

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ GERİATRİK
HASTALARDA PROGNOSTİK NUTRİSYON İNDEKSİNİN (PNI)
TEDAVİ YANITINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ferhat AÇIKYÜREK

Trabzon-2023

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ GERİATRİK
HASTALARDA PROGNOSTİK NUTRİSYON İNDEKSİNİN (PNI)
TEDAVİ YANITINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ferhat AÇIKYÜREK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Evren FİDAN

TRABZON-2023

ÖNSÖZ

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Evren FİDAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bulduğum noktaya gelmemde karşılıksız emekleri olan sevgili annem Güler AÇIKYÜREK'e, babam Ahmet AÇIKYÜREK'e ve kardeşlerim Aytaç ve Cihan AÇIKYÜREK'e,

Son olarak bu hayattaki en büyük başarım olan; yanımda olmasından büyük güç aldığım, hayat arkadaşım Hümeýranur DAL AÇIKYÜREK'e,

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ferhat AÇIKYÜREK

Trabzon, 2023

ÖZET

Metastatik Kolorektal Kanserli Geriatrik Hastalarda Prognostik Nutrisyon İndeksinin Tedavi Yanıtına Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Metastatik kolorektal kanser (mKRK) tanılı geriatrik hastalarda; ilk tedavi öncesi hematolojik, biyokimyasal parametreler ve bu parametrelerle oluşturulan prognostik nutrisyon indeksinin genel sağ kalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) ile ilişkisinin incelenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: 01/01/2018 ile 01/01/2023 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde kolorektal kanser (KRK) tanısı ile takip ve tedavi edilen, doku biyopsisi ile patolojik tanısı olan, tanı anında metastatik saptanan, 65 yaş ve üzerinde olan, ilk tedavi öncesi hemogram ve biyokimyasal parametreleri hastane bilgi yönetim sisteminde kayıtlı 119 hasta dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif incelendi.

Bulgular: Hastaların demografik, klinik, patolojik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri ile literatüre uygun olarak hematolojik-biyokimyasal parametrelerle oluşturulan Prognostik Nutrisyon İndeks skorunun genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süresi ile ilişkisi incelendi. PNI yüksek gruptaki hastaların, PNI düşük gruptaki hastalara göre daha iyi genel sağ kalım (24 ay / 11 ay) sürelerine ulaştığı saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular kolorektal kanser tanısı alan hastalarda ilk tedavi öncesi PNI skorunun prognoz öngörüsü için klinisyenlere yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Kolorektal kanser, Progresyonsuz Sağ Kalım, Genel Sağ Kalım

SUMMARY

Evaluation of the Prognostic Nutrition Index (PNI) on Treatment Response in Geriatric Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Objectives: The aim of the study was to examine the relationship of hematological and biochemical parameters and indices created with these parameters with overall survival and progression free survival in geriatric patients diagnosed with metastatic colorectal cancer before the first treatment.

Material and Methods: Between January 1, 2018 and January 1, 2023; 119 patients who were diagnosed with colorectal cancer and treated and followed up in the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Medical Oncology Department, had tissue biopsy, were found to be metastatic at the time of diagnosis, were 65 years and older, and whose laboratory parameters were registered before the first treatment were included. The data of the patients were analyzed retrospectively.

Results: The effects of demographic data, clinical and pathological features, hematological and biochemical parameters and indices created with these parameters Prognostic Nutritionel Index on OS and PFS were evaluated. It was determined that patients in the high group had better overall survival (24 months / 11 months) than the patients in the low group ($p<0,001$).

Conclusion: Our findings show that PNI score calculated before treatment in patients with colorectal cancer can help clinicians in terms of prognosis prediction.

Keywords: Colorectal cancer, Progression Free Survival, Overall Survival

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Epidemiyoloji ve İnsidans	2
2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.2.1 Yaş	2
2.2.2 Aile Öyküsü	3
2.2.3 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	3
2.2.4 Diabetes Mellitus ve Obezite	4
2.2.5 Yaşam ve Beslenme Tarzı	4
2.3 Patogenez	4
2.4 Tarama Yöntemleri	5
2.5 Tanı	9
2.5.1. Semptom ve Klinik Bulgular	9
2.5.2 Laboratuvar Bulguları	9
2.5.3 Görüntüleme Yöntemleri	10
2.6 Evreleme	11
2.6.1 Evreleme	11
2.6.2 Derece	12
2.7 Kolorektal Kanserde Prognostik Faktörler	12
2.7.1 Patolojik Evre	12
2.7.2 Lenfovasküler İnvazyon	13
2.7.3 Perinöral İnvazyon	14
2.7.4 Histolojik Tip, Farklılaşma Derecesi	14
2.7.5 Anatomik Lokalizasyon	14
2.7.6 Moleküler Faktörler	14
2.8 Tedavi.....	15

2.8.1 Cerrahi Tedavi	15
2.8.2 Medikal Tedavi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1 Olguların Seçimi	18
3.2 Etik Kurul Onayı.....	18
3.3 Araştırmanın Tipi.....	18
3.4 Verilerin Toplanması.....	18
3.5 İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKÇA.....	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. KRK Tarama Testi (15).....	8
Tablo 2. TNM Evrelemesi (AJCC 8) (38).....	11
Tablo 3. TNM Evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik Gruplar) (AJCC8) (38)	12
Tablo 4. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	20
Tablo 5. Hastaların yaşa göre dağılımı.....	20
Tablo 6. Hastaların öz ve soy geçmişleri.....	20
Tablo 7. Tanı anında eşlik eden ek hastalıklar.....	21
Tablo 8. Hastaların tanı alma yöntemi, tümör lokalizasyonu ve patolojik alt tipi	21
Tablo 9. Perinöral ve Lenfovasküler invazyon oranları	21
Tablo 10. Hastaların MSI ve KRAS mutasyon durumu.....	22
Tablo 11. Hastaların tanı anındaki CEA ve CA 19-9 değerleri	22
Tablo 12. Hastaların tanı anında organlara göre metastaz dağılımları.....	22
Tablo 13. Hastaların 1.basamakta aldığı kemoterapi protokolleri	23
Tablo 14. Mortaliteyi ön görmede PNI parametresine ait ROC analizi sonucu	23
Tablo 15. Mortaliteyi ön görmede tanı anındaki nötrofil, lenfosit, platelet, N/L, P/L ve SII parametresine ait ROC analizi sonucu	25
Tablo 16. Genel sağkalım süresine tanı anında etki eden risk faktörlerinin incelenmesi	26
Tablo 17. Gruplara göre genel sağ kalım ortanca süreleri.....	26
Tablo 18. Progresyonsuz sağkalım süresine etki eden tanı ve progresyon anındaki risk faktörlerinin incelenmesi (n=55)	28
Tablo 19. Gruplara göre ortanca progresyonsuz sağ kalım süreleri	28
Tablo 20. Progresyonu ön görmede PNI parametresine ait ROC analizi sonucu	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ABD'de 1 Yıllık Yaş Artışlarında 100.000 Nüfus Başına KRK İnsidans Oranları (5)	3
Şekil 2. Kolorektal kanserin patogenezi ve doğal seyri (15)	5
Şekil 3. KRK'de Tanı Anındaki Patolojik Evreye Göre 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları (39).....	13
Şekil 4. Mortaliteyi ön görmede PNI parametresine ait ROC eğrisi	24
Şekil 5. Mortaliteyi ön görmede tanı anındaki nötrofil, lenfosit, platelet, N/L, P/L ve SII parametresine ait ROC eğrisi.....	25
Şekil 6. PNI gruplarına göre genel sağkalım ROC eğrisi	27
Şekil 7. Progresyon olan hastalarda PNI gruplarına göre progresyonsuz sağkalım eğrisi.....	29
Şekil 8. Progresyonu ön görmede PNI parametresine ait ROC eğrisi.....	30

KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU: Fluorourasil

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AJCC: Amerika Birleşik Kanser Komitesi

APC: Adenomatosis poliposis koli

ASCO: Amerika Klinik Onkoloji Derneği

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA 19-9: Karsinojenik Antijen 19-9

CEA: Karsinoembriyonik antijen

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

ESMO: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

FAP: Familial Adenomatosis Poliposis

FIT: Fekal İmmünokimyasal Test

FOLFİRİ: 5-FU, lökoverin, irinotekan

FOLFOX: 5-FU, lökoverin, oksaliplatin

FOLFOXİRİ: 5-FU, oksaliplatin, irinotekan

FU/LV: Fluorourasil /lökoverin

GGK: Gaitada Gizli Kan

HAIC: Hepatik Arter İnfüzyon Kemoterapisi

HNPCC: Herediter Non-Poliposis Kolorektal Kanser

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

KETEM: Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi

KRAS: Kristen Rad Sarkoma

KRK: Kolorektal Kanser

LV: Lököverin

LVİ: Lenfovasküler İnvazyon

LYM: Lenfosit sayısı

mKRK: Metastatik Kolorektal Kanser

MMR: DNA mismatch repair

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSI: Mikrosatellit İnstabilite

MSI-H: Yüksek Mikrosatellit İnstabil

MSI-L: Düşük Mikrosatellit İnstabil

NEU: Nötrofil Sayısı

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NRAS: Neuroblastoma Rad Sarcoma

OS: Genel Sağkalım

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PLT: Platelet Sayısı

PNI: Prognostik Nutrisyon İndeksi

RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RAS: Rad Sarkoma

ROC: Receiver Operating Characteristic

SEER: United States Surveillance, Epidemiology and End Results Reporting

SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SSP: Sesil Serrated Polip

TAKE: Transarteryel Kemoembolizasyon

TNM: Tümör Nod Metastaz

ÜK: Ülseratif Kolit

VEGFR: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WBC: Total Lökosit Sayısı

XELOX: Kapesitabin, Oksaliplatin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanser toplumda sık görülen ölümcül bir hastalık olup Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadın ve erkeklerde kanser nedenli ölümler arasında üçüncü sırada yer almaktadır. 2023 yılında ABD'de 106.970'i kolon ve 46.050'si rektal kanser olmak üzere tahmini 153.020 yeni KKK vakası beklenmektedir. Teşhislerin çoğu 65 yaş ve üstü kişilerde ortaya çıksa da, 19.550 vaka (% 13) 50 yaş altı bireylerde ve üçte bir vakanın da 50-64 yaş arası bireylerde olacağı tahmin edilmektedir (1,2).

Bu çalışmaya 01/01/2018 ile 01/01/2023 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde KKK tanısı ile takibi yapılan, tanı anında metastatik olan 119 hasta dahil edilerek, hastaların ilk tedavi öncesi verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Literatür incelendiğinde kolorektal kanserli hastalarda PNI'nın prognostik etkisine ilişkin çalışmaların tamamının perioperatif risk değerlendirme amaçladığı ve neredeyse tamamında PNI'nın prognostik değerinin olduğu görülmüş olup bu çalışma ile PNI hakkındaki bilgilerin genişletilerek; klinik özellikleri ve tedavi yöntemleri konusunda literatüre katkı vermesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji ve İnsidans

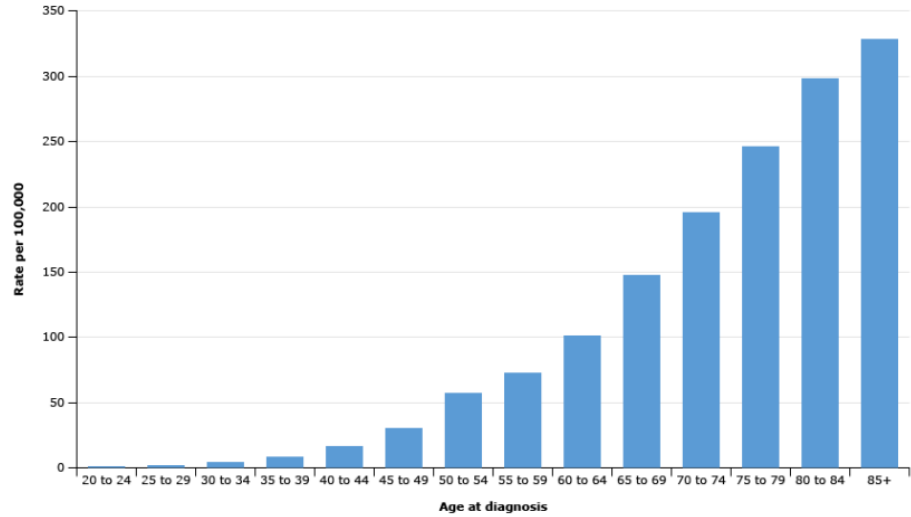
Kolorektal kanser toplumda sık görülen ölümcül bir hastalık olup Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın ve erkeklerde kanser nedenli ölümler arasında üçüncü sırada yer almaktadır. 2023 yılında ABD'de 106.970'i kolon ve 46.050'si rektal kanser olmak üzere tahmini 153.020 yeni KRK vakası beklenmektedir. Teşhislerin çoğu 65 yaş ve üstü kişilerde ortaya çıksa da, 19.550 vaka (% 13) 50 yaş altı bireylerde ve üçte bir vakanın da 50-64 yaş arası bireylerde olacağı tahmin edilmektedir (1,2). Yaşlı nüfus dünya çapında, özellikle gelişmiş ülkelerde artmaktadır. Tüm kanserlerin %50'si bu grupta görülür ve vakaların %70'inde ölüme yol açar (3). KRK'ler tüm kanser vakalarının %9'undan fazlasını oluşturur (4). KRK'lerin küresel yükünün 2030 yılına kadar %60 artarak yılda 2,2 milyondan fazla yeni vaka ve 1,1 milyon ölüme ulaşması tahmin edilmektedir (5).

2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KRK oluşumu, yaş ve kalıtsal faktörler gibi değiştirilemeyen risk faktörlerinin yanı sıra çevre ve yaşam tarzıyla ilgili değiştirilebilir risk faktörleriyle de ilişkilidir (5).

2.2.1 Yaş

Yaş, sporadik KRK için önemli bir risk faktörüdür. Dünya sağlık örgütü tarafından 65 yaş ve üzeri grup geriyatrik hasta olarak tanımlanır (6). KRK, 40 yaşından önce nadir görülür. KRK insidansı 40 ve 50 yaşlar arasında önemli ölçüde artar. Bundan sonraki yaşlarda her 10 yılda bir risk giderek artar (Şekil 1) (7). 50 yaş ve üzerinde bu artış 15 kata kadar ulaşmaktadır (8). ABD'de 55 yaşın altındaki bireylerde 1995-2010 yılları arasında kolorektal kanser oranının %11 den %20 ye yükseldiği görülmüştür (1).



Şekil 1. ABD'de 1 Yıllık Yaş Artışlarında 100.000 Nüfus Başına KRK İnsidans Oranları (7)

2.2.2 Aile Öyküsü

KRK için bilinen en güçlü risk faktörü, aile öyküsüdür. Birinci derece akrabalarında KRK öyküsü olan hastalar, aile öyküsü olmayanlara göre iki ila dört kat daha fazla risk taşır (9).

2.2.3 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıklarının (İBH), kolorektal kanserlere yol açan önemli risk faktörlerinden biri olduğu kabul edilmektedir. İBH, ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı olmak üzere 2 alt gruba ayrılır ve gastrointestinal sistemde inflamasyon, aktivasyon ve remisyonla seyreden bir hastalık türüdür. İnflamasyonun yerine, şiddetine ve hastalığın süresine bağlı olarak KRK açısından yüksek risk altındadır (10). ÜK'li hastalarda yıllar içerisinde KRK riski artış göstermektedir. Teşhisten 20 yıl sonra KRK riski %5-10 artmış iken; 30 yıl sonra bu riskin %10-20 arasında olduğu görülmüştür. Kolonik tutulum olmayan, Crohn hastalarında ise artan bir KRK riski yoktur. Kolonik tutulum olan Crohn hastalarında ise ülseratif kolite benzer bir risk artışı söz konusudur (11).

2.2.4 Diabetes Mellitus ve Obezite

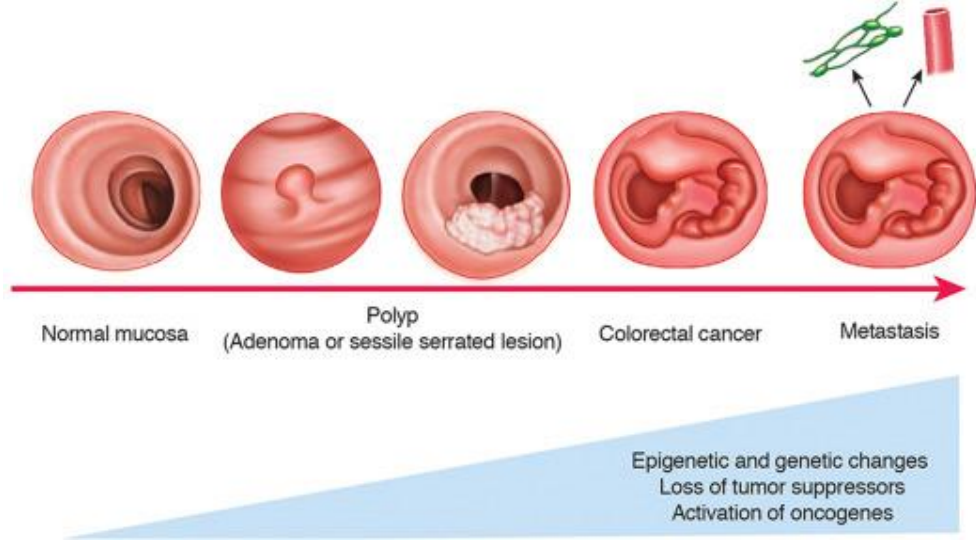
Obezite ve Diabetes Mellitus prevalansı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Önümüzdeki yıllarda kademeli olarak daha da artması beklenmektedir (12). Obezite ve diyabet, yağ dokusunun metabolik profilini değiştirir ve çok sayıda hormonun, adipokinlerin, inflamatuvar sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, enzimlerin ve serbest yağ asitlerinin salgılanmasının artmasına yol açar (13). Bu yağ dokusuna özgü salgılanan faktörler, hücrelerin metabolik yeniden programlanmasını yönlendirerek çeşitli kanser türlerinin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunur (14).

2.2.5 Yaşam ve Beslenme Tarzı

KRK'lerin önemli bir kısmını da yaşam ve beslenme tarzı oluşturmaktadır. Aşırı alkol tüketen, hareketsiz kalan ve sağlıksız beslenen bireylerin artmış KRK riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (15). Danimarka da yapılan bir kohort çalışmasında sağlıklı yaşam tarzına (ör; fiziksel aktivite, sigara içme durumu, alkol tüketimi, sağlıklı beslenme) sahip bireylerde KRK riskinde önemli bir düşüş olduğu görülmüştür (16).

2.3 Patogenezi

Kolorektal kanserler, kolon ve rektum mukozasından gelişen, büyük çoğunluğu adenokarsinomlar olarak sınıflandırılan, invaziv ve malign neoplazmlardır. Çoğu KRK, bir kısmı invaziv KRK'lere ilerleyen kolorektal poliplere yol açan normal mukozadan gelişir. Poliplerden kolorektal kansere geçiş aşaması; tümör baskılayıcı genlerde hasar olması, onkogenlerin aktivasyonu ve kromozal instabilite ile sonuçlanan bir dizi genetik olay nedeniyle oluşmaktadır (şekil 2) (17).



Şekil 2. Kolorektal kanserin patogenezi ve doğal seyri (17)

Çoğu KRK, normal bir mukozadan, polip ve kanser aşamasına kadar ilerler ve bu da metastatik hastalıkla sonuçlanabilir. Endoskopik olarak polipler ve kanserler saptanabilir. Bu da erken KRK tespiti ve hatta önlenmesi için fırsat sunar (17).

2.4 Tarama Yöntemleri

Etkili kanser taramaları, kanserleri daha erken ve tedavi edilebilir bir aşamada saptar. Bu erken tanı sayesinde, hastalık gelişimini engeller (18,19). Tarama testlerinin KRK'lerde mortaliteyi ve insidansı azalttığı görülmüştür (20,21). Yaşla birlikte polip görülme sıklığı artmaktadır. 50 yaş üzerindeki her üç kişiden birinde polip görüldüğü tahmin edilmektedir (22,23).

Polipler neoplastik ve neoplastik olmayan polipler olmak üzere ikiye ayrılır. Adenomatöz ve serrated polipler neoplastik polipler arasında yer almaktadır. KRK'lerin çoğunluğu adenomatöz poliplerden köken almaktadır. Adenomatöz polipler; histolojik olarak tübüler, villöz ve tübülovillöz olmak üzere üç gruba ayrılır. Poliplerdeki villöz yapı ve displazinin olması, polip büyüklüğünün artması poliplerin malignite potansiyeli artmaktadır. Ortalama 10 yıl içerisinde; saptanmış olan adenomlardan karsinom geliştiği saptanmıştır (24–26).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre; KRK tarama planlaması için öncelikle hastanın risk durumu belirlenmelidir. Risk durumu belirlendikten sonra rehberlerin çoğu ortalama riske sahip bireylerin 50 yaşından itibaren taranmasını önermektedir.

Ortalama risk grubundaki hastalar; 50 yaş üstünde olan ve aile öyküsü, adenomatöz polip veya sesil serrated polip (SSP) öyküsü, KRK öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olmayan hastalardır. Bu grupta taramaya 50 yaştan sonra başlanmalıdır. On yılda bir kolonoskopi, yıllık gaitada gizli kan testi (GGK) ile beraber ya da tek başına 5 yılda bir sigmoidoskopi tarama yöntemi olarak seçilebilir.

Artmış riskli gruptaki hastalar: özgeçmişinde adenom, KRK, inflamatuvar barsak hastalığı ve aile öyküsü olan hastalardır.

Polip öyküsü olanlarda; düşük riskli polipi olanlar (2 veya daha az tübüler adenom ya da <1 cm SSP) 5-10 yıl içerisinde tekrar kolonoskopi ile değerlendirilmeli, normal saptanırsa 10 yılda bir kolonoskopik takibe devam edilmelidir. Yüksek dereceli adenom veya ≥ 1 cm SSP, villöz veya tübülovillöz polip, çoklu (3-10) adenomatöz polip ve/veya SSP olan hastalarda ilk kolonoskopiden sonraki ilk 3 yıl içinde kolonoskopi tekrarlanmalı kolonoskopik bulgulara göre 5 yıllık aralıklarla kolonoskopik taramaları yapılmalıdır (27).

Önceden KRK tanısı olan kişiler KRK rezeksiyonu sonrası ilk 4-5 yıl için yüksek risklidirler (28). Cerrahiyi takip eden 1 yıl içinde kolonoskopi tekrarlanmalı; değerlendirme normal ise 3 yıl sonra; daha sonra 5 yılda bir kolonoskopi ile değerlendirilmelidir.

İBH olanlarda klinik tanıdan 8-10 yıl sonra her 1-2 yılda bir kolonoskopi tekrarlanmalıdır.

Aile öyküsü olanlarda;

-Altmış yaş öncesi birinci derece akraba ya da herhangi bir yaşta 2 tane birinci derece akrabada KRK var ise; en erken tanı alan kişiden tanı yaşının 10 yaş daha öncesinden başlayarak her 5 yılda bir kolonoskopi tekrarlanmalıdır.

-Altmış yaşından daha sonra KKK tanısı almış birinci derece akraba varsa taramaya 50 yaşında başlanmalı ve kolonoskopi her 5-10 yılda bir yapılmalıdır.

-İkinci derece akraba 50 yaşından önce KKK tanı aldıysa kolonoskopi ile taramaya 50 yaşında başlanmalı ve kolonoskopi her 5-10 yılda bir yapılmalıdır.

-Birinci derece akrabada yüksek dereceli adenom var ise akrabada adenom saptanan yaşta ya da 50 yaşında taramaya başlanmalı ve kolonoskopi her 5-10 yılda bir yapılmalıdır.

Yüksek riskli grup hastalar: ailesinde Lynch sendromu ve kendisinde veya ailesinde familyal adenomatozis polipozis (FAP) öyküsü olan kişilerdir. Lynch sendromu öyküsü olanlarda kolonoskopik taramaya 25 yaşında veya ailede görülen en erken KKK yaşından 5 yaş daha erken başlanması ve 2 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. FAP tanılı hastalarda taramaya 10-12 yaşında başlanmalı ve kolonoskopi her yıl tekrarlanmalıdır (29,30).

Birçok kılavuz hastanın yaşam beklentisi 10 yılın altında ise taramanın sonlanmasını önermektedir. The U.S. Preventive Services Task Force kılavuzu 85 yaşından sonra tarama yapılmamasını; 76-85 yaş grubunda ise hastanın genel sağlık durumu, yaşam beklentisi ve daha önceki kolonoskopi sonucuna göre değerlendirilmesini önermektedir (31).

Türkiye’de aile hekimleri ve Kanseri Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından yürütülen 50 yaşında başlayıp 70 yaşında biten ve her 2 yılda bir gaitada gizli kan testi, 5 yılda bir sigmoidoskopi ve 10 yılda bir kolonoskopinin önerildiği bir tarama programı uygulanmaktadır. Yine özellikli olan grupların taramaları İBH, ailede KKK öyküsü ve herediter sendromlar gibi bu tarama programı dışında özel olarak uygulanan tarama programları ile takip edilmektedirler (32). Tarama yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları Tablo 1’de özetlenmiştir (17).

Tablo 1. KRK Tarama Testi (17)

	Test	Avantaj	Dezavantaj
İnvaziv Olmayan	Guaiac Bazlı Gaitada Gizli Kan (GGK)	Kolon için doğrudan risk yok Bağırsak hazırlığı yok Evde örnekleme yapılabilir. Ucuz	Birçok kanser ve polibi kaçırabilir Test öncesi diyet ve ilaç kullanımı düzenlemesi gerekli Her yıl tekrarlanmalı Yanlış pozitif sonuç verebilir Anormal çıkarsa kolonoskopi gerekmektedir
	Fekal İmmünokimyasal Test (FIT)	Kolon için doğrudan risk yok Bağırsak hazırlığı yok Evde örnekleme yapılabilir. Test öncesi diyet değişikliği gerekmez Ucuz	Birçok kanser ve polibi kaçırabilir Her yıl tekrarlanmalı Yanlış pozitif sonuç verebilir Anormal çıkarsa kolonoskopi gerekmektedir
	Çok Hedefli Gaita DNA Testi (FIT-DNA)	Kolon için doğrudan risk yok Bağırsak hazırlığı yok Evde örnekleme yapılabilir.	Birçok kanser ve polibi kaçırabilir 3 yılda bir yıl tekrarlanmalı Yanlış pozitif sonuç verebilir Anormal çıkarsa kolonoskopi Gerektilmektedir
	Bilgisayarlı Tomografi Kolonografi	Hızlı ve güvenli Kolonun tamamını görüntüler 5 yılda bir yapılır Sedasyona gerek olmaz	Küçük polipleri kaçırabilir Bağırsak hazırlığı gereklidir Yanlış pozitif çıkabilir Polipler saptansa bile çıkarılamaz Anormal saptanırsa kolonoskopi gerekir
İnvaziv Olan	Kolonoskopi	Kolonun tamamını görüntüler 10 yılda bir yapılır Poliplerden biyopsi alınabilir ya da çıkarılabilir Başka barsak hastalıklarının tanısında da faydalıdır	Küçük polipleri kaçırabilir. Tam bağırsak hazırlığı gerektirir Kanama, perforasyon ve enfeksiyon riski taşır Sedasyon gereklidir
	Sigmoidoskopi	Hızlı ve güvenli Tam bağırsak hazırlığı gerektirmez Sedasyon nadiren gerektirir 5 yılda bir yapılır	Küçük polipleri kaçırabilir Anormal ise kolonoskopi gerekir Kolonun üçte birini görüntüleyebilir
	Kapsül Kolonoskopi	Hızlı ve güvenli Sedasyon gerektirmez 5 yılda bir yapılır	Küçük polipleri kaçırabilir Tam bağırsak hazırlığı gerektirir Anormal saptanırsa kolonsokopi gerekir Tamamlayıcı test olarak kullanılır

2.5 Tanı

2.5.1. Semptom ve Klinik Bulgular

Kolorektal kanserler, şüpheli semptom ve bulguları olan hastalarda, tarama sırasında ya da intestinal obstrüksiyon veya gastrointestinal kanama gibi acil durumlar ile ortaya çıkabilir. KRK ile ilişkili tipik semptomlar ve bulgular arasında hematokezya, melena, karın ağrısı, açıklanamayan kilo kaybı ve barsak alışkanlıklarında değişiklikler görülebilir. Daha nadir nedenler olarak da obstrüksiyon bulguları ile gelebilir. 2011 ile 2014 yılları arasında kolonoskopi yapılarak KRK teşhisi konulan 388 hastadan %37'si rektal kanama, %34'ü karın ağrısı, %23'ü demir eksikliği anemisi, %1,3'ü ise barsak alışkanlıklarının değişmesi nedeniyle başvurmuştur (33). Hastaların kliniği, tümörün yeri, evresi, yayılımı ile birlikte oldukça değişkenlik göstermektedir. Erken dönemde yakalanan kanserlerin çoğu tarama programları sayesinde olmaktadır.

Sağ kolon tümörleri daha çok ülsero-vejetan yapıda olması nedeniyle genellikle gizli kan kaybına bağlı demir eksikliği ile başvurmaktadır. Sol kolon tümörlerinde ise dışkı alışkanlığında değişkenlik, kabızlık ve obstrüksiyon daha sık görülmektedir. Rektal kanserlerde ise daha çok hematokezya, tenesmus ve dışkı kalibresinde azalma görülmektedir.

Karın ağrısı sık görülmekte olup periton metastazına ya da tümörün yaptığı obstrüksiyona bağlı olarak gelişebilir.

2.5.2 Laboratuvar Bulguları

KRK'de rutinde kullanılan tanısal bir laboratuvar tetkiki olmamakla birlikte; demir eksikliği kolorektal kanserde sıklıkla görülmektedir. Karaciğer metastazında kolestatik parametrelerde yükseklik görülebilmektedir.

KRK ile en çok ilişkilendirilen iki tümör belirteci CEA (karsinoembriyonik antijen) ve CA 19-9 (kanseri antijeni 19-9) dur. CEA'nın pozitiflik oranı %40-60 ve CA19-9'un pozitiflik oranı %30- 50'dir (34). İki belirtecin eşzamanlı kullanımı, terapötik etkinin değerlendirilmesinde ve ilerlemiş kolorektal kanserin nüksünün izlenmesinde yararlıdır. Serum CEA düzeyinin >5ng/mL olması KRK için kötü

prognostik faktördür (35). Preoperatif dönemde CEA düzeyi yüksek olup postoperatif dönemde normal aralığa gerilemiyorsa hastalığın persiste edebileceği düşünülüp ileri inceleme yapılmalıdır. Preoperatif CEA ve CA 19-9 yüksekliği lenf nodu invazyonunu düşündürmelidir (36).

PNI skoru $[(10 \times \text{Albümin g/dL}) + (0.005 \times \text{LYM } 10^3 /\mu\text{L})]$ formülleri kullanılarak hesaplanan bir parametredir. Literatürde PNI'nin, hepatoselüler kanserli hastalarda prognozu tahmin ettiği, akciğer kanserli hastalarda prognostik bir faktör olduğu, meme kanserli hastalarda yararlı bir prognostik gösterge olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (37–39).

2.5.3 Görüntüleme Yöntemleri

Hastalarda klinik olarak KRK düşünülmekteyse kolonoskopi ya da bilgisayarlı tomografi-kolonoskopi planlanabilir. Ancak hastanın ön tanısının kesinlik kazanması ve doku tanısı alabilmesi için patolojik örnek gerekliliği sebebi ile mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır.

KRK tanısı almış olan hastalar cerrahi yapılmadan önce klinik evreleme amacıyla değerlendirilmelidir. Toraks, üst abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmelidir. BT uzak metastazı saptamada nodal tutulumu saptamadan daha sensitiftir. Kontrastsız toraks BT ve abdominopelvik manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) hastalarda görüntüleme için kontrast madde kullanılamayacak ise tercih edilir (40,41). Pozitron emisyon tomografisi (PET) preoperatif dönemde BT'den daha fazla avantaj sağlamamaktadır. Metastazektomi planlanan ve CEA seviyesi arttığı halde diğer yöntemlerle nüksün saptanmadığı hastalarda PET-BT kullanılmaktadır (42).

Rektal tümörlerde diğer yerleşimli tümörlerden farklı olarak cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi gerekliliği ve cerrahi seçeneğini (lokal eksizyon veya radikal rezeksiyon) belirlemek için hastalar dijital rektal muayene, kolonoskopi, transrektal endoskopik ultrason ve pelvik MRG ile değerlendirilmelidir.

Tanı patoloji ile kesinlik kazanmakta olup diğer görüntüleme yöntemleri hastalığın hangi evrede olduğu belirlemek ve takiplerinde tedavi yanıtını

değerlendirmek için kullanılmaktadır.

2.6 Evreleme

2.6.1 Evreleme

KRK tanısı konulduktan sonra tedavi planı ve sağkalımı tahmin etme açısından kanser evrelemesi oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Daha önceleri Dukes ve Modifiye Aster Coller sınıflamaları kullanılmış olsa da günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi tercih edilmektedir. TNM evrelemesinde “T” boyuta bakılmaksızın tümörün penetrasyon derinliğini, “N” bölgesel lenf nodu tutulumunu, “M” ise metastaz olup olmadığını gösterir (Tablo 2, Tablo 3) (43).

Tablo 2. TNM Evrelemesi (AJCC 8) (43)

Primer Tümör: T Evresi		
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör bulgusu yok	
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina propria invazyonu	
T1	Tümör submukozaya invaze	
T2	Tümör muskularis propria invaze	
T3	Tümör muskularis propria boyunca perikolorektal dokulara invaze	
T4	T4a	Tümör visceral periton yüzeyine nüfuz etmiştir
	T4b	Tümör direkt olarak diğer organ ve yapılara invaze ya da yapışık
Bölgesel Lenf Nodları : N Evresi		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	N1a	1 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N1b	2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokuda tümör depozit(ler)I
N2	N2a	4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak Metastaz: M Evresi		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	M1a	Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır (örneğin; karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan nod)
	M1b	Periton metastazı olmadan birden fazla organ/bölge metastaz
	M1c	Peritoneal yüzeyde metastaz

Tablo 3. TNM Evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik Gruplar) (AJCC8) (43)

Evre		T	N	M
0		T1s	N0	M0
I		T1-T2	N0	M0
II	A	T3	N0	M0
	B	T4a	N0	M0
	C	T4b	N0	M0
III	A	T1-T2	N1	M0
		T1	N2a	M0
	B	T3-T4a	N1	M0
		T2-3	N2a	M0
		T1-2	N2b	M0
	C	T4a	Na	M0
		T3-T4a	Nb	M0
		T4b	N1-N2	M0
IV	A	Herhangi T	Herhangi N	M1a
	B	Herhangi T	Herhangi N	M1b
	C	Herhangi T	Herhangi N	M1c

2.6.2 Derece

Derece (Grade): Tümör hücrelerinde gözlenen anaplazinin derecesine, diferansiasyona göre yapılan derecelendirmede puanlama 0-4 arasında değişir.

G1: kanser hücreleri normal kolorektal dokuya benziyor.

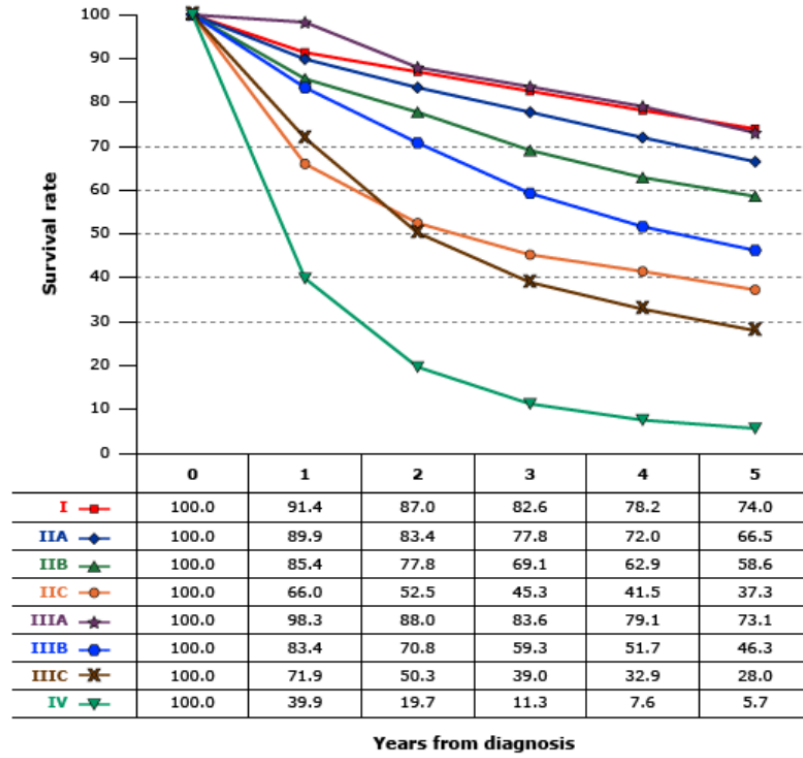
G4: Kanser normal doku morfolojisinden uzaklaşmış, anormal görünümde G2 ve G3 ise G1 ile G4 arasında görünüm olarak değerlendirilmektedir.

Evre ve derece arttıkça prognoz kötüleşmektedir.

2.7 Kolorektal Kanserde Prognostik Faktörler

2.7.1 Patolojik Evre

KRK rezeksiyonu sonrası prognozun en önemli göstergesi başvuru anındaki patolojik evredir (44). Başvuru anındaki patolojik evrenin dışında KRK için en önemli prognostik faktörler; lenfovasküler ve perinöral invazyon, histolojik tip, histolojik farklılaşma derecesi, tümör lokalizasyonu, preoperatif serum CEA seviyesi, mikrosatellit instabilite (MSI) ve RAS, BRAF mutasyonlarıdır (45).



Şekil 3. KRK’de Tanı Anındaki Patolojik Evreye Göre 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları (44)

Grafikte, tanı anındaki patolojik evreye göre beş yıllık sağ kalım eğrileri gösterilmektedir (Şekil3) (44).

2.7.2 Lenfovasküler İnvazyon

KRK’lerde damarlara, post kapiller lenfatiklere veya venüllere tümör invazyonu önemli bir prognostik faktördür (46). Hem venöz invazyon hem de lenfatik invazyon, bağımsız kötü prognostik faktörlerdir (47,48). Prognostik önemi göz önüne alındığında lenfovasküler invazyon (LVI); American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve European Society for Medical Oncology (ESMO) tarafından "yüksek riskli" evre II kolon kanseri tanımına dahil edilen klinikopatolojik faktörlerden biridir. Bu faktörler, bu hasta grubunda, adjuvan kemoterapi kararını etkileyen faktörlerdir (49,50).

2.7.3 Perinöral İnvazyon

KRK'de kötü prognozla ilişkili bir diğer faktör perinöral invazyondur. Prognostik önemi göz önüne alındığında ASCO, NCCN ve ESMO tarafından "yüksek riskli" evre II kolon kanseri tanımına dahil edilen ve bu durumda adjuvan kemoterapi kararını etkileyebilecek klinikopatolojik faktörlerden bir diğeridir (49,50).

2.7.4 Histolojik Tip, Farklılaşma Derecesi

Kolon ve rektum tümörlerinin büyük çoğunluğu karsinomlardır. Diğer histolojik tipler nispeten daha nadirdir. Karsinomların ise, yüzde 90'ından fazlası adenokarsinomlardır (51). KRK'lerin %11-17'sini oluşturan müsinöz karsinomlar; neoadjuvan ve adjuvan kemoterapiye zayıf yanıt ile ilişkilidir (52,53). Histolojik derece, tümör farklılaşmasının derecesini yansıtır (54,55).

2.7.5 Anatomik Lokalizasyon

Primer tümör yerleşimi, KRK'lerde önemli prognostik faktörlerden biridir (56). Sol kolon yerleşimli tümörler, sağ kolon yerleşimli tümörlere göre daha sık gözlenmektedir. Ancak son yıllarda, insidans noktasında kademeli olarak sağ taraf kolon kanserlerine doğru bir kayma söz konusudur (57,58). KRK'lerin anatomik dağılımındaki bu değişiklik, muhtemelen artan erken teşhis, tedavi imkanları ve kolonoskopiyle artan taramalarla distal kolondan adenomatöz poliplerin çıkarılmasının bir sonucu olabilir. Artan kolonoskopik tarama sıklığı, sağ kolon kanserlerinden çok sol kolon kanserlerini daha fazla etkilemektedir, çünkü gerek biyolojik nedenlerden gerekse teknik nedenlerden dolayı kolonoskopi sol taraf tümörlerini saptamada sağ taraf tümörlerine göre daha başarılıdır (59,60). Ayrıca yapılan çalışmalara göre; evreden bağımsız olarak sol kolon kanserlerinde mortalite, sağ kolon kanserlerinden genel olarak daha düşüktür. Bu durumun altında yatan neden ise moleküler farklılıklar olabilir (61).

2.7.6 Moleküler Faktörler

KRK'lerde, çok sayıda moleküler belirtecin prognostik değeri üzerinde birçok çalışma yürütülmüş ve bu çalışmalardan elde edilen veriler ışığında bazı moleküler biyobelirteçler, klinik karar verme süreçlerine dahil edilmiştir. Bu belirteçler içerisinde

rutin olarak kullanılan faktör, mikrosatellit instabiliteye (MSI) yol açan yanlış eşleşme onarımı (mismatch repair=MMR) eksikliğidir. Prediktif kapasitesi nedeniyle kullanılan bir başka belirteç; Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörünü (EGFR) hedefleyen ajanlar için etkinlik eksikliğini öngören RAS mutasyonlarıdır (62). Kodon 12 veya 13'ü içeren KRAS mutasyonları, KRK'lerin %12-75'inde tanımlanabilir. Çoğu çalışmada bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (63–65). KRAS'a kıyasla literatürde hakkında daha az bilgi mevcut olmasına karşın, NRAS mutasyonları da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (66). Yine, prognostik ve prediktif bir faktör olarak potansiyel kullanıma sahip üçüncü bir belirteç de BRAF mutasyonlarıdır (62). Çoğu kodon 600'de (V600E) meydana gelen BRAF aktive edici mutasyonlar, sporadik KRK'lerin yüzde 10'undan daha azında meydana gelir. MSI-H (MSI yüksek derece) olmayan tümörler için güçlü bir negatif prognostik belirteçtir (67–69). HER2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2) amplifikasyonu metastatik KRK'nin %1-4'ünde meydana gelen kolorektal kanserde bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır (70). Bunların dışında; KRK'de APAF1, Bcl2, VEGF, TP53, RB1, APC gibi birçok klinik olarak hedeflenebilir moleküler belirtecin prognostik değeri üzerine çalışmalar yürütülmektedir (71,72).

2.8 Tedavi

2.8.1 Cerrahi Tedavi

Metastatik olmayan kolorektal kanserler için cerrahi rezeksiyon tek tedavi edici yöntemdir. Cerrahi rezeksiyon, tümörün kanlanması sağlayan damarsal yapıların, lenfatik drenajını yapan lenf nodlarının çıkarılması ve tümör içermeyen cerrahi sınırlara ulaşılması için yapılmaktadır (73). Tümöral yapı çıkarılabilir bir dokuya invazyon yapıyor ise bu dokuların da çıkarılması ana cerrahi yaklaşımı oluşturmaktadır.

Kolon kanserlerinin %5'inde primer tümöre eşlik eden senkron tümöral yapı varlığını taramak amacıyla cerrahi öncesi mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır. Eğer kolonoskopi cerrahi öncesi mümkün değilse cerrahi sırasında ya da sonrasında mutlaka kolonun kalan kısımları kolonoskopi yapılarak senkron tümör varlığı açısından araştırılmalıdır.

Tanı anında karaciğer veya akciğer metastazı gibi rezeksiyon yapılabilecek organ metastazı olan hastalarda, hastanın klinik durumu da uygun ise cerrahide metastazektomi de düşünülmelidir (74).

Rezeksiyon yapılamayacak metastatik hastalığı olanlarda tümörün obstrüksiyon, perforasyon gibi komplikasyonları olmadıkça cerrahi önerilmemektedir. İzole karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda karaciğere yönelik cerrahi dışı yöntemler de kullanılabilir. Bu yöntemler; termal ablasyon, hepatik arter içi kemoterapi, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon ve stereotaktik radyoterapi ve radyofrekans ablasyondur.

2.8.2 Medikal Tedavi

KRK'lerin yaklaşık %20'si metastatik evrede teşhis edilirken, genel olarak KRK teşhisi konulan hastaların %50-60'ında metastaz gelişmektedir. Metastaz gelişen bu hastaların %80-90'ı unrezektabl metastatik karaciğer hastalığına sahiptir (75,76). KRK'den ölen hastaların yarısından fazlasında otopside karaciğer metastazı olduğu ve bu hastaların çoğunda ölüm nedeninin metastatik karaciğer hastalığı olduğu tahmin edilmektedir (77). Unrezektabl hastaların çoğunda amaç, sistemik tedavilerle genel sağ kalımı ve yaşam kalitesini mümkün olduğunca artırmaktır. Ancak bu hastaların bazıları (özellikle de metastazı karaciğere sınırlı olanlar) sistemik tedaviler sonrası rezektabl duruma gelebilmekte ve bu kişilerde küratif cerrahi uygulanabilmektedir. Küratif cerrahi uygulanan hastalarda daha sonrasında ise nüks riskini azaltmak için adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Bu hastalarda; FOLFOX [Okzaliptin, 5-Fluourasil (5-FU), Lökovorin], CAPEOX (Kapesitabin, Okzaliptin), Kapesitabin, 5-FU/Lökovorin adjuvan tedavi olarak önerilen kemoterapi protokolleridir. Daha sonraki takiplerinde nüks gelişen ya da rezektabl olmayan ileri evre metastatik hastalarda ise; ilk sıra tedavi olarak FOLFOX, CAPEOX, FOLFOXİRİ (Okzaliptin, 5-FU, Lökovorin, İrinotekan), Kapesitabin, 5-FU/Lökovorin protokolleri tek başına veya hastalığın moleküler özelliklerine göre bevasizumab, setuksimab, panitumumab gibi hedefe yönelik ajanlarla birlikte kullanılmaktadır (78). Uygun hasta gruplarında, KRK'de metastazlara yönelik gerek sağ kalımı uzatma gerekse palyatif amaçla lokal tedaviler de uygulanabilmektedir. Uygun hastalarda, özellikle karaciğer metastazektomilerinin genel sağ kalım oranlarına belirgin katkı sağlayabildiği

gösterilmiştir (79–81). Bu hastalarda metastazektomi dışında başarıyla uygulanabilen diğer lokal tedaviler; tümör ablasyonu (radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, kriyoablasyon, elektrokoagülasyon), radyoterapi, radyoembolizasyon, TAKE (Transarteriyel kemoembolizasyon), HAIC (Hepatik Arter İnfüzyon Kemoterapisi)'dir (78).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçimi

Çalışmamıza 01/01/2018 ile 01/01/2023 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji kliniğinde kolorektal kanser tanısıyla değerlendirilen, doku biyopsisi ile patolojik tanısı kolorektal kanser olan ve tanı anında metastatik saptanan, ilk tedavi tarihinden önce ve progresyon anında hemogram ve biyokimyasal parametreleri çalışılmış olan 65 yaş ve üzeri grubunda, takip ve tedavi süreci Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji kliniğinde gerçekleştirilmiş olan hastalar dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri olarak <65 yaş grubu hastalar, ikincil bir solid yada hematolojik malignite varlığı, hastanın tedavi öncesinde herhangi bir akut yada kronik inflamatuvar hastalığı veya enfeksiyonu olması, kronik karaciğer hastalığı veya son dönem böbrek hastalığı olması ve hastane kayıt sisteminde olguların laboratuvar verilerine ulaşılabilmesi şeklinde belirlenmiştir.

3.2 Etik Kurul Onayı

Tez çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.02.2023 tarihli 24237859-136 dosya numaralı kararı ile etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif kohort tipi bir çalışmadır.

3.4 Verilerin Toplanması

Hastaların demografik verileri, doğum tarihi ile mevcut komorbiditeleri belirlendi. Hastaların tanı tarihleri patolojik olarak tanının kesinleştiği tarih olarak kaydedildi. İlk tedavi başlangıç tarihi kemoterapi alınan tarih olarak kaydedildi. Tedavi altında laboratuvar ve radyolojik tetkik raporları ile ilk progresyon tarihleri belirlenerek kaydedildi ve progresyonsuz sağ kalım verileri hesaplandı. Hastaların son ziyaret tarihi ve exitus tarihi kaydedilerek genel sağ kalım verileri hesaplandı. Tedavi öncesi total lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı (NEU), platelet sayısı (PLT), lenfosit sayısı (LYM), albümin düzeyi verileri hastane bilgi yönetim sistemindeki kayıtlardan elde edildi. Biyokimyasal parametrelerle literatüre uygun olarak hesaplanan Sistemik

İmmün İnflamasyon İndeksi (SII), PNI, PLT/LYM oranı (PLO), NEU/LYM oranı (NLO) düzeyleri veri olarak kullanıldı.

SII için $[PLT \cdot 10^3 / \mu L \times (NEU \cdot 10^3 / \mu L / LYM \cdot 10^3 / \mu L)]$, PNI için $[(10 \times \text{Albümün g/dL}) + (0.005 \times LYM \cdot 10^3 / \mu L)]$ formülleri kullanıldı.

3.5 İstatistiksel Analiz

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 23 ®IBM programı kullanılarak metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda; tedavi başlangıcı öncesi çalışılan hematolojik ve biyokimyasal parametreler ve bu parametrelerle hesaplanan indekslerin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi kullanılarak optimal cut-off değeri bulundu, gruplar arasında istatistiksel fark saptanan parametrelere Univariate ve Multivariate COX Regression analizi uygulandı. PNI gruplarına göre sağ kalım sürelerinin karşılaştırılmasında Log Rank (Mantel-Cox) testi kullanıldı. Cinsiyete göre yaşın karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık, $p < 0.050$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirilen 119 metastatik kolorektal kanserli geriatric hastanın %42'si (n=50) kadın, %58'i (n=69) erkekti (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

		n	%
Cinsiyet (n=119)	Kadın	50	42
	Erkek	69	58
	Toplam	119	100

Erkeklerin yaş ortancası 74 iken kadınların yaş ortancası 75 olarak elde edildi. Ayrıca hastaların genel yaş ortancası 75 olarak elde edildi. Cinsiyete göre hasta yaş ortancaları arasında bir fark olmadığı görüldü (p=0,128) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların yaşa göre dağılımı

	n	Ortalama±s. Sapma	Ortanca (minimum - maksimum)	p
Cinsiyet				
Erkek	69	75,38±6,16	74,00 (65,00 - 94,00)	0,128
Kadın	50	77,52±7,54	75,00 (66,00 - 105,00)	
Total	119	76,28±6,83	75,00 (65,00 - 105,00)	

*Mann-Whitney U testi

Hastaların %8,4'ünün (n=10) sigara, %0,8'inin (n=1) alkol kullanım öyküsü olduğu öğrenildi. Hastaların soy geçmişleri incelendiğinde %10,1'inde (n=12) kanser öyküsü olduğu öğrenildi. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) incelendiğinde %21'inin (n=25) 25 ten küçük, %36,1'inin (n=43) 25'e eşit veya büyük olduğu görüldü. 51 hastanın VKİ hakkında bilgisine ulaşılamadı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların öz ve soy geçmişleri

		Frekans (n=119)	Yüzde (%)
Kanser Öyküsü	Var	12	10,1
	Yok	107	89,9
Sigara	Var	10	8,4
	Yok	109	91,6
Alkol	Var	1	0,8
	Yok	118	99,2
VKİ	<25	25	21
	≥25	43	36,1
	Bilinmiyor	51	42,9

Tanı anındaki 55 hastada diabetes mellitus, koroner arter hastalığı veya hipertansiyon hastalıklarından biri veya birkaçı vardı. Bu hastaların 25'inde diabetes mellitus, 44'ünde hipertansiyon, 14'ünde koroner arter hastalığı mevcuttu (Tablo 7).

Tablo 7. Tanı anında eşlik eden ek hastalıklar

Eşlik Eden Ek Hastalıklar	Frekans (n=119)	Yüzde (%)
Diabetes Mellitus	25	21
Hipertansiyon	44	36,9
Koroner Arter Hastalığı	14	11,7
Ek Hastalık Olmayanlar	64	53,8

Hastaların tümör yerleşimleri incelendiğinde %84'ünün (n=100) kolon, %16'sının (n=19) rektum yerleşimli olduğu görüldü. Hastaların %63,8'i (n=76) kolonoskopi ile %36,1'i (n=43) cerrahi operasyon ile tanı aldı. Kolonoskopi ile alınan doku örneklerinde submukozal yapı izlenemediğinden lenfovasküler ve perinöral invazyon hakkında veri sahibi olunamadı. Hastaların patolojik alt tip durumu incelendiğinde %94,1'inin (n=112) adenokarsinom, %5,9'unun (n=7) müsinöz karsinom olduğu görüldü (Tablo 8). Opere olan 43 hastanın %37,2'sinde (n=16) lenfovasküler invazyon, %20,9'unda (n=9) perinöral invazyon izlendiği görüldü (Tablo 9).

Tablo 8. Hastaların tanı alma yöntemi, tümör lokalizasyonu ve patolojik alt tipi

Tümör lokalizasyonu	Frekans (n=119)	Yüzde (%)
Rektum	19	16
Kolon	100	84
Operasyon veya kolonoskopi		
Kolonoskopi	76	63,8
Operasyon	43	36,1
Patolojik alt tip		
Adenokarsinom	112	94,1
Müsinöz karsinom	7	5,9

Tablo 9. Perinöral ve Lenfovasküler invazyon oranları

Lenfovasküler İnvazyon	Frekans (n=43)	Yüzde (%)
İzlendi	16	37,2
İzlenmedi	27	62,8
Perinöral invazyon		
İzlendi	9	20,9
İzlenmedi	34	79,1

MSI durumları incelendiğinde %49,6'sının (n=59) düşük, %7,6'sının (n=9) yüksek olduğu belirlendi ve %42,8 (n=51) hastanın verisi hakkında patolojik veri olmadığı görüldü. KRAS mutasyonları incelendiğinde %35,3'ünde (n=42) pozitif, %31,1'inde (n=37) negatif olduğu görüldü. %33,6 (n=40) hastada KRAS mutasyonu hakkında bilgi olmadığı görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların MSI ve KRAS mutasyon durumu

	Frekans (n=119)	Yüzde (%)
MSI		
Düşük	59	49,6
Yüksek	9	7,6
Bilgi yok	51	42,8
KRAS		
Pozitif	42	35,3
Negatif	37	31,1
Bilgi yok	40	33,6

Tanı anında %85,7 (n=102) hastanın CEA değerinin, %79 (n=94) hastanın CA19-9 değerinin yüksek olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların tanı anındaki CEA ve CA 19-9 değerleri

CEA	Frekans (n=119)	Yüzde (%)
Normal	17	14,3
Yüksek	102	85,7
CA 19-9		
Normal	25	21
Yüksek	94	79

Hastaların KRK tanısı aldığı anda bir veya birden fazla organa metastaz yaptığı görüldü. Tanı anında %73,9 (n=88) ile en sık karaciğere metastaz olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların tanı anında organlara göre metastaz dağılımları

Metastaz	n=119	Yüzde (%)
Akciğer	36	30,3
Beyin	1	0,8
Dalak	2	1,7
Karaciğer	88	73,9
Kemik	5	4,2
Lenf Nodu	5	4,2
Mesane	1	0,8
Peritoneal Karsinomatosis	11	9,2
Sürrrenal Bez	3	2,5

Hastaların %18,48'inin performans skoru düşük olduğundan dolayı tedavi verilmediği görüldü. Hastaların %12,6 ile en sık kapesitabin kemoterapi protokolünün uygulandığı görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların 1.basamakta aldığı kemoterapi protokolleri

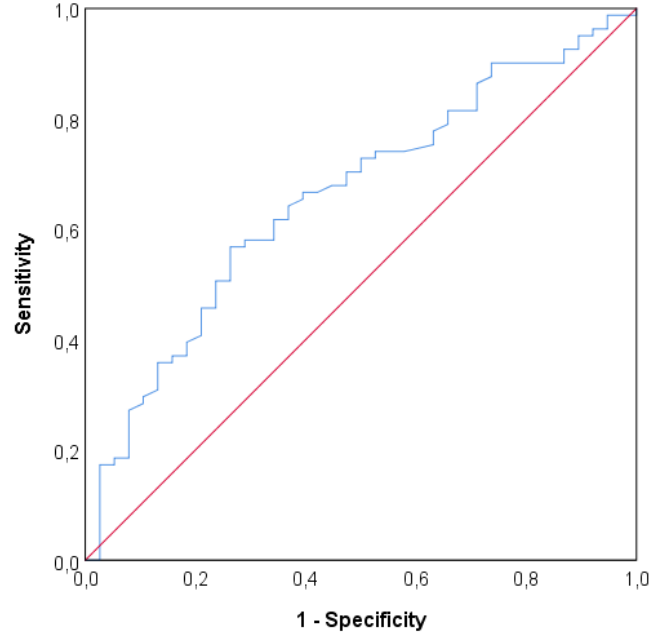
1. Basamak Kemoterapi	Frekans (n=119)	Yüzde (%)
Tedavi Almayan	22	18,48
Kapesitabin	15	12,60
Xelox	15	12,60
Folfox + Bevasizumab	12	10,08
Folfox	11	9,24
Folfiri	11	9,24
Folfiri + Bevasizumab	8	6,72
Xelox + Bevasizumab	6	5,04
Folfiri + Panitumumab	5	4,20
Xelox + Setuksimab	3	2,52
Folfox + Setuksimab	3	2,52
Kapesitabin + Bevasizumab	2	1,68
Xeliri + Bevasizumab	1	0,84
Folfox + Panitumumab	1	0,84
İrinotekan + Setuksimab	1	0,84
İrinotekan + Okzaliptin + Bevasizumab	1	0,84
İrinotekan + Bevasizumab	1	0,84
Fufa	1	0,84

Mortaliteyi ön görmede PNI parametresine ait ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,659 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005). Kesme değeri 45,6 olarak alındığında duyarlılık %56,79, özgüllük %73,68, PPV %82,14 ve NPV ise %44,44 olarak elde edilmiştir (Şekil 4) (Tablo 14).

Tablo 14. Mortaliteyi ön görmede PNI parametresine ait ROC analizi sonucu

	Kesme değeri	AUC (%95 CI)	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
PNI	≤45,6	0,659 (0,557 - 0,762)	0,005	56,79%	73,68%	82,14%	44,44%

PPV: Pozitif prediktif değeri, **NPV:** Negatif prediktif değeri



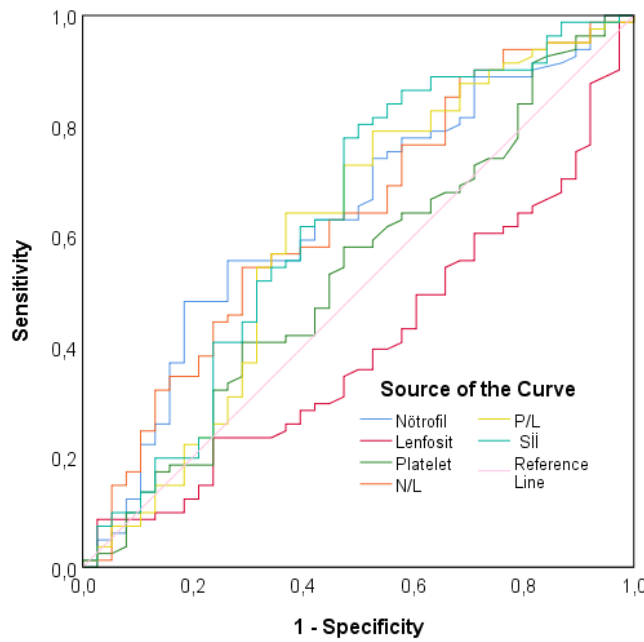
Şekil 4. Mortaliteyi ön görmeye PNI parametresine ait ROC eğrisi

Mortaliteyi ön görmeye nötrofil parametresine ait ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,634 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,018$). Kesme değeri 5,73 olarak alındığında duyarlılık %48,15, özgüllük %81,58, PPV %84,78 ve NPV ise %42,47 olarak elde edilmiştir. N/L parametresine ait ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,631 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,021$). Kesme değeri 3,37 olarak alındığında duyarlılık %54,32, özgüllük %71,05, PPV %80 ve NPV ise %42,19 olarak elde edilmiştir. SII parametresine ait ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,633 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,019$). Kesme değeri 638,24 olarak alındığında duyarlılık %77,78, özgüllük %52,63, PPV %77,78 ve NPV ise %52,63 olarak elde edilmiştir (Şekil 5) (Tablo 15).

Lenfosit, platelet, P/L parametresine ait anlamlı bir AUC değeri elde edilmediği için kesme değeri belirlenmemiştir ($p>0,050$).

Tablo 15. Mortaliteyi ön görmede tanı anındaki nötrofil, lenfosit, platelet, N/L, P/L ve SII parametresine ait ROC analizi sonucu

	Kesme değeri	AUC (%95 CI)	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Nötrofil	$\geq 5,73$	0,634 (0,527 - 0,742)	0,018	48,15	81,58	84,78	42,47
Lenfosit	---	0,401 (0,294 - 0,507)	0,081	---	---	---	---
Platelet	---	0,533 (0,42 - 0,646)	0,563	---	---	---	---
N/L Oranı	$\geq 3,37$	0,631 (0,523 - 0,739)	0,021	54,32	71,05%	80	42,19
P/L Oranı	---	0,61 (0,493 - 0,726)	0,054	---	---	---	---
SII	$\geq 638,24$	0,633 (0,519 - 0,748)	0,019	77,78	52,63%	77,78	52,63



Şekil 5. Mortaliteyi ön görmede tanı anındaki nötrofil, lenfosit, platelet, N/L, P/L ve SII parametresine ait ROC eğrisi

Genel sağkalım süresine etki eden risk faktörleri univariate ve multivariate model olarak Cox regresyon analizi ile incelendi. Univariate model sonucunda tanı anındaki nötrofil değerinin artması mortalite riskini 1,119 kat artırmaktadır ($p=0,001$). Tanı anındaki N/L oranının bir birim artması mortalite riskini 1,123 kat artırmaktadır ($p<0,001$). Tanı anındaki P/L oranının bir birim artması mortalite riskini 1,002 kat artırmaktadır ($p=0,010$). Tanı anındaki SII değerinin bir birim artması mortalite riskini 1,605 kat artırmaktadır ($p=0,001$). Tanı anındaki PNI değeri $\leq 45,6$ olanların mortalite riski $>45,6$ olanlara göre 2,197 kat daha fazladır ($p<0,001$). Tanı anındaki nötrofil değeri $\geq 5,73$ olanların mortalite riski $<5,73$ olanlara göre 2,064 kat daha fazladır ($p=0,001$). Tanı anındaki N/L oranı $\geq 3,37$ olanların mortalite riski $<3,37$ olanlara göre

1,973 kat daha fazladır (p=0,002). Tanı anındaki SII değeri $\geq 638,24$ olanların mortalite riski $< 638,24$ olanlara göre 2,278 kat daha fazladır (p=0,002). Multivariate model sonucunda ise tanı anındaki PNI değeri azaldıkça mortalite riski (1/0,904)=1,106 kat artmaktadır (p=0,017). Tanı anındaki lenfosit değerinin artması mortalite riskini 1,887 kat artırmaktadır (p=0,006). Tanı anındaki SII değeri $\geq 638,24$ olanların mortalite riski $< 638,24$ olanlara göre 2,078 kat daha fazladır (p=0,048). Diğer parametrelerin mortalite üzerine bir etkisi bulunmamıştır (p>0,050) (Tablo 16).

Tablo 16. Genel sağkalım süresine tanı anında etki eden risk faktörlerinin incelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p
PNI	0,965 (0,929 - 1,003)	0,067	0,904 (0,832 - 0,982)	0,017
Nötrofil	1,119 (1,044 - 1,2)	0,001	0,938 (0,777 - 1,134)	0,511
Lenfosit	1,001 (0,873 - 1,148)	0,986	1,887 (1,204 - 2,959)	0,006
Platelet	1,001 (0,999 - 1,003)	0,354	1 (0,995 - 1,004)	0,839
N/L Oranı	1,123 (1,067 - 1,181)	<0,001	1,119 (0,967 - 1,295)	0,130
P/L Oranı	1,002 (1 - 1,004)	0,010	0,999 (0,994 - 1,004)	0,748
SII	1,605 (1,209 - 2,132)	0,001		
PNI grup (Referans: >45,6)	2,197 (1,412 - 3,419)	<0,001	1,096 (0,543 - 2,214)	0,797
NÖTROFİL (Referans: <5,73)	2,064 (1,332 - 3,2)	0,001	1,18 (0,567 - 2,459)	0,658
N/L ORANI (Referans: <3,37)	1,973 (1,271 - 3,061)	0,002	0,823 (0,378 - 1,793)	0,624
SII grup (Referans: <638,24)	2,278 (1,359 - 3,818)	0,002	2,078 (1,007 - 4,287)	0,048

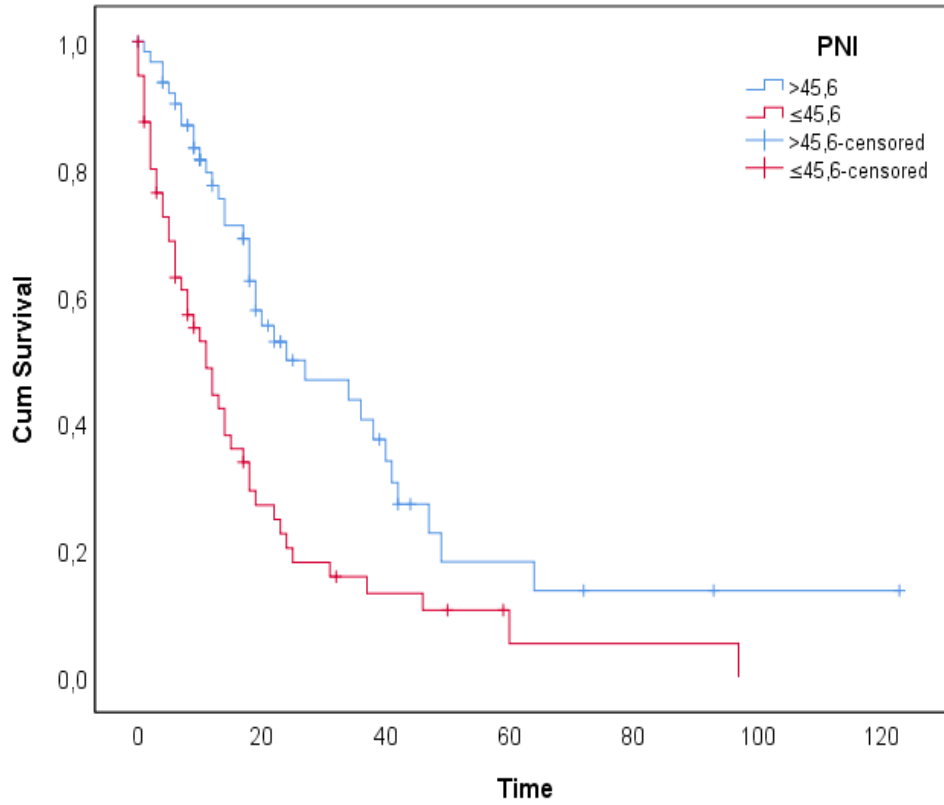
HR (%95 CI): Hazard oranı (%95 Güven aralığı)

PNI gruplarına göre ortanca sağkalım süresi farklılık göstermektedir (p<0,001). PNI yüksek olanlarda ortanca sağkalım süresi 24 ay iken düşük olanlarda 11 ay olarak elde edilmiştir (Şekil 6) (Tablo 17).

Tablo 17. Gruplara göre genel sağ kalım ortanca süreleri

	n	Ortanca Genel Sağkalım süresi (%95 CI)	p
PNI grup			<0,001
Yüksek	63	24 (6,569 - 41,431)	
Düşük	56	11 (6,66 - 15,34)	
Overall	119	18 (14,029 - 21,971)	

*Log Rank (Mantel-Cox) testi



Şekil 6. PNI gruplarına göre genel sağkalım ROC eğrisi

Çalışmamızdaki 119 hastanın 55'inin takip süresinde progrese olduğu görüldü. Progresyonsuz sağkalım süresine etki eden risk faktörleri univariate ve multivariate model olarak Cox regresyon analizi ile incelendi. Univariate model sonucunda progresyon anındaki PNI değerinin azalması mortalite riskini $(1/0,946)=1,057$ kat artırmaktadır ($p=0,023$). Progresyon anındaki platelet değerinin bir birim artması mortalite riskini 1,004 kat artırmaktadır ($p=0,029$). Bağımsız risk faktörlerin modele Backward: Wald eliminasyon yöntemi ile dahil edildiği multivariate 1 sonuçları incelendiğinde ise tanı anındaki PNI değerinin artması mortalite riskini 1,038 kat artırmaktadır ($p=0,003$). Tanı anındaki nötrofil değerinin artması mortalite riskini 1,869 kat artırmaktadır ($p=0,019$). Tanı anındaki P/L oranı değerinin artması mortalite riskini 1,023 kat artırmaktadır ($p=0,002$). Tanı anındaki SII değerinin azalması mortalite riskini $(1/0,997) = 1,003$ kat artırmaktadır ($p=0,002$). Progresyon anındaki PNI değerinin azalması mortalite riskini $(1/0,901) = 1,110$ kat artırmaktadır ($p=0,002$). Progresyon anındaki N/L oranı değerinin azalması mortalite riskini $(1/0,685) = 1,460$ kat artırmaktadır ($p=0,026$). Progresyon anındaki platelet değerinin artması mortalite

riskini 1,007 kat artırmaktadır (p=0,001). Diğer değişkenlerin anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0,050) (Tablo 18).

Tablo 18. Progresyonsuz sağkalım süresine etki eden tanı ve progresyon anındaki risk faktörlerinin incelenmesi (n=55)

		Univariate		Multivariate 1	
		HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p
Tanı Anındaki	PNI	1,005 (0,985 - 1,026)	0,612	1,038 (1,013 - 1,063)	0,003
	Nötrofil	1,119 (0,943 - 1,327)	0,198	1,869 (1,107 - 3,156)	0,019
	Lenfosit	1,034 (0,932 - 1,148)	0,528		
	Platelet	1,003 (1 - 1,006)	0,068		
	N/L oranı	1,054 (0,927 - 1,198)	0,423		
	P/L oranı	1,002 (0,999 - 1,004)	0,145	1,023 (1,008 - 1,037)	0,002
	SII değeri	1,338 (0,863 - 2,075)	0,193	0,997 (0,995 - 0,999)	0,002
	PNI grup (Referans: >45,6)	1,528 (0,805 - 2,901)	0,194		
	Nötrofil (Referans: <5,73)	1,57 (0,826 - 2,984)	0,169		
	N/L oranı (Referans: <3,37)	1,589 (0,835 - 3,023)	0,158	3,183 (0,912 - 11,112)	0,070
	SII oranı grup (Referans: <638,24)	1,815 (0,893 - 3,689)	0,100		
Progresyon Anındaki	PNI	0,946 (0,901 - 0,992)	0,023	0,901 (0,843 - 0,963)	0,002
	Nötrofil	1,108 (0,926 - 1,326)	0,263		
	Lenfosit	1,016 (0,66 - 1,566)	0,941		
	Platelet	1,004 (1 - 1,007)	0,029	1,007 (1,003 - 1,011)	0,001
	N/L oranı	1,079 (0,885 - 1,316)	0,452	0,685 (0,492 - 0,956)	0,026
	P/L oranı	1,002 (0,999 - 1,006)	0,183		
	SII değeri	1,001 (1 - 1,001)	0,067		

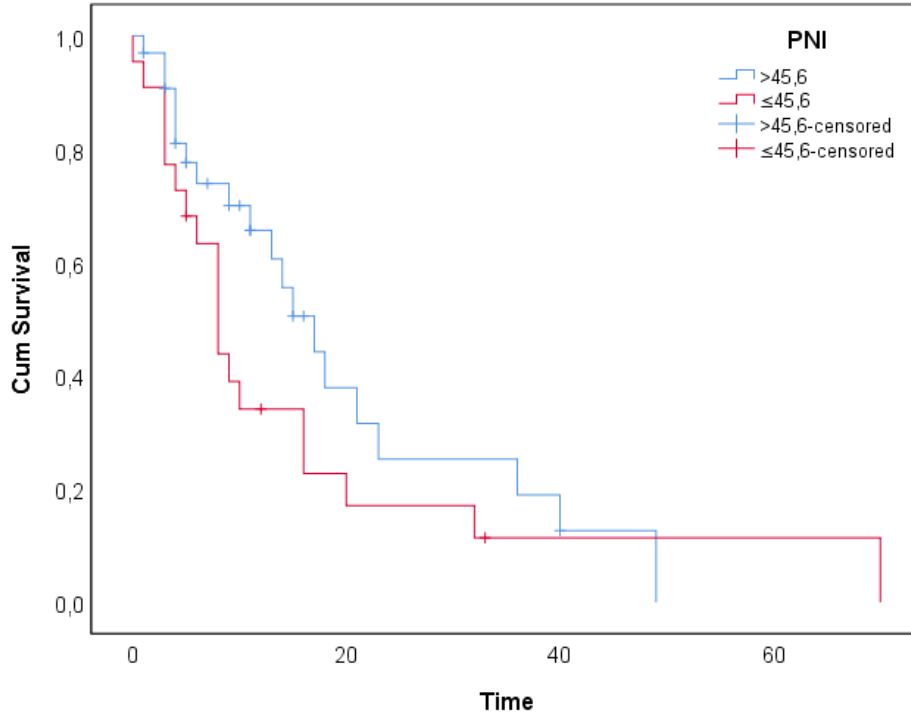
HR (%95 CI): Hazard oranı (%95 Güven aralığı)

Progresyon olan hastalarda PNI gruplarına göre ortalanca progresyonsuz sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,183). PNI yüksek olanlarda ortalanca progresyonsuz sağ kalım süresi 17 ay iken, düşük olanlarda 8 ay olarak elde edildi (Şekil 7) (Tablo 19).

Tablo 19. Gruplara göre ortalanca progresyonsuz sağ kalım süreleri

	n	Ortanca progresyonsuz Sağkalım süresi (%95 CI)	p
PNI grup			
Yüksek	33	17 (11,414 - 22,586)	0,183
Düşük	22	8 (5,824 - 10,176)	
Overall	55	13 (6,281 - 19,719)	

*Log Rank (Mantel-Cox) testi



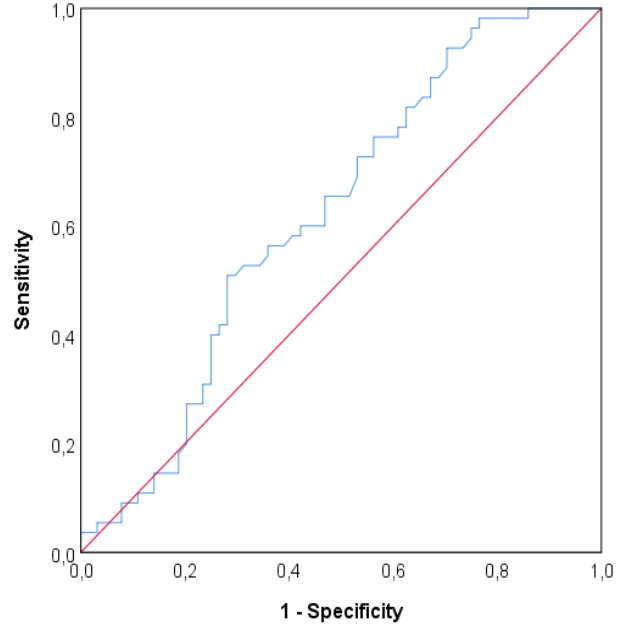
Şekil 7. Progresyon olan hastalarda PNI gruplarına göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

Progresyonu ön görmede PNI parametresine ait ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,62 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,024$). Kesme değeri 47,5 olarak alındığında duyarlılık %50,91, özgüllük %71,88, PPV %60,87 ve NPV ise %63,01 olarak elde edilmiştir (Şekil 7) (Tablo 20).

Tablo 20. Progresyonu ön görmede PNI parametresine ait ROC analizi sonucu

	Kesme değeri	AUC (%95 CI)	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
PNI	$\geq 47,5$	0,62 (0,52 - 0,721)	0,024	50,91%	71,88%	60,87%	63,01%

PPV: Pozitif prediktif değer, **NPV:** Negatif prediktif değer



Şekil 8. Progresyonu ön görmede PNI parametresine ait ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

KRK, dünya çapında en sık görülen malignitelerden biridir (82). Kolorektal kanser toplumda sık görülen ölümcül bir hastalık olup Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın ve erkeklerde kanser nedenli ölümler arasında üçüncü sırada yer almaktadır (1). KRK'ler tüm kanser vakalarının %9'undan fazlasını oluşturur (4). KRK'lerin küresel yükünün 2030 yılına kadar %60 artarak yılda 2,2 milyondan fazla yeni vaka ve 1,1 milyon ölüme ulaşması tahmin edilmektedir (5). KRK'li hastaların yaklaşık %20'sinde tanı anında metastaz saptanırken, %50 sinde ise ilerleyen dönemlerde metastaz gelişir (83).

Çalışmamıza 2018-2023 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniğinde değerlendirilen ve metastatik kolorektal kanser tanısı alan 119 geriatric hasta dahil edilmiş olup; hasta verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen 119 metastatik kolorektal kanserli geriatric hastanın 50'si (%42) kadın, 69'u (%58) erkektir. Hastaların tanı anındaki yaşı 65-105 arasında olup ortalama yaş 75 (kadınlarda 75, erkeklerde 74) olarak bulunmuştur. Uçar ve arkadaşlarının 2020 yılında mKRK tanısı alan 308 hastada yaptığı çalışmada; hastaların 116'sının kadın (%38), 192'sinin erkek (%62) olduğu görülmüştür. Tanı anındaki yaşları 25-83 arasında olup ortalama yaş 57,5 olarak bulunmuştur (84). Yang Lv ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı tanı anında karaciğer metastazı olan 539 KRK hastasını içeren çalışmada; hastaların 355'i (%65,9) erkek, 184'ü (%34,1) kadın olarak görülmüştür. Tanı anındaki yaşları 24-92 arasında olup ortalama yaş 60.6 olarak tespit edilmiştir (85). Mohri ve arkadaşlarının 2013 yılında KRK tanısı alan 365 hastayı içeren çalışmada, hastaların 142'si (%39) kadın, 223'ü (%61) erkek olarak tespit edilmiştir (86). Zhengyu ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada hastaların 219'nun (%60) erkek, 142'sinin (%40) kadın olduğu görülmüş olup kolon kanserli hastaların ortalama yaşı 63, rektal kanserli hastaların ortalama yaşı 61 olarak tespit edilmiştir (87). Zhao ve arkadaşlarının 2018 yılında karaciğer metastazı olan 243 KRK'li hasta ile yaptığı çalışmada ortalama yaşın 56 ve yaş aralığının 25-82 olduğu görülmüştür. Toplam hastaların 151'inin (%62,1) erkek, 92'sinin (%37,9) kadın

olduğu görülmüştür (88). Takamizawa ve arkadaşlarının 2020 yılında 996 evre 4 KRK hastası ile yaptığı çalışmada hastaların 573'ünün (%58) erkek, 423'ünün (%42) kadın olduğu görülmüş olup ortalama yaşı 61 ve yaş aralığının 20-91 arasında olduğu bulunmuştur (89). Çalışmamızdaki cinsiyet oranlarının literatürdeki çalışmalar ile benzer olduğu görülmüş olup, ortalama yaşı diğer çalışmalarda ortalama yaşlardan yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeninin çalışmamızın 65 yaş ve üzeri hasta grubu ile sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızdaki 119 hastada tanı anında, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı veya hipertansiyon hastalıklarından en az bir tanesi vardı. Bu hastaların 25'inde (%21) diabetes mellitus, 44'ünde (%36,9) hipertansiyon, 14'ünde (%11,7) koroner arter hastalığı mevcuttu. 64 (%53,8) hastanın kronik ek bir hastalığı yoktu. Luvian ve arkadaşlarının 2019 yılında KRK'li hastalarda prognostik nutrisyon indeksi ve genel sağ kalım ilişkisi adlı 3301 hastanın katılımıyla yaptığı bir çalışmada 240 (%7,3) hastada diabetes mellitus, 342 (%10,4) hastada hipertansiyon ve 1253 (%38) hastada çeşitli kronik hastalıkların olduğu görülmüş olup 1466 (%44,4) hastanın kronik ek bir hastalığı olmadığı tespit edilmiştir (90). Literatürde yapılan çalışma ile çalışmamızdaki sonuçların farklı olmasının nedeni hasta popülasyonumuzun 65 yaş ve üzeri hasta grubunu içermesi ve hasta sayısının kısıtlı olması olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların tümör yerleşim yeri incelendiğinde %84'ünün (n=100) kolon, %16'sının (n=19) rektum yerleşimli olduğu, patolojik alt tip durumu incelendiğinde %94,1'inin (n=112) adenokarsinom, %5,9'unun (n=7) müsinöz karsinom olduğu görüldü. Tanı anında en sık metastaz gelişen organ %73,9 (n=88) ile karaciğerdi. Uçar ve arkadaşlarının 2020 yılında 308 mKRK hastasını içeren çalışmasında tümör yerleşim yeri incelendiğinde hastaların 193'ünün (62,6) kolon, 115'inin (%37,4) rektum yerleşimli olduğu, patolojik alt tipleri incelendiğinde ise 271'inin (%88) adenokarsinom, 37'sinin (%12) müsinöz karsinom olduğu görülmüştür. En sık metastaz görülen organın %69 ile karaciğer olduğu tespit edilmiştir (84). Mohri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör yerleşimlerinin 213'ünün (%58,3) kolon, 152'sinin (%41,7) rektum yerleşimli olduğu görülmüştür (86). Xie ve arkadaşlarının 2022 yılında 1014 KRK hastasında yaptığı çalışmada hastaların 504'ünde (%49,7) rektum, 510'ununda (%50,3) kolon kanseri olduğu tespit

edilmiştir (91). Zhengyu ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı beslenme indekslerinin KRK'li hastalarda sağ kalım sonuçları üzerine etkisi adlı çalışmada, 361 hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların 180'inde (%49,8) kolon, 181'inde (%50,2) rektum kanseri olduğu görülmüştür (87). Zhao ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada 154 (%63,4) hastada kolon kanseri, 89 (%36,6) hastada rektum kanseri olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 172'sinde (%70,8) tanı anında karaciğer metastazı görülmüştür (88). Güncel literatür ile karşılaştırıldığında tanı anında en sık metastaz gelişen organ karaciğerdir. Çalışmamızda tümör yerleşim oranlarının literatür ile farklı olmasının sebebinin hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda hastaların %35,3'ünde KRAS mutasyonu olduğu görüldü. Uçar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %45 hastada KRAS mutasyonu tespit edilmiştir (84). Çalışmamız ile literatürdeki çalışmanın sonuçlarının benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızda cerrahi operasyonla tanı konulan 43 hastanın 9'unda (%20,9) perinöral invazyon, 16'sında (%37,2) lenfovasküler invazyon izlendi. Yang ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan, kolorektal kanserde perinöral invazyonun prognostik değeri adlı çalışmada KRK hastalarında perinöral invazyon varlığının kötü prognoz ile seyrettiği görülmüştür (92). Knijn ve arkadaşlarının 2016 yılında 22900 hasta ile yaptığı bir meta-analizde KRK hastalarının %18,2'sinde perinöral invazyon izlendiği görülmüştür (93). Nikberg ve arkadaşların 2016 yılında yaptığı 2649 hastayı içeren bir çalışmada 387 (%15) hastada lenfovasküler invazyon, 269 (%10) hastada perinöral invazyon varlığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığının artmış nüks riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (94). Çalışmamız ile literatürdeki çalışmaların sonuçlarının benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızda tanı anında hastaların %85,7'sinde serum CEA değerinin, %79'unda serum CA19-9 değerinin yüksek olduğu görüldü. Uçar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tanı anındaki hastaların %69'unda serum CEA değerinin, %48,4'ünde serum CA19-9 değerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (84). Mohri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %40'ında serum CEA, %17,3'ünde serum CA19-9 değerinin yüksek olduğu görülmüştür (86). Çalışmamız ile literatürdeki çalışmanın sonuçlarının benzer olduğu görüldü.

PNI parametresine ait ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,659 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kesme değeri 45,6 olarak alındığında duyarlılık %56,79, özgüllük %73,68, PPV %82,14 ve NPV ise %44,44 olarak elde edilmiştir. Hastalarımız bu kesme değere göre, PNI yüksek ve PNI düşük olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı tanı anında metastatik olup ortalama genel sağ kalım süresi 18 ay, PNI yüksek grubun ortalama genel sağ kalım süresi 24 ay, PNI düşük grubun ortalama genel sağ kalım süresi 11 ay olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamızda bulunan 119 hastadan 55'inin takip süresince progresse olduğu görüldü. Progresse olan hastalarda PNI gruplarına göre ortalama progresyonsuz sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. PNI yüksek grupta ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi 17 ay iken, PNI düşük grupta 8 ay olarak elde edildi ($p=0,183$). Uçar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm hastalar için ortalama genel sağ kalım süresinin 24 ay, PNI yüksek grubun ortalama genel sağ kalım süresinin 28,4 ay, PNI düşük grubun ortalama genel sağ kalım süresinin 19,1 ay olarak tespit edildiği görüldü (84). Mohri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PNI yüksek grubun ortalama genel sağ kalım süresi 83,2 ayken, PNI düşük grubun ortalama genel sağ kalım süresinin 16 ay olduğu tespit edilmiştir (86). Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PNI düşük ve PNI yüksek grubun sırasıyla ortalama genel sağ kalım sürelerinin 48,5 ay ve 95,7 ay olarak bulunduğu görülmüştür. Düşük PNI zayıf genel sağ kalım ile ilişkilendirilmiş olup yüksek PNI grubundaki hastaların, düşük PNI grubundaki hastalardan daha uzun progresyonsuz sağ kalım süresine sahip olduğu görülmüştür. Düşük PNI grubundaki hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranlarının sırasıyla %57,3, %33,0 ve %26,1 olduğu görülürken, bu oranın yüksek PNI grubundaki hastalarda ise sırasıyla %66,4, %41,7 ve %36,5 olduğu tespit edilmiştir (88). Takamizawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama sağkalım süresinin, yüksek PNI grubunda 33,8 ay ve düşük PNI grubunda 19,8 ay, 3 yıllık OS oranları sırasıyla %48,1 ve %29,5 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla %29,0 ve %17,8 olarak tespit edilmiştir (89). Kolorektal kanserli hastalarda PNI'nin prognostik etkisine ilişkin çalışmaların neredeyse tamamının perioperatif risk değerlendirmeyi amaçladığı ve hemen hemen tamamının PNI'nin prognostik değerinin olduğu görülmüştür. Çalışmamız ile literatürdeki çalışmaların sonuçlarının benzer olduğu görüldü.

Sonuç olarak yaşı hastalar genellikle yetersiz beslenme durumuna sahiptir ve kansere bağı ölüm oranları yüksektir. Yaşa bağı olarak albümin metabolik rezervindeki azalma, çoğu zaman hastaların, kaşeksinin neden olduğı sistemik inflamatuvar yanıt ile baş edememesine neden olabilir. PNI skoru, lenfosit sayısı ve serum albümin değeriinden oluşur. Çalışmamızda yüksek PNI grubundaki hastaların düşük PNI grubundaki hastalara göre daha uzun bir genel sağ kalıma sahip olduğı görülmüştür. Bununla birlikte literatürde geriatrik hasta grubunda PNI skorunu inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız geriatrik hasta popülasyonunda yapılmış olup literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



6. SONUÇ

1. Çalışmamıza 01/01/2018 ile 01/01/2023 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde KRK tanısı ile takibi yapılan, tanı anında metastatik olan 119 geriatrik hasta dahil edilerek, hastaların ilk tedavi öncesi verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ulaşılamayan veriler nedeniyle hasta sayısının benzer, tek ve çok merkezli çalışmalara göre düşük olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olmuştur.
2. Geriatrik hastaların ilk tedavi öncesi klinik ve laboratuvar verileri kullanılarak bu verilerle oluşturulan PNI skorunun geriatrik hastalarda genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süresi ile ilişkileri değerlendirildi.
3. Geriatrik hastalarda genel sağ kalım süresi ile PNI skoru yüksekliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatürde PNI yüksek grubun, PNI düşük gruba göre daha uzun genel sağ kalım süresine sahip olduğu görüldü.
4. Geriatrik hastalarda progresyonsuz sağ kalım süresi ile PNI skorunun yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı fakat PNI yüksek grubun ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi 17 ay iken, PNI düşük grubun progresyonsuz sağ kalım süresi 8 ay olarak bulundu. Literatürde progresyonsuz sağ kalım süresi ile bahsedilen PNI skorunun KRK ve diğer solid tümörlerde prognostik açıdan etkinliğini kanıtlayan çalışmalar mevcut olup çalışmamızdaki farklılığın nedeni dahil edilen hasta sayısının kısıtlı olması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.
5. Sonuç olarak geriatrik mKRK hastalarında klasik prognostik parametrelere ek olarak primer tedavi öncesi PNI skorunun daha geniş hasta popülasyonlarında prognoz öngörüsü için klinisyenlere fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Mar 1;
2. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 May 5;70(3):145–64.
3. Vacante M, Cristaldi E, Basile F, Borzì AM, Biondi A. Surgical approach and geriatric evaluation for elderly patients with colorectal cancer. *Updates Surg.* 2019 Sep;71(3):411–7.
4. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ.* 2000 Sep 30;321(7264):805–8.
5. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017 Apr;66(4):683–91.
6. Maç ÇE. Knowledge, Attitudes and Behaviors of Geriatric People About Periodic Health Examination. *Ankara Medical Journal.* 2019 Mar 22;
7. Abualkhair WH, Zhou M, Ahnen D, Yu Q, Wu XC, Karlitz JJ. Trends in Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer in the United States Among Those Approaching Screening Age. *JAMA Netw Open.* 2020 Jan 3;3(1):e1920407.
8. Cram P, Fendrick AM, Inadomi J, Cowen ME, Carpenter D, Vijan S. The Impact of a Celebrity Promotional Campaign on the Use of Colon Cancer Screening. *Arch Intern Med.* 2003 Jul 14;163(13):1601.
9. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2020 May;(40):e75–88.
10. Kim ER. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9872.
11. Karlén P, Löfberg R, Broström O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased Risk of Cancer in Ulcerative Colitis: A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology.* 1999 Apr;94(4):1047–52.
12. Pilon NJ, Loos RJF, Marshall SM, Zierath JR. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell.* 2021 Mar 18;184(6):1530–44.
13. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab.* 2016 May 10;23(5):770–84.

14. Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, Kolonin MG. Cancer as a Matter of Fat: The Crosstalk between Adipose Tissue and Tumors. *Trends Cancer*. 2018 May;4(5):374–84.
15. Cho YA, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, et al. Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019 Jul;51(3):1033–40.
16. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ*. 2010 Oct 26;341:c5504.
17. Gupta S. Screening for Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022 Jun;36(3):393–414.
18. Brawley OW, Kramer BS. Cancer screening in theory and in practice. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 10;23(2):293–300.
19. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol*. 2010 Jun;37(3):202–15.
20. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1179–87.
21. Lieberman D. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2115–26.
22. Click B, Pinsky PF, Hickey T, Doroudi M, Schoen RE. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. *JAMA*. 2018 May 15;319(19):2021–31.
23. Mouchli MA, Ouk L, Scheitel MR, Chaudhry AP, Felmlee-Devine D, Grill DE, et al. Colonoscopy surveillance for high risk polyps does not always prevent colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2018 Feb 28;24(8):905–16.
24. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997 Feb;112(2):594–642.
25. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005 Aug;18(3):133–40.
26. Strum WB. Colorectal Adenomas. *N Engl J Med*. 2016 Mar 17;374(11):1065–75.
27. Provenzale D, Ness RM, Llor X, Weiss JM, Abbadessa B, Cooper G, et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Oct 1;18(10):1312–20.

28. Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, Boadas J, Piñol V, Bessa X, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):386–93.
29. Gupta S, Provenzale D, Llor X, Halverson AL, Grady W, Chung DC, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019 Sep;17(9):1032–41.
30. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018 Apr 9;16(4):359–69.
31. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/colorectal-cancer-screening>.
32. Kolon Kanser Tarama Programı Ulus Stand. No Title. TC Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2017;
33. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Mar;15(1):67–73.
34. Yamamoto H, Miyake Y, Noura S, Ogawa M, Yasui M, Ikenaga M, et al. [Tumor markers for colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2001 Sep;28(9):1299–305.
35. Gao Y, Wang J, Zhou Y, Sheng S, Qian SY, Huo X. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Sci Rep*. 2018 Feb 9;8(1):2732.
36. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2000;20(6D):5195–8.
37. Chen L, Bai P, Kong X, Huang S, Wang Z, Wang X, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy as a Useful Prognostic Indicator. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:656741.
38. Wang Z, Wang Y, Zhang X, Zhang T. Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018 Nov;486:303–10.

39. Wang D, Hu X, Xiao L, Long G, Yao L, Wang Z, et al. Prognostic Nutritional Index and Systemic Immune-Inflammation Index Predict the Prognosis of Patients with HCC. *J Gastrointest Surg.* 2021 Feb;25(2):421–7.
40. Taylor AJ, Youker JE. Imaging in colorectal carcinoma. *Semin Oncol.* 1991 Apr;18(2):99–110.
41. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg.* 1999 Mar;65(3):205–8.
42. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2000 Jun;43(6):759–67; discussion 767-70.
43. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y, Niu PP, et al. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol.* 2018 Nov 10;9(7):148–61.
44. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. 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 Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93–9.
45. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Apr;16(4):359–69.
46. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer.* 2012 Feb 1;118(3):628–38.
47. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):979–94.
48. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2010 Apr;53(4):377–84.
49. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3408–19.
50. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1291–305.

51. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182–8.
52. Shin US, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Lim SB, Yoon SN, et al. Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2011 Aug;18(8):2232–9.
53. Lee DW, Han SW, Lee HJ, Rhee YY, Bae JM, Cho NY, et al. Prognostic implication of mucinous histology in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Br J Cancer*. 2013 May 28;108(10):1978–84.
54. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G, Fielding LP. Histopathology reporting in large bowel cancer. *J Clin Pathol*. 1981 May;34(5):509–13.
55. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg*. 1985 Sep;72(9):698–702.
56. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017 Jan;70:87–98.
57. Wu X, Cokkinides V, Chen VW, Nadel M, Ren Y, Martin J, et al. Associations of subsite-specific colorectal cancer incidence rates and stage of disease at diagnosis with county-level poverty, by race and sex. *Cancer*. 2006 Sep 1;107(5 Suppl):1121–7.
58. Thörn M, Bergström R, Kressner U, Sparén P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959–93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control*. 1998 Mar;9(2):145–52.
59. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum*. 1983 Oct;26(10):658–60.
60. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. *J Clin Gastroenterol*. 1986 Dec;8(6):630–4.
61. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017 Feb 1;3(2):211–9.
62. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the

American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1453–86.

63. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, Alberts SR, Mahoney MR, Nelson GD, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res*. 2014 Jun 1;20(11):3033–43.
64. Cerottini JP, Caplin S, Saraga E, Givel JC, Benhattar J. The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg*. 1998 Mar;175(3):198–202.
65. Taieb J, Zaanan A, Le Malicot K, Julié C, Blons H, Mineur L, et al. Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncol*. 2016 May 1;2(5):643–53.
66. Cercek A, Braghiroli MI, Chou JF, Hechtman JF, Kemeny N, Saltz L, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Colorectal Cancers Harboring NRAS Mutations. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 15;23(16):4753–60.
67. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(9):1746–53.
68. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res*. 2005 Jul 15;65(14):6063–9.
69. Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011 Mar 1;104(5):856–62.
70. Yoshikawa A, Nakamura Y. Molecular Basis of HER2-Targeted Therapy for HER2-Positive Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 28;15(1).
71. Munro AJ, Lain S, Lane DP. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2005 Feb 14;92(3):434–44.
72. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM, et al. REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Nov;100(2):229–35.
73. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017 Oct;60(10):999–1017.

74. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4575–80.
75. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42(14):2212–21.
76. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9243–9.
77. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis*. 1984 May;4(2):170–9.
78. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Apr;16(4):359–69.
79. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2009 Jun;197(6):728–36.
80. Salah S, Watanabe K, Park JS, Addasi A, Park JW, Zabaleta J, et al. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and prognostic assessment. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jun;20(6):1955–61.
81. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*. 2006 May;141(5):460–6; discussion 466–7.
82. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7–30.
83. Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J, Cervantes A. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jul;72(4):372–401.
84. Ucar G, Ergun Y, Acikgoz Y, Uncu D. The prognostic value of the prognostic nutritional index in patients with metastatic colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020 Oct;16(5):e179–84.
85. Lv Y, Ji ML, Feng QY, Zhu DX, Lin SB, Mao YH, et al. Combined test of third lumbar skeletal muscle index and prognostic nutrition index improve prognosis prediction power in resected colorectal cancer liver metastasis. *Aging*. 2019 Nov 22;11(22):10301–15.

86. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg.* 2013 Nov;37(11):2688–92.
87. Hu Z, Li Y, Mao W, Chen B, Yang L, Meng X. Impact of Nutritional Indices on the Survival Outcomes of Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Manag Res.* 2020;12:2279–89.
88. Zhao Y, Deng Y, Peng J, Sui Q, Lin J, Qiu M, et al. Does the Preoperative Prognostic Nutritional Index Predict Survival in Patients with Liver Metastases from Colorectal Cancer Who Underwent Curative Resection? *J Cancer.* 2018;9(12):2167–74.
89. Takamizawa Y, Shida D, Boku N, Nakamura Y, Ahiko Y, Yoshida T, et al. Nutritional and inflammatory measures predict survival of patients with stage IV colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2020 Nov 11;20(1):1092.
90. Luvían-Morales J, González-Trejo S, Carrillo JF, Herrera-Goepfert R, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D, et al. Association of the prognostic nutritional index and overall survival in patients with colorectal cancer: A STROBE compliant retrospective cohort study. *Cancer Med.* 2019 Jul;8(7):3379–88.
91. Xie H, Wei L, Yuan G, Liu M, Tang S, Gan J. Prognostic Value of Prognostic Nutritional Index in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Surgical Treatment. *Front Nutr.* 2022;9:794489.
92. Yang Y, Huang X, Sun J, Gao P, Song Y, Chen X, et al. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015 Jun;19(6):1113–22.
93. Kniijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural Invasion is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Am J Surg Pathol.* 2016 Jan;40(1):103–12.
94. Nikberg M, Chabok A, Letocha H, Kindler C, Glimelius B, Smedh K. Lymphovascular and perineural invasion in stage II rectal cancer: a report from the Swedish colorectal cancer registry. *Acta Oncol.* 2016 Dec;55(12):1418–24.