



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**EVRE-4 KOLON KANSERİ HASTALARIN
NÖTROFİL/ALBÜMİN ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİ**

OZAN BURAK KURT

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. CEYHUN VARIM

2023-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**EVRE-4 KOLON KANSERİ HASTALARIN
NÖTROFİL/ALBÜMİN ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİ**

OZAN BURAK KURT

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. CEYHUN VARIM

2023-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı :
Tez Sahibi :
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı :

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../2023 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2023
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

* Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 02/02/2022 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Etik kurul onay numarası: E-71522473-050.01.04-102144-32'dir.

Tarih: / /2023

Dr. Ozan Burak KURT

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırması Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde uzmanlık eğitimime başladığım günden beri bilgi, fikir ve deneyimlerimden faydalandığım, aynı zamanda tezimin her aşamasında çok büyük katkıları olan sayın danışman hocam Prof. Dr. Ceyhun VARIM'a, anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Selçuk YAYLACI'ya, hasta verilerine verdiği destekten nedeniyle Onkoloji Uzmanı Dr. Burcu GÜLBAĞCI'ya, tüm aileme ve bizlerden desteklerini hiçbir zaman esirgememiş olan kliniğimizdeki tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Tez sürecimin tüm aşamalarında her zaman yanımda ve yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşirelerine ve personeline de ayrıca katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Ozan Burak KURT

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolon Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.2. Kolon Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	3
2.2.1. Kalıtsal-herediter kolon kanseri sendromları ve risk faktörleri ..3	
2.2.1.1. Familial adenomatozis polipozis	4
2.2.1.2. Lynch sendromu veya HNPCC	4
2.2.1.3. Ailesel yatkınlık	4
2.2.2. Kalıtsal olmayan kolon kanseri risk faktörleri	4
2.2.2.1. İnflamatuar bağırsak hastalıkları	4
2.2.2.2. Yaş ve cinsiyet	5
2.2.2.3. Tip-2 diyabetes mellitus ve obezite	5
2.2.2.4. Alkol ve sigara	6
2.2.2.5. Nutrisyonel alışkanlıklar	6
2.2.2.6. Akromegali.....	6
2.2.2.7. Kolesistektomi.....	6
2.2.2.8. Radyasyon.....	7
2.3. Kolon Kanserinden Korunma.....	7
2.3.1. Fiziksel aktivite	7
2.3.2. Nutrisyon.....	7
2.3.3. Kalsiyum ve D vitamini	7
2.3.4. Asetilsalisilik asit(Aspirin)	8

2.4. Kolonik Polip ve Kolon Kanseri Taramaları.....	8
2.4.1. Non-invaziv testler	9
2.4.1.1. Guia bazlı gaitada gizli kan testi (gFOBT)	9
2.4.1.2. Fekal immunokimyasal test (FTT)	10
2.4.1.3. Çok hedefli gaita DNA testi (FIT kombine, FIT-DNA).....	10
2.4.1.4. Kan tetkikleri.....	10
2.4.1.5. Sanal Kolonoskopi.....	10
2.4.2. İnvaziv Testler.....	10
2.4.2.1. Rektosigmoidskopi(RSS).....	11
2.4.2.2. Kapsül kolonoskopi.....	11
2.4.2.3. Kolonoskopi	11
2.5. Kolon Kanseri Tanısı	12
2.6. Kolon Kanserinde Evreleme	13
2.7. Kolon Kanserinde Tedavi	14
2.7.1. Lokalize kolon kanseri tedavisi.....	14
2.7.2. Metastatik kolon kanseri tedavisi	15
2.8. Bazı Kan Biyobelirteçlerinin Malignitelerdeki Yeri	15
2.8.1. Albümin	15
2.8.2. Nötrofil.....	17
2.8.3. Diğer hemogram parametreleri	17
2.8.4. Nötrofil/albümin oranı	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	39
6. KAYNAKLAR.....	43
7. EKLER.....	59
ÖZGEÇMİŞ.....	60

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AB	: Antikor
AT	: Antitrombin
CEA	: Karsinoembriyogenik Antijen
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
FIT-DNA	: Çok Hedefli Gaita DNA Testi
FU	: Flourourosil
FTT	: Fekal İmmunokimyasal Test
gFOBT	: Guiaç Bazlı Gaitada Gizli Kan Testi
HNPCC	: Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser
KRK	: Kolorektal Kanser
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma Virus
KT	: Kemoterapi
MPV	: Mean Platelet Volume
MSI-H	: Mikrosatellit İnstabilite-High
MSI-L	: Mikrosatellit İnstabilite-Low
MSS	: Mikrosatellit Stabil
NAR	: Nötrofil/Albümin Ratio
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Ratio
NO	: Nitrik Oksit
NRAS	: Neuroblastoma Rat Sarcoma Virus
PAH	: Poliaromatik Hidrokarbonlar
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLR	: Platelet/Lenfosit Ratio
RSS	: Rektosigmoidoskopi
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
TPA	: Tissue Polipeptit Antijen
ÜK	: Ülseratif Kolit

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. NAR, NLR, PLR ve albümin değerlerine göre ölüm oranlarının grafiksel gösterimi.....	24
Şekil 4.2. Hastaların hemogram, NAR, NLR ve PLR parametrelerine göre exitus verileri	25
Şekil 4.3. NAR, NLR ve PLR cut-off değerlerine göre sensivite-spesivite grafiği ...	28
Şekil 4.4. NAR, NLR, PLR değerlerine göre progresyon sensivite ve spesivitesi	28
Şekil 4.5. NAR cut-off değerine göre beklenen sağkalım süresi	29
Şekil 4.6. NLR cut-off değerine göre beklenen sağkalım süresi.....	30
Şekil 4.7. PLR cut-off değerine göre beklenen sağkalım süresi	31
Şekil 4.8. Hastaların hemogram, NAR, NLR ve PLR parametrelerine göre progresyon verileri.....	33
Şekil 4.9. NAR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi	36
Şekil 4.10. NLR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi.....	37
Şekil 4.11. PLR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi.....	38

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. MTSF Tarafından yayınlanan 2017 KRK tarama öneri tablosu (Rex ve ark., 2017)	12
Tablo 2.2. ACP Tarafından yayınlanan 2019 KRK tarama öneri tablosu (Qaseem ve ark., 2019).....	12
Tablo 2.3. AJCC ve UICC 2017 yılı T evrelemesi	13
Tablo 2.4. AJCC ve UICC 2017 yılı N evrelemesi.....	13
Tablo 2.5. AJCC ve UICC 2017 yılı M evrelemesi	13
Tablo 2.6. KRK’de AJCC ve UICC 2017 yılı TNM evrelemesi (Amin ve ark., 2017)	14
Tablo 4.1. Hastaların demografik, hemogram, NAR, NLR ve PLR verileri.....	21
Tablo 4.2. Hastaların tümör özellikleri ve hastalık süreci.....	22
Tablo 4.3. Exitus verilerine göre demografik özellikler, hemogram parametreleri ve NAR, NLR, PLR oranları	23
Tablo 4.4. Metastaz yerlerine ve tümör genetik özelliklerine göre exitus verileri	26
Tablo 4.5. NAR cut-off değerine göre ROC eğrisi	26
Tablo 4.6. NLR cut-off değerine göre ROC eğrisi	27
Tablo 4.7. PLR cut-off değerine göre ROC eğrisi	27
Tablo 4.8. NAR cut-off değerine göre öngörülen sağkalım süresi	29
Tablo 4.9. NLR cut-off değerine göre öngörülen sağkalım süresi	30
Tablo 4.10. PLR cut-off değerine göre öngörülen sağkalım süresi	31
Tablo 4.11. Progresyon verilerine göre demografik özellikler, hemogram parametreleri ve NAR, NLR, PLR oranları.....	32
Tablo 4.12. Tümör lokalizasyonu, metastaz yerleri ve genetik subtiplerine göre exitus ve progresyon verileri	34
Tablo 4.13. NAR cut-off değerine göre ROC eğrisi	34
Tablo 4.14. NLR cut-off değerine göre ROC eğrisi.....	35
Tablo 4.15. PLR cut-off değerine göre ROC eğrisi	35
Tablo 4.16. NAR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi	36
Tablo 4.17. NLR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi	37
Tablo 4.18. PLR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi	38

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kolon kanseri kalıtsal veya sporadik olarak ortaya çıkabilen önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada kadınlarda meme kanseri, erkeklerde prostat kanseri sonrası prevalans olarak 2. sıradadır. Bu çalışmanın hedefi, kolon kanseri tanısı almış hastaların tanı anındaki nötrofil/albumin oranlarının(NAR) prognoz ile bir ilişkisi olup olmadığını saptamaktır.

YÖNTEM: Çalışmaya Mart 2006 - Haziran 2018 tarihleri arasında kolon kanseri tanısı alan, 18 yaşından büyük, 140 evre-IV kolon kanseri hastası dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri; yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, metastaz yerleri, kemoterapi bilgileri, surveyleri, tanı anındaki hemogram ve biyokimya parametrelerine ulaşılmıştır. Hastaların tanı anındaki nötrofil ve albumin değerlerinden nötrofil sayısı ve albumin değerleri birbirine oranlanarak nötrofil/albumin oranı bulunmuştur.

BULGULAR: NAR değerlerine göre progrese olan ve olmayan hastaların ayrımında NAR değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,645 (0,543-0,748)] etkinliği gözlenmiştir. NAR <2,2 cut-off değerinde progresyon olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 60,7, pozitif kestirim % 75,0, özgüllük % 64,7, negatif kestirim % 48,5'ti. Yine beklenen sağkalıma göre NAR >2,2 olan grupta %95 güven aralığı ile 16,8-23,2(ortalama 20,0) ay öngörülen sağkalım süresi NAR <2,2 olan grupta 24,6-33,2(ortalama 28,9) ay öngörülen sağkalım olan gruptan anlamlı (p < 0,05) olarak daha düşük saptandı.

SONUÇ: Evre-IV kolon kanseri hastalarının dahil edildiği bu çalışmada NAR değeri yüksek çıkan hastalar kötü prognoz ve kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Fakat NAR değerinin evre-4 kolon kanseri hastalarında prognostik bir biyobelirteç olduğu konusunda kesin bir kanıya varabilmek için çok merkezli, daha geniş hasta grubunun olduğu ve NAR değeri dışında örneklemin daha homojen dağıtıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil, albumin, nötrofil/albumin oranı, evre-IV kolon kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Colon cancer is a severe health disease that can be seen sporadic or related with hereditary risk factors.

All over the world; after the prostate cancer in men and breast cancer in women, colon cancer is second most prevalent cancer.

The aim of this study was to determine whether neutrophil/albumin ratios at the time of diagnosis of colorectal cancer are associated with prognosis.

MATERIALS AND METHODS: This study included 140 stage-IV colon cancer patients older than 18 years who were diagnosed with colorectal cancer between March 2006 and June 2018.

The cases were reviewed retrospectively from the aspect of demographic data such as age and gender; tumor locations, metastasis sites, chemotherapy regimens and surveys.

Neutrophil, lymphocyte, platelet and albumin levels at the time of diagnosis were obtained from venous blood serum.

FINDINGS: Significant [area under the curve 0.645 (0.543-0.748)] efficacy of the NAR value was observed in differentiating the progressive cases from the non-progressive ones, according to NAR values.

At NAR >2.2 cut-off value, regarding to differentiate the cases that were getting progressed from the non-progressive ones; sensitivity, positive predictive value, specificity and negative predictive value were 60.7%, 75.0%, 64.7% and 48.5%, respectively.

According to the expected survival; 95% of confidence interval predicted survival time of 16.8-23.2 (mean 20.0) months in the NAR >2.2 group was significantly ($p < 0.05$) lower than the predicted survival time of 24.6-33.2 (mean 28.9) months in the NAR <2.2 group.

CONCLUSION AND RESULTS: In this study, in stage-IV colon cancer patients, cases with high NAR values were associated with poor prognosis and short survival.

However, we think that more multicentric studies with larger patient groups and more homogeneous distribution of the sample, except for the NAR value, are needed to make a clear conclusion that the NAR value is a prognostic biomarker in stage-4 colon cancer patients.

Keywords: Neutrophil, albumin, neutrophil/albumin ratio, stage-IV colon cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanseri insidansı tüm dünyada erkeklerde sırasıyla prostat ve akciğer kanserlerinden sonra 3. sıraya yerleşirken kadınlarda sırasıyla meme, akciğer, serviks kanserleri sonrası 4. sıraya yerleşmektedir(10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf (iarc.fr), 10 Temmuz 2022). Vakaların insidansı ve mortalitesi, kanser taramalarındaki artış ve gelişen tedavi disiplinleriyle ilişkili olarak, genç yetişkinler (50 yaşından genç) hariç, son yıllarda düzeyli şekilde azalmaktadır. National Cancer Institute araştırmasına göre 50 yaş altındaki bireylerde 1994'ten bu yana kolon kanserinde %51 artış gözlenmiştir(Colorectal Cancer — Cancer Stat Facts, 10 Temmuz 2022). Tüm KKK(kolorektal kanser) hastalarının yaklaşık %5'i iki genetik geçişli sendroma (Ailesel Adenomatöz Polipozis ve Lynch sendromu) sekonder olarak saptanmaktadır. KKK mortalitesi günümüzde yaklaşık %1,7-1,9 seviyelerindedir(Cronin ve ark., 2018).

Sağkalım oranları kanserin evresine göre değişiklik göstermektedir. Kolon kanserinde 5 yıllık sağkalım lokal hastalıkta %90, rejyonel hastalıkta %72 ve metastatik hastalıkta %14 olarak hesaplanmıştır (Oh ve ark. 2020). Yüksek risk gösteren klinik ve patolojik belirteçler; T4 tümör, histolojik olarak kötü diferansiyasyon, lenfatik ya da vasküler invazyon, barsak obstrüksiyonu ya da perforasyonu, 12'den düşük sayıda lenf nodu örnekleme yapılması ve perinöral invazyondur(Schmoll ve ark., 2012).

Kolon kanseri mortalitesi erkeklerde sırasıyla akciğer ve karaciğer kanserlerinin ardından 3. sırada iken kadınlarda yine sırası ile meme, akciğer ve serviks kanserinin ardından 4. sıradadır(Cancer Today (iarc.fr), 10 Temmuz 2022). 2020 yılında kolon kanseri nedeniyle 576 858 ölüm gerçekleşmiştir ve bu tüm kanserden ölümlerin %5,4'ünü oluşturmaktadır(Cancer Today (iarc.fr), 10 Temmuz 2022). Kanser hastalarında sistemik inflamasyon cevabı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(Roxburgh ve McMillan, 2014; Shibutani ve ark., 2015). Sistemik inflamasyon cevabı; dolaşımdaki nötrofiller, lenfositler, plateletler, akut faz reaktanları(örneğin C-reaktif protein) ve albümini içermektedir(Gabay ve Kushner, 1999; Miki ve ark., 2004). Glaskow prognoz skoru, nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranı gibi endeksler

KRK hastaları da dahil tüm kanser hastalarında prognozu belirlemede kullanılır(Kwon ve ark., 2012; Laird ve ark., 2013; M.-X. Li ve ark., 2014). Bunların yanında serum albümin düzeyinin hastalık şiddetinin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir ve hipoalbüminemi sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı ve kilo kaybı ile ilişkilidir(Al-Shaiba ve ark., 2004; McMillan ve ark., 2001).

Bahsedilen endeksler ve belirteçler dikkate alındığında kolon kanserine sahip hasta grubunda sağkalım oranlarını iyileştirme amacıyla etkin prognostik faktörlerin belirlenmesi gerekmektedir. Taradığımız kadarıyla literatürlerde nötrofil/albumin oranının(NAR) prognostik çalışması bulunmamaktadır. Bu bağlamda çalışmamızda kolon kanseri tanılı olguların NAR değerlerinin prognostik önemi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon Kanseri Epidemiyolojisi

Dünyada 2020 yılında her iki cinsiyette toplam 1 148 515 hasta tanı almıştır ([Cancer Today \(iarc.fr\)](#), 10 Temmuz 2022). Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) 2020 verilerine göre dünyada en yüksek insidansa sahip(kümülatif risk > 3) bölgeler: Avustralya ve Yeni Zelanda, Avrupa Kıtası, Doğu Asya iken en düşük insidansa sahip(kümülatif risk < 1) bölgeler: Batı Afrika, Orta Afrika, Güney Asya'dır(10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf (iarc.fr), 10 Temmuz 2022). Ülkemizde de 2017 verilerine göre dünyadaki gibi en yüksek 4. insidansa sahip kanser kolon kanseridir(10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf (iarc.fr), 10 Temmuz 2022). Alt düzey sosyoekonomik imkânlara sahip ülkelerde kolon kanseri insidansı artarken gelişmiş ülkelerde azalmaktadır. Bu artışın fiziksel aktivite ve yaşam tarzındaki farklılıklar ve diyetteki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir (Doubeni ve ark., 2012). Kolon kanseri 50 yaş üzeri bireylerde, 50 yaş altındaki bireylere göre 15 kat fazla görülmektedir(Cram ve ark., 2003). Fakat 50 yaş altında kolon kanseri insidansı artmaktadır. Ayrıca bu yaş grubundaki artış çoğunlukla sol kolon kanserleri ve rektal kanserlerde karşımıza çıkmaktadır(Ahnen ve ark., 2014; Cram ve ark., 2003).

50 yaş altı hastaların en az %86'sının tanıda semptomatik olduğu ve prognozlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir(Dozois ve ark., 2008).

2.2. Kolon Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Hem çevresel faktörler ve hem de kalıtım kolon kanseri oluşumunda pay sahibidir(Chan ve Giovannucci, 2010). Fakat oransal anlamda sporadik kolon kanserleri kalıtsal kolon kanserlerinin önünde yer alır.

2.2.1. Kalıtsal-herediter kolon kanseri sendromları ve risk faktörleri

50 yaş öncesi tanı alan KRK'lerin kolon kanserlerinin yaklaşık %16'sı kalıtsal sendromlar ile ilişkilidir(Pearlman ve ark., 2017). KRK tanısı alan hastaların yaklaşık %20 kadarında aile öyküsü mevcut olmasına rağmen Mendeliyen kalıtım ile aktarılan

Herediter KRK'ler bunun çok küçük bir kısmını oluşturur(Lynch ve de la Chapelle, 2003). Bu sendromların da yaklaşık %20 kadarını Familial Adenomatöz Polipozis(FAP) ve Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri oluşturur(Kanth ve ark., 2017).

2.2.1.1. Familial adenomatöz polipozis

FAP, kromozom 5q21-q22 üzerinde bulunan APC (adenomatous polyposis coli) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. FAP ve diğer varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu), KRK'lerin %1'inden düşük bir oranını oluşturur(Boursi ve ark., 2013).

2.2.1.2. Lynch sendromu veya HNPCC

Tüm KRK'lerin ortalama %3'ünü oluşturan ve otozomal dominant geçiş yapan sendromdur(Moreira ve ark., 2012). Hastalığa yakalanma medyan yaşı < 50'dir ve lezyonların çoğu çıkan kolondadır(Parry ve ark., 2011).

2.2.1.3. Ailesel yatkınlık

Tanımlanmış kalıtsal sendromlar dışında kalan, önem arz eden risk faktörüdür. Kolon kanseri tanılı 1. derece akrabaya sahip olmak, risk taşımayan popülasyona göre kolon kanseri gelişme potansiyalini 2 kat kadar artırır(Tuohy ve ark., 2014). Ailede 1. derece birden fazla kişide veya 2. derece akrabalarda kolon kanseri mevcut ise veya ailede kolon kanseri saptanmış kişi-kişilerde orijin yaşı < 50 ise risk daha da artar(Taylor ve ark., 2011). Adenomatöz polipli 1. derece akrabaya sahip kişilerin de KRK veya adenom açısından riskli olabileceği unutulmamalıdır(Ekbom ve ark., 1990).

2.2.2. Kalıtsal olmayan kolon kanseri risk faktörleri

2.2.2.1. İnflamatuar bağırsak hastalıkları

İnflamatuar barsak hastalıklarında tutulan kolon bölgesinin büyüklüğü, süresi ile KRK arasında bir ilişki mevcuttur.

Ülseratif pankoliti olan kişilerin, risk taşımayan popülasyona göre KRK olasılığı 5-15 kat kadar artmış olarak saptanırken, ülseratif kolit(ÜK) sadece inen kolon sınırlı tutulumlu kişilerde yine risksiz popülasyona göre olasılığı 3 kat kadar artmış olduğu saptanmıştır(Ekbom ve ark., 1990).

Crohn hastalığına sekonder gelişen pankolitin, geniş ÜK tutulumu ile yakın KRK riski olduğu gösterilmiştir(Ekbom ve ark., 1990; Ekbom, ve ark., 1990; Friedman ve ark., 2008).

2.2.2.2. Yaş ve cinsiyet

Kolon kanseri gelişim riskiyle yaş doğru orantılıdır. Kolon kanseri vakalarının neredeyse %10'u 50 yaş öncesi görülmektedir(R. Siegel ve ark., 2014).

Kolon kanseri insidansının erkeklerde daha yüksek olmasının yanında, mortalitesinin de erkeklerde 25 kat fazla olduğu gösterilmiştir(Schoenfeld ve ark., 2005). Diğer bir farklılık erkeklerde daha çok inen kolon kanserleri görülürken kadınlarda çıkan kolon kanserleri görülmektedir(Schoenfeld ve ark., 2005).

2.2.2.3. Tip-2 diyabetes mellitus ve obezite

Diabetes mellitus(DM)'ün kolon kanseri açısından risk oluşturduğu bilinmektedir(Inoue ve ark., 2006; Yuhara ve ark., 2011). Yapılan 14 çalışmanın analizinde DM'lilerde kolon kanseri riskinin %20-38 oranın yüksek olduğu görülmüştür(Yuhara ve ark., 2011). Tip-2 DM'yi kolon kanserine bağlayan teori hiperinsülinemidir; insülinin kolon epitel hücreleri için büyüme faktörü görevi mevcuttur ve bu nedenle kolon tümör hücrelerini de aktive eder(Giovannucci, 1995; Koenuma ve ark., 1989). Nonmetastatik kolon kanseri tanılı hastaların yapılan kohort çalışmasında tip-2 DM'li hastaların DM tanısı olmayan hastalara göre ekzojen insülin kullanımında bağımsız olarak kolon knaseri mortalitesinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir(Dehal ve ark., 2012).

Obezite kolon kanseri için risk faktörlerinden biridir(Lauby-Secretan ve ark., 2016; Melmed ve ark., 2009). 13 çalışmada elde edilen verilere göre erken erişkinlik ile orta

yaş arasında kilo almanın kolon kanseri gelişimi açısından ufak fakat anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir(Melmed ve ark., 2009).

2.2.2.4. Alkol ve sigara

Literatürde, yapılan bir çalışmada 2-4 standart içki/gün alkol tüketimi olan bireylerin, < 1 standart içki/gün tüketimi olan bireylere göre %23 oranında kolon kanseri riskinde artış olduğu görülmüştür(Dehal ve ark., 2012; Ferrari ve ark., 2007).

Sigara kullanımı öncelikle adenomatöz poliplerde olmak üzere tüm kolon poliplerinde risk faktörü oluşturur(Botteri ve ark., 2008). Bunun yanında kolon kanserlerinin %15-20'sinin sigara ilişkili olabileceği ve sigaranın kolon kanserine oranla rektum kanseriyle daha fazla ilişkili olduğu düşünülmektedir(Liang ve ark., 2009).

2.2.2.5. Nutrisyonel alışkanlıklar

Bazı araştırmalarda uzun yıllar kırmızı veya işlenmiş et ürünleri tüketimi ile özellikle inen kolondaki kanserlerin ilişkilendirildiği görülmüştür(Chao ve ark., 2005; Norat ve ark., 2005). Bu durumun ızgara ve kızartma işlemleri sırasında olan kömürleme işlemi ve yüksek sıcaklığa sekonder proteinlerden çıkan poliaromatik hidrokarbonlar(PAH) nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

2.2.2.6. Akromegali

Tüm akromegali tanıli hastalarda kolon kanseri riski normal popülasyona oranla artmıştır. Fakat özellikle kontrolsüz akromegali hastalığı olanlarda kolon kanseri ve kolon adenomu riskinin arttığı bilinmektedir(Delhogue ve ark., 1995; Fukuda ve ark., 2001). Endokrinoloji rehberleri akromegali tanı anında, premalign poliplerin tespiti ve tedavisi amacıyla total kolonoskopi yapılmasını önermektedir(Melmed ve ark., 2009).

2.2.2.7. Kolesistektomi

Postoperatif dönemden itibaren 33 yıl kadar takip edilen 278 460 hastanın takibinde özellikle çıkan kolonda kanser riskinin arttığı gösterilmiştir(Lagergren ve ark., 2001).

2.2.2.8. Radyasyon

Pediyatrik veya adolesan çağda herhangi bir malignite açısından batin bölgesine verilen radyoterapinin, yetişkinlik çağında kolon kanseri riskini arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir(Nottage ve ark., 2012).

2.3. Kolon Kanserinden Korunma

Daha eski çalışmalarda kolon kanseri ihtimalini düşüren faktörlerden bahsedilmiştir(Jänne ve Mayer, 2000). Bu çalışmada biz de bu faktörlerden bahsedeceğiz.

2.3.1. Fiziksel aktivite

Yüksek egzersiz seviyelerinin, kişilerde kolon kanseri ihtimalini neredeyse yarıya düşürdüğü gösterilmiştir. Orta seviye fiziksel aktivitenin(3-4 gün/hafta tempolu yürüyüş) dahi faydalı olduğu düşünülmektedir. Kolon kanseri tanısı öncesi ve sonrası yapılan fiziksel aktivite uzamış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir(Campbell ve ark., 2013).

2.3.2. Nutrisyon

Birçok epidemiyolojik çalışmada lif içeriği yüksek beslenmenin adenom ve kolon kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir(Bingham ve ark., 2003; Dahm ve ark., 2010; Kunzmann ve ark., 2015; Larsson ve ark., 2005; Peters ve ark., 2003).

Kırmızı et ile kolon kanseri arasındaki ilişkide ise özellikle işlenmiş ve-veya yüksek sıcaklıkta pişirilmiş etler için geçerlidir. Fazla miktarda işlenmiş et tüketimi ile az miktarda işlenmiş et tüketen 2 farklı grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada kolon kanseri riski sırasıyla %1,7 ve %1,3 olarak bulunmuştur(Norat ve ark., 2005).

2.3.3. Kalsiyum ve D vitamini

17 kohort çalışmadan 5706 KRK hastası ve 7107 kontrol grubu içeren bir çalışmada; 20-25 ng/ml aralığında bulunan 25-hidroksivitamin D(25-(OH)-D3), 25-(OH)-D3 < 12 ng/ml ve 25-(OH)-D3 > 30 ng/ml ile mukayese edildiğinde: < 12 ng/ml olan grupta

normal popölasyona göre yükselmiş KKK riski, > 30 ng/ml olan grupta azalmış KKK riski saptanmıştır(McCullough ve ark., 2019). Bu tablonun vitamin D'nin hücre farklılaşmasını inhibe edici ve apoptozisi indükleyici etkisine sekonder olduğu düşünölmektedir.

Ekzojen kalsiyum desteğinin de kolon adenom nüks riskini azalttığı çalışmalarda desteklenmiştir(Bonovas ve ark., 2016).

2.3.4. Asetilsalisilik asit(Aspirin)

Minimum 5 yıl boyunca, 75-300 mg aspirin kullanan, 14.033 vakanın dahil edildiğı 4 büyük çalışmada 20 yıllık kolon kanseri insidansında azalma, hastaların sağkalımında artış görölmüştür. Bu çalışmalarda özellikle çıkan kolon kanseri ve adenom riskinde azalma gözlenmiştir(Rothwell ve ark., 2010).

2.4. Kolonik Polip ve Kolon Kanseri Taramaları

Kolon kanseri taramalarındaki amaç; kitleyi erken evrede ve öncü lezyon aşamasındayken saptamaktır. Kolon kanserinin öncü lezyonları neoplastik kolon polipleridir. Kolon polipleri; kolorektal epitelden köken alan ve lümene doğru oluşan tümöral yapılardır. Kolon poliplerinin insidansı yaşla doğru orantılıdır. ABD'de 50 yaşından büyük bireylerde sıklığının %30 olduğu düşünölmektedir(Click ve ark., 2018; Mouchli ve ark., 2018).

Makroskobik olarak polipler pedinküle-sesil olarak ayrılırken histopatolojik olarak neoplastik-non neoplastik olarak ayrılırlar. Neoplastik polipler ise adenomatöz polipler(konvansiyonel adenom) ve serrated polipler(serrated adenom) olmak üzere ikiye ayrılır.

Kolorektal kanserlerin %85 kadarının konvansiyonel adenomlardan köken aldığı düşünölmektedir; bu süreye adenom karsinom sekansı denir(Strum, 2016). Bu sürenin 10 yıl kadar olduğu gösterilmiştir(Strum, 2016; Winawer ve ark., 1997). Yine konvansiyonel adenomlar histopatolojik olarak tübüler, villöz ve her ikisinin karışımı tübülovillöz olmak üzere üçe ayrılır. Villöz içerik arttıkça maligniteye dönüşüm riski

artmaktadır. Villöz adenomlarda bu risk %35-%40'lara değin çıkmaktadır(Amersi ve ark., 2005).

Serrated adenomlar kendi alt başlığında 3'e ayrılır: Hiperplastik polipler, geleneksel serrated adenomlar, sesil serrated adenomlar. Aralarında en sık görüleni ve en düşük kanserleşme riski olanı hiperplastik adenomlardır. Sesil serrated adenomların displazi içerenlerinin malignite riski mevcuttur ve çoğunlukla çıkan kolonda bulunurlar. Geleneksel serrated adenomlar bu grubun en yüksek malignite potansiyeline sahiptirler ve en sık inen kolonda görülürler(Crockett ve Nagtegaal, 2019; Palma ve ark., 2019).

Bir neoplastik polibin kansere gidişine yol açan en önemli predispozan faktör polibin büyüklüğüdür. Bunlara ek olarak neoplastik polip sayısının fazla olması, polipte displazi olması, polibin villöz içeriğinin fazla olması riski arttıran diğer etkenlerdir.

Kolon kanseri hasta taramalarında hem invaziv hem de non-invaziv yöntemler tanıya yardımcıdır.

2.4.1. Non-invaziv testler

Gaita bazlı testler, kan testleri ve radyolojik görüntülemelerden oluşur.

2.4.1.1. Guiaç bazlı gaitada gizli kan testi (gFOBT)

Prensip olarak gaitada hem proteini varlığında oluşan peroksidaz reaksiyonuna dayanır(Kupper ve ark., 2018). Tüketilen gıdalardan etkilenebileceği için öncesinde diyet yapmak gereklidir. gFOBT testi duyarlılığı arttırmak amacıyla 3 ardışık testle tekrarlanmasına rağmen duyarlılığı yine de diğer tarama yöntemlerine göre düşüktür(Nadel ve ark., 2005). Bu sebeple pozitif test sonuçlarının ileri yöntemler ile doğrulanması gerekir(Young ve ark., 2015). gFOBT kullanımı ile kolon kanserine sekonder ölümlerin kısa vadede %15-33 azaldığı gösterilmesine rağmen uzun vadede bütün nedenlere bağlı sağkalımı etkilememiştir(Quintero ve ark., 2012; Shaukat ve ark., 2013).

2.4.1.2. Fekal immunokimyasal test (FTT)

Hemoglobinin, globin kısmına karşı geliştirilmiş antikorlar(ab) aracılığı ile saptama yapılır ve diğer gaita bazlı tetkiklere göre daha spesifiktir. Globin, Treitz Ligamentinin proksimalindeki proteolitik enzimler aracılığıyla hidrolize edildiği için üst gastrointestinal kanamalardan etkilenmez(Lieberman, 2009; Young ve ark., 2015). İleri seviye adenomları ve karsinomların tespiti için yüksek sensitiviteye sahip olduğu çalışmalarla desteklenmiştir(Weinberg ve ark., 2017). Fakat polipleri saptamada dezavantajlı bir yöntemdir(Lieberman, 2009).

2.4.1.3. Çok hedefli gaita DNA testi (FIT kombine, FIT-DNA)

Pahalı bir test olan FIT-DNA testi gaitada anormal DNA saptayabilmektedir. FTT ile birlikte yapılır. Bir testin kolon kanseri için sensitivitesi %62-100, ileri seviye adenomlar için %27-82 iken spesifitesi %82-100 aralığındadır(Ahlquist ve ark., 2008).

2.4.1.4. Kan tetkikleri

Hipermetile Septin-9, tüm bağırsak epitelinden kan dolaşımına dökülen tümör DNA'larında bulunabilir. Kolon kanserine sekonder artmış serum Septin-9 gen miktarının polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) ile nicel ölçümüne dayanır. Bahsi geçen test aynı zamanda kolon kanseri için onaylanan ilk kan testidir.

2.4.1.5. Sanal Kolonoskopi

Kolonoskopiye alternatif tetkik olmasının yanında kolon dışı patolojileri de saptayabilmesi açısından avantajları olan bir noninvaziv bir tetkiktir(Ahlquist ve ark., 2008; Hassan ve ark., 2008). Dezavantaj olarak <8mm poliplerin saptanmasında sensitivitesi düşmektedir(Issa ve Nouredine, 2017).

2.4.2. İnvaziv Testler

Endoskopik yöntemlere ek olarak kapsül kolonoskopinin dahil olduğu testlerdir.

2.4.2.1. Rektosigmoidskopi(RSS)

Sadece dalak arkına kadar olan kolon bölümü değerlendirilir. Sanal kolonoskopi ve kolonoskopiye göre avantajı barsak temizliği, sedasyon ihtiyacı olmaması ve daha kolay hasta hazırlığıdır. KRK'ye sekonder ölümleri %46'ya kadar azaltmasına rağmen kadın cinsiyet ve yaşlılar gibi sağ kolon patolojilerinin sık görüldüğü hastalarda tanının atlanmasına sebep olabilir(Brenner ve ark., 2014; Holme ve ark., 2017).

2.4.2.2. Kapsül kolonoskopi

Total kolonoskopi yapılamayan hastalara destekleyici olarak kullanılan bir tarama yöntemidir. İşlem öncesi bağırsak temizliğine ihtiyaç duyulmakla birlikte sedasyon ihtiyacı olmamaktadır. İleriye dönük yapılan bir çalışmada 6 mm'den büyük poliplerde sensitivitesi %64, spesifitesi %84 olarak hesaplanmıştır(Van Gossum ve ark., 2009).

2.4.2.3. Kolonoskopi

Kolonun bütün olarak incelenmesini, aynı seansta gerekli görüldüğü takdirde biyopsi yapılmasını, tümöral yapıların çıkarılması ve tedaviye olanak sağlayan invaziv bir tarama yöntemidir. ≥ 10 mm olan polipler için sensitivitesi %90'dır(Xuehong Zhang ve Edward Giovannucci, 2016). Çok sayıda çalışmada kolonoskopi ile tarama yapılan kişilerde yapılmayanlara oranla %68-88 oranında sağkalım daha yüksek saptanmıştır (Xuehong Zhang ve Edward Giovannucci, 2016; Jørgensen ve ark., 2007; Kahi ve ark., 2009; Neugut ve Lebowitz, 2010). Kolon kanseri taramasında total kolonoskopi, günümüzde hâlâ altın standart yöntemdir.

American College of Gastroenterology(ACG), American Society of Gastrointestinal Endoscopy ve American Gastroenterology Association'ı temsil eden Multi-Society Task Force(MTSF) 2017 yılında KRK tarama tablosunu(Tablo 2.1.); American College of Physicians(ACP) ise 2019 Kasım'da 50-75 aralığındaki orta riskli kişilerde KRK tarama tablosunu(Tablo 2.2) güncelledi (Qaseem ve ark., 2019; Rex ve ark., 2017).

Tablo 2.1. MTSF Tarafından yayınlanan 2017 KRK tarama öneri tablosu (Rex ve ark., 2017)

Orta riskli kişiler	KRK aile öyküsü
Birinci basamak testler: 10 yılda bir kolonoskopi ya da yıllık olarak dışkıda immüno kimyasal test yapılması. Kolonoskopi öncelikli, hasta tarafından reddedilirse immüno kimyasal test önerilebilir.	KRK tanılı birinci derece bir akraba veya <60 yaş olduğu doğrulanmış ileri derece adenomu olan veya bu bulgulara sahip herhangi bir yaşta 2 tane 1. derece akrabası olan bireyler- En genç akrabanın tanı yaşının 10 yıl öncesinde veya 40 yaşından başlayarak 5 yılda bir kolonoskopi yapılması.
İkinci basamak testler: 5 yılda bir kolonoskopi veya 3 yılda bir dışkıda immüno kimyasal test - fekal DNA testi ya da 5-10 yılda bir fleksibl RSS.	≥60 yaş KRK veya ileri adenom tanısı almış bir tane birinci derece akrabası olan bireyler- 40 yaşında orta riskli tarama seçenekleri.
Üçüncü basamak testleri 5 yılda bir kapsül kolonoskopi . Septin-9 serum testi: KRK taraması için önerilmez.	

Tablo 2.2. ACP Tarafından yayınlanan 2019 KRK tarama öneri tablosu (Qaseem ve ark., 2019)

Orta riskli kişiler
2 yılda bir FTT veya gFOBT yapılması veya 10 yılda bir kolonoskopi veya 10 yılda bir RSS + 2 yılda bir FTT

2.5. Kolon Kanseri Tanısı

En sık hastaneye başvuru semptomları kilo kaybı, anemi semptomları(genelde demir eksikliği anemisi), hematokezya(tümör bölgesine göre meleno ile karışık), karın ağrısı, tuvalet alışkanlığı değişikliğidir. Hastalarda ileus tablosuna sekonder batında distansiyon ve emezis görülebilir(Speights ve ark., 1991).

Kolon kanseri için en sık CA19-9, Karsiyoembriyogenik Antijen(CEA), Tissue Polipeptit Antijen(TPA)'in dahil 3 tümör markeri kullanılır. Fakat CEA da dahil hiçbir belirteç kolon kanserini saptama konusunda yeterli teşhis yeteneğine sahip değildir(Locker ve ark., 2006; Schouw ve ark., 1992). Çalışmalarda CEA'nın sensitivitesi %46 saptanırken CA19-9'un sensitivitesi %0,3 olarak saptanmıştır(Z. Liu ve ark., 2014).

2.6. Kolon Kanserinde Evreleme

American Joint Committee on Cancer(AJCC) ve Union for International Cancer Control(UICC) kurumları tarafından geliştirilip, 2018’de AJCC kılavuzlarında revize edilen tümör, lenf nodu, metastaz(TNM) evrelemesi, kolon kanseri için en çok tercih edilen evrelemedir(Weiser, 2018).

Tablo 2.3. AJCC ve UICC 2017 yılı T evrelemesi

Primer tümör (T)	
T kategori	T kriteri
T _x	Tümör hakkında bilgi yok
T ₀	Tümör gösterilemedi
T ₁	Submukozayı invaze eder
T ₂	Muscularis propria tutulmuş
T ₃	Muscularis propriadan perikolorektal dokulara yayılmış
T ₄	Visseral organları invaze eder ya da komşu organ ya da yapıya invaze olur ya da yapışır
T4a	Visseral organdan içeri girer(tümör boyunca bağırsağın perforasyonu ve periton yüzey inflamasyon alanları oluşturur)
T4b	Doğrudan komşu organlara ya da yapılara invaze olur ya da yapışır

Tablo 2.4. AJCC ve UICC 2017 yılı N evrelemesi

Rejyonel lenf nodları (N)	
N kategori	N kriteri
N _x	Rejyonel lenf nodları hakkında bilgi yok
N ₀	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N ₁	1-3 rejyonel lenf nodu metastazı pozitif(>0,2 mm’lik lenf nodlarında tümör) veya herhangi bir sayıda tümör depositleri mevcut veya tanımlanabilir tüm lenf nodları negatiftir
N1a	Bir rejyonel lenf nodu pozitif
N1b	2 veya 3 rejyonel lenf nodu pozitif
N1c	Rejyonel lenf nodları negatiftir ancak tümör depositleri vardır; subserosa, mezenter veya nonperitoneal perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N ₂	4 veya 4’ten fazla lenf nodu pozitifdir
N2a	4-6 rejyonel lenf nodu pozitifdir
N2b	≤ 7 rejyonel lenf nodu pozitifdir

Tablo 2.5. AJCC ve UICC 2017 yılı M evrelemesi

Uzak metastaz (M)	
M kategori	M kriteri
M ₀	Görüntüleme ile uzak bölgelerde ya da organlarda tümör bulgusu yok
M ₁	≤ 1 uzak bölgeye veya organa ya da peritoneal metastaz
M1a	Peritoneal metastaz olmadan 1 bölge ya da organ metastazı
M1b	Peritoneal metastaz olmaksızın ≤ 2 bölgeye ya da organa metastaz
M1c	Tek başına peritoneal metastaz ya da birlikte diğer organ metastazları

Tablo 2.6. KRK’de AJCC ve UICC 2017 yılı TNM evrelemesi (Amin ve ark., 2017)

TNM evrelemesi			
T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Bağımsız T	Bağımsız N	M1a	IVA
Bağımsız T	Bağımsız N	M1b	IVB
Bağımsız T	Bağımsız N	M1c	IVC

2.7. Kolon Kanseri Tedavi

2.7.1. Lokalize kolon kanseri tedavisi

Non-metastatik primer tümörlerin cerrahi çıkarılması, kitlenin, major vasküler pediküllerin ve etkilenen bölgenin lenfatik drenaj havzasının tamamıyla rezeke edilmesidir(Vogel ve ark., 2017). Cerrahi tekniklerine lezyonun anatomik bölgesine, perfüzyonuna ve kolonun lenfatik drenajına göre karar verilmektedir. Bunlara göre segmental, sol, sağ, total ya da subtotal kolektomi kararı alınmaktadır(*UpToDate*, 17 Ekim 2022). Lenf nodu örneklemeinin metastaz açısından yeterli sayılması için 12 ve üzeri lenf nodu çıkarılması gerekmektedir(Chau ve Cunningham, 2006).

Özellikle evre-III kolon kanserlerinde 6 ay kadar oksaliplatin odaklı adjuvan kemoterapi(KT) önerilmektedir(Grothey ve ark., 2018). Çalışmalara göre adjuvan KT verilen evre-III kolon kanserlerinde nüks riski yaklaşık %30, mortalite ise %22-30 daha düşük bulunmuştur(Sargent ve ark., 2007).

2.7.2. Metastatik kolon kanseri tedavisi

ABD’de kolon kanserli hastaların hemen hemen %20’si tanı anında uzak metastatiktir ve sırasıyla en çok metastaz alan organlar karaciğer, akciğerler, peritondur(R. L. Siegel ve ark., 2016).

Evre-IV kolon kanseri ilk adım tedavisi hastanın performansına, semptomlara, gelişen komplikasyonlara, lezyonun eksize edilemeyeceğine göre değişiklik gösterir.

Akciğer veya karaciğerde rezeke edilebilir yayılımı olan hastalar için, hem kanserin orijinini hem de metastaz rezeksiyonu küratif cerrahi yaklaşımı faydalı olabilir(Kemeny ve ark., 2016; Tomlinson ve ark., 2007). Sınırlı hepatik yayımlı cerrahi vaka gruplarında rezeksiyondan sonra 5 senelik sağkalım oranları %24 ila %58 arasında olup ortalaması %40’tır ve cerrahiye sekonder mortalite genel olarak %5’ten azdır(Cummings ve ark., 2007; Nanji ve ark., 2013; Robertson ve ark., 2009). Yine sınırlı akciğer yayılımı olan hastalarda yapılmış cerrahi rezeksiyon operasyonu sonrası 5 senelik sağkalım %35 ila %70 arasında olup, 10 yıllık sağkalım oranları %20 ila %30’dur. Genel anlamda sistemik KT alanlara göre bu sonuçlar daha iyi sağkalım sağlamaktadır(Blackmon ve ark., 2012; Kanzaki ve ark., 2011; Saito ve ark., 2002).

Evre-IV kolon kanserli hastaların %35’i peritonla sınırlıdır(Hompes ve ark., 2012). Periton sınırlı metastazı olan hastalara yapılan küratif operasyon sonrası retroperiton sınırlı rekürrens hastaların $\leq$ %2 olarak görülmüştür(Wong ve ark., 2016).

Non-rezektabl evre-IV kolon kanserli hastalarda, tekil ve 5-Flourourosil(5-FU) bazlı kombine protokollerde bevacizumab, irinotekan, oksaliptatin, setuksimab ve panituzumab gibi ajanların hasta bazlı değerlendirilerek kullanılmasıyla medyan sağkalım yaklaşık 3 yıla kadar uzatılmıştır(Ducreux ve ark., 2011; Jonker ve ark., 2007).

2.8. Bazı Kan Biyobelirteçlerinin Malignitelerdeki Yeri

2.8.1. Albümin

Albümin, serum toplam proteininin %55-60’ını(~ 65-85 g/L) oluşturan başlıca proteindir(Nicholson ve ark., 2000). 585 amino asidin non-glikolize halde bağlandığı,

tek polipeptit zincirinden oluşur. 66 500 dalton(Da) molekül ağırlığındadır. Vücuttaki albüminin çoğu ekstrakorpüsküler alanda bulunmaktadır(idrar, beyin omurilik sıvısı, interstisyum vb). Diğer plazma proteinlerinin çoğuna oranla, yüksek ısıya daha dirençlidir. Bu direnci 17 adet disülfid bağının stabilize ettiği tersiyer katlanmasından kazanmaktadır(Brennan, 1996).

Albümin; plazma onkotik basıncın sağlanması, hidrofobik ilaçların ve endojen maddelerin taşınması, plazma tamponzasyonu, hemostazda rol alma, disülfüram benzeri maddelere bağlanarak inaktive etme gibi hayati fonksiyonlara sahiptir(Park ve ark., 2020). Buna ek albümin negatif akut faz reaktanlarından biridir. Düşük albümin seviyeleri özellikle hospitalize hastalarda mortalite yüksekliğiyle ilişkilendirilmiştir(Akirov ve ark., 2017; Gregory ve McGarry Houghton, 2011).

Albüminin fizyolojik pH'deki net yükü -19'dur ve plazmada etkili bir tamponize etme görevi mevcuttur. Normal anyon açığının yarısından albüminin sorumlu olması nedeniyle, plazma düzeyinin azalması metabolik alkalozu yol açar(McAuliffe ve ark., 1986).

İnflamasyonda meydana gelen serbest oksijen radikallerinin ortadan kaldırılmasında yine albümin görevlidir. Yapılan çalışmalarda fizyolojik insan albumin solüsyonlarının, serbest oksijen radikal üretimini baskıladığı gösterilmiştir(Roschger ve ark., 1988).

Albümin, heparin benzeri etki ile hemostazda da görevlidir. Heparin, antitrombin III(AT-III) üzerindeki katyonlara bağlanan sülfat anyonlarına sahiptir. Albümin de fizyolojik pH'de negatif yüke sahiptir ve heparin gibi davranır. Hemodiyalize giren hastalarda albümin düzeyi ile heparin ihtiyacının ters orantılı olması bu hipotezi desteklemektedir(Jørgensen ve Stoffersen, 1979).

Yine albümin stres sebebiyle kapiller geçirgenlik artışının yarattığı sızıntıyı önlemede pay sahibidir(Demling, 1986). Nitrik oksit(NO), albüminin kükürt grubuna bağlanır ve böylece kararlı S-nitrozotiyol grubunu oluşturur. İn vitro ortamda NO'nun vazodilatasyon sağlamasında albüminin etkileri gözlemlenmiştir(Kaufmann ve ark., 1995).

Serum albümin <3,5 mg/dl hipoalbuminemi olarak yorumlanır. Hipoalbuminemi malnütrisyon, sistemik inflamasyon ile ilişkilidir. Kolon, akciğer, tiroid ve diğer birçok kanserde hipoalbuminemi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(Chen ve ark., 2016; McMillan ve ark., 2001). Malign süreçte görülen hipoalbuminemisinin nedenleri olarak: İştahsızlık nedeniyle malnütrisyon gelişmesi, TNF, IL-1 ve IL-6 sitokinlerinin albümin üretimini baskılaması ve inflamasyona sekonder endotel geçirgenliğinin artmasıyla ekstrasvasküler alana albümin kaçışının neden olduğu düşünülmektedir(Chen ve ark., 2016).

Yapılan araştırmalarda düşük serum albümin düzeyinin kolon kanseri için kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür(Heys ve ark., 1998; Schindl ve ark., 2005). Yine ileri gastrointestinal kanserlerde hipoalbuminemi daha kısa survey ile ilişkilendirilmiştir(Elahi ve ark., 2004).

2.8.2. Nötrofil

Günümüzde kanser hastalarında prognozun sadece tümör özelliklerine göre değil, hasta ilişkili faktörlere göre de değiştiği kabul görmektedir. Tümör kompleksi tümör hücrelerinin yanında çok sayıda immün sisteme ait ve ait olmayan hücrelerden oluşur(Coussens ve Werb, 2002). Nötrofiller kansere sekonder inflamasyonda görev alan en önemli hücrelerdir(Bellocq ve ark., 1998; Eck ve ark., 2003). Tümör hücrelerinin İL-8 salgılayarak tümör kompleksine nötrofillerin katılmasına kemotaktik ajan olarak katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nötrofil birikimi nedeniyle yüksek İL-8 seviyelerinin kanser hastalarında daha kısa survey ile ilişkilendirilmiştir(Bellocq ve ark., 1998). Aktive nötrofiller ekstrasellüler alana proteinaz salarlar(Huber ve ark., 2005). Nötrofil elastaz, matriks metalloproteinaz-8 ve metalloproteinaz-9 tümörün çoğalması, invazyonu ve nihayetinde uzak organ metastazı riskini arttırdığı düşünülmektedir(Gregory ve McGarry Houghton, 2011).

2.8.3. Diğer hemogram parametreleri

Hemogram parametreleri genel anlamda hematolojik malignitelerle ilişkilidir. Fakat solid organların kemik iliği metastazlarına bağlı olarak da sitopeni tabloları karşımıza çıkabilmektedir.

Spesifik kanser türlerine bakıldığı zaman özellikle etiyojisi bulunamayan polistemi hastalarında renal tümörlerden, özellikle de renal adenokarsinomdan şüphelenilmelidir(Napal Lecumberri ve ark., 1992).

Eozinofili herhangi bir malign hastalığa spesifik olmamakla birlikte solid malignansilerden kolon, over, meme, serviks ve daha birçok malignitede görülebilir(Samoszuk, 1997).

Tümör hücrelerinin trombositlerle etkileşimi hematojen metastaz için ön koşuldur(Samoszuk, 1997; Schlesinger, 2018). Kansere bağlı gelişen tromboembolilerin tedavi ve tromboemboli profilaksisi uygulanmasında ise trombosit sayısı önem arz etmektedir.

Diğer hemogram parametrelerine bakıldığı zaman birçok kanser türünde prognoz saptanması açısından yine birçok hemogram parametresi oranlanarak değerlendirilmiştir(nötrofil/lenfosit, lenfosit/platelet, nötrofil/platelet vs). Fakat bağımsız herhangi bir hemogram parametresi kolon kanseri de dahil hiçbir kanser türünde tek başına prognoz belirleyici değildir.

2.8.4. Nötrofil/albumin oranı

NAR değeri sistemik inflamasyonu ve inflamasyonun derecesini gösteren yeni bir biyomarker oranıdır. Bu nedenle son dönemlerde malign ve benign birçok hastalığın seyrini belirleme amacıyla bu oranı baz alan çalışmalar yapılmıştır. Örneklemek gerekirse; kronik böbrek hastalığı olmayan hastalara perkütan koroner girişimde kontrast madde verilmesi sonrası akut böbrek hasarı gelişme riski, anevrizmal subaraknoid kanamalarda olumsuz sonucu öngörme, akut apandisitte perforasyon riskini öngörme, kardiyojenik şokta prognozu tayin etme, covid-19 enfeksiyonunda prognoz tayini, akut böbrek hasarında prognoz tayini, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde prognozu belirleme, özofajiyal skuamöz hücreli kanserde prognozu belirleme gibi birçok durumda prognoz tayini amacıyla kullanımı denenmiştir.

Bahsi geçen çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde ise hemen hepsinde NAR değerinin mortalite ve/veya morbiditede bağımsız bir prognostik değer olduğu görülmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu geriye dönük gözlemsel çalışmaya non-rezektabl tümörler ve non-rezektabl aşamada relaps saptandıktan sonra Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji polikliniğine başvurmuş veya servisinde yatarak tedavi alan, 2017 AJCC kılavuzunun TNM evrelemesine göre evre-IV kolon kanseri tanısı alan, 18 yaşını doldurması sonrası Mart 2006 - Haziran 2018 arası tanı alan 165 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri; yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, metastaz yerleri, kemoterapi bilgileri, surveyleri, tanı anındaki hemogram ve biyokimya parametrelerine ulaşılmıştır. Hastaların tanı anındaki nötrofil ve albümin değerlerinden nötrofil sayısı ve albümin değerleri birbirine oranlanarak nötrofil/albümin oranı bulunmuştur.

Fakat 25 hastada ikinci bir primer kanser çıkması veya hastaların takiplerine Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde devam etmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.02.2022 tarihli ve 32 sayılı etik kurul kararı ile yürütülmüştür(Ek-1). Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

1. Tanı anında hasta yaşının 18 ve üzeri olması
2. Histopatolojik olarak kolon kanseri tanısı alması
3. Hastalığın AJCC kılavuzlarına göre evre-IV olması

Çalışmaya dahil edilmeme ölçütleri:

1. Tanı anında hastanın 18 yaşını doldurmamış olması
2. AJCC kılavuzlarına göre hastalığın evre-IV olmaması
3. Demografik ve laboratuvar bilgilerine ulaşılamayan hastalar
4. Hastanın aynı anda ikinci bir primer malignitesinin olması

Çalışmaya alınan bütün hastaların dosyaları incelenmiş; hastanın yaşı, cinsiyeti, tanı yaşı, tümörün yerleşimi(sağ kolon, sol kolon, rektosigmoid bileşke, rektum), metastaz yerleri, kirsten rat sarcoma virus (K-RAS) ve neuroblastome rat sarcoma virus(N-RAS) durumları, progresyon tarihleri, relaps tarihleri, surveyleri, kemoterapi bilgileri

ve tarihlerine ulaşılmıştır. Çalışmada splenik bileşkeye kadar olan kısım sağ kolon; splenik bileşkenin distali sol kolon olarak bölünmüştür. Daha sonra hastaların tanı anındaki nötrofil ve albümin değerleri geriye dönük olarak taranmış ve sonuçları not edilmiştir.

Hasta verinin toplanmasında Medikal Onkoloji arşiv kayıtlarından, hastane dosyalarından, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi otomasyon sistemi olan KARMED'ten ve hastaların e-Nabız sistemlerinden faydalanılmıştır. Tanı tarihi hastaların onaylı patoloji raporlarının çıktığı tarih olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya katılanların yaşları 36-86 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $62,8 \pm 10,6$ olarak sonuçlandı. Çalışmaya katılanların %32,9'u(46) kadın, %67,1'i(94) erkekti. Takip süresi en kısa 0,8 ay, en uzun 203,1 ay sürerken ortalama $31,1 \pm 31,4$ ay olarak saptanmıştır. Çalışmadaki hastaların %31,4'ü(44) KRAS mutant tip, %37,1'i(52) KRAS wild tip, %31,4'ünün(44) ise genetik mutasyon tipi bilinmemektedir. %5 NRAS mutant tip(28), %20 wild tip(7), %75'inin(105) ise genetik mutasyon tipi bilinmemektedir. Çalışmaya alınan hastaların %63,6'sinde(89) progresyon görülürken %36,4'sinde(51) progresyon görülmemiştir. Çalışmaya alınan hastaların %47,1'inde(66) rektum, %24,3'ünde(34) sol kolon, %17,9'unda(25) sağ kolon, %10,7'sinde(15) rektosigmoid bileşkede primer tümör mevcuttur. Hastaların tamamı metastatiktir ve %58,4'ünde(82) akciğer metastazı, %24,2'sinde(34) karaciğer metastazı, geriye kalan hastalarda sırasıyla omentum, periton, kemik ve over metastazı mevcuttur. Çalışmaya alınan 140 hastadan 108'i exitus ile sonuçlanmıştır (Tablo.4.1.- Tablo.4.2.).

Tablo 4.1. Hastaların demografik, hemogram, NAR, NLR ve PLR verileri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Yaş		36,0 - 86,0	63,0	62,8 ± 10,6	
Cinsiyet	Kadın			46	32,9%
	Erkek			94	67,1%
NAR		0,3 - 8,7	2,3	2,9 ± 1,9	
NAR	< 2,2			68	48,6%
	> 2,2			72	51,4%
NLR		0,9 - 42,7	4,7	7,4 ± 7,8	
NLR	< 3,8			59	42,1%
	> 3,8			81	57,9%
PLR		31,5 - 1191,1	205,9	264,3 ± 205,0	
PLR	< 290			100	71,4%
	> 290			40	28,6%
Albumin		2,1 - 4,6	3,2	3,2 ± 0,7	
WBC		2,5 - 26,9	7,6	8,5 ± 4,0	
PLT		13,0 - 751,0	301,0	323,9 ± 132,3	
NEU		1,1 - 19,2	7,8	8,1 ± 4,3	
Lenfosit		0,4 - 3,5	1,5	1,5 ± 0,7	

Tablo 4.2. Hastaların tümör özellikleri ve hastalık süreci

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
TM Lokasyon	Sol Kolon			34 24,3%
	Sağ Kolon			25 17,9%
	Rektosigmoid			15 10,7%
	Rektum			66 47,1%
Metastaz Yeri	AC			72 51,4%
	KC			24 17,1%
	KC+AC			10 7,1%
	Kemik			4 2,9%
	Omentum			10 7,1%
	Periton			9 6,4%
	Over			2 1,4%
KRAS	Wild			52 37,1%
	Mutant			44 31,4%
	Bilinmiyor			44 31,4%
NRAS	Wild			28 20,0%
	Mutant			7 5,0%
	Bilinmiyor			105 75,0%
Progresyon	(-)			51 36,4%
	(+)			89 63,6%
Exitus	(-)			32 22,9%
	(+)			108 77,1%
Takip Süresi		0,8 - 203,1	21,7	31,1 ± 31,4

Exitus olan ve hayatta olan gruplar arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo.4.3.).

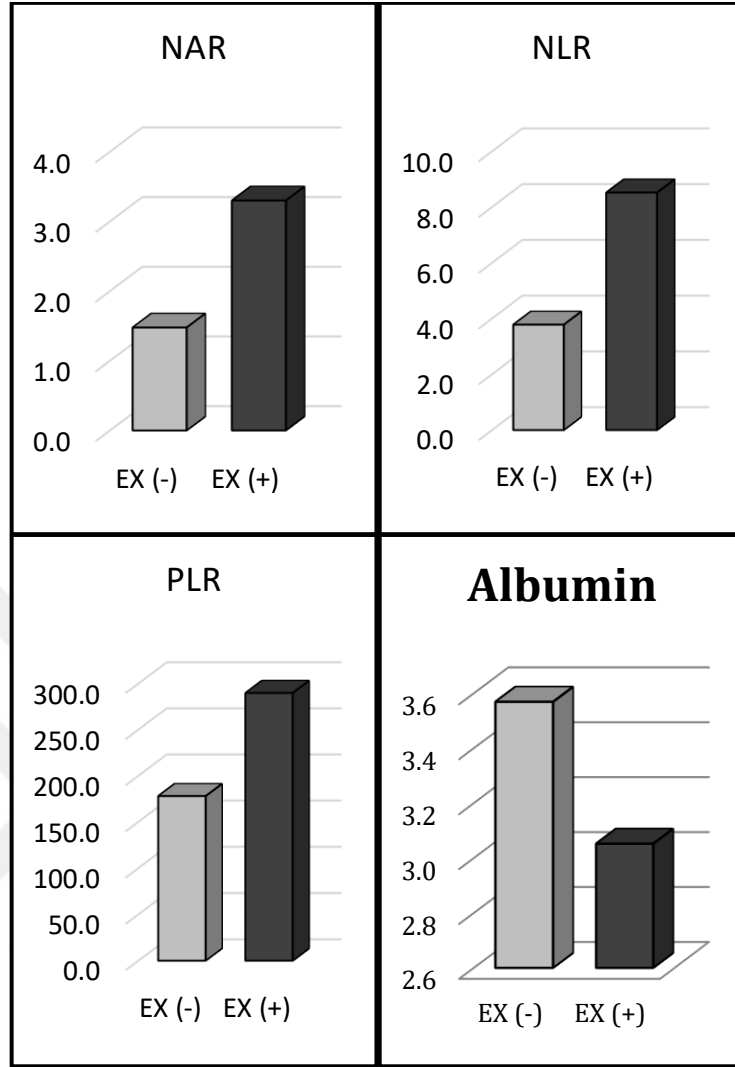
Exitus olan grupta NAR değeri exitus olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Exitus olan grupta NLR değeri hayatta olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Exitus olan grupta PLR değeri hayatta olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.3.).

Exitus olan grupta albümin değeri hayatta olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Exitus olan grupta WBC(white blood cell), platelet, nötrofil değeri hayatta olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Exitus olan ve yaşayan gruplar arasında lenfosit değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo.4.3.).

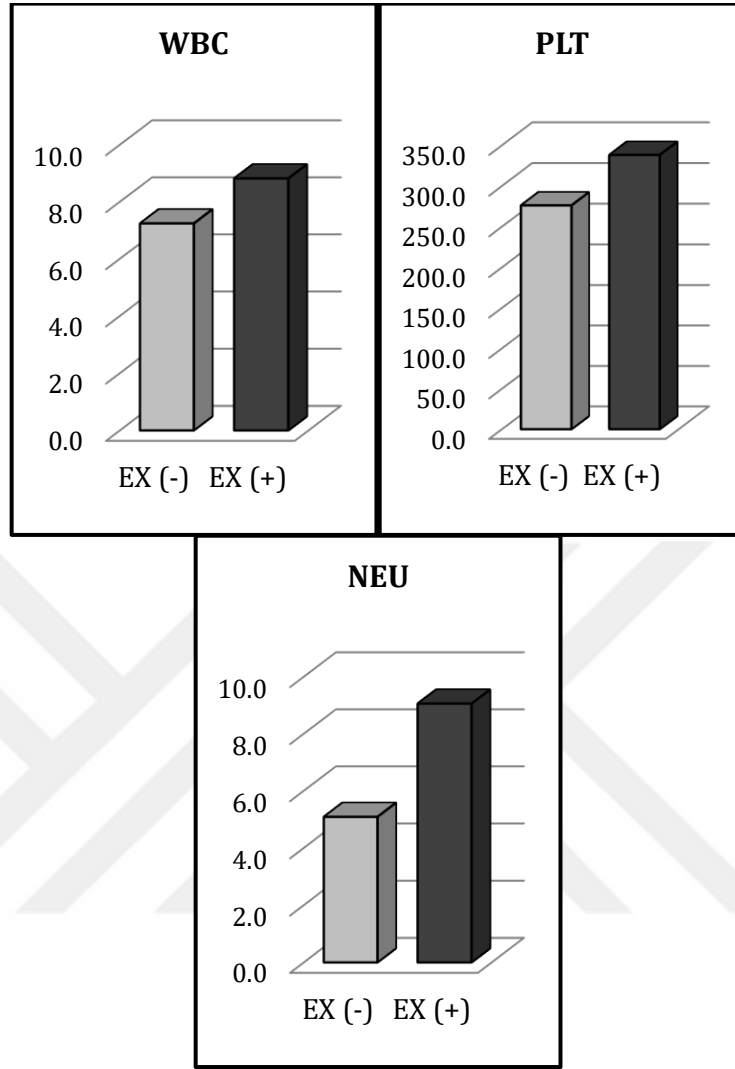
Tablo 4.3. Exitus verilerine göre demografik özellikler, hemogram parametreleri ve NAR, NLR, PLR oranları

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

		Exitus (-)		Exitus (+)		P	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş		61,9 ± 10,5	61,5	63,1 ± 10,7	64,0	0,407	^m
Cinsiyet	Kadın	9	28,1%	37	34,3%	0,516	^{X²}
	Erkek	23	71,9%	71	65,7%		
NAR		1,5 ± 1,0	1,3	3,3 ± 1,9	3,2	0,000	^m
NLR		3,8 ± 3,8	2,7	8,5 ± 8,3	5,8	0,000	^m
PLR		178,0 ± 89,9	173,5	289,9 ± 222,2	222,4	0,005	^m
Albumin		3,6 ± 0,6	3,5	3,1 ± 0,7	3,0	0,001	^m
WBC		7,2 ± 3,3	6,4	8,8 ± 4,1	8,0	0,019	^m
PLT		276,0 ± 126,5	260,0	338,0 ± 131,2	320,0	0,020	^m
NEU		5,1 ± 3,2	4,5	9,1 ± 4,1	9,0	0,000	^m
Lenfosit		1,7 ± 0,6	1,6	1,5 ± 0,7	1,5	0,278	^t



Şekil 4.1. NAR, NLR, PLR ve albümin değerlerine göre ölüm oranlarının grafiksel gösterimi



Şekil 4.2. Hastaların hemogram, NAR, NLR ve PLR parametrelerine göre exitus verileri

Exitus olan ve yaşayan gruplar arasında tümör lokalizasyonu dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Exitus olan ve yaşayan gruplar arasında metastaz yeri/yerleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Exitus olan ve yaşayan gruplar arasında KRAS ve NRAS dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Exitus olan ve yaşayan gruplar arasında da progresyon oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Metastaz yerlerine ve tümör genetik özelliklerine göre exitus verileri m Mann-whitney u test / χ^2 Ki-kare test (Fischer test)

		Exitus (-)	
		Ort.±ss/n-%	Medyan
TM Lokasyon	Sol Kolon	6	18,8%
	Sağ Kolon	4	12,5%
	Rektosigmoid	4	12,5%
	Rektum	18	56,3%
Metastaz Yeri	AC	13	40,6%
	KC	8	25,0%
	KC+AC	4	12,5%
	Kemik	0	0,0%
	Omentum	4	12,5%
	Periton	3	9,4%
	Over	1	3,1%
KRAS	Wild	10	31,3%
	Mutant	13	40,6%
	Bilinmiyor	9	28,1%
NRAS	Wild	7	21,9%
	Mutant	1	3,1%
	Bilinmiyor	24	75,0%
Progresyon	(-)	16	50,0%
	(+)	16	50,0%
Takip Süresi		63,4 ± 46,8	58,9

Exitus olan ve hayatta olan hastaların ayrımında NAR değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.798 (0.719-0.878)] etkinliği gözlenmiştir. NAR 2.2 cut-off değerinde Exitus olan ve hayatta olan hastaları ayırmada duyarlılık % 63.9, pozitif kestirim % 95.8, özgüllük % 90.6, negatif kestirim % 42.6 idi (Tablo.4.5.).

Tablo 4.5. NAR cut-off değerine göre ROC eğrisi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
NAR		0,798		0,719 - 0,878	0,000
		EX (-)	EX (+)		%
NAR	< 2,2	29	39	Duyarlılık	63,9%
	> 2,2	3	69	Pozitif Kestirim Oranı	95,8%
				Özgüllük	90,6%
				Negatif Kestirim Oranı	42,6%
ROC Eğrisi					

Exitus olan ve hayatta olan hastaların ayrımında NLR değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,756 (0,663-0,850)] etkinliği gözlenmiştir. NLR 3,8 cut-off değerinde exitus olan ve hayatta olan hastaları ayırmada duyarlılık % 68,5, pozitif kestirim % 91,4, özgüllük % 78,1, negatif kestirim % 42,4 idi (Tablo.4.6.).

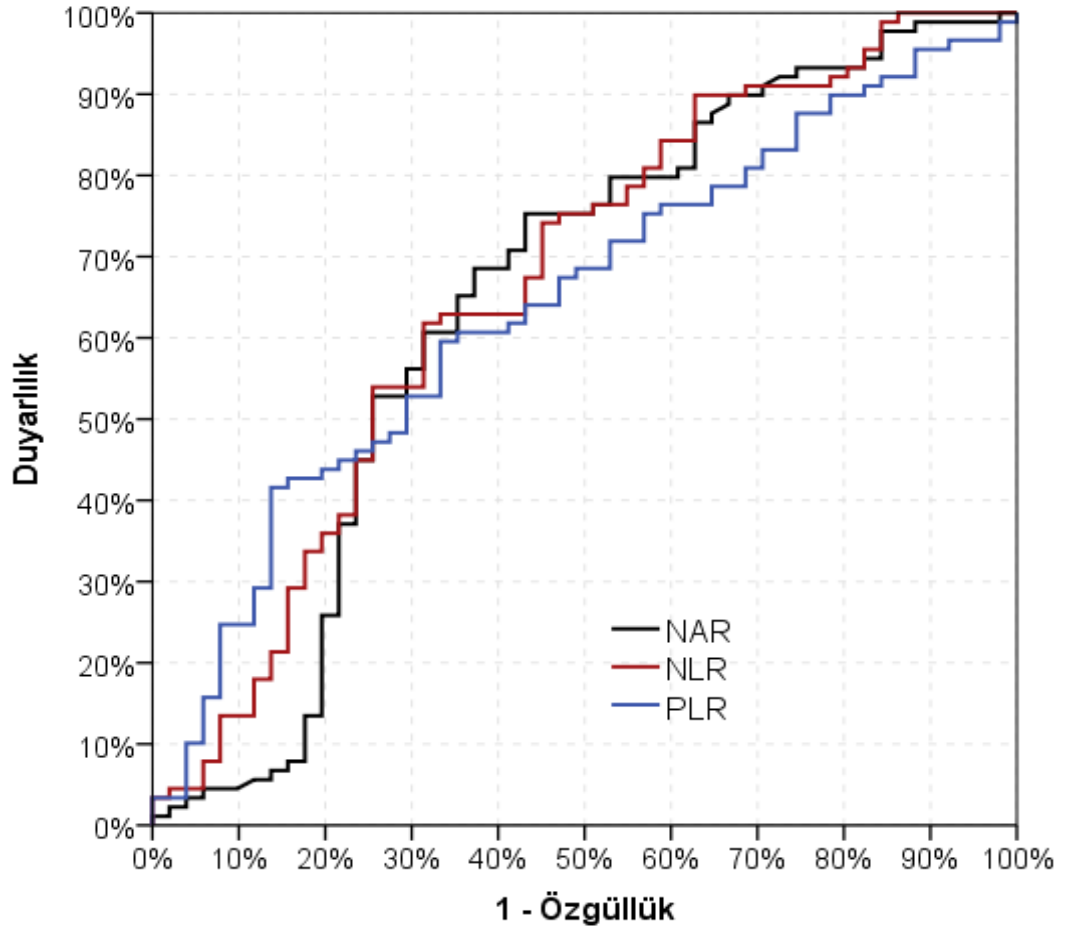
Tablo 4.6. NLR cut-off değerine göre ROC eğrisi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
NLR		0.756		0,663 - 0,850	0,000
		EX (-)	EX (+)		%
NLR	< 3,8	25	30	Duyarlılık	68,5%
	> 3,8	7	59	Pozitif Kestirim Oranı	91,4%
				Özgüllük	78,1%
				Negatif Kestirim Oranı	42,4%
ROC Eğrisi					

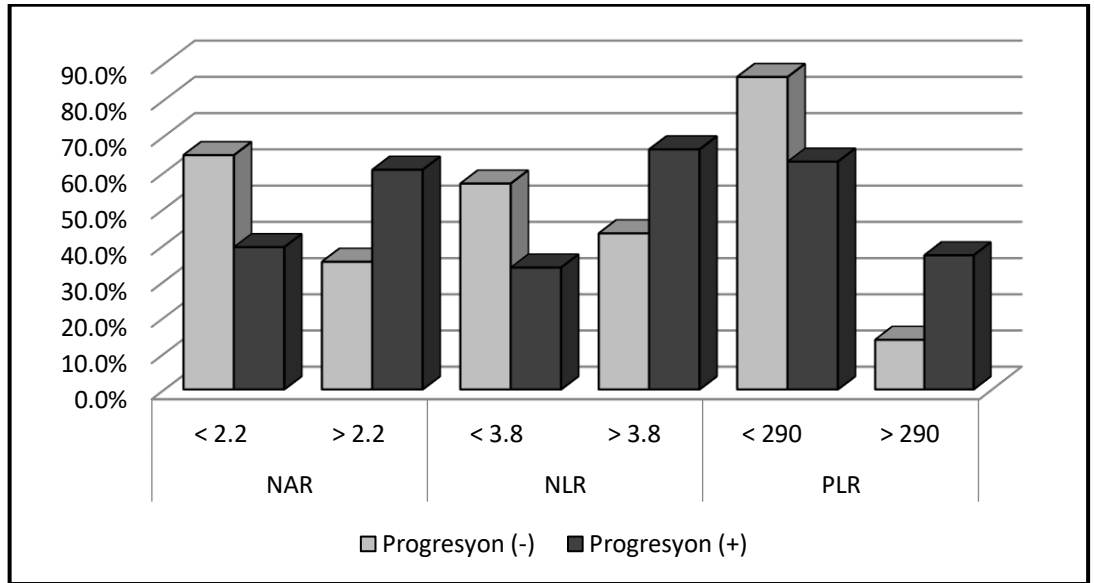
Exitus olan ve hayatta olan hastaların ayrımında PLR değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,664 (0,563-0,766)] etkinliği gözlenmiştir. PLR 290 cut-off değerinde exitus olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 34,3, pozitif kestirim % 92,5, özgüllük % 90,6, negatif kestirim % 29,0'dur (Tablo.4.7.).

Tablo 4.7. PLR cut-off değerine göre ROC eğrisi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
PLR		0,664		0,563 - 0,766	0,005
		EX (-)	EX (+)		%
PLR	< 290	29	71	Duyarlılık	34,3%
	> 290	3	37	Pozitif Kestirim Oranı	92,5%
				Özgüllük	90,6%
				Negatif Kestirim Oranı	29,0%
ROC Eğrisi					



Şekil 4.3. NAR, NLR ve PLR cut-off değerlerine göre sensivite-spesivite grafiği



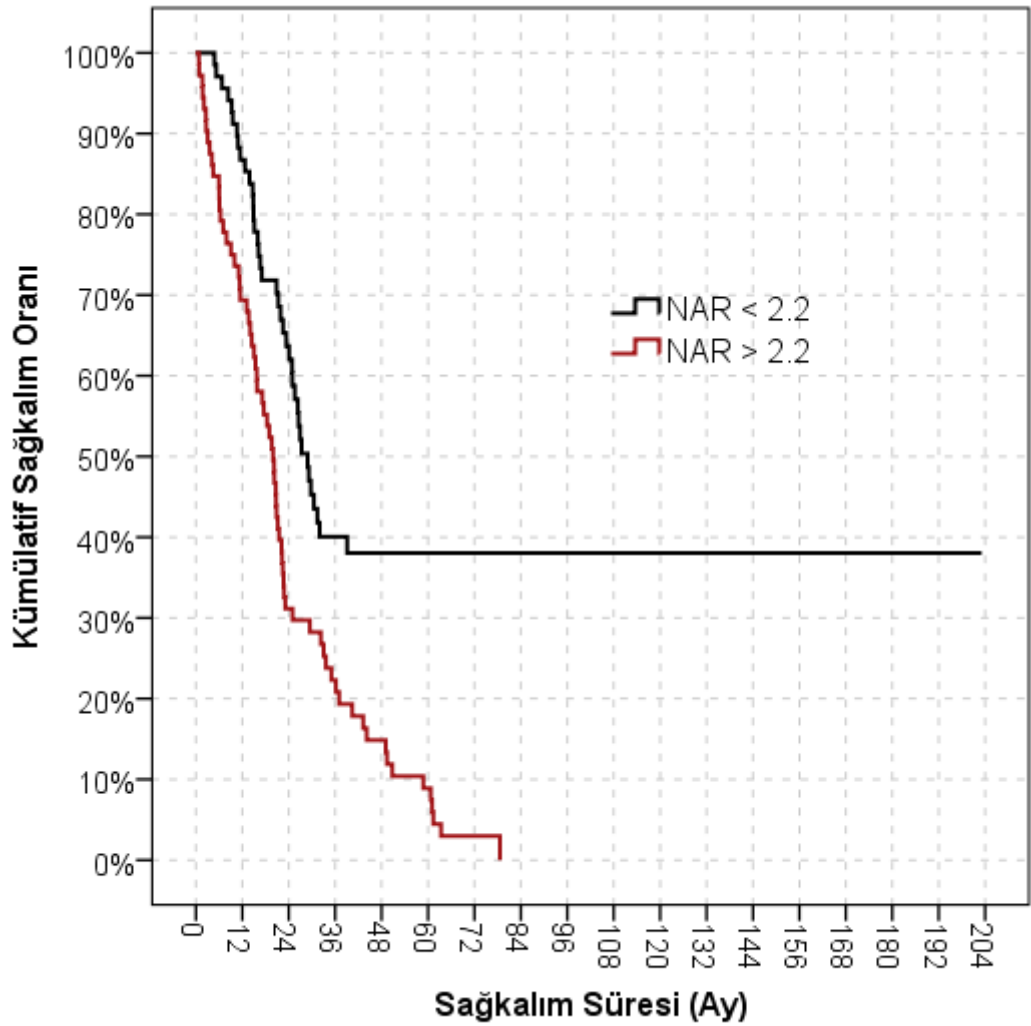
Şekil 4.4. NAR, NLR, PLR değerlerine göre progresyon sensivite ve spesivitesi

NAR >2,2 olan grupta %95 güven aralığı ile 16,8-23,2(ortalama 20,0) ay öngörülen sağkalım süresi NAR <2,2 olan grupta 24,6-33,2(ortalama 28,9) ay öngörülen sağkalım olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük saptandı (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. NAR cut-off değerine göre öngörülen sağkalım süresi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
NAR	< 2,2	28,9	24,6 - 33,2	0,000
	> 2,2	20,0	16,8 - 23,2	
Toplam		1,5	19,6 - 25,5	

Kaplan Meier (Log Rank)



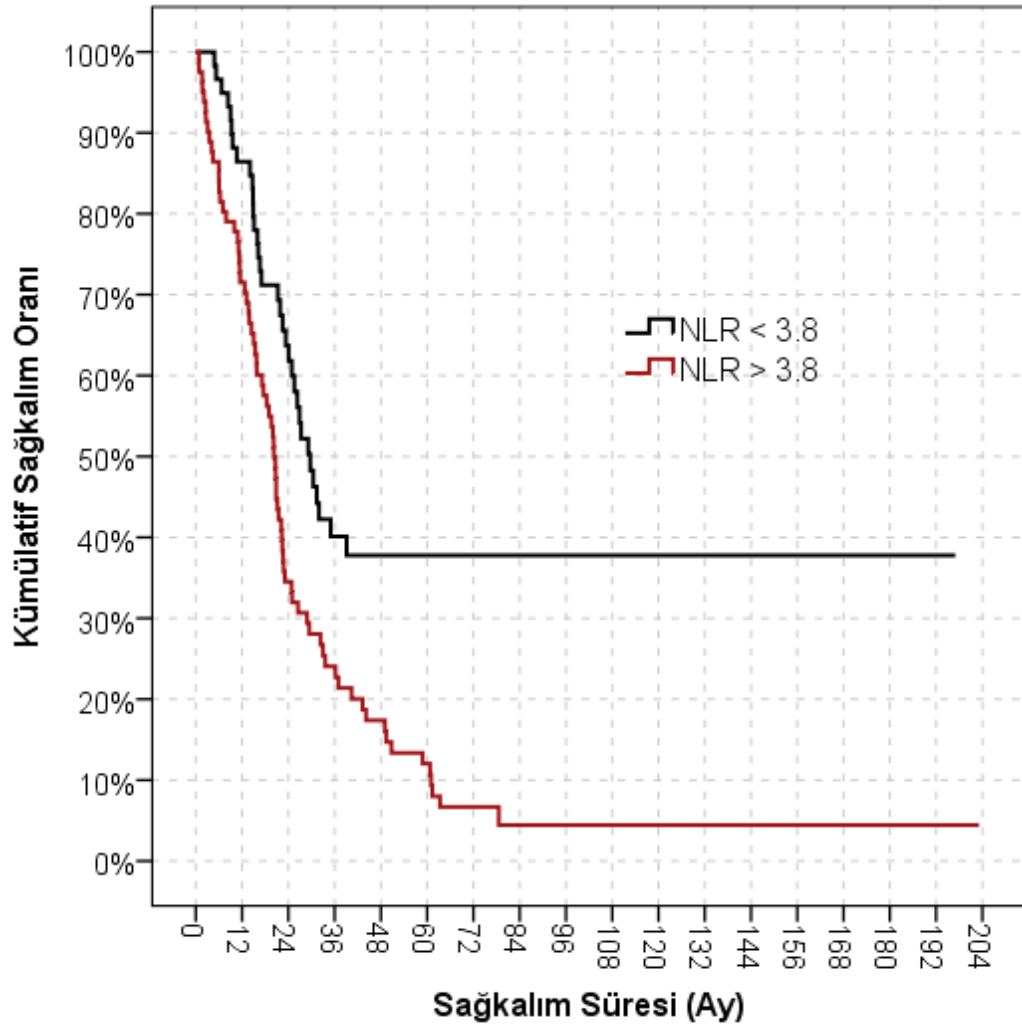
Şekil 4.5. NAR cut-off değerine göre beklenen sağkalım süresi

NLR > 3,8 olan grupta %95 güven aralığı ile 17,8-22,6(ortalama 20,2) ay öngörülen sağkalım süresi NLR < 3,8 24,1-35,3(ortalama 29,7) ay olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü (Şekil.4.4.).

Tablo 4.9. NLR cut-off değerine göre öngörülen sağkalım süresi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
NLR	< 3,8	29,7	24,1 - 35,3	0,000
	> 3,8	20,2	17,8 - 22,6	
Toplam		22,5	19,6 - 25,5	

Kaplan Meier (Log Rank)



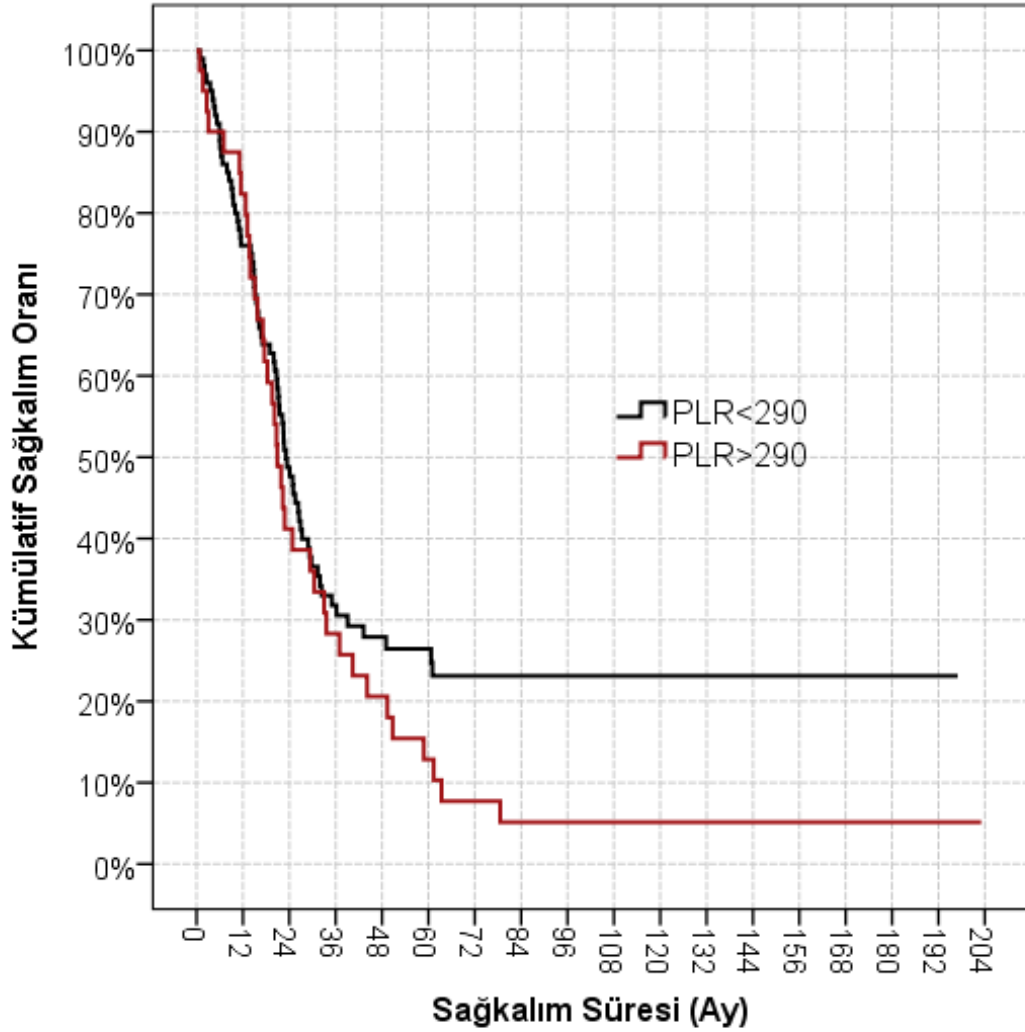
Şekil 4.6. NLR cut-off değerine göre beklenen sağkalım süresi

PLR > 290 olan grupta %95 güven aralığı ile 17,6-24,2(ortalama 20.9) ay öngörülen sağkalım süresi PLR < 290 19,3-26,7(ortalama 23.1) ay olan gruptan anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı değildi (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. PLR cut-off değerine göre öngörülen sağkalım süresi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
PLR	< 290	23,1	19,3 - 26,9	0,170
	> 290	20,9	17,6 - 24,2	
Toplam		22,5	19,6 - 25,5	

Kaplan Meier (Log Rank)



Şekil 4.7. PLR cut-off değerine göre beklenen sağkalım süresi

Progrese olan ve olmayan gruplar arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.11.).

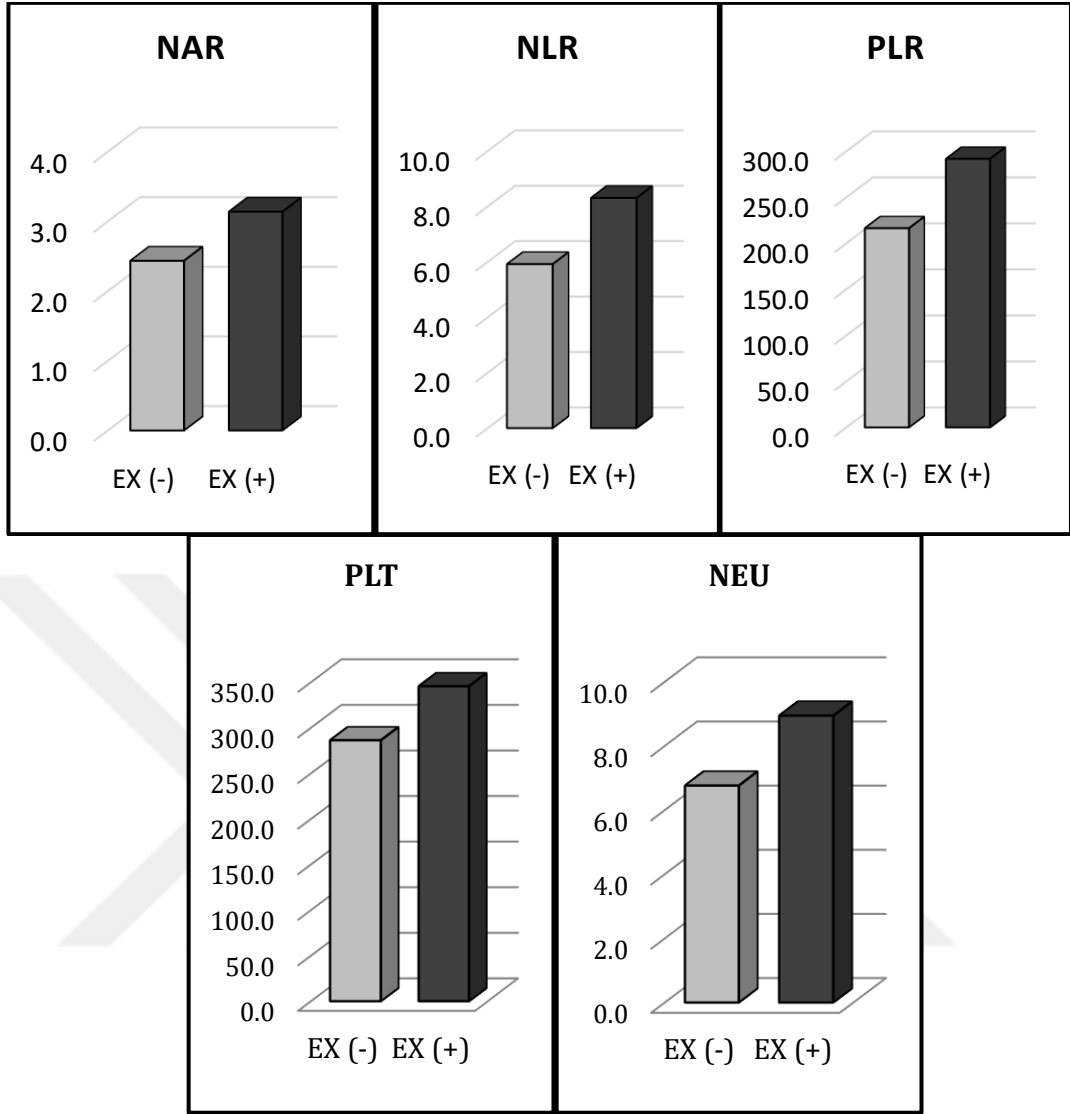
Progrese olan grupta NAR değeri progrese olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Progrese olan grupta NLR değeri progrese olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Progrese olan grupta PLR değeri progrese olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.11.).

Progrese olan ve olmayan gruplar arasında albümin, WBC, lenfosit değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Progrese olan grupta plt, nötrofil değeri progrese olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Progresyon verilerine göre demografik özellikler, hemogram parametreleri ve NAR, NLR, PLR oranları

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

		Progresyon (-)			Progresyon (+)				p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%			Medyan		
Yaş		65,0	± 10,7	65,0	61,5	± 10,5	62,0	0,085	^m	
Cinsiyet	Kadın	18	35,3%		28	31,5%		0,642	^{x²}	
	Erkek	33	64,7%		61	68,5%				
NAR		2,4	± 2,1	1,5	3,1	± 1,8	3,1	0,004	^m	
NLR		5,9	± 7,0	3,1	8,3	± 8,1	5,9	0,001	^m	
PLR		216,4	± 175,6	169,2	291,8	± 216,3	229,6	0,005	^m	
Albumin		3,3	± 0,8	3,4	3,1	± 0,7	3,2	0,266	^m	
WBC		7,7	± 2,9	7,3	8,9	± 4,4	8,2	0,247	^m	
PLT		286,2	± 115,8	267,0	345,5	± 136,9	328,0	0,009	^m	
NEU		6,8	± 4,2	5,4	8,9	± 4,1	8,9	0,001	^m	
Lenfosit		1,6	± 0,6	1,6	1,5	± 0,7	1,4	0,355	^t	



Şekil 4.8. Hastaların hemogram, NAR, NLR ve PLR parametrelerine göre progresyon verileri

Progrese olan ve olmayan gruplar arasında tümör lokalizasyon dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Progrese olan ve olmayan gruplar arasında bakılan metastaz yerleri arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.12.).

Progrese olan ve olmayan gruplar arasında KRAS ve NRAS dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Progresyon olan ve olmayan gruplar arasında ölüm oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Tümör lokalizasyonu, metastaz yerleri ve genetik subtiplerine göre exitus ve progresyon verileri

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test (Fischer test)

		Progresyon (-)		Progresyon (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
TM Lokasyonu	Sol Kolon	7	13,7%	27	30,3%	0,167 ^{x2}
	Sağ Kolon	10	19,6%	15	16,9%	
	Rektosigmoid	7	13,7%	8	9,0%	
	Rektum	27	52,9%	39	43,8%	
Metastaz Yeri	AC	26	51,0%	46	51,7%	0,831 ^{x2}
	KC	8	15,7%	16	18,0%	0,687 ^{x2}
	KC+AC	3	5,9%	7	7,9%	0,637 ^{x2}
	Kemik	2	3,9%	2	2,2%	0,626 ^{x2}
	Omentum	7	13,7%	3	3,4%	0,024 ^{x2}
	Periton	2	3,9%	7	7,9%	0,344 ^{x2}
	Over	0	0,0%	2	2,2%	0,531 ^{x2}
KRAS	Wild	21	41,2%	31	34,8%	0,756 ^{x2}
	Mutant	15	29,4%	29	32,6%	
	Bilinmiyor	15	29,4%	29	32,6%	
NRAS	Wild	11	21,6%	17	19,1%	0,448 ^{x2}
	Mutant	1	2,0%	6	6,7%	
	Bilinmiyor	39	76,5%	66	74,2%	
Exitus	(-)	16	31,4%	16	18,0%	0,069 ^{x2}
	(+)	35	68,6%	73	82,0%	
Takip Süresi		30,7 ± 35,0	20,5	31,2 ± 29,3	22,3	0,149 ^m

Progrese olan ve olmayan hastaların ayrımında NAR değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,645 (0,543-0,748)] etkinliği gözlenmiştir. NAR -2,2 cut-off değerinde progresyon olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 60,7, pozitif kestirim % 75,0, özgüllük % 64,7, negatif kestirim % 48,5'ti (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. NAR cut-off değerine göre ROC eğrisi

		Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
NAR		0,645	0,543 - 0,748	0,004
		Progresyon (-)	Progresyon (+)	%
NAR	< 2,2	33	35	Duyarlılık 60,7%
	> 2,2	18	54	Pozitif Kestirim Oranı 75,0%
				Özgüllük 64,7%
				Negatif Kestirim Oranı 48,5%
ROC Eğrisi				

Progrese olan ve olmayan hastaların ayırımında NLR değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,664 (0,566-0,761)] etkinliği gözlenmiştir. NLR -3.8 cut-off değerinde progrese olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 68,5, pozitif kestirim % 77,1, özgüllük % 56,9, negatif kestirim % 46 idi (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. NLR cut-off değerine göre ROC eğrisi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
NLR		0.664		0.566 - 0.761	0,001
		Progresyon (-)	Progresyon (+)		%
NLR	< 3,8	29	34	Duyarlılık	68,5%
	> 3,8	22	74	Pozitif Kestirim Oranı	77,1%
				Özgüllük	56,9%
				Negatif Kestirim Oranı	46,0%

ROC Eğrisi

Progrese olan ve olmayan hastaların ayırımında PLR değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,642 (0,548-0,735)] etkinliği gözlenmiştir. PLR -290 cut-off değerinde progrese olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 37,1, pozitif kestirim % 82,5, özgüllük % 86,3, negatif kestirim % 44,0'tü (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. PLR cut-off değerine göre ROC eğrisi

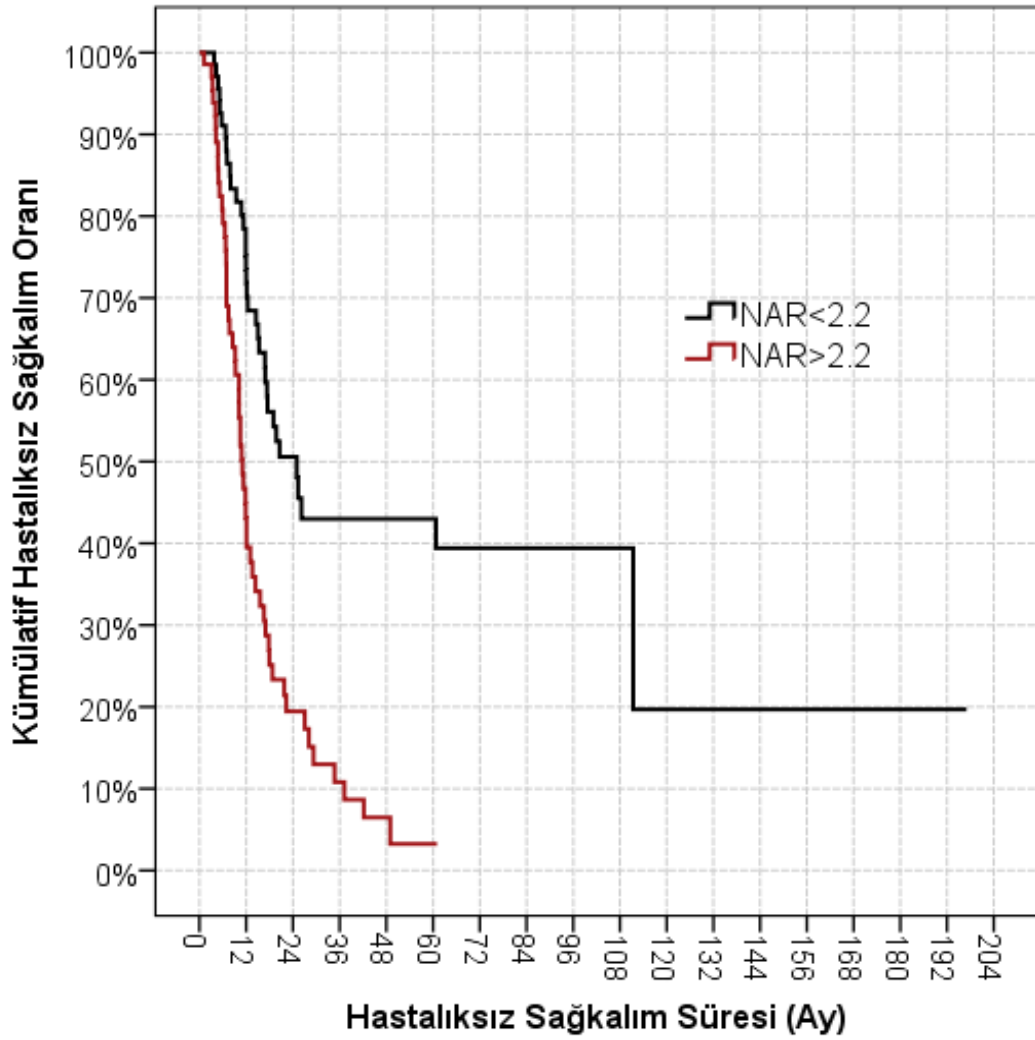
		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
PLR		0.642		0,548 - 0,735	0,005
		Progresyon (-)	Progresyon (+)		%
PLR	< 290	44	56	Duyarlılık	37,1%
	> 290	7	33	Pozitif Kestirim Oranı	82,5%
				Özgüllük	86,3%
				Negatif Kestirim Oranı	44,0%

ROC Eğrisi

NAR >2,2 olan grupta 9-13(ortalama 11) ay ile öngörülen hastalıksız sağkalım süresi NAR <2,2 olan gruba göre 16,3-33,7 (ortalama 25.0) ay ile anlamlı (p < 0.05) olarak daha düşüktü (Şekil.4.13.).

Tablo 4.16. NAR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi

		Öngörülen Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
NAR	< 2,2	25,0	16,3 - 33,7	0,000
	> 2,2	11,0	9,0 - 13,0	
Toplam		15,3	11,3 - 19,4	
Kaplan Meier (Log Rank)				



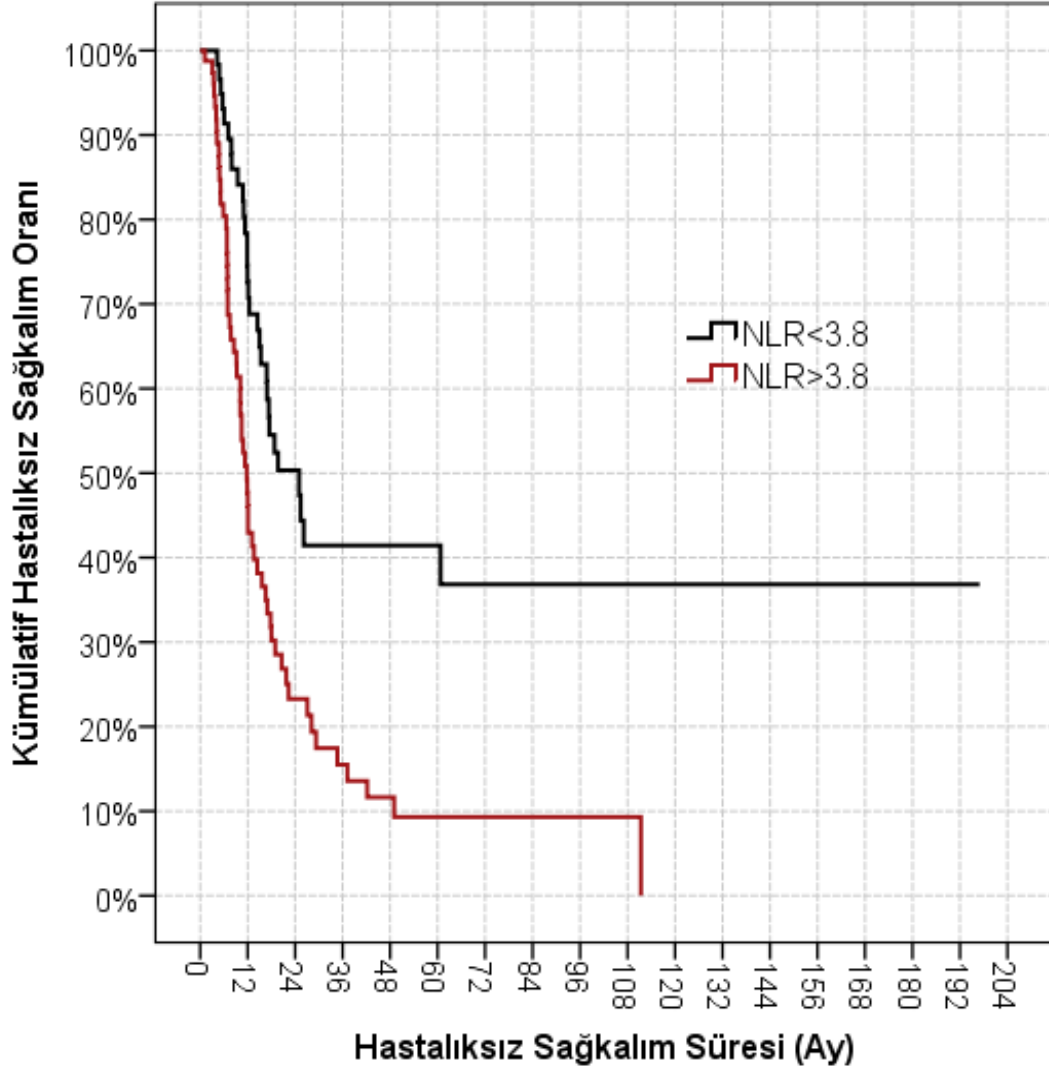
Şekil 4.9. NAR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi

NLR > 3.8 olan grupta 10,2-13,4(ortalama 11,8) ay ile öngörülen sağkalım süresi NLR < 3.8 15,8-34,3(ortalama 25) ay olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 4.14.).

Tablo 4.17. NLR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi

		Öngörülen Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
NLR	< 3,8	25,0	15,8 - 34,3	0,000
	> 3,8	11,8	10,2 - 13,4	
Toplam		15,3	11,3 - 19,4	

Kaplan Meier (Log Rank)

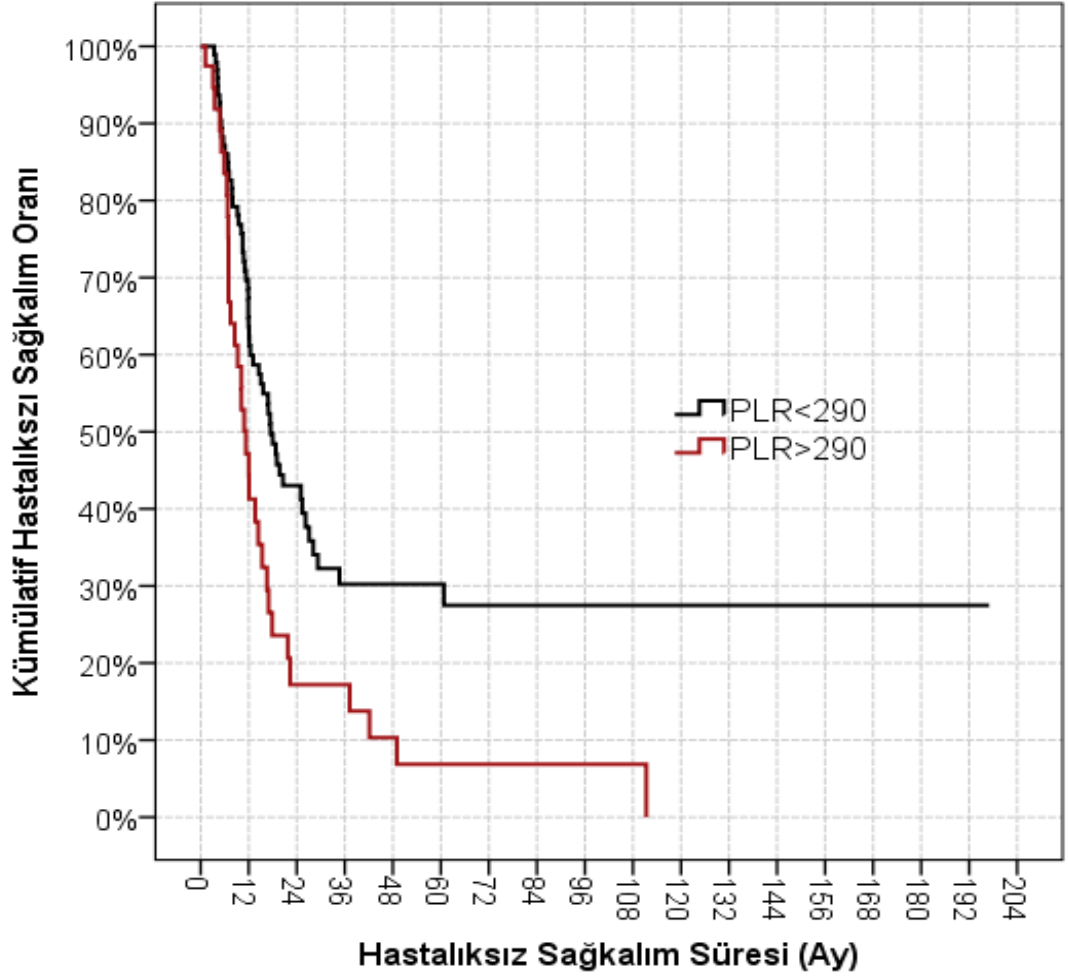


Şekil 4.10. NLR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi

PLR > 290 olan grupta 8,6-14(ortalama 11,3) ay ile öngörülen sağkalım süresi PLR < 290 olan gruptan 13,3-21,7(ortalama 17,5) ay ile anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.15.).

Tablo 4.18. PLR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi

		Öngörülen Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
PLR	< 290	17,5	13,3 - 21,7	0,002
	> 290	11,3	8,6 - 14,0	
Toplam		15,3	11,3 - 19,4	
Kaplan Meier (Log Rank)				



Şekil 4.11. PLR cut-off değerine göre öngörülen hastalıksız sağkalım süresi

5. TARTIŞMA

Kolon kanseri hasta sayısı bütün dünyada ortalama yaşam süresinin artması, nutrisyonel alışkanlıklar ve sedanter yaşam alışkanlığının artması nedeniyle artış göstermektedir. Evre-2 ve 3 seviyesinde kolon kanseri saptanan hastaların yaklaşık yarısında terminal dönem hastalığı ilerlerken, %35'i tanı anında metastatik durumdadır(Zacharakis ve ark., 2010). Tanı anında evre-4 kolon kanserli hastalar büyük oranda inoperabl kabul edilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların tamamı inoperabl durumda olup kemoterapi, radyoterapi ve tedavisiz izlem ile takibe alınmıştır. Bu hastalarda ayırım gözetmeksizin bazı biyobelirteçler ve oranları ile prognoz ve survey tayinine çalışılmıştır.

Ortaya çıkan kanıtlar göstermektedir ki kronik inflamasyon; kanserin meydana gelmesi ve progrese olmasında önem arz etmektedir(Grivennikov ve ark., 2010). İnflamasyon kanserle ilişkilendirildiğinde kanser hastalarının %20'sinde kronik inflamasyonun kansere neden olduğu düşünülmektedir(Ohno, 2019). Tüm kanserlerin gelişiminde %10'luk bir oran kalıtsalken %90'lık kanser gelişimi çevresel faktörlere bağlanmıştır(Grivennikov ve ark., 2010). Bakteriyel ve viral enfeksiyonların enfeksiyonlar tarafından inflamasyonun indüklenmesinin kanser riskini arttırdığı iyi bilinmesine rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalar, yüksek kanserojen içeriği nedeniyle tümör başlatıcısı olmasının yanı sıra, tütün dumanının kronik inflamasyonu tetikleme kabiliyeti nedeniyle de bir tümör destekleyicisi olduğunu göstermiştir(Takahashi ve ark., 2010).

Bir dereceye kadar albümin, hastaların beslenme durumunu gösterirken; fibrinojen, nötrofil, CRP ve trombosit sayısı kronik inflamasyonu yansıttığından yükseklikleri solid tümörlerde prognostik belirteçler olarak kullanılmaktadır(C. Liu ve Li, 2019). Son zamanlarda NLR, PLR, CRP/albumin oranı ve Glaskow prognoz skoru gibi inflamasyona dayalı prognostik skorların, çeşitli kanser türlerine sahip hastalarda prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir(Melling ve ark., 2016; Yamanaka ve ark., 2007; Yu ve ark., 2018).

Kolon kanserli hastalarda düşük serum albümin düzeylerinin azalmış sağkalım ve kötü prognoz ile yakın ilişkili olduğu daha önceden bilinmektedir(Gupta ve Lis, 2010). Heys ve arkadaşları kolon kanserli hastaların ameliyat öncesi albümin değerlerini kohort bir çalışmada değerlendirmiş olup; düşük albümin değerlerinin kısa survey ile ilişkili olduğunu göstermiştir(Heys ve ark., 1998). Yine Hailun Xie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 1441 kolon kanseri hastasında operasyon öncesi NAR'ın yüksek çıktığı hastalarda progresyondan bağımsız daha uzun survey olduğu sonucuna ulaşılmıştır(Xie ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda hastalar metastatik durumda olup opere edilmemiştir. Yine de bu çalışma albümin oranı düşük olan hastaların surveylerinin daha kısa olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada NAR yüksek olan hastaların surveylerinin daha kısa olması ve hastalığın erken progrese olması nedeniyle literatürle ortak doğrultudur.

Literatürde en fazla kullanılan ve prognozla en ilişkili kan hücrelerinin oranı nötrofil/lenfosit oranıdır(NLR)(Dolan ve ark., 2017; Pine ve ark., 2015). Bazı literatürlerde kolon kanseri hastalarında NLR'nin, trombosit/lenfosit oranı(PLR) ve lenfosit/monosit oranları gibi diğer kan hücresi oranlarından ayrı, bağımsız risk etkeni olduğunu göstermekte iken(Guthrie ve ark., 2013; Kwon ve ark., 2012) bazılarında yine yüksek NLR'nin kötü prognozla ilişkili olmasının yanında yüksek PLR de kötü prognozla ilişkilidir(An ve ark., 2022).

İzole trombosit sayısı ve trombosit indekslerinin yapıldığı bazı çalışmalarda platelet sayısı > 300 bin olan ve mean platelet volume(MPV) yüksek olan kolon kanserli hastaların prognozlarının kötü olduğu sonucuna ulaşılmıştır(Kilincalp ve ark., 2015; N. Li ve ark., 2017; Tunc ve ark., 2014); (Cravioto-Villanueva ve ark., 2012; Ishizuka ve ark., 2012). Bu durumda trombosit sayısının kronik inflamasyonla ilişkisinin yanında MPV'nin inflamasyon belirten bir parametre olup trombosit aktivasyonunun erken tespitinde kullanılması nedeniyle çalışmalara söz konusu olmuştur(Inagaki ve ark., 2014; Rickles ve ark., 1992). Bu yapılan çalışmada da literatürle ortak doğrultuda yüksek NLR'nin daha kısa survey ve kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür. Lenfosit/monosit oranı çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Son araştırmalar göstermiştir ki plateletlerin; tümör büyüme faktör(TGF)'leri, vaskuler endotelial büyüme faktörü(VEGF) gibi tümör büyümesini aktive eden faktörleri salgıladığı ve yine salgıladıkları mikropartik llerle tümör hücrelerinin bağışıklık sistemimize ait natural killer(NK) hücrelerinden kaçmasına neden olmaktadır(Colotta ve ark., 2009; Nieswandt ve ark., 1999). Bunun aksine lenfositler ise doğuştan ve kazanılmış immünitenin temel bileşenleri; bu nedenle immün gözetim ve düzenlemenin hücresel temelidir. CD4+ ve CD8+ T lenfosit etkileşiminin tümörün apoptozunu indüklediği gösterilebilir ve bu nedenle sağlıklı immün sistemi olan, kemoterapi verilen kolon kanseri hastalarında sağkalımın arttığı gösterilmiştir(C z  ve ark., 2011; Dunn ve ark., 2004; Rosenberg, 2001). Bu iki durum birlikte ele alındığında yüksek trombosit, düşük lenfosit sayılarının kötü prognozla ilişkilendirilmesi beklenir. Fakat buna rağmen kolon kanserinde PLR'nin literatürdeki araştırma sonuçları tutarsız ve sonuçsuzdur. Bu çalışmada ise yüksek PLR değeri daha kısa survey ve kısa progresyon zamanı ile ilişkili çıkmıştır.

Tümör bölgesine göre tüm nedenlere bağlı ölümlerdeki farklılıkların; tümör agresifliği veya taramaya yatkınlıktaki altta yatan farklılıkları yansıtmaları olasıdır. Bu hipotezle uyumlu olarak daha eski yapılmış alışmalar RSS ve kolonoskopinin distal kolon kanserleri için daha düşük insidans ve mortalite ile ilişkide olduğunu fakat proksimal kolon kanserleri ile ilişkide olmadığını göstermiştir(Atkin ve ark., 2010; Baxter ve ark., 2009; Brenner ve ark., 2010; Newcomb ve ark., 2003). Proksimal kolon kanserlerinin, distal kolon kanserleri veya rektum kanserlerine göre daha kötü surveylerinin olmasına dair daha önce yapılan çalışmalar proksimal kolon kanserlerinin MSI-H olması ve MSI-H kanserlerin MSI-L kanserlere göre iyi prognoza sahip olmasıyla aykırı görünmektedir(Guastadisegni ve ark., 2010; Hemminki ve ark., 2010; Meguid ve ark., 2008; Minoo ve ark., 2010; Sinicrope ve ark., 2006; Wray ve ark., 2009; Yamauchi ve ark., 2012). Bazı çalışmalarda ise MSS/MSI-L tümörleri ile MSH-H ilişkili proksimal kolon kanserleri karşılaştırıldığında yine MSH-H kanserlerin daha iyi surveye sahip oldukları g r lm şt r(Phipps ve ark., 2013). Phipps ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MSI, tümör bölgesine göre survey farklılıklarını değerlendirmede veya aksine MSI ile ilişkinin değerlendirilmesinde tümör bölgesinin dikkate alınması üzerine kuruludur. Bu alışmalar; MSI durumu veya tümör konumu ile survey farklılıklarını değerlendirmede MSI ile tümör konumu arasındaki

etkileşimin kritik olduğunu göstermiştir(Sinicrope ve ark., 2006). Fakat MSI-H fenotipinin daha prognoza sahip distal kolon kanserleri ve rektum kanserlerinde nadirliği göz önüne alındığında epidemiyolojik ve klinik profilini anlama konusunda ihtiyacımız devam etmektedir(Phipps ve ark., 2013; Sanchez ve ark., 2009; Sinicrope ve ark., 2006; Stigliano ve ark., 2008). Bizim çalışmamıza baktığımızda kanserin tutulan kolon bölgesine göre prognoz veya survey ile ilişkisi saptanmamıştır($p>0,05$).

Sonuç olarak, kolon kanseri sık görülen ve hâlâ insidansı artmakta olan bir kanser tipidir. Evre-IV kolon kanserinin prognozunu öngörmede herhangi bir testin olmaması klinisyenlerin işlerini zorlaştırmaktadır. İnflamasyonla ilgili biyomarkerlar hastalığın gidişatı hakkında bilgi verebilir. Biz bu çalışmada yüksekliği anlamlı çıkan NAR, PLR ve NLR değerlerinin hastalığın progresyonu ile ilgili bilgi verebileceği kanısındayız. Evre-IV kolon kanseri hastalarında çalışmamızda NAR değeri yüksek çıkan hastalar kötü prognoz ve kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Fakat NAR değerinin evre-4 kolon kanseri hastalarında prognostik bir biyobelirteç olduğu konusunda kesin bir kanıya varabilmek için çok merkezli, daha geniş hasta grubunun olduğu ve NAR değeri dışında örneklemin daha homojen dağıtıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

Ahlquist, D. A., Sargent, D. J., Loprinzi, C. L., Levin, T. R., Rex, D. K., Ahnen, D. J., Knigge, K., Peter Lance, M., Burgart, L. J., Hamilton, S. R., Allison, J. E., Lawson, M. J., Devens, M. E., Harrington, J. J., & Hillman, S. L. (2008). Stool DNA and Occult Blood Testing for Screen Detection of Colorectal Neoplasia. In *Annals of Internal Medicine*, 149(7), 441).

Ahnen, D. J., Wade, S. W., Jones, W. F., Sifri, R., Silveiras, J. M., Greenamyre, J., Guiffre, S., Axilbund, J., Spiegel, A., & Nancy You, Y. (2014). The Increasing Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer: A Call to Action. In *Mayo Clinic Proceedings*, 89(2), 216–224).

Akirov, A., Masri-Iraqi, H., Atamna, A., & Shimon, I. (2017). Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. In *The American Journal of Medicine*, 130(12), 1465).

Al-Shaiba, R., McMillan, D. C., Angerson, W. J., Leen, E., McArdle, C. S., & Horgan, P. (2004). The relationship between hypoalbuminaemia, tumour volume and the systemic inflammatory response in patients with colorectal liver metastases. In *British Journal of Cancer*, 91(2), 205–207).

Amersi, F., Agustin, M., & Ko, C. Y. (2005). Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and health services. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 18(3), 133–140).

Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93–99).

An, S., Shim, H., Kim, K., Kim, B., Bang, H.-J., Do, H., Lee, H.-R., & Kim, Y. (2022). Pretreatment inflammatory markers predicting treatment outcomes in colorectal cancer. *Annals of Coloproctology*, 38(2), 97–108).

Atkin, W. S., Edwards, R., Kralj-Hans, I., Wooldrage, K., Hart, A. R., Northover, J. M. A., Parkin, D. M., Wardle, J., Duffy, S. W., Cuzick, J., & UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. (2010). Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: A multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 375(9726), 1624–1633).

Baxter, N. N., Goldwasser, M. A., Paszat, L. F., Saskin, R., Urbach, D. R., & Rabeneck, L. (2009). Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Annals of Internal Medicine*, 150(1), 1–8).

Bellocq, A., Antoine, M., Flahault, A., Philippe, C., Crestani, B., Bernaudin, J. F., Mayaud, C., Milleron, B., Baud, L., & Cadranel, J. (1998). Neutrophil alveolitis in

bronchioloalveolar carcinoma: Induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. *The American Journal of Pathology*, 152(1), 83–92).

Bingham, S. A., Day, N. E., Luben, R., Ferrari, P., Slimani, N., Norat, T., Clavel-Chapelon, F., Kesse, E., Nieters, A., Boeing, H., Tjønneland, A., Overvad, K., Martinez, C., Dorronsoro, M., Gonzalez, C. A., Key, T. J., Trichopoulou, A., Naska, A., Vineis, P., ... European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. (2003). Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): An observational study. *The Lancet*, 361(9368), 1496–1501).

Blackmon, S. H., Stephens, E. H., Correa, A. M., Hofstetter, W., Kim, M. P., Mehran, R. J., Rice, D. C., Roth, J. A., Swisher, S. G., Walsh, G. L., & Vaporciyan, A. A. (2012). Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, 94(6), 1802–1809).

Bonovas, S., Fiorino, G., Lytras, T., Malesci, A., & Danese, S. (2016). Calcium supplementation for the prevention of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 22(18), 4594–4603).

Botteri, E., Iodice, S., Raimondi, S., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2008). Cigarette smoking and adenomatous polyps: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 134(2), 388–395).

Boursi, B., Sella, T., Liberman, E., Shapira, S., David, M., Kazanov, D., Arber, N., & Kraus, S. (2013). The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. In *European Journal of Cancer*, 49(17), 3680–3685).

Brennan, S. (1996). All about albumin: Biochemistry, genetics and medical applications By Theodore Peters, Jr, Academic Press, 1996. US\$85.00 (xx 432 pages) ISBN 0 12 552110 3. In *Trends in Biochemical Sciences*, 21(11), 451–452).

Brenner, H., Hoffmeister, M., Arndt, V., Stegmaier, C., Altenhofen, L., & Haug, U. (2010). Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: Population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(2), 89–95.

Brenner, H., Stock, C., & Hoffmeister, M. (2014). Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. In *BMJ*, 348(9), 2467).

Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. (2016). In *New England Journal of Medicine*, 374(8), 791–792).

Campbell, P. T., Patel, A. V., Newton, C. C., Jacobs, E. J., & Gapstur, S. M. (2013). Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with

colorectal cancer survival. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(7), 876–885).

Cancer of the Colon and Rectum - Cancer Stat Facts. (n.d.). SEER. Retrieved July 10, 2022, from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>

Cancer today. (n.d.). Retrieved July 10, 2022, from <http://gco.iarc.fr/today/home>

Cézé, N., Thibault, G., Goujon, G., Viguiier, J., Watier, H., Dorval, E., & Lecomte, T. (2011). Pre-treatment lymphopenia as a prognostic biomarker in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 68(5), 1305–1313).

Chan, A. T., & Giovannucci, E. L. (2010). Primary Prevention of Colorectal Cancer. In *Gastroenterology*, 138(6), 2029–2043).

Chao, A., Thun, M. J., Connell, C. J., McCullough, M. L., Jacobs, E. J., Flanders, W. D., Rodriguez, C., Sinha, R., & Calle, E. E. (2005). Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 293(2), 172–182).

Chau, I., & Cunningham, D. (2006). Adjuvant therapy in colon cancer--what, when and how? *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 17(9), 1347–1359).

Chen, Z., Shao, Y., Wang, K., Cao, W., Xiong, Y., Wu, R., Luo, S., Xu, X., & He, X. (2016). Prognostic role of pretreatment serum albumin in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, 9, 6701–6710).

Click, B., Pinsky, P. F., Hickey, T., Doroudi, M., & Schoen, R. E. (2018). Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. In *JAMA*, 319(19), 2021).

Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*, 30(7), 1073–1081).

Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. In *Nature*, 420(6917), 860–867).

Cram, P., Mark Fendrick, A., Inadomi, J., Cowen, M. E., Carpenter, D., & Vijan, S. (2003). The Impact of a Celebrity Promotional Campaign on the Use of Colon Cancer Screening. In *Archives of Internal Medicine*, 163(13), 1601).

Cravioto-Villanueva, A., Luna-Perez, P., la Barrera, M. G., Martinez-Gómez, H., Maffuz, A., Rojas-Garcia, P., Perez-Alvarez, C., Rodriguez-Ramirez, S., Rodriguez-Antezana, E., & Ramirez-Ramirez, L. (2012). Thrombocytosis as a Predictor of Distant Recurrence in Patients with Rectal Cancer. In *Archives of Medical Research* 43(4), 305–311).

Crockett, S. D., & Nagtegaal, I. D. (2019). Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. In *Gastroenterology*, 157(4), 949–966).

Cronin, K. A., Lake, A. J., Scott, S., Sherman, R. L., Noone, A.-M., Howlader, N., Jane Henley, S., Anderson, R. N., Firth, A. U., Ma, J., Kohler, B. A., & Jemal, A. (2018). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. In *Cancer*, 124(13), 2785–2800).

Cummings, L. C., Payes, J. D., & Cooper, G. S. (2007). Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: A population-based study. *Cancer*, 109(4), 718–726.

Dahm, C. C., Keogh, R. H., Spencer, E. A., Greenwood, D. C., Key, T. J., Fentiman, I. S., Shipley, M. J., Brunner, E. J., Cade, J. E., Burley, V. J., Mishra, G., Stephen, A. M., Kuh, D., White, I. R., Luben, R., Lentjes, M. A. H., Khaw, K. T., & Rodwell (Bingham), S. A. (2010). Dietary Fiber and Colorectal Cancer Risk: A Nested Case-Control Study Using Food Diaries. In *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 102(9), 614–626).

Dehal, A. N., Newton, C. C., Jacobs, E. J., Patel, A. V., Gapstur, S. M., & Campbell, P. T. (2012). Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(1), 53–59).

Delhougne, B., Deneux, C., Abs, R., Chanson, P., Fierens, H., Laurent-Puig, P., Duysburgh, I., Stevenaert, A., Tabarin, A., Delwaide, J., Schaison, G., Belaïche, J., & Beckers, A. (1995). The prevalence of colonic polyps in acromegaly: A colonoscopic and pathological study in 103 patients. In *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(11), 3223–3226).

Demling, R. H. (1986). Effect of plasma and interstitial protein content on tissue edema formation. *Current Studies in Hematology and Blood Transfusion*, 53, 36–52).

Dolan, R. D., McSorley, S. T., Horgan, P. G., Laird, B., & McMillan, D. C. (2017). The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 116, 134–146).

Doubeni, C. A., Laiyemo, A. O., Major, J. M., Schootman, M., Lian, M., Park, Y., Graubard, B. I., Hollenbeck, A. R., & Sinha, R. (2012). Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: An analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer*, 118(14), 3636–3644).

Dozois, E. J., Boardman, L. A., Suwanthanma, W., Limburg, P. J., Cima, R. R., Bakken, J. L., Vierkant, R. A., Aakre, J. A., & Larson, D. W. (2008). Young-Onset Colorectal Cancer in Patients With No Known Genetic Predisposition. In *Medicine*, 87(5), 259–263).

Ducreux, M., Malka, D., Mendiboure, J., Etienne, P.-L., Texereau, P., Auby, D., Rougier, P., Gasmi, M., Castaing, M., Abbas, M., Michel, P., Gargot, D., Azzedine, A., Lombard-Bohas, C., Geoffroy, P., Denis, B., Pignon, J.-P., Bedenne, L., Bouché, O., & Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 2000–05 Collaborative Group. (2011). Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): An open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 12(11), 1032–1044.

Dunn, G. P., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2004). The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 21(2), 137–148.

Eck, M., Schmaußer, B., Scheller, K., BRÄNdlein, S., & Müller-Hermelink, H. K. (2003). Pleiotropic effects of CXC chemokines in gastric carcinoma: Differences in CXCL8 and CXCL1 expression between diffuse and intestinal types of gastric carcinoma. In *Clinical and Experimental Immunology*, 134(3), 508–515.

Ekbom, A., Adami, H.-O., Helmick, C., & Zack, M. (1990). Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. In *The Lancet*, 336(8711), 357–359.

Ekbom, A., Helmick, C., Zack, M., & Adami, H.-O. (1990). Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. In *New England Journal of Medicine*, 323(18), 1228–1233.

Elahi, M. M., McMillan, D. C., McArdle, C. S., Angerson, W. J., & Sattar, N. (2004). Score based on hypoalbuminemia and elevated C-reactive protein predicts survival in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Nutrition and Cancer*, 48(2), 171–173.

Ferrari, P., Jenab, M., Norat, T., Moskal, A., Slimani, N., Olsen, A., Tjønneland, A., Overvad, K., Jensen, M. K., Boutron-Ruault, M., Clavel-Chapelon, F., Morois, S., Rohrmann, S., Linseisen, J., Boeing, H., Bergmann, M., Kontopoulou, D., Trichopoulou, A., Kassapa, C., ... Riboli, E. (2007). Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). In *International Journal of Cancer*, 121(9), 2065–2072.

Friedman, S., Rubin, P. H., Bodian, C., Harpaz, N., & Present, D. H. (2008). Screening and Surveillance Colonoscopy in Chronic Crohn's Colitis: Results of a Surveillance Program Spanning 25 Years. In *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6(9), 993–998.

Fukuda, I., Hizuka, N., Murakami, Y., Itoh, E., Yasumoto, K., Sata, A., & Takano, K. (2001). Clinical Features and Therapeutic Outcomes of 65 Patients with Acromegaly at Tokyo Women's Medical University. In *Internal Medicine*, 40(10), 987–992.

Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. In *New England Journal of Medicine*, 340(6), 448–454.

Giovannucci, E. (1995). Insulin and colon cancer. In *Cancer Causes and Control*, 6(2), 164–179.

Gregory, A. D., & McGarry Houghton, A. (2011). Tumor-Associated Neutrophils: New Targets for Cancer Therapy. In *Cancer Research*, 71(7), 2411–2416).

Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883–899).

Grothey, A., Sobrero, A. F., Shields, A. F., Yoshino, T., Paul, J., Taieb, J., Souglakos, J., Shi, Q., Kerr, R., Labianca, R., Meyerhardt, J. A., Vernerey, D., Yamanaka, T., Boukovinas, I., Meyers, J. P., Renfro, L. A., Niedzwiecki, D., Watanabe, T., Torri, V., ... Iveson, T. (2018). Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 378(13), 1177–1188).

Guastadisegni, C., Colafranceschi, M., Ottini, L., & Dogliotti, E. (2010). Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: A meta-analysis of colorectal cancer survival data. *European Journal of Cancer*, 46(15), 2788–2798).

Gupta, D., & Lis, C. G. (2010). Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. In *Nutrition Journal*, 9(1).

Guthrie, G. J. K., Roxburgh, C. S. D., Farhan-Alanie, O. M., Horgan, P. G., & McMillan, D. C. (2013). Comparison of the prognostic value of longitudinal measurements of systemic inflammation in patients undergoing curative resection of colorectal cancer. In *British Journal of Cancer*, 109(1), 24–28).

Hassan, C., Pickhardt, P. J., Laghi, A., Kim, D. H., Zullo, A., Iafrate, F., Di Giulio, L., & Morini, S. (2008). Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: Model simulation with cost-effectiveness analysis. *Archives of Internal Medicine*, 168(7), 696–705).

Hemminki, K., Santi, I., Weires, M., Thomsen, H., Sundquist, J., & Bermejo, J. L. (2010). Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer*, 10, 688).

Heys, S. D., Walker, L. G., Deehan, D. J., & Eremin, O. E. (1998). Serum albumin: A prognostic indicator in patients with colorectal cancer. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 43(3), 163–168).

Holme, Ø., Schoen, R. E., Senore, C., Segnan, N., Hoff, G., Løberg, M., Bretthauer, M., Adami, H.-O., & Kalager, M. (2017). Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: Pooled analysis of randomised trials. *BMJ*, 356, i6673).

Hompes, D., D'Hoore, A., Van Cutsem, E., Fieuws, S., Ceelen, W., Peeters, M., Van der Speeten, K., Bertrand, C., Legendre, H., & Kerger, J. (2012). The Treatment of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer with Complete Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Peroperative Chemotherapy (HIPEC) with Oxaliplatin: A Belgian Multicentre Prospective Phase II Clinical Study. In *Annals of Surgical Oncology*, 19(7), 2186–2194).

- Huber, C., Bobek, N., Kuball, J., Thaler, S., Hoffarth, S., Huber, C., Theobald, M., & Schuler, M. (2005). Inhibitors of apoptosis confer resistance to tumour suppression by adoptively transplanted cytotoxic T-lymphocytes in vitro and in vivo. *Cell Death and Differentiation*, 12(4), 317–325).
- Inagaki, N., Kibata, K., Tamaki, T., Shimizu, T., & Nomura, S. (2014). Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. In *Lung Cancer*, 83(1), 97–101).
- Inoue, M., Iwasaki, M., Otani, T., Sasazuki, S., Noda, M., & Tsugane, S. (2006). Diabetes mellitus and the risk of cancer: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of Internal Medicine*, 166(17), 1871–1877).
- Ishizuka, M., Nagata, H., Takagi, K., Iwasaki, Y., & Kubota, K. (2012). Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. In *Journal of Surgical Oncology*, 106(7), 887–891).
- Issa, I. A., & Nouredine, M. (2017). Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. In *World Journal of Gastroenterology*, 23(28), 5086).
- Jänne, P. A., & Mayer, R. J. (2000). Chemoprevention of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 342(26), 1960–1968).
- Jonker, D. J., O’Callaghan, C. J., Karapetis, C. S., Zalcberg, J. R., Tu, D., Au, H.-J., Berry, S. R., Krahn, M., Price, T., John Simes, R., Tebbutt, N. C., van Hazel, G., Wierzbiicki, R., Langer, C., & Moore, M. J. (2007). Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. In *New England Journal of Medicine*, 357(20), 2040–2048).
- Jørgensen, K. A., & Stoffersen, E. (1979). Heparin like activity of albumin. *Thrombosis Research*, 16(3-4), 569–574).
- Jørgensen, O. D., Kronborg, O., Fenger, C., & Rasmussen, M. (2007). Influence of long-term colonoscopic surveillance on incidence of colorectal cancer and death from the disease in patients with precursors (adenomas). In *Acta Oncologica*, 46(3), 355–360).
- Kahi, C. J., Imperiale, T. F., Juliar, B. E., & Rex, D. K. (2009). Effect of Screening Colonoscopy on Colorectal Cancer Incidence and Mortality. In *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(7), 770–775).
- Kanth, P., Grimmer, J., Champine, M., Burt, R., & Samadder, J. N. (2017). Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. In *American Journal of Gastroenterology*, 112(10), 1509–1525).
- Kanzaki, R., Higashiyama, M., Oda, K., Fujiwara, A., Tokunaga, T., Maeda, J., Okami, J., Tanaka, K., Shingai, T., Noura, S., Ohue, M., & Kodama, K. (2011). Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *American Journal of Surgery*, 202(4), 419–426).

- Kaufmann, M. A., Castelli, I., Pargger, H., & Drop, L. J. (1995). Nitric oxide dose-response study in the isolated perfused rat kidney after inhibition of endothelium-derived relaxing factor synthesis: The role of serum albumin. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(2), 855–862).
- Kemeny, N. E., Chou, J. F., Boucher, T. M., Capanu, M., DeMatteo, R. P., Jarnagin, W. R., Allen, P. J., Fong, Y. C., Cercek, A., & D'Angelica, M. I. (2016). Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *Journal of Surgical Oncology*, 113(5), 477–484).
- Kilincalp, S., Çoban, Ş., Akinci, H., Hamamcı, M., Karaahmet, F., Coşkun, Y., Üstün, Y., Şimşek, Z., Erarslan, E., & Yüksel, İ. (2015). Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. In *European Journal of Cancer Prevention*, 24(4), 328–333).
- Koenuma, M., Yamori, T., & Tsuruo, T. (1989). Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Japanese Journal of Cancer Research: Gann*, 80(1), 51–58).
- Kunzmann, A. T., Coleman, H. G., Huang, W.-Y., Kitahara, C. M., Cantwell, M. M., & Berndt, S. I. (2015). Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(4), 881–890).
- Kupper, B. E. C., Junior, S. A., Nakagawa, W. T., Takahashi, R. M., Batista, R. M. S., Bezerra, T. S., Filho, P. R. S., Chulam, T. C., & Lopes, A. (2018). Comparison between an immunochemical fecal occult blood test and a Guaiac based fecal occult blood test in detection of adenomas and colorectal cancer. In *Applied Cancer Research*, 38(1).
- Kwon, H.-C., Kim, S. H., Oh, S. Y., Lee, S., Lee, J. H., Choi, H.-J., Park, K.-J., Roh, M. S., Kim, S.-G., Kim, H.-J., & Lee, J. H. (2012). Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. In *Biomarkers*, 17(3), 216–222).
- Lagergren, J., Ye, W., & Ekblom, A. (2001). Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*, 121(3), 542–547).
- Laird, B. J., Kaasa, S., McMillan, D. C., Fallon, M. T., Hjerstad, M. J., Fayers, P., & Klepstad, P. (2013). Prognostic Factors in Patients with Advanced Cancer: A Comparison of Clinicopathological Factors and the Development of an Inflammation-Based Prognostic System. In *Clinical Cancer Research*, 19(19), 5456–5464).
- Larsson, S. C., Giovannucci, E., Bergkvist, L., & Wolk, A. (2005). Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: A population-based cohort of 60,000 women. *British Journal of Cancer*, 92(9), 1803–1807).

Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K. (2016). Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. In *New England Journal of Medicine*, 375(8), 794–798).

Liang, P. S., Chen, T.-Y., & Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 124(10), 2406–2415).

Lieberman, D. A. (2009). Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 361(12), 1179–1187).

Li, M.-X., Liu, X.-M., Zhang, X.-F., Zhang, J.-F., Wang, W.-L., Zhu, Y., Dong, J., Cheng, J.-W., Liu, Z.-W., Ma, L., & Lv, Y. (2014). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. In *International Journal of Cancer*, 134(10), 2403–2413).

Li, N., Yu, Z., Zhang, X., Liu, T., Sun, Y.-X., Wang, R.-T., & Yu, K.-J. (2017). Elevated mean platelet volume predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Scientific Reports*, 7(1), 10261).

Liu, C., & Li, X. (2019). Stage-Dependent Changes in Albumin, NLR, PLR, and AFR are Correlated with Shorter Survival in Patients with Gastric Cancer. *Clinical Laboratory*, 65(9).

Liu, Z., Zhang, Y., Niu, Y., Li, K., Liu, X., Chen, H., & Gao, C. (2014). A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic and Prognostic Serum Biomarkers of Colorectal Cancer. In *PLoS ONE*, 9(8), e103910).

Locker, G. Y., Hamilton, S., Harris, J., Jessup, J. M., Kemeny, N., Macdonald, J. S., Somerfield, M. R., Hayes, D. F., Bast, R. C., Jr, & ASCO. (2006). ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(33), 5313–5327).

Lynch, H. T., & de la Chapelle, A. (2003). Hereditary colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 348(10), 919–932).

McAuliffe, J. J., Lind, L. J., Leith, D. E., & Fencil, V. (1986). Hypoproteinemic alkalosis. *The American Journal of Medicine*, 81(1), 86–90).

McCullough, M. L., Zoltick, E. S., Weinstein, S. J., Fedirko, V., Wang, M., Cook, N. R., Heather Eliassen, A., Zeleniuch-Jacquotte, A., Agnoli, C., Albanes, D., Barnett, M. J., Buring, J. E., Campbell, P. T., Clendenen, T. V., Freedman, N. D., Gapstur, S. M., Giovannucci, E. L., Goodman, G. G., Haiman, C. A., ... Smith-Warner, S. A. (2019). Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. In *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 111(2), 158–169).

McMillan, D. C., Watson, W. S., O’Gorman, P., Preston, T., Scott, H. R., & McArdle, C. S. (2001). Albumin Concentrations Are Primarily Determined by the Body Cell

Mass and the Systemic Inflammatory Response in Cancer Patients With Weight Loss. In *Nutrition and Cancer*, 39(2), 210–213).

Meguid, R. A., Slidell, M. B., Wolfgang, C. L., Chang, D. C., & Ahuja, N. (2008). Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Annals of Surgical Oncology*, 15(9), 2388–2394).

Melling, N., Grüning, A., Tachezy, M., Nentwich, M., Reeh, M., Uzunoglu, F. G., Vashist, Y. K., Izbicki, J. R., & Bogoevski, D. (2016). Glasgow Prognostic Score may be a prognostic index for overall and perioperative survival in gastric cancer without perioperative treatment. *Surgery*, 159(6), 1548–1556).

Melmed, S., Colao, A., Barkan, A., Molitch, M., Grossman, A. B., Kleinberg, D., Clemmons, D., Chanson, P., Laws, E., Schlechte, J., Vance, M. L., Ho, K., Giustina, A., & Acromegaly Consensus Group. (2009). Guidelines for acromegaly management: An update. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(5), 1509–1517).

Miki, C., Konishi, N., Ojima, E., Hatada, T., Inoue, Y., & Kusunoki, M. (2004). C-Reactive Protein as a Prognostic Variable That Reflects Uncontrolled Up-Regulation of the IL-1-IL-6 Network System in Colorectal Carcinoma. In *Digestive Diseases and Sciences*, 49(6), 970–976).

Minoo, P., Zlobec, I., Peterson, M., Terracciano, L., & Lugli, A. (2010). Characterization of rectal, proximal and distal colon cancers based on clinicopathological, molecular and protein profiles. *International Journal of Oncology*, 37(3), 707–718).

Moreira, L., Balaguer, F., Lindor, N., de la Chapelle, A., Hampel, H., Aaltonen, L. A., Hopper, J. L., Le Marchand, L., Gallinger, S., Newcomb, P. A., Haile, R., Thibodeau, S. N., Gunawardena, S., Jenkins, M. A., Buchanan, D. D., Potter, J. D., Baron, J. A., Ahnen, D. J., Moreno, V., ... EPICOLON Consortium. (2012). Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 308(15), 1555–1565).

Mouchli, M. A., Ouk, L., Scheitel, M. R., Chaudhry, A. P., Felmlee-Devine, D., Grill, D. E., Rashtak, S., Wang, P., Wang, J., Chaudhry, R., Smyrk, T. C., Oberg, A. L., Druliner, B. R., & Boardman, L. A. (2018). Colonoscopy surveillance for high risk polyps does not always prevent colorectal cancer. In *World Journal of Gastroenterology*, 24(8), 905–916).

Nadel, M. R., Shapiro, J. A., Klabunde, C. N., Seeff, L. C., Uhler, R., Smith, R. A., & Ransohoff, D. F. (2005). A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Annals of Internal Medicine*, 142(2), 86–94).

Nanji, S., Cleary, S., Ryan, P., Guindi, M., Selvarajah, S., Al-Ali, H., Grieg, P., McGilvary, I., Taylor, B., Wei, A., Moulton, C.-A., & Gallinger, S. (2013). Up-front hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in favorable long-term survival. *Annals of Surgical Oncology*, 20(1), 295–304).

- Napal Lecumberri, S., Verdú Martínez, M., Monsalvez Rodríguez, M., Gómez Cisneros, S. C., Kilani Elsmari, S., Parra Muntaner, L., & García Alonso, J. (1992). [Erythrocytosis and renal adenocarcinoma]. *Actas urológicas españolas*, 16(5), 440–442).
- Neugut, A. I., & Lebwohl, B. (2010). Colonoscopy vs sigmoidoscopy screening: getting it right. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 304(4), 461–462).
- Newcomb, P. A., Storer, B. E., Morimoto, L. M., Templeton, A., & Potter, J. D. (2003). Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(8), 622–625).
- Nicholson, J. P., Wolmarans, M. R., & Park, G. R. (2000). The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, 85(4), 599–610).
- Nieswandt, B., Hafner, M., Echtenacher, B., & Männel, D. N. (1999). Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Research*, 59(6), 1295–1300).
- Norat, T., Bingham, S., Ferrari, P., Slimani, N., Jenab, M., Mazuir, M., Overvad, K., Olsen, A., Tjønneland, A., Clavel, F., Boutron-Ruault, M.-C., Kesse, E., Boeing, H., Bergmann, M. M., Nieters, A., Linseisen, J., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Tountas, Y., ... Riboli, E. (2005). Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. In *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 97(12), 906–916).
- Nottage, K., McFarlane, J., Krasin, M. J., Li, C., Srivastava, D., Robison, L. L., & Hudson, M. M. (2012). Secondary Colorectal Carcinoma After Childhood Cancer. In *Journal of Clinical Oncology*, 30(20), 2552–2558).
- Ohno, Y. (2019). Role of systemic inflammatory response markers in urological malignancy. *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, 26(1), 31–47).
- Palma, F. D., De Palma, F., D'Argenio, V., Pol, J., Kroemer, G., Maiuri, M., & Salvatore, F. (2019). The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. In *Cancers*, 11(7), 1017).
- Park, J.-M., Do, V. Q., Seo, Y.-S., Duong, M. T. H., Ahn, H.-C., Huh, H. J., & Lee, M.-Y. (2020). Application of Fisetin to the Quantitation of Serum Albumin. *Journal of Clinical Medicine Research*, 9(2).
- Parry, S., Win, A. K., Parry, B., Macrae, F. A., Gurrin, L. C., Church, J. M., Baron, J. A., Giles, G. G., Leggett, B. A., Winship, I., Lipton, L., Young, G. P., Young, J. P., Lodge, C. J., Southey, M. C., Newcomb, P. A., Le Marchand, L., Haile, R. W., Lindor, N. M., ... Jenkins, M. A. (2011). Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: The advantage of more extensive colon surgery. *Gut*, 60(7), 950–957).

- Pearlman, R., Frankel, W. L., Swanson, B., Zhao, W., Yilmaz, A., Miller, K., Bacher, J., Bigley, C., Nelsen, L., Goodfellow, P. J., Goldberg, R. M., Paskett, E., Shields, P. G., Freudenheim, J. L., Stanich, P. P., Lattimer, I., Arnold, M., Liyanarachchi, S., Kalady, M., ... for the Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative Study Group. (2017). Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. In *JAMA Oncology*, 3(4), 464).
- Peters, U., Sinha, R., Chatterjee, N., Subar, A. F., Ziegler, R. G., Kulldorff, M., Bresalier, R., Weissfeld, J. L., Flood, A., Schatzkin, A., & Hayes, R. B. (2003). Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. In *The Lancet*, 361(9368), 1491–1495).
- Phipps, A. I., Lindor, N. M., Jenkins, M. A., Baron, J. A., Win, A. K., Gallinger, S., Gryfe, R., & Newcomb, P. A. (2013). Colon and rectal cancer survival by tumor location and microsatellite instability: The Colon Cancer Family Registry. *Diseases of the Colon and Rectum*, 56(8), 937–944).
- Pine, J. K., Morris, E., Hutchins, G. G., West, N. P., Jayne, D. G., Quirke, P., & Prasad, K. R. (2015). Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: The relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. In *British Journal of Cancer*, 113(2), 204–211).
- Qaseem, A., Crandall, C. J., Mustafa, R. A., Hicks, L. A., Wilt, T. J., & for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. (2019). Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians. In *Annals of Internal Medicine*, 171(9), 643).
- Quintero, E., Castells, A., Bujanda, L., Cubiella, J., Salas, D., Lanas, Á., Andreu, M., Carballo, F., Morillas, J. D., Hernández, C., Jover, R., Montalvo, I., Arenas, J., Laredo, E., Hernández, V., Iglesias, F., Cid, E., Zubizarreta, R., Sala, T., ... COLONPREV Study Investigators. (2012). Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *The New England Journal of Medicine*, 366(8), 697–706).
- Rex, D. K., Boland, R. C., Dominitz, J. A., Giardiello, F. M., Johnson, D. A., Kaltenbach, T., Levin, T. R., Lieberman, D., & Robertson, D. J. (2017). Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. In *American Journal of Gastroenterology*, 112(7), 1016–1030).
- Rickles, F. R., Levine, M., & Edwards, R. L. (1992). Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metastasis Reviews*, 11(3-4), 237–248).
- Robertson, D. J., Stukel, T. A., Gottlieb, D. J., Sutherland, J. M., & Fisher, E. S. (2009). Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: A national experience. *Cancer*, 115(4), 752–759).
- Roschger, P., Graninger, W., & Klima, H. (1988). Inhibition of luminol-dependent luminescence and simultaneous generation of native luminescence of activated human

polymorphonuclear leukocytes by addition of albumin. *Journal of Bioluminescence and Chemiluminescence*, 2(1), 1–7).

Rosenberg, S. A. (2001). Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature*, 411(6835), 380–384).

Rothwell, P. M., Wilson, M., Elwin, C.-E., Norrving, B., Algra, A., Warlow, C. P., & Meade, T. W. (2010). Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet*, 376(9754), 1741–1750).

Roxburgh, C. S. D., & McMillan, D. C. (2014). Cancer and systemic inflammation: Treat the tumour and treat the host. In *British Journal of Cancer*, 110(6), 1409–1412).

Saito, Y., Omiya, H., Kohno, K., Kobayashi, T., Itoi, K., Teramachi, M., Sasaki, M., Suzuki, H., Takao, H., & Nakade, M. (2002). Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 124(5), 1007–1013).

Samoszuk, M. (1997). Eosinophils and human cancer. *Histology and Histopathology*, 12(3), 807–812).

Sanchez, J. A., Krumroy, L., Plummer, S., Aung, P., Merkulova, A., Skacel, M., DeJulius, K. L., Manilich, E., Church, J. M., Casey, G., & Kalady, M. F. (2009). Genetic and epigenetic classifications define clinical phenotypes and determine patient outcomes in colorectal cancer. *The British Journal of Surgery*, 96(10), 1196–1204).

Sargent, D. J., Patiyil, S., Yothers, G., Haller, D. G., Gray, R., Benedetti, J., Buyse, M., Labianca, R., Seitz, J. F., O’Callaghan, C. J., Francini, G., Grothey, A., O’Connell, M., Catalano, P. J., Kerr, D., Green, E., Wieand, H. S., Goldberg, R. M., de Gramont, A., & ACCENT Group. (2007). End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(29), 4569–4574).

Schindl, M., Wigmore, S. J., Currie, E. J., Laengle, F., & Garden, O. J. (2005). Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: Development and validation. *Archives of Surgery*, 140(2), 183–189).

Schlesinger, M. (2018). Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*, 11(1), 125).

Schmoll, H. J., Van Cutsem, E., Stein, A., Valentini, V., Glimelius, B., Haustermans, K., Nordlinger, B., van de Velde, C. J., Balmana, J., Regula, J., Nagtegaal, I. D., Beets-Tan, R. G., Arnold, D., Ciardiello, F., Hoff, P., Kerr, D., Köhne, C. H., Labianca, R., Price, T., ... Cervantes, A. (2012). ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. In *Annals of Oncology*, 23(10), 2479–2516).

- Schoenfeld, P., Cash, B., Flood, A., Dobhan, R., Eastone, J., Coyle, W., Kikendall, J. W., Kim, H. M., Weiss, D. G., Emory, T., Schatzkin, A., Lieberman, D., & CONCeRN Study Investigators. (2005). Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *The New England Journal of Medicine*, 352(20), 2061–2068).
- Schouw, Y. T. van der, van der Schouw, Y. T., Verbeek, A. L. M., Wobbes, T., Segers, M. F. G., & Thomas, C. M. G. (1992). Comparison of four serum tumour markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. In *British Journal of Cancer*, 66(1), 148–154).
- Shaukat, A., Mongin, S. J., Geisser, M. S., Lederle, F. A., Bond, J. H., Mandel, J. S., & Church, T. R. (2013). Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 369(12), 1106–1114).
- Shibutani, M., Maeda, K., Nagahara, H., Ohtani, H., Iseki, Y., Ikeya, T., Sugano, K., & Hirakawa, K. (2015). The prognostic significance of a postoperative systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. In *World Journal of Surgical Oncology*, 13(1).
- Siegel, R., Desantis, C., & Jemal, A. (2014). Colorectal cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(2), 104–117).
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 7–30).
- Sinicrope, F. A., Rego, R. L., Halling, K. C., Foster, N., Sargent, D. J., La Plant, B., French, A. J., Laurie, J. A., Goldberg, R. M., Thibodeau, S. N., & Witzig, T. E. (2006). Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology*, 131(3), 729–737).
- Speights, V. O., Johnson, M. W., Stoltenberg, P. H., Rappaport, E. S., Helbert, B., & Riggs, M. (1991). Colorectal cancer: Current trends in initial clinical manifestations. *Southern Medical Journal*, 84(5), 575–578).
- Stigliano, V., Assisi, D., Cosimelli, M., Palmirotta, R., Giannarelli, D., Mottolese, M., Mete, L. S., Mancini, R., & Casale, V. (2008). Survival of hereditary non-polyposis colorectal cancer patients compared with sporadic colorectal cancer patients. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 27(1), 39).
- Strum, W. B. (2016). Colorectal Adenomas. *The New England Journal of Medicine*, 374(11), 1065–1075).
- Takahashi, H., Ogata, H., Nishigaki, R., Broide, D. H., & Karin, M. (2010). Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKKbeta- and JNK1-dependent inflammation. *Cancer Cell*, 17(1), 89–97).
- Taylor, D. P., Stoddard, G. J., Burt, R. W., Williams, M. S., Mitchell, J. A., Haug, P. J., & Cannon-Albright, L. A. (2011). How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 13(5), 385–391).

Tomlinson, J. S., Jarnagin, W. R., DeMatteo, R. P., Fong, Y., Kornprat, P., Gonen, M., Kemeny, N., Brennan, M. F., Blumgart, L. H., & D'Angelica, M. (2007). Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(29), 4575–4580).

Tunce, T., Ozgun, A., Emirzeoglu, L., Celik, S., Bilgi, O., & Karagoz, B. (2014). Mean Platelet Volume as a Prognostic Marker in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Bevacizumab-Combined Chemotherapy. In *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(15), 6421–6423).

Tuohy, T. M. F., Rowe, K. G., Mineau, G. P., Pimentel, R., Burt, R. W., & Samadder, N. J. (2014). Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: A population-based study in Utah. *Cancer*, 120(1), 35–42).

UpToDate. (n.d.). Retrieved October 17, 2022, from https://www.uptodate.com/contents/overview-of-colon-resection?search=right-and-extended-right-&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10

Van Gossum, A., Munoz-Navas, M., Fernandez-Urien, I., Carretero, C., Gay, G., Delvaux, M., Lapalus, M. G., Ponchon, T., Neuhaus, H., Philipper, M., Costamagna, G., Riccioni, M. E., Spada, C., Petruzzello, L., Fraser, C., Postgate, A., Fitzpatrick, A., Hagenmuller, F., Keuchel, M., ... Devière, J. (2009). Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *The New England Journal of Medicine*, 361(3), 264–270).

Vogel, J. D., Eskicioglu, C., Weiser, M. R., Feingold, D. L., & Steele, S. R. (2017). The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*, 60(10), 999–1017).

Weinberg, D. S., Barkun, A., & Turner, B. J. (2017). Colorectal Cancer Screening in the United States: What Is the Best FIT? In *Annals of Internal Medicine*, 166(4), 297).

Weiser, M. R. (2018). AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 25(6), 1454–1455).

Winawer, S. J., Fletcher, R. H., Miller, L., Godlee, F., Stolar, M. H., Mulrow, C. D., Woolf, S. H., Glick, S. N., Ganiats, T. G., Bond, J. H., Rosen, L., Zapka, J. G., Olsen, S. J., Giardiello, F. M., Sisk, J. E., Van Antwerp, R., Brown-Davis, C., Marciniak, D. A., & Mayer, R. J. (1997). Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*, 112(2), 594–642).

Wong, J. S. M., Tan, G. H. C., & Teo, M. C. C. (2016). Management of para-aortic lymph node metastasis in colorectal patients: A systemic review. In *Surgical Oncology*, 25(4), 411–418).

Wray, C. M., Ziogas, A., Hinojosa, M. W., Le, H., Stamos, M. J., & Zell, J. A. (2009). Tumor subsite location within the colon is prognostic for survival after colon cancer diagnosis. *Diseases of the Colon and Rectum*, 52(8), 1359–1366).

Xie, H., Wei, L., Liu, M., Liang, Y., Yuan, G., Gao, S., Wang, Q., Lin, X., Tang, S., & Gan, J. (2022). Neutrophil-albumin ratio as a biomarker for postoperative complications and long-term prognosis in patients with colorectal cancer undergoing surgical treatment. *Frontiers in Nutrition*, 9, 976216).

Yamanaka, T., Matsumoto, S., Teramukai, S., Ishiwata, R., Nagai, Y., & Fukushima, M. (2007). The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*, 73(3-4), 215–220).

Yamauchi, M., Morikawa, T., Kuchiba, A., Imamura, Y., Qian, Z. R., Nishihara, R., Liao, X., Waldron, L., Hoshida, Y., Huttenhower, C., Chan, A. T., Giovannucci, E., Fuchs, C., & Ogino, S. (2012). Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*, 61(6), 847–854).

Young, G. P., Symonds, E. L., Allison, J. E., Cole, S. R., Fraser, C. G., Halloran, S. P., Kuipers, E. J., & Seaman, H. E. (2015). Advances in Fecal Occult Blood Tests: The FIT revolution. *Digestive Diseases and Sciences*, 60(3), 609–622).

Yuhara, H., Steinmaus, C., Cohen, S. E., Corley, D. A., Tei, Y., & Buffler, P. A. (2011). Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Colon Cancer and Rectal Cancer? In *American Journal of Gastroenterology*, 106(11), 1911–1921).

Yu, J., Ding, Z., Yang, Y., & Liu, S. (2018). Increased platelet-to-lymphocytes ratio is associated with poor long-term prognosis in patients with pancreatic cancer after surgery. *Medicine*, 97(25), e11002).

Zacharakis, M., Xynos, I. D., Lazaris, A., Smaro, T., Kosmas, C., Dokou, A., Felekouras, E., Antoniou, E., Polyzos, A., Sarantonis, J., Syrios, J., Zografos, G., Papalambros, A., & Tsavaris, N. (2010). Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anticancer Research*, 30(2), 653–660).

7. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

Karar Tarih ve Sayısı: 02.02.2022-102144



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-102144 -32
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

02.02.2022

Sayın Doç. Dr. Ceyhan VARIM

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 07.01.2022 tarihli 32 sayılı düzeltme başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "EVRE-4 Kolon Kanseri Hastalarında Nötrofil/Albumin Oranının Prognostik Önemi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
02.02.2022

Düğümlama Kodu: BSN573K5T0 Pin Kodu: 89342

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık.

Adapazarı/Sakarya

Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629

e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Bu belge güvenli elektronik imzalı olarak oluşturulmuştur.

Belge Tazye Adresi: <https://trkoe.gov.tr/belge/ek-5783&eD=B5N573K5T0&eS=102144>

Bilgi için: Yücel Demir

Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu

Telefon No: 2953129



ÖZGEÇMİŞ

Adı	OZAN BURAK	Soyadı	KURT
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	Maltepe Üniversitesi		2018
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi	2019-2020	
2	Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2020-	
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce			