



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ**  
**KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**EVRE II KOLON KANSERLİ HASTALARIN**  
**PROGNOZUNU TAHMİN ETMEDE SİSTEMİK İMMUN**  
**İNFLAMATUAR İNDEKSİN VE PROGNOTİK NÜTRİSYONEL**  
**İNDEKSİN ÖNEMİ**

**Dr. Zeynep enel**

**İstanbul/2021**





**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ**  
**KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**EVRE II KOLON KANSERLİ HASTALARIN**  
**PROGNOZUNU TAHMİN ETMEDE SİSTEMİK İMMUN**  
**İNFLAMATUAR İNDEKSİN VE PROGNOTİK NÜTRİSYONEL**  
**İNDEKSİN ÖNEMİ**

**Dr. Zeynep Şenel**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hatice Odabaş**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İstanbul/2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her konuda desteğini esirgemeyen değerli klinik şefim Prof. Dr. Özcan Keskin'e;

Eğitimimde, tezimin oluşturulmasında ve asistanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Hatice Odabaş'a, tezimin oluşturulmasında her aşamasında bilgisi ve deneyimleri ile bana yol gösteren Uzm.Dr.Murat Ayhan'a;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve daha iyi bir hekim olmamda yardımlarını esirgemeyen eski klinik şefim Doç. Dr. Mehmet Aliustaoğlu başta olmak üzere Doç. Dr. Banu Böyük, Uzm. Dr. Rahmi Irmak, Doç. Dr. Seydahmet Akın, Uzm. Dr. Arzu Cennet Işık'a, Uzm. Dr. Nazire Başkurt Aladağ, Uzm. Dr. Emine Gültürk, Uzm. Dr. Güven Yılmaz, Uzm. Dr. Ergün Parmaksız, Prof. Dr. Zerrin Bicik Bahçebaşı, Doç. Dr. Emine Köroğlu, Doç. Dr. M.Engin Tezcan, Doç. Dr. Kadriye Aydın Tezcan, Doç. Dr. Sevda Şener Cömert, Doç. Dr. Ayşe Alga Batirel ve Prof. Dr. Tamer Baysal'a;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, dört yıldır her türlü güzelliği ve zorluğu paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, kıymetli uzmanlarıma, kliniğimize emek veren tüm çalışma arkadaşlarımıza;

Hayatım boyunca her konuda, her zaman maddi manevi tüm imkanlarıyla sürekli yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme;

Yaptığım mesleği bir kez daha sevmemi sağlayan, mükemmel bir eş olmasının yanında merhametli ve kıymetli bir meslektaşım olan eşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Şenel

# İÇİNDEKİLER

<b><u>TEŞEKKÜR</u></b> .....	i
<b><u>KISALTMALAR</u></b> .....	iii
<b><u>TABLO LİSTESİ</u></b> .....	v
<b><u>SEKİL LİSTESİ</u></b> .....	vi
<b><u>ÖZET</u></b> .....	vii
<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	viii
<b><u>GİRİŞ VE AMAC</u></b> .....	1
<b><u>GENEL BİLGİLER</u></b> .....	3
<b><u>GEREC VE YÖNTEM</u></b> .....	20
<b><u>BULGULAR</u></b> .....	22
<b><u>TARTIŞMA</u></b> .....	30
<b><u>SONUÇLAR</u></b> .....	34
<b><u>KAYNAKLAR</u></b> .....	35

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>BTK</b>	Bilgisayarlı Tomografi ile Kolonografi
<b>CA</b>	Cancer Antigen
<b>CEA</b>	Carcinoembriyonic Antigen
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>DFS</b>	Dissease free survival
<b>ECOG PS</b>	Eastern Cooperative Oncology Group performans skalası
<b>FAP</b>	Ailesel Adenomatöz Polipoziz
<b>FOLFOX</b>	Oksaliptin-Folinik asit
<b>G</b>	Grade
<b>GGK</b>	Gaita Gizli Kan Testi
<b>GSK</b>	Genel sağkalım
<b>HNPCC</b>	Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser
<b>HSK</b>	Hastaliksız sağkalım
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>KRK</b>	Kolorektal Kanser
<b>KT</b>	Kemoterapi
<b>LMO</b>	Lenfosit / monosit oranı
<b>MMP</b>	Matriks metalloproteinaz
<b>NLO</b>	Nötrofil / lenfosit oranı
<b>NLR</b>	Neutrophil to lymphocyte ratio
<b>OS</b>	Overall survival
<b>PDGF</b>	Fibroblast büyüme faktörü, platelet-derive büyüme faktörü
<b>PLO</b>	Platelet / lenfosit oranları
<b>PLR</b>	Platelet to lymphocyte ratio
<b>PNİ</b>	Prognostik nutrisyonel indeks
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>SBÜ</b>	Sağlık Bakanlığı Üniversitesi

<b>Sii</b>	Sistemik İmmun İnflamatuar İndeks
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktörü
<b>TNM</b>	Tümör Nod Metastaz
<b>UICC</b>	Union for International Cancer Control
<b>VEGF</b>	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>5-FU</b>	5-florourasil



## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** Epitelyal Tümörler

**Tablo 2:** Non-Epitelyal Tümörler

**Tablo 3:** Kolorektal Kanserlerin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015) (13)

**Tablo 4:** TNM sınıflaması

**Tablo 5:** Evrelere Göre Beklenen Ortalama 5 Yıllık Sağkalım Oranları

**Tablo 6:** Hastaların Genel Özellikleri

**Tablo 7:** Sİİ Oranı İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

**Tablo 8:** Sİİ Değerine Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar

**Tablo 9:** PNİ Değerine Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar

**Tablo 10:** Klinik Parametreler ve Genel Sağkalım (GSK) Arasındaki İlişkilerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

**Tablo 11:** Klinik Parametreler ve Genel Sağkalım (GSK) Arasındaki İlişkilerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015) (13)

**Şekil 2:** Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015) (13)

**Şekil 3:** Sİİ ve PNİ İçin ROC Eğrileri

**Şekil 4:** Sİİ, PNİ, NLO ve PLO'nun GSK ve HSK ile İlişkisi



## ÖZET

**Amaç:** Kolorektal kanserli hastalarda sistemik inflamatuvar indeks (Sİİ) ve prognostik nütrisyonel indeksin (PNİ) prognostik önemi olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda "Evre II kolorektal kanserli hastalarda Sİİ'nin ve PNİ'nin prognoz üzerine etkisini tespit etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 2013 yılı Ocak - 2018 yılı Ocak ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde, tıbbi onkoloji kliniğinde tanı, takip ve tedavileri yapılmış olan evre II kolon kanserli 232 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Preoperatif yapılan tetkiklerine göre Sİİ değerini (nötrofilxplatelet)/lenfosit; PNİ değerini ( $10 \times \text{albumin g/dl} + 0.005 \times \text{total lenfosit mm}^3$ ) şeklinde hesaplayarak Sİİ ve PNİ'in genel sağkalım (GSK) ve hastalısız sağkalım (HSK) üzerine etkilerini inceledik.

**Bulgular:** Çalışmaya toplamda 232 hasta dahil edildi. Sİİ ve PNİ için optimal kesim noktaları ROC analizi ile belirlendi. Sİİ kesim noktası 1020, PNİ kesim noktası 40 olarak alındı. Hastaların ortalama yaşı 61,4'tü. Hastaların 206'sı (%88,8) T evre 3 iken, 26'sı (%11,2) T evre 4'tü. Sİİ $\leq$ 1020 olan olgular ile Sİİ $>$ 1020 olan olgular arasında yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,048$ ). PNİ $\leq$ 40 olan olgular ile PNİ $>$ 40 olan olgular arasında nüks bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,047$ ). Yapılan sağkalım analizlerine göre GSK ve HSK ile Sİİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla  $p=0,900$ ;  $p=0,600$ ). Ancak GSK ve HSK ile PNİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.(sırasıyla  $p=0,011$ ;  $p=0,012$ ). Yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde yaş ve PLO'nun GSK üzerine anlamlı etkisi saptandı.

**Sonuç:** Retrospektif yapılan bu çalışmamızda Sİİ'nin GSK ve HSK üzerine istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir etkisi gözlenmezken, PNİ ile GSK ve HSK arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamıştır. PNİ prognozu belirlemede bir faktör olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler;** prognoz, nötrofil sayısı, sistemik inflamatuvar indeks, prognostik nutrisyonel indeks, kolorektal kanser

## ABSTRACT

**Aim:** It has been shown in previous studies that the systemic inflammatory index (SII) and prognostic nutritional index (PNI) have prognostic significance in patients with colorectal cancer. In our study, we aimed to determine the effect of SII and PNI on prognosis in patients with stage II colorectal cancer.

**Materials and methods:** In our study, between January 2013 and January 2018, Health Sciences University (SBU) Kartal Dr. In Lutfi Kırdar City Hospital, 232 cases with stage II colon cancer diagnosed, followed and treated in the medical oncology clinic were retrospectively analyzed. According to preoperative examinations; we analyzed the effects of SII and PNI on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) by calculating the SII value (neutrophilxplatelet) / lymphocyte and the PNI value ( $10 \times \text{albumin g / dl} + 0.005 \times \text{total lymphocyte mm}^3$ ).

**Results:** A total of 232 patients were included in the study. The optimal cut-off points for SII and PNI were determined by ROC analysis. SII cut-off point was determined as 1020, PNI cut-off point was determined as 40. The average age of the patients was 61.4 years. While 206 of the patients (88.8%) were T stage 3, 26 (11.2%) of them were T stage 4. A statistically significant difference was found between the age of the cases with  $\text{SII} \leq 1020$  and the cases with  $\text{SII} > 1020$  ( $p=0.048$ ). A statistically significant difference was found between cases with  $\text{PNI} \leq 40$  and cases with  $\text{PNI} > 40$  in terms of recurrence ( $p = 0.047$ ). According to the survival analysis, there was no statistically significant relationship between OS and DFS and SII ( $p = 0.900$ ;  $p = 0.600$ ). However, a statistically significant relationship was found between OS and DFS and PNI ( $p = 0.011$ ;  $p = 0.012$ ). In the univariate Cox regression analysis, a significant effect of age and PLR on OS was determined.

**Conclusion:** In this retrospective study, while no statistically significant effect of SII on OS and DFS was observed, it was found that there was a significant relationship between PNI with OS and DFS. PNI can be used as a factor in determining prognosis.

**Keywords:** prognosis, neutrophil count, systemic inflammatory index, prognostic nutritional index, colorectal cancer

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK) insidansı ve mortalite oranları tüm dünyada değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veritabanına göre 2018'de 1,8 milyon yeni vaka tespit edilmiştir. Aynı yıl KRK'ye bağlı yaklaşık 881.000 ölüm gerçekleşmiştir. 2018 yılında KRK dünya genelinde erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanserdir (1). Türkiye'de hem kadınlarda hem de erkeklerde kolorektal kanser üçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde yüz binde 23,1 ve kadınlarda ise yüz binde 14,4 sıklığında görülmektedir (2).

KRK'den ölüm oranları, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer birçok batı ülkesinde 1980'lerin ortalarından bu yana giderek azalmıştır (3,4). Sonuçlardaki bu gelişme, kolon poliplerinin erken saptanması, çıkarılması ve etkili adjuvan tedavilere bağlanmaktadır (5).

5 yıllık sağ kalım analizleri, ülkeler arasında prognostik faktörler hakkında farklı bulgular ortaya koymuştur (6,7).

Erken evre KRK'de 5 yıllık sağ kalım %90 iken ileri evre KRK'de %14'lere düşmektedir (8,9). Son yıllarda yapılan çalışmalarda çok fazla faktör KRK'li hastalarda prognozla ilişkilendirilmiştir. Çoğu 400'den az hasta içeren çeşitli çalışmaların analizi, ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performans skalası), yüksek laktat dehidrojenaz, lökosit, serum albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) hemogloblin, trombosit gibi çeşitli parametrelerin önemini vurgulasa da her birinin geçerli ve güvenilir prognostik faktörler olarak kabul edilmesinde genel bir fikir birliği oluşmamıştır (10).

Tedavi ve prognozun en sağlam belirleyicileri: lokal tutulum [TNM (Tümör Nod Metastaz)'nin T kategorisi], bölgesel lenf nodu metastazı (TNM evelemesinin N kategorisi), lenfovasküler invazyon (LVİ), pozitif cerrahi sınır, ameliyat öncesi CEA (Carcinoembriyonic Antigen) yüksekliği, yüksek tümör derecesi, tümör bulging olarak saptanmıştır (11).

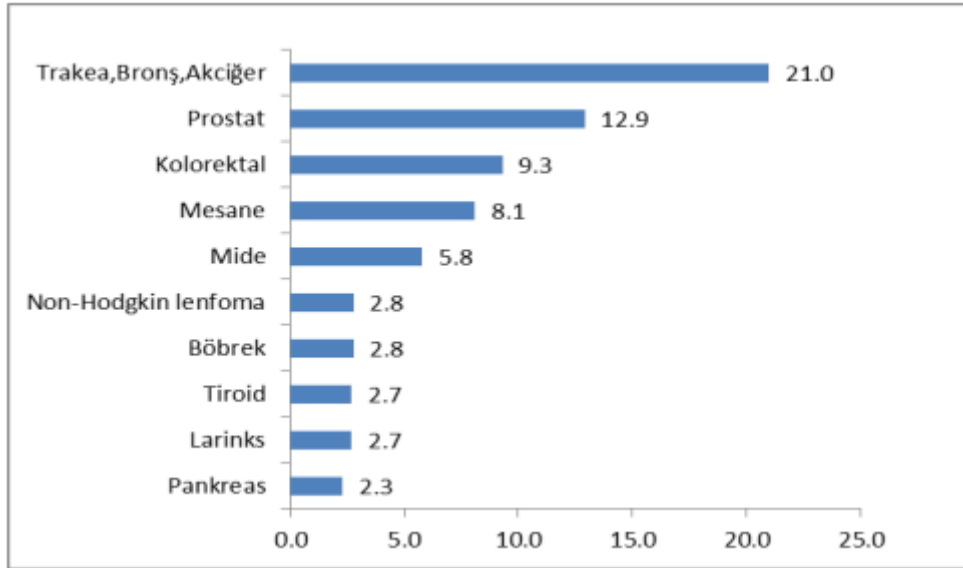
Son yıllarda kanser ve enflamasyon arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Çoğu kanser türünde sağkalım ve progresyonun belirlenmesinde enflamasyonun önemi artmaktadır. Tam kan sayımındaki periferik lenfositler, nötrofiller ve monositlerin, kanserlerde hücresele aracılı enflamatuar yanıtta önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Serum albumini nütrisyonel durumun önemli bir belirteci iken mutlak lenfosit sayısı immünolojik fonksiyonun bir göstergesidir. Her ikisinin de kolorektal kanserde genel sağkalımı (GSK) iyi öngördüğü bildirilmiştir. Bunlar, günlük kullanımda kolay ölçülebilen, özel spesifik testler gerektirmeyen bir prognoz belirteci olabilir mi? KRK'li hastalarda sistemik inflamatuvar indeks (Sİİ) ve prognostik nütrisyonel indeksin (PNİ) prognostik önemi olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak literatürde evre II KRK'li hastalarda bu konuyla ilgili veri mevcut değildir. Çalışmamızda evre II KRK'li hastalarda Sİİ'nin ve PNİ'nin prognoza etkisini belirlemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

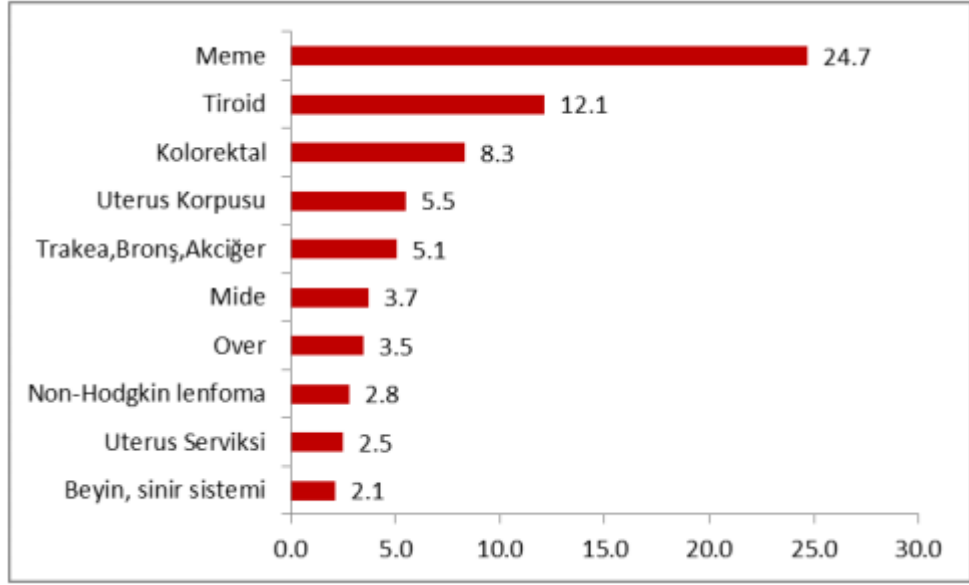
### 2.1 Kolorektal Kansere Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan KKK, Uluslararası Kansere Ajansının (International Agency for Research on Cancer – IARC) bir projesi olan GLOBOCAN 2018 verilerine göre kolorektal kanserler tüm dünyada erkeklerde üçüncü sırada kadınlarda ikinci sırada gelen kanser türüdür. Tüm dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde erkeklerde dördüncü kadınlarda üçüncü sırada gelmektedir (12).

Türkiye’de 2015 yılı istatistiklerine göre kadınlarda meme ve tiroid kanserinden sonra 3. sırada yer alırken erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra yine 3. sıra gelmektedir (Şekil 1 ve Şekil 2). Erkeklerde yüz binde 23,1 ve kadınlarda ise yüz binde 14,4 sıklığında görülmektedir (13).



**Şekil 1:** Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserelerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015) (13)



**Şekil 2:** Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015) (13)

KRK'nin hayat boyu görülme sıklığı %2,4-5 arasındadır. KRK için 40 yaşından itibaren özellikle 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlar. Vakaların yaklaşık %90'ı 50 yaş üzerinde görülmekte olup sıklık, 80 yaş üzerinde erkeklerde %10'a, kadınlarda %15'e ulaşmaktadır. Bu oranlarda başka risk faktörleri değişiklik yapabilmektedir (14,15,16).

## 2.2 Risk Faktörleri

Kalın bağırsak kanserinin değiştirilebilir risk faktörleri şunlardır (17):

- Obezite,
- Fiziksel inaktivite,
- Fazla miktarda işlenmiş (sosis, salam vb.) veya işlenmemiş kırmızı et tüketmek,

- Tütün ve alkol kullanımı

Kalın bağırsak kanserinin değiştirilemez risk faktörleri şunlardır(17):

- İleri yaş,
- Kalın bağırsak polipleri olması
- İnflamatuar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit veya crohn hastalığı) olması
- Kolon kanseri öyküsü

- Ailede kalın bağırsak polipleri veya kalın bağırsak kanseri olması
- Kalıtsal bir sendromun olması (ailesel adenomatöz polipozis ve kalıtımsal polipozis dışı kolon kanseri (Lynch sendromu) gibi)
- Tip 2 diyabet hastası olması

### **2.2.1 Yaş**

KRK, yaşlı popülasyonda daha sık görülür. Genellikle 40 yaşından sonra görülmektedir. Hastaların çoğunluğu 50 yaşından sonra tanı almakta ve ortalama tanı yaşı 60'lı yaşlardır. Yeni tanı alan hastaların %91'i ve KRK nedeni ile ölenlerin %94'ü 50 yaş üstüdür. KRK'lerin 60-79 yaş aralığında görülme sıklığı 40 yaşından genç hastalara göre 50 kat daha yüksektir (18).

### **2.2.2 Genetik Faktörler**

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %5-10'u genetik bozukluklarla ilişkilidir (19). Bu genetik bozukluklardan en sık bilinenleri Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) aynı zamanda Lynch Sendromu olarak bilinir. Lynch Sendromu, en sık rastlanan otozomal dominant kalıtsal kolorektal kanser sendromudur (20). HNPCC, KRK'lerin yaklaşık %2- 6'sıyla ilişkili bulunurken FAP ise %1'den daha az ilişkili bulunmuştur (21).

HNPCC sıklıkla sağ kolonda ve sporadik kanserlere göre daha genç yaşta (35-45 yaş arası) gözlenir. Bu sendromda hastalarda over, endometrium, cilt ve diğer gastrointestinal tümörlere de sık rastlanır (22).

### **2.2.3 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları**

Ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıkları olan hastalarda, KRK ve diğer bağırsak neoplazmalarını gelişme riski artmıştır (23). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda KRK gelişme riski normal topluma göre 4-20 kat arasında arttığı bilinmektedir (24). Bu iki hastalık da KRK gelişimi için birer risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Risk, hastalığın uzamış süresi, kolitin derecesi ve özellikle ülseratif kolit ile daha sık birlikte görülen primer sklerozan kolanjit ile artmaktadır (25).

#### **2.2.4 Aile öyküsü ve kolon polipleri**

KRK öyküsü veya kolonda adenomatöz polipleri olan hastalar, gelecekte kolon kanseri gelişimi için risk altındadır. Villöz veya tübülovillöz histoloji, yüksek dereceli displazi ve büyük adenomatöz polipler (>1 cm) KRK riskini artırmaktadırlar (26). Birinci derece akrabasında KRK öyküsü olan kişilerde risk yaklaşık iki kat artmaktadır (27). Adenomatöz kolon polipli bir aile üyesi olan hastaların da adenom veya kanser için artmış riski bulunmaktadır (27). Bazı Amerika klavuzları, 60 yaş altında adenom öyküsüne sahip ya da iki tane birinci derece akrabasında adenom bulunan aileler için 40 yaş sonrasında tarama önermektedir (28).

#### **2.2.5 Sigara**

Sigara veya tütün ürünlerini kullanmak hem kolon hem de rektuma zararlıdır. Bilimsel kanıtlar KRK'ye bağlı ölümlerin %12'sini sigara içimi ile ilişkili bulmuştur (29). Sigara içimi, hem kolorektal kanser için artmış riskle hem kolorektal kanserden ölümle ilişkilendirilmiş hem de adenomatöz polip ve yüksek riskli polip gelişimi için risk faktörü olarak tespit edilmiştir (30).

#### **2.2.6 Alkol Tüketimi**

Yoğun alkol tüketimi genç yaşlarda görülen KRK ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle distal kolondaki görülen tümörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Alkolün metabolizması sonucu oluşan metabolitlerinden özellikle asetaldehit, kanser gelişimine yatkınlıktan sorumlu olan önemli bileşiklerdendir (31).

### **2.3 Patogenez**

Kolonda en fazla görülen kanser türleri adenomatöz polipler ve adenokarsinomlardır. Bunun yanında kolonda; anal kanal kanserleri, lenfoma, leiomyosarkom, malign karsinoid tümör ve kaposi sarkomu gibi başka neoplaziler de görülebilir. Mide, uterus, over gibi komşu dokulardaki malignitelerden de doğrudan yayılma yolu ile kolon veya rektum tutulabilir. Sağ kolon ve sol kolon tutulumlarına bağlı semptomlar farklılık gösterse de histolojik tipleri benzerdir. Histolojik tipler;

1) Epitelyal Tümörler: (Tablo 1)

<b>Adenokarsinom</b>
<b>Medüller Karsinom</b>
<b>Müsinöz Karsinom</b>
<b>Skvamöz Hücreli Karsinom</b>
<b>Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom</b>
<b>Kribriform Komedo Tipi Adenokarsinom</b>
<b>Mikropapiller Karsinom</b>
<b>Serrated Adenokarsinom</b>
<b>İğsi Hücreli Karsinom</b>

2) Non-Epitelyal Tümörler: (Tablo 2)

<b>Leomiyoraskom</b>
<b>Kaposi Sarkomu</b>
<b>Diğerleri</b>

3) Endokrin Tümörler

4) Malign Lenfomalar

5) Sekonder Tümörler

Ülkemiz verilerine bakıldığında %95,8 oranıyla en sık görülen histolojik tip adenokarsinomdur (Tablo 3).

**Tablo 3:** Kolorektal Kanserlerin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı  
(Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015) (13)

<b>Histolojik Tip (n=7058)</b>	<b>%</b>
<b>Adenokarsinom</b>	95,8
<b>Karsinoid tümör</b>	1,8
<b>Squamöz hücreli karsinom</b>	0,3
<b>Taşlı Yüzük Hücreli</b>	1,5
<b>Diğer</b>	0,7
<b>Toplam</b>	<b>100,0</b>

Müsinöz adenokarsinom en sık sağ kolonda (%15) ardından rektumda (%10) gözlenir. Müsinöz adenokarsinom vakalarında tüm tümör dokusunun %50'sinden daha fazla hücrelerinde müsin üretilir ve hücreden dışarı atılır. Bazı müsinöz tümörlerde taşlı yüzük komponenti de içerebilir. Burada önemli olan hangi hücre tipinin %50'den daha fazla olduğudur. Bu istatistiğe göre sınıflama yapılır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar daha nadir görülür. Buna rağmen klinik olarak daha invazivdir ve genellikle gençlerde görülürler.

Medüller kanser ise sıklıkla sağ tarafa lokalize olan ve yoğun lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü kanser tipidir. Özellikle HNPCC sendromuna sıklıkla eşlik eder (32).

#### **2.4. Klinik Seyir**

Erken evre kolon kanserleri sıklıkla asemptomatik olarak tanı almaktadır. Tümörün ilerlemesiyle semptomlar kliniğe eklenmeye başlar. KRK taramaları artmış da olsa tanımlı hastaların büyük bir kısmı semptomların başlamasından sonra tespit edilmektedir.

Tümörün tutuluşu ve hasarına bağlı olarak hemotokezya, melena, karın ağrısı, diğer sebeplerle açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve kitle semptomları ilk belirtiler olarak karşımıza çıkabilir. Hastalar; özellikle sağ kolon tutulumunda, obstrüksiyona bağlı görülen bulantı, kusma gibi tipik ileus semptomları ile başvurabilir. Sağ kolon tümörlerinde demir eksikliği anemisi daha sık görülürken sol kolon tümörlerinde kolik tarzda ağrı, barsak düzeninde değişiklikler hematokezya gibi semptomlar daha sık görülmektedir (33).

#### **2.5. Tanı ve Tarama Yöntemleri**

Büyük randomize klinik çalışmalarda tarama ile kolorektal kansere özgü mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (34). ABD'de taramalar ile son 3 dekada 236.000 ile 550.000 arasında kolorektal kanserin önlendiği tahmin edilmektedir (35).

##### **2.5.1 Gaita Gizli Kan Testi (GGK)**

Uzun yıllardır kullanılan ve üzerine çok fazla çalışma yapılmış olan GGK testinin kullanım amacı bağırsak lümeninden gaitaya dökülen gözle görülemeyen

kanama varlığını yakalamaktır. GGK Avrupa’da uzun yıllardır kullanılan ve halen günümüzde bilinen en yaygın KRK tarama testidir ve mortaliteyi ve KRK insidansını azalttığı kanıtlandığından bu yöntem hala önemini korumaktadır (36,37). Testin avantajları kolay yapılabilmesi, ucuz ve non- invaziv olmasıdır (38).

### **2.5.2 Sigmoidoskopi**

Sigmoidoskopi; kolonoskopiye benzerdir, ancak kolonun sadece distal yarısına kadar olan bölümü gösterebilmesi, işlem için sedasyonun gerekli olmaması ve bağırsak hazırlığının işlem öncesi aynı gün yapılabilme imkanıyla kolonoskopiden ayrılmaktadır (39). Sigmoidoskopinin incelenen bölgelerdeki 10 mm’den büyük adenomları tespit duyarlılığı %70 iken mevcut KRK tespiti için duyarlılığı %95’in üzerindedir (40).

60 cm’lik fleksible sigmoidoskopi splenik fleksuraya kadar ulaşabilmektedir. Sigmoidoskopide bulunan poliplerden sonra hastaya kolonoskopi yapılırsa, % 20 hastada ek neoplazmlar bulunabilmektedir. Bu nedenle sadece proksimalde tümörü olan vakalar sigmoidoskopi taramasında atlanabilmektedir. En önemli komplikasyonu perforasyon olup sigmoidoskopideki perforasyon oranı %0.08’dir (41).

Kolonoskopiye göre anlık müdahale ve tanı gücü olarak daha geride kalması nedeniyle, Avrupa Birliği kalite kriterince artık taramalarda önerilmemektedirler (42).

### **2.5.3 Kolonoskopi**

Kolonik mukozanın direk görülmesi, biyopsi olanağının olması, polip ve lokal tümörlerin çıkarılması gibi terapötik işlemlere olanak sağlaması ile diğer testlere göre belirgin olarak daha avantajlıdır. Kolonoskopinin hem kanserli hem de prekanseröz lezyonları direkt görüntüleme yoluyla saptama kabiliyeti yapılmış birkaç büyük kohort çalışmasında gösterilmiştir (43). Kolonoskopinin 10 mm’den büyük adenom tespiti için duyarlılığı %88-98 arasında değişirken mevcut KRK tespit duyarlılığı ise %95’in üzerindedir (44). Prosedürün invazif olması, öncesinde barsak hazırlığı yapılması gerekliliği, işlem sırasında sedasyon veya anestezi kullanımının gerekliliği kolonoskopinin dezavantajları olarak değerlendirilebilir (39).

Tüm bu bilgiler ışığında kolonoskopi dünya genelinde rutin uygulamada sıkça tercih edilen bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Amerikan Gastroenteroloji Koleji kolonoskopiye ulaşılabilirliğinin olduğu yerlerde tercih edilen tarama testi olarak belirtmektedir (45). Lieberman ve arkadaşlarının 2000 yılında 3196 kişi ile yaptığı çalışmada asemptomatik bireylerde kolonoskopi birincil tarama testi olarak güvenilir ve etkin olarak bulunmuştur (46).

#### **2.5.4 Bilgisayarlı Tomografi ile Kolonografi (BTK)**

Bilgisayarlı tomografi (BT) kolonografi, “sanal kolonoskopi” olarak da adlandırılan kolonun yapısal radyolojik incelemesidir. Kolon lezyonlarını tanımlamak amaçlı üç boyutlu kolon görüntüsü oluşturmak için BT ve özel yazılımlar kullanılır (47).

BTK'nın KRK tespitinde ve pratik kullanımdaki etkisi hakkında kesin bilgiler olmasa da klinik çalışmalara bakıldığında;

- 6 mm üzeri polip tespiti duyarlılığı : %78
- 10 mm' den büyük polip tespiti duyarlılığı: %90
- Mevcut KRK tespiti duyarlılığı: %90 üzeri olarak saptanmıştır (48).

BTK kullanımı artmakla birlikte kolonoskopiyle benzer barsak temizliği gerekmesi, iyonize radyasyon kullanılması ve lezyona terapötik müdahale yapılamaması ve işlem sonrası lezyon saptanması halinde kolonoskopi yapılması gerekliliği bu tekniğin dezavantajları olarak değerlendirilebilir (49).

#### **2.5.5 Kapsül Endoskopi**

Bağırsağın çok iyi temizlenmesi gereken bu teknikte bir kapsülün iki tarafına yerleştirilmiş iki kamera kullanılmaktadır. Bu kameralar kolonu geçerken görüntü almaktadır ve herhangi bir bulgu durumunda biyopsi veya polip eksizyonu için kolonoskopi gerekmektedir. Bir prospektif çalışmada bu yöntemin 6 mm üstü polipler için duyarlılığı % 64, özgüllüğü % 84 bulunmuştur (50).

#### **2.6. Evreleme**

American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) TNM evreleme sistemini KRK için önermektedir. Duke'un

sınıflandırması ve Astler-Coller evrelendirilmesinin kullanılması önerilmemektedir.

Bu sınıflamaya göre:

**Primer Tümör (T)**

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör kanıtı yok

Tis: İn situ displazi ya da intramukozal karsinom

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze ancak onu aşmamış

T3: Tümör muskularis propriayı aşmış

T4: Tümör çevre organlara ya da viseral peritona invaze

T4a: Tümör visseral peritonu invaze etmekte.

T4b: Tümör komşu organ ya da yapılara invazyon göstermekte.

**Bölgesel Lenf Nodu (N)**

Nx: Lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: 1-3 bölgesel lenf nodu metastazı mevcut (lenf nodlarında tümör  $\geq 0.2$  mm), ya da tüm lenf nodları negatif olup tümör depositi mevcut

N1a: 1 lenf nodu pozitif

N1b: 2-3 lenf nodu pozitif

N1c: Tüm lenf nodları negatif, subseroza, mezenter, nonperitoneal perikolik veya perirektal / mesorektal dokularda tümör depositleri bulunmakta

N2: 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı mevcut

**Uzak Metastaz (M)**

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölgeye veya organda

M1b: Peritoneal metastaz olmaksızın iki ya da daha fazla bölgeye ya da organa metastaz

M1c: Tek başına ya da diğer organ metastazı ile birlikte olan peritoneal metastaz

**Tablo 4:TNM Sınıflaması**

Evre		T	N	M
0		T <sub>is</sub>	N0	M0
I		T1	N0	M0
		T2	N0	M0
II	A	T3	N0	M0
	B	T4 a	N0	M0
	C	T4 b	N0	M0
III	A	T1-T2	N1	M0
		T1	N2 a	M0
		T3-T4 a	N1	M0
	B	T2-T3	N2 a	M0
		T1-T2	N2 b	M0
		T4 a	N2 a	M0
	C	T3-T4 a	N2 b	M0
		T4 b	N1- N2	M0
IV	A	Herhangi T	Herhangi N	M1 a
	B	Herhangi T	Herhangi N	M1 b
	C	Herhangi T	Herhangi N	M1 c

**Histolojik Grade (G)**

Gx: Grade değerlendirilemiyor

G1: İyi diferansiye

G2: Orta derecede diferansiye

G3: Kötü diferansiye

G4: Andiferansiye

**2.6. Kolorektal Kanserde Tedavi**

KRK'de cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi gibi farklı tedavi seçenekleri uygulanmaktadır (17). KRK'de tedavinin temeli cerrahidir. Hastalığın evresine göre ameliyat öncesinde ya da sonrasında kemoterapi uygulanmaktadır. Tümör çıkarıldıktan sonra kimi zaman hastalara kalıcı ya da geçici ostomi uygulanabilmektedir (51). Ostomi, bağırsağın karın yüzeyine ağızlaştırılarak sindirim sisteminin devamlılığının sağlanması anlamına gelmektedir. Kalıcı olabileceği gibi geçici olarak açılıp, onkolojik tedavinin tamamlanması ardından kapatılarak hastanın

sindirim sistemi devamlılığı eski haline getirilir (51).

### **2.6.1. Kolorektal Kanserde Kemoterapi**

Kemoterapi, neoadjuvan, adjuvan veya palyatif amaçlı uygulanabilmektedir. Adjuvan tedavideki amaç nüks gelişimini engellemek ve yaşam süresini artırmaktır. KRK hastalarının yaklaşık %30'unda lokal ve uzak nüksler görülebilmektedir. Metastazlar, cerrahi uygulandığı sırada zaten var olan mikrometastazlardan gelişir. Adjuvan kemoterapinin amacı bu mikrometastazları yok etmektir. Kolon kanserinde adjuvan radyoterapi tercih edilmemektedir. Rektal kanserlerde uygulanan neoadjuvan kemoterapinin faydası tümörün küçülmesi, rezektabilite ve sfinkter koruyucu cerrahi şansının yükselmesi, kanser evresinin gerilemesi için yapılmaktadır.

Cerrahi sonrası erken evre hastalıkta ve lenf nodu pozitif olan hastalar için altı aylık adjuvan florourasil uygulaması %10-15'lik sağ kalım artışı sayesinde ölüm riskini %30 azaltmıştır(52). Oral flouropirimidin olan kapesitabin de benzer etkinliğe sahiptir.

KRK'de adjuvan kemoterapi prensipleri:

1. Evre I ve düşük riskli Evre II hastalıkta adjuvan tedavinin yeri yoktur.
2. Yüksek riskli Evre II hastalar 5-FU, kapesitabin tek ajan olarak ya da oksaliplatin ile kombine tedaviye adaydır.
3. Evre III hastalıkta cerrahi sonrası 3-6 aylık adjuvan tedavidir. Önerilen rejimler folinik asit - oksaliplatin - 5FU (FOLFOX), kapesitabin - oksaliplatin kombinasyonudur. Tek başında 5FU ve kapesitabin bu hastalar için yeterli değildir.
4. Adjuvan tedavide irinotekan, bevacizumab ve cetuksimabın yeri yoktur.

Metastatik hastalıkta semptomlara yönelik olup tümör büyümesini engellemek ve GSK'yi uzatmak temel hedeftir. Metastatik hastalıkta tedavi bireyselleştirilmelidir.

Metastatik KRK'da 5 yıllık sağ kalım oranları %10'ların altına kadar inmektedir. Kemoterapi protokollerine hedefe yönelik ajanlarının da dahil olmasıyla 24-28 aylara varan toplam sağ kalım süreleri elde edilmiştir (53).

### **2.7. Kolon Kanserinde Prognoz**

KRK'li hastalarda küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık GSK oranı %40-60

arasındadır. Nükslerin %70'i ilk 2 yılda, %90'ı ise ilk 5 yılda meydana gelir (54, 55).

Uzak metastaz saptandıktan sonra ortalama sağkalım süresi tedavi almayan hastalarda 6-9 ay arasındadır. Günümüzde yeni kullanıma giren kemoterapötik ve hedefe yönelik tedavi uygulamaları ile ortalama sağkalım süreleri 2 yılı geçmiştir (54,55).

Kolon kanserinde klinikopatolojik prognostik faktörler şunlardır:

### **2.7.1 Yaş**

Kolon kanserinin genç yaşta daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Bunda yaşlılara göre daha ileri evrede tanı konulabiliyor olması önemli bir etkidir. Ayrıca, aynı evredeki hastalarda bile prognoz, gençlerde yaşlılardan daha kötüdür (56).

### **2.7.2 Cinsiyet**

Birçok çalışmada prognozun kadınlarda erkeklere kıyasla daha iyi olduğu görülmüştür. Ancak bunun nedeni kesin olarak belirlenememiştir (57).

### **2.7.3 Serum CEA Düzeyi**

Sigara içmeyen sağlıklı bireylerde 5 ng/ml'nin altındadır (58). 5 ng/ml'den yüksek serum CEA seviyelerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir (54,59). Yalancı pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle tanı ya da tarama amacıyla kullanılması uygun değildir. Kolon kanserinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve nükslerin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Tedavinin başlangıcında ve aktif tedavi süresince 2-3 ayda bir ölçülmesi uygundur (58,60).

### **2.7.4 Serum CA 19-9 Düzeyi**

Nüks değerlendirilme amacıyla kullanıldığında anlamlıdır. Post-operatif dönemde hasta takibinde yararlı olduğu bildirilmektedir (58,61).

### **2.7.5 Tümör Lokalizasyonu**

Sol kolon veya sağ kolon tümörlerinin daha iyi prognoza sahip olabileceğini

bildiren çeşitli çalışmalar olsa da; primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olduğu konusu kesinlik kazanmamıştır (62).

### **2.7.7 Lokal Yayılım**

Polipte rastlantısal olarak yakalanmış fokal mikroskopik karsinomda, tümör genelde mukoza ve submukozaya sınırlı olduğundan prognoz mükemmeldir. Tümör, serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf bezlerini infiltre ettiği durumda prognoz kötüleşir (54,63).

### **2.7.8 Obstrüksiyon**

Bazı çalışmalarda obstrüksiyon, bağımsız kötü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (64). Obstrüksiyon nedeniyle acil koşullarda ameliyata girilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (65).

### **2.7.9 Perforasyon**

Barsak duvarında yaygın tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyonda prognoz kötüdür. Peritoneal kaviteye serbest perforasyon olduğunda kür yoktur, çünkü barsak lümeninden periton yüzeyine tümör hücreleri implante olur (54,62).

### **2.7.10 Vasküler İnvazyon**

Vasküler invazyon varlığında, beş yıllık sağ kalım süresi belirgin azalma gösterir. Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla beraber ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir (54,66, 67).

### **2.7.11 Perinöral İnvazyon**

Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve azalmış sağkalım ile birlikte. Diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir (54,62,68).

### **2.7.12 Mikroskopik Patoloji**

Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiyasyon derecesi arasında

kuvvetli bir ilişki vardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda grade 1 kolon tümörlerinde prognozun grade 2-4 tümörlerden daha iyi olduğu görülmüştür. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlara göre kötü prognozludur (67,69).

### 2.7.13 Nöroendokrin Hücre Varlığı

Adenokarsinomlarda nöroendokrin hücre varlığının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (70).

### 2.7.14 Lenf Nodu Tutulumu

En önemli prognostik faktörlerden biri lenf nodu metastazının varlığıdır (54,63). Tümör lenf düğümlerine yayıldığında 5 yıllık GSK oranı belirgin bir düşüş gösterir. Tutulan lenf bezi sayısının fazla olması, bunların mezenter damar köklerinde olması veya perikapsüler yayılım bulunması kötü prognostik belirteçlerdir. Dörtten az lenf nodu tutulanlarda 5 yıllık sağkalım %44, dörtten fazla lenf nodu tutulan hastalarda ise 5 yıllık sağkalım %6'dır (62,67,71). İmmunhistokimyasal ya da moleküler tekniklerle tespit edilen mikrometastazlar da kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (54).

### 2.7.15 Evre

Kolon karsinomlarında en önemli prognostik faktör tanı anındaki tümör evresidir (54,63,67). Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında evre I için %99, evre II için %85, evre III için %67 ve evre IV için %14'dür. Tablo 2'de tümör evresine göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları verilmiştir (54,72).

**Tablo 5:** Evrelere Göre Beklenen Ortalama 5 Yıllık Sağkalım Oranları

Evre	5 yıllık sağkalım
I	% 99
II	% 85
III	% 67
IV	% 14

### **2.7.16 Anjiogenez**

Neovaskularizasyon, tümör büyümesinde kritik öneme sahiptir. Tümör anjiyogenezisi çeşitli karsinomlarda çok yoğun çalışılan bir konudur. Aşırı damarlanmanın saptanması, lokal rekürrens ve metastaz görülme sıklığında artış, sonuç olarak ise sağkalımda kısalma ile ilişkilidir (73).

### **2.7.17 Sistemik İnflamatuvar İndeks**

Son yıllarda yapılan çalışmalar, sistemik inflamasyonla ilişkili olan ve karsinogenez ve progresyonda önemli rol oynayan tümör mikroçevresine odaklanmıştır. Yaralanma veya enfeksiyon gibi durumlarda bağışıklık sistemi tarafından aktive edilen makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri ve lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerden salınan tümör nekroz faktörü (TNF), IL-6, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü, platelet-derive büyüme faktörü (PDGF) ve matriks metalloproteinaz (MMP), elastaz, nötral proteaz ve kollajenaz, inflamatuvar mikroçevreyi oluşturarak hasarlı dokuları iyileştirir. Ancak tümörlü hastalarda böyle bir inflamatuvar mikroçevre varlığında, stabil iç ortamı değiştirebilecek çok sayıda inflamatuvar mediatörler salınarak, doku atrofisine ve yıkımına yol açacak ve dokuların maligniteye dönüşme sürecini hızlandıracaktır (74). Sistemik inflamatuvar cevaba dayalı prognostik skorlama sistemleri kanserli hastalarda prognozu değerlendirmede kullanılabilir. Nötrofiller, lenfositler, monositler ve trombositler gibi bağışıklık ve inflamasyon göstergesi olan hücreler, nötrofil / lenfosit oranı (NLO), lenfosit / monosit oranı (LMO) ve trombosit / lenfosit oranları (PLO), birçok malignite için sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren prognostik faktörlerdir (75).

Nötrofiller, tümör gelişimi için uygun bir mikroçevre oluşturularak, kanser gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynarlar. Tümör gelişimi ve metastazla ilişkili, VEGF, IL-8 ve matriks metalloproteinazlar gibi maddeleri salgırlarlar. Tümör çevresindeki sayıca artmış olan nötrofiller, antitümör immun yanıtta sorumlu aktive T hücreleri ve natural killer hücrelerini inhibe edebilir. Bu yüzden dolaşımdaki yüksek nötrofil sayısı kolon kanserli hastalarda kötü sonuçlara neden olabilir (76). Lökositlerin strese karşı verdiği yanıt, nötrofil sayısında artma, lenfosit sayısında azalma ile sonuçlanmaktadır. Yüksek NLO, lenfosit sayısında azalma ve/veya

nötrofil sayısında artışı gösterir. NLO bu nedenle basit ve ucuz bir şekilde günlük pratikte kullanılabilecek bir belirteçtir (77). Çok sayıda çalışma nötrofillerin nitrik oksit, arginaz, IL-6 salınımıyla tümör metastazını ve kanserin ilerlemesini arttırdığını göstermiştir (78). Düşük lenfosit sayısının, birçok kanser türünde daha kötü prognoz ile ilişkili olduğuna inanılır, çünkü lenfosit sayısı düştüğünde, lenfosit aracılı immun yanıt azalmaktadır (77). Lenfositler, sitotoksik hücre ölümünü indükler, tümör hücresi proliferasyonunu ve göçünü önleyerek kanser immün sürveyansı ve savunmasında önemli bir rol oynar (79). Sonuç olarak, inflamasyon hücreleri, olumlu ya da olumsuz yönde hücre proliferasyonu, anjiogenez, invazyon, migrasyon ve metastazından sorumludur. Kanserler muhtemelen inflamatuvar hücreler ve bunlardan salgılanan kemokinler ve sitokinlerin oluşturduğu inflamasyon alanlarında ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar yanıt, trombositoz, lenfopeni, nötrofili ve lökositozu neden olur (74).

Trombosit, tümör gelişimi ve progresyonunda önemli bir rol oynar. Trombositoz sadece malignite ilişkili inflamasyonun sonucu değildir, aynı zamanda tümör hücrelerini immün sistemden koruyarak tümör agresifliğini de artırır (80). Tümör hücreleriyle etkileşimi sonucu trombositler, tümör kemotaksisini, adezyonu, çoğalmayı ve metastazı arttırabilir (80). Trombositler tarafından salgılanan IL-1, IL-6, trombospondin ve endostatin gibi proteinler, metastaz gelişmesi için tümör hücrelerini uyarır ve güçlendirir (80). Ayrıca trombositler, VEGF ve PDGF gibi anjiogenik faktörler üzerinden vasküler gelişimi uyararak tümör anjiogenezisini ve metastaz oluşumunu artırır (80). Trombositoz, kanser hastalarında sık görülen hematolojik bir bulgudur ve inflamatuvar yanıtın komponenti olarak kabul edilir. Trombositoz ve lenfopeni kolon kanserli hastalarda kötü prognostik bir göstergedir (80). PLO de NLO'ye benzer şekilde kronik inflamasyonu gösteren ucuz, rutin pratikte kolaylıkla ölçülebilen bir sistemik inflamasyon belirteçidir (81).

Sİİ; trombosit, nötrofil ve lenfosit sayılarını kombine eden (PxN/L) bir parametredir. Sİİ, konakçı inflamatuvar ve bağışıklık durumunun dengesini yansıtmaktadır (82). Yüksek nötrofil ve platelet, düşük lenfosit düzeyleri nedeniyle yüksek saptanan Sİİ değerleri güçlü inflamasyonun ve zayıf immun yanıtın göstergesi olarak kabul edilir (83). Birçok solid tümörde Sİİ'nin prognostik gösterge olabileceği bildirilmiştir (84). Sİİ'nin kolon kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğu

ve sağkalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (82,83). Sİİ, kolon kanserinde uygun maliyeti, invaziv olmaması, kullanışlı ve tekrarlanabilir özellikleri sayesinde tedavi stratejisinin belirlenmesi ve prognozun değerlendirilmesinde yardımcı bir parametredir (82).

### **2.7.18 Prognostik nutrisyonel indeks**

Kanser hastalarının tedavi uygunluğu genellikle kilo kaybı ya da performans durumu gibi faktörlere göre değerlendirilmektedir, kilo kaybeden ve performans durumu düşük olan kanser hastalarının prognozu; tümör evresi, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerden bağımsız olarak, performansı iyi; kilo kaybı olmayanlara göre daha kötü seyretmektedir (85). PNI kavramı, Smale ve meslektaşları tarafından 1981 yılında önerilmiştir. Değişik PNI'ler daha sonra kanserli hastalar için bir klinik belirteç olarak kullanılmak üzere düşünülmüştür (86,87,88). Preoperatif durumu değerlendirmede malignite hastaları için cerrahi riski tahmin etmede etkinliği, basitliği ve rahatlığı nedeniyle PNI'i yaygın olarak kullanılmaktadır. Periferik kanda serum albümin konsantrasyonu ve lenfosit sayısı gibi kolayca elde edilebilen iki değer kullanılarak hesaplanmaktadır. PNI, ilk olarak Buzby ve arkadaşları tarafından cerrahi riskini öngörmeye kullanılmıştır (89). 1980 yılından beri, çok sayıda yeni çalışma ile düşük bir PNI'nin, kısa dönem postoperatif komplikasyonlar ve başta gastrointestinal sistem kökenli kanserler olmak üzere birçok farklı kanser türünde uzun süreli sonuçlar için bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğunu gösteren çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır.

Düşük PNI, kanser hastalarında kötü genel sağ kalım postoperatif komplikasyonların varlığı ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda KKK, mide karsinomu, hepatosellüler karsinom, pankreas karsinomu, özofageal karsinom, küçük hücreli akciğer karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu gibi kanserlerde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (90,91).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma evre II kolon kanseri hastalarında Sİİ ve PNI'nin prognostik öneminin değerlendirilmesinin amaçlandığı retrospektif bir çalışmadır.

#### 3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız 2013 yılı Ocak - 2018 yılı Ocak ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde, tıbbi onkoloji kliniğinde tanı, takip ve tedavileri yapılmış olan 232 olguyla yapılmıştır. Çalışmada hastaların tanı anındaki hemogram sonuçları baz alınmıştır. Hastaların hemogram değerleri backman coulter LH-780 cihazında ve kromatografik yöntem ile bakılmıştır. Hastaların tanı anındaki total lenfosit sayısı, total nötrofil sayısı, platelet sayısı ve albumin değerlerine bakılmıştır. Takip dosyalarında ise hastanın demografik verileri (yaş, cinsiyet ,komorbite hastalıkları, sigara/alkol kullanımı, aile öyküleri) tanı ve takiplerinde hemogram testinin olması zorunlu tutulmuş ve bunun yanında kolon kanseri için gerek tanıda gerekse takipte yapılması gerekli olan diğer testleri (CEA, CA19-9, toraks ve tüm abdomen tomografisi) ve hastanın takibindeki KT alma durumu ve nüks durumu kayıt altına alınmıştır.

Çalışmaya 18 yaş üzerinde olan, evre II kolon kanseri tanısı almış, tanı sırasında yapılmış hemogram sonucu dosyada bulunan, kolon kanseri hastalığının seyri hakkında dosyada yeterli veri bulunan hastalar dahil edilmiştir.

18 yaşın altında olan hastalar, gebeliği bulunan, Sİİ ve PNI oranlarını etkileyen ikincil bir durumun varlığı (harici bir onkolojik hastalık, mevcut değerleri etkileyen ilaç alımı, bu değerleri direk etkileyen bir enfeksiyon olması) olan hastalar, evre II dışında kolon kanseri tanısı olanlar, tanı esnasında metastatik kolorektal kanser tanısı olanlar, hastanın herhangi bir nedenle (tedavi endikasyonu olmaması, tedaviyi kabul etmeme, tedaviyi bırakmış olma) kolorektal kanser için tedavi almamış olanlar, kolon kanseri hastalığının seyri hakkında dosyada yeterli veri olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

### **3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

İstatistiksel analizler için SPSS istatistiksel yazılımı, sürüm 17 (SPSS Inc., Chicago, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Farklı kategorik değişken gruplarını karşılaştırmak için Pearson  $\chi^2$  testi veya Fisher exact testi yapıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapıldı ve sağkalım farklılıklarını karşılaştırmak için Log-Rank testi kullanıldı. Cox orantılı risk regresyon modeli ile tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı. Parametreler için cut-off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük) ve ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### **3.3. ETİK KURUL İZİNİ**

Çalışma 05.10.2020 tarihinde SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2020/514/188/3 Karar No'lu onayı alınarak gerçekleştirildi. Etik kurul onayı ekte sunulmuştur.

Bu tez çalışması 'STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies' kılavuzuna uygun olarak hazırlanmıştır ve çıkar çatışması bulunmamaktadır (76).

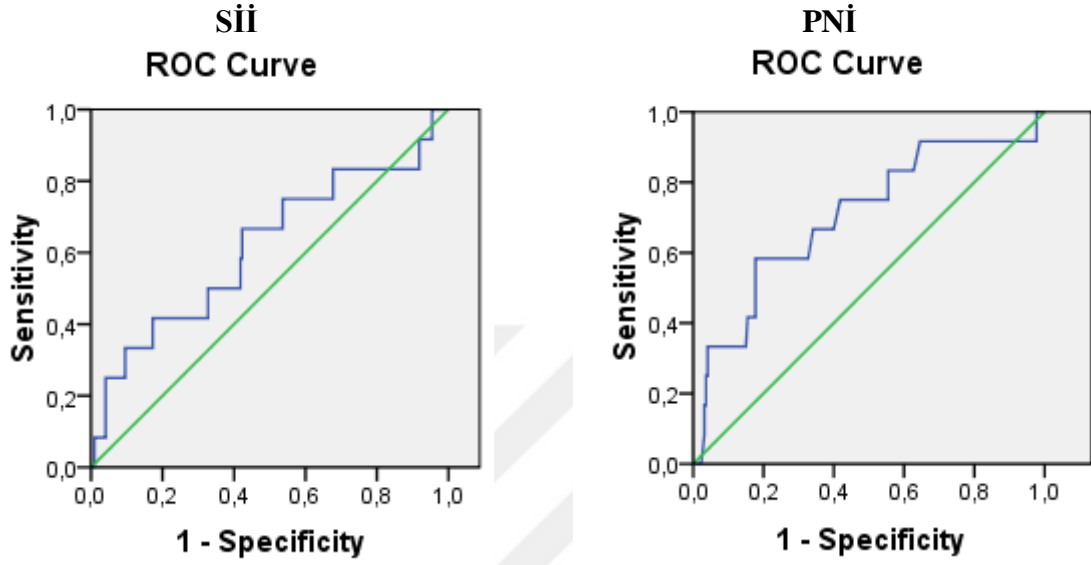
## 4. BULGULAR

Çalışmamız 2013 yılı Ocak - 2018 yılı Ocak ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde, tıbbi onkoloji kliniğinde tanı, takip ve tedavileri yapılmış olan 232 olguyla yapılmıştır.

<b>Tablo-6: Hastaların Genel Özellikleri</b>		
	<b>Mean</b>	
<b>Yaş</b>	61,4	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	102	44
Erkek	130	56
<b>Aile Öyküsü</b>		
Var	35	15,1
<b>Tümör lokalizasyonu</b>		
Sağ kolon	102	44
Sol kolon	130	56
<b>Tümör Evre</b>		
3	206	88,8
4	26	11,2
<b>Lenfatik invazyon</b>		
Var	28	11,6
<b>Perinöral invazyon</b>		
Var	53	22,8
<b>Vasküler invazyon</b>		
Var	39	16,4
<b>Grade</b>		
1	29	12,5
2	187	80,6
3	16	6,9
<b>Müsinöz komponent</b>		
Var	62	26,7
<b>Obstruksiyon</b>		
Var	26	11,2
<b>Nüks Durumu</b>		
Var	38	16,4

Çalışmamıza toplam 232 hasta dahil edildi. Hastaların 102'si (%44) kadın, 130'u (%56) erkekti. Yaş ortalaması 61,4'tü. Tümör 102'sinde (%44) sağ kolonda yerleşmişken 130'unda (%56) sol kolon yerleşimliydi. Hastaların 206'sı (%88,8) T

evre 3 iken 26'sı (%11,2) T evre 4'tü. 28'inde (%11,6) lenfatik invazyon, 53'ünde (%22,8) perinöral invazyon, 39'unda (%16,4) vasküler invazyon, 26'sında (%11,2) ise tanı anında obstruksiyon mevcuttu. Hastaların 38'inde (%16,4) takibi esnasında nüks geliştiği görülmüştür.



ŞEKİL 3: SII ve PNI için ROC eğrileri

Tablo 7: SII ve PNI Oranı İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları

	Teşhis-Tarama			ROC Eğrisi		
	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	Eğri Altındaki Alan	95% Güven Aralığı	P Değeri
SII	<b>SII≤1020</b>	66,0	58,0	<b>0,616</b>	0,431-0,800	<b>0,178</b>
PNI	<b>PNI≤40</b>	58,0	83,0	<b>0,704</b>	0,538-0,869	<b>0,017</b>

\* $p < 0,05$

ROC analizi 3 yıllık genel sağkalıma göre yapıldı. SII için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %61,6; cut-off noktası  $\leq 1020$  olarak saptanmıştır. SII $\leq 1020$  kesme değeri için; duyarlılık %66; özgüllük %58'dir.

PNI için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %70,4; cut-off noktası  $\leq 40$  olarak saptanmıştır. PNI $\leq 40$  kesme değeri için; duyarlılık %58; özgüllük %83'tür.

PLO için elde edilen ROC eğrisi altında kalan alan %70,5; cut-off noktası  $\leq 214$  olarak saptanmıştır. PLO $\leq 214$  kesme değeri için; duyarlılık %75; özgüllük %73'tür.

NLO için elde edilen ROC eğrisi altında kalan alan %59,8; cut-off noktası  $\leq 214$  olarak saptanmıştır. PLO $\leq 214$  kesme değeri için; duyarlılık %58; özgüllük %61'dir.

<b>Tablo 8: Sİİ Değerine Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar</b>			
	<b>Sİİ<math>\leq 1020</math></b>	<b>Sİİ<math>&gt; 1020</math></b>	<b>P Değeri</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Yaş</b>			
$\leq 65$	70 (53,4)	67 (66,3)	<b><sup>b</sup>0,048</b>
$> 65$	61 (46,6)	34 (34,7)	
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	57 (43,5)	45 (44,5)	<sup>b</sup> 0,874
Erkek	74 (56,5)	56 (55,5)	
<b>Tümör evresi</b>			
3	119 (90,8)	87 (86)	<sup>b</sup> 0,056
4	12 (9,2)	14 (14)	
<b>Vasküler invazyon</b>			
Var	21 (16,1)	18 (16,9)	<sup>b</sup> 0,870
Yok	110 (83,9)	83 (83,1)	
<b>Lenfatik invazyon</b>			
Var	15 (11,5)	13 (12)	<sup>b</sup> 0,919
Yok	116 (88,5)	88 (88)	
<b>Perinöral İnvazyon</b>			
Var	36 (27,5)	17 (17)	<sup>b</sup> 0,055
Yok	95 (72,5)	84 (83)	
<b>Grade</b>			
1	19 (14,5)	10 (9,9)	<sup>b</sup> 0,524
2	104 (79,3)	83 (82,1)	
3	8 (6,2)	8 (8)	
<b>Obstrüksiyon</b>			
Var	15 (11,5)	11 (11)	<sup>b</sup> 0,893
Yok	116 (88,5)	90 (89)	
<b>Adjuvan Tedavi</b>			
Aldı	61 (46,6)	44 (43,5)	<sup>b</sup> 0,649
Almadı	70 (53,4)	57 (56,5)	
<b>Nüks</b>			
Var	21 (16,1)	17 (16,9)	<sup>b</sup> 0,870
Yok	110 (83,9)	84 (83,1)	
<b>Son durum</b>			
Ex	22 (16,8)	14 (13,2)	<sup>b</sup> 0,541
Yaşıyor	109 (83,2)	87 (86,8)	

<sup>b</sup>Pearson ki-kare test

<sup>c</sup>Fisher-Freeman-Halton exact test

Sİİ≤1020 olan olgular ile Sİİ>1020 olan olgular arasında cinsiyet, tümör evresi, vasküler, perinöral ve lenfatik invazyon, grade, tanı anında obstruksiyon varlığı, adjuvan tedavi alma, nüks ve son durum bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Sİİ≤1020 olan olgular ile Sİİ>1020 olan olgular arasında yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

<b>Tablo 9: PNI Değerine Göre Gerçekleştirilen Kıyaslamalar</b>			
	<b>PNI≤40</b>	<b>PNI&gt;40</b>	<b>P Değeri</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Yaş</b>			
≤65	22 (47,8)	71 (38,1)	<sup>b</sup> 0,084
>65	24 (52,2)	115 (61,9)	
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	22 (47,8)	80 (43)	<sup>b</sup> 0,556
Erkek	24 (52,2)	106 (57)	
<b>Tümör evresi</b>			
3	41 (89,1)	165 (88,7)	<sup>b</sup> 0,935
4	5 (10,9)	21 (11,3)	
<b>Vasküler invazyon</b>			
Var	9 (17,4)	30 (16,2)	<sup>b</sup> 0,836
Yok	37 (82,6)	156 (83,8)	
<b>Lenfatik invazyon</b>			
Var	6 (10,9)	22 (11,9)	<sup>b</sup> 0,856
Yok	40 (89,1)	164 (88,1)	
<b>Perinöral İnvazyon</b>			
Var	14 (30,5)	39 (21)	<sup>b</sup> 0,171
Yok	32 (69,5)	147 (79)	
<b>Grade</b>			
1	8 (17,3)	21 (11,3)	<sup>b</sup> 0,228
2	37 (80,5)	150 (80,6)	
3	1 (2,2)	15 (8,1)	
<b>Obstruksiyon</b>			
Var	7 (15,2)	19 (10,2)	<sup>b</sup> 0,336
Yok	39 (84,8)	167 (89,8)	
<b>Adjuvan Tedavi</b>			
Aldı	18 (39,1)	87 (46,8)	<sup>b</sup> 0,351
Almadı	28 (60,9)	99 (53,2)	
<b>Nüks</b>			
Var	12 (26,1)	26 (14)	<sup>b</sup> <b>0,047</b>
Yok	34 (73,9)	160 (86)	
<b>Son durum</b>			
Ex	11 (23,9)	25 (13,4)	<sup>b</sup> 0,079
Yaşiyor	35 (76,1)	161 (86,6)	

<sup>b</sup>Pearson ki-kare test

<sup>c</sup>Fisher-Freeman-Halton exact test

PNİ≤40 olan olgular ile PNİ>40 olan olgular arasında yaş, cinsiyet, tümör evresi, vasküler, perinöral ve lenfatik invazyon, grade, tanı anında obstruksiyon varlığı, adjuvan tedavi alma ve son durum bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05)

PNİ≤40 olan olgular ile PNİ>40 olan olgular arasında nüks bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

<b>Tablo 10: Klinik Parametreler ve Genel Sağkalım (GSK) Arasındaki İlişkilerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi</b>			
	<b>Tek Değişkenli COX Analizi</b>		
	<b>HR</b>	<b>%95 CI</b>	<b>P Değeri</b>
<b>Yaş</b>	2,215	1,143-4,291	<b>0,018*</b>
<b>Cinsiyet</b>	0,856	0,445-1,648	0,642
<b>T evre</b>	1,420	0,552-3,658	0,467
<b>Lenfatik İnvazyon</b>	0,523	0,160-1,710	0,284
<b>Vasküler İnvazyon</b>	0,549	0,194-1,552	0,258
<b>Perinöral İnvazyon</b>	0,844	0,370-1,928	0,688
<b>Grade</b>	0,802	0,312-2,065	0,648
<b>Obstruksiyon</b>	0,910	0,322-2,574	0,859
<b>Sİİ Durumu</b>	1,045	0,530-2,059	0,900
<b>PNİ Durumu</b>	0,409	0,200-0,836	<b>0,014*</b>
<b>PLO Durumu</b>	2,150	1,099-4,206	<b>0,025*</b>
<b>NLO Durumu</b>	0,933	0,463-1,879	0,846

\*p<0,05

<b>Tablo 11: Klinik Parametreler ve Genel Sağkalım (GSK) Arasındaki İlişkilerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi</b>			
	<b>Çok Değişkenli COX Analizi</b>		
	<b>HR</b>	<b>%95 CI</b>	<b>P Değeri</b>
<b>T evre</b>	1,403	0,542-3,633	0,485 <sup>¶</sup>
<b>Lenfatik İnvazyon</b>	0,681	0,155-2,982	0,610 <sup>¥</sup>
<b>Vasküler İnvazyon</b>	0,662	0,177-2,480	0,540 <sup>¥</sup>
<b>Perinöral İnvazyon</b>	0,926	0,394-2,179	0,861 <sup>¥</sup>
<b>Grade</b>	0,801	0,308-2,083	0,650 <sup>¶</sup>
<b>Obstruksiyon</b>	0,883	0,310-2,514	0,816 <sup>¶</sup>
<b>Sİİ Durumu</b>	1,038	0,524-2,057	0,914 <sup>¶</sup>
<b>PNİ Durumu</b>	0,397	0,194-0,814	0,012 <sup>¥</sup>

\*p<0,05

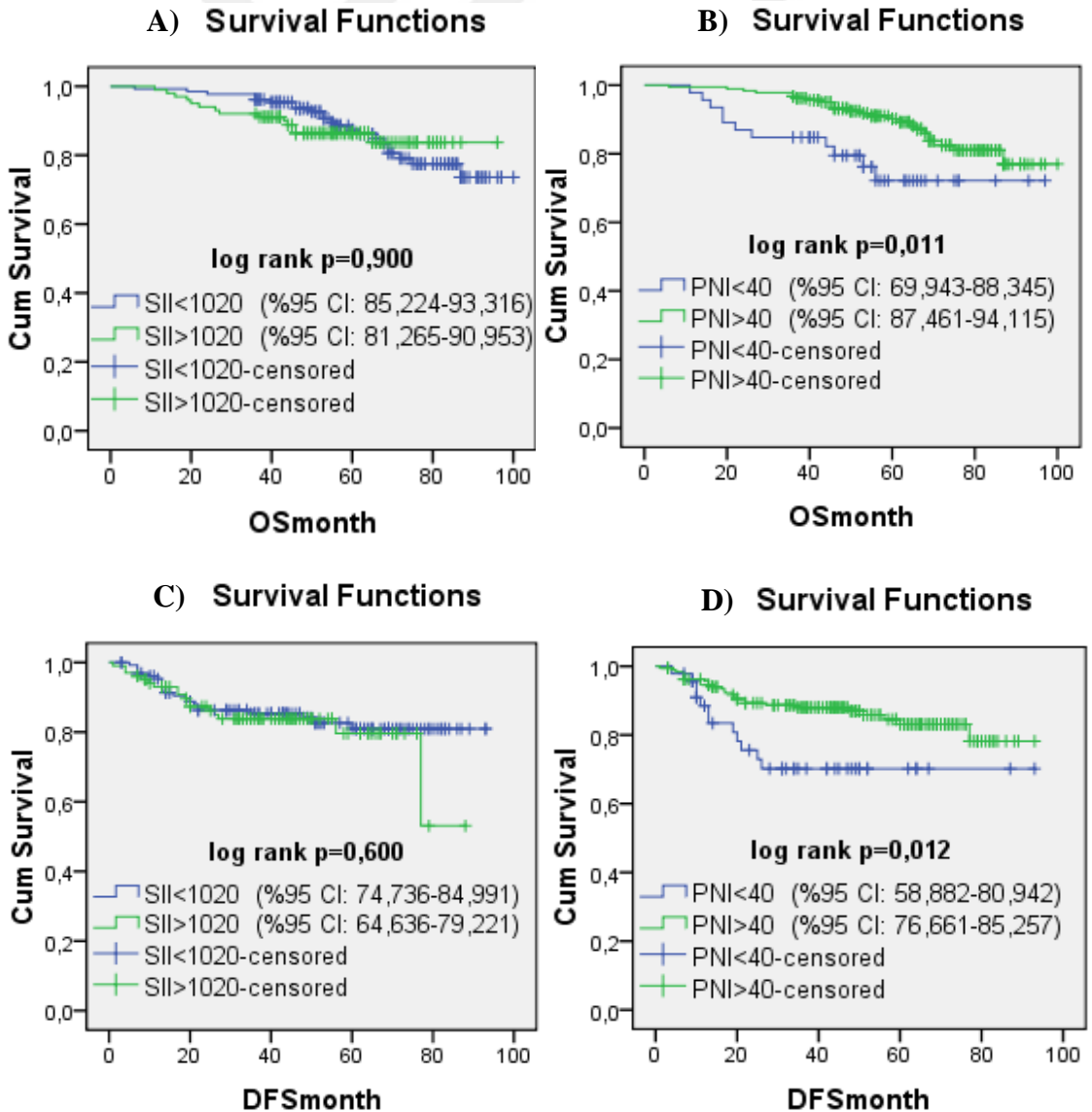
¶ Değişkenler: T evre, Grade, Obstruksiyon varlığı, Sİİ

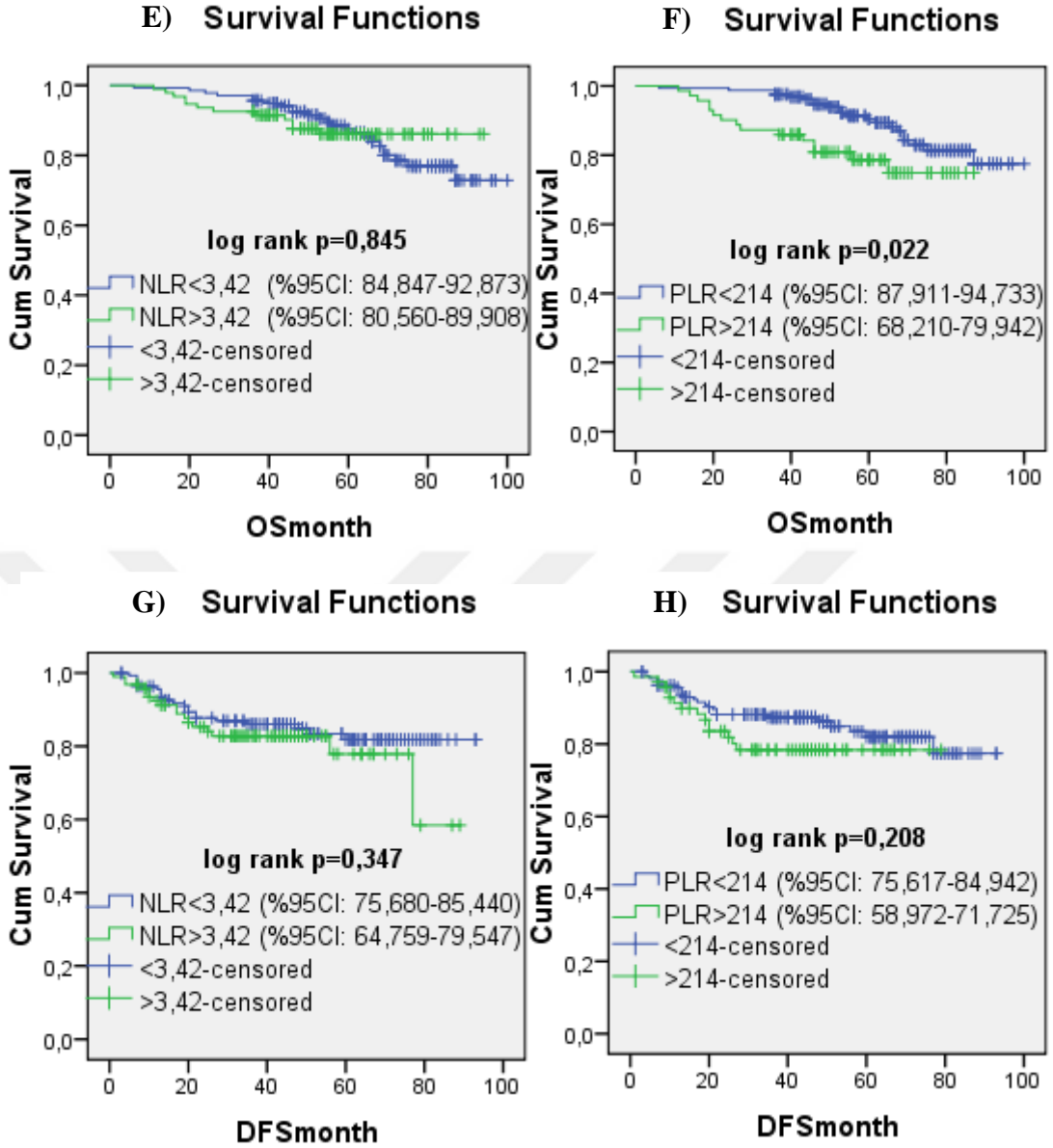
¥ Değişkenler: Lenfatik invazyon, Vasküler invazyon, Perinöral invazyon, PNİ

Genel sağkalıma etkili prognostik parametreleri belirlemek için, tek değişkenli Cox regresyon analizine 10 değişken dahil edildi. Bunlar; yaş, cinsiyet, T evre, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, grade, tanı esnasında obstruksiyon olması, Sİİ, PNI, PLO ve NLO.

Tek değişkenli analizde Sİİ'nin (% 95 CI: 0,530-2,059 p=0,900) GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır. PNI'nin (% 95 CI: 0,200-0,836 p=0,014), PLO'nun (%95 CI: 1,099-4,206 p=0,025) ve yaşın (% 95 CI: 1,143-4,291 p=0,018) GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmıştır. (p<0,05)

Çok değişkenli analizde ise Sİİ'nin (% 95 CI: 0,524-2,057 p=0,914) GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır. PNI'nin (% 95 CI: 0,194-0,814 p:0,012) GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmıştır. (p<0,05)





**Şekil 4:** Sİİ, PNİ, PLO ve NLO'nun GSK ve HSK ile İlişkisi

Ortalama GSK süreleri Sİİ $\leq$ 1020 olan grupta 89,2 $\pm$ 2,06 ay (%95 CI: 85,224-93,316), 5 yıllık sağkalım oranı %86,1 iken; Sİİ $>$ 1020 olan grupta 86,1 $\pm$ 2,47 ay (%95 CI: 81,265-90,953), 5 yıllık sağkalım oranı %86,4 olarak görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (log rank p=0,900) (Şekil A)

Ortalama GSK süreleri PNİ $\leq$ 40 olan grupta 79,1 $\pm$ 4,69 ay (%95 CI: 69,943-88,345), 5 yıllık sağkalım %72,2 iken; PNİ $>$ 40 olan grupta 90,7 $\pm$ 1,69 ay (%95 CI: 87,461-94,115), 5 yıllık sağkalım oranı %90,2 olarak görüldü ve bu log rank analizine göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (log rank p=0,011). (Şekil B)

Ortalama HSK süreleri  $SII \leq 1020$  olan grupta  $79,8 \pm 2,61$  ay (%95 CI: 74,736-84,991) iken,  $SII > 1020$  olan grupta  $71,9 \pm 3,72$  ay (%95 CI: 64,636-79,221) olarak görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (log rank  $p=0,600$ ) (Şekil C)

Ortalama HSK süreleri  $PNI \leq 40$  olan grupta  $69,9 \pm 5,62$  ay (%95 CI: 58,882-80,942) iken,  $PNI > 40$  olan grupta  $80,9 \pm 2,19$  ay (%95 CI: 76,661-85,257) olarak görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (log rank  $p=0,012$ ) (Şekil D)

Ortalama GSK süreleri  $NLO \leq 3,42$  olan grupta  $88,8 \pm 2,04$  ay (%95 CI: 84,847-92,873), 5 yıllık sağkalım oranı %87,5 iken;  $NLO > 3,42$  olan grupta  $85,2 \pm 2,38$  ay (%95 CI: 80,560-89,908), 5 yıllık sağkalım oranı %86,1 olarak görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (log rank  $p=0,845$ ) (Şekil E)

Ortalama GSK süreleri  $PLO \leq 214$  olan grupta  $91,3 \pm 1,74$  ay (%95 CI: 87,911-94,733), 5 yıllık sağkalım %90,4 iken;  $PLO > 214$  olan grupta  $74 \pm 2,99$  ay (%95 CI: 68,210-79,942), 5 yıllık sağkalım oranı %78,6 olarak görüldü ve bu log rank analizine göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (log rank  $p=0,022$ ). (Şekil F)

Ortalama HSK süreleri  $NLO \leq 3,42$  olan grupta  $80,5 \pm 2,49$  ay (%95 CI: 75,680-85,440) iken,  $NLO > 3,42$  olan grupta  $72,1 \pm 3,77$  ay (%95 CI: 64,759-79,547) olarak görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (log rank  $p=0,347$ ) (Şekil G)

Ortalama HSK süreleri  $PLO \leq 214$  olan grupta  $80,2 \pm 2,37$  ay (%95 CI: 75,617-84,942) iken,  $PLO > 214$  olan grupta  $65,3 \pm 3,25$  ay (%95 CI: 58,972-71,725) olarak görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (log rank  $p=0,208$ ) (Şekil H)

## 5. TARTIŞMA

Tümör gelişiminin inflamasyon ile ilişkili olduğu, inflamasyonun özellikle tümör mikroçevresindeki nötrofillerden salgılanan sitokinler aracılığı ile tümör gelişiminde ve progresyonunda rol aldığı bilinmektedir (92). Geçmişte yapılan çalışmalar, trombosit aktivasyonunun kanser hücreleri için kemoatraktanlar olarak hareket edebileceğini, metastatik odakların oluşumunu indükleyebileceğini, tümör hücrelerinde epiteliden mezenkime geçişi destekleyebileceğini ve dolaşımdaki tümör hücrelerinin seviyesini artırabileceğini göstermiştir (93,94). Kanser hastalarında lökositoz ve trombositoz lenfopeninin eşlik ettiği bilinmekte olup bu durum da tümör hücrelerinin immün yanıtı kaçmasına ve sitotoksik T hücrelerinin otoimmün yanıtının neden olduğu hasarın önlenmesine yardımcı olmaktadır (95,96). Sonuç olarak, (nötrofilx trombosit)/lenfosit olarak hesaplanan Sİİ; tümör mikroçevresinde kanser gelişimini, ilerlemesini ve metastazını destekleyen değişiklikleri yansıttığı çalışmalarda gösterilmiştir (97).

İnflamasyon ile birlikte hastaların nutrisyonel durumlarının da morbidite ve mortalite üzerinde etkili olduğu ve serum albumin düzeyinin nutrisyonel belirteç olarak kullanıldığı bilinmektedir (98,99). Buradan yola çıkarak birçok sistemik inflamatuvar belirteçin (PLO, NLO, PNI, Sİİ) onkolojik ve hematolojik maligniteler üzerindeki prognostik önemi birçok çalışmada araştırıldığı gibi KRK'lı hastalar üzerinde de çalışmalar yapılmıştır fakat hangi belirteçin klinik olarak daha yararlı olduğuna dair fikir birliği bulunmamaktadır (100).

Biz bu çalışmamızda Sİİ ve PNI başta olmak üzere PLO ve NLO gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin evre II kolorektal kanserli hastalar üzerindeki prognostik önemini araştırdık.

Çalışmamızda Sİİ için cut-off değeri 1020, NLO için 3,42 ve PLO için 214 olarak belirlendi.  $Sİİ \leq 1020$  olan hastalar ile  $Sİİ > 1020$  olan hastaların ve  $NLO \leq 3,42$  olan hastalarla  $NLO > 3,42$  olan hastaların GSK süreleri ve HSK süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yüksek PLO oranına sahip olan hastaların düşük PLO oranlı hastalara kıyasla HSK süresinde anlamlı fark saptanmazken GSK süreleri düşük olan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulundu. Bununla beraber kolon kanserli hastalarda prognoz belirteci olan perinöral, vasküler ve lenfatik invazyon,

tanı esnasında obstruksiyon varlığı, adjuvan tedavi alma durumu, tümör evresi ve diferansiyasyonu ile Sİİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Literatüre bakıldığında Chen ve arkadaşlarının yaptığı 1994-2010 yılları arasında takip edilen kolorektal kanser tanılı 1383 hastalı çalışmada Sİİ için cut-off değeri 340, NLO için 2,7 ve PLO için 210 olarak belirlenmiş. Bizim çalışmamızdan farklı olarak TNM evresi, tümör diferansiyasyonu ve adjuvan tedavi alma durumu ile Sİİ, NLO ve PLO arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu 3 parametre ile yapılan Kaplan meier analizlerinde cut-off değerleri yüksek olanların GSK ve HSK sürelerinin düşük olanlara göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir. TNM evrelerine göre yapılan GSK ve HSK analizlerinde evre II KRK'li hastalarda da anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda tek değişkenli ve çok değişkenli cox analizlerinde yine bu parametrelerle birlikte yaş ve histolojik tipin GSK üzerine anlamlı etkisi saptanmıştır. İki çalışma arasındaki farklılıklar; bizim çalışmamızın daha kısa takip süresine sahip olmasından ve hasta sayısının daha az olmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca Chen ve arkadaşlarının çalışmasında tüm evrelerdeki hastalar dahil edilirken bizim çalışmamız görece iyi prognozlu olan evre II KRK'li hastalar üzerinde yapılmış olup nüks gelişimi ve mortalitenin az olması farklılıklar açısından anlamlı olabilir (83).

Çalışmalarda hastalar için birçok dahil edilme ve hariç edilme kriterleri belirlenmektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda adjuvan ya da neoadjuvan kemoterapi alma kriteri kullanılmamıştır. Yang ve arkadaşlarının yaptığı KRK tanılı 98 hasta içeren çalışmada farklı bir hasta popülasyonu kullanılmış ve neoadjuvan KT alan hastalarda Sİİ'nin prognostik önemi değerlendirilmiş. Sİİ için cut-off değeri 437,72 alınmış ve yapılan sağkalım analizlerinde düşük Sİİ değerine sahip olan hastaların GSK ve HSK süreleri anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise Sİİ ile GSK ve HSK arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılık çalışma popülasyonunun çoğunluğunu neoadjuvan tedavi ihtiyacı olan ileri evre ve metastatik kanser tanısı olan hastaların oluşturmasından kaynaklanmış olabilir (101).

Çalışmamızda  $PNİ \leq 40$  olan hastalarda GSK süresinin  $PNİ > 40$  olan hastalara göre daha kısa olduğunu ve aynı zamanda  $PNİ \leq 40$  olan hastalarda nüks gelişim sıklığının daha fazla olduğunu tespit ettik. Literatüre baktığımızda Park ve arkadaşlarının 2002 ve 2010 yılları arasında takip edilen evre IIA kolorektal kanser

tanılı 1035 hastanın dahil edildiği çalışmada inflamatuvar belirteçlerin prognostik etkisi araştırılmış. PNİ için cut-off değeri 45, NLO için 2,4 ve PLO için 150,8 alınmıştır. Seçilen değerlerin aynı evredeki hastalar üzerinde çalışma yapılmasına rağmen farklı olduğu; ayrıca sensitivite ve spesifite değerlerinin bizim çalışmamıza oranla daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun hasta sayıları arasındaki fark ve laboratuarda kullanılan standardize edilmiş yöntemlerin farklılığından kaynaklanmış olabilir. Park ve arkadaşlarının çalışmasında PNİ ile hastaların ortalama yaşı, histolojik grade ve adjuvan tedavi alma durumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda PNİ ile bu kriterler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca Park ve arkadaşlarının çalışmasında sağkalım analizleri 5 yıllık sağkalım ve HSK'ya göre değerlendirilmiştir. PNİ oranı yüksek, NLO oranı düşük olan hastalarının prognozunun daha iyi olduğu saptanırken PLO'ya göre 5 yıllık sağkalım analizlerinde anlamlı sonuç elde edilememiştir. Oysa ki bizim çalışmamızda PLO oranı düşük olan hastaların GSK yüzdeleri daha yüksek saptanmıştır. Yine tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde perinöral invazyon, venöz invazyon ve adjuvan tedavi alma durumu ile 5 yıllık sağkalım ve HSK arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise bu prognostik faktörlerle GSK ve HSK arasında bir ilişki saptanmamıştır. Aynı evredeki hastalar üzerinde yapılan bu iki çalışmada PNİ ile ilgili analiz sonuçlarının benzer olduğu ve çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (100).

Peng ve arkadaşlarının evre III kolon kanserli 274 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada PNİ için cut-off değeri 49,22; NLO için 2,05 ve PLO için 142,99 olarak alınmıştır. Tek değişkenli cox analizi ve kaplan meier analizinde  $PNİ \leq 49,22$  olan hastaların 3 yıllık sağkalım ve HSK açısından daha düşük yüzdeye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bizim çalışmamıza benzer olarak düşük PNİ oranına sahip olan grupta nüks gelişim sıklığı yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların TNM evreleri farklı olmasına rağmen uzak metastazı olmayan ve hasta sayısı yakın olan bu iki grup arasında PNİ bakımından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum evre II ve III olan hastaların daha spesifik bir popülasyonu içermesinden ve beklenen sağkalım sürelerinin daha uzun olmasından kaynaklanmış olabilir. Peng ve arkadaşlarının NLO ve PLO cut-off değerlerine göre yapılan değerlendirme sonucunda 3 yıllık sağkalım ve HSK sürelerine anlamlı etkisi

saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda yapılan analizler sonucunda NLO'nun GSK ve HSK üzerine anlamlı etkisi saptanmamışken; PLO düşük olan hastaların GSK yüzdeleri daha yüksek saptanmış ancak HSK üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir (102).

Literatürdeki çalışmaların çoğunda inflamatuvar indekslerin cut-off değerlerini belirlemek için ROC analizi kullanılmıştır. Bu çalışmalardan farklı olarak Julissa ve arkadaşlarının çalışmasında PNİ cut-off değerini belirlemek için ROC analizi kullanılmamış ve hastalar PNİ değerine göre 4 farklı gruba bölünerek GSK ve HSK açısından birbirleri ile karşılaştırılmış. PNİ grupları  $>47,1$ ;  $47-43,5$ ;  $43,4-34,2$  ve  $<34,2$  olarak belirlenmiş. Yapılan analizlerde GSK yerine 5 yıllık sağkalım bakılmış ve daha düşük PNİ değerlerine sahip olan hastaların sağkalım yüzdelerinin düşük olduğu görülmüştür. PNİ'ye göre hasta gruplandırmasında farklı bir yöntem kullanılmasına rağmen literatüre ve bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir (103).

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları olmakla birlikte birçok analizde literatür ile uyumlu sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması, hasta sayımızın az olması ve takip süresinin kısa olması temel kısıtlılığımızı oluşturmaktadır.

## 6. SONUÇ

Kanser hastalarında progresyonu belirlemede birçok parametre kullanılmaktadır. Bunların çoğu maliyetli ve uzun uğraş gerektiren çalışmalar sonucunda saptanmaktadır. Sİİ ve PNİ ise hasta takiplerinde rutin istenen tam kan sayımı ve albumin gibi parametreler ile hesaplanmakta olup ekstra bir maliyete sebep olmamaktadır. Bunlara benzer parametrelerin progresyon belirlemede kullanılması hekimler ve hastalar için büyük yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Retrospektif yapılan bu çalışmamız PNİ ile uzun dönem GSK ve HSK süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamıştır. Sİİ ile GSK ve HSK arasında anlamlı bir ilişki saptanmasında kısıtlı kalmıştır. Literatüre baktığımızda Sİİ ve PNİ ile ilgili standardize edilmiş bir cut-off değeri belirlenmiş olması nedeniyle farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Bu nedenle daha uzun takip süreli ve hasta popülasyonu fazla olan uzun dönem çalışmalarına ihtiyaç olduğu açıkça görülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Today C. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages 2020, Januray 02
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015. In: T.C. Sağlık Bakanlığı, editor. Ankara,: Sağlık Bakanlığı; 2018,.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69(1):7-34.
4. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. CA: a cancer journal for clinicians. 2009;59(6):366-78.
5. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. Mayo Clin Proc. 2014;89(2):216-24.
6. KARIMI ZA, Saadat A, JALALIAN HR, ESMAEILI M. Epidemiology and survival analysis of colorectal cancer and its related factors. 2011.
7. Lang K, Korn JR, Lee DW, Lines LM, Earle CC, et al. with improved survival among older colorectal cancer patients in the US: a population- based analysis. BMC cancer. 2009;9(1):227.
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(2):74-108.
9. Society AC. Survival Rates for Colorectal Cancer 2020, Januray 02
10. De Divitiis C, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Iaffaioli RV, et al. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: between hope and reality. World journal of gastroenterology. 2014;20(41):15049-59.
11. Zlobec, I., & Lugli, A. (2008). Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. Postgraduate Medical Journal, 84(994), 403–411.
12. Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries
13. Kurumu, TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı. "Türkiye Kanseri İstatistikleri 2016." Erişim 29 (2016): 2016.
14. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med. 1990; 113:373.
15. Edwards, B. K., Ward, E., Kohler, B. A., Ehemann, C., Zuber, A. G., et al. (2010). 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: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 116(3), 544-573.
16. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. Annu Rev Med 1995; 46:371.

- 17.BAKANLIĞI, TC Sağlık. Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Daire Başkanlığı. Kalın Bağırsak Kanseri (Kolorektal Kanser).
- 18.American Cancer Society Colorectal Cancer Facts & Figures Special Edition 2005. Oklahoma City, OK: American Cancer Society; 2005; 26: 2009.
- 19.Jackson-Thompson J, Ahmed F, German R R, Lai S M, Friedman C. Descriptive epidemiology of colorectal cancer in the United States, 1998-2001. *Cancer*. 2006;107(5): 1103–11.
- 20.Ponz de Leon M, Benatti P, Pezzi A, Roncucci L, Di Gregorio C, et al. Hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome). The Experience of the Study Group on Colorectal Tumors of the University of Modena and Reggio Emilia and of the University Hospital of Modena. University of Modena and Reggio Emilia; 2007.
- 21.World Cancer Research Fund, and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Vol. 1. Amer Inst for Cancer Research, 2007.
- 22.Kuzu, I., and Kuzu MA. "Kolorektal Kanser Patolojisi Histopatolojik Rapor, Evreleme ve Prognostik Faktörler, Kolon ve Rektum Kanseri." *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği* (2010): 117-144.
- 23.Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Malignancies in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2013;48: 1405–13.
- 24.Janout V, Kollárová H. Epidemiology of colorectal cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacku Olomouc Czech Repub*. 2001;145:5-10.
- 25.Choi PM, Nugent FW, Schoetz Jr DJ, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;105:418–24.
- 26.Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *The New England journal of medicine*. 1992;326(10):658-62.
- 27.Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, et al. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*. 2014;120(1):35-42.
- 28.Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2012;156(10):703-9.
- 29.Zisman AL, Nickolov A, Brand RE, Gorchow A, Roy HK. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco: implications for screening. *Arch Intern Med*. 2006 Mar 27; 166(6):629-34.
- 30.Botteri, E, Iodice, S, Raimondi, S.( 2008), Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*; 134:388.
- 31.Pöschl G, Seitz H K. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*. 2004;39(3):155–65

- 32.Smyrk TC, Lynch HT, Watson PA, et al. Histologic features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. In: Utsunomiya J, HT Lynch, eds. Hereditary colorectal cancer. Tokyo. Springer-Verlag 1990;357-62.Macrae, Finlay A., and Johanna Bendell. "Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer." (2016).
- 33.Lin, Jennifer S., et al. "Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force." *Jama* 315.23 (2016): 2576-2594.
- 34.Yang, Daniel X., et al. "Estimating the magnitude of colorectal cancers prevented during the era of screening: 1976 to 2009." *Cancer* 120.18 (2014): 2893-2901.
- 35.Karsa, L. von, et al. "Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening." *Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening.* (2008).
- 36.Kronborg O, Regula J. Population screening for colorectal cancer: Advantages and drawbacks. *Dig Dis* 2007;25:270-3.
- 37.Tarama, Şen O. *Kolorektal Kanserlerde. "Uzmanlık tezi."* Ankara: Ankara Üniversitesi (2008)
- 38.Levin, Bernard, et al. "Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology." *CA: a cancer journal for clinicians* 58.3 (2008): 130-160.
- 39.Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1992;326(10):653–657.
- 40.Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:230.
- 41.BAKANLIĞI, TC Sağlık. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı Değerlendirme Raporları.
- 42.Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2006;355(18):1863–1872.
- 43.Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet.* 2005;365(9456):305–311.
- 44.Rex, Douglas K., et al. "American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008." *American Journal of Gastroenterology* 104.3 (2009): 739-750.
- 45.Lieberman, David A., et al. "Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer." *New England Journal of Medicine* 343.3 (2000): 162-168.
- 46.Stracci F, Zorzi M, Grazzini G. Colorectal cancer screening: tests, strategies, and perspectives. *Front Public Health.* 2014;2:210.

47. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1207–1217.
48. De Haan, Margriet C., Perry J. Pickhardt, and Jaap Stoker. "CT colonography: accuracy, acceptance, safety and position in organised population screening." *Gut* 64.2 (2015): 342-350.
49. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Navas MM. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:264.
50. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C. Kolon ve Rektum Kanseri. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği*. 2010.
51. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* (London, England). 1995;345(8955):939-44.
52. Chu E. An update on the current and emerging targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2012;11(1):1-13.
53. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:57-65.
54. Alabaz Ö. Kolon Kanseri Tedavi Sonuçları. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.457-63
55. Kuşakçıoğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27.
56. Mills SE. Intestinal Neoplasms. İn: Cooper HS (Ed.). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.1543-601.
57. Güler N. Tümör Belirleyicileri. İskender Sayek (Editör). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.s.581-90.
58. Türkçapar N, Özden A. Tümör Markırları ve Klinik Önemi. *Güncel Gastroenteroloji* 2005;9(4):271-81.
59. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003;16(4):376-88.
60. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, et al. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2000;20(6):5195-8.
61. Aykan NF, Kolorektal Kanser. Topuz E, Karadeniz AN, Aydın A (Editörler). *Klinik Onkoloji*. İstanbul: Sonuç Tic. Ltd. Şti.; 2000.s.90-5.
62. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş ). *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:505-514.
63. Osmanoğlu H, Sözbilen M. Tıkaçıcı Kolon Kanseri Yaklaşım. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.465-72.

64. Menteş B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:36-8.
65. Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.413-20.
66. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-94.
67. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. İn: Govindan R, Arquette M (Eds.). The Washington Manual of Oncology. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.
68. Küpelioğlu AA. Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:25-7.
69. Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). Principles of Surgery. New York: Mc Graw Hill Co; 1999.p.1265-382.
70. Malassagne B, Valleur P, Serra J. Relationship of apikal lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. Dis Colon Rectum 1993;36:645-53.
71. Aydın A, Topuz E, Özmen V, Şakar B, Dinçer M. Gastrointestinal Sistem Tümörleri. Aydın A, Topuz E (Editörler). Onkoloji El Kitabı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2006.s.199-267.
72. Sarioğlu S, Sökmen S, Terzi C, Özer E, Füzün M, et al. Relationship of angiogenesis and p53 protein expression in colorectal carcinomas. Colorectal dis 2001;3:38-41.
73. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. Nature. 2008;454
74. Hong X, Cui B, Wang M, et al. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. Tohoku J Exp Med. 2015;236
75. He WZ, Yin CX, Guo GF, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. Med Oncol. 2013;30(1):439
76. Sun J CX, Gao P. Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Be Used to Determine Gastric Cancer Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis. Disease Markers. 2016;2016:1-10.
77. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2013;14(6):e218–e228.
78. Huang L LS, Lei Y. Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer patients after curative resection. Oncotarget. 2016;7:44185-93.
79. Yang L, He WZ, Kong PF, et al. Clinical baseline and prognostic difference of platelet lymphocyte ratio (PLO) in right-sided and left-sided colon cancers. BMC Cancer. 2017;17(1):873.

80. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, et al. The preoperative platelet to lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with stage II colorectal cancer. *Int J Color Dis.* 2015;30
81. Qian-Kun Xie, Ping Chen, Wan-Ming Hu, Peng Sun, Wen-Zhuo He, et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor
82. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23 (34):6261–6272
83. Chen L, Yan Y, L. Z. Systemic immune–inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Management and Research.* 2017;9:849-67.
84. Dewys, W.D., et al., Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The American journal of medicine,* 1980. 69(4): p. 491-497.
85. Doerr, T.D., et al., Effects of zinc and nutritional status on clinical outcomes in head and neck cancer. *Nutrition,* 1998. 14(6): p. 489-495.
86. Schiesser, M., et al., The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Surgery,* 2009. 145(5): p. 519-526 .
87. Smale, B.F., et al., The efficacy of nutritional assessment and support in cancer surgery. *Cancer,* 1981. 47(10): p. 2375-2381.
88. Buzby, G.P., et al., Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *The American Journal of Surgery,* 1980. 139(1): p. 160-167.
89. Nozoe, T., et al., The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma. *Surgery today,* 2012. 42(6): p. 532-535.
90. Mohri, Y., et al., Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World journal of surgery,* 2013. 37(11): p. 2688-2692.
91. Chechlińska M, Kowalewska M, Nowak R: Systemic inflammation as a confounding factor in cancer biomarker discovery and validation. *Nat Rev Cancer* 2010;10:2–3.
92. Moses K, Brandau S. Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. *Semin Immunol.* 2016;28:187–196.
93. Felix K, Gaida MM. Neutrophil-Derived Proteases in the Microenvironment of Pancreatic Cancer -Active Players in Tumor Progression. *Int J Biol Sci.* 2016;12:302–313.
94. Orellana R, Kato S, Erices R, Bravo ML, Gonzalez P, et al. Platelets enhance tissue factor protein and metastasis initiating cell markers, and act as chemoattractants increasing the migration of ovarian cancer cells. *BMC Cancer.* 2015;15:290.
95. Coupland LA, Parish CR. Platelets, selectins, and the control of tumor metastasis. *Semin Oncol.* 2014;41:422–434.

96. Quigley DA, Kristensen V. Predicting prognosis and therapeutic response from interactions between lymphocytes and tumor cells. *Mol Oncol.* 2015;9:2054–2062
97. Seebacher V, Grimm C, Reinthaller A, Heinze G, Tempfer C, et al. The value of serum albumin as a novel independent marker for prognosis in patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(1):101–106. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.0
98. Konigsbrugge O, Posch F, Riedl J, Reitter EM, Zielinski C, et al. Association between decreased serum albumin with risk of venous thromboembolism and mortality in cancer patients. *Oncologist.* 2016;21(2):252-257
99. Byung Kwan Park, Ji Won Park, Eon Chul Han, Seung-Bum Ryoo, Sae-Won Han, et al. Systemic inflammatory markers as prognostic factors in stage IIA colorectal cancer
100. Jing Yang, Hui Xu, Xinli Guo, Jing Zhang, Xiaoyang Ye, et al. Pretreatment Inflammatory Indexes as Prognostic Predictors for Survival in Colorectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy
101. Jianhong Peng, Rongxin Zhang, Yixin Zhao, Xiaojun Wu, Gong Chen, et al. Prognostic value of preoperative prognostic nutritional index and its associations with systemic inflammatory response markers in patients with stage III colon cancer
102. Julissa Luvián-Morales, Sagrario González-Trejo, José F. Carrillo, Roberto Herrera-Goepfert, et al. Association of the prognostic nutritional index and overall survival in patients with colorectal cancer: A STROBE compliant retrospective cohort study