



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Meryem Günay GÜRLEYİK

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLERDE
PAN-IMMUNE INFLAMATION VALUE(PIV)
DEĞERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mehmet Ali BÜYÜKERİK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLERDE
PAN-IMMUNE INFLAMATION VALUE(PIV)
DEĞERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mehmet Ali BÜYÜKERİK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cebail AKYÜZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitim sürecinde ve tez çalışmamın her aşamasında sahip olduğu bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan, yol gösteren, tüm süreçlerde yardımını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Cebrail AKYÜZ'e,

Cerrahi eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım, desteklerini her daim gördüğüm değerli hocalarım Op. Dr. Mehmet TALU ve Prof. Dr. Meryem Günay GÜRLEYİK'e,

Uzmanlık eğitimim döneminde tecrübesini ve bilgisini esirgemeyerek gelişmeye katkıları olan tüm değerli hocalarım, uzman abi ve ablalarım olan Prof. Dr. Erkan ÖZKAN'a, Doç. Dr. Ali SÜRMELİOĞLU'na, Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Zehra ÜNAL ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Oğuzhan SUNAMAK'a, Doç. Dr. Münire KAYAHAN'a, Doç. Dr. Evren BESLER'e, Op. Dr. Metin TİLKİ'ye, Op. Dr. Ferdi CAMBAZTEPE'ye, Op. Dr. Doğan ERDOĞAN'a, Op. Dr. Süleyman TOKER'e, Op. Dr. Gülten ÇİÇEK OKUYAN'a, Op. Dr. Ayşegül AKTAŞ'a, Op. Dr. Damla BEYAZADAM'a,

Ayrıca asistanlık eğitimimde bir dönem birlikte çalıştığım Prof. Dr. Ali AKTEKİN'e, Prof. Dr. Mehmet Ali UZUN'a, Prof. Dr. V. Melih KARA'ya, Prof. Dr. Aysun ŞİMŞEK'e, Doç. Dr. Emre GÜNAY'a, Doç. Dr. Sevcan ALKAN KAYAOĞLU'ya, Doç. Dr. Özlem Zeliha SERT'e, Op. Dr. İsmail Ege SUBAŞI'ya,

Zorlu asistanlık sürecinde benimle aynı yolda yürüyen ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, ağabeylerime ve ablalarım,

Kliniklerde beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personellere,

Yaşantım boyunca sevgi ve güvenleri ile her daim yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emek harcayan çok değerli aileme, sevgili eşim Begüm'e, canım kızım Defne'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Ali BÜYÜKERİK
İstanbul - 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KOLOREKTAL KANSERLER	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Etiyopatogenezi	4
2.1.3 Koruyucu Faktörler	5
2.1.4 Kolorektal Karsinom Prekürsor Lezyonları	9
2.1.5 Kolorektal Kanser	12
2.1.6 Evreleme	13
2.1.7 Kolorektal Kanserde Genetik	14
2.1.8 Kolorektal Kanserde Klinik	15
2.1.9 Tanı ve Tarama Yöntemi	16
2.1.10 Tedavi	17
2.2. KANSER METASTAZININ PATOGENEZİ	19
2.3. INFLAMASYON	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1 Materyal ve Metod	23
3.2 İstatistik Yöntemi	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42
8.ÖZGEÇMİŞ	48

KISALTMALAR

AJCC/CAP Pathologists	: American Joint Committee on Cancer/College of American
ACRG	: Asian Cancer Research Group
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAPOX	: Oksaliplatin, kapesitabin
CA19-9	: Karbonhidrat Antijeni 19-9
CEA	: Karsinoembriyogenik antijen
cTNM	: Klinik tümör, nod ve metastaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECF	: Epirubisin, sisplatin, 5-florourasil
ECX	: Epirubisin, sisplatin, kapesitabin
EGJ	: Özofagogastrik bileşke
EMR	: Endoskopik mukozal rezeksiyon
ESD	: Endoskopik submukozal diseksiyon
ESMO	: European Society for Medical Oncology
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
FAP	: Familyal adenomatöz poliposis
FLOT	: Florourasil, lökovorin, oksaliplatin, dosetaksel
FOLFOX	: Lökovorin, 5-fluorourasil, Oksaliplatin
H. pilori	: Helikobakter pilori
HDGC	: Herediter diffüz mide kanseri
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktörü
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LMR	: Lenfosit-Monosit oranı
LNR	: Lenf nodu oranı

LVI	: Lenfovasküler invazyon
MAGIC Chemotherapy	: Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional
MSI	: Mikrosatellit instabilite
MSS	: Mikrosatellit stabilite
NAK	: Neoadjuvan kemoterapi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NLR	: Nötrofil-Lenfosit oranı
PD-L1	: Programlı hücre ölümü proteini ve ligandı
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi
PLR	:Platelet-Lenfosit oranı
pTNM	: Patolojik tümör, nod ve metastaz
PNİ	: Perinöral invazyon
RNA	: Ribonükleik asit
TCGA	: Kanser Genom Atlası
TRG	: Tumor Regression Grade
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği'nin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ypTNM	: NAK sonrası patolojik tümör, nod ve metastaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İGE sıralamasında Kolorektal Kanseri İnsidansı ve Mortalitesi	3
Tablo 2: Kolorektal kanser risk faktörleri.....	4
Tablo 3: Kolorektal kanser koruyucu faktörleri	5
Tablo 4: Kolorektal Kanseri TNM sınıflaması	9
Tablo 5: Demografik ve Klinikopatolojik Verilerin Dağılımı	16
Tablo 6: TNM evreleri ve prognoz- exitus durumu özellikleri	17
Tablo 7: Exitus olan ve olmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırma	18
Tablo 8: Exitus olan ve olmayan hasta grupları arasında PIV değeri ve ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırması	19
Tablo 9: Exitus olan ve olmayan hasta grupları arasında TNM ve progresyon karşılaştırması	20
Tablo 10: Tek ve Çok Değişkenli Model Mortalite Üzerine Karşılaştırılması	22
Tablo 11: PIV Değerinin Eğri Altında Kalan Alan Tablosu ve Cutoff Değeri	22
Tablo 12: Progresyon olan grup genel özellikleri, PIV indeksi	20
Tablo 13: Progresyon olan grup klinikopatolojik özellikleri	24
Tablo 14: Tek ve Çok Değişkenli Modelin Genel Sağkalım Açısından Karşılaştırması.....	25
Tablo 15: Tek ve Çok Değişkenli Modelin Hastalısız Sağkalım Açısından Karşılaştırması	27
Tablo 16: PIV değeri ve Ortalama Sağkalım Süresi	28
Tablo 17: PIV değeri ve Ortalama Hastalısız Sağkalım Süresi.....	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Yaşa Göre Kolorektal Kanser İnsidansı ve Mortalitesi	2
Şekil 2: İGE sıralamasında Kolorektal Kanser İnsidansı ve Mortalitesi ..	3
Şekil 3: Kolorektal Kanserlerde Gen Mutasyonları	10
Şekil 4: Kolorektal Kanser CMS alt grupları	11
Şekil 5: Kanser Patogenezi.....	13
Şekil 6: PIV ve Exitus Grafiği	20
Şekil 7: Exitus Olan ve Olmayan Hastalarda TNM dağılım Şeması	21
Şekil 8: PIV Eğri Altında Kalan Alan Grafiği	23
Şekil 9: PIV değeri ve Ortalama Genel Sağkalım Süresi	28
Şekil 10: PIV değeri ve Ortalama Hastalıksız Sağkalım Süresi.....	29

ÖZET

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLERDE PAN-IMMUNE INFLAMATION VALUE(PIV) DEĞERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Kolorektal kanser (KRK), dünyada en sık görülen malign tümörlerden biridir ve sıklıkla uzak metastazlar ile ilişkilidir. KRK'nin patogenezi, genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin karmaşık etkileşimlerini içerir. Bu hastalıkta tümör mikroçevresi ve sistemik inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Panimmün İnflamasyon Değeri (PIV), birden fazla immün hücre alt grubunun (nötrofiller, monositler, trombositler ve lenfositler) birleşimini kullanarak sistemik inflamasyonu yansıtmayı amaçlayan bir biyobelirteçtir. PIV, çeşitli kanser türlerinde prognostik bilgi sağlama potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, uzak metastaz saptanan KRK hastalarında PIV'in prognostik değerini değerlendirmek, yaş, primer tümör yerleşimi, tümörün TNM evresi ve neoadjuvan kemoterapinin genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) üzerindeki etkilerini incelemektir. PIV'in prognostik değeri, hastalık sürecindeki rolü ve klinik yönetimdeki potansiyel faydaları üzerine bilgiler sunmak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 265 uzak metastazlı KRK hastası incelenmiştir. PIV değerleri hesaplanmış ve genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkileri analiz edilmiştir. PIV cutoff değeri belirlenmiş ve bu değere göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. Ayrıca, yaş, tümör yerleşimi, TNM evresi ve neoadjuvan kemoterapinin sağkalım sonuçlarına olan etkisi incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmada uzak metastaz saptanan 265 KRK hastasının PIV değerleri analiz edilmiştir. PIV cutoff değeri 623 olarak belirlenmiştir. PIV > 623 olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 15 ay olarak hesaplanırken, PIV < 623 olan hastalarda bu süre 40 ay olarak bulunmuştur ($p < 0.005$). Genel ortalama sağkalım süresi 24 ay olarak belirlenmiştir.

Hastalıksız sağkalım değerlendirmesinde, takipte olan 88 hastanın ortalama PIV değeri 423 olarak hesaplanmıştır. Bu grupta, PIV değeri 423'ün üzerinde olan hastaların hastalıksız sağkalım süreleri ile PIV değeri 423'ün altında olan hastaların

hastaliksız sağkalım süreleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Ancak, PIV değerinin 423'ün üzerinde veya altında olması genel sağkalım üzerinde anlamlı bir fark yaratmamıştır.

Ek olarak, yaşı, PIV değeri, rektum tümör yerleşimi ve neoadjuvan kemoterapi gibi faktörlerin sağkalım süreleri üzerindeki etkileri detaylandırılmıştır. Özellikle, yaşı ve PIV değerinin genel sağkalım üzerinde bağımsız bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Neoadjuvan kemoterapi almanın da sağkalım süreleri üzerinde önemli bir etkisi gözlenmiştir. PIV değeri > 623 olan hastalar, genellikle daha ileri evredeki ve daha kötü prognozlu hastalardır. Bu hastaların sağkalım süreleri daha kısa bulunmuştur.

Sonuç: PIV, uzak metastazlı KRK hastalarında önemli bir prognostik biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Çalışmanın bulguları, yüksek PIV değerlerinin daha kısa genel sağkalım süreleri ile ilişkili olduğunu ve PIV cutoff değerinin prognostik değerini vurgulamaktadır. PIV > 623 olan hastalarda sağkalım süresi belirgin şekilde kısılırken, PIV < 623 olan hastalarda sağkalım süresi daha uzundur. Hastalığın progresyonunu ve tedaviye yanıtı öngörmede PIV'in potansiyel rolü, klinik pratiğe entegrasyonunu desteklemektedir. Ayrıca, neoadjuvan kemoterapi ve yaşı gibi faktörlerin de sağkalım üzerindeki etkileri, KRK'nin tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesine katkıda bulunabilir. Çalışmamız, PIV'in prognostik değerini doğrulamanın yanı sıra, gelecekteki araştırmalar için bir temel oluşturmaktadır. PIV'in, KRK hastalarının yönetiminde daha geniş bir rol oynayabileceğini ve bu biyobelirteçle ilgili daha fazla araştırmanın gerekli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Neoadjuvan kemoterapi, PIV değeri, Metastatik Kanser

ABSTRACT

OBJECTIVE: Colorectal cancer (CRC) is a major health concern with complex pathogenesis involving systemic inflammation and immune responses. Panimmune inflammation value (PIV) is a composite biomarker that reflects the systemic inflammatory status by integrating various immune cell subtypes. This study aimed to evaluate the impact of PIV on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) and to determine its prognostic value compared to other clinical factors.

METHODS: A retrospective analysis was conducted on 265 patients diagnosed with metastatic CRC. The study assessed the association of age, primary tumor location, TNM stage, receipt of neoadjuvant chemotherapy (NACT), and PIV with OS and PFS. PIV was calculated, and a cutoff value of 623 was determined. The correlation between PIV levels and survival outcomes was analyzed using statistical methods to identify significant associations.

RESULTS: The analysis revealed that patients with PIV values greater than 623 had a significantly shorter overall survival (OS) of 15 months compared to those with PIV values less than 623, who had an OS of 40 months ($p < 0.005$). The general average OS across all patients was 24 months. For PFS, among the 88 patients currently under follow-up, an average PIV value of 423 was found. No significant difference in PFS was observed between groups with PIV values above or below 423. However, age, PIV value, rectal tumor location, and neoadjuvant chemotherapy were found to significantly influence OS. Higher PIV values (> 623) were associated with more advanced disease stages and worse prognoses.

CONCLUSION: PIV emerges as a significant prognostic biomarker for patients with metastatic colorectal cancer. The study's findings underscore the clinical relevance of PIV in predicting survival outcomes, with higher PIV values correlating with poorer overall survival. The results also highlight the potential of integrating PIV into clinical practice for stratifying patients and tailoring treatment strategies.

Additionally, factors such as age and neoadjuvant chemotherapy have notable effects on survival, providing insights for personalized treatment approaches. This study supports the use of PIV in assessing prognosis and underscores the need for further research to validate and refine its role in clinical settings.

Keywords: Colorectal cancer, Neoadjuvant chemotherapy, PIV index, Metastatic Cancer



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanser dünyada en sık görülen malignitelerden biridir ve yeni teşhis edilen kanserlerin ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturur (1). Kolorektal malignitelerde cerrahi bazlı multimodüler tedavideki önemli gelişmelere rağmen çoğu hastanın, özellikle de ileri evre hastaların prognozu hala yetersizdir (2-4). Bu nedenle, klinikteki hastalar için tedavi planlarını formüle etmeyi amaçlayan, kolorektal kanserlerde postoperatif nüks ve sağkalımı tahmin etmek için yararlı bir prognostik indeks geliştirmek önemlidir.

Kansere bağlı inflamasyon, maligniteli hastaların çoğunda yaygındır ve bu, tümörün ilerlemesini teşvik edebilir ve tedavi yanıtını baskılayabilir (5, 6). Artan kanıtlar kansere bağlı inflamasyonun kanser hastalarının postoperatif iyileşmesi ve prognozunda önemli rol oynadığını bildirmektedir (7, 8). Bu nedenle inflamasyona dayalı biyobelirteçlerin cerrahi ve uzun vadeli sonuçların değerli belirleyicileri olması beklenmektedir. Örneğin, sistemik inflamasyonun en yaygın göstergeleri olan nötrofil (9), trombosit (10) ve monosit (11), çeşitli malignite türlerinde artan postoperatif komplikasyonlar, hastanede kalış süresinin uzaması ve kötü sağkalım sonuçları için güçlü göstergeler olarak rapor edilmiştir. . Aksine, CD8+ T hücreleri ve hafıza T hücreleri gibi tümöre sızan lenfosit alt grupları, çeşitli tümörlerde daha iyi prognoz ile ilişkilidir (12, 13).

Son yıllarda, periferik nötrofil, trombosit, monosit ve lenfosit (nötrofil x trombosit x monosit/lenfosit) birleştiren yeni bir biyobelirteç olan pan-immün inflamasyon değerinin (PIV), kanserlerde uzun vadeli sonuçların umut verici bir öngörücüsü olduğu rapor edilmiştir. Bu belirtecin maligniteli hastaların inflamatuvar ve immün durumunu tam olarak yansıtabildiği düşünülmektedir (14-17). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, tedavi öncesi yüksek PIV'nin kanser hastalarında kötü prognoza işaret ettiğini göstermiştir (18). Bu çalışmada, kolorektal kanserli hastalardan, uzak organ metastazı olanlarda, PIV değerindeki artış istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

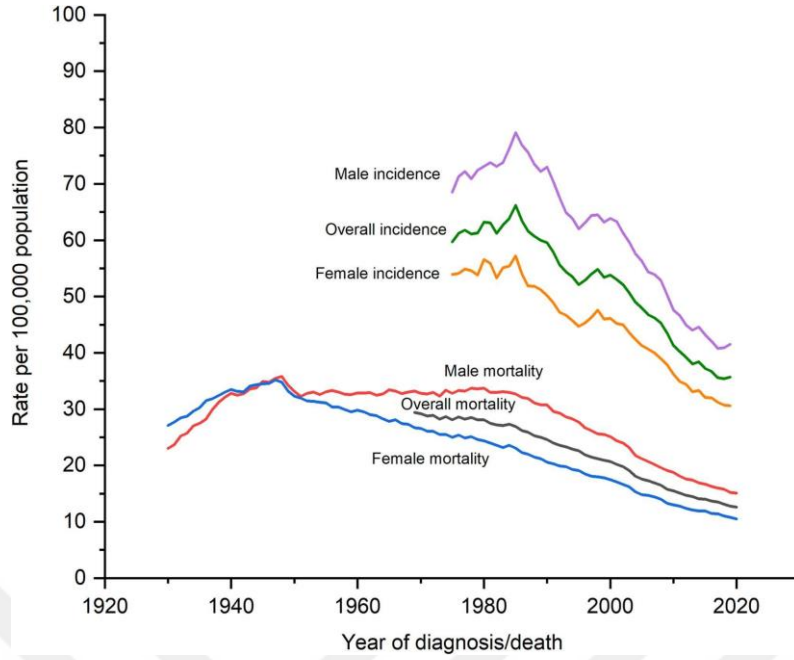
2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSERLER

2.1.1. Epidemiyoloji

Kanser türleri arasında kolorektal kanserler en sık görülen üçüncü kanserdir. Ölüm sebebi açısından değerlendirildiğinde ise ikinci sırada yer almaktadır.(19) Ülkemizde, kolorektal kanser tüm kanser türlerinin %7,6'sını oluşturmaktadır. Kansere bağlı ölümlerde ise kolorektal kanserler mortalitenin %7,4'inden sorumludurlar. Türkiye'de kadınlarda en sık kanser sebepleri meme ve tiroid kanseridir. Bu kanserleri kolorektal kanserler takip eder. Erkeklerde ise en sık görülen kanserler akciğer ve prostat kanserleridir. Bu kanserleri kolorektal kanserler izlemektedir. Ülkemizde kanser ölümleri baz alındığında erkeklerde ve kadınlarda kolorektal kansere bağlı ölümler üçüncü sıradadır (20).

Yaşa göre standardize edilmiş yıllık kolorektal kanser görülme oranı %46 azalarak 1985'te zirve yaptığı 100.000 kişide 66,2'den 2019'da 100.000 kişi başına 35,7'ye düşmüştür. Düşüş erkeklerde ve kadınlarda çok benzerdir (Şekil 1) ve sigara içmenin azalması ve non steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımının artması ve 50 yaş ve üzeri bireylerde KKK taramasının yapılması gibi nedenlere bağlanmaktadır.(21)



Şekil 1. Yaşa Göre Kolorektal Kanser İnsidansı ve Mortalitesi

Tablo 1, genel olarak ve İGE kategorisine göre 2018 yılında ve 2040 yılına kadar tahmin edilen KRK insidansı ve mortalitesinin tahmini küresel yükünü göstermektedir. Genel olarak, 2040 yılına kadar tahmini yeni vaka sayısında %71 artış (1,80 milyondan 3,08 milyona) ve ölüm sayısında %81 artış (0,86 milyondan 1,56 milyona) öngörülmektedir.

Farklı İGE kategorileri arasındaki farklı nüfus artış seviyeleri nedeniyle, İGE'nin düşük olduğu ülkelerde yeni vaka ve ölüm sayılarının daha hızlı artacağı öngörülmektedir.. Her ne kadar İGE'si çok yüksek olan ülkelerde yeni vaka sayısı en yüksek seviyede kalacak olsa da, 2040 yılına kadar İGE'si düşük olan ülkelerde ölüm sayısı en yüksek olacaktır.

2015 level of HDIa	Popu lation (million s)b	Number of cases (millions)c			Number of deaths (millions)c		
		2015	2018	2040 d	Incre ase (%)	2018	2040 d
Very high	1388	0.88	1.20	36	0.38	0.56	47
High	2459	0.73	1.27	74	0.36	0.70	94
Medi um	2759	0.17	0.30	76	0.11	0.20	81
Low	1022	0.03	0.07	119	0.02	0.05	121
Worl d	7628	1.80	3.08	71	0.86	1.56	81

Tablo 1. İGE sıralamasında Kolorektal Kansere İnsidansı ve Mortalitesi

2.1.2. Etiyopatogenez

Yaş: Kolorektal kanserler için yaş önemli bir risk faktörüdür. 40 yaş ve üzeri kişilerde kanser gelişimi için ek bir risk faktörü olmasa dahi insidansı artar (22). Bu nedenle son yapılan çalışmalarda 40 yaş ve üzeri kişilere ek şikayeti olmasa dahi kolonoskopi önerilmektedir. Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser saptanan bireyler ise etikelenen akrabanın tanı yaşından 10 yaş önce taramaya başlanmalı ve bu bireylere 5 yılda bir kolonoskopi tekrarlanmalıdır (23).

Risk Faktörü	Katerogiler	Relatif Risk
--------------	-------------	--------------

İşlenmiş Et Tüketimi	50 g/gün	1.16 (1.08–1.26) (29)
Alkol Alımı	10g/day etanol	1.07 (1.05–1.08) (29)
Vücut Ağırlığı	BMI’de her 5 kg/m ² artışta	Kolorektum: 1.05 (1.03–1.07) kolon: 1.07 (1.05–1.09) Rektum: 1.02 (1.01–1.04) (29)
Abdominal Yağlılık	Her 10 cm bel çevresi ölçüsü artışında	1.02 (1.01–1.03) (29)
Sigara Tüketimi	Hiç içmemiş Aktif İçici Eski İçici	1.00 1.15 (1.00–1.32) 1.20 (1.04–1.38) (430)
Erişkin Boy Uzunluğu	her 5 cm artışta	1.05 (1.02–1.07) (29)
Cinsiyet	Kadın Erkek	1.00 1.47 (31)

Yaş	45-49 yaş	1.00
	50-54 yaş	1.75
	55-59 yaş	2.85
	60-64 yaş	4.33
	65-69 yaş	6.30
	>70 yaş	10.29 (31)

Tablo 2. Kolorektal kanser risk faktörleri

Cinsiyet: Yaşam boyu kolorektal kanser teşhisi alma ihtimali kadın ve erkekte yakın olmakla birlikte erkeklerde insidansı kadınlara göre az miktarda yüksektir. (22).

Genetik faktörler: Kolorektal kanserlerin yaklaşık %25'inde genetik faktörler önemli rol oynamaktadır ve araştırmalar kolorektal kanserli hastaların 1. derece yakını olan akrabalarında kanser insidansının büyük ölçüde arttığını gözlemlemişlerdir. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP), Lynch Sendromu gibi hastalıkların kolorektal kanserler açısından predispozan birer sendrom oldukları izlenmiştir. Mismatch Repair Genler (MMR) kolorektal kanserlerin kalıtsal geçişinde önemli bir yer tutmaktadır. (24)

Diyet faktörleri: Alkol tüketimindeki artış, Sigara kullanımı, sedanter yaşam ve sağlıksız beslenmeye bağlı olarak KKK görülme ihtimali artmaktadır. Fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme sonrası kolorektal kanser görülme sıklığında bir azalma olduğu gözlenmiştir. (25)

Prekanseroz Hastalıklar: Kolorektal kanser gelişiminde kolorektal polipler, kolorektal adenomlar, ülseratif kolit ve crohn gibi hastalıklar etkili olmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, ülseratif kolit hastalarının yaklaşık %3-5'inde kolorektal kanser insidansında artış olduğu görülmektedir. Kolon kanserlerinin yaklaşık %15-40'ı kolonik poliplerden kaynaklanır ve bu polipler ortalama 2-5 yıl süre ile kanser öncesi bir seyir gösterirler.

Adenomların kansere dönüşme olasılığı, çapı 1 cm'den küçük olanlar için %2'den az iken, 3 cm'den büyük olanlar için %40'tan daha fazladır (26, 27).

Aile Öyküsü: Kolorektal kanserlerde en önemli risk faktörlerinden birisi aile öyküsüdür. Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser hikayesi bulunan kişilerde, ailede kolorektal kanser öyküsü olmayanlara göre risk 2-4 kat daha fazladır (28).

İrk ve Coğrafya: Irklara göre mortalite ve insidans farklılıkları gösteren kolorektal kanserlerde, en yüksek risk siyahi bireylerdedir. (22) Kanserin yakalandığı evrede ise ırklar arasında farklılıklar mevcuttur.

2.1.3. Koruyucu Faktörler

Kolorektal kanser gelişiminde çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Riski artıran faktörler olduğu kadar koruyucu faktörler de mevcuttur. Lifli, tam tahıllı ve günlük gıda tüketimi, Kalsiyum yeterli alımı, fiziksel aktivite bunlardan birkaçıdır. Aspirin ve hormon tedavisi kullanımının KRK gelişimini azalttığı gösterilmiştir.(Tablo 3)

Koruyucu Faktör	Katerogiler	Relatif Risk
Lifli gıda tüketimi	10 g/day	0.91 (0.88–0.94) (29)
Tam tahıllı gıda tüketimi	90 g/day	0.83 (0.78–0.89)(29)
Günlük gıda tüketimi	400 g/day	0.87 (0.83–0.90)(29)
Süt tüketimi	200 g/day	0.94 (0.92–0.96)(29)

Kalsiyum alımı(diyetle veya destek tedavisiyle)	300 g/day	0.92 (0.89–0.95)(32)
Fiziksel aktivite	Az Çok	1.00 0.81 (0.69–0.95)(29)
Aspirin kullanımı	Hiç kullanmamış Bir kez kullanmış 325 mg/day haftada 7 kez >10 yıldır kullanan	1.00 0.74 (0.64–0.83) 0.80 (0.74–0.88) 0.82 (0.78–0.87) 0.82 (0.78–0.86)(33)
Hormon replasman tedavisi kullanımı	Hiç kullanmamış Bir kez kullanmış Aktif kullanan Eski kullanıcı	1.00 0.84 (0.81–0.88) 0.77 (0.73–0.82) 0.89 (0.84–0.95)(34)

Tablo 3. Kolorektal kanser koruyucu faktörleri

2.1.4. Kolorektal Karsinom Prekürsor Lezyonları

Kolorektal kanserlerin büyük bir çoğunluğunun adenomatöz polipler üzerinden geliştiği günümüzde kabul görmektedir. Bu dizilime adenoma-karsinoma sekansı denilir. Polip adı verilen yapı intestinal mukoza yüzeyinden dışarı doğru uzanan herhangi bir yapıyı tarif eden histolojik yapıya özgün olmayan bir tanımlamadır. Kolorektal polipler neoplastik, hiperplastik, hamartomatöz ve inflamatuvar olarak sınıflandırılabilir.

Neoplastik polipler: Adenomatöz polipler yaygın olup 50 yaş üstü bireylerin %25 kadarında bulunur. Bu lezyonlar displastiktir ve maligniteye dönüşüm riski hem boyut hem de polip tipi ile ilişkilidir. Tübüler adenomların %5'i malignite ile ilişkili iken, villöz adenomların %40 kadarı yüksek risk taşımaktadır. Tübülovillöz adenomlarda ise risk orta düzeyde olup %22 civarındadır. İnvaziv karsinom gelişme riski 1 cm'den küçük poliplerde çok düşükken 2 cm üzeri poliplerde %35-50 civarındadır (35).

Hiperplastik polipler: Hiperplastik polipler genellikle küçüktür (<5 mm) ve histolojik olarak displazi içermeksizin hiperplastik özellik taşırlar. Premalign olarak değerlendirilmezler ancak 2 cm üzeri büyük hiperplastik poliplerde az da olsa malign transformasyon riski mevcuttur (35).

Serrate polipler: Serrate polipler histolojik olarak ayrı bir neoplastik polip grubudur. Bu lezyonlar da invaziv kansere dönüşebilir ve adenomatöz polipler gibi tedavi edilmelidir. (35)

Hamartomatöz polipler (Juvenil polipler): Adenomatöz polipler ve serrate poliplerden farklı olarak hamartomatöz polipler genellikle malignite riski taşımazlar. Bu lezyonlar çocukluk dönemi polipleridir ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Kanama yaygın bir bulgudur, intususepsiyon ya da tıkanıklığa yol açabilir. Adenomatöz poliplere benzeyen yapıları sebebiyle polipektomi ile tedavi edilmelidir (35)

Klasik Adenomlar

Klasik adenom, CRC'nin en iyi bilinen öncüsüdür. Tanım olarak epitelyal neoplazi içeren bir lezyondur. Bu lezyonların çoğunluğu APC geninde bir mutasyon meydana geldikten sonra gelişir (36). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kurallarına göre (37), “villöz” yüzdesine göre üç morfolojik tip ayırt edilebilir: tübüler adenom (<%25 villöz), tübülovillöz adenom (%25-75 villöz) ve villöz adenom (>%75 villöz). Bu alt tipler neoplazinin derecesine göre daha da bölünebilir. Başlangıçta üç katmanlı bir sistem önerilmiş olmasına rağmen (düşük, orta ve yüksek dereceli neoplazi), tekrarlanabilirlik adına bu öneriden vazgeçilmiş ve evrensel olarak kabul edilen iki katmanlı bir sistem (düşük ve yüksek dereceli neoplazi) kullanılmıştır. Düşük ve yüksek dereceli neoplaziler arasındaki bu ayırım histolojik kriterlere göre yapılmalıdır; Yüksek dereceli neoplazinin göstergesi olan yapısal değişikliklere (belirgin karmaşık glandüler kalabalıklık ve bezlerde düzensizlik, kribriform yapı ve intralüminal nekroz), sıklıkla hücre polaritesinde önemli bir kayıp, belirgin nükleoluslu belirgin şekilde genişlemiş çekirdekler ve dağılmış kromatin paterni bazen de atipik mitotik figürlerle eşlik etmelidir. Yüksek dereceli neoplazili

vakaların yüzdesi, patoloji için bir kalite göstergesi olarak kullanılır ve kolonoskopi kullanan programlarda %5'ten az, dışkı bazlı kan testleri kullanan programlarda %10'dan az arasında değişir (38).

Nüfus tarama programlarında değerlendirilmek üzere özel bir alt kategori olan ileri adenom tanımlanmıştır. İlerlemiş adenomlar, boyutu 10 mm'den büyük olan ve/veya tübülovillöz veya villöz yapıya sahip ve/veya yüksek dereceli neoplaziye sahip olan adenomlardır. Ulusal yönergelerle ilgili olarak bu özellikler sonraki gözetim aralıklarının belirlenmesi açısından önemli olabilir.

İlerlememiş adenomlarla karşılaştırıldığında ilerlemiş adenomların varlığı, daha sonra adenom veya CRC geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir (39,40). Klasik adenomalı hastalarda 10 yıllık kümülatif KKK gelişme riskinin %2,3 olduğu bildirilirken (41), ilerlemiş adenomu olan yaşlı hastalarda bu oranın %40 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir. (42).

Serrated Polipler ve Lezyonlar

Serrated lezyonlar ve polipler, epitelin tırtıklı (testere dişi veya yıldız şeklinde) mimarisi ile karakterize edilir. Serrate lezyonlar ve polipler, KKK gelişimiyle ilişkili olduğu ancak nispeten yakın zamanda keşfedilen bir lezyon spektrumu oluşturur. Mevcut terminolojiye göre (43), üç tür serrate lezyon ve polip vardır: hiperplastik polipler, sapsız serrated lezyonlar ve geleneksel serrated adenomlar.

En yaygın serrated polip türü hiperplastik poliptir. Hiperplastik polipler genellikle küçük lezyonlardır (çapı < 5 mm) ve sıklıkla kolonun distalinde bulunurlar. Minik ve distal hiperplastik poliplerin belirgin bir malignite potansiyeli yoktur ve

kolonoskopik gözetim aralıklarını etkilemez; ancak proksimal mikroveziküler hiperplastik poliplerin sesil serrated lezyonların öncüsü olması muhtemeldir (43).

Sesil serrated lezyonlar ("sessil serrated adenomlar" ve "sessil serrated polipler" terminolojide önerilmez) CRC'nin öncü lezyonları olarak kabul edilir. Bu lezyonlar hiperplastik poliplerle serrated kript yapılarını paylaşır, ancak mimari bozulma da mevcuttur: muskularis mukoza boyunca yatay büyüme, kript tabanının genişlemesi (kriptin bazal üçte biri), kript tabanına uzanan tırtıklanma (hiperplastik poliplerde yüzeysel tırtıklanmanın aksine) ve asimetrik proliferasyon. Neoplazi, klasik adenomlarda (bağırsak tipi neoplazi) veya serrated neoplazide görülen neoplazi tipine benzer şekilde ortaya çıkabilir. Daha büyük serrated lezyonlarda neoplazili lezyonların oranı %30'un üzerine çıkabilmektedir (44). Bu lezyonlar sıklıkla bir BRAF mutasyonu taşır ve sıklıkla mikrosatellit instability(MSI)'a neden olan hMLH1'in promoter metilasyonu ile birlikte CpG adası metilatör fenotipini gösterir (45). Patologlar arasındaki gözlemciler arası farklılık bu lezyonlar için özellikle yüksektir (46,47). Bunun nedeni muhtemelen bunların hiperplastik poliplerden oluşan bir spektrumun parçası olmasıdır. Sesil serrated lezyonun CRC'ye ilerleme riski neoplastik lezyonlar için en yüksektir ve neoplazili sesil serrated lezyon tanısı alan hastalar için 10 yıllık kümülatif CRC geliştirme riskinin %4,4 olduğu rapor edilmiştir (48)

Üçüncü tip lezyonlar ve serrated polipler olan geleneksel serrated adenom nadirdir ve tüm kolorektal poliplerin %0,5-2,5'ini oluşturur. En belirgin özellikleri yarık benzeri tırtıklı yapısı, yoğun eozinofilik sitoplazmalı uzun kolumnar hücreler ve kalem şeklinde çekirdekler ve villöz çıkıntılar boyunca ektopik kript oluşumlarıdır. Bu polipler sıklıkla KRAS mutasyonlarını taşır (45). Geleneksel serrated adenomu olan hastalarda ileri adenom veya KKK gelişme riski, klasik adenomu olan hastalara göre iki kattan fazladır ve 10 yıllık kümülatif KKK gelişme riskinin %4,5 olduğu rapor edilmiştir (48,49).

2.1.5 Kolorektal Kanseri

CRC'nin sınıflandırılması geleneksel olarak WHO (43) tarafından tanımlanan histolojik alt tiplere göre gerçekleştirilir. En yaygın alt tip, aksi belirtilmedikçe dünya çapında KRK vakalarının %85'ini oluşturan adenokarsinomdur. İkinci en yaygın alt tip, tümör alanının en az %50'sinde müsinöz göllerin varlığı ile karakterize edilen ve dünya çapındaki KRK vakalarının %5-20'sini oluşturan müsinöz karsinomdur (50). Daha önce müsinöz karsinomun her zaman kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülüyordu, ancak artık durum böyle görünmüyor (51). Son zamanlarda medüller karsinom giderek daha fazla tanımlanmakta ve sıklığının %4 olduğu tahmin edilmektedir (52). Bu alt tip, inflamatuvar bir reaksiyonla birlikte katı büyüme ile karakterize edilir. Medüller karsinomlar neredeyse her zaman mikrosatellit kararsızdır, çoğunlukla BRAF mutasyonları ile kombinasyon halindedir (43) ve bu tümörlere sahip hastaların prognozu mükemmeldir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar kolonda nispeten nadirdir, bildirilen sıklığı %2'den azdır ve çok kötü sonuçlarla ilişkilidir (53).

CRC, konumuna göre de sınıflandırılabilir. Kolon kanseri ile rektum kanseri arasındaki fark, esas olarak tedavi seçeneklerindeki farklılıklar nedeniyle uzun süredir bilinmektedir ve son zamanlarda olası tarama yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle daha fazla ilgi toplamaktadır. Bununla birlikte, kolon kanserinin embriyolojik kökene (orta bağırsak veya proksimal kolon ve arka bağırsak veya distal kolon) göre bölünmesi, biyoloji ve davranıştaki farklılıklar göz önüne alındığında, sonuçlarla ilgili görünmektedir. Distal kolon kanseri, evreye göre düzeltme yapıldıktan sonra bile proksimal kolon kanserine göre daha iyi sonuçlarla ilişkilidir (54).

Moleküler sınıflandırmalar giderek önem kazanmaktadır. Mikrosatellit kararsızlığının, CRC'nin gelişimi için ikinci en yaygın moleküler yol olduğu düşünülmektedir; ilki, APC mutasyonlarını içeren adenom-karsinom yoludur (tablo 5). Lynch sendromundaki germline mutasyonlarının bir sonucu olmasının yanı sıra, mikrosatellit kararsızlığı da sporadik CRC'nin %20'sine kadar mevcuttur (55). Mikrosatellit kararsızlığı olan tümörlerin çoğunda, yaşlı kadınlarda proksimal

kolonda daha yaygın olarak bulunan hMLH1'in hipermetilasyonu vardır (55). Mikrosatellit instabilitesi olan grupta müsinöz karsinom ve medüller karsinomun aşırı temsili vardır ve erken evre hastalıkla sınırlandırıldığında bu tümörlere sahip hastaların prognozu mükemmeldir.

Daha karmaşık bir moleküler sınıflandırma, CRC'nin çoklu gen ekspresyonuna dayalı sınıflandırmalarının karmaşık sorununu çözmek için oluşturulmuş büyük bir uluslararası konsorsiyumun bulgularına dayanandır (56). Bu sınıflandırma beş farklı grubu tanımlar: konsensüs moleküler alt tip 1 (CMS1) (mikrosatellit kararsız, immün aktivasyon), CMS2 (kanonik), CMS3 (metabolik), CMS4 (mezenkimal) ve daha fazla sınıflandırılmayan karma bir grup.

2.1.6 Evreleme

KRK için kullanılan evreleme sistemi, Dukes'un (57) orijinal yayınına dayanan tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) sınıflandırmasıdır. T, tümörün bağırsak duvarının çeşitli katmanlarındaki yayılma derinliğini ifade eder (T1, submukoza; T2, muskularis propria; T3, mezokolik veya mezorektal yağ; ve T4, serozanın perforasyonu veya diğer organlarda büyüme). N, ilgili lenf düğümlerinin sayısını ifade eder (N0, ilgili lenf düğümü yok; N1, 1-3 düğüm dahil; ve N2, 4 veya daha fazla düğüm dahil) (58). Son zamanlarda, lenf nodu metastazı yokluğunda tümör birikimlerinin varlığını belirtmek için özel bir nodal kategori olan N1c oluşturuldu; bu durum literatürde çok fazla tartışmaya konu olmuştur (59,60), bu da tedavi seçeneklerini karmaşık hale getirmektedir. M, uzak metastazın varlığını ifade eder (M0, uzak metastaz yok; M1, bölgesel lenf düğümlerinin ötesinde metastaz).

T, N ve M aşamaları aşama sınıflandırmasında birleştirilir. CRC'nin aşamaları şu şekildedir: Aşama I, bağırsak duvarıyla sınırlı (T1, T2) ve lenf nodu metastazı olmayan erken evre kanserdir; evre II, lenf nodu metastazı ve T3-T4 tümörleri olmayan kanserdir; evre III, uzak metastazı olmayan ancak lenf nodu metastazı olan kanserdir; ve evre IV, tanı anında uzak metastazlı (M1) kanserdir. T, N ve M aşamaları bağımsız değildir. T evresi arttıkça lenf nodu metastazı ve uzak metastaz riski artar, N evresi arttıkça uzak metastaz riski de artar. Bazal membranı aşmamış

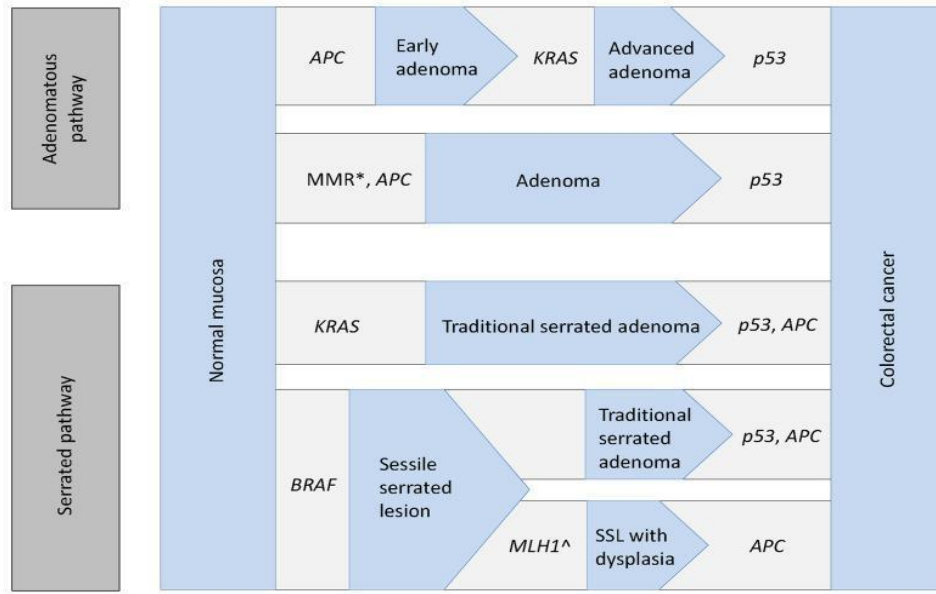
insitu karsinom anlamına gelen Tis, kanser olarak kabul edilmez ancak yüksek dereceli neoplazi olarak kabul edilmelidir (37).

Evre	TNM	Dukes sınıflaması	Tümör invazyon derecesi	5 yıllık yaşam
0	T0,M0,N0		Gözle görülür tümör yok	
I	T1,N0,M0	A	Tümör mükölaris mukoza ve submukozaya sınırlı	%97
I	T2,N0,M0			%90
II	T3,N0,M0	B1	Tümör mükölaris propria ya sınırlı	%78
II	T4,N0,M0	B2		%63
III	T1-4,N1,M0	C1	Tümör serozaya ulaşmış, komşu organ tutulumu olabilir	%56-65
III	T1-4,N2,M0	C2		%26-37
IV	T1-4,N1-2,M1	D	Uzak metastaz var	%1

Tablo 4. Kolorektal Kanser TNM sınıflaması

2.1.7 Kolorektal Kanserlerde Genetik

APC mutasyonu ile başlatılan ve moleküler ve epigenetik değişikliklerin adım adım birikmesine neden olan kromozomal instabilite ile yayılan adenoma-karsinom modeli vakaların ~%80'ini oluşturur. CRC'lerin geri kalan %15-20'si, MRS(Mismatch repair system) , CIMP'nin hipermetilasyonu veya BRAF aktivasyonu gibi alternatif bir yolla geliştirilir. Tümör baskılayıcı genlerin (Apc, TP53, PTEN, TGF β , Kromozom 18q, SMAD4), onkogenlerin (KRAS, BRAF, HER2) ve ayrıca tümör değiştirici genler (COX2, PPAR, CHEK2) kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır. (37) (Şekil 3)



Şekil 3. Kolorektal Kanserlerde Gen Mutasyonları

Altta yatan genetik kusurların tanımlanmasındaki gelişmeler, çoğu CRC'nin dört farklı alt gruptan birine sınıflandırılmasına yol açmıştır. MSI ile işaretlenen tümörler CMS1 alt tipine dahil edilirken CMS2 ile CMS4 alt tiplerindeki tümörler kromozomal instabiliteden kaynaklanır.(Şekil 4) Bu sınıflandırmanın oluşturulması, daha önce yapılan birçok çalışmanın fikir birliğine varması sonucu ortaya çıkmıştır ve kolorektal kanser araştırmalarında çok önemli bir dönüm noktasına işaret etmektedir.(55)

CMS1 MSI Immune 14%	CMS2 Canonical 37%	CMS3 Metabolic 13%	CMS4 Mesenchymal 23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
<i>BRAF</i> mutations		<i>KRAS</i> mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGFβ activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival

Şekil 4. Kolorektal Kanser CMS altgrupları

2.1.8 Kolorektal Kanserlerde Klinik

Erken evre kolon kanseri hastalarının büyük çoğunluğunda herhangi bir semptom görülmez ve bu hastalara yapılan taramalar sonucunda tanı konulur. KRK

taramasının artması, daha fazla vakanın asemptomatik safhada teşhis edilmesini sağlamış olsa da hala vakaların %70 ila %90'ında semptomların başlamasından sonra tanı konulabilmektedir. (61,62). KRK ile ilişkili tipik semptomlar arasında hematokezya, melena, karın ağrısı, başka türlü açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklik yer alır. Daha az görülen başvuru semptomları ise karın şişkinliği ve/veya mide bulantısı-kusmayı içerir ki bu semptomlar, tümörün obstrükte olduğunu gösteren bulgular arasında yer alır.

Semptomatik hastalarda belirtiler, tümörün yerleşim yerine göre farklılıklar gösterebilir. Bağırsak alışkanlığı değişiklikleri, sol taraflı KKK'lar için sağ taraflı KKK'lerden daha yaygın bir semptomdur. Proksimal kolonda lümen çapının daha geniş olması ve buradaki gayta içeriğinin daha yumuşak olması nedeniyle, bu bölgeyi ilgilendiren KKK'lerde kolik ağrı başta olmak üzere diğer semptomları görülme sıklığı daha azdır. Hematokezya sağ kolon tümörlerine nazaran sigmoid kolon ve rektumu ilgilendiren KKK'lerde daha sık görülen bir bulgudur. Farkedilmeyen kan kaybına bağlı gelişen demir eksikliği anemisi ise sağ kolon kaynaklı KKK'lerde daha sık görülür (63). Rektum kanserlerinde tenesmus ve dışkı kalibrasyonunda değişiklik sık görülen bulgulardan biridir.

Kalın ve ince barsakların venöz drenajı portal sistem yoluyla olduğu için, hematojen yayılımın ilk yeri genellikle karaciğerdir. Ardından akciğerler, kemik ve beyin de dahil olmak üzere diğer birçok organ gelir. Beyin metastazları son derece nadir olmasına rağmen, hastaların sistemik tedavi alması ve metastatik kanser teşhisi konulduktan sonraki ortalama sağ kalım süresinin artması hem kemik hem de beyin metastazlarında artışa neden olmuştur (64).

2.1.9 Kolorektal Kanserlerde Tanı ve Tarama Yöntemleri

Çoğu kolorektal kanser, küçük (<8 mm) poliplerden büyük poliplere (≥8 mm) ilerleyen adenomatöz kolon poliplerinin displazi geliştirmesi ve sonrasında karsinoma dönüşmesinden kaynaklanır. Adenomatöz polipler erkeklerin yaklaşık %30'unda ve kadınların yaklaşık %20'sinde görülür. Patolojisini belirlemek için bir kolon polipinden biyopsi alınmalıdır. Çünkü makroskopik görünüme bakılarak adenomatöz polipler, kanser öncüsü olmayan hiperplastik poliplerden güvenilir bir

şekilde ayırt edilemeyebilir. KRK tanısı, genellikle alt gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan biyopsiler ile veya peroperatif olarak alınan eksizyonel biyopsiler ile konur. Histopatolojik olarak kolon ve rektumda ortaya çıkan kanserlerin büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır.

Literatür bilgileri, 45 yaş üstü ortalama riskli hastaların KRK açısından taranmasını önerir. Amerika Birleşik Devletleri'nde KRK insidansı ve mortalite oranları, muhtemelen taramanın artan kullanımı nedeniyle düşmektedir (65).

Kolonoskopi, KRK ve adenomatöz polipler için en yüksek duyarlılığa sahip olan tarama testidir. Güncel klavuzlarda KRK için ortalama risk taşıyan bireyler için her 10 yılda bir kolonoskopi önerilmektedir. Malign transformasyondan önce biyopsiler ile kanseri saptamanın yanı sıra adenomatöz poliplerin çıkarılması ile kanseri önleme potansiyeline sahip tek bir prosedürdür.

Gastrointestinal sistemdeki küçük bir neoplastik lezyon (hem asemptomatik hem de semptomatik bireylerde) polipoid değildir ve nispeten düz veya basıktır. Bir çalışmada, polipoid olmayan kolorektal neoplazmalar, polipoid neoplazmalara göre karsinoma ile daha büyük bir ilişkiye sahip olduğu görüldü (66). Polipoid olmayan adenomlardan kaynaklanan kanserlerin kolonoskopik olarak görüntülenmesi polipoid lezyonlardan daha zor olabilir, ancak kolonoskopinin bu durumda da Bilgisayarlı Tomografi (BT)'ye göre daha yüksek duyarlılığı vardır.

Çeşitli serum belirteçleri, özellikle karsinoembriyonik antijen (CEA), KRK ile ilişkilendirilmiştir. CEA dahil tüm bu belirteçler, iyi huylu hastalıkla önemli ölçüde örtüşmesi ve erken evre hastalık için düşük duyarlılığı nedeniyle KRK'yi saptamada düşük tanısal değere sahiptir (67).

Bir meta-analiz, KRK tanısı için CEA'nın duyarlılığının yalnızca % 46 olduğu sonucuna varmıştır. Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) dahil olmak üzere başka hiçbir geleneksel tümör belirtecinin tanısal duyarlılığı daha yüksek değildir. Bu nedenle ne serum CEA seviyeleri ne de CA 19-9 dahil başka herhangi bir belirteç, KRK için bir tarama veya tanı testi olarak kullanılmamalıdır (68).

Göğüs, karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografi taraması ve rektum kanseri için pelvisin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) tarama ve tanı yöntemi olarak

kullanılmasından ziyade tanı sonrası evreleme için daha yaygın kullanılan tekniklerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve başka yerlerde, çoğu hastanedeki standart uygulama, evre II, III veya IV KRK'li tüm hastaların rezeksiyondan önce veya sonra göğüs, karın ve pelvik BT'ye tabi tutulmasıdır. Genel olarak, tarama sonuçları bazen cerrahi planlamayı değiştireceğinden, bu taramaların ameliyattan sonra yapılmasından ziyade ameliyattan önce yapılması tercih edilir (69).

Karaciğer enzimlerine sıklıkla preoperatif olarak bakılmasına rağmen, küçük hepatik metastazlar durumunda normal olabilir ve karaciğer tutulumunu dışlamak için güvenilir bir belirteç değildir. Karaciğer metastazları ile ilişkili tek ve en yaygın karaciğer testi anormalliği, serum alkalin fosfataz seviyesindeki bir yükselmedir (70)

2.1.10 Kolorektal Kanserlerde Tedavi

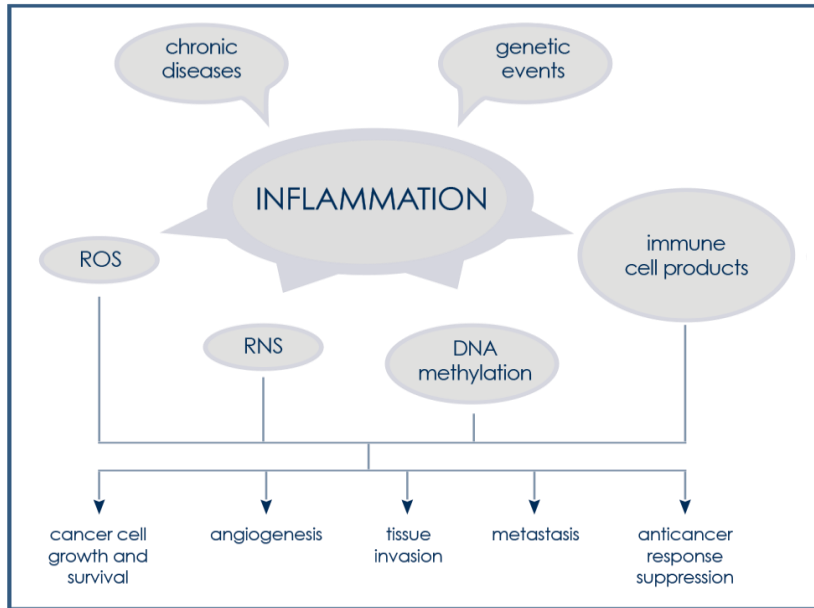
Tedavi tavsiyesi hastalığın evresine bağlıdır. Neoadjuvan tedavi uygulanıp uygulanmayacağına ilişkin karar görüntüleme ile belirlenen aşamaya göre verilmektedir. Özellikle rektum kanserinde ileri T evresi neoadjuvan KRT(kemoradyoterapi) için bir endikasyondur. Diğer tedavi kararları patolojik evrelemeye dayanmaktadır. Erken pT1 kanserlerinde lenf nodu metastazı riski düşüktür ve bu nedenle lokal tedavi yeterli olabilir. Bu hastalarda daha dengeli bir risk değerlendirmesi için genellikle ek histolojik biyobelirteçler tartışmaya dahil edilir (71). Sadece tümör evresi dikkate alındığında adjuvan kemoterapi genellikle evre III hastalığı olan hastalara ve aynı zamanda evre II hastalığı olan yüksek riskli hastalara tavsiye edilir (72). Evre IV hastalığı olan hastalar için, sınırlı metastatik hastalığın rezeksiyonu ve palyatif sistemik tedavi ve bunların kombinasyonları arasında değişen kişiselleştirilmiş bir yaklaşım seçilir. Genel olarak tedavi kararları multidisipliner ekip toplantılarında verilmektedir.

2.2. Kanser Metastazının Patogenezi

Kanser hücrelerinin primer lezyondan uzak organlara yayılmasını içeren süreçler olan kanser metastazı, kanser mortalitesinin başlıca nedenidir. Metastaz bir dizi sıralı ve birbiriyle ilişkili adımı içerir. Metastatik kaskadı tamamlamak için, kanser hücrelerinin birincil tümörden ayrılması, dolaşım ve lenfatik sistemlere girmesi, bağışıklık saldırısından kaçınması, uzak kılcal yataklarda damar dışına çıkması ve

uzak organları invaze etmesi ve çoğalması gerekir (73). Metastatik hücreler ayrıca anjiyogenezi ve proliferasyonu kolaylaştıran ve makroskopik ikincil tümörlere neden olan bir mikro ortam oluşturur. Kanser ölümlerinin yaklaşık %90'ından sistemik metastazın sorumlu olduğu kabul edilmektedir (74, 75). Her gün yaklaşık 1.500 kişinin kanserden ölmeye devam etmesi, hastalık vücuda yayıldıktan sonra yönetimdeki başarısızlığı daha da ön plana çıkarmaktadır (75).

Fizyolojik ve patolojik tetikleyiciler üzerine, Ekstraselüler Matriks (ECM)'i yeniden modellemek, uygun bir fonksiyonel ağ örgüsünü yeniden kurmak ve doku homeostazını sürdürmek için matrikinler adı verilen ECM'yi parçalayan enzimler salınır (76, 77). Kanser metastazında, ECM'nin yeniden şekillenmesinin mekanizması bozulur ve bu durum stromal tümör oluşumuna yol açar (78). Proteoglikanlar, kollajen, lamininler, fibronektin, elastin, diğer glikoproteinler ve proteinazlar gibi çeşitli ana ECM bileşenleri, kanser hücrelerinin invazif ve metastatik süreçlerinde yer alır. İnvazyondaki önemli bir adım, ECM'nin ve bileşenlerinin, matriks metaloproteinazlar (MMP'ler) gibi enzimler aracılığıyla parçalanmasıdır. MMP'ler, invazyona ek olarak hücre proliferasyonu, hayatta kalma, bağışıklık tepkisi ve anjiyogenezde önemli bir rol oynar(79, 80) Özellikle MMP-2 ve MMP-14 başta olmak üzere MMP'ler, çoğu kanser türünde yükselir ve sürekli olarak kötü prognozla ilişkilidir (81).



Şekil 5. Kanser Patogenezi.

2.3 İnflamasyon

Lenforetiküler infiltrasyon, kronik inflamasyon bölgelerindeki kanserin kökenini yansıtmaktadır. Son çalışmalar, tüm insan kanserlerinin yaklaşık %20'sinin kronik enfeksiyon veya kronik inflamatuvar durumlardan kaynaklandığını göstermektedir.(82,83) Bu fenomenin belirgin örnekleri, kronik gastrit, hepatit, prostatit veya kolit ile karşılık gelen organda primer karsinom riskinin artması arasındaki güçlü ilişkilerdir. İnflamatuvar barsak hastalığından muzdarip kişilerin neredeyse %30'unda kolorektal kanser gelişecek ve prostat iltihabından muzdarip kişilerin yaklaşık %18'inde prostat kanseri gelişecektir.(84) Hepatitten karaciğer kanseri gelişimi için de benzer rakamlar mevcuttur.(85) Bu nedenle, Kronik iltihaplı dokulardan kanser hücrelerinin gelişmesi dünyada büyük bir sorundur.

Kronik inflamasyonun tümör gelişiminin farklı aşamalarını, yani başlatma, ilerleme ve ilerlemeyi desteklediği ileri sürülmüştür. Yerleşik doku hücreleri tarafından üretilen ve makrofajlar, lenfositler, doğal öldürücü hücreler, nötrofiller, dendritik hücreler ve eozinofiller dahil olmak üzere savunma hücrelerine sızan inflamatuvar moleküller kısmen bu desteği sağlar. Ancak kronik iltihaplı dokularda kanser gelişiminden sorumlu olan biyokimyasal süreçler hala belirsizdir. Kronik iltihaplı dokunun kanserli dokuya dönüşmesi en az üç aşamadan oluşan bir süreçtir. İlk aşama, akut iltihaplı dokudan kronik iltihaplı dokunun gelişmesidir. İkincisi, yeni kan damarlarının oluşmasını, eski dokunun tahrip edilmesini ve yeni bir dokunun oluşmasını içeren kronik inflamasyonun "olgunlaşmasıdır". Üçüncü aşama kronik iltihaplı dokuda kanser hücrelerinin gelişmesidir.(86)

İltihaplı dokuda bir tümörün gelişmesi için iki ana sürecin gerçekleşmesi gerekir: 1) normal hücrelerin kanserli hücrelere dönüşümü ve 2) neo-damar oluşumu (anjyogenez) yoluyla dönüştürülmüş hücrelere yoğun kan desteği. Bu süreçlerin her ikisi de bağımsız değildir ancak birbirini etkiler: kanser hücreleri, anjyogenezi yoğunlaştıran büyük miktarda proanjyogenik faktör salgılar; yeni kan damarları oluşumu, DNA'ya zarar veren ve mutasyona uğramış dönüştürülmüş hücrelerin sayısını artıran ROS'u mikro çevreye getirir. Bu durum, zararlı süreçleri ayrı ayrı

engellemeye yönelik girişimlerin etkinliğini önemli ölçüde azaltabilmekte ve her ikisini de aynı anda bastırmanın yollarını aramayı zorlaştırmaktadır.(86)

Enflamatuar medyatörlerin veya inflammatuar aktive hücrelerin ürünlerinin, tümörün başlatılmasını ve ilerlemesini etkileyebileceği çeşitli yollar vardır.(87) Bir yandan, aktive edilmiş doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından üretilen sitokinler, anormal epitel hücre büyümesini uyarabilirken, değiştirilmiş epitel hücreleri tarafından üretilen çözünabilir medyatörler, tümörün başlatılmasını ve ilerlemesini etkileyebilir. ayrıca inflammatuar ve stromal hücreleri de toplayıp aktive eder ve bu süreçler kanserojen mikroçevrede immün baskılamayı bile teşvik edebilir. İlginç bir şekilde, inflammatuar süreç sırasında humoral bağışıklık sisteminin aktivasyonu, inflamasyonun aracılık ettiği tümör ilerlemesi ile bağlantılı olabilir. Öte yandan, tümörün başlatılması sırasında (yani gen ekspresyonundaki genomik değişiklikler ve modifikasyonlar normal bir hücreyi malign öncesi bir hücreye dönüştürdüğünde), epitelyal hücrelerin TNF gibi inflammatuar sitokinler tarafından aktivasyonu, NFkappaB'ye bağımlıdır.(88) Bunlar arasında, diğer moleküllerle uyum içinde apoptozu engelleyen apoptoz genlerinin inhibitörleri arasında bir dizi gen bulunur. Bu, inflammatuar aktive olmuş epitel hücrelerinin apoptotik hale gelme direncinin daha yüksek olmasıyla sonuçlanır ve bunun sonucunda, inflammatuar olmayan koşullar altında bu tür hücrelerin apoptozunu indükleyecek "kötü huylu" mutasyona sahip hücrelerin daha iyi hayatta kalması sağlanır.(88)

Son olarak, kanser hücrelerinin sistemik yayılmasının bir sonucu olarak kanser metastazı gelişimi, kanser hücresi yapışmasını, göçünü ve istilasını indükleyen majör inflammatuar sitokinler tarafından da desteklenebilir.(89) Karaciğerde - kanser metastazının kanserden sonra en sık tutulan ikinci organdır. lenf düğümleri—tümörle aktive olan sinüzoidal hücrelerden proinflammatuar sitokin salınımının, karaciğeri istila eden kanser hücrelerine karşı erken, tümöre özgü bir inflammatuar yanıt olduğunu ve metastaz oluşumunu etkilediğini bildirdik.(90) Ek olarak, tümör kaynaklı konakçıyı zayıflatan faktörler kanser hücrelerine yönelik proinflammatuar yanıt veya yapışma reseptörleri, karaciğer metastazının önlenmesinde terapötik bir

potansiyele sahip olabilir. Ek olarak, perisinüzoidal hepatik stellat hücrelerin tümör kaynaklı faktörler tarafından transdiferansiasyonu ayrıca büyüme faktörleri, hücre dışı matriks proteinleri ve proteolitik zırhı parçalayan ve yeniden şekillendiren matriks gibi inflamatuvar yanıt gen ürünlerini serbest bırakan tümörle ilişkili miyofibroblastların üretilmesiyle sonuçlanır. anjiyogenezi ve tümör büyümesini teşvik eder.(90)

Pan İmmune İnflamatuvar Değeri (PIV), son yıllarda özellikle onkoloji alanında prognostik bir belirteç olarak dikkat çekmektedir. PIV, hastalığın prognozu ve bağışıklık yanıtı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir ölçüttür ve birçok kanser türünde, özellikle de metastatik kolorektal kanserlerde önemli bir yere sahiptir. Bu değer, vücuttaki çeşitli inflamatuvar ve immün yanıt göstergelerini bir araya getirerek hastaların genel bağışıklık durumunu yansıtır. Genellikle, tam kan sayımı gibi basit laboratuvar testlerinden elde edilen nötrofil, lenfosit, trombosit ve monosit değerlerinden türetilir. Kanser hastalarında inflamasyon ve immün yanıt, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı doğrudan etkiler. PIV, bu iki faktörü aynı anda değerlendirdiği için, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında önemli bir araç olarak kullanılabilir. PIV, basit ve ucuz laboratuvar testlerinden hesaplanabilir. Bu nedenle klinik uygulamada pratik bir şekilde kullanılabilir. $PIV = \text{Nötrofil sayısı} \times \text{Monosit sayısı} \times \text{Trombosit sayısı} / \text{Lenfosit Sayısı}$ şeklinde hesaplanmaktadır. PIV'nin kanser hastalarında prognozu öngörme konusundaki gücü, bu değerlin tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ve hastaların izlemlerinde önemli bir kriter haline gelmesine yol açmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için T.C Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından HNEAH-KAEK 2023/32-4086 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde retrospektif kohort türünde bir araştırma olup tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. Materyal ve Metod

Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2022 yılları arasında hastanemiz genel cerrahi kliniğine başvuran, histolojik olarak endoskopik biyopsi veya cerrahi eksizyon spesmeninin incelenmesiyle kolorektal kanser tanısı almış ve uzak metastaz saptanmış 265 hasta dahil edildi. Tüm hastalar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, tetkik ve tedavi süreçleri bu hastanede devam eden hastalar idi. PIV değeri , hastalardan başvuru anında alınan kanda tam kan sayımındaki (nötrofil sayısı x platelet sayısı x monosit sayısı) /lenfosit sayısı olarak hesaplandı. Evreleme, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sistemi ile yapıldı. Metastatik hastalar, tetkik edildikleri sırada yapılan kesitsel görüntülemeler ile metastaz saptanan, intakt primer tümör ile eşzamanlı, rezeke edilebilen veya edilemeyen metastatik lezyonlara sahip hastalar olarak tanımlandı. Takip dahil klinik veriler dijital hasta dosyalarından elde edildi.

Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir;

- 1- Kolonoskopik veya postoperatif histopatolojik kolorektal kanser tanısı almış ve başvuru anında metastaz saptanan hastalar
- 2- 18 yaşın üzerinde olan hastalar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise aşağıdaki gibidir;

1. Başka bir primer kanser varlığı,
2. 18 yaş altı hastalar,
3. Tanı öncesi ilk 1 ay içinde kan tranfüzyonu olan hastalar,
4. Karaciğer parankimal hastalıklar (siroz vb.)
5. Bağırsak perforasyonu / obstruksiyonuna bağlı operasyon varlığı
6. Hematolojik ve otoimmün hastalık tanısı varlığı
7. Gebe hastalar

3.2. İstatistik Yöntemi

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan Meier kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır

4. BULGULAR

Tüm hastalardan başvuru anında alınan tam kan sayımı kullanıldı. Toplam 265 hastanın yaş ortalaması 64 olarak izlendi. Hastaların 164'ü erkek, 101'i kadındı.

Tümör yerleşimlerinin inen kolon(%28) ve rektum (%38) oluşturdu. 95 hasta operasyon öncesi NAKT aldı. 171 hasta opere edildi. Bunların 23'ü acil 148'si elektif operasyon idi. PIV indeksi ortalaması 909.6 olarak izlendi. Ortalama takip süresi 30.9 ay olarak ölçüldü. 23 ay ortanca değer olarak ölçüldü.(Tablo 5)

PLT (x10 ³ /μL)		300.4	±	61.1	294.0	113.0	-	81.6
Monosit		0.6	±	0.4	0.6	0.1	-	5.7
Lenfosit (x10 ³ /μL)		1.8	±	0.8	1.8	0.3	-	6.5
Takip Süresi (Ay)		30.9	±	27.0	23.0	0.0	-	15.1

		Sayı	Ort.±ss/n-%		Medyan	Min-Maks		
Yaş			64.0	±	12.3	65.0	25.0	- 91.0
Cinsiyet	Erkek	164			61.9 %			
	Kadın	101			38.1 %			
Tümör Yerleşimi	Sağ Kolun	53			20.0 %			
	Transvers Kolon	36			13.6 %			
	İnen Kolon	75			28.3 %			
	Rektum	101			38.1 %			
NeoAdjuvan KT	Almamış	170			64.2 %			
	Almış	95			35.8 %			
Operasyon	(-)	94			35.5 %			
	(+)	171			64.5 %			
Operasyon Türü	Elektif Edilmiş Opere	148			86.5 %			
	Acil Opere Edilmiş	23			13.5 %			
PIV İndeks			909.6	±	1215.1	544.9	51.0	- 7651.9
HCT (%)			36.1	±	5.9	36.3	19.2	- 54.8
Lökosit			8.7	±	3.3	8.3	2.8	- 26.6
Nötrofil (x10 ³ /μL)			6.2	±	3.0	5.6	0.9	- 24.5
PLT (x10 ³ /μL)			300.4	±	106.1	294.0	113.0	- 816.0
Monosit			0.6	±	0.4	0.6	0.1	- 5.7
Lenfosit (x10 ³ /μL)			1.8	±	0.8	1.8	0.3	- 6.5

Takip Süresi (Ay)		30.9	±	27.0	23.0	0.0	-	151.0
-------------------	--	------	---	------	------	-----	---	-------

Tablo-5 Demografik ve Klinikopatolojik Verilerin Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğu adenokarsinom(%95.8) olarak izlendi. Hastaların büyük çoğunluğu T3 ve T4 olarak izlendi. N evresi neredeyse eşit dağılım göstermekteydi. Metastazların büyük çoğunluğu karaciğere (%76.6) ve multiple sayıda(%62.3) olduğu gözlemlendi. Kür olmuş (operasyon sonrası) 88 hastada takip esnasında yeni gelişen metastaz olduğu görüldü.(%33.2) Takiplerde 201 hastanın(%75.8) EX olduğu gözlemlendi.(Tablo 6)

		Sayı	Ortalama
Patolojik Tanı	Adeno CA	254	95.8%
	Müsinöz Karsinom	8	3.0%
	Bilinmiyor	3	1.1%
Evre T	0	2	1.2%
	I	4	2.3%
	II	10	5.8%
	III	99	57.9%
	IV	56	32.7%
Evre N	0	46	27.1%
	I	59	34.7%
	II	65	38.2%
Tek veya Multiple Metastaz	Tek	94	35.5%
	Multiple	165	62.3%
	Bilinmiyor	6	2.3%
Metastaz Lokasyonu	Karaciğer	203	76.6%
	Akciğer	24	9.1%
	Batın İçi	49	18.5%
	İskelet	6	2.3%
	İntrakranial	3	1.1%
	Bilinmiyor	6	2.3%
Progresyon	(+)	88	33.2%
EX	(-)	64	24.2%
	(+)	201	75.8%

Tablo 6. TNM evreleri ve prognoz- exitus durumu özellikleri

EX olan grupta hastaların **yaşı** EX olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. EX olan ve olmayan grup arasında **cinsiyet dağılımı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

EX olan ve olmayan grup arasında **sağ kolon, transvers kolon, inen kolon tümör yerleşim oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. EX olan grupta **rektum tümör yerleşim oranı** EX olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 7)

EX olan grupta **neoadjuvan kemoterapi alan hastaların oranı** EX olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 7)

EX olan grupta **operasyon oranı** EX olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. EX olan ve olmayan grup arasında **operasyon şekli** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

		EX (-)		EX (+)		p	
		Ort.±ss/n-%	Median	Ort.±ss/n-%	Median		
Yaş		60.4 ± 11.6	62.0	65.2 ± 12.4	66.0	0.007	m
Cinsiyet	Erkek	37	57.8%	127	63.2%	0.441	X ₂
	Kadın	27	42.2%	74	36.8%		
<i>Tümör Yerleşimi</i>							
Sağ Kolun		12	18.8%	41	20.4%	0.774	X ₂
Transvers Kolon		5	7.8%	31	15.4%	0.122	X ₂
İnen Kolon		15	23.4%	60	29.9%	0.321	X ₂
Rektum		32	50.0%	69	34.3%	0.025	X ₂
NeoAdjuvan KT	Almamış	33	51.6%	137	68.2%	0.016	X ₂
	Almış	31	48.4%	64	31.8%		
Operasyon	(-)	16	25.0%	78	38.8%	0.044	X ₂
	(+)	48	75.0%	123	61.2%		
<i>Operasyon Şekli</i>							

Elektif Opere Edilmiş	40	83.3%	108	87.8%	0.441	χ^2
Acil Opere Edilmiş	8	16.7%	15	12.2%		

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Tablo 7. Exitus olan ve olmayan hasta gruplarının karşılaştırılması

EX olan grupta **PIV indeksi** EX olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 8)

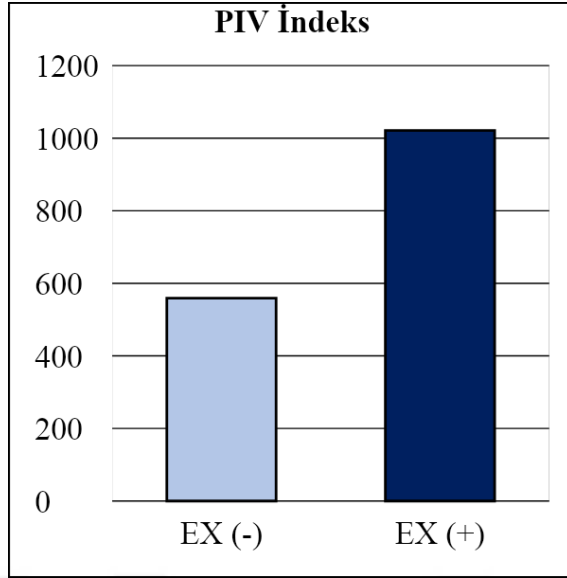
EX olan grupta **HCT (%)**, **lenfosit** değeri EX olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. EX olan grupta **lökosit**, **nötrofil**, **PLT**, **monosit** değeri EX olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 8)

EX olan grupta **takip süresi** EX olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 8)

	EX (-)				EX (+)				p
	Ort.±ss		Medyan		Ort.±ss		Medyan		
PIV İndeks	559.1	± 998.9	313.9		1021.2	± 1258.1	610.9	0.	
HCT (%)	37.5	± 5.0	37.9		35.6	± 6.1	35.8	0.	
Lökosit	7.8	± 2.7	7.2		9.0	± 3.5	8.5	0.	
Nötrofil (x10*3/μL)	5.1	± 2.3	4.8		6.6	± 3.1	6.0	0.	
PLT (x10*3/μL)	268.3	± 83.7	253.5		310.6	± 110.6	298.0	0.	
Monosit	0.54	± 0.21	0.50		0.67	± 0.47	0.59	0.	
Lenfosit (x10*3/μL)	1.92	± 0.78	1.87		1.82	± 0.78	1.74	0.	
Takip Süresi (Ay)	56.8	± 28.7	48.0		22.7	± 20.6	17.0	0.	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Tablo 8. Exitus olan ve olmayan hasta grupları arasında PIV değeri ve ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması



Şekil 6. PIV ve Exitus Grafiği

EX olan ve olmayan grup arasında *patolojik tanı* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. EX olan grupta *T evresi*, *N evresi* EX olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. EX olan ve olmayan grup arasında *tek veya multiple metastaz oranı* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. EX olan ve olmayan grup arasında *metastaz lokasyonu* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. EX olan grupta *progresyon oranı* EX olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 9)

		EX (-)		EX (+)		p	
		n	%	n	%		
Patolojik Tanı	Adeno CA	62	96.9 %	192	97.0 %	1.000	χ^2
	Müsinöz Karsinom	2	3.1 %	6	3.0 %		
Evre T	0	1	2.1 %	1	0.8 %	0.001	χ^2
	I	2	4.2 %	2	1.6 %		
	II	7	14.6 %	3	2.4 %		
	III	29	60.4 %	70	56.9 %		
	IV	9	18.8 %	47	38.2 %		

Evre N	0	22	45.8 %	24	19.7 %	0.000	X ²
	I	19	39.6 %	40	32.8 %		
	II	7	14.6 %	58	47.5 %		
Tek veya Multiple Metastaz	Tek	22	34.9 %	72	36.7 %	0.794	X ²
	Multiple	41	65.1 %	124	63.3 %		
Metastaz Lokasyonu	Karaciğer	52	82.5 %	151	89.3 %	0.356	X ²
	Akciğer	2	3.2 %	22	13.0 %	0.055	X ²
	Batın İçi	9	14.3 %	40	23.7 %	0.280	X ²
	İskelet	2	3.2 %	4	2.4 %	0.635	X ²
	İntrakranial	0	0.0 %	3	1.8 %	1.000	X ²
Progresyon	(+)	46	71.9 %	42	20.9 %	0.000	X ²

X² Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 9: Exitus olan ve olmayan hasta grupları arasında TNM ve progresyon karşılaştırması

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli Model			
	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p
Yaş	1.031	1.008	- 1.055	0.008	1.03	1.008	- 1.057	0.008
PIV İndeks	1.001	1.000	- 1.001	0.012	1.00	1.000	- 1.001	0.013
HCT (%)	0.946	0.901	- 0.994	0.028				
Lökosit	1.146	1.032	- 1.274	0.011				
Nötrofil (x10*3/μL)	1.249	1.094	- 1.426	0.001				
PLT (x10*3/μL)	1.004	1.001	- 1.007	0.006				
Monosit	6.377	1.630	- 24.946	0.008				
Rektum Tümörü	0.523	0.296	- 0.924	0.026				
NeoAdjuvan KT	0.497	0.280	- 0.882	0.017				

Operasyon	0.526	0.27 9	- 0.9 90	0.046
Evre T	2.065	1.28 1	- 3.3 28	0.003
Evre N	2.650	1.67 2	- 4.1 99	0.000
Progresyon	0.103	0.05 4	- 0.1 96	0.000

Lojistik Regresyon (Forward LR)

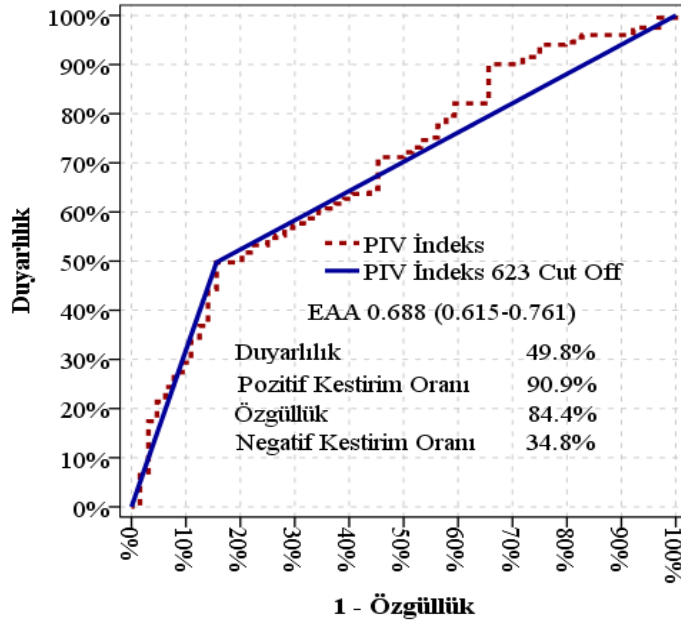
Tablo 10: Tek ve Çok Değişkenli Model Mortalite Üzerine Karşılaştırılması

Tek değişkenli modelde EX olan ve olmayan hastaların ayrımında yaşın, PIV indeksinin, HCT (%), lökosit, nötrofil, PLT, monosit değerinin, rektumda tümör yerleşiminin, neoadjuvan kemoterapi alınmasının, operasyon olmasının, T evresinin, N evresinin, progresyon olmasının anlamlı ($p<0.05$) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 10)

Çok değişkenli modelde EX olan ve olmayan hastaların ayrımında yaşın, PIV indeksinin **anlamlı- bağımsız** ($p<0.05$) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 10)

		Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı		p
PVI İndeks		0.688	0.615	- 0.761	0.000
PVI İndeks 623 Cut off		0.671	0.600	- 0.742	0.000
		EX (-)	EX (+)		
PVI	< 623	54	101	Duyarlılık	49.8%
İndeks	≥ 623	10	100	Pozitif Kestirim Oranı	90.9%
				Özgüllük	84.4%
				Negatif Kestirim Oranı	34.8%

Tablo 11: PIV Değerinin Eğri Altında Kalan Alan Tablosu ve Cutoff Değeri



Şekil 8. PIV Eğri Altında Kalan Alan Grafiği

EX olan ve olmayan hastaların ayırımında **PIV indeksinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.688 (0.615-0.761)] etkinliği gözlenmiştir. EX olan ve olmayan hastaların ayırımında **PIV indeksi 623 cut off değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.671 (0.600-0.742)] etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 11)

PIV indeksi 623 cut off değerinde EX olan ve olmayan hastalarını ayırmada duyarlılık % 49.8, pozitif kestirim % 90.9, özgüllük % 84.4, negatif kestirim % 34.8 di. (Tablo 11)

		Progresyon (+)			P	
		Sayı	%	Media n		
Cinsiyet	Erkek	54	61.4%		0.90	X ²
	Kadın	34	38.6%		2	
Tümör Yerleşimi						
Sağ Kolun		20	22.7%		0.43	X ²
Transvers Kolon		10	11.4%		0.45	X ²
İnen Kolon		15	17.0%		0.00	X ²
					4	

Rektum		43	48.9%	0.01 1	X ²
NeoAdjuvan KT	Almamı ş	47	53.4%	0.01 0	X ²
	Almış	41	46.6%		
Operasyon	(-)	12	13.6%	0.00 0	X ²
	(+)	76	86.4%		
Operasyon Şekli					
Elektif Opere Edilmiş		68	89.5%	0.37	X ²
Acil Opere Edilmiş		8	10.5%	2	
Ort±s					
s					
PIV İndeks		530.8 ± 764.7	308.5	0.00 0	m
Yaş		62.3 ± 10.7	62.0	0.02 8	m

^m Mann-whitney u test / ^{X2} Ki-kare test

Tablo 12. Progresyon olan grup genel özellikleri, PIV indeksi

Tek değişkenli modelde yaşı, PIV indeksinin, lökosit, nötrofil, PLT, monosit, lenfosit değerinin, rektum tümörünün, neoadjuvan kemoterapinin, opere olmasının, T evresinin, N evresinin, batın içi metastazın, progresyon olmasının sağkalım süresi üzerine anlamlı (p<0.05) etkinliği gözlenmiştir. Tek değişkenli modelde cinsiyetin, HCT (%) değerinin, sağ kolon, transvers kolon, inen kolonda tümör yerleşiminin, operasyon şeklinin, patolojik tanının, tek veya multiple metastaz olmasının, karaciğer, akciğer, iskelet, intrakranial metastazı olmasının sağkalım süresi üzerine anlamlı (p>0.05) etkinliği gözlenmemiştir. (Tablo 12)

		Progresyon (+)		p	
		n	%		
Patolojik Tanı	Adeno CA	87	98.9%	0.20 0	X ²
	Müsinöz Karsinom	1	1.1%		
Evre T	0	1	1.3%	0.00 2	X ²
	I	3	3.9%		
	II	9	11.7%		
	III	50	64.9%		

	IV	14	18.2 %		
	0	28	36.4 %		
Evre N	I	26	33.8 %	0.029	X ²
	II	23	29.9 %		
Tek veya Multiple Metastaz	Tek	38	44.2 %	0.063	X ²
	Multiple	48	55.8 %		
	Karaciğer	69	80.2 %	0.609	X ²
	Akciğer	9	10.5 %	0.639	X ²
Metastaz Lokasyonu	Batın İçi	10	11.6 %	0.035	X ²
	İskelet	2	2.3%	1.000	X ²
	İntrakranial	0	0.0%	0.553	X ²
EX	(-)	46	52.3 %	0.000	X ²
	(+)	42	47.7 %	0	

X² Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 13. Progresyon olan grup klinikopatolojik özellikleri

Progresyon olan grupta T evresi ileri olan (3 veya 4) grup ağırlıkta olduğu görüldü. N evrelemesine göre benzer dağılımlar izlendi. Metastazların çoğu multiple (%55.8) ve karaciğere (%80.2) olduğu görüldü. Progresyon olan hastaların %47.7 'sinin EX olduğu gözlemlendi.(Tablo 13)

Genel Sağkalım	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli Model			
	HR	% 95 GA		p	HR	% 95 GA		p
Yaş	1.0	1.0	1.0	0.01	1.0	1.0	1.0	0.03
	15	03	-	28	8	13	01	-
Cinsiyet	0.9	0.7	1.2	0.69				
	44	08	-	59	5			
PIV İndeks	1.0	1.0	1.0	0.00	1.0	1.0	1.0	0.00
	00	00	-	00	0	00	00	-
HCT (%)	0.9	0.9	1.0	0.09				
	80	57	-	03	3			

Lökosit	1.1	1.0	-	1.1	0.00				
	24	78	-	72	0				
Nötrofil (x10*3/µL)	1.1	1.1	-	1.2	0.00				
	62	14	-	13	0				
PLT (x10*3/µL)	1.0	1.0	-	1.0	0.00				
	02	01	-	04	0				
Monosit	1.4	1.1	-	1.7	0.00				
	22	40	-	74	2				
Lenfosit (x10*3/µL)	0.8	0.6	-	0.9	0.02				
	11	73	-	78	8				
Tümör Yerleşimi									
Sağ Kolun	1.0	0.7	-	1.4	0.78				
	50	42	-	85	5				
Transvers Kolon	1.4	0.9	-	2.1	0.06				
	33	77	-	04	6				
İnen Kolon	1.1	0.8	-	1.6	0.27				
	82	73	-	00	8				
Rektum	0.7	0.5	-	0.9	0.01				
	03	25	-	42	8				
NeoAdjuvan KT	0.7	0.5	-	0.9	0.03				
	31	43	-	84	9				
Operasyon	0.5	0.4	-	0.7	0.00				
	94	46	-	90	0				
Operasyon Şekli	1.0	0.5	-	1.7	0.94				
	20	94	-	51	2				
Patolojik Tanı	1.2	0.9	-	1.6	0.08				
	73	69	-	72	3				
Evre T	1.8	1.3	-	2.4	0.00				
	22	71	-	21	0				
Evre N	1.7	1.4	-	2.2	0.00				
	93	11	-	77	0				
Tek veya Multiple Metastaz	1.0	0.7	-	1.4	0.70				
	58	90	-	15	6				
Metastaz Lokasyonu									
Karaciğer	0.8	0.6	-	1.1	0.35				
	54	12	-	93	4				
Akciğer	1.3	0.8	-	2.0	0.19				
	38	58	-	88	9				
Batın İçi	1.5	1.0	-	2.2	0.01				
	57	97	-	10	3				
İskelet	0.6	0.2	-	1.8	0.43				
	72	49	-	13	3				
İntrakranial	2.4	0.7	-	7.8	0.11				
	86	92	-	06	9				
Progresyon	0.2	0.1	-	0.2	0.00	0.2	0.1	0.3	0.00
	04	43	-	91	0	26	57	25	0

Cox Regresyon

Tablo 14. Tek ve Çok Değişkenli Modelin Genel Sağlık Açısından Karşılaştırması

Çok değişkenli modelde yaşın, PIV indeksinin, progresyon olmasının sağkalım süresi üzerine anlamlı-bağımsız ($p<0.05$) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 14)

Hastaliksız Sağkalım	Tek Değişkenli Model					Çok Değişkenli Model			
	HR	% 95 GA		p		HR	% 95 GA		p
Yaş	1.000	0.978	-	1.022	0.970				
Cinsiyet	1.309	0.845	-	2.028	0.229				
PIV İndeks	1.000	1.000	-	1.001	0.017				
HCT (%)	0.990	0.954	-	1.027	0.590				
Lökosit	1.160	1.065	-	1.263	0.001	1.160	1.065	1.263	0.001
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.117	0.995	-	1.254	0.060				
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.001	1.000	-	1.003	0.100				
Monosit	0.851	0.324	-	2.239	0.744				
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.922	0.692	-	1.228	0.578				
Tümör									
Yerleşimi									
Sağ Kolun	0.752	0.451	-	1.253	0.273				
Transvers Kolon	0.760	0.378	-	1.528	0.441				
İnen Kolon	0.992	0.564	-	1.746	0.978				
Rektum	1.435	0.918	-	2.241	0.113				
NeoAdjuvan KT	0.642	0.417	-	0.988	0.044				
Operasyon	1.339	0.714	-	2.512	0.363				
Operasyon Şekli	0.790	0.377	-	1.655	0.532				
Patolojik Tanı	0.894	0.462	-	1.728	0.739				
Evre T	1.323	0.999	-	1.752	0.051				
Evre N	1.500	1.104	-	2.036	0.009				
Tek veya Multiple Metastaz	1.162	0.748	-	1.805	0.504				

Metastaz Lokasyonu					
Karaciğer	1.094	0.641	-	1.866	0.742
Akciğer	1.648	0.817	-	3.323	0.163
Batın İçi	0.888	0.455	-	1.733	0.728
İskelet	0.700	0.171	-	2.862	0.620

Cox Regresyon

Tablo 15. Tek ve Çok Değişkenli Modelin Hastalıksız Sağkalım Açısından Karşılaştırması

Tek değişkenli modelde PIV indeksinin, lökosit değerinin, neoadjuvan kemoterapinin, N evresinin hastalıksız sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p<0.05$) etkinliği gözlenmiştir. Tek değişkenli modelde yaşın, cinsiyetin, HCT (%), nötrofil, PLT, monosit, lenfosit değerinin, sağ kolon, transvers kolon, inen kolon, rektumda tümör yerleşiminin, operasyon olmasının, operasyon şeklinin, patolojik tanının, T evresinin, tek veya multiple metastaz olmasının, karaciğer, akciğer, iskelet metastazı olmasının hastalıksız sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p>0.05$) etkinliği gözlenmemiştir. (Tablo 15)

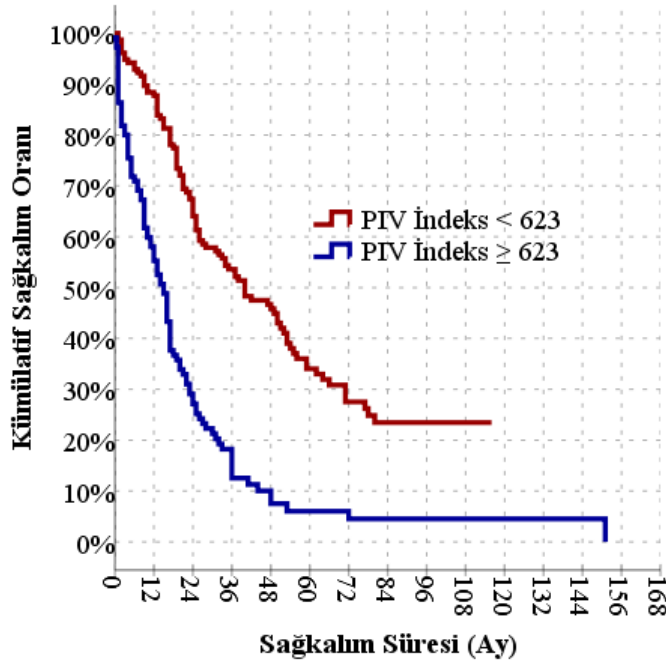
Çok değişkenli modelde lökosit değerinin hastalıksız sağkalım süresi üzerine **anlamlı-bağımsız** ($p<0.05$) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 15)

		Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
PIV İndeks	< 623	40.0	28.0 - 52.0	0.00
	≥ 623	15.0	11.9 - 18.1	0
Toplam		24.0	20.8 - 27.2	

Kaplan Meier (Log Rank)

Tablo 16. PIV değeri ve Ortalama Sağkalım Süresi

PIV İndeksi ≥ 623 olan (15 ay) grupta öngörülen sağkalım süresi PIV İndeksi < 623 (40 ay) olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 16)



Şekil 9. PIV değeri ve Ortalama Genel Sağkalım Süresi

		Öngörülen Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
PIV İndeks	< 623	21.0	15.3 - 28.9	0.21
	≥ 623	22.0	7.4 - 38.8	1
Toplam		22.0	13.6 - 29.4	

Kaplan Meier (Log Rank)

Tablo-17 PIV ve Ortalama Hastalıksız Sağ Kalım

PIV İndeksi <623 olan (21 ay) grup ile PIV İndeksi >623 (22 ay) olan grup arasında öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 17)

5. TARTIŞMA

PIV, çeşitli periferik immün hücre alt gruplarını içeren bir biyobelirteç olarak sistemik inflamasyonu ve immün cevabı yansıtmaya kapasitesine sahiptir. Çalışmamızda PIV indeksinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Son yıllarda, mCRC hastalarının tedavisinde prognostik ve öngörücü biyobelirteçler üzerine yapılan çalışmalar, PIV'i bu bağlamda önemli bir belirteç olarak önermektedir. PIV, kanserin immün modülasyonunda rol oynayan hücresel bileşenleri (nötrofiller, monositler, trombositler) entegre edebilme yeteneğine sahiptir ve bu durum, tümörle ilişkili inflamasyonu daha kapsamlı bir şekilde değerlendirebilme kapasitesini artırmaktadır. PIV'in, NLR, PLR ve SII gibi diğer inflamatuvar indekslerle kıyaslandığında, kolorektal kanserde prognostik alaka açısından daha bütünleştirici bir yaklaşım sunduğu belirtilmiştir. Bu durum, PIV'in prognostik potansiyelini ve klinik uygulama alanını desteklemektedir.

Çalışmamızda, kolorektal kanser (KRK) tanısı almış ve tanı anında uzak metastaz saptanan 265 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. PIV için cutoff değeri 623 olarak belirlenmiştir. PIV değeri 623'ün üzerinde olan hastaların ortalama sağkalım süresi 15 ay, altında kalan hastaların ise 40 ay olarak saptanmıştır ($p < 0.005$). Genel ortalama sağkalım süresi 24 ay olarak bulunmuştur. Hastalıksız sağkalım değerlendirmesinde, hastanemizde takibine devam eden 88 hastanın ortalama PIV değeri 423 olarak hesaplanmıştır. Ancak, 623 değeri altında veya üstünde kalan hasta gruplarında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ex grubunda yaş, PIV değeri, rektum tümör yerleşimi ve neoadjuvan kemoterapinin etkileri anlamlı bulunmuştur.

PIV'in prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirliği, mevcut literatürle tutarlıdır. Corti ve ark. (94), Fuca ve ark. (95), Perez Martelo ve ark. (96) ile Zhao ve ark. (97) çalışmaları, PIV'in kolorektal kanser (mCRC) hastalarında sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. PIV'in yüksek değerleri genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuç, çalışmamızdaki PIV cutoff değerinin anlamlılığını desteklemektedir.

PIV, mCRC hastalarının sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerini prognostik olarak değerlendirmede etkili bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamız, PIV'in hastalık progresyonu ve tedavi yanıtını değerlendirmedeki önemini vurgulamaktadır. PIV'in sistemik immün aktivasyonu ve tümör-host etkileşimlerini yansıtmaya kapasitesi, mCRC'de immünoterapötik yaklaşımların geliştirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.

Corti ve Ark. (94) 164 hasta retrospektif olarak incelenmiş, PIV cutoff değeri 423 olarak belirlenmiştir. Yüksek PIV değerine sahip hastaların ortalama sağkalım süresi 13.9 ay, düşük PIV değerine sahip hastaların ise 36 ay olarak saptanmıştır. Yüksek PIV değeri ile hastalıksız sağkalım süresi arasında da anlamlı bir fark gözlenmiştir.(8.2 ay)

Fuca ve Ark. (95) retrospektif çalışmada 438 hasta incelenmiş, ortalama PIV değeri 390 olarak belirlenmiştir. Yüksek PIV değerine sahip hastaların ortalama sağkalım süresi 21.6 ay, düşük PIV değerine sahip olanların ise 34.4 ay olarak bulunmuştur. Yüksek PIV değeri, primer tümör rezeksiyonu, senkron metastaz varlığı ve birden fazla metastaz bölgesi ile ilişkilendirilmiştir. PIV'in, diğer inflamatuvar indekslerle karşılaştırıldığında, kolorektal kanser hastalarında prognostik rolü öne çıkmıştır.

Perez Martelo ve Ark. (96) 130 hastadan oluşan bir kohortta PIV'in prognostik bir biyobelirteç olarak kullanımı araştırılmıştır. Ortalama PIV değeri 424.05 olarak bulunmuştur. Yüksek PIV değeri olan hastaların ortalama sağkalım süresi 17.46 ay, düşük PIV değeri olanların ise 27.98 ay olarak ölçülmüştür. PIV'in hastalık kontrol oranı (DCR) ve genel yanıt oranı (ORR) ile anlamlı bir ilişkisi bulunmuştur. Ayrıca, PIV'in prognostik rolü, özellikle ECOG-PS ≥ 2 , senkron metastazı olan ve oksaliptatin bazlı kemoterapi gören hastalar arasında belirginleşmiştir. Çalışmanın sınırlamaları arasında küçük örneklem büyüklüğü ve tek merkezli yapısı yer almaktadır.

Zhao ve Ark. (97) 366 KRK tanılı hasta operasyon sonrası incelenmiştir. Ortalama PIV değeri 159.95 olarak bulunmuştur. Yüksek PIV değeri, daha büyük tümör boyutu, yüksek CEA ve CA 125 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. TNM

evrelemesinde evre arttıkça PIV değeri de anlamlı olarak artmıştır. Çalışma, PIV'in TNM evresini öngörme potansiyeline sahip olduğunu ve diğer biyobelirteçlerle kıyaslandığında daha kapsamlı bir sistemik inflamasyon değerlendirmesi sunduğunu öne sürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif bir tasarıma sahip olması, hasta sayısının sınırlı olmasına neden olmuştur. Ayrıca, hastaların kemoterapi rejimleri ve süreleri hakkında sistemimizden ayrıntılı bilgiye erişilememiştir; dolayısıyla, farklı kemoterapi rejimlerinin etkilerini ayrı ayrı değerlendirememiştir. Benzer şekilde, bazı hastalarımızın radyoterapi süreleri ile ilgili kesin bilgilere ulaşılammış ve bu hastalar radyoterapi bilgisi eksik olan hastalar olarak sınıflandırılmış ve analizlere dahil edilmemiştir. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, hastaların hastalıksız sağkalım süreleri, ölüm nedenleri ve takiplerde yaşanan gecikmeler çalışmanın sınırlamaları arasında yer almaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, yaş, PIV indeksi, lökosit, nötrofil, PLT, monosit, lenfosit değerleri, rektum tümörü, neoadjuvan kemoterapi, operasyon durumu, T evresi, N evresi, batin içi metastaz ve progresyonun sağkalım süresi üzerinde anlamlı ($p<0.05$) etkileri olduğu gözlenmiştir. Cinsiyetin genel sağkalım veya hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir. Çok değişkenli modelde, yaş, PIV indeksi ve progresyonun sağkalım süresi üzerindeki bağımsız ve anlamlı ($p<0.05$) etkileri belirlenmiştir.

Tek değişkenli modelde ise, PIV indeksi, lökosit değeri, neoadjuvan kemoterapi ve N evresinin hastalıksız sağkalım süresi üzerindeki anlamlı ($p<0.05$) etkileri gözlemlenmiştir. Çalışmamızda PIV indeksinin cutoff değeri 623 olarak hesaplanmıştır. Bu değerin üzerindeki yüksek PIV indeksinin genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur. PIV indeksi ≥ 623 olan grubun (15 ay) öngörülen sağkalım süresi, PIV indeksi <623 olan gruptan (40 ay) anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktür.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71 (3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660
2. Deng Y, Sun Y, Lin Y, Huang Y, Chi P. Clinical implication of the advanced lung cancer inflammation index in patients with right-sided colon cancer after complete mesocolic excision: A propensity score-matched analysis. *World J Surg Oncol* (2022) 20(1):246. doi: 10.1186/s12957-022-02712-0
3. Ren H, Bösch F, Pretzsch E, Jacob S, Westphalen CB, Holch JW, et al. Identification of an EMT-related gene signature predicting recurrence in stage II/ III colorectal cancer - a retrospective study in 1780 patients. *Ann Surg* (2022) 276 (5):897–904. doi: 10.1097/SLA.0000000000005644
4. Gusakov EA, Topchu IA, Mazitova AM, Dorogan LV, Bulatov ER, Serebriiskii IG, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl- 1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents. *RSC advances* (2021) 11 (8):4555–71. doi: 10.1039/d0ra10610k
5. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: Links to genetic instability. *Carcinogenesis* (2009) 30(7):1073–81. doi: 10.1093/carcin/bgp127
6. Xia J, Chen Y, Wen S, Du X, Shen B. Peripheral blood inflammation indicators as predictive indicators in Immunotherapy of advanced non-small cell lung cancer. *Zhongguo fei ai za zhi = Chin J Lung cancer* (2021) 24(9):632–45. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.103.10
7. Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): A retrospective review. *BMC cancer* (2013) 13:158. doi: 10.1186/1471-2407-13-158

8. Watanabe K, Noma D, Masuda H, Masuda M. Preoperative inflammation-based scores predict early recurrence after lung cancer resection. *J Thorac disease* (2021) 13(5):2812–23. doi: 10.21037/jtd-20-3458
9. Li Q-Q, Lu Z-H, Yang L, Lu M, Zhang XT, Li J, et al. Neutrophil count and the inflammation-based Glasgow prognostic score predict survival in patients with advanced gastric cancer receiving first-line chemotherapy. *Asian Pacific J Cancer Prev* (2014) 15(2):945–50. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.2.945
10. Zhang X, Cui MM, Fu S, Li LL, Liu YS, Liu ZP, et al. Platelet distribution width correlates with prognosis of gastric cancer. *Oncotarget* (2017) 8(12):20213–9. doi: 10.18632/oncotarget.15561
11. Xu BB, Xu Y, Lu J, Wu Y, Wang JB, Lin JX, et al. Prognostic significance of combined lymphocyte-monocyte ratio and tumor-associated macrophages in gastric cancer patients after radical resection. *J Cancer* (2020) 11(17):5078–87. doi: 10.7150/jca.44440
12. Lotfinejad P, Asghari Jafarabadi M, Abdoli Shadbad M, Kazemi T, Pashazadeh F, Sandoghchian Shotorbani S, et al. Prognostic role and clinical significance of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple-negative breast cancer (TNBC): A systematic review and meta-analysis study. *Diagnostics (Basel Switzerland)* (2020) 10(9):704. doi: 10.3390/diagnostics10090704.
13. Fornarini G, Rebuzzi SE, Banna GL, Calabrò F, Scandurra G, Giorgi De U, et al. Immune-inflammatory biomarkers as prognostic factors for immunotherapy in pretreated advanced urinary tract cancer patients: An analysis of the Italian SAUL cohort. *Esmo Open* (2021) 6(3):100118. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100118.
14. Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B, Deligonul A, Orhan SO, Tolunay S, et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep* (2021) 11(1):14662. doi: 10.1038/s41598-021-94184-7
15. Zeng R, Liu F, Fang C, Yang J, Luo LF, Yue P, et al. PIV and PILE score at baseline predict clinical outcome of anti-PD-1/PD-L1 inhibitor combined with

chemotherapy in extensive-stage small cell lung cancer patients. *Front Immunol* (2021) 12:724443. doi: 10.3389/fimmu.2021.724443

16. Chen X, Hong X, Chen G, Xue JH, Huang J, Wang F, et al. The pan-Immune-Inflammation value predicts the survival of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer treated with first-line ALK inhibitor. *Trans Oncol* (2022) 17:101338–8. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101338

17. Lin F, Zhang LP, Xie SY, Huang HY, Chen XY, Jiang TC, et al. Pan-Immune-Inflammation value: A new prognostic index in operative breast cancer. *Front Oncol* (2022) 12:830138. doi: 10.3389/fonc.2022.830138

18. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The association between the pan-Immune-Inflammation value and cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. (2022) 14(11):2675. doi: 10.3390/cancers14112675

19. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

20. Okyay P (2013). Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri* 6: 1–5.

21. 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. doi:10.1002/cncr.24760

22. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(3):145–164.

23. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *American Journal of Gastroenterology* 2021;116(3):458–479.

24. Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, Mangiola F, Sinagra E, Hold G, et al. Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(12):1131–1146.
25. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ*. 2010 Oct 26;341:c5504
26. Andres Morgado-Diaz J, ed. *Gastrointestinal Cancers*. Exon Publications; 2022. doi:10.36255/exon-publications-gastrointestinal-cancers.
27. Roncucci L, Mariani F. Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket? *Eur J Intern Med* 2015;26(10):752–756.
28. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2020 May;(40):e75–88.
29. WCRF/AICR (2017). Continuous Update Project Report. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. Washington (DC), USA: American Institute for Cancer Research. Available from: <https://wcrf.org/colorectal-cancer-2017>.
30. IARC. (2012). Personal habits and indoor combustions. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100E:1–575. Available from: <http://publications.iarc.fr/122> .
31. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. (2018a). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
32. Keum N, Aune D, Greenwood DC, Ju W, Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1940–8.
33. Ye X, Fu J, Yang Y, Chen S. Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: a meta-analysis of published cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e57578.

34. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Roddam A, et al. Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: nested case-control study within a prospective cohort, and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2012;130(10):2387–96.
35. Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's principles of surgery*, 10e: McGraw-hill; 2014.).
36. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759–67.
37. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors (2010). WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from:
38. Jirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis – European recommendations. *Virchows Arch*. 2011;458(1):1–19.
39. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992;326(10):658–62.
40. Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut*. 2012;61(8):1180–6.
41. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, Snover DC, Torlakovic EE, Pedersen L, et al. Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. *Gastroenterology*. 2016;150(4):895–902.e5.
42. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*. 2007;56(11):1585–9.
43. WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019). Digestive system tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (WHO Classification of Tumours series, Vol. 1).

44. Burgess NG, Pellise M, Nanda KS, Hourigan LF, Zanati SA, Brown GJ, et al. Clinical and endoscopic predictors of cytological dysplasia or cancer in a prospective multicentre study of large sessile serrated adenomas/polyps. *Gut*. 2016;65(3):437–46.
45. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut*. 2017;66(1):97–106.
46. Ensari A, Bilezikçi B, Carneiro F, Doğusoy GB, Driessen A, Dursun A, et al. Serrated polyps of the colon: how reproducible is their classification? *Virchows Arch*. 2012;461(5):495–504.
47. Rau TT, Agaimy A, Gehoff A, Geppert C, Jung K, Knobloch K, et al. Defined morphological criteria allow reliable diagnosis of colorectal serrated polyps and predict polyp genetics. *Virchows Arch*. 2014;464(6):663–72.
48. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, Snover DC, Torlakovic EE, Pedersen L, et al. Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. *Gastroenterology*. 2016;150(4):895–902.e5.
49. Yoon JY, Kim HT, Hong SP, Kim HG, Kim JO, Yang DH, et al. High-risk metachronous polyps are more frequent in patients with traditional serrated adenomas than in patients with conventional adenomas: a multicenter prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(6):1087–93.e3.
50. Hugén N, van Beek JJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Insight into mucinous colorectal carcinoma: clues from etiology. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2963–70.
51. Hugén N, Brown G, Glynne-Jones R, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(6):361–9.
52. Nagtegaal ID, Hugén N. The increasing relevance of tumour histology in determining oncological outcomes in colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2015;11(5):259–66.

53. Hugén N, Verhoeven RH, Lemmens VE, van Aart CJ, Elferink MA, Radema SA, et al. Colorectal signet-ring cell carcinoma: benefit from adjuvant chemotherapy but a poor prognostic factor. *Int J Cancer*. 2015;136(2):333–9.
54. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):211–19.
55. Li X, Yao X, Wang Y, Hu F, Wang F, Jiang L, et al. *MLH1* promoter methylation frequency in colorectal cancer patients and related clinicopathological and molecular features. *PLoS One*. 2013;8(3):e59064.
56. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21(11):1350–6.
57. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol*. 1932;35(3):323–32.
58. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors (2009). *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons
59. Nagtegaal ID, Quirke P, Schmoll HJ. Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care? *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(2):119–23.
60. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugén N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, et al. Tumor deposits in colorectal cancer: improving the value of modern staging – a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1119–27.
61. Moiel D, Thompson J. Early Detection of Colon Cancer—The Kaiser Permanente Northwest 30-Year History: How Do We Measure Success? Is It the Test, the Number of Tests, the Stage, or the Percentage of Screen-Detected Patients? *Perm J* 2011;15(4):30–38.
62. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(1):67–73.

63. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *British Journal of Surgery* 2005;80(10):1327–1329.
64. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, Wang H, Cohen SJ. Changing Patterns of Bone and Brain Metastases in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5(2):108–113.
65. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone A-M, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2018;124(13):2785–2800.
66. Soetikno RM. Prevalence of Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms in Asymptomatic and Symptomatic Adults. *JAMA* 2008;299(9):1027.
67. Palmqvist R, Engarås B, Lindmark G, Hallmans G, Tavelin B, Nilsson O, et al. Prediagnostic Levels of Carcinoembryonic Antigen and CA 242 in Colorectal Cancer: A Matched Case-Control Study. *Dis Colon Rectum* 2003;46(11):1538–1544.
68. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A Systematic Review and Meta- Analysis of Diagnostic and Prognostic Serum Biomarkers of Colorectal Cancer. *PLoS One* 2014;9(8):e103910.
69. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
70. Niederhuber JE. Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer* 1993;71(12 S):4187–4192.
71. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013;45(10):827–34
72. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3408–19.

73. Fischer KR, Durrans A, Lee S, Sheng J, Li F, Wong STC, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature* 2015;527(7579):472–476.
74. Lazebnik Y. What are the hallmarks of cancer? *Nat Rev Cancer* 2010;10(4):232–233.
75. Seyfried TN. *Cancer as a Metabolic Disease: On the Origin, Management, and Prevention of Cancer*. John Wiley & Sons; Hoboken: 2012. p. 432. 2012.
76. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;97:4–27.
77. Maquart F-X, Pasco S, Ramont L, Hornebeck W, Monboisse J-C. An introduction to matrikines: extracellular matrix-derived peptides which regulate cell activity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49(3):199–202.
78. Iozzo R V., Gubbiotti MA. Extracellular matrix: The driving force of mammalian diseases. *Matrix Biology* 2018;71–72:1–9.
79. Shuman Moss LA, Jensen-Taubman S, Stetler-Stevenson WG. Matrix Metalloproteinases. *Am J Pathol* 2012;181(6):1895–1899.
80. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment. *Cell* 2010;141(1):52–67.
81. Hadler-Olsen E, Winberg J-O, Uhlin-Hansen L. Matrix metalloproteinases in cancer: their value as diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets. *Tumor Biology* 2013;34(4):2041–2051.
82. H. Kuper, H.O. Adami, D. Trichopoulos. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med*, 248 (2000), pp. 171-183
83. P. Pisani, D.M. Parkin, N. Munoz, J. Ferlay. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6 (1997), pp. 387-400
84. E.A. Klein, R. Silverman. Inflammation, infection, and prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 18 (2008), pp. 315-319

85.A.M. Elsharkawy, D.A. Mann. Nuclear factor-kappaB and the hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis. *Hepatology*, 46 (2007), pp. 590-597

86.M. Ono. Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy. *Cancer Sci*, 99 (2008), pp. 1501-1506

87.F. Balkwill, A. Mantovani. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet*, 357 (2001), pp. 539-545

88.S. Maeda, M. Omata. Inflammation and cancer: role of nuclear factor-kappa B activation. *Cancer Sci*, 99 (2008), pp. 836-842 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00763.x>

89.F. Vidal-Vanaclocha, L. Mendoza, N. Telleria, C. Salado, M. Valcárcel, N. Gallot, *et al.* Clinical and experimental approaches to the pathophysiology of interleukin-18 in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev*, 25 (2006), pp. 417-434

90.F. Vidal-Vanaclocha. The Prometastatic Microenvironment of the Liver. *Cancer Microenvironment*, 1 (2008), pp. 113-129 <http://dx.doi.org/10.1007/s12307-008-0011-6> |

91. Sjoquist, K. M., Renfro, L. A., Simes, R. J., Tebbutt, N. C., Clarke, S., Seymour, M. T. et al. Personalizing survival predictions in advanced colorectal cancer: the ARCAD nomogram project. *J. Natl Cancer Inst*. 110, 638–648 (2018).

92. Dolan, R. D., McSorley, S. T., Park, J. H., Watt, D. G., Roxburgh, C. S., Horgan, P. G. et al. The prognostic value of systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: comparison of composite ratios and cumulative scores. *Br. J. Cancer* 119, 40–51 (2018).

93. Shibutani, M., Maeda, K., Nagahara, H., Fukuoka, T., Nakao, S., Matsutani, S. et al. The peripheral monocyte count is associated with the density of tumour-associated macrophages in the tumour microenvironment of colorectal cancer: a retrospective study. *BMC Cancer* 17, 404 (2017).

94.Corti immune checkpoint(Corti, Francesca, et al. "The Pan-Immune-Inflammation Value in microsatellite instability–high metastatic colorectal cancer

patients treated with immune checkpoint inhibitors." *European journal of cancer* 150 (2021): 155-167.)

95.Fuca 2020(Fucà, Giovanni, et al. "The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials." *British journal of cancer* 123.3 (2020): 403-409.)

96.Perez-martelo colorectal kanser(Pérez-Martelo, Martín, et al. "Clinical significance of baseline Pan-Immune-Inflammation Value and its dynamics in metastatic colorectal cancer patients under first-line chemotherapy." *Scientific Reports* 12.1 (2022): 6893.)

97.Clinical Stage Zhao 2022(Zhao, HanZheng, et al. "Pan-immune-inflammation value is associated with the clinical stage of colorectal cancer." *Frontiers in Surgery* 9 (2022): 996844.)

98.Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-Related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients. *Int J Mol Sci.* (2021) 22(15):8002. doi: 10.3390/ijms22158002

99. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* (2017) 23(34):6261–72.

100.Shaul ME, Fridlender ZG. Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment. *J Leukoc Biol.* (2017) 102(2):343–9.

101. Lahoz-Beneytez J, Elemans M, Zhang Y, Ahmed R, Salam A, Block M, et al. Human neutrophil kinetics: modeling of stable isotope labeling data supports short blood neutrophil half-lives. *Blood.* (2016) 127(26):3431–8. doi: 10.1182/blood-2016-03-700336

102. Kargl J, Busch SE, Yang GH, Kim KH, Hanke ML, Metz HE, et al. Houghton: neutrophils dominate the immune cell composition in non-small cell lung cancer. *Nat Commun.* (2017) 8:14381. doi: 10.1038/ncomms14381

103. Szczerba BM, Castro-Giner F, Vetter M, Krol I, Gkoutela S, Landin J, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression. *Nature*. (2019) 566(7745):553–7.

