



**T.C.**

**ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**Farklı Kanser Tipleri ve Evrelerinde Pan-İmmün-İnflamasyon Değerinin  
Karşılaştırılması ve Prognostik Etkisinin Belirlenmesi**

**Dr. Gizem YILDIZ**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ALANYA-2025**





**T.C.**

**ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**Farklı Kanseri Tipleri ve Evrelerinde Pan-İmmün-İnflamasyon Değerinin  
Karşılaştırılması ve Prognostik Etkisinin Belirlenmesi**

**Dr. Gizem YILDIZ**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Danışman  
Doç. Dr. İsmail BEYPINAR**

**ALANYA-2025**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Gizem YILDIZ’a ait “Farklı Kanser Tipleri ve Evrelerinde Pan-immün-inflamasyon Değerinin Karşılaştırılması ve Prognostik Etkisinin Belirlenmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK

Üye Prof. Dr. Zehra EREN

Üye Doç. Dr. İsmail BEYPINAR

**ETİK KURUL ONAYI:** Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 11.09.2024 tarih ve 20-02 sayılı kararı ile yürütülmüştür.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yalnızca bilimsel bilgi ve deneyimiyle değil, aynı zamanda vizyoner bakış açısı ve çalışma ahlakı ile bana örnek olan, mesleki kimliğimin şekillenmesinde büyük payı bulunan, Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK'e; eğitimime kattığı değer, sunduğu destek ve güven ortamı için en derin teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Hekimlik mesleğinin yalnızca bilimsel yönünü değil, insani ve etik boyutlarını da içselleştirmemde büyük payı olan; bilgi ve deneyimleriyle mesleki bakış açımı zenginleştiren değerli hocalarım Nefroloji Bilim Dalı hocamız Prof. Dr. Zehra EREN, Gastroenteroloji Bilim Dalı hocamız Prof. Dr. Aşkın ERDOĞAN ve Onkoloji Bilim Dalı hocalarımız Doç. Dr. İsmail BEYPINAR ile Dr. Öğr. Üyesi Onur Yazdan BALÇIK'a, eğitim sürecime sundukları kıymetli katkılar ve destekleri için içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, her zaman ulaşabildiğim, desteğini ve ilgisini daima hissettiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. İsmail BEYPINAR'a ayrıca teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Rotasyonum süresince ve asistanlık eğitimim boyunca verdiği katkı, gösterdiği ilgi ve destek için Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hocamız Prof. Dr. Haluk ERDOĞAN'a,

Birlikte geçirdiğimiz süre boyunca hem akademik hem de manevi desteği ile bir abla olarak yanımda olan kıymetli hematoloğumuz Uzm. Dr. Fadime Nurcan ALHAN'a,

Asistanlık eğitimimin başından beri bana bir abla/abi olarak yol gösteren değerli uzman doktorlarımız Hatice SAĞLAM, İsmail Cem YILDIR, Ümit Gökhan ŞENDUR'a,

Veri toplama aşamasında desteğini esirgemeyen kemoterapi sekreterimiz Ferhat Hüseyin ÖZTÜRK'e,

Asistanlığımın tüm aşamalarında yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana dostlukları ile değer katan sevgili arkadaşlarım Mustafa GÜLDAL ve Tuğçe ERDOĞAN'a,

Çocukluk yıllarımdan bu yana hayatımın her döneminde yanımda olan, varlıklarıyla bana güven ve güç veren Aylin Ece AKDOĞAN ve Canberk BAYTEKİN'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, başta yol arkadaşlarım olan eşkıdem asistan arkadaşlarım olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarım, değerli sekreterlerimiz, poliklinik personeli ve servis hemşirelerine,

Ve en önemlisi, bugün olduğum insan olmamı sağlayan; sevgileri, emekleri ve fedakârlıklarıyla hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan canım annem Habibe YILDIZ'a ve canım babam Orhan YILDIZ'a,

Sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimle...

Dr. Gizem YILDIZ

Alanya, 2025



## ÖZET

# FARKLI KANSER TİPLERİ VE EVRELERİNDE PAN-İMMÜN-İNFLAMASYON DEĞERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE PROGNOSTİK ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

**Dr. Gizem YILDIZ**

**İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı**

**Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi**

**Kasım, 2025**

Bu çalışmada pan-immün-inflamasyon değeri (PIV) ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin geniş bir pan-kanser hasta kohortunda araştırılması ve PIV'in prognostik değerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde, 2021–2024 yılları arasında takip edilen 2500 hasta taranmış, kriterlere uyan 1285 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. PIV, (nötrofil  $\times$  monosit  $\times$  trombosit) / lenfosit formülü ile hesaplanmıştır. Hastalar PIV değerlerine göre düşük ve yüksek gruplara ayrılmıştır. Genel sağkalım (OS), Kaplan–Meier yöntemi ile değerlendirilmiş, gruplar Pearson  $\chi^2$  ile karşılaştırılmıştır. PIV'in bağımsız prognostik değeri çok değişkenli Cox regresyon modeli ile analiz edilmiştir. ROC eğrisi kullanılarak optimal kestirim değeri belirlenmiştir.

Düşük PIV grubunda medyan OS 115 ay, yüksek PIV grubunda ise 17 ay olarak bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Yüksek PIV düzeyleri mortalite riskini anlamlı derecede artırmıştır ( $HR=2,50$ ; %95 GA: 2,00–3,14;  $p < 0,001$ ). Ayrıca ileri evre hastalıkta PIV düzeyleri belirgin şekilde daha yüksek saptanmıştır. ROC analizinde OS için optimal kestirim değeri 585,21, medyan değere göre yapılan duyarlılık analizinde ise 410 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, PIV'in geniş bir pan-kanser kohortunda bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir. PIV'in rutin tam kan sayımına dayalı, kolay erişilebilir ve düşük maliyetli bir parametre olması klinik uygulamadaki potansiyelini güçlendirmektedir. Bulgular, kanser yönetiminde inflamasyon temelli biyobelirteçlerin giderek artan önemine dikkat çekmektedir. Gelecekte, daha geniş örneklem gruplarını içeren

ve uzun süreli izlem verileriyle desteklenecek çalışmalar, PIV'in klinik karar süreçlerindeki konumunu daha net biçimde tanımlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Pan-immün-inflamasyon değeri (PIV), prognostik faktör, genel sağkalım (OS), pan-kanser



## **ABSTRACT**

### **COMPARISON OF PAN-IMMUNE-INFLAMMATION VALUE ACROSS DIFFERENT CANCER TYPES AND STAGES AND DETERMINATION OF ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE**

**Dr. Gizem YILDIZ**

**Department of Internal Medicine**

**Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine**

**November, 2025**

The present study aimed to investigate the relationship between the Pan-Immune-Inflammation Value (PIV) and overall survival (OS) in a large pan-cancer patient cohort and to demonstrate the prognostic significance of PIV.

A total of 2,500 patients who were followed in the Medical Oncology Clinic of Alanya Training and Research Hospital between 2021 and 2024 were screened, and 1285 patients meeting the eligibility criteria were retrospectively included in the study. PIV was calculated using the formula (neutrophil  $\times$  monocyte  $\times$  platelet) / lymphocyte. Patients were classified into low and high PIV groups according to their values. Overall survival was evaluated using the Kaplan–Meier method, and comparisons between groups were performed with the Pearson  $\chi^2$  test. The independent prognostic value of PIV was analyzed using a multivariable Cox regression model, and the optimal cut-off value was determined through ROC curve analysis.

The median OS was 115 months in the low-PIV group and 17 months in the high-PIV group ( $p < 0.001$ ). High PIV levels were significantly associated with an increased risk of mortality (HR=2.50; 95% CI: 2.00–3.14;  $p < 0.001$ ). In addition, PIV levels were markedly higher in patients with advanced-stage disease. ROC analysis identified an optimal cut-off value of 585.21 for OS, while sensitivity analysis based on the median value suggested 410 as an alternative threshold.

In conclusion, this study demonstrated that PIV is an independent prognostic biomarker in a large pan-cancer cohort. As a parameter derived from routine complete blood count, PIV is easily accessible, cost-effective, and practical for clinical use. The findings

also highlight the increasing importance of inflammation-based biomarkers in cancer management.

Further studies involving larger and more diverse patient populations with long-term follow-up are needed to validate these results and to better define the clinical role of PIV in oncological practice.

**Keywords:** Pan-immune-inflammation value (PIV), prognostic factor, overall survival (OS), pan-cancer



## İÇİNDEKİLER

### İÇ KAPAK SAYFASI

|                                                                                                      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI .....                                                                      | i    |
| TEŞEKKÜR .....                                                                                       | ii   |
| ÖZET .....                                                                                           | iv   |
| ABSTRACT .....                                                                                       | vi   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                                                     | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                                                | x    |
| TABLolar DİZİNİ.....                                                                                 | xi   |
| KISALTMALAR .....                                                                                    | xii  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                                               | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                                               | 5    |
| 2.1 Karsinogenez, Tümör Mikroçevresi ve İmmün Yanıt.....                                             | 5    |
| 2.2 Kanserde İmmün Hücrelerin Rolü.....                                                              | 6    |
| 2.2.1 Nötrofiller ve tümör immünitesi.....                                                           | 7    |
| 2.2.2 Makrofajlar ve tümör immünitesi.....                                                           | 8    |
| 2.2.3 Lenfoid kökenli hücreler ve tümör immünitesi .....                                             | 9    |
| 2.2.4. Dendritik hücreler ve tümör immünitesi .....                                                  | 13   |
| 2.2.5 Trombositler ve tümör İmmünitesi.....                                                          | 14   |
| 2.3 Pan-immün-inflamasyon Değeri, Prognozla İlişkisi ve Diğer İmmün Skorlarla Karşılaştırılması..... | 15   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....                                                                          | 18   |
| 3.1 Çalışma Dizaynı ve Hasta Popülasyonu.....                                                        | 18   |
| 3.2 Veri Tabanı ve Kategorizasyonu .....                                                             | 18   |
| 3.3 İstatistiksel Analiz .....                                                                       | 19   |
| 4.BULGULAR .....                                                                                     | 20   |
| 4.1 Demografik ve Klinik Özellikler.....                                                             | 20   |
| 4.2 PIV Kestirim Değerinin Belirlenmesi .....                                                        | 21   |
| 4.3 PIV ve Evre İlişkisi .....                                                                       | 23   |
| 4.4 PIV Değerlerinin Tümör Tiplerine Göre Dağılımı.....                                              | 25   |
| 4.5 PIV ve Genel Sağkalım Analizi.....                                                               | 26   |
| 4.6 Tanı Alt Grupları ve PIV'e Göre Çok Değişkenli Sağkalım Analizi .....                            | 29   |

|                      |    |
|----------------------|----|
| 5.TARTIŞMA.....      | 33 |
| 6. SONUÇLAR.....     | 36 |
| KAYNAKLAR.....       | 37 |
| EKLER .....          | 54 |
| Ek 1: ÖZGEÇMİŞ ..... | 54 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.1</b> 2022 yılında dünya bölgelerine göre kanser olgu ve ölümlerinin (insidans ve mortalite) dağılımı (2) .....                                       | 2  |
| <b>Şekil 1.2</b> 2022 yılında ülkelere göre en sık görülen kanser türleri insidansı (2).....                                                                     | 3  |
| <b>Şekil 2.1</b> Kanser immün düzenlenmesinin üç aşaması: eliminasyon (a), denge (b) ve kaçış (c) (44) .....                                                     | 6  |
| <b>Şekil 2.2</b> Fucà ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada, genelleştirilmiş artırılmış regresyon modeli ile yapılan karşılaştırmalı analizler (26) ..... | 16 |
| <b>Şekil 4.1</b> Tümör tipleri dağılımı .....                                                                                                                    | 20 |
| <b>Şekil 4.2</b> PIV değerine göre genel sağkalım için ROC eğrisi .....                                                                                          | 22 |
| <b>Şekil 4.3</b> Dwass–Steel–Critchlow–Fligner testi ile evreler arası ikili karşılaştırmalar.....                                                               | 24 |
| <b>Şekil 4.4</b> Kaplan–Meier genel sağkalım eğrileri (PIV grupları) .....                                                                                       | 27 |
| <b>Şekil 4.5</b> Çok değişkenli Cox regresyon analizine ait forest plot .....                                                                                    | 28 |
| <b>Şekil 4.6</b> Hesaplanmış kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeylerine ait Kaplan–Meier OS eğrileri .....                                      | 30 |
| <b>Şekil 4.7</b> Medyan kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeylerine ait Kaplan–Meier OS eğrileri .....                                           | 32 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.1</b> Hastaların tanı anındaki evre dağılımları .....                                                                                                          | 20 |
| <b>Tablo 4.2</b> Hastaların histopatolojik alt tip dağılımları .....                                                                                                      | 21 |
| <b>Tablo 4.3</b> Takip sürecindeki klinik sonuçlar .....                                                                                                                  | 21 |
| <b>Tablo 4.4</b> Hastaların laboratuvar özellikleri .....                                                                                                                 | 22 |
| <b>Tablo 4.5</b> Hastaların PIV gruplarına göre dağılımı .....                                                                                                            | 23 |
| <b>Tablo 4.6</b> Evrelere göre PIV değerleri .....                                                                                                                        | 23 |
| <b>Tablo 4.7</b> Tanı gruplarına göre PIV değerleri .....                                                                                                                 | 25 |
| <b>Tablo 4.8</b> PIV gruplarına göre OS sonuçları (ROC–Youden kestirim = 585,21) .....                                                                                    | 26 |
| <b>Tablo 4.9</b> PIV gruplarına göre OS sonuçları (Medyan kestirim = 410) .....                                                                                           | 27 |
| <b>Tablo 4.10</b> Hesaplanmış kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeyinin OS üzerine etkisi (Cox regresyon analizi) .....                                   | 29 |
| <b>Tablo 4.11</b> Hesaplanmış kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeylerine ait Kaplan–Meier analizinde aylara göre risk altında kalan hasta sayıları ..... | 30 |
| <b>Tablo 4.12</b> Medyan kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeyinin OS üzerine etkisi (Cox regresyon analizi) .....                                        | 31 |
| <b>Tablo 4.13</b> Medyan kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeylerine ait Kaplan–Meier analizinde aylara göre risk altında kalan hasta sayıları .....      | 32 |

## KISALTMALAR

- ADCC:** Antikor bağımlı hücresel sitotoksiste
- APC:** Antijen sunan hücre
- bFGF:** Temel fibroblast büyüme faktörü
- Breg:** Regülatör B hücresi
- CAR-T hücresi:** Kimerik antijen reseptörlü T hücresi
- CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ):** C-C motifli kemokin ligand 3
- cDC:** Konvansiyonel dendritik hücre
- CD4<sup>+</sup> T:** CD4 pozitif T lenfositler
- CD8<sup>+</sup> T:** CD8 pozitif sitotoksik T lenfositler
- CTLA-4:** Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4
- DC:** Dendritik hücre
- EGFR:** Epidermal büyüme faktörü reseptörü
- ERK:** Ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz
- FAK:** Fokal adezyon kinaz
- Fc $\gamma$ R:** Fc gama reseptörü
- GPS:** Glasgow prognostik skoru
- IDC:** İnvaziv duktal karsinom
- ILC:** İnvaziv lobüler karsinom
- ILC:** Doğuştan lenfoid hücre
- IDO:** İndolamin-2,3-dioksijenaz
- IFN- $\gamma$ :** İnterferon gama
- IL-1 $\beta$ :** İnterlökin-1 beta
- IL-2:** İnterlökin-2
- IL-4:** İnterlökin-4
- IL-5:** İnterlökin-5
- IL-10:** İnterlökin-10
- IL-12:** İnterlökin-12
- IL-13:** İnterlökin-13
- IL-17:** İnterlökin-17
- IL-35:** İnterlökin-35
- IMDC:** Uluslararası metastatik RCC veri tabanı konsorsiyumu

**LAG-3:** Lenfosit aktivasyon geni-3  
**LC:** Langerhans hücresi  
**LPS:** Lipopolisakkarit  
**mDC:** Miyeloid dendritik hücre  
**MDSC:** Miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler  
**MHC-I:** Majör histokompatibilite kompleksi sınıf I  
**MHC-II:** Majör histokompatibilite kompleksi sınıf II  
**MLCK:** Miyozin hafif zincir kinaz  
**MMP-9:** Matriks metalloproteinaz-9  
**moDC:** Monosit-türevi dendritik hücre  
**mRCC:** Metastatik renal hücreli karsinom  
**NE:** Nötrofil elastaz  
**NET:** Nötrofil ekstrasellüler tuzak  
**NLR:** Nötrofil-lenfosit oranı  
**NK:** Doğal öldürücü hücre  
**NO:** Nitrik oksit  
**OS:** Genel sağkalım  
**pDC:** Plazmasitoid dendritik hücre  
**PD-1:** Programlanmış ölüm proteini-1  
**PD-L1:** Programlanmış ölüm ligandı-1  
**PDGF:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü  
**PFS:** Progresyonsuz sağkalım  
**PGE2:** Prostaglandin E2  
**PIV:** Pan-immün-inflamasyon değeri  
**PLR:** Trombosit-lenfosit oranı  
**ROS:** Reaktif oksijen türleri  
**SCC:** Yassı hücreli karsinom  
**SII:** Sistemik immün-inflamasyon indeksi  
**SD:** Standart sapma  
**TAM:** Tümörle ilişkili makrofaj  
**TGF-β:** Transforme edici büyüme faktörü beta  
**Th1:** Yardımcı T hücre tip 1

**Th2:** Yardımcı T hücre tip 2

**Th17:** Yardımcı T hücre tip 17

**TIL:** Tümör infiltre edici lenfosit

**TIM-3:** T hücre immüoglobulin ve müsin domain içeren protein-3

**TLS:** Tersiyer lenfoid yapılar

**TME:** Tümör mikroçevresi

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktörü alfa

**TRAIL:** TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand

**Treg:** Regülatör T hücresi

**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**YAP:** Yes ilişkili protein

**XCL1:** Lenfotaktin

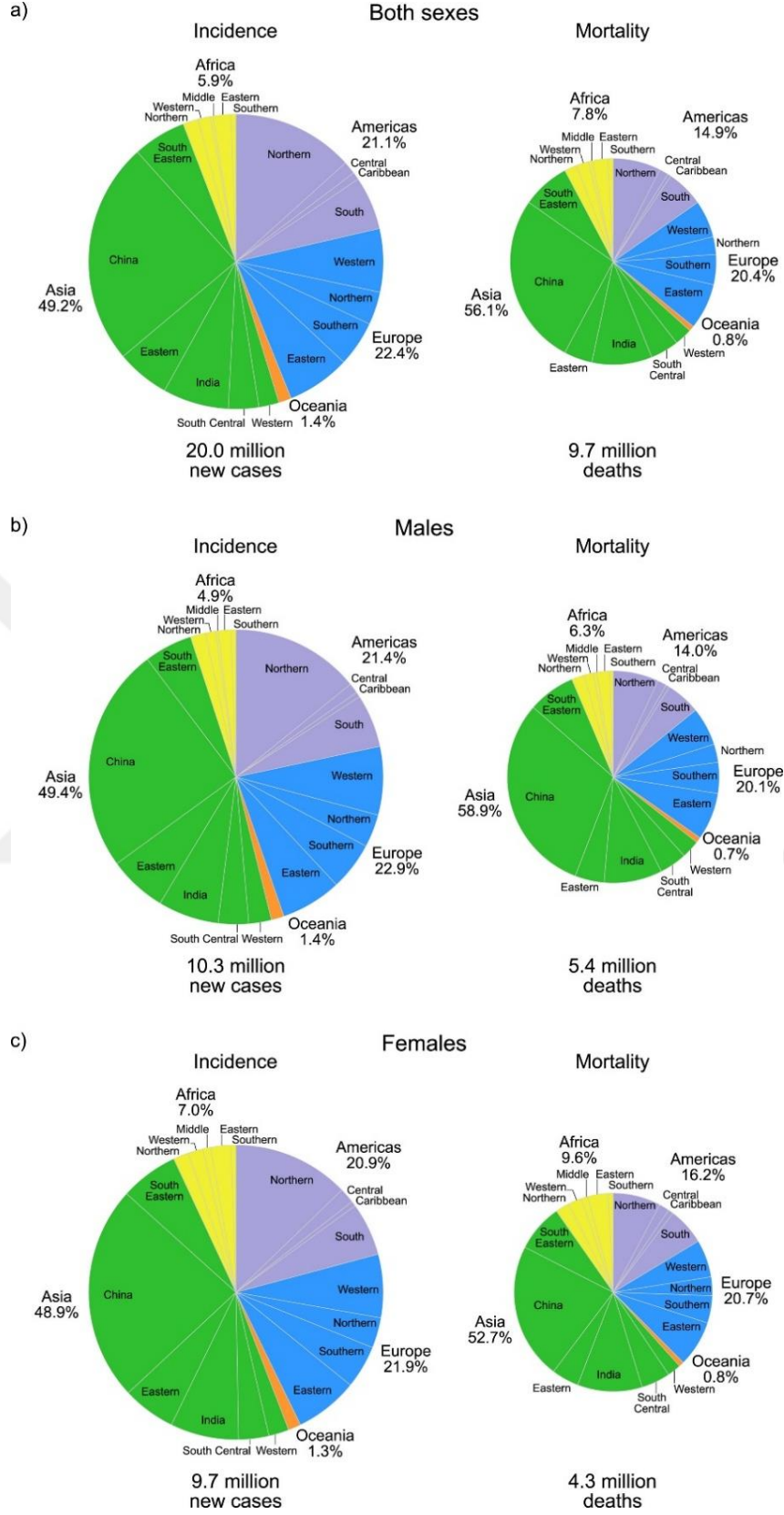
## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser günümüzde en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. 2021 yılında kanser kaynaklı ölümler, küresel çapta toplam ölümlerin %14,7'sini oluşturmuştur (1). Yapılan araştırmalara göre, önümüzdeki yıllarda vakalarının daha da artması beklenmektedir. 2022 Küresel Kanser İstatistikleri Raporu'na göre, yeni kanser vakası sayısının 2050 yılına kadar otuz beş milyonu aşması öngörülmektedir (2).

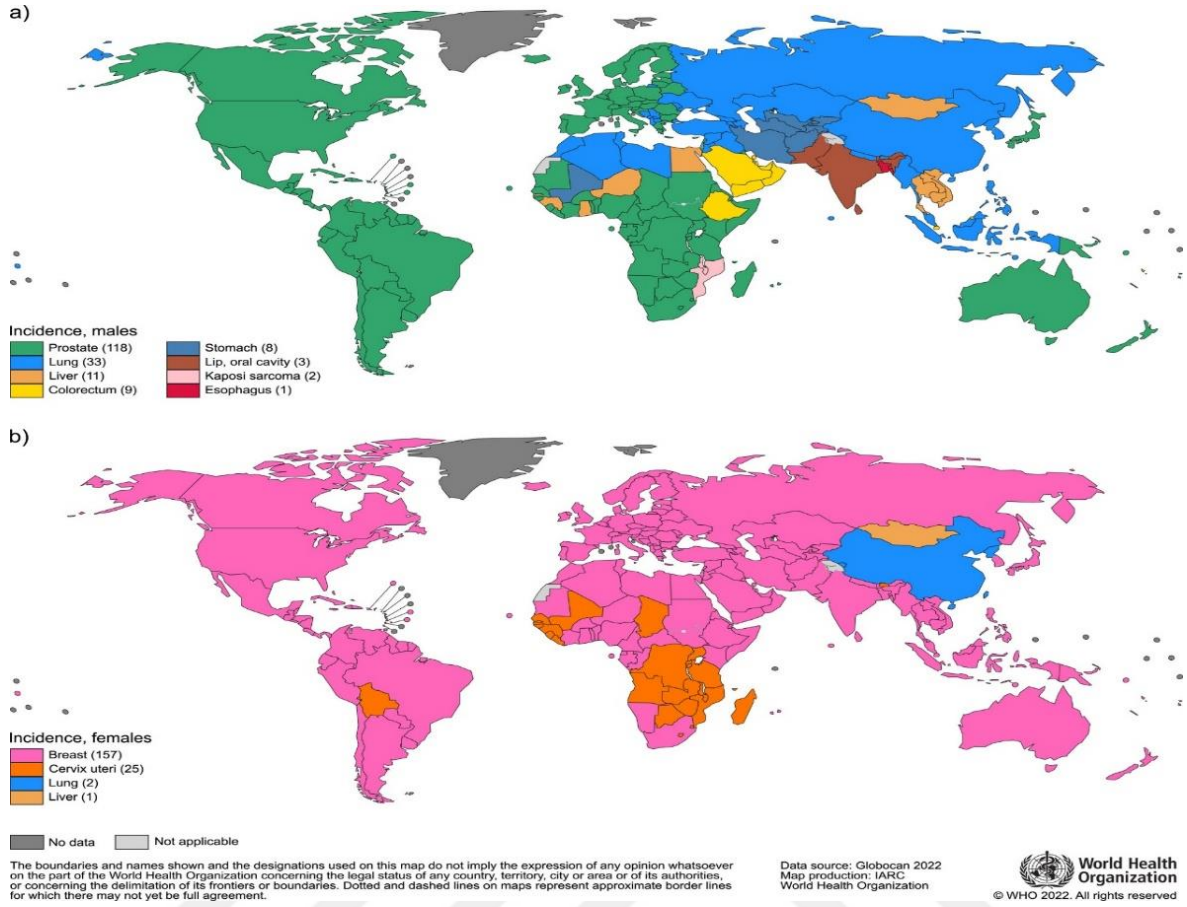
Genel olarak bakıldığında, dünyada en sık görülen kanser tipleri arasında sırasıyla akciğer (%12,4), meme (%11,6), kolon/rektum (%9,6), prostat (%7,3), mide (%4,9) ve karaciğer kanseri (%4,3) yer almaktadır (2). En sık ölüme yol açan kanser tipleri ise her iki cinsiyet birlikte ele alındığında sırasıyla akciğer (%18,7), kolon/rektum (%9,3), karaciğer (%7,8), meme (%6,9) ve mide (%6,8) kanserleridir (2). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadınlarda meme kanseri, erkeklerde ise akciğer kanseri en yüksek mortalite oranıyla birinci sıradadır (2).

Kanser yükünün dünya bölgelerine göre eşit olmayan bir dağılım gösterdiği, Asya kıtasında hem olgu hem de ölümlerin orantısız şekilde yüksek olduğu, Avrupa'da ise nüfusa kıyasla daha yüksek insidans ve mortalite oranlarının izlendiği görülmektedir (Şekil 1.1). Türkiye, Batı Asya ve Doğu Avrupa geçiş bölgesinde yer almakta olup, bu bölgelerin kanser yükü özelliklerini yansıtmaktadır.

Erkeklerde pek çok ülkede prostat kanseri en sık tanı konulan kanser iken, Asya ve Doğu Avrupa coğrafyasında akciğer kanseri daha çok görülmektedir. Kadınlarda küresel ölçekte meme kanseri ilk sırayı almakta, buna karşılık serviks kanseri özellikle Sahra-altı Afrika ve Güney Asya ülkelerinde belirgin şekilde öne çıkmaktadır. Türkiye özelinde değerlendirildiğinde ise erkeklerde akciğer, kadınlarda meme kanseri en sık gözlenen malignitelerdir (Şekil 1.2).



**Şekil 1.1** 2022 yılında dünya bölgelerine göre kanser olgu ve ölümlerinin (insidans ve mortalite) dağılımı (2)  
(a) Her iki cinsiyet, (b) Erkekler, (c) Kadınlar (CC BY-NC-ND 4.0 lisansı altında kullanılmıştır)



**Şekil 1.2** 2022 yılında ülkelere göre en sık görülen kanser türleri insidansı (2) (a) Erkekler, (b) Kadınlar  
Renkler, her ülkede en sık görülen kanser tipini göstermektedir (CC BY-NC-ND 4.0 lisansı altında kullanılmıştır)

Kanserin oluşturduğu sosyal, ekonomik ve klinik yük göz önüne alındığında, kolay ulaşılabilir ve maliyet etkin prognostik belirteçlerin tanımlanması giderek önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalar malignite hastalarının prognozunun belirlenmesinde periferik kandan bakılan hemogram ve biyokimya değerleri ile saptanan inflamasyon temelli skorlamaların kullanılabileceğini göstermiştir (3–9). Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin inflamasyon tepkisi kanserojenlere karşı ilk savunma hattını oluştursa da, kronik inflamasyonun kanser gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (10,11). İnflamasyon sonucu çevreye salınan mediatörler hücrel DNA hasarına, apoptoz inhibisyonuna, anjiyogenez gelişimine neden olarak tümör büyümesi ve metastazına zemin hazırlayabilir (12–14). Bu bağlamda sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirmek amacıyla çeşitli hematolojik belirteçler ve bunlardan türetilmiş indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler, inflamasyonun derecesini sayısal olarak ifade etme ve böylece prognozu öngörmeye potansiyel taşıma özelliğine sahiptir (15,16). İnflamasyon bazlı skorlamalar arasında en sık nötrofil-lenfosit

oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), Glasgow prognostik skoru (GPS), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve pan-immün-inflamasyon değeri (PIV) yer almaktadır (3–10,17).

Klinik pratikte bu amaçla kullanılan skorlamalar arasında, özellikle metastatik renal hücreli karsinom (mRCC) hastalarında yaygın biçimde uygulanan International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) skoru gibi prognostik belirteçler de bulunmaktadır (18). IMDC skoru; performans durumu, hemoglobin düzeyi, kalsiyum seviyesi, nötrofil ve trombosit sayısı gibi parametrelere dayanarak hastaların risk sınıflamasını yapar ve sağkalım süresini öngörmeye yardımcı olur (14,19–21). PIV ve benzeri indekslerin IMDC ile kombine kullanımının, özellikle immünoterapi uygulanan hastalarda klinik karar süreçlerinin öngörücü gücünü arttırdığı gösterilmiştir (22–25).

İmmün sistem ile kanser arasındaki etkileşim karmaşık olduğundan, ikili inflamasyon parametrelerinin yetersiz olabileceği düşünülerek, farklı immün-inflamatuvar parametreleri de kapsayan ve karmaşık inflamasyon yanıtlarının kombinasyonunu içeren PIV bazlı çalışmaların önemi giderek artmaktadır. PIV monosit, nötrofil, trombosit ve lenfosit sayımları kullanılarak formülize edilir ve daha önce önerilen indekslere göre kötü prognozu öngörmeye daha tutarlı olabileceği düşünülmektedir (10,26). Ancak bu konuda önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi araştırma popülasyonlarının genişletilmesi gereklidir. Çalışmamızda, çeşitli kanser tipleri ve evrelerine göre pan-immün-inflamasyon değerinin karşılaştırılması ve söz konusu indeksin prognoza olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Mevcut literatürde, çoğunlukla tümör-spesifik nitelikte çalışmalar yer almakta olup, pan-kanser düzeyinde veriler ise meta-analizler ile sınırlıdır. Tüm kanser tiplerinde ortak bir kestirim değeri üzerinden analizlerin gerçekleştirilmiş olması, çalışmamızın önemini arttırmaktadır. Elde edilen bulguların, bu yönüyle literatüre anlamlı bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Karsinogenez, Tümör Mikroçevresi ve İmmün Yanıt

Karsinogenez, etiyolojik olarak hücre proliferasyonu ile apoptoz arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkan çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreçte hücre ve dokuların yapısal ve işlevsel bütünlüğünü düzenleyen karmaşık metabolik yolları kontrol eden genlerde mutasyonlar gelişir (27). Bu genlerdeki anormallikler kontrolsüz hücresel proliferasyona, doku mimarisinin bozulmasına, kanser hücrelerinin çevre dokulara invazyonuna ve nihayetinde metastaza yol açabilir (27).

Hücre döngüsü büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinler gibi sinyal molekülleri ile düzenlenir. Kanserleşme, sinyal iletimi ve hücre döngüsü proteinlerini kodlayan genlerde (tümör baskılayıcı genler ve proto-onkogenler) meydana gelen mutasyonları içeren moleküler bir bozulma sürecidir. DNA onarım mekanizmalarının yetersiz kalmasıyla hücre çoğalması kontrolsüz hale gelir (28). Kanser hücreleri erken dönemde konak dokulardaki moleküler, hücresel ve fiziksel değişiklikleri tetikler. Bu değişiklikler bağışıklık hücreleri, stromal elemanlar, kan damarları, hücre dışı matriks, fibroblastlar ve inflamatuvar hücreler gibi birçok yapının yer aldığı bir tümör mikroçevresinin oluşumuna yol açar (29,30).

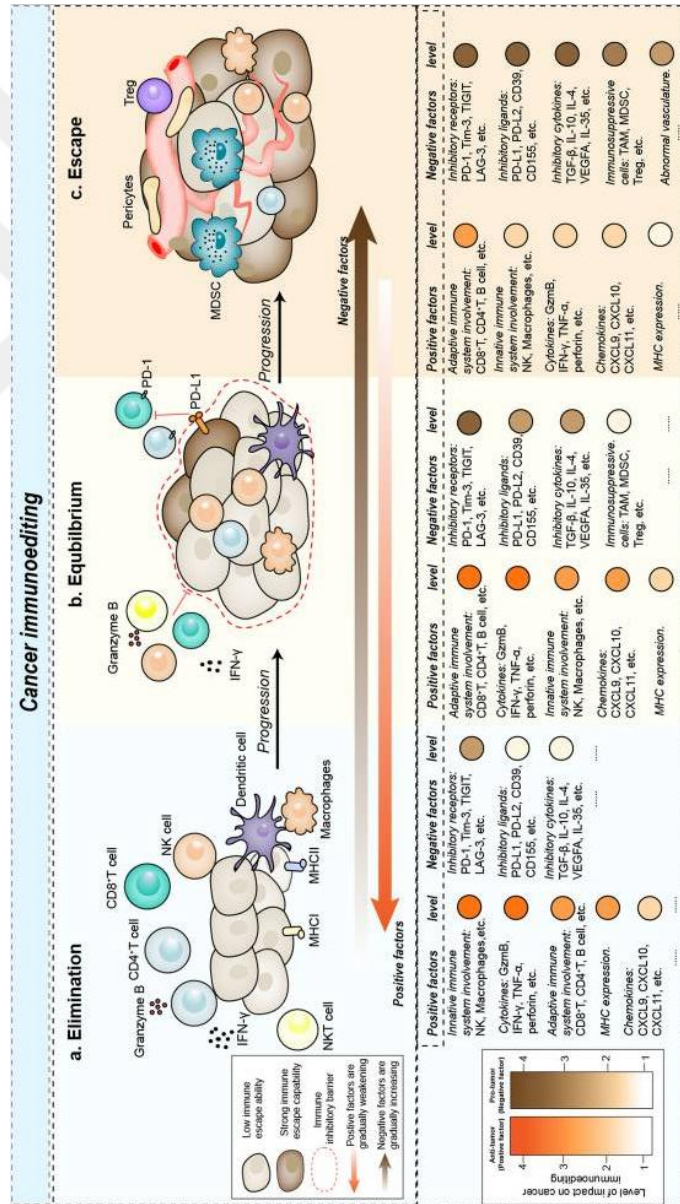
Tümör mikroçevresi (TME) aynı zamanda çevresindeki bağışıklık ve stromal hücrelerle olan etkileşimleri de kapsar (31,32). TME'nin dolaşım ve lenf sistemleri üzerinden çevre hücreleri etkilemesi, kanser gelişimini ve ilerlemesini kolaylaştırabilir (33,34). Bu mikroçevrede görev alan doğuştan gelen bağışıklık hücreleri (makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler, dendritik hücreler, miyeloid türevli baskılayıcı hücreler) ile adaptif bağışıklık hücreleri (T ve B lenfositler) hem antitümöral hem de protümöral roller üstlenebilir (35). Bu bağlamda immün sistemin kanser gelişimini baskılamasının yanı sıra, bazı koşullarda tümöral süreci destekleyici etkiler de gösterebileceği, yani çift yönlü bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (33,34,36,37).

Bu çift yönlü immün etkileşim anlayışı, özellikle kontrol noktası inhibitörleri gibi modern immünoterapilerin geliştirilmesine temel oluşturmuştur (38). Diğer yandan da immün kontrol noktası inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastalarda 'hiperprogresyon' adı verilen özel bir tablo gözlenebilmektedir. Hiperprogresyon, tümörün beklenenden çok daha kısa sürede hızlı ilerlemesiyle karakterizedir ve TME'deki immün baskılayıcı hücrelerin baskın hale gelmesi veya belirli genetik değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmektedir

(39). Bu noktada, yüksek PIV değerlerinin immünoterapiye zayıf yanıt ve hiperprogresyon riskiyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

## 2.2 Kanserde İmmün Hücrelerin Rolü

İmmün sistem yalnızca enfeksiyöz ajanlara karşı değil, aynı zamanda anormal veya neoplastik hücrelerin tanınması ve ortadan kaldırılmasında da kritik bir role sahiptir. Literatürde immün sistemin tümöre karşı geliştirdiği yanıtlar “kanser immünoediting (kanser immün düzenlemesi)” kavramı ile tanımlanmaktadır (40–43). Şekil 2.1’ de bu sürecin aşamaları gösterilmektedir.



Şekil 2.1 Kanser immün düzenlenmesinin üç aşaması: eliminasyon (a), denge (b) ve kaçış (c) (44) (CC BY 4.0 lisansı altında kullanılmıştır)

İmmünoediting; yok etme (eliminasyon), denge (equilibrium) ve kaçış (escape) olmak üzere ardışık üç aşamadan oluşur (45). Eliminasyon fazında, doğal öldürücü hücreler (NK), CD8 pozitif sitotoksik T lenfositler ( $CD8^+$  T), dendritik hücreler (DC) gibi immün efektör hücreler, tümör hücrelerini tanıyarak ortadan kaldırır (40). Eliminasyon fazı sonucunda kanser gelişimi önlenmiş olur. Ancak bazı tümör hücreleri bu fazı atlatarak denge fazına geçebilir ve bağışıklık sistemi ile tümör hücresi arasında bir denge sağlanır; buna rağmen kanser hücreleri tamamen ortadan kaldırılamaz (41). Zamanla tümör hücreleri, immün sistemin baskısından kaçınmak amacıyla kanser hücre antijenlerinin ekspresyon kaybı, majör histokompatibilite kompleksi sınıf I (MHC-I) moleküllerinin sunumundaki bozulmalar, programlanmış hücre ölüm ligandı 1 (PD-L1) gibi immün kontrol noktası proteinlerinin artışı ve interlökin-10 (IL-10) ile transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) gibi immünsupresif sitokinlerin salınımı yoluyla çeşitli kaçış mekanizmaları geliştirebilir (42,46,47). Bu mekanizmalar sonucunda tümör ilerleyebilir, metastaz yapabilir ve immün sistem tarafından tanınamaz hale gelir. Sonuç olarak, immünoediting süreci, immün sistemin sadece tümör gelişimini baskılamakla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda tümör hücrelerinin immün seçim baskısı altında evrimsel adaptasyonunu da şekillendirmektedir (40).

### **2.2.1 Nötrofiller ve tümör immünitesi**

Nötrofiller, kanda en çok bulunan miyeloid hücreler olup, kanser gelişimi ve progresyonunda önemli roller üstlenmektedir (48,49). Literatürde 2015 yılında yayımlanan geniş ölçekli bir meta-analiz, 18.000 insan tümörüne ait gen ekspresyon profillerini incelemiş ve tümörle ilişkili nötrofillerin düşük sağkalım ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu göstermiştir (50).

Nötrofillerin tümör destekleyici etkileri daha çok TME'deki davranışları ile ilgilidir (49). Tümör kaynaklı faktörler, nötrofillerin immünsupresif ve tümör destekleyici özellikler gösteren N2 fenotipine dönüşmesine neden olabilir (49). Bu hücreler anjiyogenez, immünsupresyon, hücre göçü ve metastaz gibi süreçlerde yer alır.

Buna karşılık, N1 fenotipli nötrofiller proinflamatuvar ve antitümöral özellikler gösterir. Reaktif oksijen türleri (ROS), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-12 (IL-12) gibi sitokinlerin salınımı aracılığıyla tümör hücrelerinin eliminasyonunu destekler ve sitotoksik T lenfosit yanıtını güçlendirir. Ancak tümör ilerledikçe mikroçevrede artan TGF- $\beta$  düzeyleri, bu hücrelerin N1 fenotipinden N2 fenotipine geçişini kolaylaştırarak, immün baskılayıcı ortamın oluşumuna katkıda bulunur (49).

Nötrofiller tarafından salınan nötrofil ekstrasellüler tuzaklar (NET'ler), kanser hücrelerinin dolaşımında hayatta kalmasını, damar dışına çıkmasını ve metastatik yerleşimini kolaylaştırır (49,51,52). NET'ler, nötrofillerin kromatin filamentlerini ve granül proteinlerini serbest bırakarak oluşturduğu ağ benzeri yapılardır.

İnflamasyon sırasında üretilen NET'lerin, dormant tümör hücrelerinin uyanmasını destekleyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (53). Bu yapıların laminin substratına yakın bölgelerde nötrofil elastaz (NE) ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) gibi proteazları yoğunlaştırabildiği gösterilmiştir. Bu proteolitik yeniden şekillenme sonucunda, dormant tümör hücreleri fokal adezyon kinaz/ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz/miyozin hafif zincir kinaz/Yes ilişkili protein (FAK/ERK/MLCK/YAP) sinyal yolu aracılığıyla aktive olmaktadır. NET'ler bu süreci, integrin  $\alpha 3 \beta 1$ 'i aktive eden bir epitop gibi davranarak tetikleyebilmektedir (54).

NET'lerin içerdiği granül proteinler, özellikle NE ve MMP-9 gibi enzimler, ekstrasellüler matriksin parçalanmasını ve vasküler geçirgenliğin artmasını sağlar. Bu durum, kanser hücrelerinin damar dışına geçişini kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda metastatik yerleşim alanlarında yeni damar oluşumuna ve immünsupresif bir mikroçevrenin kurulmasına da zemin hazırlar (53,55).

Tümör ile ilişkili nötrofiller, PD-L1 ekspresyonu aracılığı ile CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin tümöre karşı olan sitotoksik etkisini baskılayabilir (49,56,57). Bu immünsupresif etki, hem doğrudan hücresel engellemelerle hem de NET'lerin içerdiği serin proteazlar ve arginaz-1 gibi moleküller aracılığıyla dolaylı yollardan gerçekleşebilir (49,53)

Bu veriler incelendiğinde, nötrofillerin kötü prognozun belirlenmesinde yol gösterici potansiyele sahip önemli immün hücreler olduğu görülmektedir. Özellikle sistemik inflamasyon belirteçlerine dayanan skorlamalarla entegre edildiğinde, nötrofil parametreleri, klinik pratikte tedavi yanıtı takibi ve risk sınıflandırmasında potansiyel taşımaktadır (58,59).

## **2.2.2 Makrofajlar ve tümör immünitesi**

Makrofajlar, doğuştan ve edinilmiş bağışıklık yanıtlarında temel rol oynayan, ilk savunma hattında yer alan önemli immün hücrelerdir (60,61). Doku homeostazının korunması ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde kritik işlevler üstlenirler. Polarizasyon olarak adlandırılan bir süreçle işlevsel tiplerini değiştirebilen, yüksek plastisite gösterebilen yapılardır (62–64). Hücre yüzeyinde farklı belirteçlerin edinilmesine, belirli sitokinlerin salgılanmasına ve metabolik adaptasyonlara yol açan programlanmaya

dayanarak oluşan iki temel alt tipte tanımlanmıştır; proinflamatuvar (M1) ve antiinflamatuvar (M2) makrofajlar (28,60,65).

M1 fenotipinin, proinflamatuvar özelliklere sahip olduğu, antijen sunumu ve tümör hücresi eliminasyonunda etkili rol oynadığı düşünölmektedir. Buna karşılık, M2 fenotipi immünsupresif sitokinler üretir, anjiyogenezi ve tümör hücrelerinin invazyonunu destekler ve genellikle kötü prognozla ilişkili olarak kabul edilmektedir (66–70).

M1 makrofajlar, interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve lipopolisakkarit (LPS) gibi uyarılarla aktive edilir. Bu hücreler, yüksek düzeyde IL-12 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler üretir, ROS ve nitrik oksit (NO) sentezler, tümör hücrelerini yok eden sitotoksik bir yanıt oluşturur. Ayrıca, T hücre aktivasyonu için gerekli olan antijen sunum kapasitesine de sahiptirler (63,66).

M2 makrofajlar, interlökin-4 (IL-4), IL-10 ve interlökin-13 (IL-13) gibi sinyallerle aktive olurlar. Doku onarımında, anjiyogenezi sürecinde ve immünsupresif mikroçevre oluşumunda rol oynarlar. Bu hücreler, IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi immünsupresif sitokinleri salgılayarak CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin aktivitesini baskılar, dendritik hücre maturasyonunu engeller ve regölatör T hücrelerin (Treg) çoğalmasını destekler (66,68). Ayrıca, vasköler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri ile MMP-9 gibi enzimleri salgılayarak tümöral vaskölarizasyonu artırır. Bu durum, hem tümör büyümesini hem de metastatik yayılımı kolaylaştırır (67,68,71). Matriks metalloproteinazlar ve katepsinler gibi proteolitik enzimlerin salınımı ile stromal doku yıkımı ve tümör hücresi invazyonu desteklenir (72). M2 makrofajlar ayrıca, arginaz-1 gibi enzimleri yüksek oranda eksprese ederek L-arginin düzeyini düşürür. Bu da T hücrelerinin fonksiyonlarını baskılar ve tümör immün kaçışını artırır (65,72).

Bu M1/M2 sınıflandırmasının, deneysel olarak tanımlanmış iki uç fenotipi temsil ettiği; gerçek tümör mikroçevresinde tümör ilişkili makrofajların (TAM'ların) bu iki fenotip arasında değişen, karma nitelikte özellikler sergileyebileceği ve fonksiyonel olarak daha geniş bir spektrumda yer alabileceği unutulmamalıdır (66,72–74).

Yüksek makrofaj infiltrasyonunun birçok solid tümör tipinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve immünoterapilere yanıt olumsuz etkilediği bildirilmiştir (69,74–78).

### **2.2.3 Lenfoid kökenli hücreler ve tümör immünitesi**

Lenfositler hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık sisteminde kritik görevler üstlenen, tümör immünitesinin merkezinde yer alan hücrelerdir. Tümör mikroçevresinde

bulunan lenfositlerin (TIL; tümör infiltre edici lenfositler) yoğunluğu, dağılımı ve fonksiyonel durumu, prognoz ve tedavi yanıtını etkileyen önemli parametreler arasında yer almaktadır (50,79–81).

### **2.2.3.1 CD8<sup>+</sup> T hücreler ve antitümör etki**

CD8<sup>+</sup> T hücreler, tümör hücrelerinin yüzeyinde sergilenen MHC-I ilişkili tümör antijenlerini tanıyarak hedefe özgü sitotoksik bir yanıt oluşturur. Granzim ve perforin salınımı yoluyla apoptozu indükleyebilir, böylece tümör eliminasyonuna katkı sağlar (42,82,83). Tümör içi CD8<sup>+</sup> T hücre yoğunluğu, çeşitli kanser türlerinde sağkalım ile pozitif korelasyon göstermiştir (16,79,84–88).

TME'deki kronik antijen stimülasyonu, özellikle CD8<sup>+</sup> sitotoksik T hücrelerinde işlevsel bozulmalara yol açarak, “T hücre tükenmesi” olarak adlandırılan durumun oluşmasına neden olur (79,89–91). Tükenmiş T hücreleri sitotoksik kapasite, proliferasyon potansiyeli ve IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , interlökin-2 (IL-2) gibi sitokinlerin üretimi dahil olmak üzere temel efektör fonksiyonlarını kaybeder (92,93).

Bu fenotipik değişim, programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1), T hücre immünoglobulin ve müsin domain içeren protein-3 (TIM-3), lenfosit aktivasyon geni 3 (LAG-3) ve sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) gibi inhibitör reseptörlerin yanı sıra, immünsupresif enzim CD39'un aşırı ekspresyonu ile karakterizedir (16,91,94–96). Bu moleküller, bağışıklık kontrol noktası olarak görev yaparak T hücre aktivitesini baskılayan ligandlarla etkileşime girer ve tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışına katkı sağlar (90,95). Ayrıca tükenmiş T hücreleri metabolik olarak da baskılanmıştır. Mitokondriyal disfonksiyon, glikolitik kapasitede azalma ve reaktif oksijen türleri birikimi gibi değişiklikler gözlenmektedir (92).

Bu hücrelerin TME'de uzun süreli varlığı, immün baskılayıcı ortamı daha da güçlendirir ve immünoterapiye direnç gelişimiyle ilişkilendirilmektedir (16,96). Örneğin, hastanın T lenfositlerinin genetik olarak yeniden programlanmasıyla tümör antijenlerini MHC-I bağımlılığı olmaksızın tanıyabilen ve güçlü sitotoksik etki gösterebilen hücrelerin elde edildiği kimerik antijen reseptörlü T hücre (CAR-T hücre) tedavisinin sınırlılıklarından biri de kronik antijen sunumu altında gelişebilen tükenme durumudur. Bu durum, CAR-T hücrelerinin genişleme kapasitesini ve kalıcılığını azaltarak tedavi etkinliğini sınırlayabilmektedir (96–98). Bu nedenle CAR-T tedavisinin başarısını artırmaya yönelik olarak kontrol noktası inhibitörleriyle kombinasyon gibi yeni stratejiler araştırılmaktadır.

### **2.2.3.2 CD4 pozitif T hücreler (CD4<sup>+</sup> T): yardımcı T hücre tip 1 (Th1), yardımcı T hücre tip 2 (Th2) ve Treg**

CD4<sup>+</sup> T lenfositler, bağışıklık yanıtlarını şekillendiren yönlendirici hücrelerdir (99). Th1 hücreleri IFN- $\gamma$  üreterek makrofajları ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerini aktive eder, böylece tümör karşıtı bağışıklığı destekler (100–103). Th2 hücreleri ise IL-4, interlökin-5 (IL-5) ve IL-13 gibi sitokinler üreterek genellikle tümör destekleyici nitelikler sergiler (102–104).

Regülatör T hücreler, TGF- $\beta$  ve IL-10 gibi immünsupresif sitokinler aracılığıyla CD8<sup>+</sup> T hücrelerini baskılar, dendritik hücre maturasyonunu engeller ve tümör mikroçevresinde immün kaçış mekanizmalarının gelişimini destekler. Yüksek Treg infiltrasyonu çoğunlukla kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

Genel olarak, antitümöral ve protümöral CD4<sup>+</sup> T hücreleri arasındaki tümör içi denge, immün yanıtın sonucunu belirlemede kritik rol oynar (104).

### **2.2.3.3 Doğal katil hücreler (NK) ve tümör denetimi**

NK hücrelerin özellikle doğuştan gelen bağışıklık sisteminde görevli oldukları bilinmekle birlikte, son zamanlarda hücre biyolojisindeki gelişmelerin eşliğinde edinilmiş bağışıklık sisteminde de rolleri olduğu gösterilmiştir (105,106). NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi, hedef hücrede MHC-I molekülünün azalmasıyla başlar ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinden kaçmayı hedefleyen tümör hücrelerine karşı etkili bir savunma sağlar (107–109).

NK hücreler granzim ve perforin salınımı ile tümör hücrelerini doğrudan öldürebilir. Ayrıca IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , C-C motifli kemokin ligand 3 (CCL3, aynı zamanda MIP-1 $\alpha$  olarak da bilinir), lenfotaktin (XCL1) gibi çeşitli sitokin ve kemokinleri salgılayarak, diğer bağışıklık hücrelerini aktive eder ve adaptif immün yanıtın şekillenmesine katkı sağlar (106,107). IFN- $\gamma$ 'nın antianjiyojenik etkisi vardır ve tümör hücrelerinde MHC-I ekspresyonunu arttırarak CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin hedef hücreyi tanıma potansiyelini güçlendirdiği bildirilmiştir (110–113). Öte yandan TME'de bulunan TGF- $\beta$ , IL-10, prostaglandin E2 (PGE2) gibi mediatörler NK hücre aktivitesini azaltarak tümörün immün kaçışını kolaylaştıran bir etki gösterir (114–117). NK hücre infiltrasyonu düşük saptanan durumlarda ise metastatik yayılımın daha sık görüldüğü bilinmektedir (114).

NK hücre yoğunluğunun yüksek olduğu tümörlerde daha iyi sağkalım oranları raporlanmış ve NK hücreleri prognostik bir belirteç adayı olarak değerlendirilmiştir. Doğrudan sitotoksik etkilerinin yanı sıra immün sistemin diğer bileşenlerini aktive eden

düzenleyici fonksiyonları, onları tümör immünitesi açısından önemli bir hedef haline getirmiştir (118,119).

#### **2.2.3.4. B lenfositler ve tümör etkileşimi**

B lenfositler hümmoral immünitenin temel efektör hücreleri olup, TME'deki rolleri çok karmaşık ve çift yönlüdür. Protümöral ve antitümöral etkilerin oluşumu; TME'nin bileşenlerine, B hücrelerinin alt tiplerinin fonksiyonel farklılıklarına ve üretilen antikor yapısına bağlıdır (120–122).

B lenfositlerinin antitümöral etkileri tümör mikroçevresinde çeşitli immün mekanizmaları tetikleyerek ortaya çıkmaktadır. Bu etkiler arasında antikor üretimi, antijen sunumu, tersiyer lenfoid yapıların (TLS) oluşumu, sitokin salınımı ve doğrudan sitotoksik aktivite sayılabilir. Her biri, adaptif immün yanıtın etkinliğini artırarak tümöre karşı koruyucu bir mikroçevre oluşumuna katkı sağlamaktadır (120).

İlk olarak, plazma hücrelerine farklılaşan B lenfositler, tümör infiltratlarında yüksek düzeyde sitokin ve antikor üretimi gerçekleştirebilir. Bu antikorlar arasında özellikle IgG1 izotipi, Fcγ reseptörlerine (FcγR) bağlanarak antikor-bağımlı hücrel sitotoksikite (ADCC), fagositoz ve kompleman sisteminin aktivasyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla antitümöral immün yanıtı güçlendirir. Ayrıca bu antikorlar dendritik hücreler tarafından yakalanıp işlenerek T hücrelerine antijen sunumu sürecini de kolaylaştırabilir (120,123).

Aynı zamanda antijen sunan hücreler (APC) olarak da görev alırlar. Majör histokompatibilite kompleksi sınıf II (MHC-II) molekülleri ile CD40, CD80 ve CD86 gibi kostimülatör yüzey proteinlerini taşıyan B hücreleri, hem CD4<sup>+</sup> yardımcı T hücrelerini hem de CD8<sup>+</sup> sitotoksik T hücrelerini aktive edebilir. Dolayısıyla tümör-spesifik T hücre yanıtları güçlendirilmiş olur (103,120,124,125).

B hücrelerinin TLS oluşumuna katkısı da antitümöral bağışıklığın bir diğer yönünü temsil eder. TLS'ler, tümöre özgü B ve T hücrelerinin olgunlaşma, izotip değiştirme ve karşılıklı etkileşim ortamı sağlayan yapılar olarak işlev görür (126,127). Bu yapılar içinde B hücrelerinin antijen-spesifik T hücrelerle etkileşime geçmesi, lokal immün yanıtın şekillenmesini sağlar (126,128–131).

Bazı B hücreleri doğrudan sitotoksik mekanizmalarla da tümör hücrelerine saldırabilir. IFN-γ ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinler hücrel immün yanıtı güçlendirirken, granzim B ve tümör nekroz faktörü ilişkili apoptoz indükleyici ligand

(TRAIL) gibi moleküller aracılığıyla tümör hücrelerine doğrudan apoptoz indükleyici sinyaller iletilir (120).

B lenfositlerin protümöral etkilerine baktığımızda, özellikle immünsupresif regülatör B hücreleri (Breg) tümör destekleyici etkilerin merkezinde yer alır (120). Bu hücreler, IL-10, IL-35 (interlökin-35) ve TGF- $\beta$  gibi immünsupresif sitokinler salgılayarak bir yandan miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin (MDSC) gelişimini teşvik ederken diğer yandan CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin aktivitesini baskılayabilir (37,132–136). Ayrıca tümöre özgü antikorların oluşturduğu kalıcı immün komplekslerin varlığı, kronik inflamasyonu ve doku yeniden yapılanmasını kolaylaştırarak tümör ilerlemesini destekleyebilir (37,134,137).

Tüm bu veriler, B lenfositlerinin kanser immünolojisinde tekil bir rol üstlenmekten ziyade mikroçevresel koşullara bağlı olarak hem tümör baskılayıcı hem de tümör destekleyici yönlerde şekillenebilen, dinamik ve çift yönlü etkilere sahip immün hücreler olduğunu ortaya koymaktadır.

#### **2.2.4. Dendritik hücreler ve tümör immünitesi**

Dendritik hücreler, hematopoetik kökenli profesyonel antijen sunan hücrelerdir ve hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık sistemleri arasında köprü görevi görerek immün yanıtın düzenlenmesinde kilit rol oynar (138,139).

Güncel literatürde klasik (konvansiyonel) dendritik hücreler (cDC), plazmasitoid dendritik hücreler (pDC), monosit-türevi dendritik hücreler (moDC) ve langerhans hücreleri (LC) olmak üzere alt gruplara ayrılırlar (138,140,141).

Klasik dendritik hücreler miyeloid seriden gelişerek, cDC1 ve cDC2 olmak üzere iki ana alt gruba ayrılır. cDC1 hücreleri, çapraz antijen sunumu yetenekleri sayesinde tümör antijenlerini MHC-I molekülleri aracılığıyla CD8<sup>+</sup> T hücrelerine sunarak tümöre özgü sitotoksik yanıtın başlatılmasında kritik rol oynar (138,142). Bu özellikleri cDC1 alt tipini immünoterapi araştırmalarında öne çıkarmaktadır. cDC2 hücreleri ise antijenleri MHC-II molekülleri aracılığıyla CD4<sup>+</sup> yardımcı T hücrelerine sunar ve Th1 hücreleri üzerinden IFN- $\gamma$  üretimini artırarak antitümöral immün yanıtı güçlendirebilir (138,139). Bununla birlikte cDC2 hücreleri CD4<sup>+</sup> T hücrelerini Th2 veya yardımcı T hücre tip 17 (Th17) alt tiplerine yönlendirme kapasitesine de sahiptir. Th2 ve Th17 hücrelerinin bazı tümör türlerinde protümöral mikroçevre oluşumuna katkı sağladığı gösterilmiş olsa da, bu etkinin doğrudan cDC2 hücrelerinden kaynaklandığını kanıtlayan veriler sınırlıdır. Özellikle CD103<sup>+</sup> cDC2 alt popülasyonunun güçlü çapraz sunum yeteneği, yüksek IL-12 ekspresyonu ve CD8<sup>+</sup> T

hücre aktivasyonu üzerindeki etkileri sayesinde tümör büyümesini baskılayıcı yönde fonksiyon gösterdiği ve sağkalımla pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (143,144).

Plazmasitoid dendritik hücreler, viral enfeksiyonlara karşı yüksek düzeyde tip I interferon üretme kapasitesine sahiptir (145). Ancak TME’de genellikle fonksiyonel olarak baskılanarak tolerojenik bir fenotipe dönüşebilmektedir. Tümörle ilişkili pDC’lerin interferon üretimlerini kaybettikleri, bunun yerine indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO), IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi immün baskılayıcı mediyatörler ürettikleri gösterilmiştir. Bu durum, Treg indüksiyonunu artırarak tümörün immün denetimden kaçmasına neden olabilir (141,146–148). Erken evrelerde ve uygun stimülasyon koşullarında (TLR agonistleri, IL-3 destekli ortam) antitümöral etki de gösterebileceklerini destekleyen çalışmalar mevcuttur. IFN- $\alpha$  üretimi, NK/T hücre aktivasyonu, ve antijen sunumu gibi mekanizmalar yoluyla tümör büyümesi sınırlandırılabilirler (138,147,149).

Monosit-türevi dendritik hücreler, inflamatuvar uyarılar sonucunda klasik monositlerden farklılaşan ve MHC-II aracılığıyla antijen sunumu yapan hücrelerdir. Akut inflamasyon koşullarında TNF- $\alpha$ , interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve IL-12 gibi sitokinler salgılayarak T hücre aktivasyonunu destekler (139). Uygun immün aktivasyon sinyalleri altında moDC’ler güçlü antitümöral T hücre yanıtlarını uyarabilmekte ve bu özellikleri nedeniyle immünoterapötik stratejiler açısından potansiyel taşımaktadır (150,151). Buna karşın, TME’deki kronik inflamasyon durumunda, IL-10 ve PD-L1 gibi immün baskılayıcı faktörlerin etkisiyle ya da farklılaşma koşullarına bağlı olarak, malign hücrelerin immün denetimden kaçışına da katkı sağlayabilirler (150).

Dendritik hücrelerin, tümör immün yanıtının şekillenmesindeki çift yönlü potansiyeli, onları hem prognostik bir gösterge hem de immünoterapötik hedef olarak önemli kılmaktadır (151).

## **2.2.5 Trombositler ve tümör İmmünitesi**

Trombositler uzun yıllar boyunca yalnızca hemostaz ve damar bütünlüğünün korunmasında görevli hücreler olarak değerlendirilmiş olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalar onların tümör mikroçevresi ve immün yanıtın şekillenmesinde kritik aktörler olduğunu göstermiştir (152–155).

Trombositler, dolaşımdaki tümör hücrelerini çevreleyerek koruyucu bir yapı oluşturur ve bu sayede NK hücreler gibi immün efektör hücrelerin sitotoksik etkisinden

korunmalarını sağlar (156). Ayrıca trombositlerden salınan TGF- $\beta$ , PD-L1 ve diğer immünsupresif mediyatörler CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin fonksiyonunu baskılayarak tümör hücrelerinin immün gözetimden kaçışını kolaylaştırır (152,157,158). Trombositler, aynı zamanda IL-1 $\beta$ , kemokinler ve trombositten türevli mikropartiküller aracılığıyla inflamatuvar yanıtı şekillendirir. Bu mediyatörler, MDSC ve Treg gibi immünsupresif hücrelerin çoğalmasını teşvik ederek immün baskılayıcı bir mikroçevre oluşturur (152,158).

VEGF, PDGF ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi proanjiyojenik faktörleri serbest bırakarak tümör neovaskülarizasyonunu artırır. Bu süreç yalnızca primer tümörün büyümesini değil, aynı zamanda metastatik odakların beslenmesini de kolaylaştırır. Trombosit kaynaklı mikropartiküller de adezyon molekülleri ve proteazlar aracılığıyla invazyonu destekler (152,159–161).

Çok sayıda klinik çalışma, yüksek trombosit sayısının solid tümörlerde kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (162,163). Ovarian kanser, akciğer kanseri, kolon kanseri ve pankreas kanserinde trombositozun bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve genel sağkalım (OS) ile progresyonsuz sağkalım (PFS) sürelerini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (159,164–175). Bu nedenle trombositler hem bağımsız prognostik biyobelirteçler hem de inflamasyon temelli kompozit indekslerin kritik bileşenleri olarak önem taşımaktadır.

### **2.3 Pan-immün-inflamasyon Değeri, Prognozla İlişkisi ve Diğer İmmün Skorlarla Karşılaştırılması**

PIV, immün hücre dinamikleri ve sistemik inflamatuvar yanıt arasındaki ilişkiyi yansıtmayı hedefleyen, tam kan parametrelerine dayalı bir biyobelirteçtir. Bu indeks aşağıdaki formül ile ifade edilir:

$$PIV = \frac{\text{Nötrofil} \times \text{Monosit} \times \text{Trombosit}}{\text{Lenfosit}} \quad (2.3.1)$$

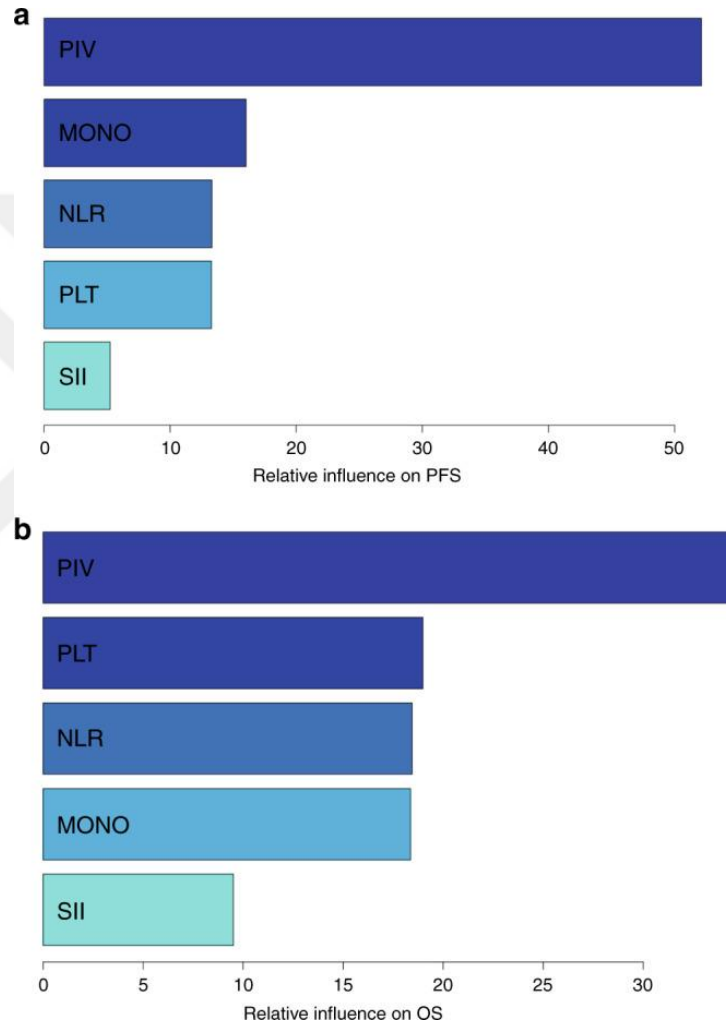
Burada:

PIV: Pan-immün-inflamasyon değeri

Nötrofil, Monosit, Trombosit, Lenfosit: Periferik kanda ölçülen hücre sayıları (10<sup>9</sup>/L)

Hesaplama kullanılan tüm parametrelerin tam kan sayımı ile kolayca elde edilebiliyor olması, PIV'in klinik uygulamaya entegrasyonunu kolaylaştırmakta ve maliyet etkinliğini artırmaktadır.

PIV kavramı literatürde ilk kez 2020 yılında Fucà ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu tanım, metastatik kolorektal kanserli hastalarda yürütülen TRIBE ve Valentino adlı iki büyük ölçekli randomize klinik çalışmanın havuzlanmış verileri temel alınarak yapılmıştır. Araştırmacılar, bu yeni indeksin sağkalımı öngörmede mevcut inflamasyon belirteçlerine kıyasla daha güçlü bir prognostik performans sergilediğini ortaya koymuşlardır (26).



**Şekil 2.2** Fucà ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada, genelleştirilmiş artırılmış regresyon modeli ile yapılan karşılaştırmalı analizler (26) PIV: Pan-immün-inflamasyon değeri, MONO: Monosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLT: platelet, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, a: PFS üzerine göreceli etki, b: OS üzerine göreceli etki (CC BY 4.0 lisansı altında kullanılmıştır)

PIV'in prognostik gücü, farklı çalışmalarda bağımsız bir belirteç olarak ön plana çıkmıştır. Ayrıca inflamasyon temelli diğer indekslerle karşılaştırıldığında daha yüksek ROC-AUC değerlerine ulaştığı raporlanmıştır (4,5,10,26).

Farklı malignitelerde yapılan çeşitli çalışmalarla birlikte yüksek PIV düzeylerinin tümör progresyonu, düşük sağkalım oranları ve zayıf tedavi yanıtlarıyla korele olduğu bulgusu giderek güçlenmiştir (4,5,176–180).

Yüksek PIV düzeyleri cerrahi ve medikal tedavilere karşı oluşan olumsuz yanıtlarla ilişkili olabilir. Bazı çalışmalarda postoperatif komplikasyonlarla bağlantısı gösterilmiştir ancak bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır (181,182).

Sonuç olarak PIV gerek tek başına gerekse diğer biyobelirteçlerle kombine kullanımında pratik uygulanabilirliği, düşük maliyeti ve immün sistemin hem antitümöral hem de protümöral yönlerini bütüncül bir şekilde yansıtmaya kapasitesiyle öne çıkan bir parametre olarak dikkat çekmektedir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11/09/2024 tarihinde 20-02 karar numarası ile onay aldıktan sonra yapılmıştır.

#### 3.1 Çalışma Dizaynı ve Hasta Popülasyonu

Çalışmamızda, 2021–2024 yılları arasında Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği ve Polikliniğine başvuran, 18 yaşından büyük ve kanser tanısı almış toplam 2500 hasta tarandı. Eksik laboratuvar ve takip verisi olan, dışlama kriterlerine uyan hastalar elendikten sonra 1285 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma retrospektif tasarlandığı için hastalara herhangi bir ek müdahale, tetkik ya da takip yapılmamış; aydınlatılmış onam formu alınması gerekliliği doğmamıştır. Veriler, yalnızca mevcut kayıtlar üzerinden elde edilmiştir. Araştırmanın veri tabanı hastane arşiv dosyaları, hastane bilgi yönetim sistemi ve ilgili doktor notlarından oluşturulmuştur.

Çalışmaya 18 yaşından küçük hastalar, otoimmün hastalığı olanlar, hemoglobinopati ya da hematolojik malignite öyküsü olanlar ve steroid kullanan hastalar dahil edilmemiştir. Takip sürecinde dışlama kriterlerinin karşılanması, eksik veri bulunması veya takipten çıkılması nedeniyle 1215 hasta analiz dışı bırakılmıştır.

#### 3.2 Veri Tabanı ve Kategorizasyonu

Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm verileri retrospektif olarak elektronik bir tabloya kaydedilmiş ve analiz öncesinde standart bir formata dönüştürülmüştür. Eksik veriler nedeniyle analizlerde farklı örneklem büyüklükleri oluşmuştur.

Demografik veriler kapsamında hastaların yaşı, cinsiyeti ve tanı tarihi kaydedilmiştir. Tümöre ilişkin değişkenler; tümör tipi, histopatolojik alt tipi, evreleme bilgilerini içermektedir.

Laboratuvar parametreleri tedavi öncesinde elde edilen tam kan sayımı sonuçlarından alınmıştır. PIV, nötrofil sayısı ( $10^9/L$ ), monosit sayısı ( $10^9/L$ ) ve trombosit sayısının ( $10^9/L$ ) çarpımının lenfosit sayısına ( $10^9/L$ ) bölünmesiyle hesaplanmıştır.

Klinik takip verileri, nüks gelişimi ve OS başlıkları altında sınıflandırılmıştır. Hastaların verileri düzenlenirken eksik veya uyumsuz kayıtlar dışlanmış, kalan kayıtlar standart kriterlere göre kontrol edilmiştir. Analizlerde yalnızca tedavi öncesi ölçümler

kullanılmış, tedavi süresince veya sonrasında elde edilen değerler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

### 3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve Jamovi (The Jamovi Project, Version 2.5.5) yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde parametrik olmayan yöntemler tercih edilmiştir.

Gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda Kruskal–Wallis testi uygulanmış olup, anlamlı farklılık saptanan değişkenlerde Dwass–Steel–Critchlow–Fligner ikili karşılaştırma testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda dağılımın özelliğine göre Mann–Whitney U veya Wilcoxon testi tercih edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile incelenmiştir.

Sağkalım analizlerinde Kaplan–Meier eğrileri oluşturulmuş ve gruplar arasındaki farklar log–rank testi ile karşılaştırılmıştır. Değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri ile değerlendirilmiş ve sonuçlar hazard oranı (HR) ve %95 güven aralığı (GA) ile raporlanmıştır.

PIV için optimum kestirim değeri, ROC eğrisi analizi sonucunda Youden indeksi kullanılarak saptanmıştır. Ek olarak, çalışma popülasyonunun medyan PIV değeri esas alınarak ikinci bir kestirim değeri ile OS analizleri gerçekleştirilmiştir.

Tanı alt grup analizlerinde ise, PIV’in prognostik etkisini daha ayrıntılı incelemek amacıyla hastalar tanılarına göre kolon, meme, akciğer ve diğer tümörler şeklinde sınıflandırılmıştır. PIV için yine iki farklı eşikleme yaklaşımı kullanılmıştır: maksimum log–rank istatistiğine dayalı hesaplanmış kestirim değeri ve medyan kestirim değeri. Bu sayede hem optimum kestirim değeri hem de medyan temelli OS analizleri ile bulguların tutarlılığı değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) veya medyan (minimum–maksimum) değerleri, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Tüm testlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

### 4.1 Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya toplam 1285 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı  $60,7 \pm 12,7$  yıl olup, 556'sı (%43,3) erkek, 729'u (%56,7) kadın cinsiyettir.

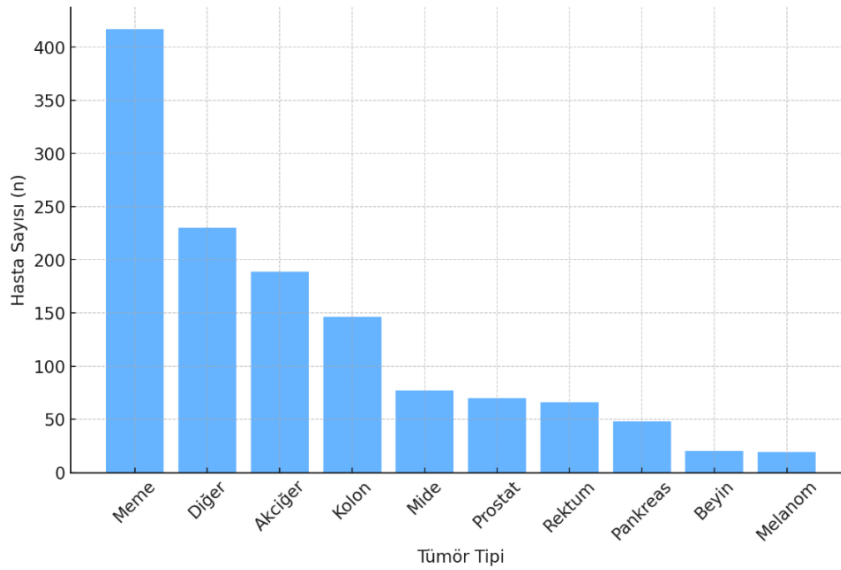
Tanı anındaki evre dağılımları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1** Hastaların tanı anındaki evre dağılımları

| Evre          | n           | %          |
|---------------|-------------|------------|
| 0             | 18          | 1,5        |
| I             | 208         | 17,2       |
| II            | 264         | 21,9       |
| III           | 279         | 23,1       |
| IV            | 437         | 36,2       |
| <b>Toplam</b> | <b>1285</b> | <b>100</b> |

n: hasta sayısı, %: hasta yüzdesi

Tümör tipleri değerlendirildiğinde, çalışmamızda en çok yer alan malignite tipleri sırasıyla meme kanseri (%32,5; n=417), akciğer kanseri (%14,7; n=189), kolon kanseri (%11,4; n=146), mide kanseri (%6,0; n=77), rektum kanseri (%5,1; n=66), prostat kanseri (%5,5; n=70) ve pankreas kanseri (%3,7; n=48) olmuştur. Daha nadir görülen tümörler arasında beyin tümörleri (%1,6; n=20), melanom (%1,5; n=19) ve diğer solid tümörler (%17,9; n=230) yer almıştır (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1** Tümör tipleri dağılımı Diğer: Kategorizasyon dışı kalan kanser türleri

Histopatolojik alt tipler açısından, en sık görülen histoloji adenokarsinom olarak belirlenmiştir. Tablo 4.2’de dağılım sayısı ve oranları verilmiştir.

**Tablo 4.2** Hastaların histopatolojik alt tip dağılımları

| Histopatolojik Tip             | n   | %    |
|--------------------------------|-----|------|
| Adenokarsinom                  | 529 | 43,8 |
| İnvaziv duktal karsinom (IDC)  | 348 | 28,8 |
| Yassı hücreli karsinom (SCC)   | 96  | 7,9  |
| Küçük hücreli karsinom         | 24  | 2,0  |
| İnvaziv lobüler karsinom (ILC) | 24  | 2,0  |
| Nöroendokrin tümör             | 21  | 1,7  |
| Büyük hücreli karsinom         | 4   | 0,3  |
| Diğer                          | 162 | 13,4 |
| Bilinmeyen                     | 77  | 6,0  |

n: Hasta sayısı, %: Hasta yüzdesi, Diğer: kategorizasyon dışı kalan histopatolojik tipler

Takip sürecinde, hastaların %13,0’ünde nüks geliştiği saptanmıştır. Son değerlendirmede %67,9’unun sağ olduğu, %32,1’inin ise mortalite ile sonuçlandığı görülmüştür (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3** Takip sürecindeki klinik sonuçlar

| Klinik Sonuç    | n   | %    |
|-----------------|-----|------|
| Nüks gelişen    | 107 | 13,0 |
| Nüks gelişmeyen | 718 | 87,0 |
| Sağ             | 873 | 67,9 |
| Mortalite       | 412 | 32,1 |

n: Hasta sayısı, %: Hasta yüzdesi, Nüks analizi için değerlendirilebilen alt-küme: n=825

#### 4.2 PIV Kestirim Değerinin Belirlenmesi

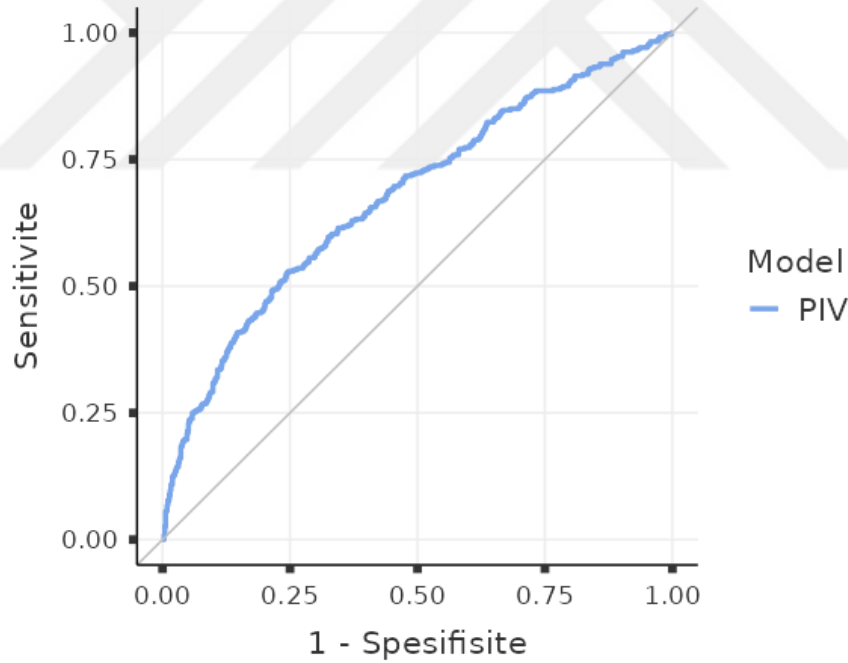
Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında bakılan tam kan sayımı parametreleri Tablo 4.4’ te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4** Hastaların laboratuvar özellikleri

| Parametre | Ortalama $\pm$ SD ( $\times 10^9/L$ ) |
|-----------|---------------------------------------|
| Trombosit | 298,6 $\pm$ 110,1                     |
| Lenfosit  | 1,97 $\pm$ 1,00                       |
| Nötrofil  | 5,28 $\pm$ 2,62                       |
| Monosit   | 0,63 $\pm$ 0,30                       |
| PIV       | 1188,5 + 14853,1                      |

SD: standart sapma

Youden indeksi kullanılarak belirlenen optimum kestirim değeri 585,21 saptanmış ve birincil analizlerde bu değer kullanılmıştır. ROC analizi sonucunda PIV'in OS öngörüsündeki ayırt ediciliği anlamlı bulunmuştur (Şekil 4.2). Hastalar düşük ( $<585,21$ ) ve yüksek ( $\geq 585,21$ ) PIV gruplarına ayrılmıştır (Tablo 4.5).



**Şekil 4.2** PIV değerine göre genel sağkalım için ROC eğrisi

Eğri altında kalan alan (AUC) 0,676 (%95 GA: 0,640–0,712) olarak hesaplanmıştır ( $p < 0,001$ ). ROC analizinden elde edilen tanısal doğruluk ölçütleri incelendiğinde; duyarlılık %52,65 (%95 GA: 47,19–58,06), özgüllük %75,60 (%95 GA: 72,16–78,81), pozitif olabilirlik oranı (LR+) 2,158 (%95 GA: 1,825–2,550), negatif olabilirlik oranı (LR–) 0,626 (%95 GA: 0,556–0,706) olarak bulunmuştur. Ayrıca pozitif prediktif değer %52,34 (%95 GA: 48,16–56,49), negatif prediktif değer %75,83 (%95 GA: 73,56–77,96), doğruluk %67,86 (%95 GA: 64,88–70,73) ve prevalans %33,73 (%95 GA: 30,81–36,74) olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 4.5** Hastaların PIV gruplarına göre dağılımı

| PIV                  | n    | %    |
|----------------------|------|------|
| Düşük PIV (<585,21)  | 666  | 66,1 |
| Yüksek PIV (≥585,21) | 342  | 33,9 |
| Toplam               | 1008 | 100  |

n: hasta sayısı, %: hasta yüzdesi

Ek olarak, çalışma popülasyonunun medyan PIV değeri (410) esas alınarak da gruplandırma yapılmış ve bu sonuçlar OS analizleri kapsamında ayrıca raporlanmıştır.

### 4.3 PIV ve Evre İlişkisi

Hastaların tanı anındaki PIV düzeyleri evrelere göre incelendiğinde, erken evrelerde (0–III) ortalama PIV değerlerinin birbirine görece yakın olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, Evre IV'te ortalama PIV belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur. Medyan değerler ayrıca hesaplanmıştır. Evre IV grubunda standart sapmanın oldukça yüksek çıkması, bu evrede uç değerlerin etkisiyle dağılımın geniş ve heterojen olduğunu göstermiştir. Nitekim Evre IV hastalarında PIV değerleri 26,6 ile 471528 arasında değişmiştir. Evrelere göre ortalama, medyan ve dağılım değerleri Tablo 4.6'da sunulmuştur.

**Tablo 4.6** Evrelere göre PIV değerleri

| Evre | n   | Ortalama PIV | Medyan PIV | ± SD    | Min  | Maks   |
|------|-----|--------------|------------|---------|------|--------|
| 0    | 15  | 348          | 290        | ± 199   | 144  | 854    |
| I    | 165 | 484          | 318        | ± 937   | 58,2 | 11572  |
| II   | 228 | 540          | 327        | ± 641   | 16,5 | 5340   |
| III  | 239 | 625          | 370        | ± 877   | 1,10 | 7254   |
| IV   | 362 | 2328         | 574        | ± 24767 | 26,6 | 471528 |

Kruskal–Wallis testi ( $\chi^2=80,7$ ,  $p<0,001$ ) kullanılmıştır. Post hoc analizlerde Dwass–Steel–Critchlow–Fligner testi uygulanmıştır.

n: Hasta sayısı, SD: Standart sapma, Min: Minimum değer, Maks: Maksimum değer

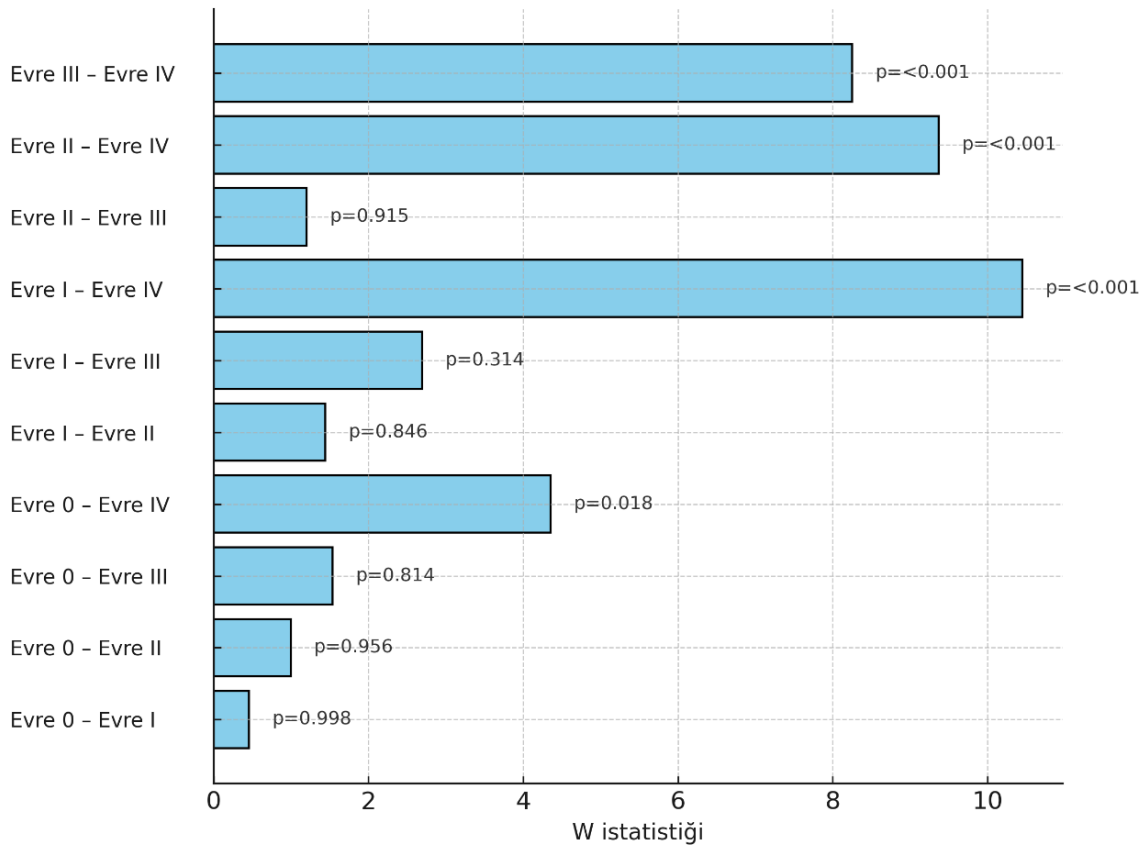
Örneklem büyüklükleri incelendiğinde, gruplar arası karşılaştırmalar istatistiksel gücün daha çok ileri evrede yoğunlaştığını göstermiştir.

Normal dağılım varsayımı evrelerin büyük çoğunluğunda sağlanmadığından (Shapiro–Wilk: Evre 0  $W=0,879$ ;  $p=0,046$ ; diğer evrelerde  $p<0,001$ ), parametrik olmayan yöntem tercih edilmiştir. Yapılan Kruskal–Wallis testi, PIV değerlerinin evreler arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur ( $\chi^2=80,7$ ;  $sd=4$ ;  $p<0,001$ ;  $\varepsilon^2=0,08$ ). Elde edilen etki büyüklüğü orta düzeyde olarak değerlendirilmiştir.

Farklılığın hangi evrelerden kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan Dwass–Steel–Critchlow–Fligner post hoc analizleri, anlamlı farkın özellikle Evre IV ile diğer evreler (0, I, II, III) arasında olduğunu göstermiştir ( $p<0,05$ ). Buna karşın erken evreler (0–III) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Karşılaştırma bilgisi Şekil 4.3’te sunulmuştur.

Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, Evre IV hastalarda PIV düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, bu grupta heterojenliğin belirginleştiği ve ortalamanın uç değerlerden etkilenmesi nedeniyle medyan dağılımların dikkate alınması gerektiği, ayrıca yüksek PIV düzeylerinin ileri evre hastalık ile ilişkili olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.3** Dwass–Steel–Critchlow–Fligner testi ile evreler arası ikili karşılaştırmalar. Dwass–Steel Critchlow–Fligner testinde W istatistiği, karşılaştırılan gruplar arasındaki sıra ortalamaları farkını ifade eder; p değeri ise bu farkın istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

#### 4.4 PIV Değerlerinin Tümör Tiplerine Göre Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalar tanılarına göre gruplandırıldığında, PIV düzeylerinin tümör tiplerine göre belirgin değişkenlik göstermiştir. Tanımlayıcı istatistikler incelendiğinde, en yüksek ortalama ve medyan PIV değeri akciğer kanserli hastalarda saptanmıştır. Kolorektal tümörlerde değerler görece yüksek seyrederken, meme kanseri hastalarında daha düşük bulunmuştur. Mide ve pankreas kanserlerinde PIV değerleri kolon ve rektuma yakın düzeylerde gelmiştir. Tanı gruplarına göre ortalama, medyan ve dağılım değerleri Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Normal dağılım varsayımı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildiğinde, tüm tanı gruplarında  $p<0,001$  bulunmuş ve dağılımın normalden sapma gösterdiği doğrulanmıştır. Bu nedenle parametrik olmayan yöntem tercih edilmiş ve yapılan Kruskal–Wallis testi, tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ortaya koymuştur ( $\chi^2=136$ ;  $sd=9$ ;  $p<0,001$ ;  $\varepsilon^2=0,135$ ).

Sonuçta elde edilen bulgular, PIV düzeylerinin tümör tipine göre anlamlı farklılıklar gösterdiğini belirlemiştir.

**Tablo 4.7** Tanı gruplarına göre PIV değerleri

| Tanı     | n   | Ortalama PIV | Medyan PIV | SD    | Min  | Maks   |
|----------|-----|--------------|------------|-------|------|--------|
| Akciğer  | 171 | 1322         | 756        | 1648  | 6,55 | 10727  |
| Meme     | 297 | 373          | 267        | 321   | 21,2 | 2149   |
| Kolon    | 132 | 803          | 506        | 1124  | 25,8 | 8780   |
| Prostat  | 46  | 689          | 412        | 1673  | 32   | 11572  |
| Mide     | 67  | 811          | 586        | 826   | 79,2 | 5760   |
| Pankreas | 41  | 918          | 510        | 970   | 132  | 4372   |
| Beyin    | 8   | 612          | 256        | 821   | 149  | 2549   |
| Melanom  | 16  | 446          | 262        | 384   | 115  | 1350   |
| Rektum   | 50  | 891          | 537        | 1456  | 111  | 8800   |
| Diğer    | 181 | 3186         | 388        | 35011 | 1,10 | 471528 |

n: Hasta sayısı, SD: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

#### 4.5 PIV ve Genel Sağkalım Analizi

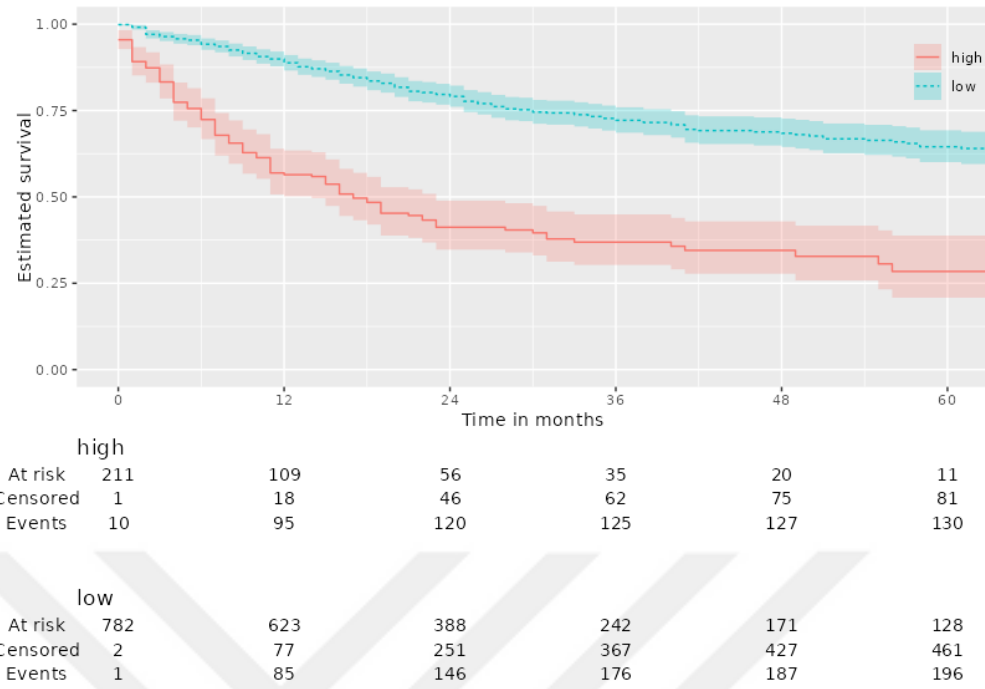
Çalışmaya dahil edilen 1008 hastada PIV değerleri ile OS arasındaki ilişki incelenmiştir. ROC eğrisi analizinde PIV'in OS öngörüsündeki ayırt ediciliği anlamlı bulunmuştur (Şekil 4.2).

Kaplan–Meier analizine göre düşük PIV grubunda medyan OS 115 ay, yüksek PIV grubunda ise 17 ay bulunmuştur (log–rank  $p<0,001$ ) (Şekil 4.4). Cox regresyon analizinde yüksek PIV grubunda mortalite riski düşük PIV grubuna kıyasla 2,50 kat artmıştır (HR=2,50; %95 GA: 2,00–3,14;  $p<0,001$ ). Ölüm olaylarının dağılımı incelendiğinde toplam 340 ölümün 179'u yüksek PIV grubunda, 161'i düşük PIV grubunda gerçekleşmiştir. Birinci, üçüncü ve beşinci yıllardaki sağkalım oranları düşük PIV grubunda sırasıyla %88,8, %72,2 ve %64,5; yüksek PIV grubunda ise %56,4, %36,9 ve %28,4 olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8** PIV gruplarına göre OS sonuçları (ROC–Youden kestirim = 585,21)

| Özellik                 | Düşük PIV (<585,21) | Yüksek PIV (≥585,21) |
|-------------------------|---------------------|----------------------|
| Hasta sayısı (n, %)     | 666 (66,1%)         | 342 (33,9%)          |
| Ölüm sayısı (n, %)      | 161 (24,2%)         | 179 (52,3%)          |
| Medyan OS (ay) [95% GA] | 115 [107–NA]        | 17 [14–23]           |
| 1 yıllık OS [%95 GA]    | 88,8% [86,6–91,1]   | 56,4% [50,2–63,4]    |
| 3 yıllık OS [%95 GA]    | 72,2% [68,6–75,9]   | 36,9% [30,3–44,9]    |
| 5 yıllık OS [%95 GA]    | 64,5% [60,1–69,3]   | 28,4% [20,8–38,8]    |

NA: Üst güven sınırına ulaşamadı



**Şekil 4.4** Kaplan–Meier genel sağkalım eğrileri (PIV grupları)

Gruplar arasındaki fark log–rank testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Yüksek PIV grubu: Kırmızı eğri, Düşük PIV grubu: Mavi eğri, Event: Olay (Ölüm), Censoring: Sansürlenme (takip süresince ölmeyen veya çalışmadan çıkan hasta), At risk: Belirli zaman noktasında hala takipte olan hasta sayısı

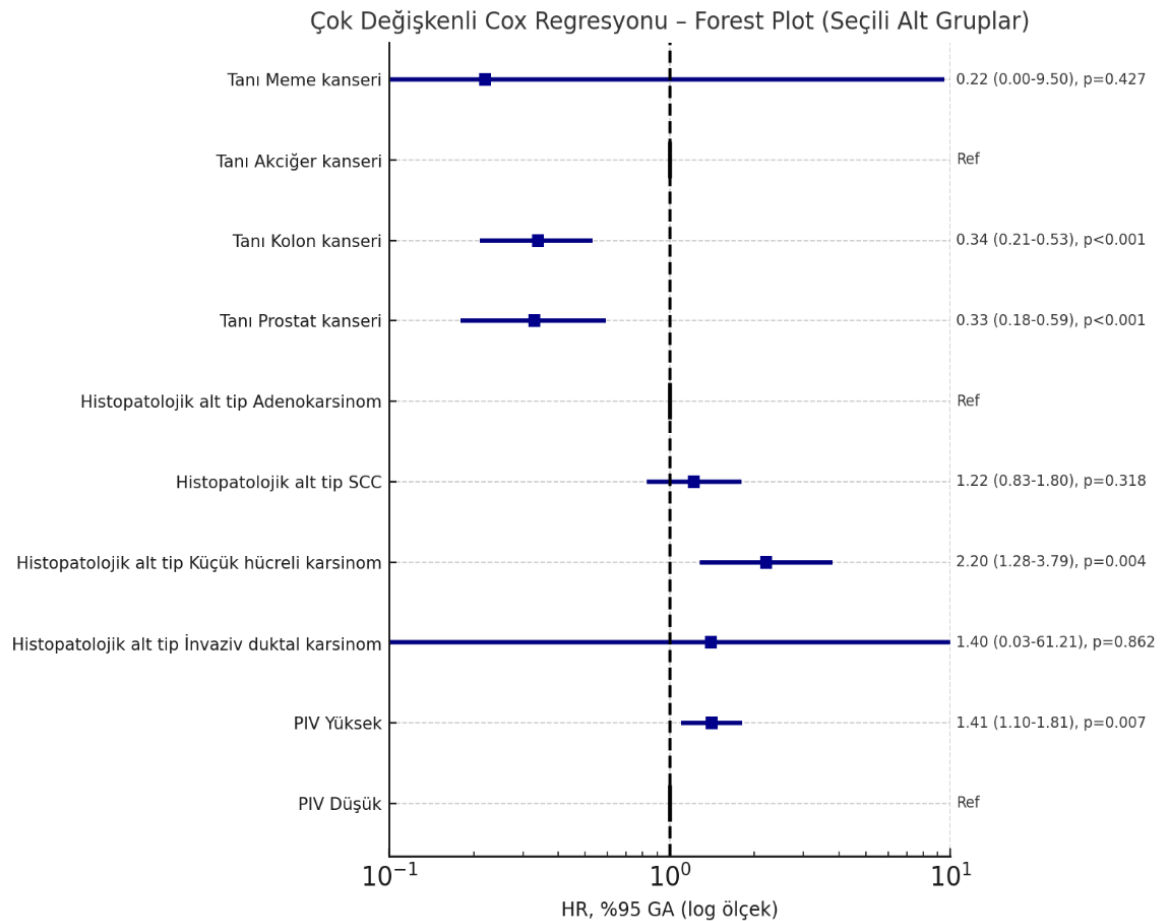
Çalışma popülasyonunun medyan PIV değeri (410) esas alınarak yapılan OS analizinde, düşük PIV ( $<410$ ) grubunda medyan genel sağkalım 121 ay, yüksek PIV ( $\geq 410$ ) grubunda ise 41 ay olarak bulunmuştur (Tablo 4.9). Bu analizde de yüksek PIV grubunda mortalite riskinin belirgin olarak arttığı saptanmış ( $HR=2,50$ ; %95 GA: 2,00–3,14;  $p<0,001$ ) ve elde edilen sonuçlar ROC–Youden kestirim değeri ile yapılan analizle tutarlılık göstermiştir. Medyan kestirim değerine göre yapılan değerlendirme, gruplar arasında daha dengeli bir hasta dağılımı sağlaması açısından önem taşımakta ve PIV’in prognostik öneminin kestirim değeri seçiminden bağımsız olarak devam ettiğini desteklemektedir.

**Tablo 4.9** PIV gruplarına göre OS sonuçları (Medyan kestirim = 410)

| Özellik                 | Düşük PIV ( $<410$ ) | Yüksek PIV ( $\geq 410$ ) |
|-------------------------|----------------------|---------------------------|
| Hasta sayısı (n, %)     | 502 (49,8%)          | 505 (50,2%)               |
| Medyan OS (ay) [95% GA] | 121 [121–NA]         | 41 [31–73]                |
| Ölüm sayısı (n, %)      | 115 (22,9)           | 225 (44,6)                |

NA: Üst güven sınırına ulaşamadı

Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile elde edilen sonuçlar Şekil 4.5'te forest plot şeklinde özetlenmiş olup analiz sonucunda yüksek PIV grubu, bağımsız olarak artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (HR=1,38; %95 GA: 1,07–1,77; p=0,012). Bunun yanında pankreas kanseri tanısı (HR=2,82; %95 GA: 1,74–4,58; p<0,001) ve küçük hücreli histoloji (HR=2,10; %95 GA: 1,22–3,62; p=0,007) mortalite riskini artıran bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Kolon (HR=0,33; %95 GA: 0,21–0,52; p<0,001), prostat (HR=0,27; %95 GA: 0,15–0,50; p<0,001) ve rektum (HR=0,52; %95 GA: 0,29–0,94; p=0,030) kanseri tanıları ise daha düşük mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Yaş artışı da bağımsız bir risk faktörü olarak anlamlı saptanmıştır (HR=1,02; %95 GA: 1,01–1,03; p<0,001). Buna karşın cinsiyet, meme kanseri, mide kanseri, beyin tümörleri, melanom, yassı hücreli karsinom, invaziv duktal karsinom, büyük hücreli karsinom, nöroendokrin tümörler ve diğer histolojik alt tipler mortalite üzerinde bağımsız bir etki göstermemiştir.



Şekil 4.5 Çok değişkenli Cox regresyon analizine ait forest plot

#### 4.6 Tanı Alt Grupları ve PIV'e Göre Çok Değişkenli Sağkalım Analizi

Çalışmamızda, farklı tümör tiplerine özgü klinik ve biyolojik farklılıklar göz önünde bulundurularak, PIV'in prognostik değerinin yalnızca tüm kohort düzeyinde değil, tanı alt grupları içinde de değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle kolon, meme ve akciğer kanserleri kohortta en yüksek olgu sayılarına sahip, klinik olarak en sık karşılaşılan ve literatürde PIV ile en çok ilişkilendirilmiş tümör tipleri olmaları nedeniyle ayrı alt gruplar olarak incelenmiştir. Daha nadir görülen tümörler ise “diğer” başlığı altında toplanmıştır. Böylece PIV'in prognostik gücünün tümör tiplerinden bağımsız mı olduğu, yoksa türe özgü farklılıklar mı gösterdiği ortaya konmaya çalışılmıştır. Analizlerde, tanı alt grupları ile PIV düzeyinin etkisini karşılaştırmak üzere hem maksimum log-rank istatistiğine dayalı hesaplanmış kestirim değeri (857) hem de medyan kestirim değeri (410) kullanılmış ve iki farklı eşikleme yaklaşımının sonuçları karşılaştırılmıştır.

Maksimum log-rank istatistiğine dayalı hesaplanmış kestirim değerine göre incelemelerde, yüksek PIV düzeyi bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Tanı grupları değerlendirildiğinde, meme kanseri kolon kanserine göre daha iyi sağkalım göstermiştir. Buna karşılık akciğer kanseri ve diğer tümörler belirgin şekilde daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Analiz sonuçları Tablo 4.10' da sunulmuştur.

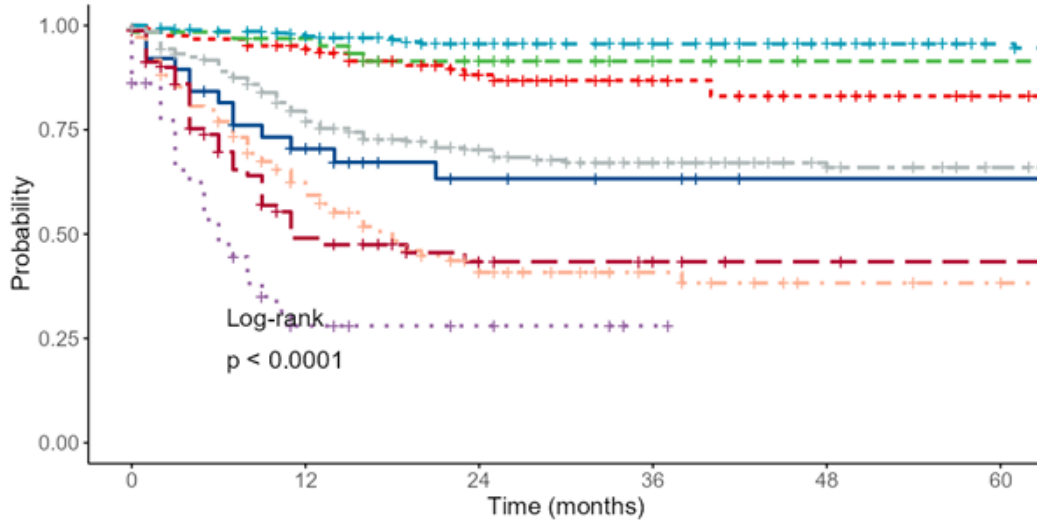
**Tablo 4.10** Hesaplanmış kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeyinin OS üzerine etkisi (Cox regresyon analizi)

| Tanılar         | n (%)      | HR (Univaryant)<br>[%95 GA] | p      | HR (Multivaryant)<br>[%95 GA] | p      |
|-----------------|------------|-----------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| Kolon kanseri   | 161 (16,1) | -                           | -      | -                             | -      |
| Meme kanseri    | 346 (34,6) | 0,29 [0,16–0,50]            | <0,001 | 0,29 [0,16–0,50]              | <0,001 |
| Akciğer kanseri | 145 (14,5) | 4,91 [3,23–7,45]            | <0,001 | 5,12 [3,37–7,78]              | <0,001 |
| Diğer kanserler | 347 (34,7) | 2,26 [1,52–3,37]            | <0,001 | 2,31 [1,55–3,45]              | <0,001 |
| <b>PIV</b>      |            |                             |        |                               |        |
| Düşük (<857)    | 219 (21,9) | -                           | -      | -                             | -      |
| Yüksek (≥857)   | 780 (78,1) | 2,08 [1,61–2,70]            | <0,001 | 2,27 [1,75–2,94]              | <0,001 |

n: Hasta sayısı, %: Hasta yüzdesi, HR: Hazard oranı

Kaplan–Meier eğrileri de bu sonuçları desteklemiş ve en iyi sağkalım meme + düşük PIV grubunda, en kötü sağkalım ise akciğer + yüksek PIV grubunda saptanmıştır (Şekil 4.7 – Tablo 4.11).

Akciğer kanseri grubunda PIV düzeyinden bağımsız olarak sağkalım olumsuz bulunmuş, özellikle yüksek PIV değerine sahip akciğer kanseri hastaları uzun dönemde en kötü sağkalımı göstermiştir.



Şekil 4.6 Hesaplanmış kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeylerine ait Kaplan–Meier OS eğrileri

Tablo 4.11 Hesaplanmış kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeylerine ait Kaplan–Meier analizinde aylara göre risk altında kalan hasta sayıları

| Gruplar                      | Aylara göre risk altında olanlar |       |       |       |       |       |
|------------------------------|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                              | 0.ay                             | 12.ay | 24.ay | 36.ay | 48.ay | 60.ay |
| Kolon kanseri + Yüksek PIV   | 38                               | 24    | 14    | 12    | 8     | 8     |
| Kolon kanseri + Düşük PIV    | 123                              | 109   | 68    | 53    | 41    | 35    |
| Meme kanseri + Yüksek PIV    | 64                               | 54    | 45    | 39    | 34    | 34    |
| Meme kanseri + Düşük PIV     | 282                              | 249   | 180   | 139   | 117   | 95    |
| Akciğer kanseri + Yüksek PIV | 36                               | 7     | 4     | 1     | 0     | 0     |
| Akciğer kanseri + Düşük PIV  | 109                              | 61    | 31    | 16    | 10    | 9     |
| Diğer kanserler + Yüksek PIV | 81                               | 31    | 20    | 17    | 14    | 13    |
| Diğer kanserler + Düşük PIV  | 266                              | 191   | 132   | 83    | 60    | 45    |

Medyan değere göre yapılan kategorik ayırmada da benzer bulgular saptanmıştır. Analiz sonuçları hem tümör tipinin hem de PIV düzeyinin genel sağkalım üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğunu ortaya koymuştur. Bu değişkenler birlikte değerlendirildiğinde ise, sağkalımın prognostik olarak daha güçlü bir şekilde ayrıştırılabildiği görülmüştür.

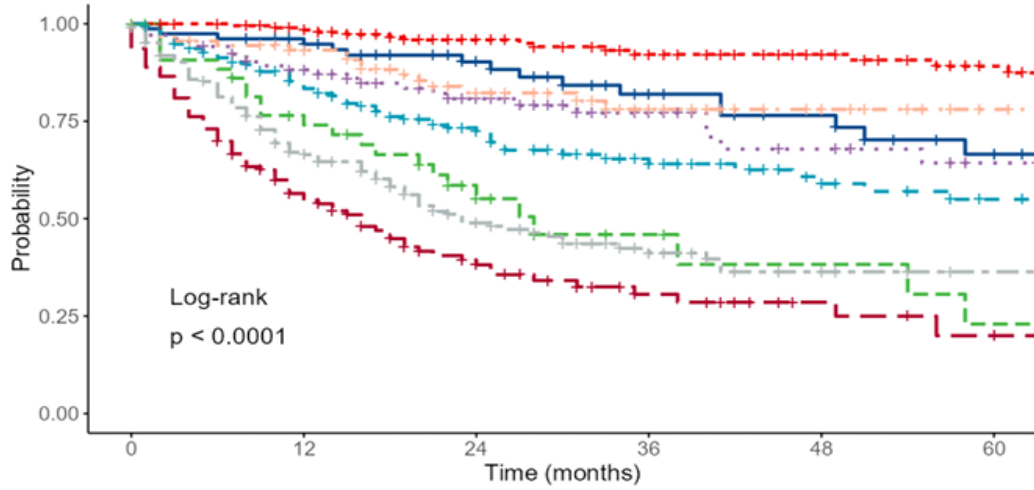
**Tablo 4.12** Medyan kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeyinin OS üzerine etkisi (Cox regresyon analizi)

| Tanımlar        | n (%)      | HR (Univaryant)<br>[%95 GA] | p      | HR (Multivaryant)<br>[%95 GA] | p      |
|-----------------|------------|-----------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| Kolon kanseri   | 181 (18,0) | -                           | -      | -                             | -      |
| Meme kanseri    | 295 (29,3) | 0,45 [0,29–0,71]            | <0,001 | 0,53 [0,34–0,84]              | 0,006  |
| Akciğer kanseri | 171 (17,0) | 4,18 [2,92–5,97]            | <0,001 | 3,86 [2,70–5,52]              | <0,001 |
| Diğer kanserler | 360 (35,7) | 2,33 [1,66–3,27]            | <0,001 | 2,44 [1,74–3,42]              | <0,001 |
| <b>PIV</b>      |            |                             |        |                               |        |
| Düşük (<410)    | 502 (49,9) | -                           | -      | -                             | -      |
| Yüksek (≥410)   | 505 (50,1) | 2,50 [2,00–3,14]            | <0,001 | 1,90 [1,51–2,40]              | <0,001 |

n: Hasta sayısı, %: Hasta yüzdesi, HR: Hazard oranı

Tablo 4.12’de görüldüğü üzere, medyan değere göre yapılan sınıflamada hem tümör tipi hem de PIV düzeyi OS üzerinde bağımsız belirleyiciler olarak öne çıkmıştır. Meme kanseri, daha iyi sağkalım göstermiştir. Akciğer kanseri ve “diğer” tümör grubu ise anlamlı derecede daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek PIV düzeyi de bağımsız olarak artmış mortalite riski ile ilişkili saptanmıştır.

Medyan kestirim değerine göre yapılan analizlerde en iyi sağkalım meme kanseri + düşük PIV grubunda, en kötü sağkalım ise akciğer kanseri + yüksek PIV grubunda saptanmıştır (Şekil 4.7 – Tablo 4.13).



**Şekil 4.7** Medyan kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeylerine ait Kaplan–Meier OS eğrileri

**Tablo 4.13** Medyan kestirim değerine göre tanı alt grupları ve PIV düzeylerine ait Kaplan–Meier analizinde aylara göre risk altında kalan hasta sayıları

| Gruplar                             | Aylara göre risk altında olanlar |       |       |       |       |       |
|-------------------------------------|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                     | 0.ay                             | 12.ay | 24.ay | 36.ay | 48.ay | 60.ay |
| <b>Kolon kanseri + Düşük PIV</b>    | 78                               | 70    | 49    | 35    | 25    | 18    |
| <b>Meme kanseri + Düşük PIV</b>     | 205                              | 177   | 122   | 87    | 68    | 52    |
| <b>Akciğer kanseri + Düşük PIV</b>  | 45                               | 31    | 17    | 7     | 5     | 3     |
| <b>Diğer kanserler + Düşük PIV</b>  | 174                              | 137   | 88    | 52    | 33    | 22    |
| <b>Kolon kanseri + Yüksek PIV</b>   | 103                              | 85    | 52    | 34    | 21    | 16    |
| <b>Meme kanseri + Yüksek PIV</b>    | 90                               | 77    | 49    | 29    | 20    | 12    |
| <b>Akciğer kanseri + Yüksek PIV</b> | 126                              | 64    | 32    | 15    | 8     | 4     |
| <b>Diğer kanserler + Yüksek PIV</b> | 186                              | 112   | 65    | 35    | 19    | 14    |

Hem hesaplanmış hem de medyan kestirim değerine göre yapılan alt grup analizlerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu paralel bulgular, PIV’in farklı eşikleme yöntemlerinden bağımsız olarak güvenilir bir prognostik belirteç olduğunu desteklemektedir.

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, PIV'in prognostik değerini ortaya koyan güncel literatür bulgularıyla tutarlıdır. Yüksek PIV düzeyine sahip hastalarda sağkalımın belirgin şekilde olumsuz seyretmesi, sistemik inflamatuvar yükün kanser progresyonunda ve tedavi yanıtında kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Bu durum, immün yanıtın yalnızca tümör mikroçevresinde değil, sistemik ölçekte de prognozu şekillendirdiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın bulguları biyolojik açıdan değerlendirildiğinde, yüksek PIV değerinin tümör progresyonunu kolaylaştıran bir immün-inflamatuvar dengenin göstergesi olduğu söylenebilir. PIV formülünde yer alan nötrofil, monosit ve trombositler tümör mikroçevresinde anjiyogenezi artırıcı, immün yanıtı baskılayıcı ve metastatik yayılımı kolaylaştırıcı etkilere sahiptir (35,37,48–50,61,64,65,152,183). Öte yandan PIV hesaplamasında paydada yer alan lenfositlerin azalması, antitümör immünitinin zayıfladığını ve immün baskının arttığını göstermektedir (16,79,88).

Çalışmamız, ileri evre (özellikle Evre IV) hastalarda PIV düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olduğunu literatürle uyumlu biçimde ortaya koymuştur (184–186). Erken evrelerde PIV görece homojen ve düşük seyrederken, metastatik evrede hem ortalamanın belirgin artması hem de dağılımın heterojenleşmesi dikkat çekmektedir. Bu durum, ileri evrede artan sistemik inflamatuvar yanıtın ve immün disregülasyonun PIV sonucuna doğrudan yansıdığını düşündürmektedir.

Hem tüm kohortta hem de alt grupta yapılan analizlerde, yüksek PIV düzeylerinin genel sağkalımı anlamlı biçimde olumsuz etkilediği görülmektedir. Düşük PIV grubunda medyan OS'nin belirgin derecede uzun olması, sistemik inflamatuvar yükün prognoz üzerinde güçlü bir biyolojik belirleyici olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalarla uyumludur. Alt grup analizlerde ise olguların büyük bölümünde medyan OS süresine ulaşamadığından, medyan değerler yerine yıllara göre sağkalım oranları üzerinden karşılaştırmalar yapılmıştır.

Güven ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı sistematik derleme ve meta-analize toplamda 4942 hastayı kapsayan 15 çalışma dahil edilmiştir. Yüksek PIV düzeylerinin hem OS hem de PFS açısından anlamlı biçimde kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Sonuçlar, PIV'nin farklı hastalık evreleri ve tedavi türleri genelinde potansiyel bir prognostik biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (10).

Yu ve arkadaşlarının 2023 yılında gerçekleştirdiği 30 çalışmayı içeren bir pan-kanser meta-analizde, 8799 hasta verisi incelenmiş ve yüksek PIV düzeylerinin OS için anlamlı kötü prognostik etkisinin olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada yüksek PIV'in cerrahi, kemoterapi/radyoterapi ve immünoterapi gibi farklı tedavi stratejilerinde olumsuz prognostik etki gösterdiği ortaya konmuştur (187). Bu çalışmanın önemli bir sonucu PIV değerinin çeşitli coğrafi bölgeler, tümör evreleri ve tedavi stratejileri arasında tutarlı olduğunun gösterilmesidir.

Kuang ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yapılan, 7 çalışmayı içeren sistematik inceleme ve meta-analizde, immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen toplam 982 hasta incelenmiştir. Sonuçta yüksek PIV değerleri bu hastalarda daha kısa genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (4).

Literatürde pan-kanser çalışma verileri kısıtlı olsa da tümör spesifik çalışmalar PIV'in prognostik gücünü desteklemektedir. Yu ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladıkları meta-analizde, sindirim sistemi kanseri olan 5037 hasta incelenmiş ve yüksek PIV değerleri kötü prognozu öngörmede anlamlı sonuçlar vermiştir (188).

Cheng ve arkadaşları tarafından farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarını içeren sistematik inceleme ve meta-analizde 2433 hasta değerlendirilmiş ve yüksek PIV düzeylerinin daha kısa OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (189). Benzer şekilde, 2025 yılında yayımlanan bir başka çalışmada 5197 meme kanseri hastası incelenmiş ve yüksek PIV değerlerinin kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (185). Ayrıca, Qi ve arkadaşlarının 2953 hasta verisini kapsayan meta-analizinde, yüksek PIV düzeyine sahip meme kanseri hastalarının anlamlı derecede daha kısa OS'ye sahip oldukları ortaya konmuştur (176).

Akciğer kanseri olgularının dahil edildiği 3290 hastayı kapsayan başka bir meta-analizde, Hong ve arkadaşları PIV'in immünoterapi dahil çeşitli tedavi stratejileri boyunca değerini koruduğunu belirtmiş ve ilerlemiş tümör evresi ile anlamlı bağlantı gösterdiğini raporlamışlardır (186).

Daha küçük ölçekli yapılan çalışmalar da benzer şekilde PIV'in prognozu öngörücü gücünü ortaya koymuştur. Çoğunluğu ileri evre veya metastatik kohortlarda yapılmış olup, PIV yüksekliğinin OS ve PFS açısından kötü prognozla ilişkili olduğu doğrulanmıştır (177,180,182,184,190–193).

Çalışmamızda PIV'in tümör tiplerine göre belirgin biçimde heterojen dağıldığı görülmüştür. Akciğer ve gastrointestinal kanserlerde göreceli olarak daha yüksek, meme ve melanomda ise daha düşük PIV değerleri saptanmıştır. Alt grup analizlerinde de paralel şekilde en kötü prognoza sahip kanser tipi akciğer, en iyi prognoza sahip kanser tipi meme olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, PIV'in farklı tümör tiplerindeki biyolojik heterojeniteyi yansıtmakla birlikte, kanser tipinden bağımsız olarak prognozu öngörmeye güvenilir bir biyomarker olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın özgün bulguları arasında, yaş artışının bağımsız olarak mortalite riskini artırması ve küçük hücreli histolojinin adenokarsinom alt tipe kıyasla anlamlı derecede kötü prognozla ilişkili bulunması yer almaktadır. Bu sonuçlar, özellikle agresif biyolojik davranış sergileyen histolojik alt tiplerde PIV'in yanında tümör biyolojisinin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Ayrıca tüm kohortta ve alt grup çalışmasında hesaplanmış kestirim ile medyan kestirim üzerinden yapılan analizlerin tutarlı sonuçlar vermesi, PIV'in prognostik değerinin kestirim seçiminden bağımsız olarak devam ettiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, farklı gruplarda elde edilen eşik değer farklılıklarına rağmen PIV'in güvenilir bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir.

Diğer çalışmalardan farklı olarak, çeşitli kanser tiplerinde PIV'in prognostik gücünün değerlendirilmesinde ortak bir kestirim değeri kullanılmış olması, çalışmamıza özgünlük kazandırmaktadır.

Çalışmamızın klinik açıdan en önemli katkılarından biri, PIV'in basit, ucuz ve kolay erişilebilir bir parametre olmasıdır. Tam kan sayımı rutin olarak her hastada yapılmakta olup, ek bir maliyet veya girişim gerektirmemektedir. Bu nedenle PIV, özellikle ileri evre hastalarda prognozun öngörülmesinde ve tedavi seçiminde klinisyene yol gösterebilecek potansiyel bir biyobelirteçtir. Bununla birlikte, çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli tasarımı ile tümör tiplerindeki heterojen örneklem dağılımı göz önünde bulundurulmalıdır. Gelecekte yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalar, PIV'in klinik kullanıma entegrasyonunu pekiştirecektir.

## 6. SONUÇLAR

Pan-immün-inflamasyon değeri sistemik inflamatuvar yükü bütüncül biçimde yansıtması açısından diğer immün-inflamatuvar göstergelere kıyasla daha kapsamlı bir değerlendirme sağlamak ve bu yönüyle kanser prognozunun öngörülmesinde değerli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bulgularımız, yüksek PIV düzeylerinin genel sağkalımı anlamlı biçimde olumsuz etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur.



## KAYNAKLAR

- 1.Wu Z, Xia F, Lin R. Global burden of cancer and associated risk factors in 204 countries and territories, 1980–2021: a systematic analysis for the GBD 2021. *J Hematol Oncol*. 2024 Nov 29;17(1):119.
- 2.Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63.
- 3.Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 2021 July 27;22(15):8002.
- 4.Kuang T, Qiu Z, Wang K, Zhang L, Dong K, Wang W. Pan-immune inflammation value as a prognostic biomarker for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol*. 2024;15:1326083.
- 5.Wang QY, Zhong WT, Xiao Y, Lin GL, Lu JY, Xu L, et al. Pan-immune-inflammation value as a prognostic biomarker for colon cancer and its variation by primary tumor location. *World J Gastroenterol*. 2024 Sept 7;30(33):3823–36.
- 6.Peng X, Wang X, Hua L, Yang R. Prognostic and Clinical Value of the Systemic Immune-Inflammation Index in Biliary Tract Cancer: A Meta-Analysis. *J Immunol Res*. 2022;2022:6988489.
- 7.Zhang S, Cheng T. Prognostic and clinicopathological value of systemic inflammation response index (SIRI) in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Ann Med*. 2024 Dec 31;56(1):2337729.
- 8.Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci Rep*. 2019 Mar 1;9:3284.
- 9.Shi L, Wang X, Yan C. Prognostic Value of Systemic Inflammation Score for Esophageal Cancer Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2023 Dec 31;36(1):2197058.
- 10.Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2022 May 27;14(11):2675.
- 11.Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022 Jan 1;12(1):31–46.

- 12.Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–74.
- 13.Kim DK, Oh SY, Kwon HC, Lee S, Kwon KA, Kim BG, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer. *BMC Cancer*. 2009 May 20;9:155.
- 14.Beypınar I, Sözel Y, Önder AH. Assessing the prognostic value of IMDC risk score for nivolumab-treated patients with renal cancer and malignant melanoma. *Cancer Biomark Sect Dis Markers*. 2023;38(3):367–77.
- 15.Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 June;106(6):dju124.
- 16.Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2021 June;21(6):345–59.
- 17.Dell'Aquila E, Cremolini C, Zeppola T, Lonardi S, Bergamo F, Masi G, et al. Prognostic and predictive role of neutrophil/lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):924–30.
- 18.Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
- 19.Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
- 20.Beypınar İ, Urvay S, Ürün M, Erçek B, Demir H, Yıldız C, et al. Prognostic value of IMDC score in non-small cell lung cancer receiving immunotherapy: old dog, new tricks?: IMDC in lung cancer immunotherapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2025 Apr;81(4):561–70.
- 21.El Zarif T, Semaan K, Xie W, Eid M, Zarba M, Issa W, et al. First-line Systemic Therapy Following Adjuvant Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Study. *Eur Urol*. 2024 Dec 1;86(6):503–12.

- 22.Lolli C, Basso U, Derosa L, Scarpi E, Sava T, Santoni M, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):54564–71.
- 23.Chrom P, Zolnierek J, Bodnar L, Stec R, Szczylik C. External validation of the systemic immune-inflammation index as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma and its implementation within the international metastatic renal cell carcinoma database consortium model. *Int J Clin Oncol*. 2019 May;24(5):526–32.
- 24.Xu J, Chen P, Cao S, Hu X, Li X. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with systemic therapy: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2024 June 19;14:1404753.
- 25.Bayoğlu İV, Hüseyinov J, Topal A, Sever N, Majidova N, Çelebi A, et al. PNI as a Potential Add-On Biomarker to Improve the IMDC Intermediate Prognostic Score. *J Clin Med*. 2023 Oct 9;12(19):6420.
- 26.Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer*. 2020 Aug 4;123(3):403–9.
- 27.N Kontomanolis E, Koutras A, Syllaïos A, Schizas D, Kalagasidou S, Pagkalos A, et al. Basic principles of molecular biology of cancer cell-Molecular cancer indicators. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2021;26(5):1723–34.
- 28.Tufail M, Jiang CH, Li N. Altered metabolism in cancer: insights into energy pathways and therapeutic targets. *Mol Cancer*. 2024 Sept 18;23:203.
- 29.Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Curr Biol CB*. 2020 Aug 17;30(16):R921–5.
- 30.Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2017 Sept;17(9):559–72.
- 31.Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*. 2004 Nov 18;432(7015):332–7.
- 32.Cheng N, Chytil A, Shyr Y, Joly A, Moses HL. Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling–Deficient Fibroblasts Enhance Hepatocyte Growth Factor Signaling in Mammary Carcinoma Cells to Promote Scattering and Invasion. *Mol Cancer Res*. 2008 Oct 1;6(10):1521–33.

33. Arneth B. Tumor Microenvironment. *Medicina (Mex)*. 2019 Dec 30;56(1):15.
34. Wagner M, Koyasu S. Cancer Immunoediting by Innate Lymphoid Cells. *Trends Immunol*. 2019 May;40(5):415–30.
35. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):883–99.
36. Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol*. 2006;90:1–50.
37. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018 Oct 1;32(19–20):1267–84.
38. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010 Apr 2;141(1):39–51.
39. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017 Apr 15;23(8):1920–8.
40. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011 Mar 25;331(6024):1565–70.
41. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature*. 2007 Dec 6;450(7171):903–7.
42. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:235–71.
43. Vesely MD, Schreiber RD. Cancer Immunoediting: antigens, mechanisms and implications to cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 May;1284(1):1–5.
44. Liu S, Sun Q, Ren X. Novel strategies for cancer immunotherapy: counter-immunoediting therapy. *J Hematol Oncol*. 2023 Dec;16(1):1–37.
45. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329–60.
46. Gubin MM, Vesely MD. Cancer Immunoediting in the Era of Immuno-oncology. *Clin Cancer Res*. 2022 Sept 15;28(18):3917–28.
47. Garrido F, Aptsiauri N, Doorduijn EM, Garcia Lora AM, van Hall T. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2016 Apr;39:44–51.

- 48.Hedrick CC, Malanchi I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted. *Nat Rev Immunol.* 2022 Mar;22(3):173–87.
- 49.Siwicki M, Pittet MJ. Versatile neutrophil functions in cancer. *Semin Immunol.* 2021 Oct;57:101538.
- 50.Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, Bratman SV, Feng W, Kim D, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med.* 2015 Aug;21(8):938–45.
- 51.Park J, Wysocki RW, Amoozgar Z, Maiorino L, Fein MR, Jorns J, et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps. *Sci Transl Med.* 2016 Oct 19;8(361):361ra138.
- 52.Xiao Y, Cong M, Li J, He D, Wu Q, Tian P, et al. Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation. *Cancer Cell.* 2021 Mar 8;39(3):423-437.e7.
- 53.Mollinedo F. Neutrophil Degranulation, Plasticity, and Cancer Metastasis. *Trends Immunol.* 2019 Mar;40(3):228–42.
- 54.Albregues J, Shields MA, Ng D, Park CG, Ambrico A, Poindexter ME, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science.* 2018 Sept 28;361(6409):eaao4227.
- 55.Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 2021 Oct 21;14:173.
- 56.He G, Zhang H, Zhou J, Wang B, Chen Y, Kong Y, et al. Peritumoural neutrophils negatively regulate adaptive immunity via the PD-L1/PD-1 signalling pathway in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015 Dec;34(1):141.
- 57.Wang TT, Zhao YL, Peng LS, Chen N, Chen W, Lv YP, et al. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF-PD-L1 pathway. *Gut.* 2017 Nov;66(11):1900–11.
- 58.Valero C, Lee M, Hoen D, Wang J, Nadeem Z, Patel N, et al. The association between tumor mutational burden and prognosis is dependent on treatment context. *Nat Genet.* 2021 Jan;53(1):11–5.
- 59.Yılmaz Ürün Y, Beypinar İ. Inflammatory Biomarkers from Blood Counts as Prognostic Tools in Metastatic Esophageal Cancer. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2025 Feb 9;31:e947202.

60. Ngambenjawong C, Gustafson HH, Pun SH. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017 May 15;114:206–21.
61. Li M, Yang Y, Xiong L, Jiang P, Wang J, Li C. Metabolism, metabolites, and macrophages in cancer. *J Hematol Oncol*. 2023 July 25;16(1):80.
62. Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, Ley K. Macrophage Polarization: Different Gene Signatures in M1(LPS+) vs. Classically and M2(LPS-) vs. Alternatively Activated Macrophages. *Front Immunol.* 2019;10:1084.
63. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004 Aug;21(2):137–48.
64. Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, Mechanisms and Significance of Macrophage Plasticity. *Annu Rev Pathol.* 2020 Jan 24;15:123–47.
65. Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, Scolari T, Castegna A. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Front Immunol.* 2019;10:1462.
66. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumor-Associated Macrophages as Treatment Targets in Oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 July;14(7):399–416.
67. Barrio-Alonso C, Nieto-Valle A, Barandalla-Revilla L, Avilés-Izquierdo JA, Parra-Blanco V, Sánchez-Mateos P, et al. Translating genetics into tissue: inflammatory cytokine-producing TAMs and PD-L1 tumor expression as poor prognosis factors in cutaneous melanoma. *Front Immunol.* 2025 May 8;16:1587545.
68. Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014 July 17;41(1):49–61.
69. Genin M, Clement F, Fattaccioli A, Raes M, Michiels C. M1 and M2 macrophages derived from THP-1 cells differentially modulate the response of cancer cells to etoposide. *BMC Cancer.* 2015 Aug 8;15:577.
70. De Palma M, Lewis CE. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer Cell.* 2013 Mar 18;23(3):277–86.
71. Wang H, Tian T, Zhang J. Tumor-Associated Macrophages (TAMs) in Colorectal Cancer (CRC): From Mechanism to Therapy and Prognosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 6;22(16):8470.
72. Vitale I, Manic G, Coussens LM, Kroemer G, Galluzzi L. Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment. *Cell Metab.* 2019 July 2;30(1):36–50.

73. Cassetta L, Fragkogianni S, Sims AH, Swierczak A, Forrester LM, Zhang H, et al. Human Tumor-Associated Macrophage and Monocyte Transcriptional Landscapes Reveal Cancer-Specific Reprogramming, Biomarkers, and Therapeutic Targets. *Cancer Cell*. 2019 Apr 15;35(4):588-602.e10.
74. Wu K, Lin K, Li X, Yuan X, Xu P, Ni P, et al. Redefining Tumor-Associated Macrophage Subpopulations and Functions in the Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2020 Aug 4;11:1731.
75. Zhang Q, Sioud M. Tumor-Associated Macrophage Subsets: Shaping Polarization and Targeting. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 19;24(8):7493.
76. Feng PH, Yu CT, Wu CY, Lee MJ, Lee WH, Wang LS, et al. Tumor-associated macrophages in stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Am J Transl Res*. 2014 Oct 11;6(5):593–603.
77. Dai F, Liu L, Che G, Yu N, Pu Q, Zhang S, et al. The number and microlocalization of tumor-associated immune cells are associated with patient's survival time in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2010 May 20;10:220.
78. Cersosimo F, Lonardi S, Bernardini G, Telfer B, Mandelli GE, Santucci A, et al. Tumor-Associated Macrophages in Osteosarcoma: From Mechanisms to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 July 23;21(15):5207.
79. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group. *Adv Anat Pathol*. 2017 Sept;24(5):235–51.
80. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*. 2002 Oct 25;298(5594):850–4.
81. Demir H, Beypınar İ. Effect of systemic immune-inflammation index on prognostic parameters and survival in patients with breast cancer under the age of 40 years. *Med Sci Discov*. 2021 Jan 30;8(1):39–44.
82. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 15;12(4):298–306.
83. Wang L, Song J. Role of T Cells in Microbial Pathogenesis. *Pathogens*. 2023 Nov 6;12(11):1321.

84. Yang Y, Attwood K, Bshara W, Mohler JL, Guru K, Xu B, et al. High intratumoral CD8+ T-cell infiltration is associated with improved survival in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy. *The Prostate*. 2021 Jan;81(1):20–8.
85. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2016 Oct 18;4:59.
86. Palomero J, Panisello C, Lozano-Rabella M, Tirtakasuma R, Díaz-Gómez J, Grases D, et al. Biomarkers of tumor-reactive CD4+ and CD8+ TILs associate with improved prognosis in endometrial cancer. *J Immunother Cancer*. 2022 Dec;10(12):e005443.
87. Mauldin IS, Jo J, Wages NA, Yogendran LV, Mahmutovic A, Young SJ, et al. Proliferating CD8+ T Cell Infiltrates Are Associated with Improved Survival in Glioblastoma. *Cells*. 2021 Dec 1;10(12):3378.
88. Huang Q, Wu X, Wang Z, Chen X, Wang L, Lu Y, et al. The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8+ T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes. *Cell*. 2022 Oct 27;185(22):4049-4066.e25.
89. Shi H, Chen S, Chi H. Immunometabolism of CD8+ T cell differentiation in cancer. *Trends Cancer*. 2024 July 1;10(7):610–26.
90. Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *J Cell Physiol*. 2019 June;234(6):8509–21.
91. Beltra JC, Manne S, Abdel-Hakeem MS, Kurachi M, Giles JR, Chen Z, et al. Developmental Relationships of Four Exhausted CD8+ T Cell Subsets Reveals Underlying Transcriptional and Epigenetic Landscape Control Mechanisms. *Immunity*. 2020 May 19;52(5):825-841.e8.
92. Reina-Campos M, Scharping NE, Goldrath AW. CD8+ T cell metabolism in infection and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2021 Nov;21(11):718–38.
93. Wherry EJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, van der Most R, Ahmed R. Viral Persistence Alters CD8 T-Cell Immunodominance and Tissue Distribution and Results in Distinct Stages of Functional Impairment. *J Virol*. 2003 Apr;77(8):4911–27.
94. Miller BC, Sen DR, Abosy RA, Bi K, Virkud YV, LaFleur MW, et al. Subsets of exhausted CD8+ T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade. *Nat Immunol*. 2019 Mar;20(3):326–36.

- 95.Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2016 May;16(5):275–87.
- 96.Chow A, Perica K, Klebanoff CA, Wolchok JD. Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Dec;19(12):775–90.
- 97.Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021 Apr 6;11(4):69.
- 98.Dabas P, Danda A. Revolutionizing cancer treatment: a comprehensive review of CAR-T cell therapy. *Med Oncol*. 2023 Aug 22;40(9):275.
- 99.Sillito F, Holler A, Stauss HJ. Engineering CD4<sup>+</sup> T Cells to Enhance Cancer Immunity. *Cells*. 2020 July 18;9(7):1721.
- 100.Janssen EM, Lemmens EE, Wolfe T, Christen U, von Herrath MG, Schoenberger SP. CD4<sup>+</sup> T cells are required for secondary expansion and memory in CD8<sup>+</sup> T lymphocytes. *Nature*. 2003 Feb;421(6925):852–6.
- 101.Shedlock DJ, Shen H. Requirement for CD4 T cell help in generating functional CD8 T cell memory. *Science*. 2003 Apr 11;300(5617):337–9.
- 102.Zhu J. T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Oct;10(10):a030338.
- 103.Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, Equeter C, Libin M, de Wind A, et al. CD4<sup>+</sup> follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest*. 2013 July 1;123(7):2873–92.
- 104.Basu A, Ramamoorthi G, Albert G, Gallen C, Beyer A, Snyder C, et al. Differentiation and Regulation of TH Cells: A Balancing Act for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2021;12:669474.
- 105.Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science*. 2011 Jan 7;331(6013):44–9.
- 106.Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018 Nov;18(11):671–88.
- 107.Wang D, Dou L, Sui L, Xue Y, Xu S. Natural killer cells in cancer immunotherapy. *MedComm*. 2024 June 15;5(7):e626.

108. Wolf NK, Kissiov DU, Raulet DH. Roles of natural killer cells in immunity to cancer, and applications to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2023 Feb;23(2):90–105.
109. Sivori S, Vacca P, Del Zotto G, Munari E, Mingari MC, Moretta L. Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. *Cell Mol Immunol*. 2019 May;16(5):430–41.
110. Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2015 Feb 15;21(4):687–92.
111. Qin Z, Blankenstein T. CD4<sup>+</sup> T cell--mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent on IFN gamma receptor expression by nonhematopoietic cells. *Immunity*. 2000 June;12(6):677–86.
112. Beatty G, Paterson Y. IFN-gamma-dependent inhibition of tumor angiogenesis by tumor-infiltrating CD4<sup>+</sup> T cells requires tumor responsiveness to IFN-gamma. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2001 Feb 15;166(4):2276–82.
113. Correia AL, Guimaraes JC, Auf der Maur P, De Silva D, Trefny MP, Okamoto R, et al. Hepatic stellate cells suppress NK cell-sustained breast cancer dormancy. *Nature*. 2021 June;594(7864):566–71.
114. López-Soto A, Gonzalez S, Smyth MJ, Galluzzi L. Control of Metastasis by NK Cells. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14;32(2):135–54.
115. Böttcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, Blees H, Cabeza-Cabrerizo M, Sammicheli S, et al. NK Cells Stimulate Recruitment of cDC1 into the Tumor Microenvironment Promoting Cancer Immune Control. *Cell*. 2018 Feb 22;172(5):1022-1037.e14.
116. Viel S, Marçais A, Guimaraes FSF, Loftus R, Rabilloud J, Grau M, et al. TGF- $\beta$  inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway. *Sci Signal*. 2016 Feb 16;9(415):ra19.
117. Zheng LM, Ojcius DM, Garaud F, Roth C, Maxwell E, Li Z, et al. Interleukin-10 inhibits tumor metastasis through an NK cell-dependent mechanism. *J Exp Med*. 1996 Aug 1;184(2):579–84.
118. Barry KC, Hsu J, Broz ML, Cueto FJ, Binnewies M, Combes AJ, et al. A natural killer-dendritic cell axis defines checkpoint therapy-responsive tumor microenvironments. *Nat Med*. 2018 Aug;24(8):1178–91.
119. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. 2016 Jan;16(1):7–19.

- 120.Sharonov GV, Serebrovskaya EO, Yuzhakova DV, Britanova OV, Chudakov DM. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2020 May;20(5):294–307.
- 121.Rossetti RAM, Lorenzi NPC, Yokochi K, Rosa MBS de F, Benevides L, Margarido PFR, et al. B lymphocytes can be activated to act as antigen presenting cells to promote anti-tumor responses. *PLoS ONE*. 2018 July 5;13(7):e0199034.
- 122.Perricone MA, Smith KA, Claussen KA, Plog MS, Hempel DM, Roberts BL, et al. Enhanced Efficacy of Melanoma Vaccines in the Absence of B Lymphocytes: *J Immunother*. 2004;27(4):273–81.
- 123.Gilbert AE, Karagiannis P, Dodev T, Koers A, Lacy K, Josephs DH, et al. Monitoring the Systemic Human Memory B Cell Compartment of Melanoma Patients for Anti-Tumor IgG Antibodies. *PLoS ONE*. 2011 Apr 29;6(4):e19330.
- 124.Rastogi I, Jeon D, Moseman JE, Muralidhar A, Potluri HK, McNeel DG. Role of B cells as antigen presenting cells. *Front Immunol*. 2022 Sept 8;13:954936.
- 125.Petitprez F, de Reyniès A, Keung EZ, Chen TWW, Sun CM, Calderaro J, et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature*. 2020 Jan;577(7791):556–60.
- 126.Schumacher TN, Thommen DS. Tertiary lymphoid structures in cancer. *Science*. 2022 Jan 7;375(6576):eabf9419.
- 127.Gago da Graça C, van Baarsen LGM, Mebius RE. Tertiary Lymphoid Structures: Diversity in Their Development, Composition, and Role. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2021 Jan 15;206(2):273–81.
- 128.Dieu-Nosjean MC, Goc J, Giraldo NA, Sautès-Fridman C, Fridman WH. Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond. *Trends Immunol*. 2014 Nov;35(11):571–80.
- 129.Trüb M, Zippelius A. Tertiary Lymphoid Structures as a Predictive Biomarker of Response to Cancer Immunotherapies. *Front Immunol*. 2021;12:674565.
- 130.Bao X, Lin X, Xie M, Yao J, Song J, Ma X, et al. Mature tertiary lymphoid structures: important contributors to anti-tumor immune efficacy. *Front Immunol*. 2024 July 4;15:1413067.
- 131.Chen Y, Wu Y, Yan G, Zhang G. Tertiary lymphoid structures in cancer: maturation and induction. *Front Immunol*. 2024;15:1369626.

- 132.Olkhanud PB, Damdinsuren B, Bodogai M, Gress RE, Sen R, Wejksza K, et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4<sup>+</sup> T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res.* 2011 May 15;71(10):3505–15.
- 133.Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:221–41.
- 134.Yuen GJ, Demissie E, Pillai S. B lymphocytes and cancer: a love-hate relationship. *Trends Cancer.* 2016 Dec;2(12):747–57.
- 135.Rosser EC, Mauri C. Regulatory B Cells: Origin, Phenotype, and Function. *Immunity.* 2015 Apr 21;42(4):607–12.
- 136.Catalán D, Mansilla MA, Ferrier A, Soto L, Oleinika K, Aguilón JC, et al. Immunosuppressive Mechanisms of Regulatory B Cells. *Front Immunol.* 2021 Apr 29;12:611795.
- 137.Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunol.* 2007 Apr;19(2):209–16.
- 138.Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, Melero I, Krummel MF, Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jan;20(1):7–24.
- 139.Guilliams M, Ginhoux F, Jakubzick C, Naik SH, Onai N, Schraml BU, et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat Rev Immunol.* 2014 Aug;14(8):571–8.
- 140.Balan S, Saxena M, Bhardwaj N. Chapter One - Dendritic cell subsets and locations. In: Lhuillier C, Galluzzi L, editors. *International Review of Cell and Molecular Biology* [Internet]. Academic Press; 2019 [cited 2025 June 14]. p. 1–68. (Immunobiology of Dendritic Cells Part A; vol. 348). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193764481930067X>
- 141.Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity.* 2019 Jan 15;50(1):37–50.
- 142.Roberts EW, Broz ML, Binnewies M, Headley MB, Nelson AE, Wolf DM, et al. Critical Role for CD103(+)/CD141(+) Dendritic Cells Bearing CCR7 for Tumor Antigen Trafficking and Priming of T Cell Immunity in Melanoma. *Cancer Cell.* 2016 Aug 8;30(2):324–36.
- 143.Broz ML, Binnewies M, Boldajipour B, Nelson AE, Pollack JL, Erle DJ, et al. Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity. *Cancer Cell.* 2014 Nov 10;26(5):638–52.

- 144.Salmon H, Idoyaga J, Rahman A, Leboeuf M, Remark R, Jordan S, et al. Expansion and activation of CD103<sup>+</sup> dendritic cell progenitors at the tumor site enhances tumor responses to therapeutic PD-L1 and BRAF inhibition. *Immunity*. 2016 Apr 19;44(4):924–38.
- 145.Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2015 Aug;15(8):471–85.
- 146.Zitvogel L, Kroemer G. Targeting dendritic cell metabolism in cancer. *Nat Med*. 2010 Aug;16(8):858–9.
- 147.Lombardi VC, Khaiboullina SF, Rizvanov AA. Plasmacytoid dendritic cells, a role in neoplastic prevention and progression. *Eur J Clin Invest*. 2015 Jan;45 Suppl 1:1–8.
- 148.Sisirak V, Faget J, Vey N, Blay JY, Ménétrier-Caux C, Caux C, et al. Plasmacytoid dendritic cells deficient in IFN $\alpha$  production promote the amplification of FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells and are associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Oncoimmunology*. 2013 Jan 1;2(1):e22338.
- 149.Liu C, Lou Y, Lizée G, Qin H, Liu S, Rabinovich B, et al. Plasmacytoid dendritic cells induce NK cell-dependent, tumor antigen-specific T cell cross-priming and tumor regression in mice. *J Clin Invest*. 2008 Mar;118(3):1165–75.
- 150.Hubo M, Trinschek B, Kryczanowsky F, Tuettenberg A, Steinbrink K, Jonuleit H. Costimulatory molecules on immunogenic versus tolerogenic human dendritic cells. *Front Immunol*. 2013;4:82.
- 151.Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):265–77.
- 152.Haemmerle M, Stone RL, Menter DG, Afshar-Kharghan V, Sood AK. The Platelet Lifeline to Cancer: Challenges and Opportunities. *Cancer Cell*. 2018 June 11;33(6):965–83.
- 153.Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis. *Pharmacol Ther*. 2016 Jan;157:112–9.
- 154.Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*. 2011 Nov 15;20(5):576–90.
- 155.Pandey M, Rajput M, Singh P, Shukla M, Zhu B, Koshiol J. Aspirin and Cancer Survival: An Analysis of Molecular Mechanisms. *Cancers*. 2024 Jan 3;16(1):223.
- 156.Placke T, Kopp HG, Salih HR. Modulation of natural killer cell anti-tumor reactivity by platelets. *J Innate Immun*. 2011;3(4):374–82.

- 157.Rachidi S, Metelli A, Riesenberger B, Wu BX, Nelson MH, Wallace C, et al. Platelets subvert T cell immunity against cancer via GARP-TGF $\beta$  axis. *Sci Immunol*. 2017 May 5;2(11):eaai7911.
- 158.Xu XR, Yousef GM, Ni H. Cancer and platelet crosstalk: opportunities and challenges for aspirin and other antiplatelet agents. *Blood*. 2018 Apr 19;131(16):1777–89.
- 159.Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):610–8.
- 160.Goubran H, Sabry W, Kotb R, Seghatchian J, Burnouf T. Platelet microparticles and cancer: An intimate cross-talk. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2015 Oct;53(2):168–72.
- 161.Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Hempel D, Tucker SC, Honn KV. Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 June;36(2):249–62.
- 162.Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. *Blood*. 2014 July 10;124(2):184–7.
- 163.Giannakeas V, Kotsopoulos J, Brooks JD, Cheung MC, Rosella L, Lipscombe L, et al. Platelet Count and Survival after Cancer. *Cancers*. 2022 Jan 21;14(3):549.
- 164.Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J*. 1996 Sept;9(9):1826–30.
- 165.Ma Y, Li G, Yu M, Sun X, Nian J, Gao Y, et al. Prognostic significance of thrombocytosis in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2021 Oct 3;32(7):919–27.
- 166.Gu D, Szallasi A. Thrombocytosis Portends Adverse Prognosis in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of 5,619 Patients in 16 Individual Studies. *Anticancer Res*. 2017 Sept;37(9):4717–26.
- 167.Wang YH, Deng SJ, Yang YD, Yao N, Zhao JM, Min GT, et al. The pretreatment thrombocytosis may predict prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med*. 2017 Feb;11(2):195–210.
- 168.Zhao JM, Wang YH, Yao N, Wei KK, Jiang L, Hanif S, et al. Poor Prognosis Significance of Pretreatment Thrombocytosis in Patients with Colorectal Cancer: a Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(9):4295–300.

- 169.Lee YS, Suh KW, Oh SY. Preoperative thrombocytosis predicts prognosis in stage II colorectal cancer patients. *Ann Surg Treat Res*. 2016 June;90(6):322–7.
- 170.Chadha AS, Kocak-Uzel E, Das P, Minsky BD, Delclos ME, Mahmood U, et al. Paraneoplastic thrombocytosis independently predicts poor prognosis in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2015 July;54(7):971–8.
- 171.Miyamoto R, Oda T, Hashimoto S, Kurokawa T, Kohno K, Akashi Y, et al. Platelet × CRP Multiplier Value as an Indicator of Poor Prognosis in Patients With Resectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2017 Jan;46(1):35–41.
- 172.Menczer J. Preoperative elevated platelet count and thrombocytosis in gynecologic malignancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jan;295(1):9–15.
- 173.Castro BN, Costa C, Martins D, Amado A, Santos M, Graça S, et al. Prognostic impact of thrombocytosis in gastric cancer—A retrospective study. *Porto Biomed J [Internet]*. 2024 Mar [cited 2025 Sept 15];9(2). Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pbj.0000000000000247>
- 174.Maráz A, Furák J, Varga Z, Kahán Z, Tiszlavicz L, Hideghéty K. Thrombocytosis has a negative prognostic value in lung cancer. *Anticancer Res*. 2013 Apr;33(4):1725–9.
- 175.Long Y, Wang T, Gao Q, Zhou C. Prognostic significance of pretreatment elevated platelet count in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Dec 6;7(49):81849–61.
- 176.Qi X, Qiao B, Song T, Huang D, Zhang H, Liu Y, et al. Clinical utility of the pan-immune-inflammation value in breast cancer patients. *Front Oncol*. 2023 Aug 30;13:1223786.
- 177.Kucuk A, Topkan E, Ozkan EE, Ozturk D, Pehlivan B, Selek U. A high pan-immune-inflammation value before chemoradiotherapy indicates poor outcomes in patients with small-cell lung cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2023 Jan;37:03946320231187759.
- 178.Demir H, Demirci A, Eren SK, Beypinar I, Davarcı SE, Baykara M. A New Prognostic Index in Young Breast Cancer Patients. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. 2022 Jan;32(1):86–91.
- 179.Li K, Zeng X, Zhang Z, Wang K, Pan Y, Wu Z, et al. Pan-immune-inflammatory values predict survival in patients after radical surgery for non-metastatic colorectal cancer: A retrospective study. *Oncol Lett*. 2025 Feb 24;29(4):1–12.

- 180.Fucà G, Beninato T, Bini M, Mazzeo L, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value in Patients with Metastatic Melanoma Receiving First-Line Therapy. *Target Oncol.* 2021 July;16(4):529–36.
- 181.Seo YJ, Kim KE, Jeong WK, Baek SK, Bae SU. Effect of preoperative pan-immune-inflammation value on clinical and oncologic outcomes after colorectal cancer surgery: a retrospective study. *Ann Surg Treat Res.* 2024 Mar;106(3):169–77.
- 182.Fu H, Wang Y, Xiang B. Pan-Immune-Inflammation Value as a Prognostic Biomarker for Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Hepatectomy. *J Inflamm Res.* 2025;18:6411–25.
- 183.Mezouar S, Mege D, Darbousset R, Farge D, Debourdeau P, Dignat-George F, et al. Involvement of Platelet-Derived Microparticles in Tumor Progression and Thrombosis. *Semin Oncol.* 2014 June 1;41(3):346–58.
- 184.Zhao H, Chen X, Zhang W, Cheng D, Lu Y, Wang C, et al. Pan-immune-inflammation value is associated with the clinical stage of colorectal cancer. *Front Surg.* 2022 Aug 12;9:996844.
- 185.Prasetiyo PD, Soeratman AR, Baskoro BA, Marleen S. Predicting the prognosis of breast cancer patients by using pan-immune-inflammation value: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2025 July 9;15(1):24761.
- 186.Hong S, Liu J, Cheng J, Meng C, Liu B, Liao J. Pan-immune-inflammation value in lung cancer: prognostic significance and implications for therapeutic guidance — a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2025 June 23;23(1):250.
- 187.Hai-Jing Y, Shan R, Jie-Qiong X. Prognostic significance of the pretreatment pan-immune-inflammation value in cancer patients: an updated meta-analysis of 30 studies. *Front Nutr [Internet].* 2023 Oct 2 [cited 2025 Aug 31];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2023.1259929/full>
- 188.Yu D, Liu J, Meng C, Liu B, Liao J. Pan-immune-inflammation value as a novel prognostic biomarker for digestive system cancers: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2024 Nov 20;22:306.
- 189.Cheng HW, Wang T, Yu GC, Xie LY, Shi B. Prognostic role of the systemic immune-inflammation index and pan-immune inflammation value for outcomes of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024 Jan;28(1):180–90.

190. Pan-immune-inflammatory values predict survival in patients after radical surgery for non-metastatic colorectal cancer: A retrospective study [Internet]. [cited 2025 Aug 24]. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2025.14943>
191. Chen X, Hong X, Chen G, Xue J, Huang J, Wang F, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value predicts the survival of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer treated with first-line ALK inhibitor. *Transl Oncol*. 2022 Mar;17:101338.
192. Baba Y, Nakagawa S, Toihata T, Harada K, Iwatsuki M, Hayashi H, et al. Pan-immune-inflammation Value and Prognosis in Patients With Esophageal Cancer. *Ann Surg Open*. 2022 Mar;3(1):e113.
193. Aydin AA, Kayikcioglu E, Unlu A, Acun M, Guzel HG, Yavuz R, et al. Pan-Immune-Inflammation Value as a Novel Prognostic Biomarker for Advanced Pancreatic Cancer. *Cureus* [Internet]. 2024 Oct 11 [cited 2025 Sept 18]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/304576-pan-immune-inflammation-value-as-a-novel-prognostic-biomarker-for-advanced-pancreatic-cancer>

## EKLER

### Ek 1: ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Gizem YILDIZ

#### Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- Alanya Hasan Çolak Anadolu Lisesi - Alanya/Antalya, 2012
- Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi - Trabzon, 2019
- Çayeli İshakoğlu Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim - Çayeli/Rize, 2020
- Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
- Kliniği, Asistan Doktor - Kartal/İstanbul, 2020
- Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Asistan Doktor - Alanya/Antalya

#### Bildiriler:

- Mart 2022 / Akademik İç Hastalıkları Derneği Yıllık Kongresi / Sözlü Sunum
- Haziran 2023 / Akademik İç Hastalıkları Kongresi / Sözlü Sunum

#### Yabancı Dil Bilgisi:

- İngilizce