , MCP-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler (129,130). MCP-1 üretiminin artmasıyla yağ dokuya makrofajlar çekilir (131). Yağ dokuda makrofaj artışı pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır. İnflamatuvar sitokinlerin artışı, makrofaj infiltrasyonu yağ doku mikro çevresini önemli ölçüde değiştirir (132).

Obeziteye bağlı kronik inflamasyonda pro-inflamatuvar sitokinlerden TNF-a ve IL-6'nın salgılanması artar. TNF-a ve IL-6 adipositler tarafından salgılanır. Bu sitokinler kanser gelişimi ve ilerlemesinde etkilidirler. Bu sitokinlerin karsinogenezdeki etkisi çeşitli sinyal yolları üzerinden gerçekleşir. TNF-a, nükleer faktör- κ B üzerinden etki eder (133). IL-6 ise JAK-2/STAT-3 sinyal yolu üzerinden hücre proliferasyonu, farklılaşma ve metastazı uyarır (134).

2.9.5 Yağ doku dağılımı

Yağ doku dağılıma bağlı olarak visseral veya subkutan yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Deri altındaki yağ dokusu olan subkutan yağ dokusunun (SAT) bulunduğu ana alanlar femoral-gluteal bölge ile sırt ve ön karın bölgeleridir. Tüm vücut yağının %80' ini oluşturur (135,136). Visseral yağ dokusu (VAT) ise iç organların etrafında, mezenter ve omentumda bulunur. Portal dolaşım ile ilişkilidir (137).

SAT ve VAT dağılımında anatomik farklılık yanında hücresel, fizyolojik ve klinik açısından da farklılık bulunmaktadır. Subkutan yağ dokuda dolaşan serbest yağ asitlerinin ve trigliseritin emilimi ve birikimi daha fazladır. Adipositlerin yapısı daha küçük, insülin duyarlılığı fazladır. Salgılanan leptinin ana kaynağıdır (138).

Visseral yağ dokunun metabolik aktivitesi daha fazladır. Lipolitik aktivite artmıştır, serbest yağ asidi üretimi fazladır. İnsülin duyarlılığı daha azdır. İnsülin direnci, hiperglisemi ve hiperinsülinemi oluşumu, diyabet riskinde artış ile ilişkilidir. İnflamatuar hücre sayısı daha çoktur (138). TNF a, IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin üretiminde artış, abartılı inflammatuar durumla bağlantılıdır. Tümör destekleyici faktörlerin salgılanması, anjiogenez ve inflamasyonla ilişkisi kanser ve obezite arasındaki bağlantıdaki visseral yağ doku artışının önemini desteklemektedir (3).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.06.2019 tarih ve 2019/1938 karar sayılı etik kurul izni alınmıştır. Retrospektif çalışma olması nedeni ile hasta ve hasta yakınlarından aydınlatılmış onam alınması gerekmedi.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takipli olan, Ocak 2010-Aralık 2018 yılları arasında metastatik kolorektal kanser tanısı konulan ve PET/BT çekilmiş olan 250 hastanın dosyası ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi. Başlangıçta metastatik olup, tedavi öncesi PET/BT çekilen 52 hasta ve takipte metastaz gelişip, tedavi öncesi PET/BT çekilen 31 hasta çalışmaya dahil edildi. PET/BT görüntülemesi metastaz tanısı sırasında olmayan, sekonder malignitesi olan, dosya ve laboratuvar bilgilerinde eksiklik olan, PET/BT görüntülerinin uygun olmaması nedeni ile ölçüm yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tanı sırasındaki yaşı, boy, kilo, vücut kitle indeksi, evresi, cinsiyet, primer tümör ve metastaz yeri, tanı ve metastaz tarihi, adjuvan kemoterapi alıp almadığı, komorbid

hastalıkları, opere olup olmadığı, KRAS mutasyon durumu, palyatif kemoterapi tarihi ve tipi, aldıkları biyolojik ajanlar, yanıt, progresyon durumu ve yeri, nötrofil, lenfosit, platelet, albumin, c reaktif protein değerleri kaydedildi.

Hastaların tedavi öncesi PET/BT görüntüleri tek nükleer tıp uzmanı tarafından yağ doku dağılımı ve metabolik aktivitesinin belirlenmesi açısından yeniden değerlendirildi. Prognozla ilişkisinin değerlendirilmesi için subkutan yağ doku (SAT) ve visseral yağ doku (VAT) hacmi ve metabolik aktivitesi, tümör dokusundaki en yüksek SUV max (tümör SUV max) değerleri ölçüldü.

3.1 ¹⁸F-FDG PET/BT

¹⁸F-FDG (FDG) enjeksiyonundan önce tüm hastalar en az 6 saat aç bırakıldı. Kan şekeri düzeyi <200 mg/dL olan hastalara 0,140 mCi/kg dozunda FDG enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyondan sonra hasta PET/BT ünitesi içerisinde bulunan odada FDG'nin biyodağılımı için yaklaşık 1 saat bekletildi. Daha sonra Siemens Biograph 6 TruePoint PET/BT (Siemens, Almanya) ile görüntüleme yapıldı. FDG PET/BT görüntüleme alanı olarak verteks ile proksimal uyluk arasındaki vücut bölgesi alındı.

İlk olarak kontrastsız BT görüntüleme (130 kV, 50 mA, 5 mm kesit kalınlığı) yapıldı. Ardından PET görüntüleme, 3D moda her bir hasta için görüntüleme alanı 7-8 yatak ve her bir yatak için 3 dakika tarama süresi olacak şekilde yapıldı. PET görüntüleri Iterative metod ile rekonstrükte edildi.

3.2 PET/BT görüntü değerlendirmesi

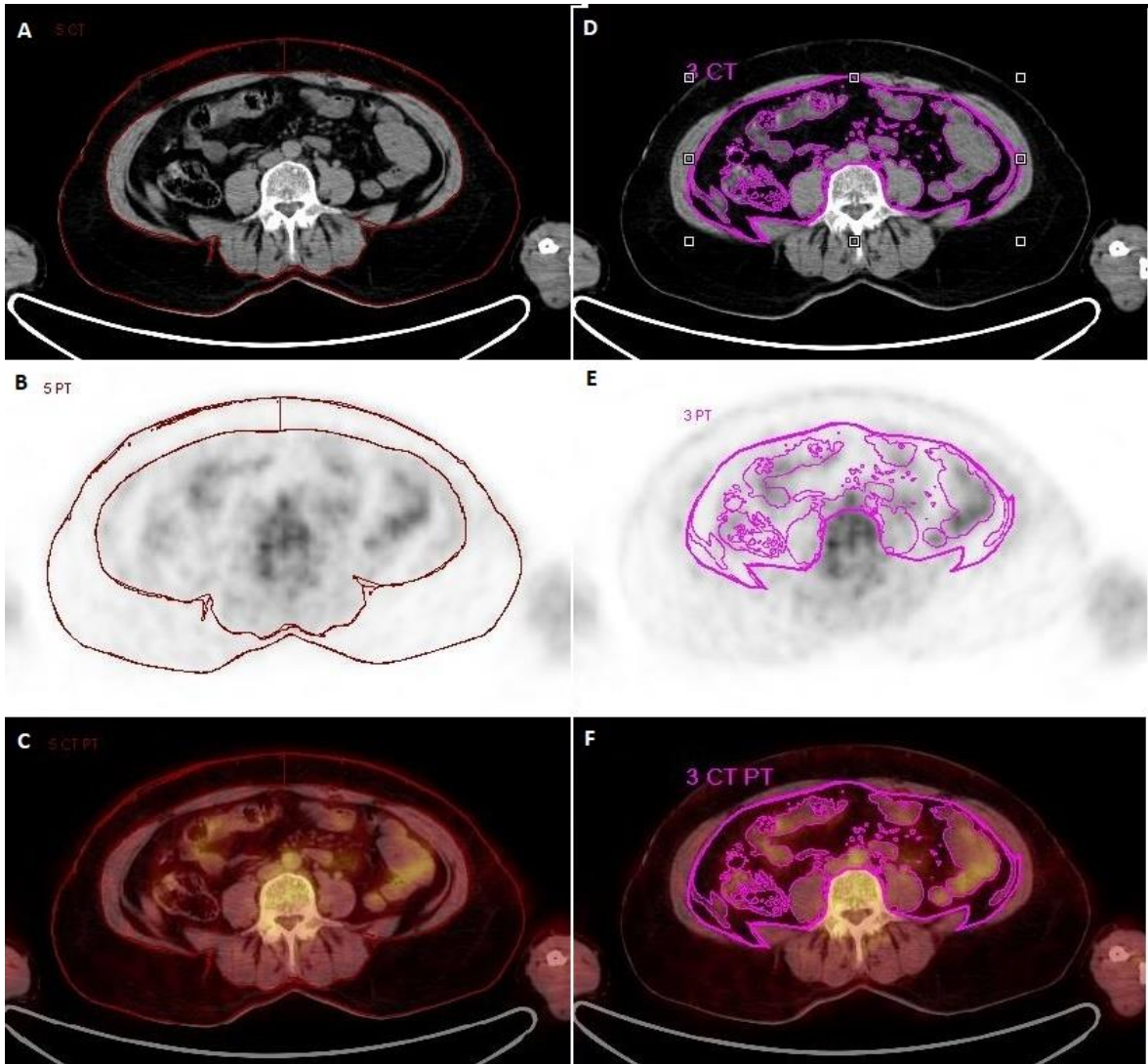
PET/BT görüntüleri retrospektif olarak Multimodality Workplace (Syngo MMWP, Version VE25A, Siemens, Almanya) iş istasyonunda TrueD software kullanılarak değerlendirildi.

Cilt altı ve kaslar arasındaki ekstraperitoneal yağ doku Subkutan yağ doku (SAT) olarak, intraabdominal yağ doku ise Visseral yağ doku (VAT) olarak tanımlandı.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de L4 vertebra düzeyinde SAT ve VAT için ilgi alanı (ROI) çizildi ve ardışık üç kesite uygulandı. İlgi alanlarındaki (ROIs) yağ dokusunun (AT) belirlenmesi için -200 ile -50 Hounsfield Unit (HU) aralığı seçildi. SAT ve VAT ilgi alanları (ROIs) içinde kalan yağ dokusu (AT) için SAT hacim (SAT cm³), SAT ortalama dansitesi (SAT HU_{avg}), VAT hacim (VAT cm³) ve VAT ortalama dansitesi (VAT HU_{avg}) hesaplandı.

Metabolik aktivite için Standardize Uptake Değeri (SUV) enjekte edilen FDG dozu ve vücut ağırlığına göre hesaplandı. SAT SUV_{mean} ve VAT SUV_{mean} metabolik aktivite ölçümleri için BT’de çizilen ilgi alanları (ROIs) otomatik olarak PET/BT füzyon görüntülerine yerleştirildi. Hassas metabolik aktivite ölçümü için komşu dokulardan (örneğin bağırsak, damar, üriner sistem, kas) kaynaklanabilecek yüksek FDG tutulumlarından kaçınmak için ilgi alanları (ROIs) dikkatlice değerlendirildi ve tespit edilenler manuel olarak çıkarıldı.

Ayrıca en yüksek FDG tutulumu gösteren lezyon için SUV_{max} hesaplandı.



Resim 1 İlgi alanı (ROI) görüntüleri; A. SAT(BT), B. SAT(PET), C. SAT(PET/BT), D. VAT(BT), E. VAT(PET), F. VAT(PET/BT)

Hastaların yanıt değerlendirilmesinde RECIST (the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri kullanılmış olup tüm lezyonları kaybolup tümör belirteçleri normal

olması tam yanıt, lezyonların çaplarında en az %30 azalma olması parsiyel yanıt, lezyonların çaplarında en az %20 artış veya yeni lezyon çıkması progresif hastalık, lezyonların çaplarında %30'dan az küçülme veya %20'den az büyüme olması ise stabil hastalık olarak kabul edildi.

Sağkalım tanımlamaları genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalımı (PFS) içermektedir. Metastaz tanısı sonrası palyatif kemoterapi tarihinden ölüme veya son görülme tarihine kadar geçen süre OS, progresyona kadar veya progresyon gelişmedi ise son görülme tarihine kadar geçen süre ise PFS olarak tanımlandı.

3.3 İstatistiksel analiz

Veri girişleri ve istatistiksel analizler için bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler için oran ve medyan değerleri hesaplandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Klinik ve PET/BT verilerinin sağkalıma etkilerini değerlendirmek için Cox regresyon analizi kullanıldı. Sağkalım sürelerinin belirlenmesi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada metastatik kolorektal tanısı konulup, tedavi öncesi PET/BT çekilen 83 hastanın verileri analiz edildi. Tüm gruptaki hastaların 51'nin (%61.5) erkek, 32'sinin (%38.5) kadın olduğu görüldü. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 61 (21-83), vücut kitle indekslerinin (VKİ) ortalaması 26.4 (13.8-39.1) olarak hesaplandı.

Hastalarda primer tümörün yerleşim yerine bakıldığında, 13'ünde (%15.6) sağ kolon yerleşimli, 70'inde (%84.4) sol kolon yerleşimli tümör olduğu görüldü.

Hastalar tanı anındaki evrelerine göre; evre 4 hastalığı olanlar ve evre 1-3 hastalığı olanlar şeklinde 2 grupta değerlendirildiler. Tanı anında evre 4 hastalığı olan hasta sayısı 52 (%62.6) iken evre 1-3 hastalığı olan hasta sayısı 31 (%37.4) idi.

Primer cerrahi operasyon yapılan hasta sayısı 73 (%87.9) olarak bulundu. Evre 1-3 hastalığı olup adjuvan tedavi alan hasta sayısı 28 (%33.7) idi. Metastatik hastalık tanısı sonrasında birinci sırada VEGF hedefli tedavi alan 48 (%57.83) hasta, EGFR hedefli tedavi alan 8 (%9.63) hasta vardı. Hastaların 27'sine (%32.53) ise hedefe yönelik ajan içermeyen kemoterapi rejimleri uygulandı. Kemoterapi sonrası yanıt değerlendirilmesinde 3 (%3.6) hastada tam yanıt, 36 (%43.4) hastada parsiyel yanıt, 35 (%42.1) hastada stabil yanıt tespit edildi. 9 (%10.9) hastada ise progresyon görüldü.

Çalışmadaki hastalardan karaciğer metastazı olanların sayısı 31 (%37.3), akciğer metastazı olanların sayısı 15 (%18.1), periton metastazı bulanların sayısı ise 10 (%12.0) du. 9 (%10.8) hastada diğer organ ve doku metastazı bulunurken, 18 (%21.7) hastada multiple metastaz vardı.

83 hastanın 10'nunda KRAS mutasyon durumu bilinmiyordu. Genetik mutasyon sonuçlarına ulaşılan hastaların 42'sinde (%50.6) KRAS mutasyonu vardı.

Hastalar komorbidite açısından değerlendirildiğinde; 37 (%44.5) hastada diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, astım gibi komorbid hastalıklardan en az biri varken, 46 (%55.5) hastada komorbid hastalık olmadığı görüldü.

Takipte 69 (%83.1) hastada progresyon görülürken, 14 (%16.9) hastada progresyon görülmedi. 53 (%63.9) hasta takip sırasında öldü. Tedavi tarihinden progresyona kadar geçen süre hesaplanarak progresyonsuz sağkalım süreleri elde edildi. Ortalama PFS 11.03 ay olarak hesaplandı. Tedavi tarihinden son görülme tarihine kadar geçen süresinin

hesaplanması ile genel sağkalım sürelerine ulaşıldı. Ortalama OS ise 33.7 ay olarak hesaplandı.

Hastaların tanımlayıcı istatistikleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Tanımlayıcı istatistikler

		No. (%)	Median
Tüm hastalar		83 (100)	
Yaş (yıl)			61 (21-83)
Cinsiyet	Erkek	51 (61.5)	
	Kadın	32 (38.5)	
VKİ			26.4 (13.8-39.1)
Tümör yeri	Sağ kolon	13 (15.6)	
	Sol kolon	70 (84.4)	
Tanı evre	Evre 1-3	31 (37.4)	
	Evre 4	52 (62.6)	
Metastaz yeri	Karaciğer	31 (37.3)	
	Periton	10 (12.0)	
	Akciğer	15 (18.1)	
	Diğer	9 (10.8)	
	Multiple	18 (21.7)	
Adjuvan kemoterapi alma	Evet	28 (33.7)	
	Hayır	55 (66.3)	
Komorbidite	Var	37 (44.5)	
	Yok	46 (55.5)	
Operasyon	Var	73 (87.9)	
	Yok	10 (12.1)	
Kras	Var	42 (50.6)	
	Yok	41 (49.4)	
Tedavi	VEGF hedefli tedavi alanlar	48 (57.83)	
	EGFR hedefli tedavi alanlar	8 (9.63)	
	Kemoterapi alanlar	27 (32.53)	
Yanıt	Var	39(46.98)	
	Yok	44(53.01)	
NLR			2.46 (0.89-10.0)
CRP			6.95 (0.1-228)
Albümin			4.0 (2.8-4.8)
Platelet			291 (95-695)
Progresyon	Var	69 (83.1)	
	Yok	14 (16.9)	

Hastaların PET/BT görüntülerinden visseral ve subkutan yağ dokunun hacmi hesaplandı. Yağ dokunun metabolik aktivitesi için FDG tutulumları değerlendirildi, SUV mean ve dansite (Hu) değerleri hesaplandı. Subkutanöz yağ dokusu için hesaplanan SUV mean ve dansite değerlerinin birbirine oranlanması ile SATratio değeri elde edildi. Tümör dokusundaki en yüksek SUV (tümör SUV max) değeri ölçüldü. Hastaların hesaplanan ortalama visseral ve subkutanöz adipoz doku değerleri şu şekildeydi; VAT volüm 77.17 (9.14-239.43), VAT Hu -96 (-109 ile -78), VAT SUV mean 0.88 (0.41-1.18), SAT volüm 112.29 (23.65-379.69), SAT Hu -101 (-111 ile -75), SAT SUV mean 0.36 (0.19-0.76), Tümör SUV max 11.56 (2.47-36.85) (Tablo 4).

Tablo 4: PET/BT verileri için tanımlayıcı istatistikler

		Median
VAT	Volüm	77.17 (9.14-239.43)
	Dansite (Hu)	-96.00 (-109 ile -78)
	SUV mean	0.88 (0.41-1.18)
SAT	Volüm	112.29 (23.65-379.69)
	Dansite (Hu)	-101 (-111 ile -75)
	SUV mean	0.36 (0.19-0.76)
Tümör SUV max		11.56 (2.47-36.85)
SAT ratio		-1.11 (-3.42 ile -0.32)

SAT ratio: SAT volüm/SAT dansite

Tablo 5: Klinik ve PET/BT verileri ile progresyonsuz sağkalım için univaryant cox-regresyon analizi

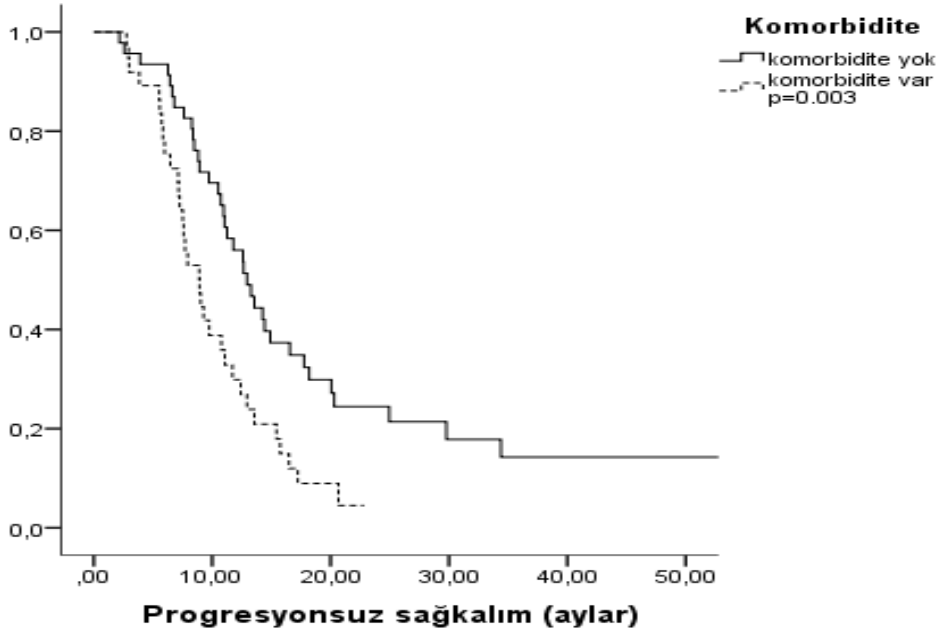
Değişken	Hazard ratio	%95 CI	P değeri
Yaş	0.99	0.97-1.01	0.777
Cinsiyet	1.58	0.95-2.62	0.073
VKI	0.97	0.92-1.02	0.306
Tümör yeri	0.93	0.48-1.77	0.825
Tanı evre	1.29	0.79-2.11	0.300
Metastaz yeri	0.69	0.42-1.13	0.142
Adjuvan kt	1.37	0.82-2.28	0.217
Komorbidite	0.48	0.29-0.78	0.003
Operasyon	0.88	0.43-1.78	0.730
Kras mutasyonu	1.38	0.85-2.22	0.185
Tedavi	1.02	0.63-1.65	0.928
Yanıt	0.47	0.29-0.77	0.003
VAT volüm	1.00	0.99-1.00	0.983
VAT dansite	0.99	0.96-1.03	0.938
VAT SUV mean	0.44	0.12-1.65	0.227
SAT volüm	0.99	0.99-1.00	0.355
SAT dansite	1.00	0.97-1.03	0.727
SAT SUV mean	0.38	0.04-3.20	0.378
SAT ratio	1.2	0.79-1.94	0.34
Tümör SUV max	0.95	0.92-0.99	0.014
NLR	1.00	0.89-1.12	0.971
CRP	1.00	0.99-1.00	0.549
Albumin	0.89	0.52-1.52	0.672
Platelet	0.99	0.99-1.00	0.214

Tümör SUV max (HR:0.95; 95% CI 0.92-0.99, p=0.014) ve komorbid durum (HR:0.48; 95% CI 0.29-0.78, p=0.003) ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Komorbid hastalıklardan en az birine sahip hastalarda progresyonsuz sağkalım daha kötüydü (Tablo 5).

Tablo 6: Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen klinik ve PET/BT verileri ile progresyonsuz sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi

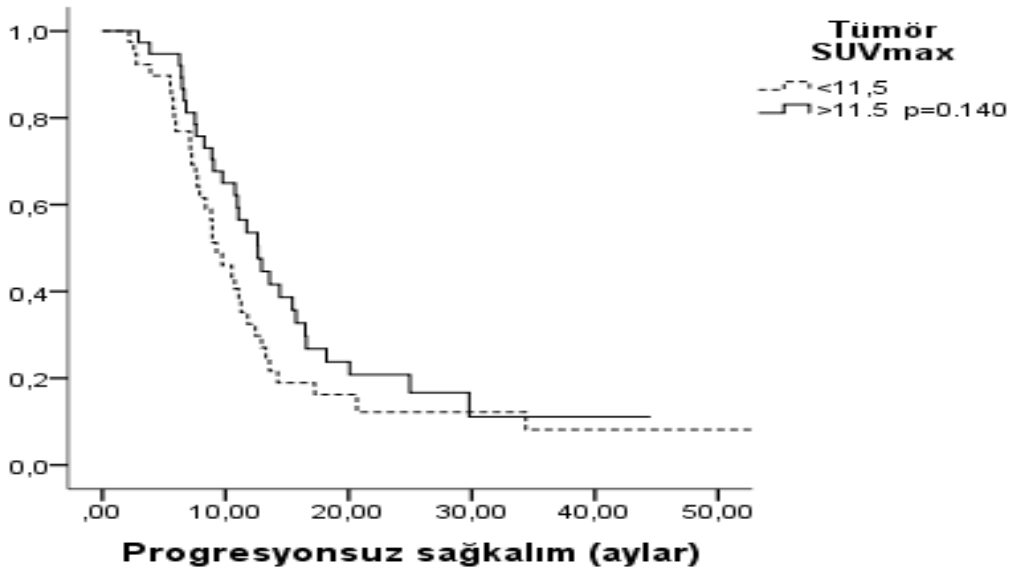
Değişken	Hazard ratio	%95 CI	P değeri
Cinsiyet	1.70	1.00-2.90	0.050
Komorbidite	0.61	0.36-1.04	0.073
Tümör SUV max	0.96	0.92-0.99	0.036

Bu faktörlerin çoklu değişken analizinde cinsiyet (HR:1.70; 95% CI 1.00-2.90, p=0.05) ve tümör SUVmax (HR:0.96; 95% CI 0.92-0.99, p=0.036) PFS üzerinde etkiliydi (Tablo 6).



Şekil-1: Komorbiditenin progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi

Komorbid hastalığı olanlarda medyan PFS 8.9 ay iken, komorbid hastalığı olmayanlarda medyan PFS 12.9 aydı. Ek komorbid hastalığı olmayanlarda progresyonsuz sağkalım istatistiki olarak daha uzundu ($p=0.003$) (Şekil-1).



Şekil-2: Tümör SUVmax değerinin progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi

Tümör SUV max, medyan değer olan 11.5 göre iki gruba ayrıldı. Tümör SUV max değeri < 11.5 olan hastalarda medyan PFS 9.2 ay iken, ≥ 11.5 olan hastalarda medyan PFS 12.6 ay bulundu ($p=0.140$) (Şekil-2).

Tablo 7: Klinik ve PET/BT verileri ile genel sağkalım için univaryant cox-regresyon analizi

Değişken	Hazard ratio	%95 CI	P değeri
Yaş	1.012	0.99-1.03	0.299
Cinsiyet	1.110	0.63-1.94	0.717
VKİ	0.965	0.91-1.01	0.165
Tümör yeri	2.519	1.27-4.98	0.008
Tanı evre	1.041	0.59-1.82	0.890
Metastaz yeri	0.967	0.55-1.69	0.906
Adjuvan kt	1.223	0.68-2.18	0.496
Komorbidite	0.789	0.45-1.35	0.392
Operasyon	0.985	0.42-2.31	0.972
Kras mutasyonu	1.026	0.59-1.76	0.926
Tedavi	0.795	0.45-1.38	0.416
VAT volüm	0.999	0.99-1.00	0.774
VAT dansite	0.997	0.95-1.04	0.899
VAT SUV mean	1.181	0.25-5.41	0.831
SAT volüm	0.998	0.99-1.00	0.423
SAT dansite	0.982	0.94-1.02	0.353
SAT SUV mean	0.493	0.04-5.84	0.575
Tümör SUV max	1.353	0.45-4.05	0.589
NLR	1.023	0.90-1.15	0.716
CRP	1.00	0.99-1.00	0.241
Albumin	0.88	0.48-1.59	0.678
Platelet	1.001	0.99-1.00	0.686
SAT ratio	0.586	0.34-1.00	0.053

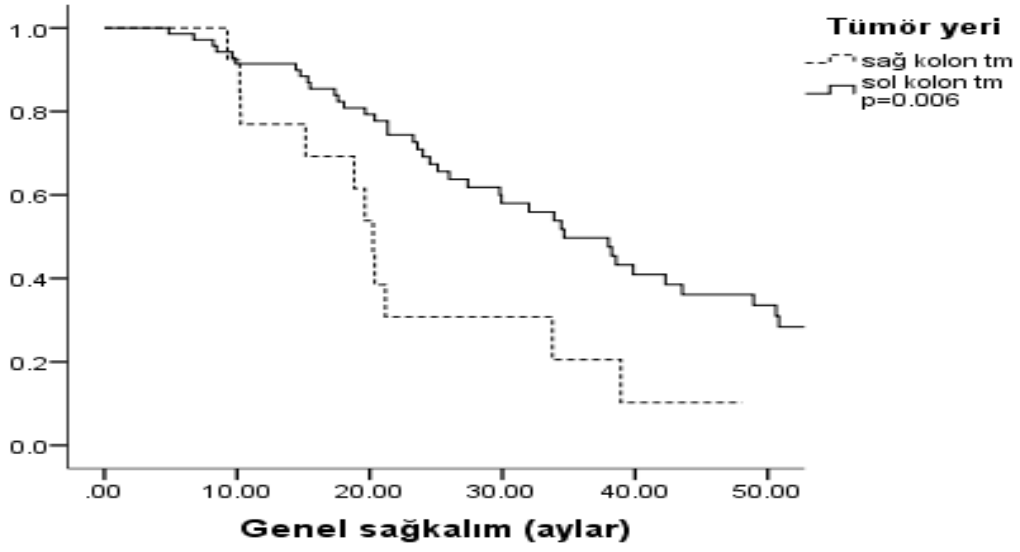
SAT ratio: SAT volüm/SAT dansite

Tümör yeri (HR:2.51; 95% CI 1.27-4.98, p=0.008) ve SAT ratio (HR:0.58; 95% CI 0.34-1.00, p=0.053) ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Sağ kolon tümörlerinde genel sağkalım daha kötü bulundu (Tablo 7).

Tablo 8: Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen klinik ve PET/BT verileri ile genel sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi

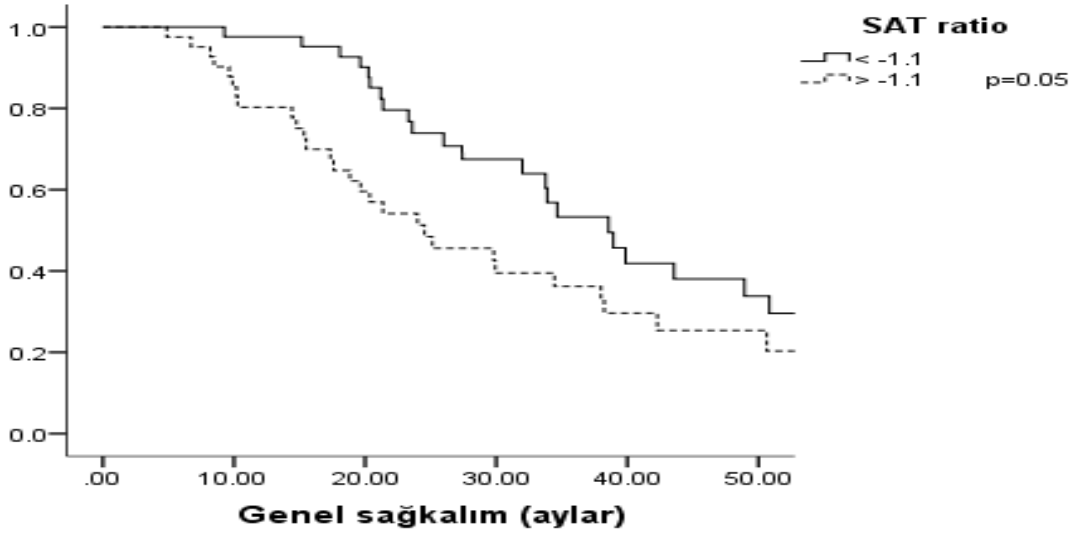
Değişken	Hazard ratio	%95 CI	P değeri
Tümör yeri	0.303	0.14-0.62	0.001
SAT ratio	0.476	0.26-0.84	0.011

Çok değişkenli analizde SAT oranı (HR:0.4; 95% CI 0.26-0.84, p=0.011) ve tümör yerleşimi (HR:0.3; 95% CI 0.14-0.62, p = 0.001) OS ile anlamlı korelasyon gösterdi (Tablo 8).



Şekil-3: Tümör yerine göre Kaplan Meier genel sağkalım eğrileri

Sol kolon tümörlerinde medyan OS 34.6 ay iken, sağ kolon tümörlerinde medyan OS 20.2 aydı (p=0.006) (Şekil-3).



Şekil-4: SAT ratio değerinin genel sağkalım üzerine etkisi

SAT ratio medyan değeri olan -1.1'e göre 2 gruba ayrıldı. SAT ratio değeri <-1.1 ve \geq -1.1 olan hastalar için medyan OS sırasıyla 38.5 (% 95 CI 31.54-45.58) ve 24.5 (% 95 CI 14.13-34.93) aydı (p = 0.05).

Tablo 9: VEGF hedefli tedavi alan hastalarda klinik ve PET/BT verileri ile progresyonsuz sağkalım için univaryant cox-regresyon analizi

Değişken	Hazard ratio	%95 CI	P değeri
Yaş	1.000	0.97-1.09	0.991
Cinsiyet	1.861	0.94-3.68	0.075
VKİ	0.929	0.87-0.99	0.024
Tümör yeri	0.707	0.29-1.69	0.438
Tanı evre	1.679	0.87-3.21	0.118
Metastaz yeri	0.784	0.39-1.54	0.481
Adjuvan kt	1.928	0.98-3.76	0.054
Komorbidite	0.526	0.26-1.03	0.063
Kras mutasyonu	1.286	0.67-2.45	0.446
Yanıt	0.627	0.33-1.16	0.140
VAT volüm	0.997	0.99-1.00	0.335
VAT dansite	1.000	0.95-1.05	0.998
VAT SUV mean	0.091	0.01-0.52	0.008
SAT volüm	0.994	0.98-1.00	0.065
SAT dansite	1.014	0.96-1.06	0.598
SAT SUV mean	0.08	0.004-1.47	0.089
Tümör SUV max	0.951	0.90-0.99	0.044
NLR	1.026	0.84-1.23	0.793
CRP	1.00	0.99-1.00	0.718
Albumin	0.92	0.46-1.84	0.823
Platelet	0.998	0.99-1.00	0.238
SAT ratio	1.999	1.02-3.91	0.043

SAT ratio: SATvolüm/SATdansite

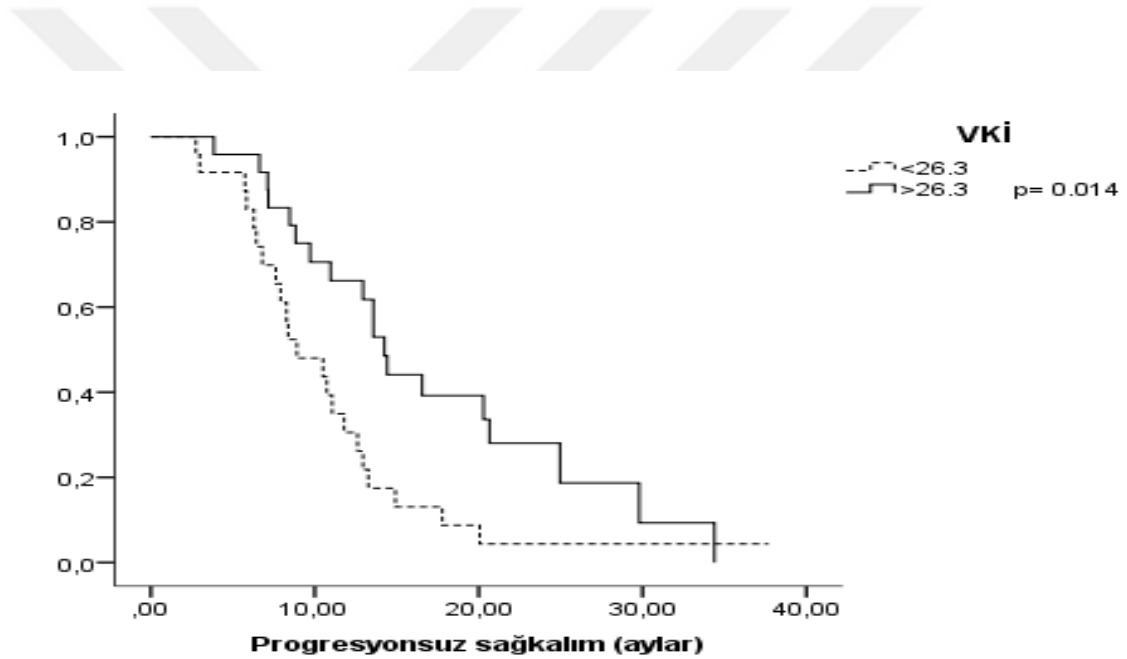
Vücut kitle indeksi, VAT SUV mean, SAT ratio ve adjuvan kemoterapi alma ile PFS arasında anlamlı ilişki vardı. VKİ medyan değer olan 26.3 göre 2 gruba ayrıldı. VKİ>26.3 olanlarda PFS daha iyiydi. Adjuvan kemoterapi alan hastalarda medyan PFS 9.7 ay, almayan hastalarda ise 13.2 aydı. VAT SUV mean ve Tümör SUV max değeri yüksek olanlar, düşük olanlara göre daha iyi medyan PFS gösterdi. Tümör SUV max <12.4 olanlarda medyan PFS 10.5 ay, Tümör SUV max >12.4 olanlarda 12.9 aydı. SAT ratio medyan değeri olan -1.13'e göre 2 gruba ayrıldı. SAT ratio değeri <-1.13 ve ≥ -1.13 olan hastalar için medyan PFS sırasıyla 13 ve 10.9 aydı (p=0.145) (Tablo 9).

Tablo 10: Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen VEGF hedefli tedavi alan hastalarda klinik ve PET/BT verileri ile progresyonsuz sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi

Değişken	Hazard ratio	%95 CI	P değeri
VKİ	0.956	0.86-1.05	0.372
Adjuvan kt	2.075	0.89-4.83	0.091
VAT SUV mean	0.425	0.05-3.41	0.421
SAT ratio	1.956	0.70 -5.46	0.200
Tümör SUV max	0.953	0.90-1.00	0.08

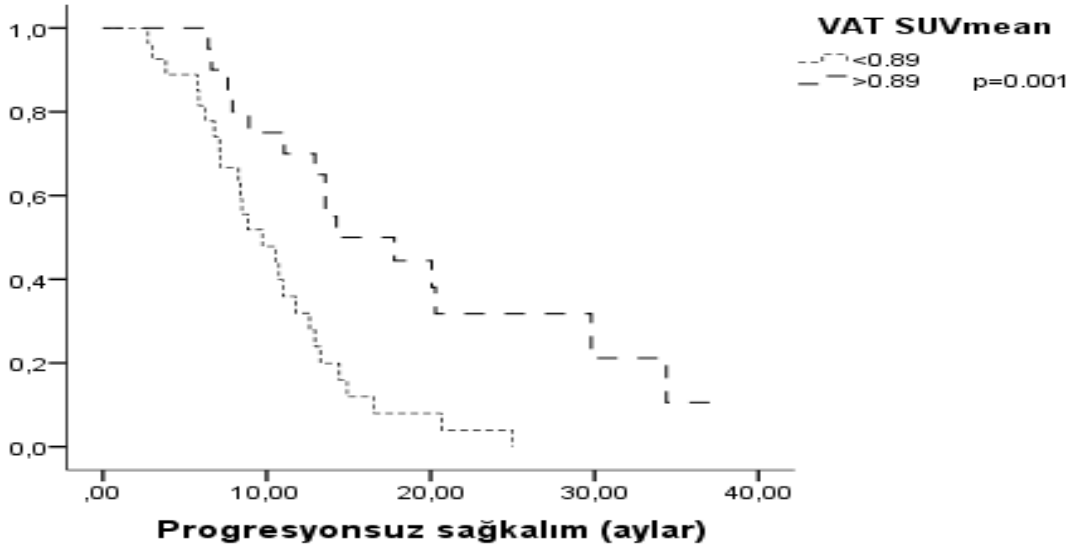
SAT ratio: SATvolüm/SATdansite

VKİ, VAT SUV mean, tümör SUV max, SAT ratio ve adjuvan kemoterapi alma ile PFS arasında çok değişkenli cox-regresyon analizinde anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 10).



Şekil-5: VEGF hedefli tedavi alan hastalarda VKİ'nin PFS üzerine etkisi

VKİ medyan değer olan 26.3 göre 2 gruba ayrıldı. VKİ>26.3 olanlarda PFS daha iyiydi. VKİ<26.3 olanlarda medyan PFS 8.9 ay iken VKİ>26.3 olanlarda 14.2 aydı (p=0.014) (Şekil-5).



Şekil-6: VEGF hedefli alan hastalarda VAT SUVmean değerinin PFS üzerine etkisi

VAT SUV mean <0.89 olanlarda medyan PFS 9.7 ay, VAT SUV mean >0.89 olanlarda ise medyan PFS 14.2 aydı (p=0.001) (Şekil-6).

Tablo 11: VEGF hedefli tedavi alan hastalarda klinik ve PET/BT verileri ile genel sağkalım için univaryant cox-regresyon analizi

Değişken	Hazard ratio	%95 CI	P değeri
Yaş	1.018	0.99-1.04	0.163
Cinsiyet	1.123	0.63-1.97	0.688
VKİ	0.967	0.92-1.01	0.185
Tümör yeri	2.158	1.26-5.01	0.009
Tanı evre	1.041	0.59-1.82	0.890
Metastaz yeri	0.909	0.51-1.60	0.743
Adjuvan kt	1.192	0.66-2.13	0.556
Komorbidite	0.714	0.40-1.25	0.240
Operasyon	1.030	0.43-2.42	0.946
Kras mutasyonu	1.105	0.62-1.95	0.732
VAT volüm	1.000	0.99-1.00	0.855
VAT dansite	0.995	0.95-1.04	0.831
VAT SUV mean	1.042	0.21-5.01	0.959
SAT volüm	0.998	0.99-1.00	0.462
SAT dansite	0.982	0.94-1.02	0.365
SAT SUV mean	0.480	0.04-5.80	0.564
Tümör SUV max	1.361	0.44-4.18	0.591
NLR	1.026	0.90-1.16	0.691
CRP	1.003	0.99-1.00	0.316
Albumin	0.852	0.46-1.54	0.600
Platelet	1.000	0.99-1.00	0.773
SAT ratio	0.581	0.33-1.01	0.055

Tümör yeri (HR:2.15; 95% CI 1.26-5.01, p=0.009) ve SAT ratio (HR:0.581; 95% CI 0.33-1.01, p=0.055) ile genel sağkalım arasında genel sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Sağ kolon tümörlerinde genel sağkalım daha kötü bulundu. Sol kolon tümörlerinde medyan OS 29.9 ay iken, sağ kolon tümörlerinde medyan OS 21.2 aydı. SAT ratio medyan değeri olan -1.1'e göre 2 gruba ayrıldı. SAT ratio değeri <-1.1 ve ≥ -1.1 olan hastalar için medyan OS sırasıyla 43.5 ve 24.5 aydı (p = 0.05) (Tablo 11).

Tablo 12: Univaryant analizde anlamlı olarak tespit edilen VEGF hedefli tedavi alan hastalarda klinik ve PET/BT verileri ile genel sağkalım için multivaryant cox-regresyon analizi

Değişken	Hazard ratio	%95 CI	P değeri
Yaş	1.025	1.00-1.05	0.045
VKİ	0.989	0.92-1.06	0.759
Tümör yeri	3.501	1.66-7.38	0.001
SAT ratio	0.449	0.21-0.96	0.039

SAT ratio: SATvolüm/SATdansite

Çok değişkenli analizde SAT oranı (HR:0.4; 95% CI 0.21-0.96, p=0.039) ve tümör yerleşimi (HR:3.5; 95% CI 1.66-7.38, p = 0.001) OS ile anlamlı korelasyon gösterdi (Tablo 12).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada metastatik kolorektal kanserli hastalarda ve çalışmaya dahil olan hastalardan VEGF hedefli tedavi alanların oluşturduğu alt grupta, PET/BT' de yağ doku dağılımı ve metabolik aktivitesini gösteren parametreler ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki araştırıldı. SAT ratio ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu. Ayrıca VEGF hedefli tedavi alan hastalarda VAT SUV mean değerinin yüksek olması progresyonsuz sağkalım açısından daha iyiydi.

Batı tarzı diyet değişikliklerin artması, fiziksel aktivitenin azalması ile birlikte aşırı kilolu ve obez insan sayısı tüm dünyada artmaktadır. Diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kanser gibi hastalıklar için risk faktörü olmasıyla obezite önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

Obezite kolon, meme, pankreas, endometrium, prostat gibi çeşitli kanser türlerinin gelişimi ve prognozuyla ilişkilidir (139,140,141). Çoğu çalışma obez hastalarda prognozun

normal kilolu hastalara göre kötü olduğunu göstermiş olsa da bazı çalışmalarda obezite paradoksu olarak adlandırılan durum ortaya çıkmıştır. Renal hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kolon kanseri hastalarında yapılan bazı çalışmalarda normal kilolu ve zayıf hastalara kıyasla aşırı kilolu ve obez hastalarda prognoz daha iyi olduğu belirlenmiştir (142,143,144). Obezite paradoksundaki kesin mekanizmalar net olmasa da bu sağkalım farkına neden olabilecek bazı durumlar öne sürülmüştür. Bir grup sağkalım farkının nedeni olarak ters nedensellik, seçim yanlılığı, kontrolsüz karışıklık dahil metodolojik problemler olduğunu belirtmiştir. Diğer grup ise fazla kilonun, kanser ve kanser tedavisine bağlı gelişen olumsuz sonuçlara karşı koymak için gerekli olan kas ve yağ rezervini sağlandığını öne sürmüştür (144,145,146). Bizim çalışmamızda VEGF hedefli tedavi alan grupta VKİ ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. VKİ>26,3'ün üzerinde olan grupta progresyonsuz sağkalım daha uzundu.

Son zamanlarda birçok çalışma, obezite ve karsinogenez arasındaki bağlantıda yağ doku disfonksiyonun yer aldığı üzerinde durmuştur. Obezitede, yağ dokuda aşırı ve anormal yağ birikimi sonucunda adipositlerin fonksiyonunda değişiklikler meydana gelir. Proenflamatuar sitokinlerin ve anjiyojenik faktörlerin sentezinde artış olur. Adiponektin gibi anti-apoptotik, anti-anjiyojenik, insülin direncine karşı koruyucu etkileri olan faktörlerin sentezi azalır. Proenflamatuar sitokinlerin artışı, kemotaktik ajanların salgılanması ile yağ dokuya makrofaj infiltrasyonu olur. Bu durum kronik inflamasyona neden olur. Oluşan değişiklikler sonucunda kanser gelişimi ve ilerlemesi için uygun ortam oluşur. Obezite ve kanser gelişimi arasındaki bu bağlantı diğer kanser türlerinde olduğu gibi kolorektal gelişimi için de geçerli olduğu düşünülmektedir (112).

Obeziteyi tanımlamak için VKİ sık kullanılır. Ancak yağ ve kas kütlelerinin birlikte katkıda bulunduğu VKİ, toplam vücut yağını ve yağ dağılımı göstermede yetersiz kalır (147). Obezite ve kanser gelişimi arasındaki patofizyolojik mekanizmaları açıklanmasında önemli olan yağ doku aktivitesini tam olarak yansıtmaz. Bu nedenle çalışmamızda, metastatik kolorektal kanser için obezite, yağ doku dağılım ve metabolizmasının prognostik değerini belirlemek için daha önce pankreas, akciğer, kolon kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kullanılan PET/BT görüntüleme yöntemi kullanılmıştır (5,6,7).

Yağ doku dağılım bölgelerine göre visseral ve subkutanöz yağ doku olarak ayrılır. Bu iki yağ doku anatomik yerleşimde dışında endokrin fonksiyon, lipolitik aktivite ve moleküler açıdan da farklılık gösterir. Visseral adipoz dokuda proinflamatuvar sitokin üretimi ve inflamatuvar hücre sayısı daha fazladır (138). VAT ve SAT arasındaki farklılıkların

kolorektal kanserdeki prognostik etkisini değerlendirmek için PET/BT’de hacim ve dansite değerlerini ölçtük.

Daha önce çeşitli kanser türlerinde yapılan çalışmalarda VAT ve SAT hacminin ile sağkalım üzerindeki etkisinde farklı sonuçlar bulunmuştur. Baş boyun kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda yapılan çalışmalarda yüksek VKİ sahip olanların sağkalım açısından daha iyi olduğu görülmüştür (148,7). Obezite paradoksu olarak adlandırılan bu durumda obezitenin koruyucu etkisini aydınlatmak açısından VAT ve SAT hacimleri ölçülmüş. Baş boyun kanserinde VAT hacmi yüksek olan hastalarda daha iyi sağkalım gözlenirken, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde SAT hacmi yüksek olan hastalarda daha iyi sağkalım gözlenmiştir. Yüksek SAT hacmi ve daha iyi sağkalım arasındaki benzer ilişki renal hücreli karsinom ve prostat kanseri çalışmalarda da gösterilmiştir (149,150). Bu çalışmalarda yağ dokunun koruyucu mekanizması olarak yüksek SAT hacminin lipoliz ve artmış enerji tüketimine karşı kanser kaşeksisini önleyebileceği düşünölmüştür.

Bizim çalışmamızda ise VAT ve SAT hacmi ile sağkalım arasında ilişki bulunmadı. Ancak SAT hacminin dansiteye bölünmesi ile elde edilen oran tüm hastalarda genel sağkalım, VEGF hedefli tedavi alan hastalarda ise hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım ile anlamlı korelasyon gösterdi. Bu oranda SAT hacminin yüksek olması daha iyi sağkalım ile ilişkiliydi. Çalışmamız için yağ dokunun koruyucu mekanizması olarak da yüksek VKİ’nin VEGF hedefi tedavi alan hastalarda daha sağkalım ile ilgili olduğu göz önüne alındığında kanser kaşeksinin ve buna bağlı olumsuz sonuçların önlenmesi düşünölebilir.

Yağ dokunun FDG alımı, glikoz metabolizmasını ve inflamatuvar durumunu yansıtır. VAT ve SAT’ın FDG alımının klinik sonuçlarla ilgili ilişkisinin değerlendirildiği önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Kolon kanseri, pankreas ve mide kanseri ile yapılan çalışmalarda VAT’da yüksek FDG alımının sağkalım açısından daha kötü olduğu gösterilmiştir (5,6,151). Bu çalışmalardaki yüksek FDG alımının visseral adipoz dokuda proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun ve makrofaj infiltrasyonunun artışına bağlı olarak gelişen inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu öne sürölmüştür. Baş boyun kanseri ve akciğer kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda ise yağ dokunun FDG alımı ile sağkalım anlamlı ilişki göstermemiştir (148,7). Bunların dışında yapılan iki çalışmada ise yağ dokudaki düşük FDG alımının prognoz açısından daha kötü olduğu gösterilmiştir. Çalışmalardan biri pankreas kanseri hastalarında yapılmış olup ileri evre ve FDG alımının yüksek olduğu tümörlerde

SAT FDG alımının azaldığı ortaya konulmuştur (152). Açıklama olarak tümör hücrelerinden salınan inhibitörlerin yağ dokudaki yağ asidi alımını azaltması ve lipoprotein katabolizmasını inhibe etmesi gösterilmiştir. Diğerleri ise kolorektal adenom varlığı ile yağ doku metabolizması arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmadır (153). Bu çalışmada VAT'ta düşük FDG alımı olanlarda kolorektal adenom olma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiş, bu duruma obeziteye bağlı gelişen insülin direncinin neden olduğu belirtilmiştir. İnsülin dirençli adipositlerde azalmış glikoz metabolizmasının olduğu ve bu insülin dirençli adiposit kütesinin artması ile VAT'daki düşük FDG alımı açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda VEGF hedefli tedavi alan hastalarda VAT SUV ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı korelasyon bulundu. VAT SUV yüksek olan hastalarda sağkalım daha iyiydi.

Yağ doku disfonksiyonuna bağlı olarak proinflamatur sitokin ve kemokinlerin salgılanması artar, makrofaj infiltrasyonu olur (154). Oluşan değişikliklerin sonucunda yağ doku mikro ortamı kanser gelişimi ve tümör büyümesi için uygun hale gelir. Bu ortamda kanser hücrelerinin etkisiyle adipositler lipid içeriklerini kaybedip fibroblast benzeri hücrelere farklılaşırlar (155). Farklılaşan kanserle ilişkili bu adipositeler tümör ilerlemesini ve metastazını artırabilir. Yağ doku çevresindeki bu değişikliklerinin değerlendirilmesi için BT görüntülerindeki yağ doku dansitesi kullanılmıştır. İnsan olmayan primatlarda yapılan çalışmada yüksek yağ doku dansitesinin daha düşük lipid içeriğine ve fibrotik değişikliklere sahip adipositlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (156). Daha önce pankreas kanseri, baş boyun kanseri ve mide kanseri ile yapılan çalışmalarda yağ doku dansitesinin yüksek olmasının prognoz açısından daha kötü olduğu gösterilmiştir (5,148,151). Çeşitli kanser türlerinde yapılan bu çalışmaların sonuçlarından farklı olarak çalışmamızda SAT ve VAT dansite değerleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişkili bulunmadı. Bununla birlikte SAT ratio değerinde yüksek SAT dansitenin daha iyi sağkalım ile ilişkili olabileceği gösterildi.

PET/BT kolorektal kanserin teşhisi, evrelemesi ve tedavi yanıtının takibi için kullanılan görüntüleme yöntemlerindedir. Standart alım değeri (SUV), PET/BT'deki FDG tutulumunun derecesini değerlendirmek için kullanılan parametredir. Tümör SUV değerinin tümör agresifliği ve prognozla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (157). Daha önce kolon kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, nazofarenks kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda tümör SUV max değerinin prognozla ilişkisinin olduğu ve yüksek SUV max değerinin daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (157,158,159). Bizim çalışmamızda ise tüm

hastalarda ve VEGF hedefli tedavi alan grupta yapılan sağkalım analizinde yüksek tümör SUV max değeri olanlarda PFS daha iyi olduğu bulundu.

Kolorektal kanserde, yaş önemli risk faktörlerinden biridir. 50 yaş üzerinde görülme sıklığı artmaya başlar. Yeni tanı konulan vakaların %60'ı 65 yaş ve üstü kişilerde görülür. Bu grupta ölüm oranları da %70 civarındadır (160). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 61 olarak bulundu. Literatür ile uyumluydu.

Tüm yaş grupları için bakıldığında kolorektal kanser insidansı erkek hastalarda daha yüksektir (161). Sağkalım açısından değerlendirildiğinde ise KRK' de dahil olmak üzere birçok kanser türünde kadınlarda erkeklere göre daha iyi sağkalım olduğu bulunmuştur (162). Çalışmamızda hastaların %61.4'ü erkek, %38.6'sı kadındı. Tüm hastalarda ve VEGF hedefli tedavi alan alt grupta yapılan sağkalım analizinde, kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kolorektal kanserde primer tümörün yerleşim yeri sıklıkla sol taraftır (160). Sol kolon yerleşimli tümörlerde, sağ tarafa göre daha iyi sağkalım görülür (163,164). Prognostik faktör olması açısından önemli olan durum sağ ve sol kolon arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kolonun sağ ve sol tarafı farklı embriyolojik kökenlerden gelişir. Kökenlerin yanı sıra tümör histolojileri de farklılık gösterir. Sağ taraf tümörleri daha çok düz yapıda, müsinöz adenokarsinom iken, sol taraf tümörleri polipoid yapıda tübüler ve villöz adenokarsinomdur. Polipoid yapıda oldukları için kolonoskopide erken evrede tespit edilebilirler. Kromozomal ve moleküler açıdan da farklılıklar gösterirler. Karsinogenez yolakları aynı değildir, RAS-RAF-MAPK sinyal yolunda farklılıklar gözlenir. Sağ kolon tümörlerinde mikrosatellit instabilite daha yüksek iken, sol kolon tümörleri çoğunlukla kromozal instabilite yolağından köken alırlar. BRAF mutasyonu sağ taraf tümörlerinde daha fazladır (165). Bizim çalışmamızda da hastaların %15.6'sında sağ kolon yerleşimli tümör, %84.4'ünde sol kolon yerleşimli tümör vardı. Tüm hastalarda ve VEGF hedefli tedavi alan hastalarda yapılan genel sağkalım analizinde, tümör yeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak sağ taraf yerleşimli tümörlerde sağkalım daha kötüydü.

Tümör gelişim aşamalarında rol oynayan KRAS mutasyonları kolorektal kanserli hastaların %30-40'ında görülmektedir. Hedefe yönelik tedavinin belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılan KRAS mutasyonların prognostik değeri belirsizdir. Çoğu çalışmada KRAS mutasyonun bulunması daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilse de yapılan birkaç çalışmada sağkalım için prognostik değerinin olmadığı gösterilmiştir

(166,167,168,169). Bizim çalışmamızda hastaların %50.6'sında KRAS mutasyonu vardı. Sağkalım analizlerinde anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Komorbid hastalıklar ve kanser görülme sıklığı yaşla birlikte artar bu nedenle ek hastalığı olan kanser hasta sayısının da artması beklenir (170). Hem komorbid hastalıkların hem de kolorektal kanserin, obezite, sigara içme, fiziksel aktivitede yetersizlik gibi benzer risk faktörlerini içermesi nedeniyle komorbidite kolon kanserli hastalarda daha yaygın görülür (171). Çoğu çalışmada komorbiditesi olan kolon kanserli hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir (172,173,174). Altta yatan mekanizmalar net olmasa da komorbid hastalığın doğrudan etkileriyle birlikte bu hastalarda daha fazla toksisite riski bulunmasının ya da standart kemoterapi, radyoterapi gibi tedavileri alma ve tamamlama olasılıklarının daha düşük olmasının sağkalımı etkilediği düşünülmektedir (175). Bizim çalışmamızda da komorbiditesi olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın daha kötü olduğu bulundu.

Küratif amaçlı cerrahi yapılan evre 2 ve evre 3 kolorektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi kullanımının değerlendirilmesi için yapılan sistemik derleme çalışmasında; tamamen rezeke evre 3 hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalım faydası olduğu gösterilmiştir. Evre 2 hastalarda ise adjuvan kemoterapi sağkalım faydası gösterilmemiştir. Bununla birlikte mikrosatellit instabilitesi olan evre II hastalarda adjuvan kemoterapi verilmesi durumunda sağkalım üzerine zararlı etkileri olabileceği belirtilmiştir (176). Evre 3 ve yüksek riskli evre 2 hastalarda bevasizumab artı oksaliplatinden oluşan adjuvan kemoterapi rejiminin değerlendirilmesi için yapılan çalışmada ise; bevasizumabın tedaviye eklenmesinin evre 3 hastalarda progresyonsuz sağkalımı uzatmadığı, genel sağkalım üzerinde potansiyel zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (177). Bizim çalışmamızda ise VEGF hedefli tedavi alan grupta adjuvan kemoterapi alma ile PFS arasında anlamlı korelasyon bulundu. Adjuvan kemoterapi alan hastalarda PFS daha kötüydü.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Çalışma retrospektif olarak tek merkezdeki takipli hastalarda yapılmıştır. Ayrıca yağ doku metabolizmasının değerlendirilmesi ve hacim ölçümü için belirlenmiş yöntem olmaması nedeniyle karşılaştırmalarda sınırlamalar olmuştur.

6. SONUÇ

Metastatik kolon kanserli VEGF hedefli tedavi alan hastalarda VAT SUV mean değeri PFS ile ilişkili idi. VAT SUV yüksek olanlarda düşük olanlara göre progresyonsuz

sağkalım daha iyiydi. SAT hacmi ve SAT dansite değerlerinin oranlanması ile elde edilen SAT ratio PFS ve OS için önemli prognostik faktör olarak bulundu. Yüksek SAT hacmi mKRR hastalarında daha uzun sağkalım ile ilişkiliydi. Çalışmanın sonuçlarının doğrulanması, ayrıca kolorektal kanser ve obezite arasındaki bağlantıların açıklanması için daha ileri çalışmalar gereklidir.



7. KAYNAKLAR

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
2. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2533–2547.
3. Riondino, S., Roselli, M., Palmirota, R., Della-Morte, D., Ferroni, P., & Guadagni, F. (2014). Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression. *World journal of gastroenterology*, 20(18), 5177–5190.
4. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18:2569–2578. 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372
5. Lee JW, Lee SM, Chung YA. Prognostic value of CT attenuation and FDG uptake of adipose tissue in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Clin Radiol.* 2018;73:1056.e1–1056.e10. doi: 10.1016/j.crad.2018.07.094.
6. Yoo, I. D., Lee, S. M., Lee, J. W., Baek, M. J., & Ahn, T. S. (2018). Usefulness of metabolic activity of adipose tissue in FDG PET/CT of colorectal cancer. *Abdominal Radiology*, 43(8), 2052-2059.
7. Lee JW, Lee HS, Na JO, Lee SM. Effect of adipose tissue volume on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Imaging.* 2018;50:308–313. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.05.006
8. Pahk, K., Rhee, S., Kim, S., & Choe, J. G. (2016). Predictive Role of Functional Visceral Fat Activity Assessed by Preoperative F-18 FDG PET/CT for Regional Lymph Node or Distant Metastasis in Patients with Colorectal Cancer. *PloS one*, 11(2), e0148776.
9. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:524.
10. Singh KE, Taylor TH, Pan CG, Stamos MJ, Zell JA. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2014;3(4):176–184. doi: 10.1089/jyao.2014.0006.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7.
12. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
13. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer.* 2010;116(3):544–573.

14. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2029.
15. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.
16. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104:1535.
17. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP) *Gut*. 2008; 57:704–713.
18. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, et al. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; 3:121.
19. Petersen, G. M., Slack, J., & Nakamura, Y. (1991). Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*, 100(6), 1658-1664.
20. Syngal, S., Brand, R. E., Church, J. M., Giardiello, F. M., Hampel, H. L., Burt, R. W., & American College of Gastroenterology (2015). ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *The American journal of gastroenterology*, 110(2), 223–263
21. Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:127.
22. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012; 308:1555.
23. Hampel, H., Frankel, W.L., Martin, E. et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2005; 352: 1851–1860
24. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12:49.
25. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305:2304.
26. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017; 66:464.
27. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat* 2013; 34:490.
28. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2018; 36:2961.

29. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67:1306.
30. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008; 135:419.
31. Ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 2015; 33:319.
32. Lynch, H.T., Smyrk, T.C., Watson, P. et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updatereview. *Gastroenterology*. 1993; 104: 1535–1549
33. Win AK, Buchanan DD, Rosty C, et al. Role of tumour molecular and pathology features to estimate colorectal cancer risk for first-degree relatives. *Gut* 2015; 64:101.
34. Parry, S., Win, A.K., Parry, B. et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011; 60: 950–957
35. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594.
36. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2992.
37. Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007; 133:1086.
38. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:789.
39. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130:1030.
40. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757.
41. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, et al. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer* 2016; 122:1254.
42. Tsoi, Kelvin K.F. et al. Cigarette Smoking and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 7, Issue 6, 682 - 688.e5
43. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:906.

44. Dworakowska D, Grossman AB. Colonic Cancer and Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:390.
45. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:525.
46. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1471.
47. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2010; 303:1077.
48. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA* 2005; 293:86.
49. Shaikat A, Scouras N, Schünemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:390.
50. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:684.
51. 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 U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:827.
52. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13:31.
53. Rostom A, Dubé C, Lewin G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146:376.
54. 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.
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. Rasmussen S, Larsen PV, Sondergaard J, Elnegaard S, Svendsen RP, Jarbol DE (2015) Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice. *Fam Pract* 32: 387–394.
57. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014;348:g2467.
58. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, Gopal DV, Reichelderfer M, Hsu RH, Pfau PR. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2007;357:1403–1412.

59. Martín-López JE, Beltrán-Calvo C, Rodríguez-López R, Molina-López T. Comparison of the accuracy of CT colonography and colonoscopy in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2014;16:O82–O89.
60. Palmqvist R, Engarås B, Lindmark G, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1538.
61. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol* 2018; 4:309.
62. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20:419.
63. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, et al. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2014; 259:861.
64. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006; 55:1007.
65. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.133.
66. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35:1119.
67. Amri R, England J, Bordeianou LG, Berger DL. Risk Stratification in Patients with Stage II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:3907.
68. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:503.
69. Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, et al. Intestinal obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma? *Epidemiol Health* 2015; 37:e2015017.
70. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol* 2016; 27:1746.
71. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:69.
72. Foo CC, Ku C, Wei R, et al. How does lymph node yield affect survival outcomes of stage I and II colon cancer?. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):22. Published 2020 Jan 29. doi:10.1186/s12957-020-1802-6
73. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 23: 2479–2516, 2012

74. Chan GHJ, Chee CE. Kolorektal kanserde adjuvan kemoterapiyi anlama. *J Gastrointest Oncol* . 2019; 10 (6): 1183-1192. doi: 10,21037 / jgo.2019.06.03
75. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16. 10.1200/JCO.2008.20.6771
76. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1209.
77. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27:1386.
78. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23:4866.
79. Meyerhardt JA, Kwok A, Ratain MJ, et al. Relationship of baseline serum bilirubin to efficacy and toxicity of single-agent irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1439.
80. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2006.
81. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:4217.
82. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:4224.
83. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335.
84. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):742–754. doi: 10.1592/phco.28.6.742.
85. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377:13.
86. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384:766.
87. Garcia H., Song M. Early-life obesity and adulthood colorectal cancer risk: A meta-analysis. *Rev. Panam. Salud Publica*. 2019;43:e3. doi: 10.26633/RPSP.2019.3.

88. Lee J., Meyerhardt J.A., Giovannucci E., Jeon J.Y. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE*. 2015;10:e0120706. doi: 10.1371/journal.pone.0120706.
89. Bergström, A., Pisani, P., Tenet, V., Wolk, A., & Adami, H. O. (2001). Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International journal of cancer*, 91(3), 421-430.
90. Bardou, M., Barkun, A. N., & Martel, M. (2013). Obesity and colorectal cancer. *Gut*, 62(6), 933-947.
91. Sethi JK, Vidal-Piug AJ. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res*. 2007;48:1253–1262.
92. Hebbard L, Ranscht B. Multifaceted roles of adiponectin in cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):59–69.
93. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;33(4):547–594.
94. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, Papadiamantis Y, Markopoulos C, Spanos E, Chrousos G, Trichopoulos D. 2004. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1102–1107
95. Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z, Chrousos G, Trichopoulos D. 2003. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab* 88:993–997
96. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. 2005. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 97:1688–1694
97. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. 2005. Prostate cancer and adiponectin. *Urology* 65:1168–1172
98. Hebbard, L., & Ranscht, B. (2014). Multifaceted roles of adiponectin in cancer. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 28(1), 59–69.
99. Obeid, S., & Hebbard, L. (2012). Role of adiponectin and its receptors in cancer. *Cancer biology & medicine*, 9(4), 213–220.
100. Lang, K., & Ratke, J. (2009). Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration. *Cell communication and signaling : CCS*, 7, 27.
101. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. 2001. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930–1935
102. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K,

Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. 2002. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 8:731–737

103. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. 2004. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 316:924–929

104. Ouedraogo, R., Wu, X., Xu, S. Q., Fuchsel, L., Motoshima, H., Mahadev, K., ... & Goldstein, B. J. (2006). Adiponectin suppression of high-glucose–induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes*, 55(6), 1840–1846.

105. Ahima, R. S. (2006). Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*, 14(S8), 242S–249S.

106. Dutta, D., Ghosh, S., Pandit, K., Mukhopadhyay, P., & Chowdhury, S. (2012). Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16(Suppl 3), S596–S600.

107. La Cava A. (2017). Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*, 98, 51–58.

108. Hoda, M. R., Keely, S. J., Bertelsen, L. S., Junger, W. G., Dharmasena, D., & Barrett, K. E. (2007). Leptin acts as a mitogenic and antiapoptotic factor for colonic cancer cells. *British Journal of Surgery*, 94(3), 346–354.

109. Hoda, M. R., & Popken, G. (2008). Mitogenic and anti-apoptotic actions of adipocyte-derived hormone leptin in prostate cancer cells. *BJU international*, 102(3), 383–388.

110. Modzelewska, P., Chludzińska, S., Lewko, J., & Reszeć, J. (2019). The influence of leptin on the process of carcinogenesis. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)*, 23(2), 63–68.

111. Poloz, Y., & Stambolic, V. (2015). Obesity and cancer, a case for insulin signaling. *Cell death & disease*, 6(12), e2037.

112. Van Kruijsdijk, R. C., Van Der Wall, E., & Visseren, F. L. (2009). Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 18(10), 2569–2578.

113. Wood, I. S., de Heredia, F. P., Wang, B., & Trayhurn, P. (2009). Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity: symposium on ‘Frontiers in Adipose Tissue Biology’. *Proceedings of the Nutrition Society*, 68(4), 370–377.

114. Strain, G. L. A. D. Y. S., Zumoff, B. A. R. N. E. T. T., Rosner, W. I. L. L. I. A. M., & Pi-Sunyer, X. A. V. I. E. R. (1994). The relationship between serum levels of insulin and sex hormone-binding globulin in men: the effect of weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(4), 1173–1176.

115. Orgel, E., & Mittelman, S. D. (2013). The links between insulin resistance, diabetes, and cancer. *Current diabetes reports*, 13(2), 213–222

116. Boni-Schnetzler M, Schmid C, Meier PJ, Froesch ER. Insulin regulates insulin-like growth factor I mRNA in rat hepatocytes. *The American journal of physiology*. 1991;260:E846–851.
117. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Cha BS, Song YD, Lim SK, Lee HC, Huh KB. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1997;21:355–359.
118. Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nature reviews. Cancer*. 2009;9:550–562.
119. Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nature reviews. Cancer*. 2007;7:295–308
120. Pollak, M. N., Schernhammer, E. S., & Hankinson, S. E. (2004). Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews Cancer*, 4(7), 505-518.
121. Poloz, Y., & Stambolic, V. (2015). Obesity and cancer, a case for insulin signaling. *Cell death & disease*, 6(12), e2037.
122. Schoen, R. E., Tangen, C. M., Kuller, L. H., Burke, G. L., Cushman, M., Tracy, R. P., ... & Savage, P. J. (1999). Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(13), 1147-1154.
123. Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860-867.
124. Howe, L. R., Subbaramaiah, K., Hudis, C. A., & Dannenberg, A. J. (2013). Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19(22), 6074–6083.
125. Grivennikov, S., Karin, E., Terzic, J., Mucida, D., Yu, G. Y., Vallabhapurapu, S., Scheller, J., Rose-John, S., Cheroutre, H., Eckmann, L., & Karin, M. (2009). IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer cell*, 15(2), 103–113.
126. Fukumura, D., Incio, J., Shankaraiah, R. C., & Jain, R. K. (2016). Obesity and Cancer: An Angiogenic and Inflammatory Link. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)*, 23(3), 191–206.
127. Jiang, B. H., Agani, F., Passaniti, A., & Semenza, G. L. (1997). V-SRC induces expression of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and transcription of genes encoding vascular endothelial growth factor and enolase 1: involvement of HIF-1 in tumor progression. *Cancer research*, 57(23), 5328-5335.
128. Vooijs, M. A., Gort, E. H., Groot, A. J., der Wall, E. V., & van Diest, P. J. (2008). Hypoxic regulation of metastasis via hypoxia-inducible factors. *Current molecular medicine*, 8(1), 60-67.

129. Trayhurn, P., Wang, B., & Wood, I. S. (2008). Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity?. *British Journal of Nutrition*, 100(2), 227–235.
130. Wang, B., Wood, I. S., & Trayhurn, P. (2007). Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 455(3), 479–492.
131. Amano, S. U., Cohen, J. L., Vangala, P., Tencerova, M., Nicoloso, S. M., Yawe, J. C., Shen, Y., Czech, M. P., & Aouadi, M. (2014). Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell metabolism*, 19(1), 162–171.
132. Nieman, K. M., Romero, I. L., Van Houten, B., & Lengyel, E. (2013). Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochimica et biophysica acta*, 1831(10), 1533–1541.
133. Varfolomeev, E. E., & Ashkenazi, A. (2004). Tumor necrosis factor: an apoptosis JunKie?. *cell*, 116(4), 491–497.
134. Heinrich, P. C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H. M., Müller-Newen, G., & Schaper, F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *The Biochemical journal*, 374(Pt 1), 1–20.
135. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 679–738.
136. Arner P. Obesity and the adipocyte. Regional adiposity in man. *J Endocrinol* 1997; 155: 191–192.
137. Mittal B. (2019). Subcutaneous adipose tissue & visceral adipose tissue. *The Indian journal of medical research*, 149(5), 571–573.
138. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010;11:11–8.
139. Parr, C.L., Batty, G.D., Lam, T.H., Barzi, F., Fang, X., Ho, S.C., Jee, S.H., Ansary-Moghaddam, A., Jamrozik, K., Ueshima, H. and Woodward, M., 2010. Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424 519 participants. *The lancet oncology*, 11(8), pp.741-752.
140. Mathur, A., Luberic, K., Paul, H., Franka, C. and Rosemurgy, A., 2015. Increasing body mass index portends abbreviated survival following panreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *The American Journal of Surgery*, 209(6), pp.969-973.
141. Schlesinger S, Siegert S, Koch M, Walter J, Heits N, Hinz S, et al. Postdiagnosis body mass index and risk of mortality in colorectal cancer survivors: a prospective study and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2014;25:1407–1418. doi: 10.1007/s10552-014-0435-x.
142. Hakimi, A.A., Furberg, H., Zabor, E.C., Jacobsen, A., Schultz, N., Ciriello, G., Mikklineni, N., Fiegoli, B., Kim, P.H., Voss, M.H. and Shen, H., 2013. An epidemiologic

and genomic investigation into the obesity paradox in renal cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(24), pp.1862-1870.

143. Lee, J. W., Lee, H. S., Na, J. O., & Lee, S. M. (2018). Effect of adipose tissue volume on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Clinical imaging*, 50, 308-313.

144. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, et al. (2017) Explaining the obesity paradox: the association between body composition and colorectal cancer survival (C-SCANS study). *Cancer Epidemiol Biomark Prev* .

145. Park Y, Peterson LL, Colditz GA. The Plausibility of Obesity Paradox in Cancer-Point. *Cancer Res*. 2018;78(8):1898-1903. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-3043

146. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(9):56. doi:10.1007/s11912-016-0539-4

147. Lavie, C.J., De, A.S., Patel, D.A. and Milani, R.V., 2013. Body composition and fitness in the obesity paradox--body mass index alone does not tell the whole story.

148. Lee, J. W., Ban, M. J., Park, J. H., & Lee, S. M. (2019). Visceral adipose tissue volume and CT-attenuation as prognostic factors in patients with head and neck cancer. *Head & Neck*, 41(6), 1605-1614.

149. Steffens, S., Grünwald, V., Ringe, K.I., Seidel, C., Eggers, H., Schrader, M., Wacker, F., Kuczyk, M.A. and Schrader, A.J., 2011. Does obesity influence the prognosis of metastatic renal cell carcinoma in patients treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy?. *The oncologist*, 16(11), p.1565.

150. Antoun, S., Bayar, A., Ileana, E., Laplanche, A., Fizazi, K., Di Palma, M., Escudier, B., Albiges, L., Massard, C. and Loriot, Y., 2015. High subcutaneous adipose tissue predicts the prognosis in metastatic castration-resistant prostate cancer patients in post chemotherapy setting. *European Journal of Cancer*, 51(17), pp.2570-2577.

151. Lee, J. W., Son, M. W., Chung, I. K., Cho, Y. S., Lee, M. S., & Lee, S. M. (2020). Significance of CT attenuation and F-18 fluorodeoxyglucose uptake of visceral adipose tissue for predicting survival in gastric cancer patients after curative surgical resection. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 23(2), 273–284.

152. Van de Wiele C, Van Vlaenderen M, D'Hulst L, Delcourt A, Copin D, De Spiegeleer B, et al. Metabolic and morphological measurements of subcutaneous and visceral fat and their relationship with disease stage and overall survival in newly diagnosed pancreatic adenocarcinoma: metabolic and morphological fat measurements in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:110–116. doi: 10.1007/s00259-016-3525-z

153. Yoon, H. J., Kim, B. S., Lee, K. E., Moon, C. M., Yoo, J., Kim, J. S., & Kim, Y. (2017). Glucose metabolism of visceral adipose tissue measured by 18F-FDG PET/CT is related to the presence of colonic adenoma. *Medicine*, 96(25), e7156.

154. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer*. 2016;7:2346-2359.
155. Dirat, B., Bochet, L., Dabek, M., Daviaud, D., Dauvillier, S., Majed, B., Wang, Y.Y., Meulle, A., Salles, B., Le Gonidec, S. and Garrido, I., 2011. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer research*, 71(7), pp.2455-2465.
156. Murphy, R.A., Register, T.C., Shively, C.A., Carr, J.J., Ge, Y., Heilbrun, M.E., Cummings, S.R., Koster, A., Nevitt, M.C., Satterfield, S. and Tylvasky, F.A., 2014. Adipose tissue density, a novel biomarker predicting mortality risk in older adults. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(1), pp.109-117.
157. Shi, D., Cai, G., Peng, J., Li, D., Li, X., Xu, Y., & Cai, S. (2015). The preoperative SUVmax for (18)F-FDG uptake predicts survival in patients with colorectal cancer. *BMC cancer*, 15, 991.
158. Huang Y, Feng M, He Q. et al. Prognostic value of pretreatment 18F-FDG PET-CT for nasopharyngeal carcinoma patients. *Medicine*. 2017;96:e6721.
159. Liu J, Dong M, Sun X. et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11:e0146195.
160. Siegel, R., DeSantis, C. and Jemal, A. (2014), Colorectal cancer statistics, 2014. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 64: 104-117. doi:10.3322/caac.21220
161. Purim, O., Gordon, N., & Brenner, B. (2013). Cancer of the colon and rectum: potential effects of sex-age interactions on incidence and outcome. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 19, 203–209.
162. Micheli, A., Ciampichini, R., Oberaigner, W., Ciccolallo, L., de Vries, E., Izarzugaza, I., ... & EUROCORE Working Group. (2009). The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCORE-4 data. *European journal of cancer*, 45(6), 1017-1027.
163. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87–98
164. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:57–64.
165. Baran, B., Mert Ozupek, N., Yerli Tetik, N., Acar, E., Bekcioglu, O., & Baskin, Y. (2018). Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology research*, 11(4), 264–273.
166. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90 (9:675–684.

167. Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, Robertson M, Leppert M, Slattery ML. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumour location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidem Biomar*. 2000;9 (11:1193–1197).
168. Huang CW, Tsai HL, Chen YT, et al. The prognostic values of EGFR expression and KRAS mutation in patients with synchronous or metachronous metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:599.
169. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):466–474.
170. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, et al. . Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975–2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*. 2014;120:1290–1314. 10.1002/cncr.28509
171. Morishima, T., Matsumoto, Y., Koeda, N., Shimada, H., Maruhama, T., Matsuki, D., Nakata, K., Ito, Y., Tabuchi, T., & Miyashiro, I. (2019). Impact of Comorbidities on Survival in Gastric, Colorectal, and Lung Cancer Patients. *Journal of epidemiology*, 29(3), 110–115.
172. Iversen LH, Nørgaard M, Jacobsen J, Laurberg S, Sørensen HT. The impact of comorbidity on survival of Danish colorectal cancer patients from 1995 to 2006 – a population-based cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):71–78.
173. Roxburgh C, McDonald A, Salmond J, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colon cancer: comparison of the prognostic value of tumour and patient related factors. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(4):483–492.
174. Sarfati D, Hill S, Blakely T, et al. The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2009;9:116.
175. Søgaard, M., Thomsen, R. W., Bossen, K. S., Sørensen, H. T., & Nørgaard, M. (2013). The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clinical epidemiology*, 5(Suppl 1), 3–29.
176. Meyers, B. M., Cosby, R., Queresby, F., & Jonker, D. (2017). Adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer following complete resection: a cancer care Ontario systematic review. *Clinical oncology*, 29(7), 459-465.
177. de Gramont, A., Van Cutsem, E., Schmoll, H. J., Tabernero, J., Clarke, S., Moore, M. J., ... & Im, S. A. (2012). Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 13(12), 1225-1233.

