



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIN
BAŞLANGIÇ SODYUM VE GLOBULİN DEĞERLERİNİN
PROGNOZ TAHMİNİNDEKİ YERİ**

Dr. Yusuf Can YAVAŞ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2021



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIN
BAŞLANGIÇ SODYUM VE GLOBULİN DEĞERLERİNİN
PROGNOZ TAHMİNİNDEKİ YERİ**

Dr. Yusuf Can YAVAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hatice KELEŞ

KIRIKKALE

2021

TUTANAKTIR

Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Yusuf Can YAVAŞ'ın, Doç. Dr. Hatice KELEŞ danışmanlığında yürütülmüş olan “**Kolon Kanseri Tanısı Alan Hastaların Başlangıç Sodyum ve Globulin Değerlerinin Prognoz Tahminindeki Yeri**“ isimli tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4.Fıkrası “ Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak, tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir.” Hükümü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Yusuf Can YAVAŞ tez savunmasını vererek, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı bulunmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 1.12.2021

Üye

Doç. Dr. Hatice KELEŞ

Kırıkkale Ü.T.F. İç Hastalıkları A.B.D.

Üye

Doç. Dr. Selim YALÇIN

Kırıkkale Ü.T.F. Onkoloji B.D.

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Tekin YILDIRIM

Bozok Ü.T.F. İç Hastalıkları A.B.D

(Kurum Dışı Üye)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin artması için bana sabırla emek gösteren, yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm ve yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum başta tez danışmanım Doç. Dr. Hatice Keleş'e ve değerli hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte asistan olarak çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden yararlandığım çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bütün yaşamım süresince daima benden desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan maddi ve manevi her zaman sürekli yanımda hissettiğim aileme; bu zorlu süreçte en büyük destekçim, hayat arkadaşım, biricik eşim Dr. Eda Yavaş'a teşekkür ederim.

Dr. Yusuf Can YAVAŞ

KIRIKKALE 2021

ÖZET

Yavaş, YC, Kolon kanseri tanısı alan hastaların başlangıç sodyum ve globulin değerlerinin prognoz tahminindeki yeri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2021

Gerekçe: Malignitelerde prognozun erken dönemde öngörülmesi, hayat beklentisinin belirlenmesi ve buna göre gerekli ileri önlemlerin alınmasına yardımcı olabilir. Kolon kanseri olgularında prognozun öngörülmesinde herhangi bir biyobelirtecin kullanımı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada sodyum /globulin oranının mide kanserinin prognozunu öngörmede kullanışlı bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir.

Amaç: Bu çalışmada kolon kanseri tanısı alan olguların tanı anındaki sodyum ve globulin düzeyleri ile sodyum/globulin oranının prognoz ve sağkalım tahminindeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'ne 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında başvurmuş kolon kanseri tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek, olguların klinik ve laboratuvar özellikleri ile progresyon ve sağkalım durumları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 140 kolon kanseri tanılı hasta dahil edildi (82 erkek, 58 kadın). Olguların tanı anındaki yaş ortalaması $64,1 \pm 12,6$ yıl idi, %99,3'ü adenokarsinomdu ve %32,9'u evre 4 kanserdi. Araştırmanın yapıldığı tarih aralığında hastaların %42,1'inin öldüğü (ortalama sağkalım süresi $54,0 \pm 3,2$ ay) ve %18,6'sında progresyon geliştiği belirlendi. Başlangıç sodyum/globulin oranı ortalama $51,10 \pm 8,70$ idi. Başlangıç serum sodyum düzeyi, globulin düzeyi ve sodyum/globulin oranı ile sağkalım ve progresyon durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Başlangıç serum globulin düzeyi hem progresyonsuz hem de genel sağkalım süresi ile zayıf negatif korelasyon (sırasıyla $r = -0,23$, $p<0,05$ ve $r = -0,24$, $p<0,05$) gösterirken, sodyum/globulin oranı progresyonsuz sağkalım süresi ($r = 0,26$, $p<0,01$) ve genel sağkalım süresi ($r = 0,25$, $p<0,01$) ile zayıf pozitif korelasyon gösterdi. Yapılan ROC eğrisi analizlerinde de başlangıç serum sodyum, globulin düzeyleri ve

sodyum/globulin oranının herhangi bir kesim noktasında progresyon gelişimini ve sağkalımı öngörebilir olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Sonuç: Kolon kanseri tanısı alan hastaların başlangıç serum sodyum ve globulin düzeyleri ile serum sodyum/globulin oranı progresyonsuz ve genel sağkalım süresi ile zayıf düzeyde ilişki görülse de progresyonu ve sağkalımı öngörmeye değerli bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, prognoz, sodyum, globulin.



ABSTRACT

Yavaş, YC, The role of initial sodium and globulin values in the prognosis prediction of patients diagnosed with colon cancer, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialist Thesis, Kırıkkale, 2021

Background: Early prediction of prognosis in malignancies can help determine life expectancy and take necessary further measures accordingly. There is no consensus on the use of any biomarker in the prediction of prognosis in colon cancer cases. In a study, it was reported that the sodium/globulin ratio is a useful biomarker in predicting the prognosis of gastric cancer.

Objective: In this study, it was aimed to investigate the role of baseline sodium, globulin, and sodium/globulin ratio in the prediction of prognosis and survival in colon cancer cases.

Method: The files of patients diagnosed with colon cancer who applied to Kırıkkale University Faculty of Medicine Oncology Clinic between January 1, 2015 and December 31, 2020 were retrospectively analyzed, and the relationship between the clinical and laboratory characteristics of the cases and their progression and survival were investigated.

Results: 140 patients diagnosed with colon cancer were included in the study (82 men, 58 women). The mean age at diagnosis was 64.1 ± 12.6 years, 99.3% of them were adenocarcinoma and 32.9% of them were stage 4 cancers. It was determined that 42.1% of the patients died (mean survival time 54.0 ± 3.2 months) and progression developed in 18.6% of the patients during study period. The mean baseline sodium/globulin ratio was 51.10 ± 8.70 . No significant correlation was found between initial serum sodium level, globulin level, sodium/globulin ratio and survival time, and progression status ($p > 0.05$). Baseline serum globulin level showed a weak negative correlation with both progression-free and overall survival time ($r = -0.23$, $p < 0.05$ and $r = -0.24$, $p < 0.05$, respectively), while the sodium/globulin ratio showed weak positive correlation with progression-free survival time ($r = 0.26$, $p < 0.01$) and overall survival time ($r = 0.25$, $p < 0.01$). In the ROC curve analysis, it was determined that initial serum

sodium and globulin levels and sodium/globulin ratio were not predictive of progression and survival at any cut-off point ($p>0.05$).

Conclusion: Although baseline serum sodium level, globulin level, and serum sodium/globulin ratio were weakly correlated with progression-free and overall survival time of patients diagnosed with colon cancer, they were not found to be valuable in predicting progression and survival.

Keywords: Colon cancer, prognosis, sodium, globulin.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xii
KISALTMALAR VE SİMGELER	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KOLOREKTAL KANSER	4
2.1.1. Kolorektal kanser açısından risk faktörleri.....	4
2.1.2. Tarama Programları	5
2.1.3. Tarama kolonoskopisi.....	8
2.1.4. Kolorektal Kanser Açısından Yüksek Riskli Bireyler.....	11
2.1.5. Kolorektal kanser gelişimi	15
2.1.6. Kolorektal kanser tedavisi	16
2.1.7. Devam Eden Çalışmalar	20
2.2. SODYUM DÜZEYİ VE MALİGNİTELER	21
2.3. GLOBULİN DÜZEYİ VE MALİGNİTELER	22
2.4. SODYUM / GLOBULİN ORANI VE MALİGNİTELER	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI	24
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ.....	24
3.3. VERİ TOPLAMA FORMU VE VERİLERİN TOPLANMASI	25
3.4. ETİK KURUL ONAYI.....	25
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25

4. BULGULAR	27
4.1. OLGULARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ.....	27
4.2. GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN İNCELENMESİ	30
4.3. PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN İNCELENMESİ.....	38
4.4. GENEL VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIMLA DİĞER SAYISAL PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ	44
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	58

TABLÖLAR

Tablo 1. 2017'de Multi-Society Task Force Tarafından Yapılan Kolorektal Kanseri Tarama Önerileri (27)	6
Tablo 2. 2019'da American College of Physicians Tarafından Yapılan Kolorektal Kanseri Tarama Önerileri (28)	6
Tablo 3. Boston bağırsak hazırlama ölçeği skörlama (50)	11
Tablo 4. Yüksek Riskli Bireylerde Kolorektal Kanseri Taraması (24)	14
Tablo 5. 5 Yıllık Sağkalım ile Kolorektal Kanseri İçin TNM Evreleme Sistemi ve Dukes Sınıfı (24)	16
Tablo 6. kolorektal kanserin Farklı Evrelerinin Tedavisi (24)	20
Tablo 7. Kolon kanserli hastaların demografik ve klinik özellikleri	28
Tablo 8. Kolon kanserli hastaların izlem başlangıcındaki laboratuvar değerleri	29
Tablo 9. Kolon kanserli hastaların sağkalıma göre demografik ve klinik özellikleri 31	
Tablo 10. Kolon kanserli hastaların sağkalım durumuna göre laboratuvar ve progresyonsuz sağkalım süreleri	33
Tablo 11. Kolon kanserli hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre genel sağkalım süreleri (Kaplan Meier ve Log rank test)	35
Tablo 12. Kolon kanserli hastaların progresyonsuz sağkalımına göre demografik ve klinik özellikleri	39
Tablo 13. Kolon kanserli hastaların progresyon durumuna göre izlem başlangıcındaki laboratuvar değerleri ve sağkalım süreleri	41
Tablo 14. Kolon kanserli hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri (Kaplan Meier ve Log rank test).	43
Tablo 15. Kolon kanserli hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri ile yaş ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki (N=140)	45

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kolon kanserli hastaların evrelere göre sağkalım oranları	32
Şekil 2. Kolon kanserli hastalarda progresyon gelişme durumuna göre genel sağkalım eğrisi.....	36
Şekil 3. Kolon kanserli hastalarda evreye göre genel sağkalım eğrisi.....	37
Şekil 4. Kolon kanserli hastalarda operasyon geçirme durumuna göre genel sağkalım eğrisi.....	37
Şekil 5. Kolon kanserli hastalarda evreye göre progresyon gelişme oranları.....	40
Şekil 6. Kolon kanserli hastaların evresine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	44
Şekil 7. Kolon kanserli hastalarda genel sağkalım süresi ile sodyum / globulin oranı arasında korelasyon grafiği (N=140)	46
Şekil 8. Kolon kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi ile sodyum / globulin oranı arasındaki korelasyon grafiği (N=140)	47
Şekil 9. Sağkalımı öngörme açısından sodyum, globulin ve sodyum/globulin değerlerinin ROC eğrisi	48
Şekil 10. Progresyonu öngörme açısından sodyum, globulin ve sodyum/globulin değerlerinin ROC eğrisi	49

KISALTMALAR ve SİMGELER

5-FU	: 5-Flourasil
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACP	: American College of Physicians
ACS	: American Cancer Society
ADR	: Adenom Saptama Oranı
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
BBPS	: Boston Bağırsak Hazırlama Ölçeği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü
EMR	: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD	: Endoskopik Submukozal Diseksiyon
FAP	: Ailesel Adenomatöz Polipozis
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FIT	: Dışkı İmmünokimyasal Testi
HNPCC	: Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser
Kca	: Kolon Kanseri
LV	: Lökovorin
MMR	: Uyumsuzluk Oranı
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
MSTF	: Multi-Society Task Force
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü
SGO	: Sodyum / Glubulin Oranı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanser, her iki cinsiyette de en sık tanı alan üçüncü ve en ölümcül ikinci malignitedir. Kolorektal kanserin etyolojisi hem çevresel hem de genetik risk faktörlerine sahiptir. Yeni vakaların insidansı ve mortalite sıklığı, kanser taramasındaki artış ve gelişen tedavi modalitelerine bağlı olarak, genç yetişkinler (50 yaşından küçük) hariç, son yıllarda istikrarlı bir şekilde azalmaktadır. Tüm kolorektal kanser olgularının yaklaşık %5'i iki kalıtsal sendroma (Ailesel Adenomatöz Polipozis ve Lynch sendromu) atfedilmektedir. Normal kolon epitelinin kanser öncesi bir lezyona ve nihayetinde invaziv bir karsinomaya dönüşmesi, yaklaşık 10 ila 15 yıllık bir süre içinde somatik (edinilmiş) ve/veya germline (kalıtsal) mutasyonların birikmesini gerektirir (1–3). Kromozomal kararsızlık, uyumsuzluk onarımı ve CpG hipermetilasyonu, kolorektal kansere neden olduğu düşünülen ana yolaklardır. En önemli prognostik kolon kanseri göstergesi, başvuru anındaki patolojik evredir. Tüm yeni kolorektal kanser vakaları prognoz ve kemoterapi (KT) ye cevabın öngörülebilmesi amacıyla, DNA uyumsuzluğu onarımı ve RAS/BRAF mutasyon testi için taranmalıdır. Hemen hemen tüm hastalarda, kolon karsinomunun kesin tanısında doku biyopsisi ile patolojik doğrulama için tanısal veya tarama kolonoskopisi gereklidir. Kontrastlı göğüs, karın ve pelvis bilgisayarlı tomografi (BT)'si ve karsinoembriyonik antijen düzeyi, cerrahi rezeksiyondan önce tercih edilen uygun maliyetli, kolon kanseri evreleme çalışmalarıdır. Lokalize erken evre kolon kanseri için cerrahi rezeksiyon ana tedavi yöntemidir. Adjuvan tedavi, yüksek riskli kolon kanseri olgularında tedavi edilme olasılığını artırabilir. Oligo-metastatik, karaciğer, akciğer ve kolon kanserli lokal nüks hastaları, potansiyel olarak multimodalite tedavi adaylarıdır. Palyatif sistemik tedavi, cerrahi olarak tedavi edilemeyecek olgularda yaşam kalitesini iyileştirmeyi ve yaşam beklentisini uzatmayı amaçlayan cerrahi olmayan yöntemlerdir (4–6).

Kolon kanseri (Kca) sporadik (%70), ailesel (%20) ve kalıtsal sendromlar (%10) olarak görülebilmektedir. Sporadik Kca ortalama 50 yaşından sonra tanı almaktadır ve çoğunlukla çevresel faktörlere bağlıdır. Sporadik tip daha genç yaşta (50 yaşından küçük) tanı almaktadır ve bu özelliğiyle diğer tiplerden ayrılabilir. Olguların yaklaşık %20'si herhangi kalıtsal sendrom saptanmayan ailesel tipte Kca'dır. En

yaygın kalıtsal kolorektal kanser sendromları, ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve Lynch sendromudur (Hereditär non-polipozis kolorektal kanser [HNPCC]) (7,8). Başta ülseratif kolit olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), Kca ile önemli düzeyde bir ilişki göstermektedir. Kca insidansı İBH tanısından sonraki 10 ila 20 yıl arasında yılda %0.5, bundan sonraki her yıl %1'dir. Pankoliti olan hastaların tanı sonrası dördüncü dekatında risk olasılığı %30'a ulaşır. Crohn hastalığı, özellikle ileokolik bölgede mevcutsa, Kca riskini artırabilir. Çocukluk çağı malignitesi nedeniyle abdominal radyasyon (30 Gy'den fazla) alanlar artmış kolorektal kanser riski altındadır. Bu kişilere 10 yıl sonra veya 35 yaşında tarama yapılması önerilir. Kolorektal kanser riskini artıran diğer hastalıklar; diabetes mellitus, insülin direnci, kontrolsüz akromegali hastalığı ve uzun süreli bağışıklığı baskılanmış böbrek nakli hastalarıdır (9–11).

Epidemiyolojik çalışma sonuçları, kolorektal kanser için güçlü çevresel ve yaşam tarzı etkilerine işaret etmektedir. Obezite, kırmızı/işlenmiş et, tütün, alkol, androjen yoksunluğu tedavisi ve kolesistektomi ile az-orta derecede artmış kolorektal kanser riski bildirilmiştir. Öte yandan geniş popülasyon çalışmaları, fiziksel aktivite, diyet (meyve ve sebzeler, lifli gıda, nişasta, balık), vitamin takviyeleri (folik asit, piridoksin B6, kalsiyum, vitamin D, magnezyum), sarımsak, kahve ve ilaçlar (aspirin, steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar, postmenopozal hormon replasman tedavisi, statinler, bifosfonat ve anjiyotensin inhibitörleri) gibi parametrelerin kolorektal kanser açısından koruyucu olabileceğini ileri sürmüştür (9–11). Kolorektal kanser, her yıl Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 95.520 (%70)'si Kca olmak üzere, yaklaşık 135.439 yeni hastayı etkilemektedir. Tüm kanser nedenleri arasında, kolon ve rektum birleştirildiğinde tahmini 50.260 ölümlü ABD'de ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Kolorektal kanser insidans oranı 2004 yılından bu yana her yıl %3 düşmektedir, ancak taranan genç yetişkinlerde (50 yaşından küçükler) görülme sıklığı yılda yaklaşık %2 artmaktadır (9–11).

Türkiye'de kolorektal kanserler her iki cinsiyette de en sık görülen üçüncü kanserdir (12). İnflamasyon genellikle kanserin gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkilidir (13). Sistemik inflamasyon, kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %20-40'ında preoperatif olarak mevcuttur ve kötü prognozun bir göstergesidir (14). Kanser hastalarında elektrolit bozuklukları da kötü prognazla ilişkilidir (15). Kanserli

hastalarda hiponatremi, daha uzun hastanede kalış ve daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (16). Mide kanseri tanılı hastalarda serum sodyum ve globulin seviyelerinin, sırasıyla elektrolit hemostazını ve inflamatuvar durumu yansıtabileceği; sodyum/globulin oranı (SGO)'nın tek başına sodyum ve globuline göre prognozu yansıtmada daha anlamlı olabileceği düşünülerek yapılan bir çalışmada, SGO'nun, kemoterapiye duyarlılığı tek başına sodyum veya globuline göre daha etkili bir şekilde tahmin edebildiği, bağımsız ve güvenilir bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (17).

Literatürde bildiğimiz kadarı ile kolon kanseri tanılı hastalarda SGO'nun prognoz ve sağkalım ile ilişkisinin incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda sağ kalım oranlarını iyileştirmek için yeni ve etkili prognostik faktörlerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada kolon kanseri tanısı alan olguların tanı anındaki sodyum globulin düzeyleri ve oranlarının prognoz tahminindeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSER

Önlenebilir kanserler arasında en önemlileri kolon kanseri ve kolorektal kanserler'dir. Kolorektal kanser şu anda erkekler ve kadınlar arasında en yaygın tanı alan üçüncü kanser tipidir (18). Kolonoskopinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, kolorektal kanser, erken ya da geç bir aşamada da olsa, günümüzde daha fazla sıklıkta tanı almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, 2020'de küresel olarak 1.930.000 yeni kolorektal kanser vakası teşhis edildi ve 935.000 hasta kolorektal kanserden öldü (19). ABD'de yılda yaklaşık 145.600 kolorektal kanser vakası tanı almaktadır. Bunlardan 101.420 vaka kolon kanseri, geri kalanı rektum kanseridir (20). Genellikle, kolorektal kanser %71 kolonda ve %29 rektumdadır. ABD'de yılda yaklaşık 50.000 hasta kolorektal kanser'den ölmektedir. 2008 - 2014 yılları arasında, kolorektal kanser insidansı erkeklerde biraz azalmıştır (yılda %2.2), ancak kadınlarda değişmemiştir. kolorektal kanser'den ölüm oranı da 1999'dan 2015'e kadar erkeklerde yılda %1,8 ve kadınlarda yılda %1,4 azaldı (21). American Cancer Society (ACS), Multi-Society Task Force (MSTF) ve American College of Physicians (ACP) tarafından önerilen çeşitli tarama programları bulunmaktadır. kolorektal kanser'in çoğu (yaklaşık %70'i) ortalama riskli bireylerde (sporadik) meydana gelse de, vakaların %25'e kadarı ailesinde kolorektal kanser öyküsü olan hastalarda ortaya çıkar ve vakaların yaklaşık %10'u kalıtsal kolorektal kanser sendromlarında meydana gelir (22). Moleküler araştırmalar temelinde sporadik ve kalıtsal kolorektal kanser patogenezi artık çok daha iyi düzeyde ortaya konmuştur (23). Metastatik kolorektal kanser'de hedefe yönelik tedaviler ve kontrol noktası inhibitörleri, K-ras mutasyonlarının, uyumsuzluk onarımı (MMR) gen kusurunun ve mikrosatellit instabilitesinin (MSI) durumuna göre seçilir (24).

2.1.1. Kolorektal kanser açısından risk faktörleri

Kolorektal kanser riski çevresel faktörler ve/veya genetik faktörler tarafından artırılabilir. 50 yaş üstü, düşük sosyoekonomik sınıf, aşırı kilo ve obezite, sedanter yaşam tarzı, tütün içimi, ağır alkol alımı, düşük lifli ve yüksek yağlı diyet, kırmızı et tüketimi, işlenmiş et ve yanmış et, şeker hastalığı ve insülin direnci, akromegali, uzun

sürekli immüno-supresyonlu böbrek transplantasyonu, uzun süreli androjen yoksunluğu tedavisi, kişisel veya ailede kolorektal kanser yada kolorektal adenom öyküsü, uzun süredir devam eden inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBD), ailesel adenomatöz polipozis (FAP)), herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) veya Lynch sendromu ve Muir-Torre sendromu gibi mutasyona uğramış MMR gen sendromları, Peutz-Jeghers sendromu, Cowden sendromu, Juvenil polipozis sendromu gibi hamartomatöz polipozis sendromları ve Cronkhite-Canada sendromu kolorektal kanser gelişimi için çeşitli risk faktörleri içerir (24). Ayrıca, son 25 yılda yüksek gelirli ülkelerde (Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık, Danimarka, Norveç, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda) 30'lu ve 40'lı yaşlarındaki genç yetişkinlerde kolorektal kanser insidansının arttığı, 50 yaşından sonra yetişkinlerde ise azaldığı bildirilmektedir. Ancak genç yetişkinlerde kolorektal kanserin mutlak insidansı ≥ 50 yaşındaki yetişkinlerden çok daha düşük kalmaktadır (25). Genç yetişkinler semptomlarını çoğu zaman görmezden geldikleri için geç evre kolorektal kanser (çoğunlukla sol tarafta ve rektal) ile kendini gösterir. Sigara, alkol alımı, obezite, metabolik sendrom, erkek, siyahi ırk, Asyalı olmak ve ailede kolorektal kanser öyküsü, kolorektal kanserin erken gelişimi için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Kolorektal kanserli genç yetişkinlerin %35'i bir çeşit genetik mutasyona sahipken, tüm kolorektal kanser vakalarının %3-5'inde genetik mutasyon vardır. Bu nedenle, ailede kolon kanseri öyküsü olmasa bile, kolorektal kanserli genç yetişkinlerde genetik çalışmalar düşünülmelidir (26).

2.1.2. Tarama Programları

American College of Gastroenterology (ACG), American Gastroenterology Association (AGA) ve American Society of Gastrointestinal Endoscopy'yi temsil eden MSTF, 2017 yılında tablo 1'de gösterildiği gibi kolorektal kanser taramasını güncelledi (27). Kasım 2019'da ACP, tablo 2'de gösterildiği gibi 50 ila 75 yaş arasındaki ortalama riskli bireylerde kolorektal kanser tarama tavsiyesini güncelledi (28).

Tablo 1. 2017'de Multi-Society Task Force Tarafından Yapılan Kolorektal Kansere Tarama Önerileri (27)

Orta riskli bireyler	Kolorektal kanser aile öyküsü
İlk aşama testleri: her 10 yılda bir kolonoskopi veya yıllık dışkıda immünokimyasal test. Önce kolonoskopi önerilmelidir. Kolonoskopi reddedilirse, yıllık dışkıda immünokimyasal test.	Bir birinci derece kolorektal kanser akrabası veya 60 yaşından küçük olduğu belgelenmiş ilerlemiş adenomu olan veya herhangi bir yaşta bu bulgulara sahip iki birinci derece akrabası olan kişiler – En genç akrabanın tanı yaşınının 10 yıl öncesinden veya 40 yaşından (hangisi daha erkense) başlayarak 5 yılda bir kolonoskopi taraması.
İkinci aşama testler: Her 5 yılda bir BT kolonografi veya 3 yılda bir dışkıda immünokimyasal test -fokal DNA testi veya her 5 ila 10 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi.	≥ 60 yaşında kolorektal kanser veya ileri adenom tanısı konmuş tek birinci derece akrabası olan kişiler – 40 yaşında ortalama riskli tarama seçenekleri.
Üçüncü aşama testi: her 5 yılda bir kapsül kolonoskopi. Septin9 serum testi: kolorektal kanser taraması için önerilmez.	

Tablo 2. 2019'da American College of Physicians Tarafından Yapılan Kolorektal Kansere Tarama Önerileri (28)

Orta riskli bireyler
Her 2 yılda bir dışkı immünokimyasal testi veya guaiac bazlı dışkıda gizli kan testi. Her 10 yılda bir kolonoskopi. Her 10 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi + 2 yılda bir dışkı immünokimyasal testi.

ACS 2019 yılında orta riskli bireylerin düzenli kolorektal kanser taramasına 45 yaşında başlamalarını tavsiye etti. AGA, daha erken kolorektal kanser taraması açısından bu yeni tavsiyeyi destekledi. ACS tarafından kolorektal kanser taraması için önerilen testler iki geniş kategoride yer almaktadır (29): görsel/yapısal testler ve dışkıya dayalı testler.

- Görsel/yapısal testler her 10 yılda bir kolonoskopiyi, her 5 yılda bir BT kolonografisini ve her 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopiyi içerir.
- Dışkıya dayalı testler, her yıl dışkı immünokimyasal testi (FIT veya iFOBT), her yıl yüksek hassasiyetli guaiac tabanlı dışkıda gizli kan testi (gFOBT) ve her 3 yılda bir çok hedefli dışkı DNA (MT-sDNA veya FIT-DNA) testini içerir.

Cologuard, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış mevcut tek dışkı DNA testidir. Mutant KRAS ve β -aktin, metillenmiş BMP3 ve NDRG4 gen promotör bölgeleri ve insan hemoglobini için dışkı immünokimyasal testi içerir. iFOBT, gFOBT ve FIT-DNA testleri evde uygulanabilir, hastalar bir kit kullanarak dışkı örneklerini toplar ve test için kiti bir laboratuvara yönlendirir. Dışkıya dayalı testler, fleksibl sigmoidoskopi veya BT kolonografiden herhangi biri pozitif çıkarsa kolonoskopi endikedir (30). Bazen hastalar normal kolonoskopi sonrası FIT pozitifliği ile başvurmaktadır. Gözlemsel popülasyona dayalı bir çalışmada, kolorektal kanser geliştirme insidansı 4,7 yıllık bir süre içinde %0,4 olmuştur (31). Gastrointestinal sistemdeki diğer lezyonlar nedeniyle FIT pozitif olabileceğinden, yüksek kalitede normal kolonoskopi sonrası FIT yapılmaması önerilmektedir (24).

FDA tarafından 2014 yılında kapsül kolonoskopi, sadece eksik kolonoskopisi olan hastalarda kolon polipini tespit etmek için onaylandı (32). Metillenmiş SEPT9 DNA kolon kanserinden kana dökülür ve kanda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit edilebilir. Bir meta-analizde, metillenmiş SEPT9, kolorektal kanseri saptamada %71 duyarlılığa ve %92 özgüllüğe sahipti (33). Metillenmiş SEPT9 testi (Epi proColon), Nisan 2016'da kolorektal kanser taraması için FDA tarafından onaylanan ilk kan testidir. Kolonoskopi, kolon poliplerini ve kanseri tespit etmek için altın

standart test olmasına rağmen, kusursuz bir yöntem değildir. Popülasyona dayalı bir çalışmada, kolonoskopiden sonraki 6 ila 60 ay içinde kolorektal kanserli tüm hastaların %6'sında, interval kanser (kolorektal kanserin tespit edilmediği bir tarama testi veya kolonoskopisinden sonra ve bir sonraki önerilen kolonoskopi tarihinden önce teşhis alan kanser) belirlenmiştir. İnterval kanserler sağ kolonda daha fazladır, erken bir aşamada ölüm riski daha düşüktür, daha yüksek adenom oranı ve ailede kolorektal kanser öyküsü ile ilişkilidir (34,35).

Bu testleri sıkı bir şekilde takip ederek ne kadar fayda sağlanabilir?

FOBT, yıllık olarak yapılırsa, kolorektal kansere bağlı ölüm sayısını %15-33 oranında azaltabilir (36). Dışkı DNA testi, FOBT'den daha duyarlıdır ve daha büyük oranda kolorektal neoplaziyi saptayabilir (37). Fleksible sigmoidoskopi ile düzenli tarama, distal kolorektal kanserden ölümü %50 oranında azaltabilir (38). Tarama kolonoskopisi, kolorektal kanser mortalitesini %60-70 oranında azaltabilir (39). BT kolonografisinin kolorektal kanser mortalitesini azaltıp azaltamayacağı henüz bilinmemektedir (24).

2.1.3. Tarama kolonoskopisi

Azalan kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi, muhtemelen kolon kanseri taramasının benimsenmesi, adenomatöz kolon poliplerinin çıkarılması, kolon kanserinin erken tespiti ve daha iyi tedavinin mevcudiyeti nedeniyle. Doubeni ve arkadaşları bir vaka kontrol çalışması yürütmüş ve tarama kolonoskopisinin sol kolon/rektum kanseri için ölüm riskinde %75'lik bir azalma ve sağ taraflı kolon kanseri için %65'lik bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (40). İki taraf arasındaki faydanın birbirine eşit olmamasının ise çok faktörlü olduğunu bildirmişlerdir. Sağ kolonda gözden kaçan polip veya lezyon sıklığının fazla olması önemli bir faktördür. Bunun nedeni, sağ kolonun yetersiz temizlenmesi, eksik kolonoskopi veya standart kolonoskopi ile kolon kıvrımlarının proksimal yüzünde poliplerin görülmesindeki zorluk olabilir. Bazı çalışmalar, kadınlarda (41) ve yaşlı popülasyonda (42) sağ taraflı kolon kanseri insidansında artış olabileceğini göstermiştir. Sağ taraflı kolon polipinin tespitini iyileştirmek için farklı önlemler alınmıştır. Bunlar arasında; bölünmüş doz

kolon hazırlığı, yüksek çözünürlüklü kolonoskopi (1.080 piksel), çift sağ kolon incelemesi (DRCE), sağ kolonda kolonoskopun retrofleksiyonu, şeffaf kapaklar, Endo rings, G-Eye balon endoskopu ve Üçüncü Göz panoramik cihaz bulunur (24).

Günümüzde adenom saptama oranı (ADR), tarama kolonoskopisinin kalitesi ve tarama kolonoskopisinin kullanılması yoluyla kolorektal kanserin azaltılması için birincil gösterge konusunda ulusal ölçüt olarak kabul edilmektedir. ADR, bir veya daha fazla adenomun tespit edildiği tarama kolonoskopilerinin sayısının, tarama kolonoskopilerinin toplam sayısına bölünmesiyle hesaplanır. ADR, tespit edilen toplam adenom sayısını göstermez (43). Yüksek ADR yüzdelerinin düşük kolon kanseri vakaları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. ADR %1 artarsa, hastaların gelecek yıl kolon kanseri geliştirme riski %3 azalır. ADR, interval kolorektal kanser, ileri evre interval kanser ve ölümcül interval kanser gelişimi ile ters orantılıdır (44). Tavsiye edilen ADR, kadınlarda %20 veya daha fazla, erkeklerde %30 veya daha fazla ve ortalama olarak %25 veya daha fazladır (45).

Kolon yüzeyinin %13.4'ü standart kolonoskopi sırasında görüntülenemez. ADR, standart çözünürlüklü kolonoskopi ile karşılaştırıldığında yüksek çözünürlüklü kolonoskopide daha yüksektir. Geniş açılı kolonoskoplar artık kolonoskopi taraması için de kullanılmaktadır. Rex ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 140° görüş alanına sahip standart kolonoskop ve 170° görüş alanına sahip geniş açılı kolonoskop kullanılarak polip kaybında anlamlı bir fark bulunmamıştır (46). Sağ kolon polipini saptama düzeyini iyileştirmek için bölünmüş doz hazırlama, kolonoskopun sağ kolonda retrofleksiyonu, çift sağ kolon incelemesi, Endo cuff'lar, şeffaf kapaklar, Endo rings, G-Eye balonu ve Üçüncü Göz panoramik cihazı gibi yardımcı aksesuarlar kullanılmaktadır (47).

2.1.3.1. Genel Popülasyonda Kolonoskopinin Uygulanabilirliği

Tarama kolonoskopisi, kolondaki kanser öncesi lezyonları tespit etmek ve ortadan kaldırmak için etkili bir araçtır. Ancak hedef kitlede bu testi yaptırmanın kabulü çok yüksek değildir. Birçok kişi kolonoskopiyi, muhtemelen kolon temizliğinin zorluğu, prosedürle ilgili ağrı ve komplikasyonlar nedeniyle hantal bir test

olarak görmektedir. Maliyet de önemli bir faktördür. Tarama kolonoskopisine ihtiyaç duyan (yaklaşık 38 milyon kişi) üç hedef hastadan (50 ila 75 yaş arası) biri hala prosedürü gerçekleştirmemektedir. 2012'de ABD'de 6,3 milyon tarama kolonoskopisi yapılmıştır. Hedef popülasyonda kolorektal kanser taraması 2013'te %58'den 2015'te %63'e yükselmiştir (48). Farklı tıp topluluğu yönergeleri, birinci basamak hekimlerinin talimatları, ulusal medyada yer alması, dijital pazarlama ve sosyal medya nedeniyle tarama kolonoskopi oranı giderek artmaktadır (24).

Birçok hasta yüksek hacimli kolon temizleme rejimlerini tolere etmez. 17 randomize kontrollü çalışmanın sistematik bir incelemesi, düşük hacimli, bölünmüş doz rejimlerinin, daha iyi tolerans ve üstün uyum ile kolon temizliğinde yüksek hacimli, bölünmüş doz rejimleri kadar etkili olduğunu göstermiştir (49). Hastalara uyumu artırmak için anlaşılması kolay kolonoskopi hazırlık talimatları verilmelidir. Kolon poliplerinin daha yüksek saptanması için kolon mukozasının yeterli şekilde temizlenmesi esastır. Günümüzde, kolon temizliğinin kalitesi, tablo 3'te gösterilen standartlaştırılmış ve genel olarak kabul görmüş bir bağırsak temizliği derecelendirme ölçeği olan Boston bağırsak hazırlama ölçeği (BBPS) ile değerlendirilmektedir (50). Sağ kolon, yani çekum artı çıkan kolon, hepatik ve splenik fleksürleri içeren transvers kolon ve sol kolon, yani inen kolon, sigmoid kolon ve rektum temizlik açısından değerlendirilir. Her biri 0-3 puan alır ve sonuç olarak toplam BBPS skoru 0-9 olabilir. BBPS skoru < 5 ise 1 yıl içinde kolonoskopi tekrarı, BBPS skoru \geq 7 ise düzenli aralıklarla kolonoskopi tekrarı önerilir (51).

Tablo 3. Boston bağırsak hazırlama ölçeği skorlama (50)

Skor	Kolon temizliği
0	Temizlenemeyen katı dışkı nedeniyle mukozanın görünmediği hazırlıksız kolon segmenti.
1	Kolon segmentinin mukoza kısmı görülüyor, ancak kolon segmentinin diğer alanları boyama, kalıntı dışkı ve/veya opak sıvı nedeniyle iyi görünmüyor.
2	Az miktarda kalıntı leke, küçük dışkı parçaları ve/veya opak sıvı, ancak kolon segmentinin mukozası iyi görünüyor.
3	Kalıntı lekelenme, küçük dışkı parçaları veya opak sıvı olmadan iyi görülen kolon segmentinin tüm mukozası.

2.1.4. Kolorektal Kanser Açısından Yüksek Riskli Bireyler

Kolorektal kanser gelişimi için risk ortalama veya yüksek olabilir. Ortalama riskli bireyler; herhangi bir polipozis sendromu, kalıtsal kolorektal kanser sendromu, uzun süredir devam eden İBH, kişisel yada ailede kolorektal kanser veya ileri kolorektal adenom öyküsü olmayan kişilerdir. Ortalama riskli bireylerin çoğunda 50 yaşından sonra kolorektal kanser gelişmektedir. Yüksek kolorektal kanser riski taşıyan bireylerde erken yaşta kolorektal kanser gelişir ve sonuç olarak belirli bir tarama ve sürveyans programını takip etmeleri önemlidir. Bu kişilerde önerilen tarama programı şu şekildedir (24):

1) Ailede kolorektal kanser öyküsü: 60 yaşın altında tanı konmuş kolorektal kanser veya ilerlemiş adenomlu (adenom \geq 1 cm boyutunda veya yüksek dereceli displazi veya villöz histopatolojili) tek birinci derece akraba yada herhangi bir yaşta kolorektal kanser veya ilerlemiş adenomlu iki birinci derece akraba. ACG, ailedeki en genç indeks vakanın tanı yaşından 10 yıl önce yada 40 yaşında başlayarak her 5 yılda bir kolonoskopi taramasını önermektedir (27).

2) Klasik FAP (APC geninin germline mutasyonu) olan hastalar, kolektomi zamanına kadar yıllık kolonoskopi veya fleksibl sigmoidoskopi ile kolorektal

kanser için taranmalıdır. Polipozisin ortalama başlangıç yaşı 16, kolorektal kanser gelişme yaşı ise 39'dur (24). Kolektomi zamanı; hastaların semptomlarına, adenomların boyutuna ve sayısına, kanser veya yüksek dereceli displazi varlığına bağlıdır. Elektif kolektomi genellikle daha az sayıda (<10) veya küçük boyutlu (<5 mm) adenom varsa, onlu yaşların sonlarında veya yirmili yaşların başında yapılır. Hasta gastrointestinal kanama ile semptomatik ise, endoskopik polipektomi ile temizlenemeyen çok sayıda 6 ila 10 mm polip varsa veya ardışık kolonoskopilerde kolon polip sayısında belirgin artış varsa erken kolektomi yapılmalıdır (52,53). Yüksek dereceli displazili adenom veya şüpheli veya belgelenmiş kolorektal kanser varsa acil kolektomi düşünülmelidir. Ameliyattan sonra, ileal pošta, rektal kafta veya ileostomi bölgesinde adenom veya adenokarsinom gelişme olasılığı olduğundan, sürveyans sürdürülmelidir (54,55).

3) Atenüe FAP'li (APC geninin 3' ucuna veya 5' ucuna yakın germline mutasyonu) olan hastalar, 20-25 yaşlarında rektumu ayırma eğiliminde olan 100 veya daha az adenomatöz kolon polipi (ağırlıklı olarak sağ taraflı) geliştirir ve ortalama kolorektal kanser gelişme yaşı 55 yıldır.. Kolon kanseri taraması 20-25 yaşlarında başlamalıdır ve sürveyansı durdurmak için bir üst sınır yoktur. Gastrik ve duodenal adenom aramak için düzenli özofagogastroduodenoskopi (EGD) tarama da yapılmalıdır (56).

4) Hereditör non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC): HNPCC için Amsterdam veya Bethesda kriterlerini karşılayan hastalar, mikrosatellit instabilitesi açısından test edilmelidir. Testler pozitif çıkarsa, hastalar HNPCC için genetik test yaptırmalıdır. Pozitif genetik testi olan tüm aile üyeleri, 20 ila 25 yaşından başlayarak 40 yaşına kadar 2 yılda bir, daha sonra yılda bir kez kolonoskopi yaptırmalıdır (57).

5) Serrated polipozis sendromu (SPS): En sık görülen polipozis sendromudur. Prevalans %0.033, yani 3.000'de 1'dir. WHO'ya göre, SPS için klinik kriterler şunları içermektedir (58):

- Sigmoid kolonun proksimalinde en az beş serrated polip, bunlardan ikisi veya daha fazlası ≥ 1 cm;

- SPS ile birinci derece akrabası olan bir kişide sigmoid kolonun proksimalinde herhangi bir sayıda serrated polip;
- Kolon boyunca dağılmış herhangi bir boyutta ≥ 20 serrated polip (58).

SPS'de, endoskopik gözetim altında kolorektal kanserin kümülatif insidansı 5 yılda %7'dir (59). Multi-Society Task Force, kolorektal kanser ile ilgili olarak, SPS'li tüm hastalarda yıllık olarak sürveyans kolonoskopisini önermektedir (60).

6) Uzun süredir devam eden İBH: İBH hastalarında kolorektal kanser insidansı genel popülasyona göre altı kat daha fazladır. kolorektal kanser, İBH'li hastalarda ölümün %10-15'inden sorumludur (61). İBH'de kolorektal kanser gelişimi için risk faktörleri arasında hastalık süresi, kolitin yaygınlığı, kolitin şiddeti, primer sklerozan kolanjit (PSC) varlığı, PSC için ortotopik karaciğer transplantasyonu ve ailede İBH öyküsü bulunur (62). Ülseratif kolitte (UC) ve Crohn hastalığında (CD) kolorektal kanser gelişme riski benzerdir (63). UC durumunda, pankolit, yaygın kolit ve sol taraflı kolit tanısından 8 ila 10 yıl sonra tarama kolonoskopisi önerilir. Takip sürveyans kolonoskopisi, displazinin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak her 1-2 yılda bir yapılmalıdır. Proktit ve proktosigmoidit, kolorektal kanser gelişme riskini artırmaz (64). Kendisinde PSC tanısı ve ailesinde kolorektal kanser öyküsü olan hastalar, tanı anında ve daha sonra her yıl tarama kolonoskopisinden geçmelidir. Kolonun en az üçte birini tutan Crohn koliti olan hastalarda, tarama kolonoskopisi ve sürveyans kolonoskopi protokolü UC'li hastalardaki ile aynıdır. Aktif kolit varlığının displazi tanısında önemli etkisi olduğundan, hastalık remisyondayken tarama kolonoskopisi ve sürveyans kolonoskopisi yapılmalıdır (65). Geleneksel olarak beyaz ışıklı kolonoskopi ile çekumdan başlayarak rektuma kadar her 10 cm'de bir dört kadranlı rastgele biyopsiler ve herhangi bir mukozal anormallik varsa hedefe yönelik biyopsiler alınmaktadır. Son zamanlarda kromoendoskopi veya yüksek çözünürlüklü kolonoskopi, İBH'li hastalarda displaziyi saptamak için önerilmektedir (66). Kolon mukozasında metilen mavisi veya indigo karmin spreyi kullanılarak yapılan

kromoendoskopi, ince mukozal değişiklikleri ve displaziyi geleneksel beyaz ışık kolonoskopisinden 2 - 3 kat daha fazla tespit edebilir (67,68).

Tablo 4. Yüksek Riskli Bireylerde Kolorektal Kanser Taraması (24)

Kolorektal kanser açısından yüksek riskli bireyler	Önerileri
1. Aile öyküsü: 60 yaşın altında tanı konmuş kolorektal kanser veya ilerlemiş adenomlu tek birinci derece akraba yada herhangi bir yaşta kolorektal kanser veya ilerlemiş adenomlu iki birinci derece akraba.	Ailedeki en genç indeks vakadan 10 yıl önce başlayarak veya 40 yaşından sonra her 5 yılda bir kolonoskopi taraması.
2. Klasik FAP	12 ila 14 yaşından itibaren kolektomi zamanına kadar yıllık kolonoskopi veya fleksibl sigmoidoskopi.
3. Attenüe FAP	Kolon kanseri taraması 20-25 yaşlarında başlamalıdır ve sürveyansı durdurmak için herhangi bir üst sınır yoktur.
4. Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC)	Pozitif genetik testi olan tüm aile üyeleri, 20 ila 25 yaşından başlayarak 40 yaşına kadar 2 yılda bir, daha sonra yılda bir kez kolonoskopi yaptırmalıdır.
5. Serrated polipozis sendromu SPS	Her yıl sürveyans kolonoskopisi.
6. İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Pan-ülseratif kolit, yaygın ülseratif kolit ve sol taraflı ülseratif kolitin yanı sıra kolonun en az üçte birini tutan Crohn koliti tanısından 8 ila 10 yıl sonra tarama kolonoskopisi önerilir.

2.1.5. Kolorektal kanser gelişimi

Kolorektal kanser gelişiminde çok aşamalı mutasyon süreçleri yer alır. kolorektal kanserin %70'i sporadik adenom ve FAP'de görülen adenom-karsinom sekansından kaynaklanır (69) ve %30'u Lynch sendromunda görülen MMR gen defekti, sapsız serrated poliplerde görülen BRAF mutasyonu ve MYH ile ilişkili polipozis (MAP) sendromunda görülen baz eksizyon onarımını (BER) içeren gen defekti diğer yollardan kaynaklanır (70). Adenom-karsinom sekansında, tümör baskılayıcı genlerin fonksiyon kaybı: 5q kromozomunda adenomatöz polipozis koli (APC) geni, 18q kromozomunda kolon kanseri (DCC) geninde ve 17p kromozomunda p53 geninde silinmiş ve 12p kromozomunda onkogen KRAS aktivasyonu kolorektal kanser oluşumuna yol açar. APC geninde fonksiyon kaybı, adenom-karsinom sekansında kritik ilk adım olarak kabul edilir. DCC geninde fonksiyon kaybı, adenom ilerlemesinin geç aşamasına yol açarken, p53 geninin kaybı, adenom-karsinom sekansının son aşamasında meydana gelir. KRAS onkogen aktivasyonu, kolorektal kanserin %35-45'inde meydana gelir. KRAS onkogen aktivasyonu kolorektal kanserin agresifliğinde artış, metastatik kolon kanserinde özellikle anti-EGFR (epidermal büyüme faktörü) ajanları olmak üzere kemoterapötik ajanlara yanıtın azalması ve zayıf sağkalım ile ilişkilidir (71).

MMR genleri, DNA replikasyonu sırasında yapılan hataların düzeltilmesinde rol oynar. MMR eksikliği olan hücreler, mikrosatellit instabilite ve kansere yol açabilecek birçok DNA mutasyonuna sahiptir. Somatik MMR gen mutasyonları ve mikrosatellit instabilite ile sporadik kolorektal kanser, toplam kolorektal kanserin %12-15'ini oluşturur. Çoğunlukla beyaz ırkta, orta yaşlı ve yaşlı nüfusta, ailede kolorektal kanser öyküsü olmayanlarda, hemen hemen her zaman sağ kolonda görülürler ve nispeten iyi bir prognoz taşırlar. MLH1'in CIMP ile ilişkili metilasyonu, sporadik MMR eksikliği vakalarına yol açar. MMR genlerindeki (hMSH2, hMLH1, hPMS1 ve hPMS2) germline mutasyonları HNPCC'de meydana gelir ve toplam kolorektal kanserin %3-6'sını oluştururlar. BRAF (B-Raf proto-onkogen serin/treonin kinaz) gen mutasyonu (600 - V600E kalıntısında valin-glutamat değişikliği) kolorektal kanserin %10'unda bulunur (72).

Sessil serrated adenom (SSA) ve geleneksel serrated adenom (TSA), BRAF mutasyonu nedeniyle gelişmektedir. BRAF mutasyonuna bağlı kolorektal kanser; genellikle sağ taraflıdır, yaşlılıkta ortaya çıkar, kadınlarda daha fazla nükseder ve MSI ile ilişkilidir. MSI ile BRAF mutasyonlu kolorektal kanser genellikle daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir, ancak proksimal sağ taraflı kolorektal kanser kötü bir prognoz taşır (73). Hemen hemen tüm BRAF mutasyonlu kolorektal kanser vakaları CIMP pozitifdir. Dolayısıyla CIMP-pozitif tümörler, serrated adenomdan kaynaklanan tümörlerin bir özelliğidir. CIMP pozitif tümörlerin yaklaşık %50'sinde mikrosatellit instabilitesi vardır. Tüm kolorektal kanserin %20 ila %30'u CIMP-pozitif, tüm kolorektal kanserin %10-12'si CIMP-pozitif ve mikrosatellit instabilidir (74).

2.1.6. Kolorektal kanser tedavisi

Kolorektal kanser sadece önlenemez değil, aynı zamanda erken teşhis edilebilirse en iyi tedavi edilebilir kanserlerden biridir. Tedavi, hastalığın evresine bağlıdır. 5 yıllık sağkalıma sahip kolorektal kanser için TNM evreleme sistemi ve Dukes Sınıfı Tablo 5'te gösterilmiştir (24).

Tablo 5. 5 Yıllık Sağkalım ile Kolorektal Kanser İçin TNM Evreleme Sistemi ve Dukes Sınıfı (24)

Evre	Kod	5 yıllık sağkalım	Dukes sınıfı
0	TisN0M0	100	
I	T1N0M0	100	A
	T2N0M0	90	B1
II	T3N0M0	75	B2
	T4N0M0	30	
III	TN1M0	60	C
	TN2M	30	
IV	T, N'den herhangi biri, M1	3	D

Evre I kolorektal kanser, tümörün ve lokal lenf düğümlerinin cerrahi rezeksiyonu ile tedavi edilir. Ameliyat sırasında kolorektal kanserin doğru evrelemesi için yeterli sayıda lenf nodunun incelenmesi esastır. American Joint Commission on

Cancer and the National Quality Forum'a göre, en az 12 lenf nodu alınması, kolorektal kanser rezeksiyonunun kalitesinin göstergesi olarak kabul edilir (75).

Malign polipler, kanser hücrelerinin muskularis mukozayı aşarak submukozaya ulaştığı T1 lezyonlardır. Polipektomi serilerinde çıkarılan poliplerin %12'sini oluştururlar (76). Endoskopik olarak iyi huylu görünebilirler. Histoloji malign polip olarak sonuçlandırıldığında; endoskopik rezeksiyonun yeterli olup olmadığına veya hastanın endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) veya segmental kolon rezeksiyonu gerekir gerekeceğine karar verilmesi gerekir. Saplı (Paris sınıflandırmasında Ip) malign polip, rezeksiyon sınırı 2 mm veya daha fazlaysa, histoloji kötü diferansiye değilse ve lenfovasküler tutulum yoksa snare polipektomi ile tedavi edilmiş kabul edilir (77). Rezeksiyon sınırı 2 mm'den az ise, histoloji kötü diferansiye ise ve lenfovasküler tutulum varsa kolonun segmental rezeksiyonu önerilir. Ancak sesil (Paris sınıflandırmasında Is) malign polip snare polipektomi ile tedavi edilmez ve kolonun segmental rezeksiyonu önerilir. Fakat, hasta zayıf bir cerrahi adayı ise, EMR (yüzeysel submukozal invazyonu olan 2 cm veya daha küçük lezyon için) veya ESD (yüzeysel submukozal invazyonu olan > 2 cm lezyon veya EMR'yi imkansız kılan belirgin submukozal fibrozisli < 2 cm lezyon için) düşünülmelidir. Kanser hücrelerinin kolon polipine invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Saplı malign polip durumunda, evre 4 invazyon (yani, Haggitt sınıflamasına göre kolon duvarının submukozasını invaze eden kanser hücreleri), %27'ye kadar lenf nodu metastazı ile ilişkilidir (78). Sapsız polip durumunda, kanser hücrelerinin submukozanın alt üçte birine invazyonu %23'e kadar lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Bu nedenle ESD, kanser hücrelerinin derin submukozal invazyonunda kontrendikedir (79).

Evre II kolorektal kanser tek başına ameliyatla tedavi edilir ve adjuvan kemoterapinin rutin kullanımı önerilmez. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) (en son 2013'te güncellenmiştir) kötü diferansiye kanser, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, < 12 lenf nodu raporu, barsak tıkanıklığı, lokalize perforasyon ve pozitif sınır varlığında adjuvan kemoterapi önermektedir. Adjuvan kemoterapi, şu kemoterapi rejimlerinden birinin 6 aylık kürünü içermelidir: Lökovorin (LV) ile 5-flourasil (FU), kapesitabin veya LV ile 5FU ve oksaliplatin (FOLFOX) kombinasyonu ya da kapesitabin ve oksaliplatin (Capox) kombinasyonu (80).

Evre III kolorektal kanser, tümörün küratif cerrahi rezeksiyonu ve ardından altı kür FOLFOX veya Capox içeren adjuvan kemoterapi ile tedavi edilir (81). ABD'de, evre II ve evre III rektum kanserleri, 5 ila 6 haftalık bir süre boyunca neoadjuvan kemoradyasyon (5-FU'nun LV ile infüzyonu artı 4,500 ila 5,040 cGy radyasyon tedavisi ve kemoradyasyonun tamamlanmasından 6 ila 10 hafta sonra ardından cerrahi (alt anterior rezeksiyon veya abdominal perineal rezeksiyon) ile tedavi edilir (82).

Evre IV kolon kanseri, monoterapi veya kemoterapi, hedefe yönelik biyolojik tedavi, immünoterapi/kontrol noktası inhibitör tedavisi, palyatif cerrahi, radyoterapi ve radyofrekans ablasyonun bir kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Tedavi modalitesini planlamadan önce; primer kolorektal kanserin yeri ve hastalığın yaygınlığı, tümör mikrosatellit instabilite, KRAS/NRAS ve BRAF mutasyon durumu, hastanın komorbiditeleri, önceki tedavi öyküsü, tedavi hedefleri ve hastanın tercihleri dikkate alınmalıdır (83). Tedavi çoğu hasta için palyatifdir ve temel amaç yaşam kalitesini korumak ve genel sağkalımı uzatmaktır. Evre IV kolorektal kanserde kullanılan yaygın kemoterapötik ajanlardan bazıları FOLFIRI (5-FU, LV ve irinotekan), FOLFOX (5-FU, LV ve oksaliplatin), CAPIRI (kapesitabin ve irinotekan), CAPOX (kapesitabin ve oksaliplatin), 5- LV, irinotekan, kapesitabin ve trifluridin, tipiracil (Lonsurf) içeren FU'dur. Hedefe yönelik tedavi genellikle kemoterapi ile birlikte verilir. Hedeflenen tedavinin türü, kolorektal kanserin KRAS mutasyonu pozitif mi yoksa KRAS mutasyonu negatif mi olduğuna bağlıdır (24).

Hedeflenen tedavi şunları içerir (24):

- 1) Bevacizumab (vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı monoklonal antikorlar);
- 2) Ramucirumab (vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörüne (VEGFR) karşı monoklonal antikor);
- 3) Setuksimab ve panitumumab (epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) karşı monoklonal antikor);
- 4) Regorafenib (anjiojenik, stromal ve onkojenik kinaz inhibitörü)
- 5) Aflibercept (VEGF A inhibitörü ve plasental büyüme faktörü inhibitörü).

Bevacizumab, ramucirumab, regorafenib ve aflibercept anjiyogenez inhibitörleridir (84). Tümör anjiyogenezini inhibe eder ve tümör kan damarlarını normalleştirir (85). Böylece kemoterapi ajanlarının kolorektal kansere iletilmesini sağlayarak etkinliğini artırırlar. AVF2107g çalışmasında, bevacizumab artı FOLFIRI, metastatik kolorektal kanserli hastalara verildiğinde genel sağkalımda (20,3'e 15,6 ay) iyileşme olduğu rapor edilmiştir (86). Anti-EGFR ajanları, evre IV kolorektal kanserde daha iyi sağkalım ile ilişkili bulunmuş ve bu faydanın sadece KRAS vahşi tip kolorektal kanserde olduğu görülmüştür (87). Evre II ve evre III kolorektal kanserin %15 ila %20'si uyumsuzluk onarımı (MMR)-eksik (dMMR) veya mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) olup, uyumsuzluk onarımına yetkin (pMMR) veya mikrosatellit kararlı (MSS) kolorektal kanserden daha iyi bir prognoza sahiptir. Evre IV' kolorektal kanserin ise %3,5'i dMMR veya MSI-H'dir ve kötü bir prognoz ile ilişkilidir (88,89). dMMR veya MSI-H kolorektal kanserde, kontrol noktası inhibitör proteinlerinin yukarı doğru regülasyonu (upregulatio) vardır. Bu proteinler şu şekildedir: PD1 (programlanmış hücre ölümü proteini 1), PDL1 (programlanmış hücre ölümü proteini ligandı 1), CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit-ilişkili antijen 4), LAG3 (lenfosit aktivasyon gen-3 proteini) ve IDO (indoleamin 2,3-dioksijenaz) (90). Son zamanlarda kontrol noktası inhibitörlerinin dMMR veya MSI-H kolorektal kanserli hastalarda yararlı olduğu bulunmuştur. Overman ve arkadaşları, nivolumab artı ipilimumab ile tedavi edildiklerinde dMMR veya MSI-H metastatik kolorektal kanserli hastalarda kalıcı bir klinik fayda olduğunu bildirmişlerdir (91). PD1 inhibitörleri pembrolizumab ve nivolumab, dMMR veya MSI-H metastatik kolorektal kanser tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (24).

Palyatif cerrahi genellikle kolorektal obstrüksiyon ve kanama durumunda önerilmektedir (92). Kolonik obstrüksiyon varlığında palyatif olarak kolonik stent yerleştirilir ve tıkanıklığın giderilmesinde %90'dan fazla teknik başarıya sahiptir. Palyatif stentleme, büyük cerrahi müdahaleyi önleyebilir ve hastanede kalış süresini kısaltabilir (93). Kolorektal kanser ve izole karaciğer metastazı olan hastalarda, kemoterapiden önce veya sonra cerrahi rezeksiyon mümkünse, hastanın ömrü uzayabilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT görüntüleme küçük intrahepatik ve ekstrahepatik metastazları tespit edebilir. Fernandez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada floro-2-deoksi-D-glukoz-PET (FDG-PET) izole karaciğer

metastazının cerrahi rezeksiyonu öncesinde yapılmış ve hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %58 olarak hesaplanmıştır (94). Karaciğer metastazının diğer tedavi yöntemleri arasında; radyofrekans ablasyonu, transarteriyel kemoembolizasyon (TACE), hepatik intra-arteryal kemoterapi infüzyonu, radyoembolizasyon, eksternal ışın radyasyonu ve stereotaktik radyasyon yer alır (95). Ancak ameliyat en iyi tedavi yöntemidir ve ameliyattan sonra nüksüz sağkalım çok daha uzundur. kolorektal kanserin farklı aşamalarının tedavileri Tablo 6'da özetlenmiştir (24).

Tablo 6. kolorektal kanserin Farklı Evrelerinin Tedavisi (24)

Kolorektal kanser evresi	Tedavi modaliteleri
Evre 1	Saplı malign polipin endoskopik rezeksiyonu veya tümör ve lokal lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonu.
Evre2	Tek başına ameliyat. Adjuvan kemoterapi sadece yüksek risk özelliklerinin varlığında.
Evre 3	Cerrahi artı adjuvan kemoterapi.
Evre 4	Kemoterapi, biyolojik hedefe yönelik tedavi, immünoterapi, palyatif cerrahi, radyoterapi, radyofrekans ablasyon ve kolon stentleme.

2.1.7. Devam Eden Çalışmalar

Ulusal Kanser Enstitüsünde (NCI), kolorektal kanserin erken tespiti, önlenmesi ve yönetimi için birçok klinik çalışma devam etmektedir. Bunlar arasında kolorektal kanseri saptamak için kan DNA testi, Lynch sendromunda ve MSI-H metastatik kolorektal kanserde immünoterapi, hastanın bağışıklık sistemini uyarmak için kanser aşılıları, kanser hücrelerinin kemoterapiyle daha iyi teması için hipertermik intraperitoneal kemoterapi yer alır (24).

Tarama kolonoskopi programının benimsenmesiyle kolorektal kanserin insidansı ve mortalitesi azalmış olsa da, kolorektal kanser, erkek ve kadınları etkileyen tüm kanserler arasında kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir (96). 2024 yılına kadar sadece ABD'de uygun nüfusun %80'inin taranması hedefine ulaşmak için

yılda 11 ila 13 milyon kolonoskopi yapılması gerekmektedir. ADR'yi daha iyi bir düzeye çıkarmak için uygun önlemler alınmalıdır. kolorektal kanser için ortalama riskli ve yüksek riskli bireyler için önerilen tarama protokolleri izlenmelidir. Malign polipler endoskopik tedavi veya segmental rezeksiyon ile uygun şekilde tedavi edilmelidir. kolorektal kanserli tüm hastalar arasında, hastaların %20-25'inde metastatik hastalık vardır. Tedavi, kolorektal kanserin metastaz derecesine, KRAS mutasyonuna ve mikrosatellit stabilite durumuna göre seçilmelidir. Kolorektal kanser, birinci basamak hekimleri, gastroenterologlar, cerrahlar, tıbbi onkologlar, girişimsel radyologlar, radyasyon onkologları ve palyatif bakım ekibinden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir (24).

2.2. SODYUM DÜZEYİ VE MALİGNİTELER

Hiponatremi, hastanede yatan hastalarda en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur. Birkaç çalışma, hiponatreminin farklı klinik senaryolarda olumsuz bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Sadece şiddetli ve akut hiponatremi kliniği artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmemiştir; aynı zamanda orta düzeyde olanı hatta hafif kronik hiponatremi kliniğinin de kanser olguların da ölüm riskini artırabileceği bildirilmiştir. Sodyum düzeyi ve mortalite/sağkalım ilişkisi sadece kanser hastalarında değil farklı hasta gruplarında da gösterilmiştir (97).

Hiponatremili kanser hastalarında; sodyum düzeyi normal olan hastalara kıyasla hem progresyonsuz sağkalımın hem de genel sağkalımın önemli ölçüde azaldığına dair sonuçlar güncel birçok çalışmada bildirilmiştir. Kolon kanserli olguların dahil edildiği çalışmalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir (98). Bu konuda yapılan çalışmaların sonucunda ortaya çıkan önemli ve hala tartışılan bir soru, kanser hastalarında hiponatremi ile ilişkilendirilen daha kötü klinik sonucun doğrudan elektrolit bozukluğuna mı bağlı olduğu yoksa altta yatan hastalığın ciddiyetinin bir işareti mi olabileceğidir. Bu nokta ile ilgili olarak, bazı temel araştırma çalışmaları, düşük sodyum konsantrasyonunun diğer değişkenlerden bağımsız olarak tek başına kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve invazivliğini arttırdığını ileri sürmüştür. Son klinik kanıtlar, hiponatreminin düzeltilmesinin kanser hastalarında bağımsız ve olumlu bir prognostik faktör olduğunu vurgulamaktadır (99).

2.3. GLOBULİN DÜZEYİ VE MALİGNİTELER

Serum albümini ve serum globulini, serum proteinlerini oluşturan ana bileşenlerdir. Serum albümini genellikle insan vücudunun beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılır ve önceki çalışmalar, düşük albümin düzeylerinin kötü beslenme durumunu ve kolorektal, mide, meme ve akciğer kanserleri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde kötü klinik sonuçları öngördüğünü göstermiştir (100,101).. Diğer bir temel serum proteini olan globulin, inflamatuvar sitokinleri düzenleyerek immün sistemin devreye girdiği her durumda ve inflamasyonda çok önemli bir rol oynar (102). Ancak laboratuvar indeksleri olarak serum albümin ve serum globulin seviyeleri; dehidratasyon, hastalık ve sıvı retansiyonu gibi birçok faktörden etkilenebilir ve bu da klinik olarak uygulamayı ve stabilizeyi sınırlayabilir (101). Farklı çalışmalarda, globulin düzeyindeki artışın malignite hastalarında ciddi olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda globulin düzeyinin akciğer ve mide kanserlerinde prognoz ve sağkalım ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (103–107). Kolon kanseri özelinde yapılan çeşitli çalışmalar incelendiğinde ise sadece globulin düzeyinin kullanımından ziyade tedavi öncesi albumin/globulin oranının kolon kanserinde prognozu öngörebilir olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda globulin düzeyindeki değişim ile prognoz arasındaki negatif ilişkiye de dikkat çekilmiştir (102,108).

2.4. SODYUM / GLOBULİN ORANI VE MALİGNİTELER

Prognostik kanser belirteçleri üzerinde çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda hastaların sağkalımını değerlendirmek için bir dizi belirteçin değerli olduğu öne sürülmüştür (109–112). (17). Önceki çalışmalar, kanser hastalarının kötü sonuçlarında elektrolit bozukluğu ve sistemik inflamasyon gibi çeşitli patofizyolojik faktörleri ilişkilendirmiştir (15,113,114). Bazı çalışmalarda serum sodyum, globulin konsantrasyonlarının elektrolit bozukluğunu, inflamasyon durumunu somut olarak yansıtılabildiği ve böylece çeşitli tümörlerin terapötik tepkisini ve prognozunu etkili bir şekilde tahmin edebildiği gösterilmiştir (16,115–117). Bu parametrelerin ucuz ve rutin kan testlerinin bir parçası olması avantajdır (116–121). Öte yandan, yaygın olarak sodyum globulin oranı (SGO) olarak adlandırılan sodyum ve globulin kombinasyonunun, kanser hastalarının prognozunu öngörmede tek başına serum

sodyum ve globulin düzeylerine göre daha üstün prognostik doğruluk ve kesinlik sergilediği öne sürülmüştür. Ancak, SGO ile kanser olgularının klinik sonuçları arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmekte olup, prognostik bir faktör olarak kullanılabilceğini bildiren çok az sayıda çalışma vardır (17).

Elektrolit bozukluğu, malignitesi olan hastalar için komplikasyonlardan birini gösterebilir. Önceki çalışmalar, kanser hastalarında oluşan komplikasyonu gösteren sodyum azalmasının kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (15). Ek olarak çalışmalar, farklı malign hastalıkları olan olguların yaklaşık %47'sinin serum sodyum seviyelerinde kötü prognozla yakından ilişkili olan bir düşüş saptadıklarını bildirmişlerdir (16). Sodyum seviyesinin akciğer, prostat, meme, gastrik kanser gibi farklı kanser çeşitlerinin varlığı ve prognozu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (122–125)

İnflamatuar hücrelerin ve ürünlerinin tümör mikroçevresindeki fazlalığı, tümörlerin oluşumu ve ilerlemesi için hızlandırıcı bir faktör olarak tanımlanmıştır (126). Benzer şekilde, inflammatuar yanıtı takiben hepatosit kaynaklı globulin seviyelerinde bir artış bildirilmiştir (127). Fonksiyonel olarak globulin, alfa1-globulin, C-reaktif protein (CRP) ve kompleman-3 (C3) dahil olmak üzere proinflammatuar proteinlerin çoğunu içerir (17). Birçok çalışma, globulin düzeyindeki anormal bir artışın kanser hastaları üzerinde ciddi olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir. Globulinin akciğer ve gastrik kanserlerde prognoz ve sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (103–107).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'ne 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında başvurmuş kolon kanseri tanımlı hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ

Araştırmaya belirlenen beş yıllık bir tarih aralığında kolon kanseri tanısı alan olgular dahil edilmiştir. Araştırmada çalışmanın gücü ve örnekleme G Power 3.1.9.2 paket programı ile hesaplanmıştır. Buna göre Zhang ve ark.'ın çalışmasında saptanan sonuçlar göz önünde bulundurularak yapılan analizde; hata payı 0,05 (alfa) ve araştırmanın gücü (power) 0,80 olarak hesaplama yapıldığında çalışmada 126 kişinin yer almasının gerektiği belirlenmiştir. %10'luk olası veri kaybı göz önünde bulundurularak toplam 140 kişiye ulaşılmıştır.

Dahil edilme kriterleri;

- Histopatolojik olarak kolon kanseri tanısı almış olmak,
- Tanı anındaki üç ay içerisinde erişilebilir sodyum ve globulin düzeylerine sahip olmak,
- 18 yaş üstü olmak,
- Hastanemizde en az altı ay takipte kalmış olmak.

Dışlama kriterleri;

- Evre 3 ve daha ileri evre kronik böbrek hastalığı, siroz, karaciğer yetmezliği, ileri evre kalp yetmezliği, santral sinir sistemi hastalıkları, hipotiroidi, malnutrisyon, aktif enfeksiyon varlığı, kronik inflamatuvar hastalık varlığı, nefrotik sendrom, sepsis, diüretik kullanımı gibi serum sodyum ve plazma protein düzeylerini etkileyebilecek durumlar
- 18 yaş altı olmak

3.3. VERİ TOPLAMA FORMU ve VERİLERİN TOPLANMASI

İncelenen parametreler şu şekildedir:

- Hastaya ait özellikler (yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, ek hastalıklar)
- Tanıya ait özellikler (ilk tanı tarihi, histopatolojik alt tipi, evre)
- Mevcut sağlık durumu (operasyon varlığı, mortalite varlığı ve tarihi, progresyon varlığı ve tarihi)
- Biyokimyasal parametreler (Hemoglobin, platelet, lökosit, CRP, ALT, kreatinin, GFH, sodyum, potasyum, total protein, albumin, globülin)

Çalışma prosedürü

Olguların verileri tek bir araştırmacı (Y.C. Yavaş) tarafından, retrospektif olarak, hastane kayıt sistemi ve hasta dosyaları incelenerek kaydedilmiştir. Hastalar mevcut sağkalımlarına göre (i) ölen ve (ii) yaşayan şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında hastaya ait, tanıya ait ve biyokimyasal parametrelere ait özellikler karşılaştırılacaktır.

İncelenen parametreler arasında prognoz ile ilişkili olan progresyon ve mortalite ile tanı anındaki serum sodyum, globulin düzeyleri ve SGO'nun ilişkisi değerlendirilmiştir.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Kırıkkale üniversitesi Girişimsel olmayan Etik Kurul Başkanlığı'ndan 30.06.2021 tarihinde 2021.06.14 karar numarası ile yazılı onay alındı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 25 paket programında oluşturulan veri tabanına girilerek istatistiksel analizler aynı program ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler frekansları ve yüzdeleri ile belirtilmiş ve ki-kare testi ile ilişkiler incelenmiştir. Sürekli değişkenlere ait; ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki

grup arasında sürekli sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde normal dağılım varlığında independent samples t test/ normal dağılım sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım değerleri normal dağılmadığı için diğer sayısal parametrelerle korelasyon ilişkisi Spearman Korelasyon testi ile kontrol edilmiştir. Sayısal parametrelerin sağkalımı öngörebilirliği ROC (receiver operating characteristic) analizi ile değerlendirilmiştir. Sağkalım analizi ve risk analizi için Kaplan-Meier testi kullanılmış, Long-Rank testi ile sonuçlar sunulmuştur. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. OLGULARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında takip edilmiş olan 140 kolon kanseri tanılı hastanın (58 kadın, 82 erkek) demografik ve klinik özellikleri tablo 7'de görülmektedir. Olguların tanı yaşı ortalaması $64,1 \pm 12,6$ (19-89) yıl idi, Histopatoloji sonucu %99,3 adenokanserdi. Olguların %32,9'u evre 4 kansere sahipti, %95,7'si kemoterapi almıştı ve %93,6'sı opere edilmişti. Hastaların 59'unun (%42,1) öldüğü ve 81'inde (%18,6) progresyon geliştiği belirlendi.

Tablo 7. Kolon kanserli hastaların demografik ve klinik özellikleri (N=140)

Yaş (yıl)	64,1 ± 12,6*	
Cinsiyet n(%)	N	%
Kadın	58	41,4
Erkek	82	58,6
Sigara		
İçmiyor	101	72,1
İçiyor	39	27,9
Diyabet		
Yok	101	72,1
Var	39	27,9
Hipertansiyon		
Yok	83	59,3
Var	57	40,7
Koroner arter hastalığı		
Yok	121	86,4
Var	19	13,6
Histopatoloji		
Adenokanser	139	99,3
Nöroendokrin tümör	1	0,7
Evre		
1	19	13,6
2	33	23,6
3	42	30
4	46	32,9
Kemoterapi		
Yok	6	4,3
Var	134	95,7
Operasyon		
Yok	9	6,4
Var	131	93,6
Sağkalım		
Yaşayan	81	57,9
Ölen	59	42,1
Progresyon		
Yok	114	81,4
Var	26	18,6

Veriler sayı (yüzde oran) veya *Ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Kolon kanserli hastaların izlem başlangıcındaki laboratuvar değerleri tablo 8’de görülmektedir. Olguların serum sodyum $139,4 \pm 3,3$, serum globulin $2,8 \pm 0,5$ ve sodyum/globulin oranı ortalama $51,1 \pm 8,7$ idi.

Tablo 8. Kolon kanserli hastaların izlem başlangıcındaki laboratuvar değerleri (N=140)

Parametre	Ortalama \pm SS	Median (min-max)
Hemoglobin (g/dl)	$13,0 \pm 10,6$	12,0 (8,0 - 136,6)
Lökosit ($\times 10^3$ /mL)	$7,6 \pm 2,2$	7,0 (3,0 - 15,0)
Platelet ($\times 10^3$ /mL)	$304,1 \pm 115,2$	297,0 (8,0 - 800,0)
C-reaktif protein (mg/L)	$3,8 \pm 1,2$	4,0 (0,0 - 5,2)
ALT (U/L)	$21,2 \pm 16,6$	18,0 (4,0 - 155,0)
GFH (mL/dk/1,73 m ²)	$90,0 \pm 13,0$	88,0 (61,0 - 109,0)
TSH (mIU/L)	$2,0 \pm 0,9$	2,0 (0,2 - 4,0)
CA 19-9 (U/mL)	$74,9 \pm 214,2$	14,0 (0,6 - 1000,0)
CEA (ng/ml)	$7,9 \pm 11,8$	3,0 (0,8 - 1000,0)
Total protein (g/dL)	$6,9 \pm 0,6$	7,0 (5,3 - 8,7)
Albümin (g/dL)	$4,1 \pm 0,5$	4,2 (2,6 - 5,0)
Globulin (g/dL)	$2,8 \pm 0,5$	2,8 (1,8 - 4,1)
Potasyum (mg/dL)	$4,6 \pm 0,5$	4,5 (3,4 - 5,5)
Sodyum (mEq/L)	$139,4 \pm 3,3$	140,0 (130,0 - 147,0)
Sodyum/globulin	$51,1 \pm 8,7$	50,4 (32,5 - 77,8)
Üre (mg/dL)	$32,7 \pm 13,1$	31,0 (11,0 - 90,0)
Kreatinin (mg/dL)	$0,8 \pm 0,2$	0,8 (0,2 - 1,4)

ALT: Alanin Aminotransferaz, CA: Kanser Antijeni, CEA: Karsinoembriyonik Antijen, GFH: Glomer Filtrasyon Hızı, SS: Standart Sapma, TSH: Tiroid Stimulan Hormon

4.2. GENEL SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

Kolon kanserli hastalar sağkalım durumuna göre yaşayan ve ölen şeklinde gruplandırıldığında demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 9'da görülmektedir. Her iki gruptaki hastalar; yaş, cinsiyet, sigara içme durumu ve ek hastalıkların varlığı açısından benzerdi ($p>0,05$).

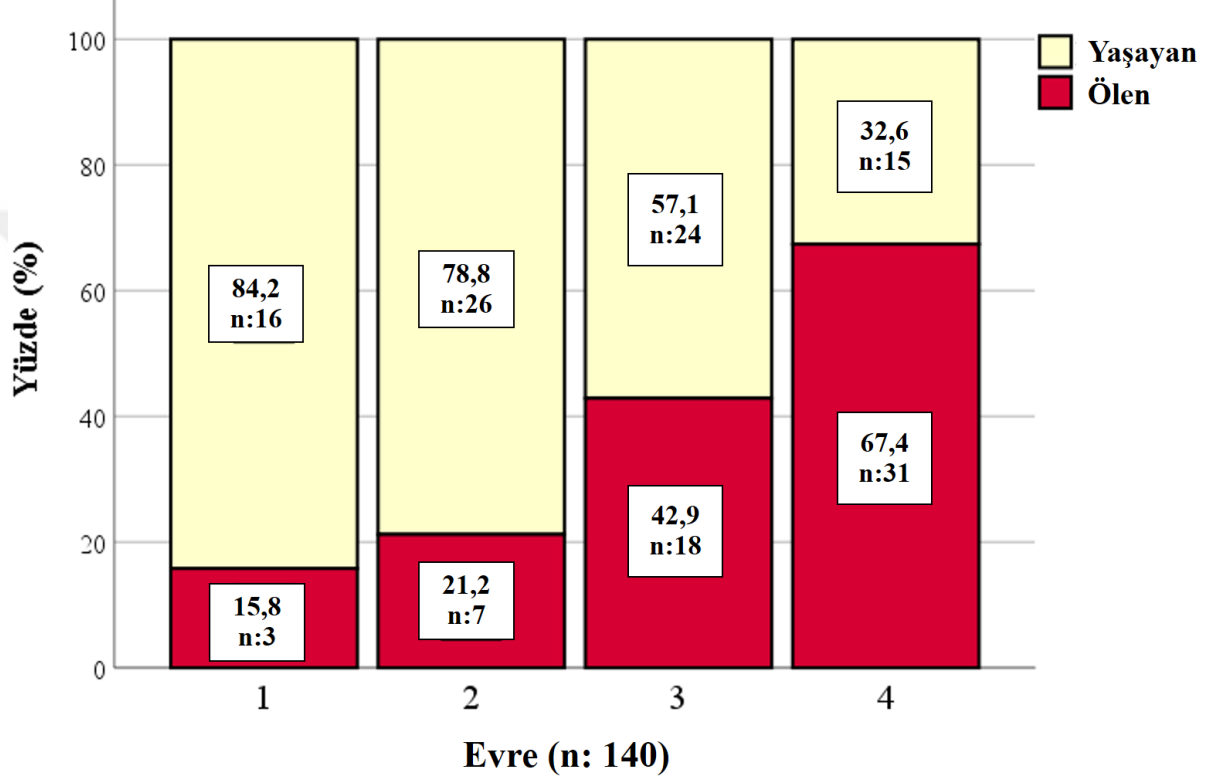
Yaşayan hastalar arasında evre 2, ölenler arasında evre 4 kolon kanseri sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıktaydı ($p<0,001$). Yaşayan hastaların %97,5 i, ölen hastaların da %88'i opere idi, Yaşayan olgular arasında operasyon sıklığı ölen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ($p = 0,025$), progresyon sıklığı anlamlı düzeyde daha az idi ($p<0,001$).

Tablo 9. Kolon kanserli hastaların sağkalıma göre demografik ve klinik özellikleri (N=140)

Parametre	Sağkalım durumu		p
	Yaşayan (n = 81)	Ölen (n = 59)	
Yaş (yıl)	64,0 ± 10,7	64,1 ± 15,0	0,972*
Cinsiyet			
Kadın	35 (%43,2)	23 (%39,0)	0,616
Erkek	46 (%56,8)	36 (%61,0)	
Sigara			
İçmiyor	61 (%75,3)	40 (%67,8)	0,328
İçiyor	20 (%24,7)	19 (%32,2)	
Diyabet			
Yok	55 (%67,9)	46 (%78)	0,190
Var	26 (%32,1)	13 (%22)	
Hipertansiyon			
Yok	48 (%59,3)	35 (%59,3)	0,994
Var	33 (%40,7)	24 (%40,7)	
Koroner arter hastalığı			
Yok	68 (%84,0)	53 (%89,8)	0,316
Var	13 (%16,0)	6 (%10,2)	
Histopatoloji sonucu			
Adenokanser	81 (%100,0)	58 (%98,3)	0,240
Nöroendokrin tümör	0 (%0,0)	1 (%1,7)	
Evre			
1	16 (%19,8)	3 (%5,1)	<0,001
2	26 (%32,1)	7 (%11,9)	
3	24 (%29,6)	18 (%30,5)	
4	15 (%18,5)	31 (%52,5)	
Kemoterapi			
Yok	4 (%4,9)	2 (%3,4)	0,655
Var	77 (%95,1)	57 (%96,6)	
Operasyon			
Yok	2 (%2,5)	7 (%11,9)	0,025
Var	79 (%97,5)	52 (%88,1)	
Progresyon			
Yok	75 (%92,6)	39 (%66,1)	<0,001
Var	6 (%7,4)	20 (%33,9)	

p: Yaşayan ve ölen gruplar arasındaki karşılaştırmanın (Ki-kare testi) istatistiksel anlamlılık düzeyi *Karşılaştırma için independent samples t test kullanılmıştır

Tüm kolon kanserli hastaların evrelere göre sağkalım oranları şekil 1’de görülmektedir. Kolon kanseri evresi arttıkça ölüm oranının anlamlı düzeyde arttığı görüldü ($p<0,001$).



Şekil 1. Kolon kanserli hastaların evrelere göre sağkalım oranları

Kolon kanserli hastaların sağkalım durumuna göre laboratuvar ve progresyonsuz sağkalım süreleri tablo 10’da görülmektedir. Başlangıç serum sodyum, globulin düzeyleri ile sodyum/globülin oranları yaşayan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Sağkalanlarla karşılaştırıldığında ölenlerin CA 19-9 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek ($p = 0,005$), progresyonsuz sağkalım süresi daha kısaydı ($p<0,001$).

Tablo 10. Kolon kanserli hastaların sağkalım durumuna göre laboratuvar ve progresyonsuz sağkalım süreleri (N=140)

Parametre	Sağkalım durumu		p
	Yaşayan (n = 81)	Ölen (n = 59)	
Hemoglobin (g/dl)	13,7 ± 13,9	11,9 ± 1,7	0,309
Lökosit (x10 ³ /mL)	7,2 ± 2,1	7,9 ± 2,4	0,060
Platelet (x10 ³ /mL)	291,1 ± 97,3	321,9 ± 134,8	0,120
C-reaktif protein (mg/L)	3,6 ± 1,4	4,0 ± 1,0	0,155
ALT (U/L)	19,6 ± 12,4	23,3 ± 21,0	0,204
GFH (mL/dk/1,73 m ²)	91,0 ± 14,8	88,6 ± 13,9	0,163
TSH (mIU/L)	1,8 ± 0,9	2,3 ± 0,8	0,053
CA 19-9 (U/mL)	34,2 ± 129,8	136,3 ± 290,7	0,005
CEA (ng/ml)	4,7 ± 7,5	12,3 ± 14,9	0,103
Total protein (g/dL)	7,0 ± 0,6	6,9 ± 0,6	0,603*
Albümin (g/dL)	4,2 ± 0,5	4,0 ± 0,5	0,082*
Globulin (g/dL)	2,8 ± 0,5	2,6 ± 0,5	0,170
Potasyum (mg/dL)	4,5 ± 0,6	4,6 ± 0,4	0,154
Sodyum (mEq/L)	139,5 ± 3,3	139,4 ± 3,6	0,873*
Sodyum/globulin	51,8 ± 8,8	50,2 ± 8,6	0,137
Üre (mg/dL)	32,2 ± 12,9	33,4 ± 13,4	0,695
Kreatinin (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,099*
Progresyonsuz sağkalım (ay)	37,4 ± 20,9	20,1 ± 13,4	<0,001

ALT: Alanin Aminotransferaz, CA: Kanser Antijeni, CEA: Karsinoembriyonik antijen, GFH: Glomer Filtrasyon Hızı, SS: Standart Sapma, TSH: Tiroid Stimulan Hormon

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

p: Yaşayan ve ölen gruplar arasındaki karşılaştırmanın istatistiksel anlamlılık düzeyi

*Independent samples t test kullanılmıştır, diğer analizlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır

Kolon kanserli hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre genel sağkalım sürelerinin karşılaştırması tablo 11’de verilmiştir. Tüm olguların genel sağkalım süresi ortalama $54,0 \pm 3,2$ (%95 GA: 47,7 – 60,3) aydı.

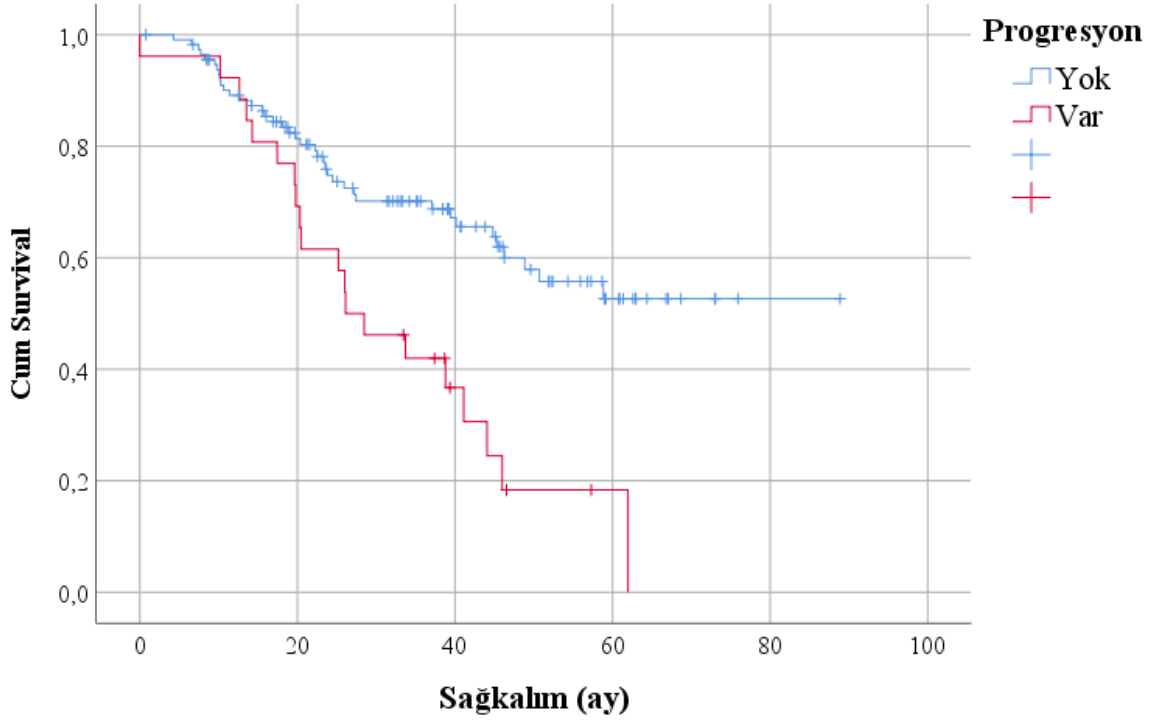
Kolon kanserli hastalarda genel sağkalım süresi; progresyon gelişen ($p < 0,001$), başlangıçtaki evresi daha fazla olan ($p < 0,001$) ve operasyon geçirmeyenlerde ($p = 0,005$) anlamlı düzeyde daha kısaydı. Evre 4 olguların genel sağkalım süresi; evre 1 ($p < 0,001$), evre 2 ($p < 0,001$) ve evre 3 ($p = 0,038$) olgulardan daha kısaydı. Evre 3 olguların genel sağkalım süresi, evre 1 ($p = 0,015$) ve evre 2 ($p = 0,027$) olgulardan daha kısaydı. Evre 1 ve evre 2 olguların genel sağkalım süresi anlamlı düzeyde farklı değildi ($p = 0,348$). Yaş, cinsiyet, sigara içme, ek hastalık varlığı ve kemoterapi alma genel sağkalım süresi ile ilişkili değildi ($p > 0,05$).

Tablo 11. Kolon kanserli hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre genel sağkalım süreleri (Kaplan Meier ve Log rank test) (N=140).

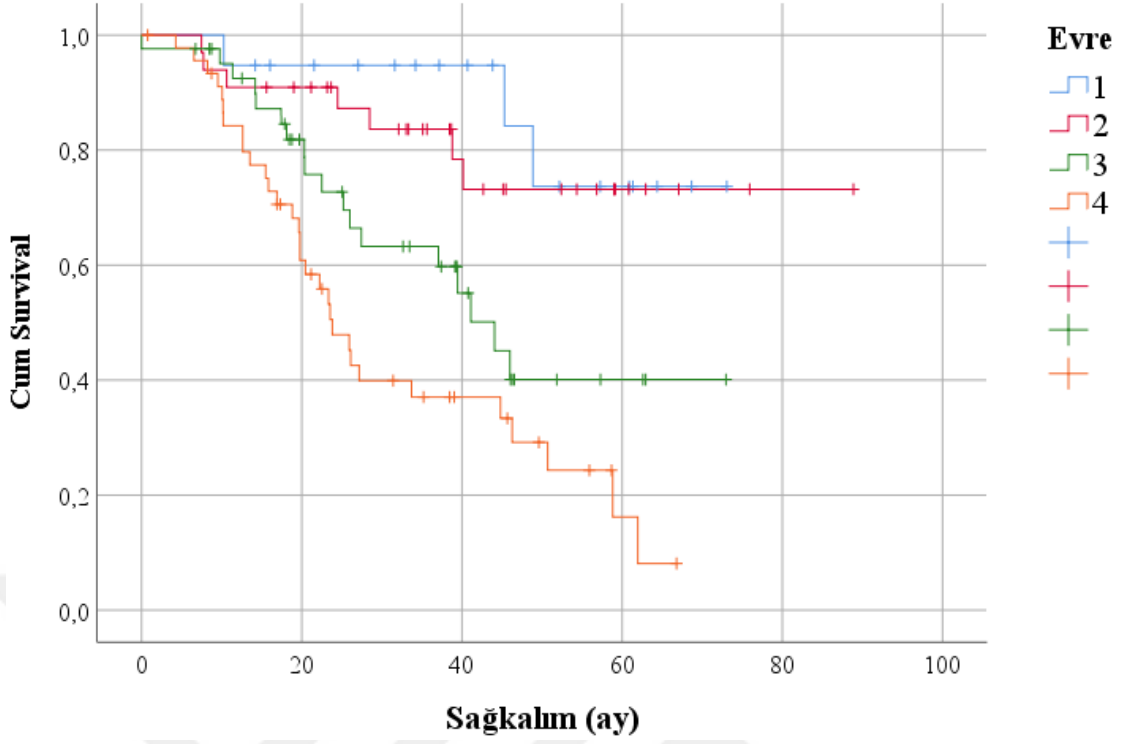
Parametre	N	Ölen n	Genel sağkalım süresi (ay) Ortalama ± SH	(%95 GA)	p
Tüm hastalar	140	59	54,0 ± 3,2	(47,7 – 60,3)	N/A
Yaş (yıl)					
< 65	64	26	56,0 ± 4,7	(46,7 – 65,2)	0,575
≥ 65	76	33	47,4 ± 3,2	(47,7 – 60,3)	
Cinsiyet					
Kadın	58	23	57,3 ± 4,9	(66,9 – 48,9)	0,514
Erkek	82	36	46,2 ± 3,1	(40,1 – 52,3)	
Sigara					
İçmiyor	101	40	56,0 ± 3,8	(48,6 – 63,4)	0,324
İçiyor	39	19	42,2 ± 4,2	(33,9 – 50,5)	
Diyabet					
Yok	101	46	50,3 ± 3,8	(42,9 – 57,8)	0,159
Var	39	13	54,6 ± 4,7	(45,4 – 63,8)	
Hipertansiyon					
Yok	83	35	52,5 ± 4,2	(44,3 – 60,7)	0,959
Var	57	24	49,2 ± 4,0	(41,3 – 57,1)	
Koroner arter hastalığı					
Yok	121	53	52,7 ± 3,4	(46,0 – 49,5)	0,370
Var	19	6	47,4 ± 5,2	(37,2 – 57,7)	
Progresyon					
Yok	114	39	60,0 ± 3,6	(53,0 – 67,0)	<0,001
Var	26	20	32,6 ± 3,8	(25,3 – 39,9)	
Evre					
1	19	3	64,3 ± 4,5	(55,5 – 73,1)	<0,001
2	33	7	71,9 ± 5,6	(60,9 – 82,9)	
3	42	18	45,6 ± 4,4	(36,9 – 54,3)	
4	46	31	32,5 ± 3,3	(26,1 – 38,9)	
Kemoterapi					
Yok	6	2	29,8 ± 6,1	(17,9 – 41,7)	0,747
Var	134	57	54,2 ± 3,3	(47,7 – 60,6)	
Operasyon					
Yok	9	7	29,3 ± 7,8	(14,5 – 44,5)	0,005
Var	131	52	56,4 ± 3,3	(49,9 – 62,8)	

SH: Standart hata, GA: Güven aralığı

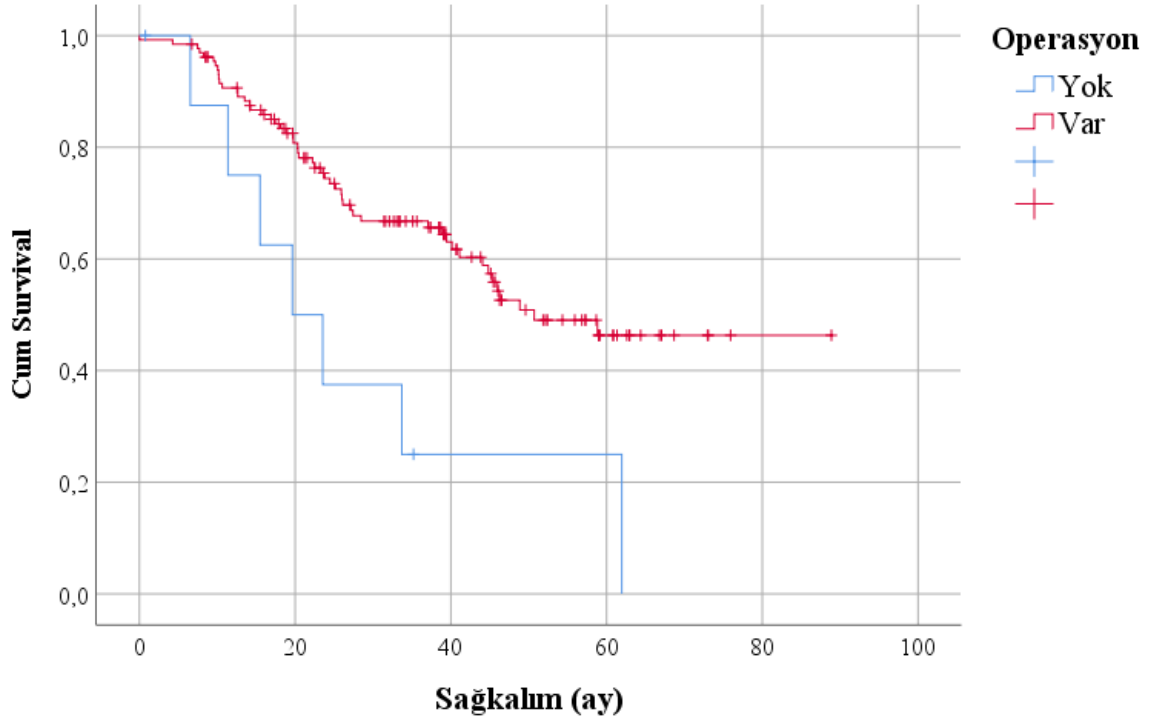
Kolon kanserli hastalarda progresyon gelişme durumuna, başlangıçtaki evreye, operasyon geçirme durumuna göre genel sağkalım eğrileri Şekil 2, 3 ve 4'te görülmektedir.



Şekil 2. Kolon kanserli hastalarda progresyon gelişme durumuna göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 3. Kolon kanserli hastalarda evreye göre genel sağkalm eğrisi



Şekil 4. Kolon kanserli hastalarda operasyon geçirme durumuna göre genel sağkalm eğrisi

4.3. PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

Kolon kanserli hastalar progresyonsuz sağkalım durumuna göre gruplandırıldığında demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 12’de görülmektedir. Her iki gruptaki hastalar yaş, cinsiyet, sigara içme durumu ve ek hastalıkların varlığı açısından benzerdi ($p>0,05$).

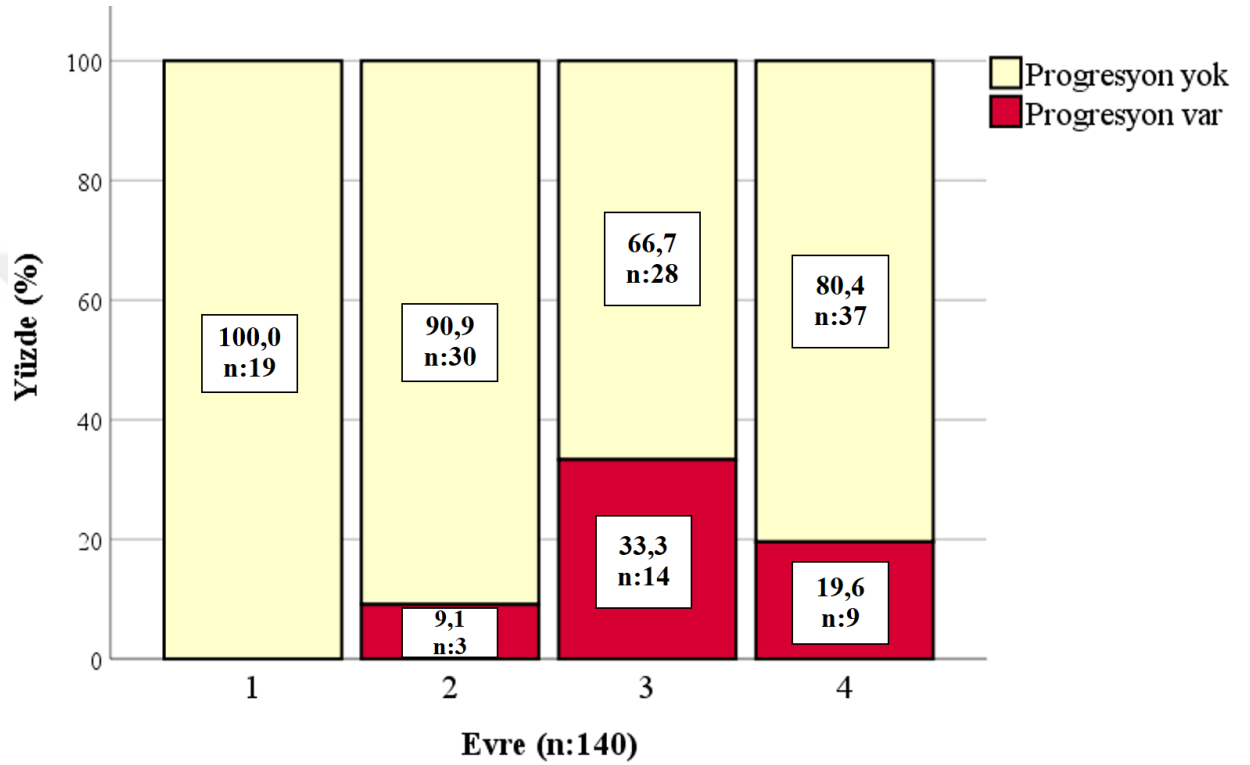
Progresyon gelişen hastalarda ölüm oranı anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$) ve progresyon gösteren hastalar arasında evre 3 olgular daha fazlaydı ($p = 0,006$).

Tablo 12. Kolon kanserli hastaların progresyonsuz sağkalımına göre demografik ve klinik özellikleri (N=140)

Parametre	Progresyon		p
	Yok (n = 114)	Var (n = 26)	
Yaş (yıl)	65,05 ± 10,77	59,77 ± 18,34	0,168*
Cinsiyet			
Kadın	45 (%39,5)	13 (%50)	0,325
Erkek	69 (%60,5)	13 (%50)	
Sigara			
İçmiyor	79 (%69,3)	22 (%84,6)	0,116
İçiyor	35 (%30,7)	4 (%15,4)	
Diyabet			
Yok	81 (%71,1)	20 (%76,9)	0,547
Var	33 (%28,9)	6 (%23,1)	
Hipertansiyon			
Yok	65 (%57)	18 (%69,2)	0,253
Var	49 (%43)	8 (%30,8)	
Koroner arter hastalığı			
Yok	99 (%86,8)	22 (%84,6)	0,765
Var	15 (%13,2)	4 (%15,4)	
Histopatoloji sonucu			
Adenokanser	114 (%100)	25 (%96,2)	-
Nöroendokrin tümör	0 (%0)	1 (%3,8)	
Evre			
1	19 (%16,7)	0 (%0)	0,006
2	30 (%26,3)	3 (%11,5)	
3	28 (%24,6)	14 (%53,8)	
4	37 (%32,5)	9 (%34,6)	
Kemoterapi			
Yok	6 (%5,3)	0 (%0)	0,232
Var	108 (%94,7)	26 (%100)	
Operasyon			
Yok	6 (%5,3)	3 (%11,5)	0,239
Var	108 (%94,7)	23 (%88,5)	
Sağkalım			
Yaşayan	75 (%65,8)	6 (%23,1)	<0,001
Ölen	39 (%34,2)	20 (%76,9)	

p: progresyon olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırmanın (Ki-kare testi) istatistiksel anlamlılık düzeyi *Karşılaştırma için independent samples t test kullanılmıştır

Tüm kolon kanserli hastaların evrelere göre progresyonsuz sağkalım oranları şekil 5'te görülmektedir. Evre 1 olguların hiçbirinde progresyon görülmezken evre 2'den itibaren evre artışı ile beraber progresyon gelişme sıklığının arttığı ve iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirlendi ($p = 0,006$).



Şekil 5. Kolon kanserli hastalarda evreye göre progresyon gelişme oranları

Kolon kanserli hastaların progresyonsuz sağkalım durumuna göre laboratuvar ve genel sağkalım süreleri tablo 13'te görülmektedir. Progresyon gelişen ve gelişmeyen olgular arasında başlangıç serum sodyum, globulin düzeyleri ile sodyum/globülin oranları dahil hiçbir laboratuvar parametresi anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). İki grup arasında genel sağkalım süresi açısından da anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Kolon kanserli hastaların progresyon durumuna göre izlem başlangıcındaki laboratuvar değerleri ve sağkalım süreleri (N=140)

Parametre	Progresyon		p
	Yok (n = 114)	Var (n = 26)	
Hemoglobin (g/dl)	12,1 ± 1,5	16,6 ± 24,5	0,537
Lökosit (x10 ³ /mL)	7,4 ± 2,3	7,6 ± 1,9	0,490
Platelet (x10 ³ /mL)	304,2 ± 115,8	303,5 ± 114,8	0,896
C-reaktif protein (mg/L)	3,7 ± 1,3	3,8 ± 1,0	0,881
ALT (U/L)	21,7 ± 17,8	19,0 ± 10,0	0,782
GFH (mL/dk/1,73 m ²)	89,4 ± 12,0	92,3 ± 17,3	0,797
TSH (mIU/L)	1,9 ± 0,8	2,3 ± 0,8	0,062
CA 19-9 (U/mL)	72,9 ± 216,2	83,9 ± 208,7	0,923
CEA (ng/ml)	7,7 ± 11,5	8,7 ± 12,9	0,718
Total protein (g/dL)	6,9 ± 0,6	6,9 ± 0,7	0,956*
Albümin (g/dL)	4,1 ± 0,4	4,1 ± 0,5	0,997*
Globulin (g/dL)	2,8 ± 0,4	2,8 ± 0,4	0,889
Potasyum (mg/dL)	4,5 ± 0,5	4,6 ± 0,4	0,392
Sodyum (mEq/L)	139,1 ± 3,2	140,5 ± 3,6	0,059
Sodyum/globulin	51,1 ± 8,9	51,0 ± 7,8	0,993
Üre (mg/dL)	33,4 ± 13,6	29,1 ± 10,0	0,150
Kreatinin (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,517*
Genel sağkalım süresi (ay)	34,0 ± 19,8	29,7 ± 15,0	0,510

ALT: Alanin Aminotransferaz, CA: Kanser Antijeni, CEA: Karsinoembriyonik antijen, GFH: Glomer Filtrasyon Hızı, SS: Standart Sapma, TSH: Tiroid Stimulan Hormon

Veriler ortalama ± standart sapma değerleri ile sunulmuştur.

p: progresyon olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırmanın istatistiksel anlamlılık düzeyi

*Independent samples t test kullanılmıştır, diğer analizlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır

Kolon kanserli hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre progresyonsuz sağkalım sürelerinin karşılaştırması tablo 14'te verilmiştir. Tüm olguların progresyonsuz sağkalım süresi ortalama $50,5 \pm 3,3$ (%95 GA: 44,0 – 57,0) aydı. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı ve operasyon geçirme durumu progresyonsuz sağkalım ile ilişkili değildi ($p > 0,05$). Evreler arasında progresyonsuz sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ($p = 0,003$); buna göre evre 1 ve 2 olgularla karşılaştırıldığında evre 3 olguların (sırasıyla; $p = 0,001$, $p = 0,004$) ve evre 4 olguların ($p < 0,001$) progresyonsuz sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı.

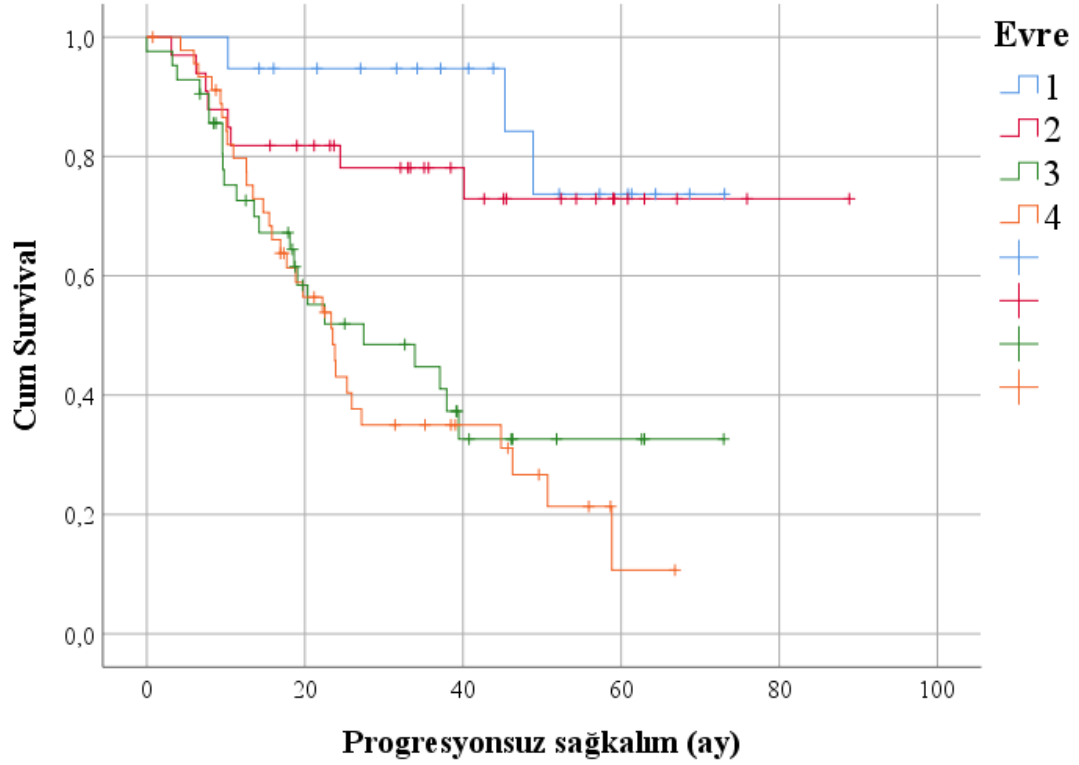


Tablo 14. Kolon kanserli hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri (Kaplan Meier ve Log rank test) (N=140).

Parametre	N	Progrese n	Progresyonsuz sağkalım süresi (ay) Ortalama ± SH	(%95 GA)	p
Tüm hastalar	140	26	50,5 ± 3,3	(44,0 – 57,0)	N/A
Yaş (yıl)					
< 65	64	15	50,6 ± 4,9	(40,9 – 60,2)	0,975
≥ 65	76	11	45,0 ± 3,6	(37,9 – 52,2)	
Cinsiyet					
Kadın	58	13	50,9 ± 5,2	(40,7 – 61,0)	0,863
Erkek	82	13	44,2 ± 3,3	(37,8 – 50,6)	
Sigara					
İçmiyor	101	22	50,7 ± 3,9	(42,9 – 58,4)	0,947
İçiyor	39	4	41,6 ± 4,3	(33,1 – 50,0)	
Diyabet					
Yok	101	20	46,2 ± 3,9	(38,5 – 53,9)	0,119
Var	39	6	52,0 ± 5,0	(42,1 – 61,9)	
Hipertansiyon					
Yok	83	18	48,6 ± 4,4	(40,0 – 57,2)	0,717
Var	57	8	46,3 ± 4,2	(38,1 – 54,5)	
Koroner arter hastalığı					
Yok	121	22	49,9 ± 3,6	(43,0 – 56,9)	0,757
Var	19	4	40,9 ± 5,9	(29,3 – 52,5)	
Evre					
1	19	3	64,3 ± 4,5	(55,5 – 73,1)	0,003
2	33	3	69,2 ± 6,0	(57,3 – 81,0)	
3	42	11	36,4 ± 4,7	(27,2 – 45,7)	
4	46	9	30,5 ± 3,3	(24,0 – 37,1)	
Kemoterapi					
Yok	6	2	29,8 ± 6,1	(17,9 – 41,7)	0,914
Var	134	24	50,4 ± 3,4	(43,8 – 57,0)	
Operasyon					
Yok	9	3	29,3 ± 3,1	(13,2 – 25,3)	0,125
Var	131	23	52,3 ± 3,4	(45,6 – 59,1)	

SH: Standart hata, GA: Güven aralığı

Kolon kanserli hastalarda evreye göre progresyonsuz sağkalım eğrisi Şekil 6'da görülmektedir.



Şekil 6. Kolon kanserli hastaların evresine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

4.4. GENEL ve PROGRESYONSUZ SAĞKALIMLA DİĞER SAYISAL PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

Kolon kanserli hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri ile yaş ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki tablo 15'te gösterilmektedir. Hem genel hem de progresyonsuz sağkalım süresi ile başlangıç serum ALT (sırasıyla, $r = -0,183$, $p = 0,030$, $r = -0,181$, $p = 0,033$) ve globulin düzeyleri (sırasıyla, $r = -0,229$, $p = 0,006$, $r = -0,239$, $p = 0,005$) arasında negatif yönde, sodyum/globulin düzeyi ile pozitif yönde anlamlı ancak zayıf korelasyon saptandı (sırasıyla, $r = 0,247$, $p = 0,003$, $r = 0,257$, $p = 0,002$).

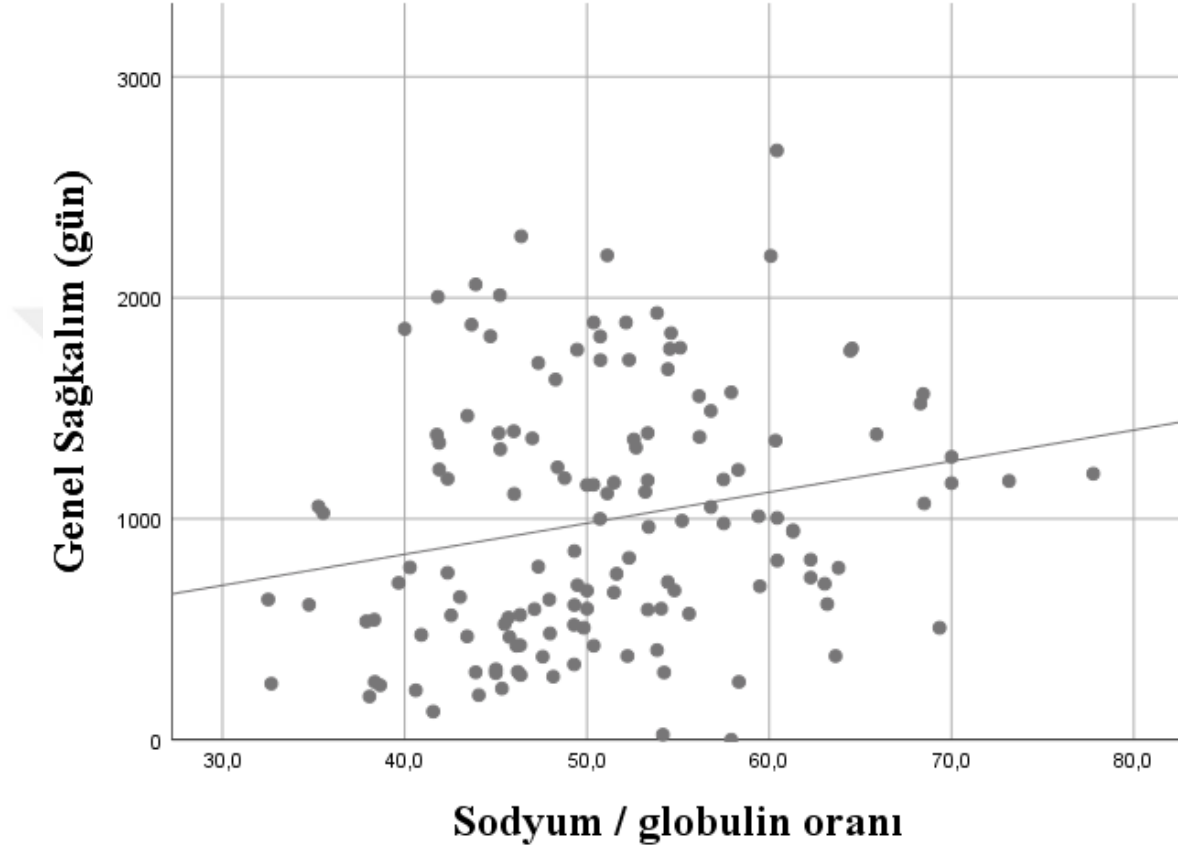
Tablo 15. Kolon kanserli hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri ile yaş ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki (N=140)

Parametre	Genel sağkalım		Progresyonsuz sağkalım	
	r	p	r	p
Tanı yaşı	-0,088	0,301	-0,043	0,617
Hemoglobin	0,057	0,502	0,100	0,241
Lökosit	-0,084	0,324	-0,139	0,101
Platelet	-0,109	0,200	-0,129	0,129
CRP	-0,054	0,532	-0,064	0,460
ALT	-0,183	0,030	-0,181	0,033
GFH	0,114	0,18	0,088	0,302
TSH	-0,145	0,089	-0,123	0,149
CA 19-9	-0,145	0,095	-0,047	0,593
CEA	-0,147	0,087	-0,125	0,145
Total protein	-0,061	0,472	-0,075	0,380
Albümin	0,141	0,097	0,123	0,148
Globulin	-0,229	0,006	-0,239	0,005
Potasyum	0,000	0,999	-0,024	0,776
Sodyum	0,167	0,051	0,112	0,189
Sodyum/ globulin	0,247	0,003	0,257	0,002
Üre	0,044	0,605	0,075	0,375
Kreatinin	-0,088	0,303	-0,026	0,765

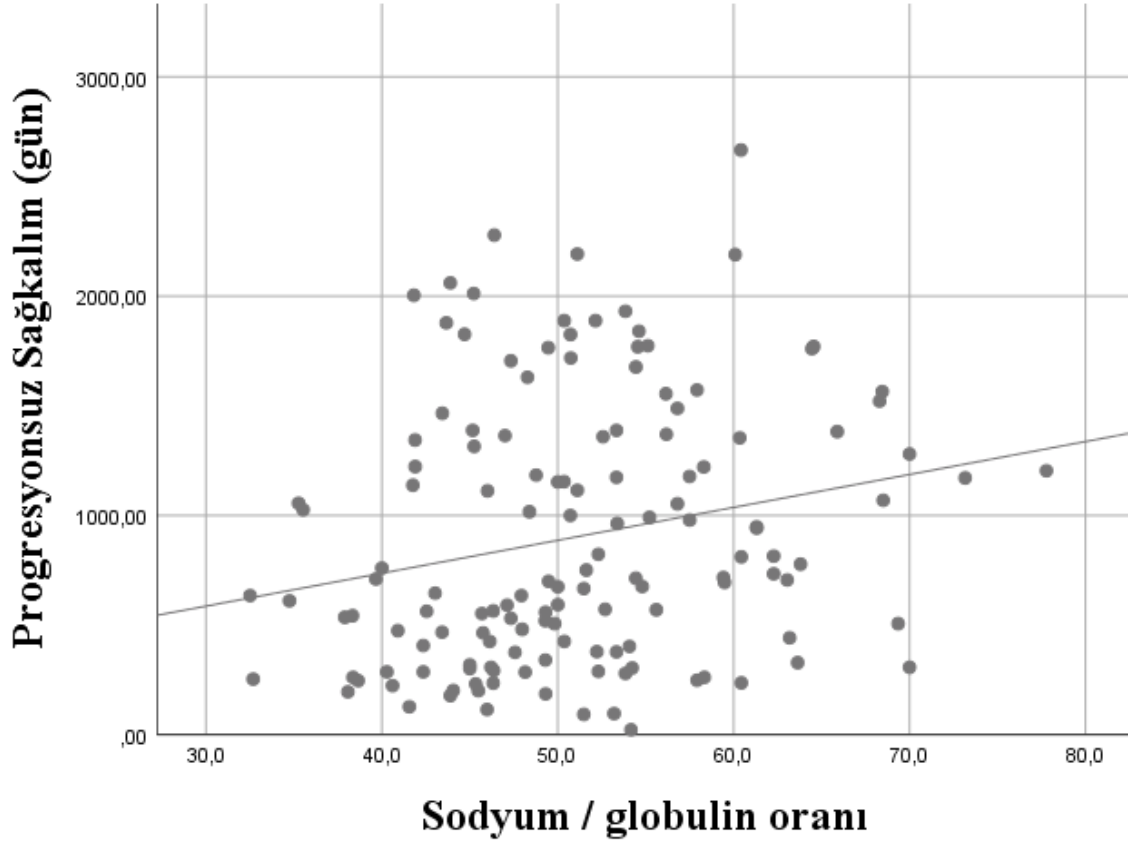
Spearman korelasyon testi kullanılmıştır

ALT: Alanin Aminotransferaz, CA: Kanser Antijeni, CEA: Karsinoembriyonik antijen, GFH: Glomer Filtrasyon Hızı, SS: Standart Sapma, TSH: Tiroid Stimulan Hormon

Genel sağkalım süresi ile sodyum/globulin oranı arasındaki korelasyon grafiği Şekil 7’de, progresyonsuz sağkalım süresi ile sodyum/globulin oranı arasındaki korelasyon grafiği şekil 8’de görölmektedir.

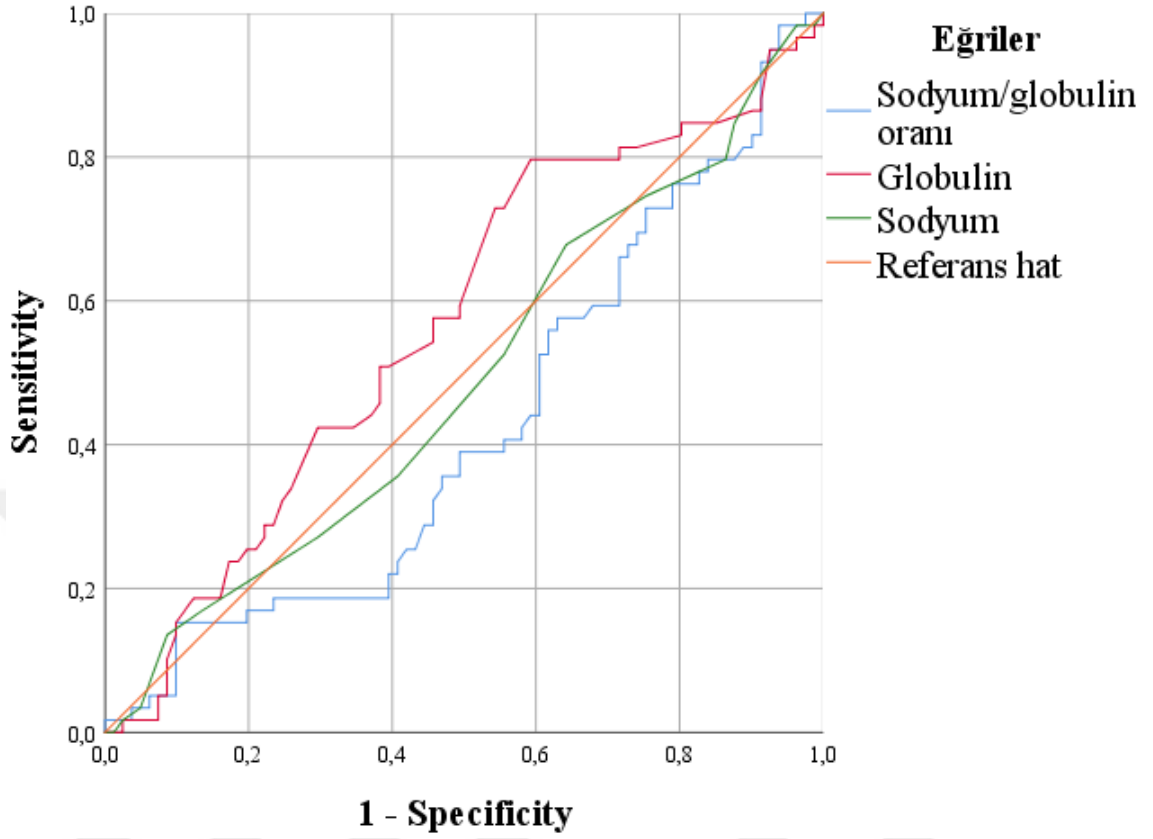


Şekil 7. Kolon kanserli hastalarda genel sağkalım süresi ile sodyum / globulin oranı arasında korelasyon grafiği (N=140)



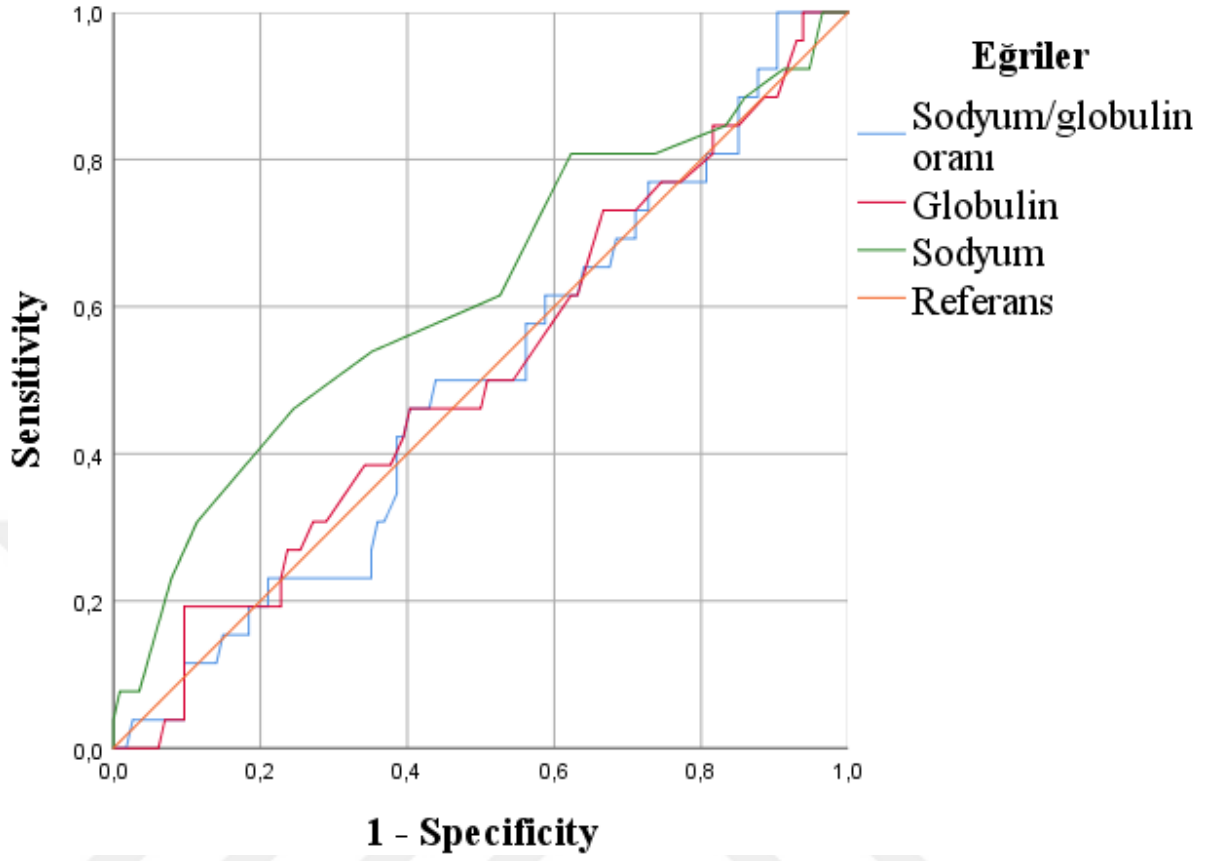
Şekil 8. Kolon kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi ile sodyum / globulin oranı arasındaki korelasyon grafiği (N=140)

Sodyum, globulin ve sodyum/globulin değerlerinin sağkalımı öngörebilirliğinin incelenmesi amacıyla yapılan ROC analizinde sodyum/globulin (AUC = 0,426, p = 0,136), globulin (AUC = 0,568, p = 0,170), ve sodyum (AUC = 0,490, p = 0,838) değerlerinin herhangi bir kesim noktasında mortaliteyi öngörme açısından anlamlı değeri olmadığı belirlendi (Şekil 9).



Şekil 9. Sağkalımı öngörme açısından sodyum, globulin ve sodyum/globulin değerlerinin ROC eğrisi

Sodyum, globulin ve sodyum/globulin değerlerinin progresyonu öngörebilirliğinin incelenmesi amacıyla yapılan ROC analizinde sodyum/globulin (AUC = 0,496, p = 0,955), globulin (AUC = 0,509, p = 0,889), ve sodyum (AUC = 0,618, p = 0,060) değerlerinin herhangi bir kesim noktasında progresyonu öngörme açısından anlamlı değeri olmadığı belirlendi (Şekil 10).



Şekil 10. Progresyonu öngörme açısından sodyum, globulin ve sodyum/globulin değerlerinin ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Tıp alanında yaşanan gelişmelere rağmen kanser halen Dünya’da sık görülen ve sık öldüren bir hastalık olmaya devam etmektedir. Bu nedenle olası kanser olgularının erken dönemde tanısının konulması ve tanı sırasında prognozun öngörülerek optimal tedavi seçiminin yapılması sağkalımı arttırmak açısından oldukça önemlidir (128). Merkezimizde, 140 kolon kanseri olgusunun dahil edildiği ve izlem başlangıcındaki sodyum ve globulin düzeyleri ile sodyum/globulin oranının, progresyonu öngörebilirliğinin incelendiği bu çalışmada, ortalama $33,2 \pm 19,1$ ay izlem sonunda, globulin seviyesinin ve sodyum/globulin oranının progresyon ve sağkalım ile zayıf düzeyde ilişkili olduğu ancak sağkalımı öngörmede değeri olmadığı belirlenmiştir. İncelenen diğer parametrelerden kanser evresi, CA-19-9, ALT ve kolon kanseri tanısı sonrasında operasyon geçirme durumunun progresyon ve sağkalım ile daha güçlü ilişkili olduğu ve progresyon gelişiminin genel sağkalım süresini azalttığı gözlenmiştir. Ancak; sodyum ve globulin düzeyleri ile sodyum/globulin oranının bu parametrelerle bir ilişkisi saptanmamıştır.

Solid kanserler genellikle tuttıkları organda yayılma derecesi ve diğer organlara metastaz düzeyine göre evrelendirilmektedir. Bu evrelemenin diğer bir amacı hastanın tedavisini belirlemek ve prognozunu öngörebilmektir (129,130). Literatürde yapılan hemen tüm çalışmalarda kanser evresinin sağkalım ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (129,130). Ulanja ve ark. kolon kanserinde sağkalımı etkileyen parametreleri inceledikleri çalışmalarında sol taraf yerleşimli olmayan ve daha ileri evrede tanı alan olgularda sağkalımın anlamlı düzeyde daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (129). Wang ve ark. da kolon kanseri evresinin sağkalım üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, kanser evresi daha fazla olan kolon kanseri olgularında sağkalım durumu ve süresinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (130). Bizim çalışmamızda da, kolon kanseri evresindeki artışın progresyon gelişimi, progresyonsuz sağkalım, ölüm ve genel sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu belirledik. Kanser evrelemesinin yapılaş amaçlarından birinin prognozun öngörülmesi olduğu düşünüldüğünde, kanser evresi ve sağkalım arasında ilişki saptanmış olması beklenen bir sonuçtur. Daha ileri evre kolon kanseri olgularında sağkalım daha azdır.

Kanser olgularında genel sağkalımın artması ya da azalmasında önemli olduğu bilinen bir diğer değişken progresyon gelişme durumudur. Eğer progresyon gelişmişse, o olgunun genel sağkalım süresi de azalmaktadır. Yapılan geniş kapsamlı güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde Chowdhury ve ark. solid tümörlerde progresyon gelişimi ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin incelendiği 133 çalışmayı değerlendirmişler ve progresyon gelişmesi ile genel sağkalım arasında yüksek düzeyde ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar bu çalışmada progresyon gelişme durumunun kanserlerde genel sağkalımı tahmin etmede önemli bir değişken olduğunu vurgulamışlardır (131). Kolorektal kanser özelinde yapılan birçok çalışmada da progresyon durumu ve progresyonsuz sağkalım süresi ile genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin varlığı gösterilmiştir (132–134). Ayrıca benzer olarak progresyon gelişimi ile mortalite arasındaki ilişki kolon kanseri haricindeki farklı kanser türlerinde de bildirilmiştir (135–137). Bizim çalışmamızda da kolon kanseri olgularında progresyon gelişimi ile ölüm ve genel sağkalım süresi arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Kolon kanserinde olguların tanı sonrasında düzenli olarak progresyon gelişimi açısından incelenmesi ve progresyon gelişen olgularda gerekli tedavinin en erken dönemde başlanması sağkalımı arttıracak çabalar arasında yer almalıdır.

Birçok solid tümörde tedavinin önemli bir ayağını cerrahi rezeksiyon oluşturmaktadır. Kanser hücrelerinin bulunduğu bölge vücuttan uzaklaştırılarak kemoterapi ve radyoterapi gibi ek tedavilerle birlikte erken evrede tamamen kür sağlanması ya da en azından sağkalımın uzatılması hedeflenmektedir. Kolon kanserinde de benzer şekilde tedavide cerrahi rezeksiyon önemli bir seçenektir. Cerrahi ile olguların hastalıktan kurtulması ve belirli ölçüde sağkalımlarının uzaması sağlanabilmektedir (138). Danimarka, İngiltere, Norveç ve İsveç'te ulusal kolorektal kanser kayıtlarının incelendiği geniş kapsamlı güncel bir çalışmada Majano ve ark. kolon ve rektum kanserlerinde evre arttıkça cerrahi operasyon geçirme sıklığının azaldığını ve dolayısıyla cerrahi rezeksiyon uygulanan olgularda sağkalımın daha iyi düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada, sağkalıma önemli etkisi olduğu bilinen cerrahinin yapılabilmesi için kolorektal kanser olgularının erken dönemde tanı almasının gerektiği ve bu açıdan sağlıklı bireylerin düzenli taramalarının yapılmasının öneminin altı çizilmiştir (139). Diğer bir güncel çalışmada Arhin ve ark. kolorektal

kanser tanılı genç olgularda cerrahi rezeksiyonun sağkalım sonuçları ile ilişkisini incelemiş, hem primer tümörün hem de metastazların rezeksiyonunun ayrı ayrı kolorektal kanserlerde sağkalımı diğer bütün değişkenlerden bağımsız olarak anlamlı düzeyde arttırdığını saptamışlardır (140). Benzer bir çalışmada Siebenhuner ve ark. da cerrahi rezeksiyonun kolorektal kanser olgularında sağkalımı anlamlı düzeyde iyileştirdiğini rapor etmiştir (141). Sadece evre IV kolorektal kanserli olguların katılımıyla yapılan çalışmalarda ise cerrahi rezeksiyon yapılan ve yapılmayan olgular arasında sağkalım açısından anlamlı bir farklılık olmadığı, bunun yanında daha düşük evre olgularda cerrahi yapılmasının tam kür şansı ve sağkalım ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (142,143). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da operasyon geçirmenin hayatta kalma sıklığını ve sağkalım süresini arttırdığı görülmüştür. Önceki çalışmalarda da vurgulandığı üzere, çalışmamızda saptanan bu sonucun bir nedeni, cerrahi uygulanan olguların daha erken evre olgulardan oluşmasından kaynaklanmış olabilir. Daha erken bir evredeki kolon kanseri olgusuna cerrahi uygulandığı için daha uzun sağkalımı olmuş olabilir. Muhtemelen hem cerrahi hem de erken evre olma durumunun kümülatif olarak sağkalımı arttıran bağımsız değişkenler olduğu düşünülmüştür. Sağlıklı olduğu düşünülen popülasyonda da güncel kılavuzların önerileri doğrultusunda düzenli kolorektal kanser taraması yapılması ile erken dönemde tanı ve cerrahi olarak tedavi sağlanabilir. Erken tanıyla cerrahi olarak tedavi ve dolayısıyla sağkalım süresi arttırılabilir

Birçok kanser türünde, kanda incelenen biyobelirteçlerin kanser tanı ve prognozu ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Kolorektal kanser olgularında tedavi öncesi CA 19-9 düzeyinin prognostik değerinin araştırıldığı çalışmaların derlendiği bir meta-analizde, CA 19-9 düzeyinin hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım süresi ile ilişkili olduğu ve mortaliteyi öngörebilir olduğu bildirilmiştir (144). Farklı çalışmalar tedavi öncesi serum CA 19-9 seviyeleri ile kolorektal kanser prognozu arasındaki ilişkiyi doğrulamış olsa da, altta yatan nedenler hala belirsizliğini korumaktadır. CA 19-9 pankreas kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri ve diğer gastrointestinal tümörlerin tanı ve prognozunun öngörülmesinde kullanılmıştır (145–147). Kolorektal kanser olgularında, CA 19-9 karsinoembriyjenik antijen'e (CEA) kıyasla daha düşük bir duyarlılığa sahip olduğu için kullanılabilirliği tartışmalıdır (148). Vücutta, CA19-9'un tükürük müsininde meydana geldiği ve normal pankreas,

safraya kesesi, karaciğer, bağırsak, safraya kanalı epiteli gibi dokular boyunca dağıldığı belirlenmiştir. CA 19-9 bir hücre yüzeyi glikoproteinidir ve hücreyel yapışmayla ilişkili olup bu proteini eksprese eden kanser hücrelerinin daha fazla metastatik ve invaziv potansiyele sahip olabileceği bildirilmiştir (149). Ek olarak, tümör hücrelerinin kan damarlarının endotel hücrelerine yapışmasına aracılık ettiği ve böylece tümör metastazına katkıda bulunduğı saptanmıştır (150). CA 19-9 düzeyindeki artış kolorektal kanserin uzak metastazında rol oynayan önemli bir süreç olan tümör hücresinin neden olduğu trombosit agregasyonunun oluşumu ile ilişkilidir (151). Tanıda kaydedilen CA 19-9 seviyesinin metastatik kolorektal kanserlerde diğer değişkenlerden bağımsız bir prognostik faktör olduğu, bevacizumab etkinliğini öngörebildiğı ve KRAS/BRAF mutasyon durumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (149,152). Çalışmamızda da yapılan bu çalışmalarla uyumlu olarak sağkalanlarla karşılaştırıldığında ölenlerin CA 19-9 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Daha önceki çalışmalarda öne sürülen CA 19-9'a ait farklı mekanizmaların, çalışmamızda saptanan tedavi öncesi serum CA 19-9 seviyelerinin genel sağkalım ile ilişkisini açıklayabilir nitelikte olduğu düşünülmüştür. Sağkalımın öngörülebilirliği açısından tanı anında CA 19-9 değerinin incelenmesi değerli olabilir.

Prognostik kanser belirteçleri üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir. Bu çalışmalarda hastaların sağkalımını değerlendirmek için bir dizi belirteçin kullanılabilir olduğu öne sürülmüştür (109–112). Elektrolit bozukluğu ve sistemik inflamasyonun çeşitli kanser türlerinin prognozu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (15,113,114). Biyokimyasal göstergeler olarak rutin laboratuvar testlerinden serum sodyum ve globulin konsantrasyonları kullanılmıştır. Tek başına serum sodyum ve globulin konsantrasyonunun kullanılmasının, farklı malignitelerde klinik sonlanımın ve sağkalım süresinin öngörülmesinde değerli olduğu, ucuz ve kolay ulaşılabilir rutin kan testleri olduğu belirtilmiştir (116–121). Malignitesi olan hastalarda saptanan elektrolit bozukluğu herhangi bir komplikasyon gelişimini gösterebilir. Önceki çalışmalar, kanser hastalarında oluşan komplikasyonu gösteren sodyum düşüklüğünün kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür (15). Ek olarak, yapılan çalışmalarda, kanser olgularının yaklaşık yarısında serum sodyum düzeyinin düşebildiğı ve bu durumun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Sodyum seviyesinin akciğer, prostat, meme, mide kanseri gibi farklı

kanser çeşitlerinin varlığı ve prognozu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (122–125). Bizim çalışmamızda izlem başlangıcındaki serum sodyum düzeyi 12 (%8,6) hastada düşük bulundu ancak başlangıç sodyum düzeyi ile kolon kanseri olgularında progresyon ve sağkalım süreleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda sadece başlangıç sodyum düzeyini temel aldık; hastaların izlemi süresince oluşan sodyum değişimini dikkate almadık. Dolayısıyla sodyum değişiminin komplikasyon ve progresyon gelişimi ve sağkalım süreleri ile ilişkilendirmedik.

Globulin temel olarak immün sistem ve inflamasyonda önemli bir role sahiptir. Fonksiyonel olarak globulin, alfa1-globulin ve CRP dahil olmak üzere proinflamatuvar proteinlerin bir çoğunu içermektedir (17). Serum globulin düzeyindeki yükselme çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte tümör etrafında inflamatuvar hücrelerin fazlalığının, tümör oluşumu ve proliferasyonu için hızlandırıcı bir parametre olduğu bulunmuştur (126). Benzer şekilde, inflamatuvar yanıtı takiben hepatosit kaynaklı globulin seviyelerinde bir artış olduğu gösterilmiştir (127). Farklı çalışmalarda, globulin düzeyindeki anormal bir artışın kanser hastaları üzerinde ciddi olumsuz etkileri olduğu belirlenmiş olup; globulin düzeyinin akciğer ve mide kanserlerinde prognoz ve sağkalım ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (103–107). Kolon kanseri özelinde yapılan çeşitli çalışmalar incelendiğinde ise sadece globulin düzeyinin kullanımından ziyade tedavi öncesi albumin/globulin oranının kolon kanserinde prognozu öngörebilir olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda globulin düzeyindeki değişim ile prognoz arasındaki negatif ilişkiye de dikkat çekilmiştir (102,108). Bizim çalışmamızda da kolon kanseri olgularında izlem başlangıcındaki serum globulin düzeyinin hem progresyonsuz hem de genel sağkalım süresiyle anlamlı olarak negatif yönde ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ancak izlem süresince serum globulin düzeyindeki değişim incelenmemiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, serum sodyum ve globulin düzeyinin, malignite olgularında elektrolit bozukluğunu ve inflamasyon durumunu somut olarak yansıtılabildiği, böylece çeşitli tümörlerin tedaviye yanıt durumunu ve prognozunu etkin bir şekilde tahmin edebildiği gösterilmiştir (16,115–117). Bu çalışmalardan yola çıkılarak, bu iki parametrenin bir arada kullanıldığı SGO'nun, kanser hastalarının prognozunu öngörmede sodyum ve globulinin ayrı ayrı kullanımından daha üstün bir

özelliğe sahip olabileceği ileri sürülse de, kanserde prognostik bir faktör olarak SGO'nun kullanımının incelendiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır (17). Yapılan literatür incelemesinde kanser olgularında sodyum/globulin oranının incelendiği sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Söz konusu çalışmada Zhang ve ark. mide kanseri olgularında SGO'nun hem progresyonsuz sağkalım süresi hem de genel sağkalım süresi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Mide kanseri olgularını SGO değerine göre düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayırdıklarında da, SGO değeri düşük olan grupta hem progresyonsuz hem de genel sağkalım sürelerinin daha kötü olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca SGO değerinin sadece sodyum ve sadece globulin düzeyinden daha üstün olduğunun altını çizmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmayla uyumlu olarak, SGO ile progresyonsuz sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi arasında anlamlı düzeyde ancak zayıf pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır. Fakat progresyon gelişme durumu ve ölüm ile SGO arasında herhangi ilişki saptanmamıştır. Ayrıca sadece sodyum düzeyi, sadece globulin düzeyi ya da SGO değerlerinin sağkalımı anlamlı olarak öngöremediği belirlenmiştir. SGO ile sağkalım süreleri arasındaki anlamlı ilişkinin zayıf kalması ve sağkalımı öngörmeye değerinin olmaması, vaka sayısının düşük olmasına ve sadece izlem başlangıcındaki SGO değerinin dikkate alınmasına bağlı olabilir. Kolon kanseri olgularında progresyonu öngörmeye SGO'nun kullanılabilirliği açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kolorektal kanserlerde prognozu öngörmeye çalışılan biyokimyasal parametreler arasında karaciğer enzimlerinden serum ALT düzeyi sayılabilir. Bu enzimin kolorektal kanserlerde progresyonla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada Scheipner ve ark. ALT'deki artış ile progresyonsuz ve genel sağkalım arasında negatif yönde ilişki olduğunu saptamışlardır (153). Jiang ve ark. ALT'deki artışın kolorektal kanser olgularında karaciğer metastazı ile ve dolayısıyla daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (154). Benzer bir çalışmada Park ve ark. da kolorektal kanser tanıları olgularda karaciğer hacmi ve karaciğer fonksiyon testlerinin sağkalım ile negatif yönde ilişkili olduğunu göstermiştir (155). Biz de kendi çalışmamızda, benzer şekilde, kolon kanseri olgularında izlem başlangıcındaki serum ALT düzeyinin hem progresyonsuz hem de genel sağkalım süresiyle negatif yönde zayıf düzeyde ilişkili olduğunu saptadık. Hastaların serum ALT düzeyilerindeki artışın önceki çalışmalarda

ileri sürüldüğü gibi karaciğer metastazı ve fonksiyonelliği ile ilişkili olarak sağkalımı etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Merkezimizde belli bir zaman diliminde takipte olan kolon kanserli hastalar üzerinde yaptığımız bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın retrospektif dizaynı, tek merkezli olması ve olgu sayısının azlığı önemli kısıtlılıklarıdır. Çalışmada sadece izlem başlangıcındaki değerlerin kolon kanserinde prognozu öngörebilir olup olmadığı araştırılmıştır; sodyum ve globulin düzeyleri ile sodyum/globulin oranındaki izlem sürecindeki değişimin ve bunları etkileyebilecek farklı parametrelerin çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle değerlendirilememiş olması diğer negatif yönlerimizdir. Çalışmamız tek merkezli olduğu için sadece belirli bir bölgede tanı alan olguların sonuçlarını temsil etmektedir. Olguların tanı anında klinik özellikleri bilinse de, hastalığın ilk başlangıç zamanı ve tanı konulması arasında geçen süre hastalar arasında farklı olabilir. Bu durum bu çalışmada kolon kanserinin farklı dönemlerinde olan olguların biyokimyasal parametrelerini etkilemiş olabilir. Çalışmamızda izlem başlangıcındaki biyokimyasal değerler dikkate alınmıştır; izlem sırasında düzeyi artan ya da azalan değişkenler, progresyon ve sağkalımı olumlu ya da olumsuz etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak kolon kanseri tanısı alan hastaların başlangıç sodyum/globulin oranı ve globulin değerlerinin, progresyonsuz ve genel sağkalım süresi ile zayıf düzeyde ilişkili olduğu; ancak progresyonu ve sağkalımı öngörebilir olmadıkları belirlenmiştir. Gelecek prospektif çalışmalarda daha fazla sayıda olgunun sodyum ve globulin düzeyini etkileyebilecek farklı parametrelerin incelenmesiyle, sodyum ve globulin düzeyi ile maligniteler arasındaki ilişki varlığı ve mekanizması daha detaylı olarak ortaya konabilir. Sonuçlarımız bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır.

6. SONUÇ

Bir üniversite hastanesinin onkoloji kliniğinde takip edilen 140 kolon kanseri olgusunun sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları şu şekildedir:

- Kanser evresindeki artış progresyon gelişimi, progresyonsuz sağkalım, ölüm ve genel sağkalım süresi ile ilişkiliydi ($p < 0,005$).
- Progresyon gelişimi ile ölüm ve genel sağkalım süresi arasında ilişki olduğu belirlendi ($p < 0,001$).
- Operasyon geçirmenin hayatta kalma durumunu ve süresini arttırdığı görüldü ($p < 0,001$).
- Sağkalanlarla karşılaştırıldığında ölenlerin CA 19-9 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p = 0,005$).
- Sodyum, globulin ve sodyum/globulin oranı ile sağkalım ve progresyon durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Sodyum/globulin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım süresi ($r = 0,257$, $p = 0,002$) ve genel sağkalım süresi ($r = 0,247$, $p = 0,003$) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon ilişkisi saptandı. Sodyum, globulin ve sodyum/globulinin herhangi kesim noktasında progresyon gelişmesi ve sağkalımı öngörebilir olmadığı belirlendi.
- ALT düzeyi ve globulin düzeyi hem progresyonsuz hem de genel sağkalım süresiyle negatif yönde zayıf düzeyde koreleydi ($p < 0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. Xiao JB, Leng AM, Zhang YQ, Wen Z, He J, Ye GN. CUEDC2: multifunctional roles in carcinogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019;24:935-946.
2. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, Ziade N, Hashash JG. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019;65(12):100851.
3. Sokic-Milutinovic A. Appropriate Management of Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: Report of a Case and Review of the Literature. *Dig Dis*. 2019;37(5):400-405.
4. Ven Fong Z, Chang DC, Lillemoe KD, Nipp RD, Tanabe KK, Qadan M. Contemporary Opportunity for Prehabilitation as Part of an Enhanced Recovery after Surgery Pathway in Colorectal Surgery. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32(2):95-101.
5. Drago L. Probiotics and Colon Cancer. *Microorganisms*. 2019;28(7):(3).
6. PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US); Bethesda (MD): Jan 25, 2021. Colon Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version.
7. Allen J, Sears CL. Impact of the gut microbiome on the genome and epigenome of colon epithelial cells: contributions to colorectal cancer development. *Genome Med*. 2019; 25(11):1-11.
8. Snyder C, Hampel H. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(1):58-78.
9. Céline J, Ohlsson C, Bygdell M, Nethander M, Kindblom JM. Childhood Body Mass Index Is Associated with Risk of Adult Colon Cancer in Men: An Association Modulated by Pubertal Change in Body Mass Index. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(5):974-979.
10. Pedersen JK, Rosholm JU, Ewertz M, Engholm G, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K. Declining cancer incidence at the oldest ages: Hallmark of aging

or lower diagnostic activity? *J Geriatr Oncol.* 2019;10(5):792-798.

11. Jalilian H, Ziaei M, Weiderpass E, Rueegg CS, Khosravi Y, Kjaerheim K. Cancer incidence and mortality among firefighters. *Int J Cancer.* 2019;145(10):2639-2646.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri, Ankara 2017. [Internet] <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>. Erişim: 14.8.21.
13. Singh N, Baby D, Rajguru J, Patil P, Thakkannavar S, Pujari V. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019; 18: 121-126.
14. Tuomisto EA, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J. Gastroenterol.* 2019;25:4383–4404.
15. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Advances in chronic kidney disease.* 2014;21:7–17.
16. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2012;59:222–8.
17. Zhang L, Wang Z, Xiao J, et al. Sodium to globulin ratio as a prognostic factor for patients with advanced gastric cancer. *J Cancer.* 2020; 11(24): 7320–7328.
18. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2016;7(3):105–114.
19. World Health Organization. Cancer 2021. [Internet] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Erişim:13.8.21.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
21. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlader N, Henley SJ. et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer.* 2018;124(13):2785–2800.

22. Hadjipetrou A, Anyfantakis D, Galanakis CG, Kastanakis M, Kastanakis S. Colorectal cancer, screening and primary care: A mini literature review. *World J Gastroenterol.* 2017;23(33):6049–6058.
23. Weitz J, Knaebel HP, Buchler MW. [Sporadic and hereditary colorectal cancer. Pathogenetically different with different therapeutic indications] *Chirurg.* 2003;74(8):717–725.
24. Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician’s Perspective in 2019. *Gastroenterology Res.* 2020 Feb; 13(1): 1–10.
25. Singh KE, Taylor TH, Pan CG, Stamos MJ, Zell JA. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2014;3(4):176–184.
26. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, Vilar E. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3544–3549.
27. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR. et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. MSTF on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(1):18–33.
28. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, Hicks LA, Wilt TJ, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the ACP. *Ann Intern Med.* 2019;171(9):643–654.
29. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, Etzioni R. et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250–281.
30. American Cancer Society. Colorectal Cancer Guideline. [Internet] <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>. Erişim 13.8.21.
31. Sanchez L, Grau J, Auge JM, Moreno L, Pozo A, Serradesanferm A, Diaz M.

- et al. Colorectal cancer after negative colonoscopy in fecal immunochemical test-positive participants from a colorectal cancer screening program. *Endosc Int Open*. 2018;6(9):E1140–E11.
32. Pasha SF. Applications of Colon Capsule Endoscopy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(5):22.
 33. Nian J, Sun X, Ming S, Yan C, Ma Y, Feng Y, Yang L. et al. Diagnostic Accuracy of Methylated SEPT9 for Blood-based Colorectal Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(1):e216.
 34. Adler J, Robertson DJ. Interval Colorectal Cancer After Colonoscopy: Exploring Explanations and Solutions. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(12):1657–1664.
 35. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, Pappas L, Boucher K, Provenzale D, Rowe KG. et al. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study. *Gastroenterology*. 2014;146(4):950–960.
 36. Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, Schoen RE. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1393–1403.
 37. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME, Colorectal Cancer Study G. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2704–2714.
 38. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, Bresalier R. et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012;366(25):2345–2357.
 39. Ransohoff DF. How much does colonoscopy reduce colon cancer mortality? *Ann Intern Med*. 2009;150(1):50–52.
 40. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, Johnson JR. et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut*. 2018;67(2):291–298.

41. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum*. 1983;26(10):658–660.
42. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8(6):630–634.
43. Lee TJW, Nickerson C, Rees CJ, Rutter MD. Measuring the quality of screening colonoscopy: moving on from adenoma detection rate. *Gut*. 2011;60:A46.
44. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG. et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1298–1306.
45. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd. et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(1):72–90. doi: 10.1038/ajg.2014.385.
46. Deenadayalu VP, Chadalawada V, Rex DK. 170 degrees wide-angle colonoscope: effect on efficiency and miss rates. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(11):2138–2142.
47. Committee AT, Konda V, Chauhan SS, Abu Dayyeh BK, Hwang JH, Komanduri S, Manfredi MA. et al. Endoscopes and devices to improve colon polyp detection. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1122–1129.
48. Joseph DA, Meester RG, Zauber AG, Manninen DL, Wings L, Dong FB, Peaker B. et al. Colorectal cancer screening: Estimated future colonoscopy need and current volume and capacity. *Cancer*. 2016;122(16):2479–2486.
49. Spadaccini M, Frazzoni L, Vanella G, East J, Radaelli F, Spada C, Fuccio L. et al. Efficacy and Tolerability of High- vs Low-Volume Split-Dose Bowel Cleansing Regimens for Colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.044.
50. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt. 2):620–625.
51. Chaves Marques S. The Boston Bowel Preparation Scale: Is It Already Being

- Used? *GE Port J Gastroenterol.* 2018;25(5):219–221.
52. Tudyka VN, Clark SK. Surgical treatment in familial adenomatous polyposis. *Ann Gastroenterol.* 2012;25(3):201–206.
 53. Oviedo RJ, Dixon BM, Sofiak CW. Emergency total proctocolectomy in an uninsured patient with Familial Adenomatous Polyposis Syndrome and acute lower gastrointestinal hemorrhage in a community hospital: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;26:166–169.
 54. Parc YR, Olschwang S, Desaint B, Schmitt G, Parc RG, Tiret E. Familial adenomatous polyposis: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy. *Ann Surg.* 2001;233(3):360–364.
 55. Hamilton SR, Bussey HJ, Mendelsohn G, Diamond MP, Pavlides G, Hutcheon D, Harbison M. et al. Ileal adenomas after colectomy in nine patients with adenomatous polyposis coli/Gardner's syndrome. *Gastroenterology.* 1979;77(6):1252–1257.
 56. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer.* 2003;2(1):43–55.
 57. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM, American College of G. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected] *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):739–750.
 58. Rosty C, Hewett DG, Brown IS, Leggett BA, Whitehall VL. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. *J Gastroenterol.* 2013;48(3):287–302.
 59. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, Houben M. et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut.* 2010;59(8):1094–1100.
 60. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US MSTF on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.*

- 2012;143(3):844–857.
61. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2011;4(2):53–61.
 62. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287(1):G7–17.
 63. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet.* 1990;336(8711):357–359.
 64. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):746–774.
 65. Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S. Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Disease Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;9(12):887–894.
 66. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R, Panel SGD. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(3):489–501.
 67. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Endoscopy.* 2005;37(12):1186–1192.
 68. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, Nafe B. et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;124(4):880–888.
 69. Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am.*

- 2002;82(5):891–904.
70. Bolocan A, Ion D, Stoian RV, Serban MB. Map syndrome (MYH Associated Polyposis) colorectal cancer, etiopathological connections. *J Med Life*. 2011;4(1):109–111.
 71. Dinu D, Dobre M, Panaitescu E, Birla R, Iosif C, Hoara P, Caragui A. et al. Prognostic significance of KRAS gene mutations in colorectal cancer—preliminary study. *J Med Life*. 2014;7(4):581–587.
 72. Liu B, Nicolaidis NC, Markowitz S, Willson JK, Parsons RE, Jen J, Papadopolous N. et al. Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers with microsatellite instability. *Nat Genet*. 1995;9(1):48–55. doi: 10.1038/ng0195-48.
 73. Barras D. BRAF Mutation in Colorectal Cancer: An Update. *Biomark Cancer*. 2015;7(Suppl 1):9–12.
 74. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH. et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet*. 2006;38(7):787.
 75. Orsenigo E, Gasparini G, Carlucci M. Clinicopathological Factors Influencing Lymph Node Yield in Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:5197914. doi: 10.1155/2019/5197914.
 76. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol*. 2010;16(25):3103–3111.
 77. Aarons CB, Shanmugan S, Bleier JI. Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16178–16183.
 78. Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, Dozois RR, Wolff BG, Pemberton JH, Beart RW Jr. et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(4):323–328.
 79. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node

- metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(2):200–206.
80. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, Arnold D. et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi64–72.
 81. Lee YS, Kim HC, Jung KO, Cho YB, Yun SH, Lee WY, Chun HK. Oncologic Outcomes of Stage IIIA Colon Cancer for Different Chemotherapeutic Regimens. *J Korean Soc Coloproctol*. 2012;28(5):259–264.
 82. Kye BH, Cho HM. Overview of radiation therapy for treating rectal cancer. *Ann Coloproctol*. 2014;30(4):165–174.
 83. Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, Deming D. et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(3):370–398.
 84. Ohhara Y, Fukuda N, Takeuchi S, Honma R, Shimizu Y, Kinoshita I, Dosaka-Akita H. Role of targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(9):642–655.
 85. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(4):337–345.
 86. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335–2342.
 87. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, Beier F. et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):692–700.
 88. Colle R, Cohen R, Cochereau D, Duval A, Lascols O, Lopez-Trabada D, Afchain P. et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. *Bull Cancer*. 2017;104(1):42–51.
 89. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N,

- Antonini NF, Punt CJ. et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(2):266–273.
90. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL. et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015;5(1):43–51.
91. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA. et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):773–779.
92. Costi R, Leonardi F, Zanoni D, Violi V, Roncoroni L. Palliative care and end-stage colorectal cancer management: the surgeon meets the oncologist. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7602–7621.
93. Borowiec AM, Wang CS, Yong E, Law C, Coburn N, Sutradhar R, Baxter N. et al. Colonic Stents for Colorectal Cancer Are Seldom Used and Mainly for Palliation of Obstruction: A Population-Based Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:1945172.
94. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by PET with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET) *Ann Surg*. 2004;240(3):438–447.
95. Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(1):37–49.
96. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2012 Incidence and Mortality Web-based Report. [Internet] www.cdc.gov/uscs. Erişim:13.8.21.
97. Peri A, Prognostic and predictive role of hyponatremia in cancer patients. *J Cancer Metastasis Treat*. 2019;5:40.
98. Zhang G, Lian S Sun L, et al. Redefined hyponatremia as a marker to exclude

- the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery. *Journal of International Medical Research*. 2020;48:8.
99. Marquina Gi Hoyos EG, Runkie I. The management of hyponatremia in cancer patients: a practical view in Spain. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 2020;6:27.
 100. Ataseven B, Bois A, Reinthaller A, et al., Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery, *Gynecol. Oncol.* 2015;38:560–565.
 101. Guo X, Shao J, Zhai B, et al. Relationship and prognostic significance between preoperative serum albumin to globulin ratio and CT features of non-small cell lung cancer. 2020; *European Journal of Radiology*. 2020;128:109039.
 102. Azab B, Kedia S, Shah N, et al. The value of the pretreatment albumin/globulin ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. *International journal of colorectal diseases*. 2013;28(12):1629-1636.
 103. Qu X, Pang Z, Yi W, Wang Y, Wang K, Liu Q. et al. High percentage of α 1-globulin in serum protein is associated with unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2014;31:238.
 104. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2011;48:155–70. [.
 105. Shimura T, Kitagawa M, Yamada T, Ebi M, Mizoshita T, Tanida S. et al. C-reactive protein is a potential prognostic factor for metastatic gastric cancer. *Anticancer research*. 2012;32:491–6.
 106. Boire A, Zou Y, Shieh J, Macalinao DG, Pentsova E, Massague J. Complement Component 3 Adapts the Cerebrospinal Fluid for Leptomeningeal Metastasis. *Cell*. 2017;168:1101–13.e13.
 107. Yuan K, Ye J, Liu Z, Ren Y, He W, Xu J. et al. Complement C3 overexpression activates JAK2/STAT3 pathway and correlates with gastric cancer progression.

- Journal of experimental & clinical cancer research: CR. 2020;39:9.
108. Fujikawa H, Toiyama Y, Inoue Y, et al. Prognostic impact of preoperative albumin-to-globulin ratio in patients with colon cancer undergoing surgery with curative intent. *Anticancer research*. 2017;37(3):1335-1342.
 109. Sun DW, An L, Lv GY. Albumin-fibrinogen ratio and fibrinogen-prealbumin ratio as promising prognostic markers for cancers: an updated meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2020;18:9.
 110. Mori K, Janisch F, Mostafaei H, Lysenko I, Kimura S, Egawa S. et al. Prognostic value of preoperative blood-based biomarkers in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy. *Urologic oncology*. 2020;38:315–33.
 111. Zhang L, Zhang J, Wang Y, Dong Q, Piao H, Wang Q. et al. Potential prognostic factors for predicting the chemotherapeutic outcomes and prognosis of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33:e22958.
 112. Hara K, Aoyama T, Yamada T, Nakazono M, Nagasawa S, Shimoda Y. et al. The Prognostic Value of the Perioperative Systemic Inflammation Score for Patients With Advanced Gastric Cancer. *Anticancer research*. 2020;40:1503–12.
 113. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet (London, England)* 2001;357:539–45.
 114. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436–44.
 115. Clyne M. Kidney cancer: Low serum sodium linked to poor outcomes for patients with mRCC treated with targeted therapy. *Nature reviews Urology*. 2013;10:679.
 116. Chen X, Yao J, Liu L, Zheng W, Hu X, Zhu Y. et al. Serum Alpha1-Globulin as a Novel Prognostic Factor in Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Targeted oncology*. 2019;14:187–95.

117. Niwa N, Matsumoto K, Ide H. The clinical implication of gamma globulin levels in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. *Urologic oncology*. 2019;37:291.e1–e7.
118. Berardi R, Rinaldi S, Belfiori G, Stefano P, Crippa S, Torniai M. et al. Prognostic role of hyponatremia in pancreatic cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(Suppl 4):iv7.
119. Fuca G, Mariani L, Lo Vullo S, Galli G, Berardi R, Di Nicola M. et al. Weighing the prognostic role of hyponatremia in hospitalized patients with metastatic solid tumors: the HYPNOSIS study. *Sci Rep*. 2019;9:12993.
120. Xu J, Chen X, Wang X, Zhu C, Hu Y, Yang X. et al. Preoperative Hyponatremia And Hypocalcemia Predict Poor Prognosis In Elderly Gastric Cancer Patients. *Cancer management and research*. 2019;11:8765–80.
121. Chen J, Zhou Y, Xu Y, Zhu HY, Shi YQ. Low pretreatment serum globulin may predict favorable prognosis for gastric cancer patients. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016;37:3905–11.
122. Xia J, Huang N, Huang H, Sun L, Dong S, Su J. et al. Voltage-gated sodium channel Nav 1.7 promotes gastric cancer progression through MACC1-mediated upregulation of NHE1. *International journal of cancer*. 2016;139:2553–69.
123. House CD, Vaske CJ, Schwartz AM, Obias V, Frank B, Luu T. et al. Voltage-gated Na⁺ channel SCN5A is a key regulator of a gene transcriptional network that controls colon cancer invasion. *Cancer research*. 2010;70:6957–67.
124. Feske S, Wulff H, Skolnik EY. Ion channels in innate and adaptive immunity. *Annual review of immunology*. 2015;33:291–353.
125. Hucke S, Eschborn M, Liebmann M, Herold M, Freise N, Engbers A. et al. Sodium chloride promotes pro-inflammatory macrophage polarization thereby aggravating CNS autoimmunity. *Journal of autoimmunity*. 2016;67:90–101.
126. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-

- induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nature reviews Cancer*. 2013;13:759–71.
127. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *The New England journal of medicine*. 2012;367:2015–25.
 128. Lopes G, Stern MC, Temin S, et al. Early detection for colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *Journal of global oncology*. 2019;5:1-22.
 129. Ulanja MB, Rishi M, Beutler BD, et al. Colon Cancer Sidedness, Presentation, and Survival at Different Stages. *Journal of Oncology*. 2019. doi: 10.1155/2019/4315032.
 130. Wang L, Wilson SE, Stewart DB, Hollenbeak CS. Marital status and colon cancer outcomes in US Surveillance, Epidemiology and End Results registries: Does marriage affect cancer survival by gender and stage?. *Cancer Epidemiology*. 2011;35(5):417-422.
 131. Chowdhury S, Mainwaring P, Zhang L, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Correlation of Progression-Free Survival-2 and Overall Survival in Solid Tumors. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1349.
 132. Tezuka T, Hamada C, Ishida H, et al. Phase II clinical study of modified FOLFOX7 (intermittent oxaliplatin administration) plus bevacizumab in patients with unresectable metastatic colorectal cancer-CRAFT study. *Invest New Drugs*. 2013;31:1321–9.
 133. Goey KKH, Elias SG, van Tinteren H, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Ann Oncol*. 2017;28:2128–34.
 134. Shitara K, Yamanaka T, Denda T, et al. REVERCE: randomized phase II clinical trial of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for metastatic colorectal cancer previously treated with fluoropyrimidine. *J Clin Oncol*. 2018;36:557.
 135. Li Q, Jiang H, Li H, et al. Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: a multicenter prospective observational cohort

- study. *Oncotarget*. 2016;7:50656–65.
136. Cortot A, Audigier Valette C, et al. Prolonged OS of patients exposed to weekly paclitaxel and bevacizumab: impact of the cross-over in the IFCT-1103 ULTIMATE Study. *J Thoracic Oncol*. 2017;12:S284–5.
 137. Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression. *JAMA Oncol*. 2016;2:305–12.
 138. Peach G, Kim C, Zacharakis E, Purkayastha S, Ziprin P. Prognostic significance of circulating tumour cells following surgical resection of colorectal cancers: a systematic review. *British journal of cancer*. 2010;102(9):1327-1334.
 139. Majano SB, Girolamo CD, Rachel PB, et al. Surgical treatment and survival from colorectal cancer in Denmark, England, Norway, and Sweden: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):84-87.
 140. Arhin ND, Chen C, Bailey CE, et al. Surgical resection and survival outcomes in metastatic young adult colorectal cancer patients. *Cancer Medicine*. 2021;10(13):4269-4281.
 141. Siebenhuner AR, Guller U, Warschkow R. Population-based SEER analysis of survival in colorectal cancer patients with or without resection of lung and liver metastases. *BMC Cancer*. 2020;20:246.
 142. Moritani K, Kanemitsu Y, Shida D, et al. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 (iPACS study). *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50:89- 93.
 143. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27:3379-3384.
 144. Yu Z, Chen Z, Wu J, Li Z, Wu Y. Prognostic value of pretreatment serum carbohydrate antigen 19-9 level in patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *Plos One*. 2017;12(11):e0188139.

145. Chen Y, Gao SG, Chen JM, et al. Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSGF are Biomarkers for the Efficacy and Prognosis of Cryoablation in Pancreatic Cancer Patients. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71:1287–1291.
146. Wang Q, Yang Y, Zhang YP, et al. Prognostic value of carbohydrate tumor markers and inflammation-based markers in metastatic or recurrent gastric cancer. *Med Oncol*. 2014;31:289.
147. Polat E, Duman U, Duman M, et al. Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19–9 in colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2014;21:e1–7.
148. Galli C, Basso D, Plebani M. CA 19–9: handle with care. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:1369–1383.
149. Narita Y, Taniguchi H, Komori A, et al. CA19-9 level as a prognostic and predictive factor of bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer patients undergoing oxaliplatin-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:409–416.
150. Dabelsteen E. Cell surface carbohydrates as prognostic markers in human carcinomas. *J Pathol*. 1996;179:358–369.
151. Martini F, Guadagni F, Lenti L, et al. CA 19–9 monosialoganglioside content of human colorectal tumor cells correlates with tumor cell-induced platelet aggregation. *Anticancer Res*. 2000;20:1609–1614.
152. Selcukbiricik F, Bilici A, Tural D, et al. Are high initial CEA and CA 19–9 levels associated with the presence of K-ras mutation in patients with metastatic colorectal cancer? *Tumour Biol*. 2013;34:2233–2239.
153. Scheipner L, Smolle MA, Barth D, et al. The AST/ALT Ratio Is an Independent Prognostic Marker for Disease-free Survival in Stage II and III Colorectal Carcinoma. *Anticancer Research*. 2021;41(1):429-436.
154. Jiang Z, Li C, Zhao Z, et al. Abnormal Liver Function Induced by Space-Occupying Lesions Is Associated with Unfavorable Oncologic Outcome in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 9321270.

155. Park JS, Park HC, Choi DH, et al. Prognostic and predictive value of liver volume in colorectal cancer patients with unresectable liver metastases. *Radiation Oncology Journal* 2014; 32(2): 77-83.

