



T.C.

T.C. GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE REKTUM KANSERİ HASTALARINDA
NEOADJUVAN TEDAVİ ÖNCESİ BAKILAN PROGNOSTİK
NUTRİSYONEL İNDEKSİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Dr. Rıdvan ÇÖPÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT- 2024



T.C.

T.C. GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE REKTUM KANSERİ HASTALARINDA
NEOADJUVAN TEDAVİ ÖNCESİ BAKILAN PROGNOSTİK
NUTRİSYONEL İNDEKSİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Dr. Rıdvan ÇÖPÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Birinci Danışman: Dr. Süheyla Uzun

İkinci Danışman: Dr. Mustafa Başak

TOKAT- 2024

ONAY SAYFASI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Dr. Rıdvan ÇÖPÜR'ün “Lokal ileri rektum kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi öncesi prognostik nutrisyonel indeksinin prognozla ilişkisi” başlıklı 24-KAEK-085 numaralı tez konusu Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından görüşülmüş ve 14.03.2024 tarihli kararı ile uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde ve tez yazımda daima bilgilerini ve ilgilerini esirgemeyen tez hocalarım, Dr. Süheyla UZUN ve Dr. Mustafa BAŞAK hocalarıma,

Bilgili ve donanımlı yetiştirdikleri için ve her daim yanımda olduklarını hissettiğim başta anabilimdalı başkan hocamız Prof Dr. Abdullah Özgür YENİOVA ve diğer tüm hocalarıma,

Tez yazım süresince daima yanımda olan ve beni anlayışla karşılayan sevgili eşim ve canım kızıma,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Varlıklarıyla bana her zaman güç veren ve her zaman yanımda olan saygıdeğer anne ve babama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr Rıdvan ÇÖPÜR

TOKAT 2024

BEYAN

“Lokal ileri rektum kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi öncesi prognostik nutrisyonel indeksinin prognozla ilişkisi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

LOKAL İLERİ EVRE REKTUM KANSERİ HASTALARINDA NEOADJUVAN TEDAVİ ÖNCESİ BAKILAN PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Malignite hastalarının beslenme ve inflamasyonla ilgili parametrelerin prognoz üzerindeki etkileri uzun süredir araştırmalara konu olmuştur. Bu parametreler arasında en yaygın olarak kullanılanlar lenfosit, nötrofil, trombosit ve C-reaktif protein seviyeleri olup, bunların çeşitli formüllerle birlikte değerlendirilmesi sıklıkla tercih edilmektedir. Prognostik Beslenme İndeksi (PNI), hem beslenme durumunu hem de bağışıklık sisteminin durumunu yansıtan etkili bir ölçümdür. PNI'nin, gastrointestinal sistemdeki birçok kanser türü için prognostik değere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmada lokal ileri evre rektum kanseri tanılı hastalarda PNI' nın sağ kalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Ocak 2013- Ocak 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nce takip edilen lokal ileri evre rektum kanseri 108 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri, almış olduğu tedaviler, prognostik nutrisyonel indeks, prognostik belirteçler ve sağ kalımları değerlendirildi. PNI neoadjuvan kemoterapi öncesi bakılan değerlerin ve 5 yıllık genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkisi analiz edildi

Çalışmamızda radyolojik yanıtı göre PNI'nin ROC analizi yapıldı. Cut off değeri 43,06 olarak hesaplandı. Hastalar sağ kalıma göre gruplandığında ve PNI arasında ilişki incelendiğinde, exitus olan hastaların PNI indeksi daha düşük saptanmıştır ve yaşayan PNI düşük hasta sayısı %63,3 (n=50) ve PNI yüksek hasta %36,7 (n=29) saptanırken, ex olan PNI düşük hasta %75,9 (n=22) ve PNI yüksek hasta %24,1 (n=7) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada PNI ve sağ kalım arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda, PNI'nin düşük olduğu hastaların sağ kalım oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, PNI'nin kanser prognozunda kritik bir gösterge olduğunu ortaya koymakta ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak, PNI'nin sağ kalımın öngörülmesinde güvenilir bir araç olduğunu doğrulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, lokal ileri evre, prognostik nütrisyonel indeks, genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalım,



ABSTRACT

Prognostic Nutritional Index Before Neoadjuvant Therapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer

The impact of nutritional and inflammatory parameters on prognosis in malignancy patients has been a subject of extensive research. Among these parameters, lymphocyte, neutrophil, platelet, and C-reactive protein levels are most commonly used, often evaluated in conjunction with various formulas. The Prognostic Nutritional Index (PNI) is an effective measure reflecting both nutritional status and immune system function. It has been demonstrated that PNI holds prognostic value for various gastrointestinal cancers. This study aims to evaluate the relationship between PNI and survival in patients with locally advanced rectal cancer.

Our study included 108 patients with locally advanced rectal cancer who were followed up at the Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Oncology Clinic between January 2013 and January 2024. We assessed the patients' demographic, clinical, and pathological characteristics, treatments received, prognostic nutritional index, prognostic markers, and survival. The relationship between pre-neoadjuvant chemotherapy PNI values and 5-year overall survival and disease-free survival was analyzed.

ROC analysis of PNI based on radiological response was performed, with a cutoff value calculated at 43.06. When patients were grouped by survival and the relationship between PNI and survival was examined, it was found that patients who had died had lower PNI indices. Specifically, among living patients, 63.3% (n=50) had low PNI and 36.7% (n=29) had high PNI, whereas among deceased patients, 75.9% (n=22) had low PNI and 24.1% (n=7) had high PNI. No statistically significant relationship between PNI and survival was found in this study.

Our findings indicate that patients with low PNI have significantly lower survival rates. This result highlights PNI as a critical indicator in cancer prognosis and confirms its reliability as a prognostic tool in line with other studies in the literature.

Keywords: Rectal cancer, locally advanced, prognostic nutritional index, overall survival, disease-free survival



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KOLOREKTAL BÖLGE ANATOMİSİ	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.3.1. Yaş	7
2.3.2. Herediter Faktörler	8
2.3.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	8
2.3.4. Abdominopelvik Radyasyon:.....	8
2.3.5. Kistik Fibrozis:.....	9
2.3.6. İrk ve etnik köken:	9
2.3.7. Kırmızı et tüketimi	9
2.3.8. Sigara.....	9
2.3.9. Diğer risk faktörleri.....	10
2.4. Klinik Özellikler.....	10
2.5. Tanı.....	12
2.6. Evreleme.....	13
2.7. Patoloji ve Histoloji.....	20
2.8. Tarama ve Takip.....	21
2.8.1. Dışkı tabanlı testler	22
2.8.2. Endoskopik Görüntüleme.....	23
2.8.3. Bilgisayarlı tomografi kolonografisi (CTC).....	24

2.9.	Tedavi.....	24
2.9.1.	Cerrahi.....	25
2.9.2.	Kemoterapi ve Radyoterapi.....	25
2.10.	Prognostik Nutrisyonel İndeks.....	26
3.	MATERYAL VE METOD.....	27
3.1.	Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı	27
3.2.	Çalışmaya dâhil edilme kriterleri	30
3.3.	Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	30
3.4.	Parametrelerin değerlendirilmesi	30
3.5.	Sonuçların istatistiki yönden değerlendirilmesi	31
4.	BULGULAR.....	32
5.	TARTIŞMA	43
6.	SONUÇ.....	50
	KAYNAKLAR	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kolon anatomisi (1,2)	5
Şekil 2. 2020 yılı malignite türleri ve mortalite oranları.....	6
Şekil 3. Kolorektal kanser yaş ile ilişkisi	7
Şekil 4. Çalışma şeması diyagramı	28
Şekil 5. Radyolojik yanıtı göre PNI 'in ROC analizi eğrisi.....	35
Şekil 6. PNI'e göre hastaların 8 yıllık genel sağ kalım grafiği (%95 güven aralığında Kaplan -Meier yöntemi).....	41



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kolorektal malignitelerde TNM evrelemesi (T) (AJCC 8. BASKI)	16
Tablo 2. Kolorektal malignitelerde TNM evrelemesi (N) (AJCC 8. BASKI)	17
Tablo 3. Kolorektal malignitelerde TNM evrelemesi (M) (AJCC 8. BASKI)	18
Tablo 4. Kolorektal kanser evreleme	19
Tablo 5. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	32
Tablo 6. Hastalığın patolojik grade ve invazyon durumu	33
Tablo 7. Neoadjuvan tedaviye radyolojik ve patolojik tam yanıt durumları	33
Tablo 8. Hastalara ait laboratuvar sonuçları	35
Tablo 9. Radyolojik yanıt göre PNI'in ROC analizi	36
Tablo 10. Prognostik nutrisyonel indeksi düşük ($<43,06$) ve yüksek ($\geq 43,06$) gruplarda hastaların tanımlayıcı özellikleri, hastalığın evresi, invazyon durumu, patolojik tam yanıt ve sağ kalım	37
Tablo 11. Prognostik nutrisyonel indeksi düşük ($<43,06$) ve yüksek ($\geq 43,06$) gruplarda hastaların laboratuvar değerleri	39
Tablo 12. Prognostik nutrisyonel indeksi düşük ($<43,06$) ve yüksek ($\geq 43,06$) gruplarda Log-Rank testi	42

KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri.
- AJCC:** American Joint Committee on Cancer.
- AGR:** Albumin Globulin Ratio.
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi.
- CEA:** Carcino Embryogenic Antigen.
- CR:** Tam Yanıt.
- CRLM:** Colorectal Cancer Liver Metastasis.
- CRP:** C Reaktif Protein.
- CTC:** Computer Tomografy Colonografy.
- DFS:** Disease Free Survival.
- EAA:** Eğri Altında Kalan.
- ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.
- FAP:** Familial Adenomatosis Polipozis.
- FDA:** American Drug and Food Administration.
- FIT:** Fekal İmmunokimyasal Test.
- GA:** Güven Aralığı.
- GC:** Gastric Cancer.
- gFOBT:** Guaiac based fecal occult blood test.
- GGK:** Gaitada Gizli Kan.
- HR:** Hazard Rate.
- ICI:** Immunoterapy Checkpoints İnhibitors.
- KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı.
- KHAK:** Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.
- KHDAK:** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri.
- KRK:** Kolorektal Kanser.
- KRT:** Kemoradyoterapi.
- KT:** Kemoterapi.

LVI: Lenfovasküler İnvazyon.
MRG: Manyetik Rezonans Görünütüleme.
NLR: Neutrophil Lymphocyte Ratio
OS: Ortalama Sağ kalım.
PET: Pozitron Emisyon Sintigrafisi.
PFS: Progresyonsuz Sağ kalım.
PLR: Platelet Lymphocyte Ratio
PNI: Prognostik Nütrisyonel İndeks.
PS: Kısmi Yanıt.
PTY: Patolojik Tam Yanıt.
RFS: Tekrarsız Sağ kalım.
ROC: Receiver Operating Characteristic.
RT: Radyoterapi.
SD: Stabil Disease.
Tis: Karsinoma İn Situ.
TNT: Total Neoadjuvan Tedavi.

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser dünyada fazlaca görülen mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Kolorektal kanser için çevresel ve genetik faktörler ayrı ayrı değerlendirilmektedir. İnsidans ve ölüm oranları bu faktörlere bağlı olarak önemli değişiklikler gösterir. Kolorektal kanser erkeklerde üçüncü sırada görülür. Kadınlarda ikinci sırada en sık tanı alan neoplazmdır. İnsidans ve mortalite oranları erkeklerde daha fazla görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi yavaş ve istikrarlı bir şekilde azalmaktadır. Yüz yedi bine yakın kolon kanseri hastası ve 46.000'i aşkın rektum kanseri vakası ile beraber yılda yaklaşık 153.000 kolorektal malignitesi teşhis edilmektedir.

Kolorektal kanser tanısı genel olarak şüpheli semptomlar varlığında, rutin kanser taramasında ve ileus, perforasyon ya da gastrointestinal kanama sırasında teşhis edilebilmektedir. Erken evre kolon kanseri hastaları genel olarak asemptomatiktir. Kolorektal kanser taramaları yaygınlaşmış olsa da genel olarak tanı belirtilerden sonra konulmaktadır.

Klinik olarak tipik semptomlar/belirtiler arasında gastrointestinal sistem kanaması, yaygın karın ağrısı, açıklanamayan anemi, bağırsak alışkanlıklarındaki değişikliklerden bahsedilir. Nispeten az görülen semptomlar arasında dispeptik bulgular bulantı ve kusma sayılabilir ve bunlar tıkanıklığın göstergesi olabilir. En çok karşımıza semptom olarak bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik çıkmaktadır. Bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik ve rektal kanama birlikte bulgu verebilir. Rektal kitle, demir eksikliği anemisi diğer bulgulardır.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastaların yaklaşık beşte biri başvuru anında metastatik olarak izlenmiştir. Genel olarak yayılım yolları, lenfatik, hematojen bitişik ve transperitoneal sayılabilir. Metastaz bölgeleri olarak, reyonel lenf düğümleri, karaciğer, akciğerler ve periton sayılabilir. Başvuru bu bölgelerle ilgili belirti veya semptomlarla olabilir

TNM evrelemesi, birleşik tümör bulgusu, lenf nodu tutulumu, uzak organ metastazı varlığı (TNM) evreleme sistemi, kolorektal kanser için seçilen evreleme sistemidir.

Klinik evreleme değerlendirmesi, en iyi fizik muayene ile (asit, hepatomegali ve lenfadenopatiye ve rektal kanserlerin potansiyel fiksasyonuna özellikle dikkat edilerek) değerlendirilir. Göğüs, karın ve pelvisin BT (bilgisayarlı tomografi) taraması ve rektum kanseri için pelvik MR (manyetik rezonans) önerilir.

Seçici radyoterapi kullanımı ile neoadjuvan kemoterapi kullanımı, sfinkter koruyucu cerrahiye uygun klinik T2N1M0, T3N0M0 veya T3N1M0 rektal adenokarsinomu olan hastalar için bir seçenektir. Total neoadjuvan tedavi (TNT) ise, hacimli, başlangıçta rezeke edilemeyen tümörleri (örn. klinik T4 hastalığı), yaygın nodal hastalığı (örn. cN2 hastalığı) veya düşük riskli tümörler gibi diğer yüksek riskli özellikleri olan kişiler için alternatif bir yaklaşımdır.

Metastazektomi yapılabilecek hastalarla ilgili, primer ve ilgili lenf nodlarına kısa süreli RT (radyoterapi) ile başlamak, ardından kombinasyon kemoterapisi ve sonrasında hem primer hem de metastatik hastalığın cerrahi rezeksiyonu olarak sıralanır. Diğer bir yaklaşım ise başlangıçta kemoterapi, ardından uzun süreli kemoradyoterapi (KRT) ve ardından rezeksiyondur.

Malignite hastalarında prognoz tahminine yönelik birçok parametre üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu parametrelerin çoğu karmaşık ve pahalı laboratuvar teknikleri gerektirmektedir. Diğer taraftan, serum albümin ve lenfosit sayıları, hasta takibinde rutin olarak kullanılan ve neredeyse tüm ülkelerde kolayca erişilebilen parametrelerdir.

Serum albumin (ALB) (g/L)*10 + 0,005 × total lenfosit sayısı (10⁹ /L) olarak hesaplanan prognostik beslenme indeksi (PNI), preoperatif hastalarda beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılır. PNI'nın terapötik etkilerle ilişkili olduğu ve çeşitli katı tümörlerin hayatta kalmasını öngördüğü rapor edilmiştir.

Kolorektal kanserde düşük PNI, bağımsız bir kötü prognostik faktördür ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle çalışmamız, neoadjuvan kemoterapi alacak kanserli hastalarda PNI'nin prognostik önemini ve PNI ile tedavi etkinliği arasındaki ilişkiyi analiz etmeyi amaçladık.

Hipotez:

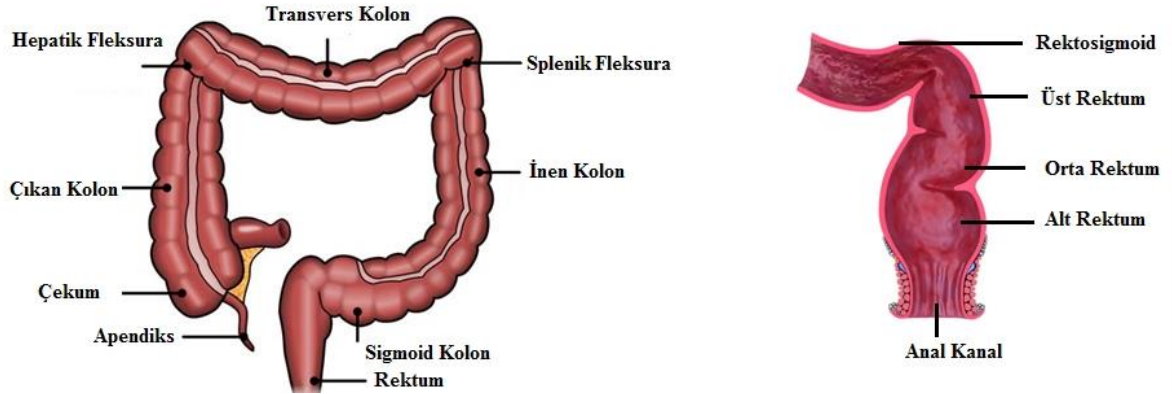
Hipotez 0: Rektum kanseri tanılı hastalarda tedavi öncesi PNI yüksekse, genel sağ kalım ve tedaviye yanıt kötüdür

Hipotez I: Rektum kanseri tanılı hastalarda tedavi öncesi PNI yüksekse genel sağ kalım ve tedaviye yanıt iyidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL BÖLGE ANATOMİSİ

Kolon; uzunluğu yaklaşık 90-150 cm, ileoçekal valvden başlayıp rektuma kadar devamlılığı olan organ olarak tanımlanır. Çekum 7 cm, çıkan kolon ortalama 15 cm, transvers kolon ortalama 45 cm, inen kolon yaklaşık 26-29 cm, sigmoid kolon 40 cm kadar, rektum ortalama 13 cm ve anal kanal 4-5 cm civarındır. İntraperitoneal bölgede yerleşimli çekum, transvers kolon ve sigmoid kolondur. Çıkan ve inen kolon, hepatik ve splenik fleksura retroperitoneal organlardır. Kolonun histolojik yapısı içeriden dışarıya doğru; mukoza tabakası, submukoza tabakası, iç sirküler kas tabakası, dış longitüdinale kas tabakası ve seroza katmanından oluşur. Longitüdinale kas tabakası yaklaşık binikiyüz ara ile tenyaları oluşturur ve kolon çevresinde yayılım gösterir. Bağırsak mukozasının histolojik olarak glandüler yapısı vardır. Pektinat lineadan sonrasında, mukoza önce küboid sonra tek katlı silendirik hücrelere sonra da çok katlı yassı epitel hücre yapısına değişir. Çekumdan başlayarak transvers kolonun proksimal üçte ikilik bölümüne kadar olan kısmın kanlanmasını sağlayan superior mezenterik arter aortadan dallanmaktadır. Inferior mezenterik arter aortadan çıkar. Distal kolonu besler. Lenfatikler; submukoza tabakası ve muskularis mukoza tabakasından menşeidirler ve arterleri izlerler. Lenf nodları gruplandırılacak olursa epikolik, parakolik, intermediat (ara) ve ana gruplar olarak sıralanır (1,2).



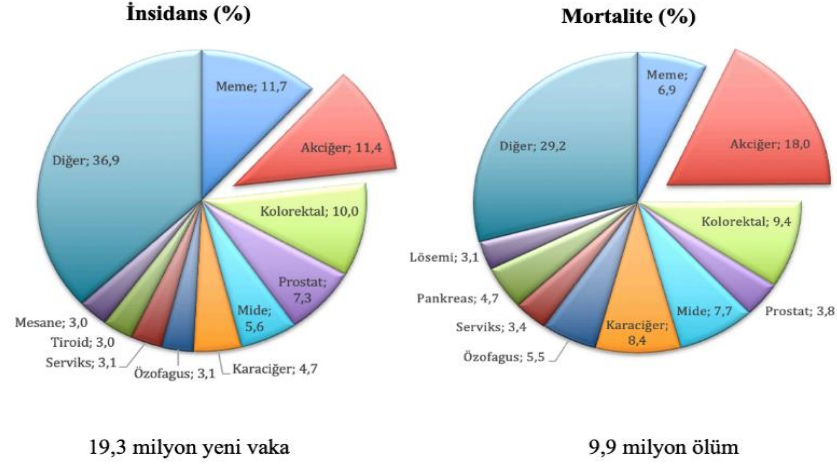
Şekil 1. Kolon anatomisi (1,2)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Kolorektal kanserin insidans, mortalite oranları coğrafi ve genetik özelliklere bağlı değişir. Kadınlarda ikinci sırada erkeklerde ise üçüncü sırada görülen neoplazmdır. Erkekleri mortalite oranı olarak daha fazla etkilemektedir.. Kanser riski 4.dekattan sonra artış göstermekte ve daha çok 60-65 yaşlarında artış izlenmektedir. İnsidans oranı Avrupa’da, Kuzey Amerika’da ve Avustralya kıt’alarında diğer bölgelere göre fazlaca görülmektedir. Bu durum doğal olarak coğrafi etmenler, beslenme, düşük gelir, herediter yatkınlık ve kanser tarama düzeyinin azlığı gibi durumlarla açıklanabilir(1,2).

Maligniteye bağlı mortalitenin %8-9 civarındır, bu oranın yaklaşık %9,7’si kolorektal kanserlerden dolayıdır (3). Yıllık ortalama 800.000 kişiye, kolorektal kanser teşhisi konmaktadır. Yıllık mortalitenin yaklaşık 450.000 civarı olduğu öngörülmektedir (4).

Dünya Geneli



SUNG, Hyuna, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, 71.3: 209-249.

Şekil 2. 2020 yılı malignite türleri ve mortalite oranları

Kolorektal kanserden kaynaklanan mortalite, 1985-86 yıllarından itibaren Amerika’da ve Avrupa ülkelerinde giderek azalmaktadır (5,6). Sonuçlardaki bu iyileşme, kolon poliplerinin eksize edilmesi, erken teşhis ve etkili primer ve adjuvan tedavilere atfedilmektedir (7).

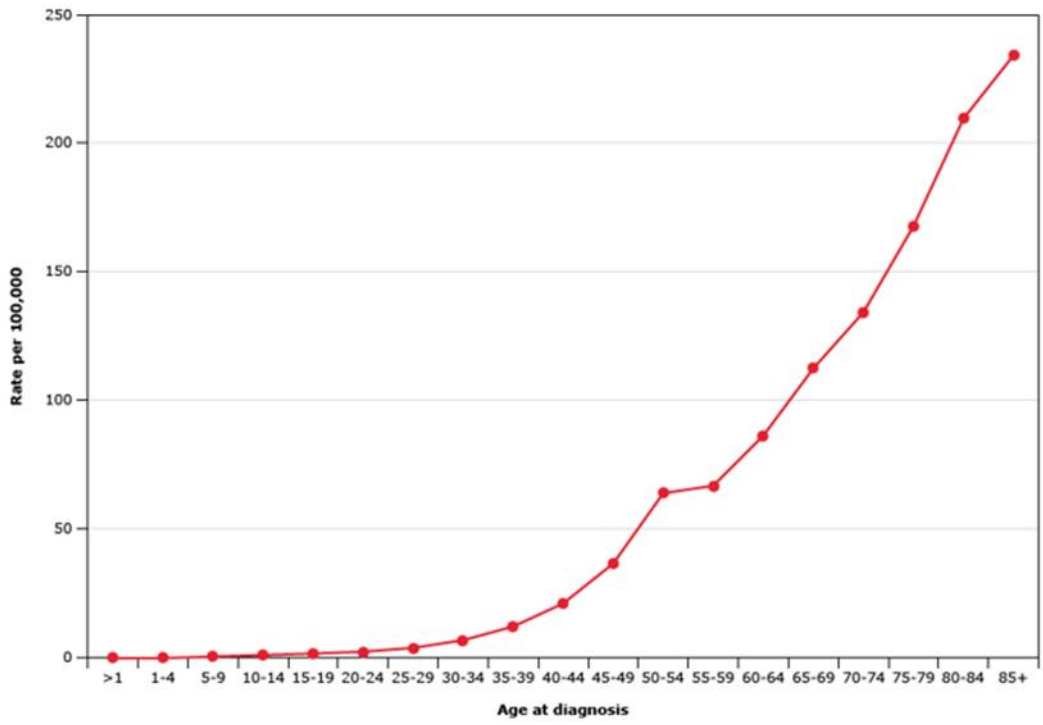
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörleri erken teşhis ve tedavi açısından tarama planlarını etkilediği bilinmektedir (8). Ayrıca risk faktörlerini değiştirilebilir (obezite, tütün, alkol, diyet ve beslenme alışkanlıkları) ve değiştirilemez (yaş, herediter faktörler, sendromlar) olarak sıralayabiliriz.

2.3.1. Yaş

Kolorektal kanser 4.dekattan önce nadiren görülür. Kolorektal kanser insidansı 4.dekatta önemli ölçüde artmaktadır. Yaş, kolorektal kanser için tarama önerilerini etkileyen bir faktördür (9)(şekil 3).

Increasing incidence of colorectal cancer in the United States with age, SEER 2017 to 2021



The age-specific incidence of colorectal cancer was measured between 2017 and 2021 in males and females of all races and ethnicities.

Şekil 3. Kolorektal kanser yaş ile ilişkisi

2.3.2. Herediter Faktörler

Kolorektal kanserin yaklaşık onda biri genetik hastalıklarla bağlantılıdır (10). Burada en çok karşımıza Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Lynch Sendromu çıkmaktadır. Lynch Sendromu, otozomal dominant aktarılan kolorektal sendromdur (11). Lynch, kolorektal kanserlerin yaklaşık %2-6'sıyla ilişkilidir. Ancak FAP %1'den bile az alakalı olduğu düşünülür (12).

2.3.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

ÜK (ülseratif kolit) ile kolorektal kanser birbiri ile yakın ilişkilidir. Ülseratif Kolit'in kapsamı, süresi ve aktivitesi ile değişkenlik gösterir. Pankolit, 15 kat daha fazla artmış risk taşıırken, sol kolondan kaynaklı malignite yaklaşık üç kat kadar artmış risk ile bağlantılıdır (13). Tanıdan hemen hemen on yıl sonra malignite riski artar. Sol kolon koliti için bu süre 15-20 yıla dek uzayabilir. Kanser geliştirme olasılığı daha çok hastalığın süresi ile ilişkilidir. Aktif inflamasyonu olanlarda risk artmıştır.

Crohn hastalığı sebepli pankolitin kolon malignitesi ile ilişkisi öteden beri bilinmektedir. Kolon mukozasının en az üçte biri tutulduğunda yakın takip önerilir.

2.3.4. Abdominopelvik Radyasyon:

Çocukluk çağında veya yetişkinlikte abdominopelvik radyasyon tedavisi gören kanser hastalarında, gastrointestinal neoplazmalar oluşma riski önemli ölçüde artmıştır; bunların çoğunluğu kolorektal kanserdir (14).

2.3.5. Kistik Fibrozis:

Kistik fibrozlu kişilerde gastrointestinal sistem, pankreas ve safra yolları kanserlerine yakalanma riski artmıştır. Hatta Kistik fibroz Vakfı, kistik fibrozun kalıtsal bir kolon kanseri sendromu olduğunu bildirmiştir. Bu risk, özellikle organ nakli yapılmış kistik fibrozlu kişilerde artmıştır. Kistik fibroz Vakfı Görev Gücü, kolorektal kanser taramasının nakilden sonraki iki yıl içinde veya mümkünse nakilden önce başlaması gerektiğini tavsiye etmektedir (15).

2.3.6. Irk ve etnik köken:

Siyahi ve yerli Amerikalılar ayrıca Alaska yerlisi bireyler, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm etnik gruplar arasında kolorektal kanser için yüksek insidans ve mortaliteye sahiptir (16). Ek olarak, kolorektal kanserler daha genç yaşlarda ortaya çıkar, çünkü bu popülasyonlarda 50 yaşın altındaki kolorektal kanser sıklığı daha yüksektir (17).

2.3.7. Kırmızı et tüketimi:

Uzun süreli ve bilinçsiz kırmızı et ile beslenmek, sol kolon tümörleri için, kolorektal kanser riskinin artmasıyla ilişkili görünmektedir. (18) Yüksek sıcaklıkta pişirme, poliaromatik hidrokarbonların ve diğer kanserojenlerin üretimi yoluyla riski artırmaktadır. Yağsız kırmızı et tüketimi diğerlerine nazaran daha az riskli bulunmuştur (19).

2.3.8. Sigara:

Yapılan çalışmalar kolorektal kanser ilişkili mortalitenin onda birinin sigara kullanımı ile alakalı olduğunu bildirmiştir (20). Yüksek derece displazi polipler ve adenomatöz polipler sigara ile ilişkili bulunmuş ve bundan dolayı risk faktörü olarak belirlenmiştir (21).

2.3.9. Diğer risk faktörleri

Aterosklerotik kalp hastalığı, mesane cerrahisi için üreterokolik anastomozlar, endometrial kanser, gastrointestinal mikrobiyom, alkol, kolesistektomi öyküsü, diyabet sayılabilir.

2.4. Klinik Özellikler

Kolorektal kanserli hastaların teşhisi genel olarak üç şekilde olmaktadır. Şüpheli semptom veya belirtiyeye sahip hastalar, tarama ile tanı alan asemptomatik hastalar ve acil başvuru (perforasyon, kanama.) ile tanı alanlar şeklindedir. Erken evre hastalar genelde asemptomatiktir ve bu hastalar taramanın bir sonucu olarak tanı alırlar.

Lokalize tümörden kaynaklı semptomlar, karın ağrısı, gastrointesinal kanama (melena, hemotokezya) mikrositer anemi ve bağırsak alışkanlığı değişiklikleri yer almaktadır (22).

Geriye dönük yapılan bir kohort çalışmasında, sık görülen semptom barsak alışkanlıklarında değişiklik (%74), en az ise izole karın ağrısı olarak saptanmıştır (23).

2011 ile 2014 yılları arasında kolorektal neoplazm tanısı konulan 388 ardışık vaka dahil edilen bir çalışmada en fazla görülen semptomlar ve bulgular şu şekilde saptanmıştır (24).

- Rektumdan kan (yaklaşık % 35-40).
- Karın ağrısı (yaklaşık %34).
- Anemi (yaklaşık %23).
- Altı hastada (%1,9) başka bir nedenle çekilen pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemesinde tesadüfen kolonda hipermetabolik aktivite saptandı.
- Sadece dört kişiye (%1,3) bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik (ishal) nedeniyle tanısal kolonoskopi uygulandı.

Bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, sol taraflı kolorektal kanserlilerde, sağ taraflı kolorektal kanserlilere göre daha fazlaca görülen bir semptomdur.

Hematokezya, daha çok rektosigmoid kanserinden kaynaklanır.

İdiyopatik demir eksikliği anemisi sağ taraflı kolorektal kanserlerde daha yaygındır (25).

Karın ağrısı tüm yerleşimli tümörlerde görülebilir; kısmi obstrüksiyon, peritoneal disseminasyon veya intestinal perforasyon sonucu yaygın peritonite neden olabilir.

Rektum kanseri, idrarda tenesmus, rektal ağrı ve dışkı kalitesinin azalmasına neden olabilir.

Gaytada gizli kan (ggk), pozitifliği kolonoskopik takip için yüksek bir önceliktir.

Kolorektal kanser, lenfatik ve hematojen ve transperitoneal yayılım göstermektedir. Sık görülen metastatik bölgeler karaciğer, akciğer, rejyonel lenf düğümleri ve periton sayılabilir. Hastalar bu bölgelerden kaynaklanan herhangi bir belirti veya semptomlarla gelebilir. Sağ üst kadranda ağrısı, karın şişkinliği, erken doyma, supraklaviküler lenfadenopati sıklıkla metastatik hastalık düşündürmektedir.

Bağırsakların venöz drenajı portal sistem üzerinden olur. Bu nedenle karaciğer, akciğerler, kemik ve beyine olan metastazlar hematojen yolla olur. Beyin metastazları nadiren görülür (26). Distal rektumda ortaya çıkan tümörler, alt vena kavaya boşaldığından dolayı başlangıçta karaciğere değil akciğerlere metastaz yapabilir.

Kolorektal kanser atipik başvuru ile de tespit edilebilir. Çekal ve sigmoid karsinomlarda daha çok görülen, malign fistül oluşumuna neden olan perforasyonla başvurabilir. Nedeni bilinmeyen ateş (intrahepatik abseler), S.Bovis ve Clostridium Septicum bakteriyemisi gibi tablolar da başvuru nedeni olabilir (27).

Kolorektal kanser, BT (bilgisayarlı tomografi) taramaları sırasında tesadüfen tespit edilen karaciğer metastazlarının keşfi temelinde tespit edilebilir.

2.5. Tanı

Tanı genel olarak endoskopi ya da batin görüntülemesi sonrası örnekten alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi ile konur. Kolorektal malignitelerin büyük kısmını adenokarsinomlar oluşturmaktadır.

Kolonoskopi, kolondaki lezyonların tespit edilip biyopsi yapılabilen, eşzamanlı neoplazmları teşhis eden ve polipektomi imkânı verdiği için çok amaçlı tanısal testtir. İlk kolonoskopiden sonraki altı ayda tanısı konulan, doğrudan yayılımı veya metastazı barındırmayan iki ya da daha fazla birbirinden farklı primer tümör olarak tanımlanan maligniteler senkron kolorektal kanserler olarak adlandırılırlar. Hastaların yüzde 3 ila 5'inde ortaya çıkar (28-30).

Gastrointestinal sistemdeki malign lezyonların bazıları non-polipoiddir ve nispeten düzdür veya çöktür. Bir çalışma non-polipoid kolorektal malignitelerin karsinom ile daha fazla alakalı olduğunu göstermiştir (31). Non-polipoid adenomların kolonoskopik görüntülenmesi daha zordur. Bu tarz durumda kolonoskopinin BT kolonografiye göre duyarlılığı üstündür. Görülebilen lezyonlar için doku örnekleme yöntemi polipektomidir.

Bilgisayarlı tomografi kolonografisi, havayla dolu şişmiş kolonun bilgisayarla korele lümen içi görüntüsünü gösterir. Bu yöntem, spiral veya sarmal BT taramaları ya da manyetik rezonans kolonografi kullanılarak elde edilen kesintisiz veri hacmi görüntülerini kullanır. Bu görüntüler, gelişmiş yazılımlar aracılığıyla temizlenmiş bir kolonda gezinmeyi mümkün kılacak şekilde işlenir. BT kolonografisi, kolonoskopisi tamamlanmamış hastalar ve kolorektal kanser belirtileri gösteren hastalar için ilk tanı testi olarak uygulanmaktadır.

Kolorektal kanserde demir eksikliği fazlaca görülür. Ancak yokluğu hastalığı ekarte ettirmez. Karaciğer metastazlarının saptanmasında rutin laboratuvar testlerinin hatta karaciğer fonksiyon testleri dâhil olmak üzere tanıda yardımcı olamamaktadır.

Karsinoembriyonik antijen (CEA), kolorektal kanser ile ilişkilidir. Ancak, CEA dâhil bu belirteçlerin erken evre hastalıklar için düşük duyarlılığı nedeniyle primer kolorektal kanseri tespit etme yetenekleri sınırlıdır (32-35). Ayrıca, CEA'nın özgüllüğü de kısıtlıdır. Yüksek CEA seviyeleri, pangastrit, peptik ulcus, divertikülitler, hepatobiliyer hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve çeşitli akut veya kronik inflamatuvar durumlar gibi kanserle ilişkili olmayan nedenlerden kaynaklanabilir. Ayrıca, sigara kullanımı olan bireylerde CEA seviyeleri genellikle daha yüksektir (36-37).

Bu nedenlerden dolayı bu serum belirteçleri, kolorektal kanser tarama stratejilerinde veya ilk tanı testi olarak kullanılmamalıdır. Ancak, CEA düzeylerinin kolorektal kanser tanısı konmuş hastaların prognozu ve takibinde değerli olduğu görülmüştür. Özellikle, preoperatif serum CEA seviyeleri >5 ng/mL olan hastalar genel olarak daha kötü prognozludur. Ancak, bazı veriler, rezeksiyon sonrası normale dönen yüksek preoperatif CEA değerinin kötü prognozun bir belirtisi olmadığını ortaya koymuştur. Cerrahi rezeksiyondan sonra normale dönmeyen CEA yüksekliği, kalıcı hastalığın varlığına işaret edebilir ve ileri değerlendirme gerektirebilir. Ayrıca, metastatik hastalık barındıran vakalar için, cerrahi veya kemoterapi tedavisinin yanı sıra evre II ve III seviyesindeki hastalarda genel olarak postoperatif CEA seviyelerinin beş yıl boyunca izlenmesi önerilir. Cerrahi rezeksiyon sonrasında artış gösteren CEA seviyeleri, hastalığın nüksettiğini işaret edebilir ve radyolojik incelemelerin daha sık yapılmasını gerektirebilir.

Kolorektal kanser tanısı konduğunda, tedavi ve prognozu belirlemek amacıyla hastalığın lokal ve uzak yayılımının değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.6. Evreleme

Preoperatif klinik evreleme en etkili şekilde fizik muayene ile değerlendirilir (batında asit birikimi, hepatomegali ve lenfadenopatiye ve rektal kanserlerin potansiyel fiksasyonuna özellikle dikkat edilerek) göğüs, batin ve pelvik bölgenin BT taraması; ve rektum kanseri için pelvik manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) yer alır.

Amerika Birleşik Devletleri ve diğer birçok bölgede, bilgisayarlı tomografi taraması, evre II ve üzeri kolorektal kanser hastalarının standardı olarak kabul edilmektedir. Bu hastalara, genellikle cerrahi rezeksiyondan önce ya da sonra toraks bölgesi, üst batin ve pelvik bölge BT taramaları yapılır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (38) genel olarak, tarama sonuçları cerrahi planlamayı etkilediğinden, bu taramaların operasyondan önce yapılması tercih edilir.

Batin ve pelvisin görüntülenmesi, yeni tanısı konulan kolorektal kanser hastalarında bölgesel tümör yayılımını, yerel lenfatik ve uzak metastazları, ayrıca tümörle ilişkili komplikasyonları (örneğin, obstrüksiyon, perforasyon, fistül oluşumu) değerlendirebilir (39). BT'nin malign lenf düğümlerini saptamadaki duyarlılığı, rektal malignitelerde kolon malignitelerine göre daha yüksektir; perirektal adenopati genellikle malign olarak değerlendirilir. Çünkü benign adenopati tipik olarak bu bölgede kanıtlanabilir bir inflamatuvar süreç (örn. proktit, fistül, perirektal apse) olmadığında görülmemektedir (40). Bununla birlikte, pelvik MRG, klinik tümörün ve nodal evrenin yanı sıra tümörün çevresel rezeksiyon sınırına yakınlığı hakkında daha iyi bir değerlendirme sağlamaktadır. Rektal neoplazm evrelemesinde altın standart olarak değerlendirilmektedir.

Toraks görüntülenmesi, rutin klinik evrelemenin klinik faydası da tartışmalıdır. En azından teoride, alt rektal bölgenin venöz drenajı karaciğeri geçerek hemoroidal damarlar yoluyla vena kavaya doğrudur. Bu sebeple metastazlar açısından göğsün görüntülenmesi rektal kanser için önem arz etmektedir (41).

Kontrastlı karaciğer manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BT taramalarına kıyasla daha iyi hepatik patolojiyi tanımlayabilir. Ve özellikle hepatosteatozu olan hastalarda değerlidir (42).

Pozitron emisyon tomografi taramaları, kolorektal malignitelerin operasyon öncesi evrelemesinde genellikle önemli bilgiler sunmamaktadır (43). Kolorektal kanserli hastalarda PET taramasının rolü, primer tedaviyi takiben serum CEA seviyeleri yükselen ve geleneksel görüntüleme yöntemleriyle tanısal sonuç elde

edilemeyen hastalarda, hastalığın nüks ettiği bölgelerin lokalizasyonu açısından belirgindir. PET taraması, bu durumlarda erken hastalığı potansiyel olarak tespit edebilir (44).

İzole kolorektal kanser karaciğer metastazlarının rezeksiyonu için uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanılan PET taraması, mevcut veya gelecekte bu tür bir tedavi için aday olabilecek hastaların değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Rezeksiyon öncesinde PET taramasının rutin kullanımı, gereksiz terapötik laparotomilerin sayısını azaltabilir; ancak, bu yaklaşımın uzun vadeli sonuçlar üzerindeki etkileri henüz net olarak belirlenmemiştir.

T evresi: Rektum kanserinin T evresi, rektal bölgedeki anatomik yapıların tutulumu ve birincil tümörün invazyon derinliğine göre anlaşılır. Rektumun katmanlarını lümeniden başlayarak mukoza tabakası, muskularis mukoza tabakası, submukoza tabakası, muskularis propria tabakası ve subseroza/perirektal yağ dokusu şeklinde sıralanır. Orta ve üst rektumun bazı kısımları peritonun dış serozal tabakasıyla kaplıdır. Tis tümörleri mukoza ile sınırlıdır, T1 tümörleri ise muskularis propriayı tutmadan submukozayı invaze etmiştir. T2 tümörleri muskularis propriayı invaze eder. T3 tümörleri ise muskularis propriadan subserozaya veya perirektal yağ dokusuna kadar uzanmaktadır. T4a tümörleri periton veya mezorektal fasyaya invaze olur. T4b tümörleri uzak organı, pelvik taban kaslarını prostat veya vajinaya kadar invaze olabilir (45).

N evresi: Rektal kanserin N evresi, kanser tarafından tutulan bölgesel lenf nodu sayısı ve izole, nodül olmayan, perirektal tümör varlığı ile belirlenir. AJCC(American Joint Committee on Cancer) tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sınıflandırması, N1a'yı bir lenf nodunun tutulumu, N1b'yi iki ila üç lenf nodunun tutulumu ve N1c'yi bölgesel nod tutulumu olmaksızın subseroza, mezenter veya mezorektal dokularda tümör birikintilerinin varlığı olarak tanımlar. N2a, dört ila altı lenf nodunun tutulumu ve N2b, yedi veya yediden fazla lenf nodunun tutulumu olarak tanımlanmaktadır (46).

Tablo 1. Kolorektal malignitelerde TNM evrelemesi (T) (AJCC 8. BASKI)

Primer Tümör (T)	
T sınıflaması	T kriterleri
TX	Tümör değerlendirmesi yapılamamaktadır.
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	intramukozal karsinoma (muskularis mukozaya uzanımı olmayan lamina propria tutulumu)
T1	Tümörün submukoza invazyonu görülmekte
T2	Tümörün muskularis propria invazyonu izlenmekte
T3	Tümör muskularis propria aracılığıyla perikolorektal dokulara doğru yayılıyor
T4	Tümör viseral peritona invaze durumda
T4a	Tümör, visseral periton yoluyla invaze olur (bağırsağın büyük perforasyonu ve tümörün iltihaplı bölgelerden visseral peritonun yüzeyine sürekli invazyonu dahil)
T4b	Tümör doğrudan bitişik organlara veya yapılara yayılır

Tablo 2. Kolorektal malignitelerde TNM evrelemesi (N) (AJCC 8. BASKI)

BÖLGESEL LENF NODU (N)	
N kategorisi	N kriterleri
NX	Rejyonel lenf nodları değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Birden üçe kadar bölgesel lenf nodu pozitiftir (lenf nodlarındaki tümör $\geq 0,2$ mm'dir) veya herhangi bir sayıda tümör birikimi mevcuttur ve tüm tanımlanabilir lenf nodları negatiftir
N1a	Bir bölgesel lenf nodu pozitiftir
N1b	İki veya üç bölgesel
N1c	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok ancak şu bölgelerde tümör kanıtları mevcut ise; ▪ Subseroza ▪ Mezenter ▪ Peritonsuz perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2	Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu
N2a	Dört ila altı bölgesel lenf nodu pozitiftir
N2b	Yedi veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitiftir

Tablo 3. Kolorektal malignitelerde TNM evrelemesi (M) (AJCC 8. BASKI)

METASTAZ (M)	
M kategorisi	M kriterleri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye metastaz bulgusu veya periton metastazı tespit edilirse
M1a	Periton metastazı olmadan bir bölgeye metastaz tespit edilirse
M1b	Periton metastazı olmadan iki veya daha fazla bölgeye metastaz tespit edilirse
M1c	Periton yüzeyine metastaz tek başına veya diğer bölge veya organ metastazlarıyla birlikte tanımlanır

(AJCC: American Joint Committee on Cancer)

Tablo 4. Kolorektal kanser evreleme

Prognoz Evre Grupları			
T kriteri	N kriteri	M kriteri	Evre
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1C	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1C	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
T yok	N yok	M1a	IVA
T yok	N yok	M1b	IVB
T yok	N yok	M1c	IVC

TNM evreleme sistemi, başlangıçta tedavi edilmemiş tümörlerin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Rektal tümörler için preop veya neoadjuvan kür giderek daha fazla kullanılmaktadır.

2.7. Patoloji ve Histoloji

Kolorektal kanserler adenomlardan veya displaziden köken alırlar. Diğer organlara invaze olması ile değişik morfolojik desenlere evrilirler. Proksimal yerleşimli ya da sağ kolon yerleşimli tümörler genelde polipoid veya mantarlaşan ekzofitik kitleler olarak görünür. Rektumda distal yerleşimli ya da sol kolon yerleşimli tümörler daha çok “elma çekirdeği” veya “peçete halkası” görünümü üreten halka veya çevreleyen lezyonlar ile kendini gösterir. Klinik bağırsak tıkanıklığı veya bağırsak duvarının perforasyonunun varlığı genel prognozu kötüleştirir (47,48).

Morfolojik ayrımlarına rağmen, sağ yerleşimli ve sol yerleşimli kolon kanserleri histolojik olarak yakındır ve bölgesel hastalıkla ortaya çıktıklarında benzer bir prognoza sahiptirler (49).

Adenomlar, kolorektal mukozada oluşan ve iyi huylu özellikler taşıyan glandüler yapıda tümörlerdir. Tubuler, tubulovillöz, villöz yapıda adenom olarak sınıflandırılıp üç morfolojik forma evrilirler. Tubuler adenomların yarısından fazlası sol kolon yerleşimli ve rektumda lokalize olurlar. Sesil, saplı, bir veya multipl olma özelliği gösterirler. Malignite ihtimali açısından değerlendirilecek olursa düşük-orta derece olmak üzere sınıflandırılırlar. Tubulovillöz adenomlar genelde orta boy saplı, bir santim civarı oluşumlardır. Villöz adenomlar ise daha çok ileri yaşlarda tek bir kitle şeklinde rektum veya sigmoid kolonda görülürler. Genellikle sapsız veya kısa saplı olma özelliği barındıran villöz adenomlar, birçok villöz çıkıntı içermektedir. Bu tür adenomların malignite potansiyeli %24 ile %70 arasında değişkenlik gösterir (50).

Displazi, kanser öncesi bir lezyon olarak tanımlanan bir durumu ifade eder. Bu durum, mukozada anormal hücresel ve yapısal değişikliklere yol açar ve genellikle inaktif ve invaziv olmayan tümöral dönüşüm olarak değerlendirilir. Özellikle kolorektal mukozada displazik adenomlar, adenomatöz hiperplazi ve iltihabi barsak hastalığı gibi durumlar ile ilişkilidir. Bu anormal hücresel değişikliklerin gözlemlenmesi, ileride kanser gelişme riskinin artabileceğini gösterir, bu nedenle sürekli takip ve değerlendirme önem taşır.

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %60'ı rektosigmoid bölgede meydana gelirken, %30'u sağ kolon bölgesinde görülmektedir. (50). Büyük çoğunluğu adenokarsinomlar oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü'nün kolorektal karsinom patoloji sınıflaması aşağıdaki gibidir:

- Adenokarsinom
 - Müsinöz tip adenokarsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom
 - Adenoskuamöz tipi karsinom
 - Medüller tipte karsinom
 - İndiferansiye tip karsinom
 - Mikropapiller karsinom
 - Serrated adenokarsinom
- şeklinde sınıflandırılır (50).

2.8. Tarama ve Takip

Kolorektal kanseri ve adenomatöz polipleri tanımlamak için birçok tarama testi mevcuttur. Kolorektal kanser testleri duyarlılık ve özgüllük etkililik ispatı, kolaylık, güvenlik, bulunabilirlik ve maliyet açısından değişkenlik gösterir.

Adenomları belirlenen hastaların lezyonlarını değerlendirmek için kolonoskopi ile rutin takipleri gerekebilir. Bilindiği üzere adenomlar zamanla kolorektal kansere evrilebilir. Test sıklığı, tespit edilen polip türüne bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Adenomlara polipektomi uygulanması gerekmektedir. Küçük adenomlar (≤ 2 mm), biyopsi forsepsi kullanılarak tam olarak rezeke edilebilirken, daha büyük adenomların tedavisi elektrokoter veya gelişmiş endoskopik rezeksiyon teknikleri

(örneğin, endoskopik mukozal rezeksiyon ya da endoskopik submukozal diseksiyon) uygulanarak gerçekleştirilebilir (51).

Endoskopik rezeksiyonun yetersiz olduğu zamanlarda cerrahi rezeksiyon gerekir.

Derin submukozal invaze olan saplı polipler, en blok rezeksiyon ile birlikte endoskopik polipektomi uygulanmalıdır.

Derin submukozal invaze olan sapsız polipler, yüzey özelliğinin bozulduğu bölgeden biyopsi alınmalı, polipler çekumda veya yakınında değilse ektomi yapılmalı ve hastalar cerrahi tedavi için sevki planlanmalıdır (52).

Büyük bir polipin (≥ 20 mm) tam rezeke edilemediği vakalarda polip boyutundan bağımsız olarak, altı ay içinde eksizyon yerini yeniden değerlendirmek için tekrar kolonoskopi önerilir (53).

Yüksek dereceli displazi ve Tis (karsinoma in situ) bulunan polipler için, rezeksiyon kenarları cerrahi sınır negatif ise polipektomi yeterli görülmüştür (54).

İnvaziv karsinom içeren bir polipin yönetimi subjektiftir. Erken evre (T1) kolon kanserlerinde, özellikle yaşlı yetişkinlerde, rezidüel kanser ve/veya nodal metastazlar için risk faktörleri yoksa polipektomi tek başına genellikle yeterlidir (55).

Kanserli bir polipin tam rezeksiyonundan sonra, polip sesil ise polipektomi bölgesinde kalan anormal dokuyu kontrol etmek için üç ay sonra takip kolonoskopi önerilir.

2.8.1. Dışkı tabanlı testler

Fekal İmmünokimyasal Test (FIT)

Doğrudan dışkıdaki hemoglobini ölçen testtir. Test özel bir kapta dışkı örneği ile yapılır. Örnek verilmeden önce diyet kısıtlaması ve ilaç kısıtlaması gerekmez. Çalışmalar, FIT'in Kolorektal kanserden mortaliteyi azalttığını göstermektedir. FIT'in etkililiğine dair kanıtlar, gözlemsel çalışmalara, kontrollü denemelerden geçmiş diğer tarama stratejilerinin çalışmalarıyla dolaylı karşılaştırmalara ve modelleme çalışmalarına dayanmaktadır (56).

Guaiaac bazlı dışkıda gizli kan testi (gFOBT)

Guaiaac testi, peroksidaz reaksiyonunun sonucu olarak guaiaac reaktifi emdirilmiş kâğıdı maviye çevirerek hemoglobini düzeyini saptar.

Gayta örneklerinde yapılan Guaiaac testi, kolondan kaynaklı hemorajiye bağlı veya başka sebeplerden dolayı mevcut olabilecek hemoglobini saptamaktadır. Bu test yılda bir kez yapılır (57).

Dışkı immünokimyasal testi ile çoklu hedefli dışkı DNA testleri

Çoklu hedefli dışkı DNA testi (sDNA-FIT, ayrıca mt-sDNA veya FIT-DNA olarak da bilinir), DNA (KRAS) mutasyonlarını test etmek için moleküler analizler, kolorektal neoplazi ile ilişkili metilasyon biyobelirteçlerini test etmek için bir gen amplifikasyon tekniği ve kolorektal lezyonlar tarafından gaytada gizli kan varlığı için bir immünokimyasal analiz (FIT) içeren bir test bileşimidir. Kolorektal neoplazmalar tarafından dışkıya dökülen DNA, karsinogenez sırasında oluşan genetik mutasyonları ve epigenetik değişiklikleri ortaya çıkarabilir.

Hasta özel bir toplama kitinde tam bir dışkı örneği toplar

Gelecekte dışkı bazlı diğer testler ortaya çıkabilir. 45 yaş ve üzeri bireylerde yapılan bir faz 3 klinik denemede, çok hedefli dışkı RNA (mt-sRNA) testinin kolorektal kanseri tespit etmede %94 duyarlılık, ileri adenomları tespit etmede %46 duyarlılık ve kolonoskopide lezyon olmaması durumunda %88 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (58).

2.8.2. Endoskopik Görüntüleme

Endoskopi, adenomatöz polipleri ve kolorektal kanseri görüntüleyebilir. Bu, invaziv kolorektal kansere ilerleme ihtimali olabilecek adenomlar için polipleri

çıkarma ve erken evre, daha tedavi edilebilir kolorektal kanserleri belirleme potansiyeli sağlar.

Kolonoskopi, rektal bölgenin, kolonun diğer bölgelerinin ve terminal ileumun doğrudan görüntülemek için yapılır ve esnek bir fiberoptik endoskop kullanan eğitimli bir klinisyen tarafından gerçekleştirilir. Kolonoskopi, kolorektal kanser riski ortalama olan bir hasta için her on yılda bir yapılması, daha yüksek risk taşıyan hasta için daha sık yapılması uygundur.

Kolonoskopinin tarama testi olarak dezavantajları arasında bağırsak temizliğinin zorluğu da yer almaktadır

Kanama, enfeksiyon ve perforasyon kolonoskopinin dezavantajıdır (59).

Kolon kapsül endoskopisinde hasta, kapsül kolondan geçerken görüntü alan küçük kablosuz video kameralar içeren bir kapsül yutar. Kolon kapsül endoskopisi, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yalnızca eksik kolonoskopisi olan hastalarda kullanılmak üzere onaylanmıştır, kendi başına bir tarama seçeneği olarak kullanılmaz.

2.8.3. Bilgisayarlı tomografi kolonografisi (CTC)

Bilgisayarlı tomografi kolonografisi (CTC), birden fazla ince kesitli BT verisi elde etmeyi ve bilgisayarları kullanarak bağırsak mukozasının iki ve üç boyutlu görüntülerini oluşturmayı içerir. CTC genellikle her beş yılda bir gerçekleştirilir.

2.9. Tedavi

Kolorektal kanser tedavisinin etkinliği, tümörün konumu ve hastalığın seviyesi ilişkili olarak cerrahi müdahale, kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) yöntemlerinin kombinasyonu ya da tek başına uygulanması ile sağlanmaktadır. Metastazı olmayan hastalarda tedavinin temel yöntemi cerrahidir. Metastazın varlığı durumunda, kanama ve obstrüksiyon gibi komplikasyonlar gelişirse, palyatif bir yaklaşım olarak primer tümörün rezeksiyonu gerçekleştirilir (60).

Kolorektal kanserlerin patolojik evresine baēlı olarak yüksek lokal nüks ve uzak metastaz riskleri nedeniyle adjuvan tedavi uygulamaları gereklidir. Rektumda yer alan tümörler için operasyon sonrası KRT tercih edilirken, diēer kolon bölümleri için sadece kemoterapi kullanılmaktadır.

2.9.1. Cerrahi

Radikal cerrahi tedavi, potansiyel olarak küratif olan yegâne tedavi yöntemi olma özelliēini korumaktadır. Cerrahinin ana gayesi, yeterli cerrahi sınırlarla ve hastalığın yayılımını gösteren lenf dēmleri ile birlikte çıkarmak, hastalığa baēlı belirtileri azaltmaktır. Tümör, hem distal hem de proksimal sınırlarının en az 5 cm uzaklıkta çıkarılması gerekmektedir.

Kolorektal kanserin en sık metastazı karaciēerdir. Baēvuru anında %10-25’inde karaciēer metastazları gözlemlenmektedir. Karaciēer metastazlarının büyük oēunluēu cerrahiden sonraki 2 yıl içerisinde kendini gösterir. Tedavi edilmeyen hepatik metastazların prognozu genellikle olumsuzdur; bu nedenle, bu durumda agresif bir tedavi yaklaēımı şarttır. Küratif olarak eksize edilen ve karaciēer dıēı hastalık iēareti olmayan hastalar, karaciēer lezyonların cerrahisi için uygun adaylardır. Bu giriēimin %2 mortalite riski bulunmaktadır ve %20-34 oranında 5 yıllık saē kalım oranları bildirilmiētir (61).

2.9.2. Kemoterapi ve Radyoterapi

Primer tedavi yöntemi cerrahi olan KRK hastalarında, kemoterapi ve radyoterapi de uygun grlmētir. Bu uygulamalar cerrahi öncesinde (neoadjuvan), cerrahi sonrasında (adjuvan) veya palyatif amaçla kullanılabilir. Kemoterapi ayrıca sistemik olarak veya periton içine uygulanabilmektedir. KRK’de prognoz, özellikle potansiyel olarak küratif cerrahiden geçen hastalarda, primer tümörün evresiyle iliēkilidir. Cerrahi sırasında makroskopik tümör tamamen çıkartılsa bile, serozaya penetre olan veya bölgesel lenf nodu metastazı bulunan hastalarda yüksek nüks oranları gözlenmektedir. Cerrahiden sonraki relaps oranları, Evre 2 hastalığı için

%20-30, Evre 3 hastalığı için %50-80 arasında değişiklik göstermektedir. Metastatik olup agresif cerrahi rezeksiyon geçiren hastalarda yüksek oranda nüks riski bulunur. Riski yüksek bu hastalar için, mikroskopik tümör alanlarını etkili bir şekilde hedefleyecek adjuvan tedavi gereklidir. Kolorektal karsinomlar yüksek oranda kemoterapi kürlerine dirençli tümörlerdir; ancak adjuvan tedavi alan hasta gruplarında, nüksün geciktiği ve sağ kalımın yükseldiği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Günümüzde en sık kullanılan kemoterapi ajanları arasında 5-fluorourasil(5-FU), leucovorin (folinik asit), irinotekan oksaliplatin ve levamizol bulunmaktadır. Bu ilaçların çeşitli kombinasyonları da kullanılmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi, rektum kanserleri için evre düşürmeyi, rezektabiliteyi artırmayı, etkili sistemik tedaviye erken başlamayı ve sfinkter koruma olanağını sağlamak amacıyla kullanılabilir. Ancak, geniş ince barsak segmentlerinin varlığı ve toksik etkileri, kolon kanserinde radyoterapinin tedavi etkinliği için dezavantajlardır. Bundan dolayı, adjuvan tedavi olarak radyoterapinin rolü hala tartışmalıdır. Radyoterapi, çıkarılabilir olmayan büyük tümörleri cerrahiye hazırlamak ve ileri evre rektum kanserlerinde hemoraji ve analjezinin palyatif tedavisi için de değerlendirilebilir. Rektum kanseri hastalarında neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonunun uygulanması, lokal nüksü azalttığı ve sağ kalımı önemli derece de artırdığı gösterilmiştir (62-68).

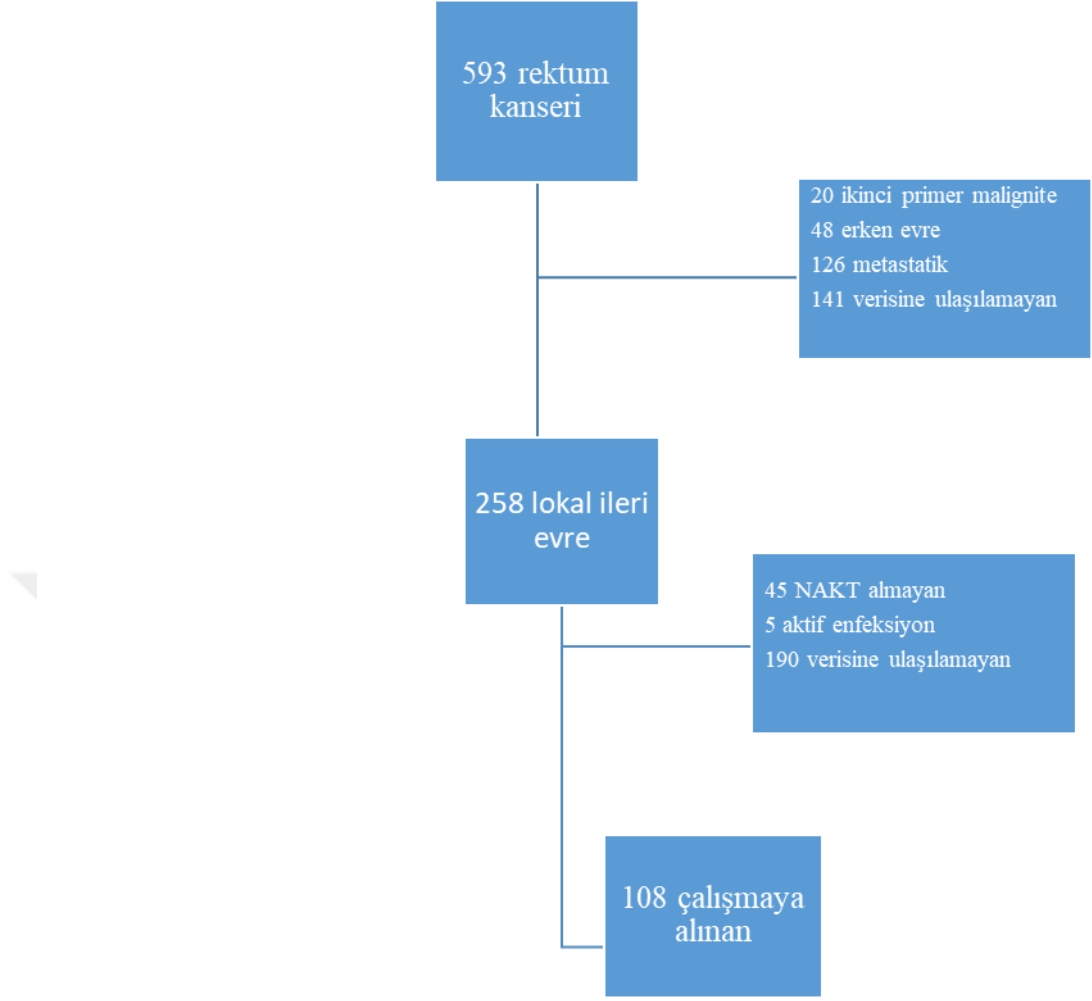
2.10. Prognostik Nutrisyonel İndeks

Prognostik nutrisyonel indeks (PNI) albümin ve mutlak lenfosit değeri kullanılarak $(\text{Serum albumin (ALB) (g/L)} \times 10 + 0,005 \times \text{total lymphocyte count (} 10^9 / \text{L)})$ hesaplanır. Malignite hastalarında immünolojik ve nutrisyonel durumunu gösteren bir belirteçtir. Son zamanlarda özofagus kanseri, kolorektal kanserler, mide kanseri gibi birçok malignitelerde PNI'nin prognostik önemini gösteren çalışmalar yapılmıştır (69,70).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

2013-2024 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi'nde onkoloji kliniğince takip edilen 593 adet rektum kanseri tanılı hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Yirmi hasta ikinci primer malignitesi olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Hastaların 48 tanesi tanı anında erken evrede, 126 hasta tanı anında metastatik evrede olması nedeniyle çalışmaya dâhil edilmedi. Yüz kırk bir hastanın tanısı ve takibi dış merkezde olması nedeniyle verilerine ulaşamadığından çalışmaya alınmadı. Lokal ileri evrede olduğu saptanan 258 hastanın 45 tanesinde neoadjuvan (NAKT) tercih edilmemişti, bu yüzden hastalar çalışmaya dâhil edilemedi. Lokal ileri evre evresindeki 5 hastada ise başlangıç hemogram değerini etkileyebilecek bir kronik inflamatuvar, aktif enfeksiyöz süreç, otoimmün bir rahatsızlık veya yakın zamanda kan ürünü replasmanı öyküsü mevcuttu. Geriye kalan hastaların 108 tanesinin düzenli takip verilerine ulaşılabilirdi. Yüz sekiz hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 4).



Nakt : Neoadjuvan Kemoterapi

şekil 4. Çalışma şeması diyagramı

Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.03.2024 tarihinde onay aldı. Helsinki Deklarasyonundaki ilkelere uyuldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastane bilgi sistemi olan Enlil'den faydalanıldı, bazı hastaların E-nabız bilgi sistemine girilerek gerekli bilgilere ulaşıldı.



3.2. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri

Çalışmaya 2013-2024 yılları arasında TOGÜ Tıp Fakültesi Hastanesi onkoloji polikliniğinde takip edilen Rektum malign neoplazmı tanısı almış, tıbbi verilerine ulaşılabilen, neoadjuvan kemoterapi almadan en geç 15 gün önce hemogram, C-reaktif Protein (CRP), CEA, albümin değerleri kayıtlı olan, neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilen ve operasyon patolojilerine ulaşılabilen hastalar dahil edildi.

3.3. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, otoimmün hastalığı olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, ikincil primer kanseri olanlar, metastatik olup neoadjuvan tedavi verilmeyenler ve verilerine ulaşılabilenler, kemoterapi öncesi 1 aylık süreçte kan ve kan ürünü replasmanı yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Parametrelerin değerlendirilmesi

Hastaların nötrofil, lenfosit, platelet, CRP, albümin, CEA değerleri saptandı. Hastaların kemoterapi öncesindeki görüntülemelerinde tümör boyutu ve evresi tespit edildi. Hastaların neoadjuvan tedaviye ne zaman başladığı ve tedavinin ne zaman sona erdiği, tedavi sonrası operasyon materyalinin patoloji verileri incelendi ve tümör evresi lenfovasküler invazyonu, perinöral invazyonu rezidü tümör dokusu not edildi. Neoadjuvan tedaviye radyolojik yanıt ve operasyon sonrası tümör boyutu operasyon öncesi ile karşılaştırmalı değerlendirilerek hastaların neoadjuvan tedaviye vermiş olduğu yanıt belirlendi. Yanıtlar progresyon, stabil yanıt, kısmi yanıt ve tam yanıt şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların ex olma tarihi ve son kontrol tarihi not edilerek genel sağ kalım hesaplandı.

3.5. Sonuçların istatistiki yönden değerlendirilmesi

Hastalara ait veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra IBM SPSS 29,2 paket programı kullanılarak analiz edilmişlerdir. Kategorik verilerin tanımlayıcı analizleri sayı (n) ve yüzde (%) değerleri ile gösterilirken sayısal veriler minimum, maksimum değerleri, ortalama ve standart sapmaları ($\text{ort} \pm \text{ss}$), medyan ve çeyreklikler açıklığı (medyan (IQR)) ile gösterilmiştir. Hastalar radyolojik yanıtlarına göre 2 grup olarak kategorize edilmiş ve progresif nutrisyonel indeksleri için Roc analizi ile cut-off değeri belirlenmiştir. Progresif nutrisyonel indeksi düşük ve yüksek gruplarda kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi ve Fisher'ın kesin ki kare testi kullanılmıştır. Aynı gruplarda sayısal verilerin karşılaştırılmasından evvel normal dağılım varsayımını karşılayıp karşılamadıklarına Kolmogrov Smirnov testi ile bakılmış ve normal dağılım göstermediklerinden verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kaplan-Meier analizi ile hastaların PNI'e göre genel sağ kalım grafiği çizilmiş ve Long Rank testi ile de istatistiksel anlamlılığına bakılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

4. BULGULAR

Tablo 5. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	45	41,7
Erkek	63	58,3
Yaş		
40-69 yaş	57	52,8
70-93 yaş	51	47,2

Hastaların yaş ortalaması $69,50 \pm 9,62$ iken %52,8'i (n=57) hasta 40-69 yaş aralığında, %47,2'si (n=51) 70-93 yaş aralığındadır. Hastaların %41,7 (n=45) kadınlardan oluşurken, %58,3 ü (n=63) erkeklerden oluşmaktaydı.

Tablo 6. Hastalığın patolojik grade ve invazyon durumu

	n	%
Patolojik Grade		
Grade 1- İyi derece diferansiye	34	31,5
Grade 2- Orta derece diferansiye	70	64,8
Grade 3- Kötü derece diferansiye	4	3,7
Perinöral invazyon		
Yok	88	81,5
Var	20	18,5
Lenfovasküler invazyon		
Yok	98	90,7
Var	10	9,3

Hastaların çoğunda orta derece diferansiye tümör dokusu olarak saptanmış olup %64,8 (n=70) olarak saptandı. Perinöral invazyon hastaların %18,5 inde (n=20) görülürken, lenfovasküler invazyon %9,3 ünde (n=10) görüldü.

Tablo 7. Neoadjuvan tedaviye radyolojik ve patolojik tam yanıt durumları

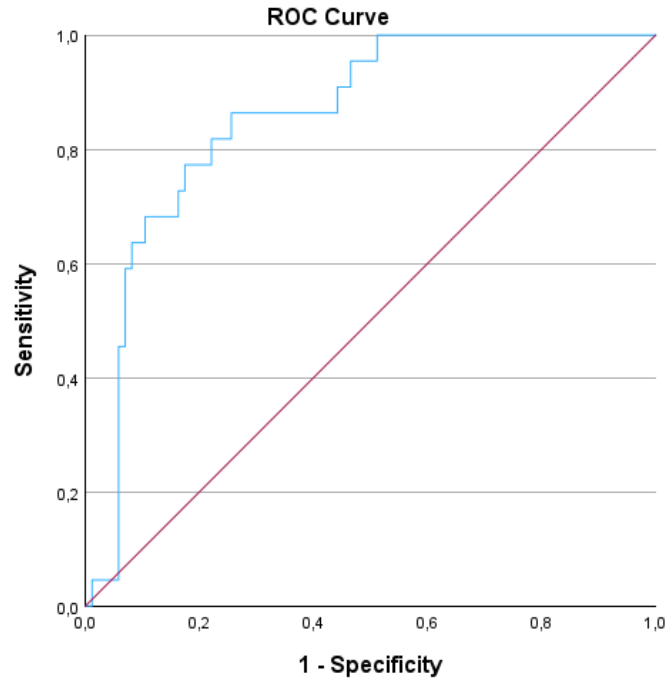
	n	%
Radyolojik yanıt		
Progresyon	0	0
Stabil hastalık	8	7,4

Kısmi yanıt	60	55,6
Tam yanıt	40	37,0
Patolojik tam yanıt		
Yok	99	91,7
Var	9	8,3

Neodajuvan tedaviye radyolojik ve patolojik yanıt durumlarında bizim çalışmamızda progrese hasta görülmedi. Radyolojik yanıtı göre hastaların %7,4 ü (n=8) stabil, %55,6 sı (n=60) kısmi yanıt, %37 si (n=40) tam yanıt olarak saptandı. Patolojik tam yanıtı hastalar %8,3 (n=9) olarak saptandı.

Tablo 8. Hastalara ait laboratuvar sonuçları

	Minimum	Maksimum	Ort±Ss	Medyan(IQR)
Platelet	109,0	564,0	283,09±93,67	268,60(116,0)
Nötrofil	2,0	12,0	4,89±2,02	4,62(3,0)
Lenfosit	0,47	31,60	2,25±2,94	2,06(1,02)
CRP	0,87	140,0	13,18±23,63	5,40(9,16)
Albumin	2,59	26,78	4,29±2,32	4,15(0,47)
Başlangıç CEA	0,20	110,80	7,99±14,68	3,21(6,69)
PNI	25,90	49,01	40,68±4,94	41,21(4,98)



Şekil 5. Radyolojik yanıtı göre PNI 'in ROC analizi eğrisi

Tablo 9. Radyolojik yanıtı göre PNI'in ROC analizi

EAA (%95 GA)	Cut off		Sensitivite(%)	Spesifite(%)
	değeri	p		
0,856 (0,778- 0,935)	43,06	<0,001*	77,3	77,9

EAA: Eğri altında kalan alan; GA: Güven Aralığı

*p<0,05

Çalışmamızda radyolojik yanıtı göre PNI'nin ROC analizi yapıldı. Cut off değeri 43,06 olarak hesaplandı.

Tablo 10. Prognostik nutrisyonel indeksi düşük (<43,06) ve yüksek (≥43,06) gruplarda hastaların tanımlayıcı özellikleri, hastalığın evresi, invazyon durumu, patolojik tam yanıt ve sağ kalım

PNI				
	Düşük(<43,06)	Yüksek(≥43,06)	X ²	p
Cinsiyet	n(%)	n(%)		
Kadın	30(66,7)	15(33,3)	0,000	0,999
Erkek	42(66,7)	21(33,3)		
Yaş				
46-69 yaş	35(61,4)	22(38,6)	1,505	0,220
70-93 yaş	37(72,5)	14(27,5)		
Lenfovasküler invazyon				
Yok	66(67,3)	32(32,7)	0,220	0,728
Var	6(60)	4(40)		
Perinöral invazyon				
Yok	56(63,6)	32(36,4)	1,964	0,161
Var	16(80)	4(20)		
Patolojik tam yanıt				
Yok	68(68,7)	31(31,3)	2,182	0,157
Var	4(44,4)	5(55,6)		
Sağ kalım				
Yaşıyor	50(63,3)	29(36,7)	1,509	0,219
Exitus	22(75,9)	7(24,1)		

X²: Pearson ki kare veya Fisher’ın kesin ki kare testi

*p<0,05

Parametrelerin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında (Tablo 9), PNI düşük kadın hasta %66,7 (n=30), PNI yüksek kadın hasta %33,3 (n=15) saptanırken, PNI düşük erkek hasta %66,7 (n=42), PNI yüksek erkek hasta sayısı %33,3 (n=21) saptandı. Dolayısıyla cinsiyet ve PNI değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı.

46-69 yaş aralığındaki PNI düşük hasta %61,4 (n=35) ve aynı yaş aralığında PNI yüksek hasta %38,6 (n=22) saptanırken, 70-93 yaş aralığında PNI düşük hasta %72,5 (n=37) yine aynı yaş aralığında PNI yüksek hasta %27,5 (n=14) olarak saptanmıştır. Dolayısıyla yaş ve PNI değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı.

Parametrelerin lenfovasküler invazyon (LVİ) ile ilişkisine bakıldığında, LVİ yok olan PNI düşük hasta sayısı %67,3 (n=66) ve PNI yüksek hasta sayısı %32,7 (n=32) saptanırken, LVİ var olan hasta gruplarında PNI düşük hasta %60 (n=6) ve PNI yüksek hasta %40 (n=4) olarak saptandı. Buradan hareketle lenfovasküler invazyon ve PNI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Parametrelerin perinöral invazyon ile ilişkisi incelendiğinde, perinöral invazyon yok olan PNI düşük hasta sayısı %63,6 (n=56) ve PNI yüksek hasta sayısı %36,4 (n=32) saptanırken, perinöral invazyon var olan hasta gruplarında PNI düşük hasta %80 (n=16) ve PNI yüksek hasta %20 (n=4) olarak saptandı. Perinöral invazyon ve PNI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi.

Patolojik tam yanıt (PTY) ve parametreler arasında ilişki incelendiğinde, PTY yok PNI düşük hasta sayısı %68,7 (n=68) ve PNI yüksek hasta sayısı %31,3 (n=31) saptanırken PTY var PNI düşük hasta sayısı %44,4 (n=4) ve PNI yüksek hasta sayısı %55,6 (n=5) olarak saptandı. PTY ile PNI değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı.

Hastalar sağ kalıma göre gruplandığında ve PNI arasında ilişki incelendiğinde, exitus olan hastaların PNI indeksi daha düşük saptanmıştır ve yaşayan PNI düşük hasta sayısı %63,3 (n=50) ve PNI yüksek hasta %36,7 (n=29) saptanırken, ex olan PNI düşük hasta %75,9 (n=22) ve PNI yüksek hasta %24,1

(n=7) olarak saptanmıştır. Dolayısıyla PNI ve sağ kalım arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır.

Tablo 11. Prognostik nutrisyonel indeksi düşük (<43,06) ve yüksek (≥43,06) gruplarda hastaların laboratuvar değerleri

PNI				
	Düşük(<43,06)	Yüksek(≥43,06)	Z	p
	Medyan(IQR)	Medyan(IQR)		
Platelet	267,0(113,0)	268,60(156,0)	-0,199	0,842
Nötrofil	4,85(3,0)	4,40(2,0)	-0,655	0,512
Lenfosit	2,07(0,99)	2,03(1,22)	-0,332	0,740
CRP	6,92(9,33)	3,87(4,61)	-2,855	0,004*
Albumin	4,00(0,49)	4,51(0,28)	-8,188	<0,001*
Başlangıç CEA	3,97(6,84)	2,27(2,98)	-2,780	0,005*

Z: Mann Whitney U testi

*p<0,05

Labratuvar parametreleri ile PNI arasındaki ilişki incelendiğinde;

Platelet değeri için PNI düşük hasta grubunda medyan değer 267 ve PNI yüksek hasta grubunda medyan değer 268,60 olarak izlenmiş olup P değeri 0,842 bulunmuştur. Bu yüzden trombosit sayısı ile PNI değeri arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Nötrofil değeri için PNI düşük hasta grubunda medyan değer 4,85 ve PNI yüksek hasta grubunda medyan değer 4,40 olarak izlenmiş olup P değeri 0,512 bulunmuştur. Bu yüzden nötrofil sayısı ile PNI değeri arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Lenfosit değeri için PNI düşük hasta grubunda medyan değer 2,07 ve PNI yüksek hasta grubunda medyan değer 2,03 olarak izlenmiş olup P değeri 0,740

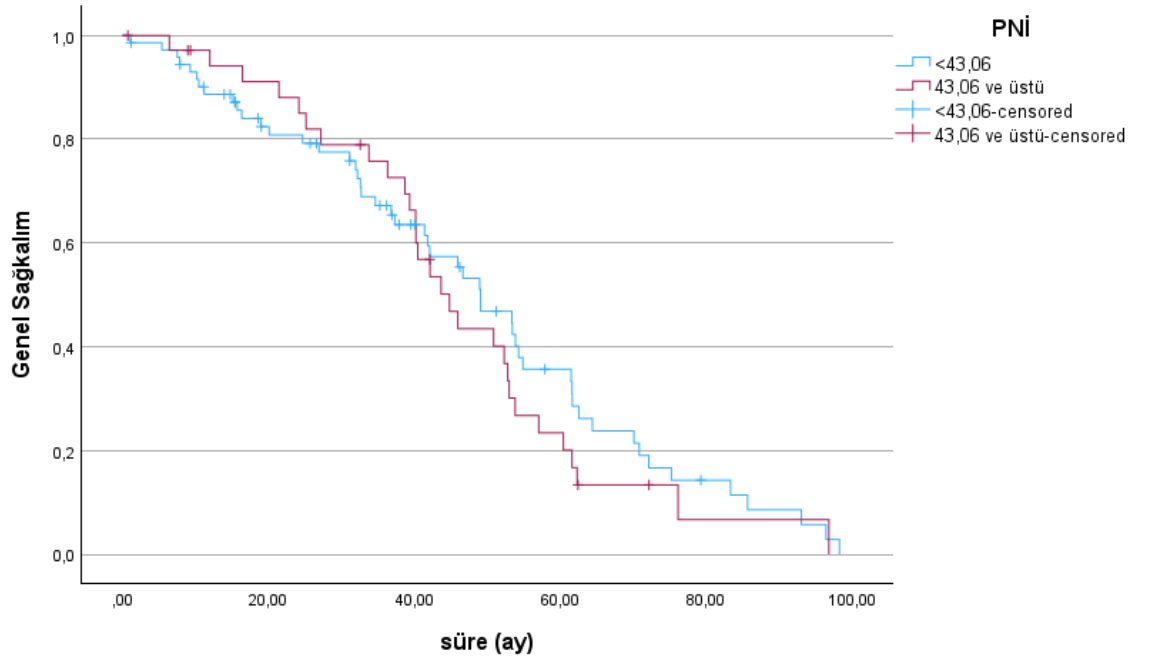
bulunmuştur. Bu yüzden lenfosit sayısı ile PNI değeri arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

CRP değeri için PNI düşük hasta grubunda medyan değer 6,92 ve PNI yüksek hasta grubunda medyan değer 3,87 olarak izlenmiş olup P değeri 0,004 bulunmuştur. Bu yüzden CRP ile PNI değeri arasında anlamlı ilişki vardır.

Albümin değeri için PNI düşük hasta grubunda medyan değer 4,00 ve PNI yüksek hasta grubunda medyan değer 4,51 olarak izlenmiş olup P değeri <0,001 bulunmuştur. Dolayısıyla albümin ile PNI değeri arasında anlamlı ilişki vardır.

Başlangıçtaki CEA değeri için PNI düşük hasta grubunda medyan 3,97 ve PNI yüksek hasta grubunda medyan değer 2,27 olarak izlenmiş olup P değeri 0,005 bulunmuştur. Dolayısı ile başlangıç CEA değeri ile PNI değeri arasında anlamlı ilişki vardır.

Özetle laboratuvar parametreleri açısından PNI değeri düşük hasta grubunda CRP değeri yüksek, albümin değeri düşük, başlangıç CEA değeri yüksekliği istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlamlıdır.



Şekil 6. PNI'e göre hastaların 8 yıllık genel sağ kalım grafiği (%95 güven aralığında Kaplan -Meier yöntemi)

Tablo 12. Prognostik nutrisyonel indeksi düşük ($<43,06$) ve yüksek ($\geq 43,06$) gruplarda Log-Rank testi

PNI	n	%	X ²	p
Düşük ($<43,06$)	72	66,7	0,456	0,499
Yüksek ($\geq 43,06$)	36	33,3		

X²: Log-Rank testi ki kare değeri

5. TARTIŞMA

Cerrahi kolorektal maligniteler için ana tedavi yöntemidir. Bu hastaların çoğunda cerrahi rezeksiyondan 5 yıl sonra nüks veya metastaz gelişmektedir. Hastalık prognozu aynı kanser türünün aynı evresine sahip olanlar için bile aynı değildir. Bu nedenle sağ kalımı ve prognozu doğru bir şekilde tahmin edebilecek yeni parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastaların sağ kalım sonuçları esas olarak TNM evrelemesi, tümör evresi, tümör yerleşimi gibi tümörle ilişkili faktörlerle bulunabilmektedir (71). Preoperatif beslenme durumu birçok malignitede progresyonu ve metastazı başlatmada çok önemli bir rol oynamaktadır. İnflamatuvar yanıt nötrofiller, lenfositler, trombositler, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin seviyeleri ile belirlenir (72). Nütrisyonel durumun en iyi göstergelerinden biri albümin düzeyidir. Malignite hastalarda hem hipoalbüminemi hem de malnütrisyon insidansı yaygındır.

Randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına dayanarak, neoadjuvan tedavi için tek kesin endikasyon, tedavi öncesi evreleme ile belirlenen klinik (c) cT3 veya cT4 tümörlerinin varlığıdır. Bu hastalarda, ilk olarak cerrahi rezeksiyon yapıp ardından adjuvan tedavi uygulanması yerine, ameliyat öncesinde (neoadjuvan) KRT veya kısa süreli radyoterapi (RT) tercih edilmelidir (73).

Biz bu çalışmamızda lokal ileri evre neoadjuvan kemoterapi alan rektum kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi öncesi bakılan PNI nin prognostik ve prediktif bir değer olup olmadığını araştırdık.

Çin’de Wang ve arkadaşları tarafından yapılan 2014-2018 yılları arasında toplam 21 çalışma ve 6504 hastayı kapsayan küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer (KHDAK) malignitelerinde tedavi öncesi bakılan PNI değeri ile yapılan meta-analizde düşük PNI’ li KHDAK hastalarının yüksek PNI’ li hastalara kıyasla daha kısa genel sağ kalıma sahip olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca, KHAK ile ilgili 4 çalışmanın birleştirilmiş analizi, düşük PNI'nin KHAK hastalarında da daha kötü sağ kalım ile yakından ilişkili olduğunu öne sürülmüştür (74). Bu çalışmada hasta sayısı fazla ve çok merkezli yapılan birleştirilmiş analiz olması sebebiyle daha geniş bir çalışmadır.

Bizim çalışmamızda sağ kalım ile PNI arasındaki ilişki incelendiğinde, Wang ve ark'da olduğu gibi exitus olan hastaların PNI indeksi daha düşük saptanmıştır. Ancak çalışmamızda sağ kalım ile PNI arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumun hasta sayımızın azlığından kaynaklandığını düşündük.

Japonya' da Ocak 2015 ile Aralık 2021 arasında Yokohama'daki Yokohama Şehir Üniversitesi Hastanesi Cerrahi Bölümü'nde toplam 258 mide kanseri hastası opere edilmiş, Evre I-II-III mide kanseri olan 258 hasta değerlendirilmiş, prognozla ilişkisini incelemek için PNI ($<47/\geq 47$), yaş ($<75/\geq 75$), cinsiyet (erkek/kadın), derinlik ($pT1/\geq pT2$), lenf nodu metastazı ($pN+/pN-$), lenfatik invazyon ($ly+/ly-$), vasküler invazyon ($v+/v-$), histolojik tip (enterik/yayılma) ve postoperatif komplikasyonlar dâhil olmak üzere klinikopatolojik faktörleri analiz edildiğini rapor etmişlerdir. Tek değişkenli analizde PNI ($p<0,001$), tümör invazyon derinliği ($p<0,001$), lenf nodu tutulumu ($p<0,001$), yaş ($p=0,002$), lenfatik invazyon ($p<0,001$), vasküler invazyon ($p<0,001$) ve postoperatif komplikasyonlar ($p=0,003$) genel sağ kalımla ilişkili bulunup, çok değişkenli analizde PNI ($HR=2,100$, %95 güven Aralığı 1,225-3,601, $p=0,007$), tümör invazyonu, lenf nodu metastazı ve postoperatif komplikasyonlar genel sağ kalım için kötü prognostik faktörler olarak gösterildiği belirtilmiştir. Tüm hastalar, PNI düşük grup [<47 ; $n=75$ (%29,1)] ve PNI yüksek grup [≥ 47 ; $n=183$ (%70,9)] olarak iki gruba ayrılıp, hastaların geçmiş özelliklerinin analizi, PNI düşük ve PNI yüksek grupları arasında aşağıdaki değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görüldüğü belirtilmiştir. Bunlardan medyan yaş (67 yıl - 72 yıl, $p = 0,001$), ameliyat öncesi hemoglobin (11,0 g/dl - 13,5 mg/dl, $p = 0,001$) ve ameliyat öncesi C-reaktif protein (0,14 mg/dl - 0,92 mg/dl, $p < 0,001$). PNI (<47 'ye karşı ≥ 47) açısından anlamlı farklılıklar var olduğunu kaydetmişlerdir. Sağ kalım analizi olarak 3 yıllık ve 5 yıllık OS oranları, PNI yüksek grubunda sırasıyla %85,0 ve %79,1 ve PNI düşük grubunda %60,4 ve %44,7 olarak izlediklerini belirtmişlerdir (her ikisi de $p < 0,001$). Bu çalışmada PNI'nın postoperatif mide kanseri hastalarında genel ve nüksüz sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve PNI'nın, beklenmedik olumsuz sonuçlar açısından daha yüksek riskli hastaları belirlemede klinik pratikte uygulanabileceği sonucuna varıldığını rapor etmişlerdir (75).

Bizim çalışmamız da benzer şekilde retrospektif olup, hasta sayısı ve sağ kalım analizi sonuçları açısından yukardaki ile benzerdi. Bu çalışmada yaş ve PNI arasındaki ilişki incelenmiş ve 67-72 medyan yaşlar arasında PNI açısından anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştu ($p=0,001$). Bizim çalışmamızda da aynı ilişki incelendi. İki yaş aralığından daha genç hastalardan (46-69) PNI düşük olanlar %61,4 iken ($n=35$) ve aynı yaş aralığında PNI yüksek hasta %38,6 ($n=22$) idi. İleri yaş grubu (70-93) hastalardan PNI düşük olanların oranı %72,5 ($n=37$) iken yine aynı yaş aralığında PNI yüksek olanların oranı %27,5 ($n=14$) olarak saptandı. Sonuç olarak 70 yaş üzeri hastalarda PNI daha düşük bulundu.

Japonya’da yapılan yukardaki çalışmada (75) ayrıca hemoglobin değeri, medyan değere göre yüksek ve düşük hasta grubunda değerlendirilmiş hemoglobin değeri (11,0 g/dl - 13,5 mg/dl, $p = 0,001$) açısından anlamlı fark bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hemoglobin düzeyini çalışma kapsamında değerlendirmemiş olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Hb değeri, mide kanserli hastalarda oral alım azlığına, eşlik eden malnütrisyonu sekonder de azalabilir. özellikle rektum kanserli hastaları aldığımız çalışmamızda CEA değeri ve PNI arasındaki ilişki incelenmiş ve PNI düşük hasta grubunda CEA değeri medyan değerinden yüksek bulunmuştur. PNI yüksek ve düşük hasta gruplarında başlangıç CEA değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

Yine aynı çalışmada için PNI düşük ve yüksek hasta grupları arasında CRP değeri değerlendirilmiş ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark edilmiştir ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda C-reaktif protein (CRP) değeri için PNI düşük hasta grubunda medyan değer 6,92 ve PNI yüksek hasta grubunda medyan değer 3,87 olarak izlenmiş olup P değeri 0,004 bulunmuştur. CRP değeri açısından istatistiksel anlamda benzer bulunmuştur.

Çin’ de Aralık 2014 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında yapılan çalışmada Çin Halk Kurtuluş Ordusu Genel Hastanesi İleri Onkoloji Bölümü'nde ICI (Immunoterapy checkpoints inhibitors) tedavisi gören evre dört mide kanseri toplam 268 hasta dâhil edilmiştir. Etkinliği değerlendirmede tam yanıt (complete response-CR), kısmi yanıt (partial disease-PR), stabil hastalık (stable disease-SD) ve ilerleyici hastalık (progresive disease-PD) ele alınmış, PNI için optimum değerini açıklamak

için bir alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrisi uygulanmıştı. PNI için en iyi kesme değeri 43,44 olarak belirlenmişti. Analiz, düşük ve yüksek PNI gruplarının OS'sinin sırasıyla 8,1 ay ve 16,1 ay olduğunu göstermektedir. Takip edilen 268 hastanın 192'si (%71,6) hayatını kaybettiği ve düşük PNI grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında, yüksek PNI grubundaki hastalar daha uzun sağ kalımla ilişkili olduğunu bildirmiştir. (16,1 ay - 8,1 ay; $p < 0,001$). Çok değişkenli analiz, düşük PNI grubunun yüksek PNI grubuna göre ölüm riskinin 1,5 katından fazla olmasıyla bağımsız olarak ilişkili olduğunu ortaya koyduğunu belirtmiştir. (76).

Bu çalışmada düşük ve yüksek PNI grupları sağ kalım açısından incelenmiş bizim çalışmamız ile sonuçları benzer bulunmuştur. Bu çalışma özellikle ileri metastatik mide ve immunoterapi alan terminal dönem hastalarda yapıldığı için ortalama sağ kalım açısından özellikli bir çalışmadır. PNI yüksek ($>43,44$) olan hastalar için ortalama sağ kalım süresi 16,1 ay, düşük hastalar için 8,1 ay olarak bildirilmiş ve anlamlı istatistiksel fark izlendiği rapor edilmiştir ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda hasta sayısı ve terminal dönem hasta sayısı bu çalışmaya göre sınırlıydı. Bizim çalışmamızda PNI ve sağ kalım arasındaki ilişki, yaşayan PNI düşük hasta sayısı %63,3 ($n=50$) ve PNI yüksek hasta %36,7 ($n=29$) saptanırken, ex olan toplam 29 hastamız vardı. Bunlardan PNI düşük olanlar %75,9 ($n=22$) ve PNI yüksek olanlar ise %24,1 ($n=7$) idi. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,219$) PNI düşük hasta grubunda exitus oranı fazladır. Bizim çalışmamız bu açıdan benzerlik göstermektedir.

Japonya' da Taniai ve arkadaşları Ocak 2010 ile Aralık 2018 arasında Jikei Üniversitesi Cerrahi Kliniğinde karaciğer metastazlı kolorektal kanser (colorectal cancer with liver metastasis-CRLM) için karaciğer rezeksiyonu geçiren 192 hasta ile yapmıştır. Metastazektomi öncesi kolon cerrahisi uygulanan hasta sayısı 118 iken, metastazektomi öncesi kemoterapi alan hasta sayısı 74 olarak belirtmişlerdir. PNI için medyan değer 42 olarak belirlendiği rapor edilmiştir. PNI, yetmiş beş yaş altı ve yetmiş beş yaş ve üzeri arasındaki hastalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği ($p=0,04$) belirtilmiştir. Ayrıca 75 yaş altı hastalarda metastazektomi öncesi kemoterapi sırasında PNI' deki azalma, genel sağ kalımla önemli ölçüde ilişkiliydi ($p=0,04$). Metastazektomi öncesi kemoterapi sırasında PNI' deki azalma, ≥ 75 yaş hastalarda, önemli bir prognostik gösterge değildi ($p=0,99$).

Metastazektomi öncesi kemoterapi alan hastaların prognozu, PNI <42 ve yaş <75 olan ve önceden primer kolon cerrahisi olan hastalara kıyasla daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir. ($p=0,02$) (77)

Yukarıdaki çalışma az sayıda hasta içeren retrospektif bir çalışmadır. Özellikle alt grup analizlerinde hasta sayısı yetersizdir. Preop kemoterapi rejimleri ve tedavi süreleri standardize edilmemiştir. Bu çalışma farklı kemoterapi rejimleri alan heterojen hastaları içermiştir. Bu rejimler PNI' deki azalma derecesini etkileyebilir. Bizim çalışmamız neoadjuvan tedavi öncesi bakılan PNI değerlerini içerdiği için standardizasyon ve KT rejimi etkilenimi açısından üstün kabul edilebilir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız yaş ve PNI ve sağ kalım ve PNI ilişkileri açısından benzer sonuçlar elde etmiştir.

Çin' de Aralık 2016 ile Haziran 2018 arasında Harbin Tıp Üniversitesi İkinci Afiliye Hastanesi' nde radikal cerrahi geçiren primer CRC'li 396 hasta ve Harbin Tıp Üniversitesi Birinci Afiliye Hastanesi' nde radikal cerrahi geçiren primer CRC'li 115 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve albumin globulin oranı (albumin-globulin ratio-AGR) ve PNI' nin klinik önemini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Harbin Tıp Üniversitesi İkinci Afiliye Hastanesinden 396 hasta, prognostik faktörleri araştırmak ve nomogramları oluşturmak için eğitim kohortu olarak kullanılmış, Harbin Tıp Üniversitesi Birinci Afiliye Hastanesinden 115 hasta, nomogramların doğrulanması için doğrulama kohortu olarak kullanıldığını belirtmişlerdir. Eğitim kohortunda AGR ve PNI için optimum kesme değerleri sırasıyla 1,4 ve 48,65 saptanmış, hem düşük AGR hem de düşük PNI gruplarındaki hastalar düşük genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) değerlerine sahipken, düşük AGR-düşük PNI grubundakiler en düşük OS ve PFS değerlerine sahip olduğunu kaydetmişlerdir. Oluşturulan nomogramların OS ve PFS tahmini için iyi bir ayırım yeteneğine sahip olduğu belirtilmiştir. Nomogram, bağımsız doğrulama kohortu kullanılarak harici olarak doğrulandı. Çok değişkenli analiz, preoperatif AGR, preoperatif PNI, ve TNM evresinin CRC'li hastalarda OS'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler olduğunu ortaya koyduklarını belirtmişlerdir (78).

Yukarıdaki çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak AGR de çalışılmış ve PNI ile sonuçları korele izlenmiştir. Bu çalışma iki kurumda gerçekleştirilmiş

olup, seçim yanlılığı söz konusu olabilir. Dolayısıyla çalışmaya dahil edilen bireylerin, popülasyonun genel özelliklerini yansıtmayacak şekilde seçilmiş olabilir. Bu çalışmada ayrıca C-reaktif protein gibi immunonutrisyon durumu ile ilgili diğer faktörler değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda CEA değeri ve CRP değerleri PNI düşük ve yüksek gruplar arasında incelenmiş ve anlamlı istatistiksel fark izlenmiştir. PNI ve sağ kalım ilişkisi ile elden edilen sonuçlar bizim çalışmamızla benzer izlenmiştir.

Uçar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma Ankara'da Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip edilen Ocak 2010 ile Aralık 2017 arasında bakılan metastatik kolorektal kanser tanılı 308 hastayı kapsamıştır. Kolonda lokalize tümörler hastaların %63'ünü (n=193) oluşturduğu ve karaciğer %69 ile en sık metastaz bölgesi olduğu belirtilmiştir. PNI için optimum kesme değeri 46 olarak belirtilmiştir. Hastalar PNI düşük ve yüksek grup olarak incelendiği belirtilmiştir. Mevcut çalışmada, PNI'nin hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir. PNI-Yüksek grubunun ortalama OS'si 28,4 ay iken, PNI-Düşük grubunun ortalama OS'si 19,1 ay olarak belirtilmiştir. ($P < 0.001$). Tek değişkenli analiz, PNI dışında OS'yi etkileyen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru, BMI, metastaz durumu, metastatik bölge sayısı, metastazektomi geçirmiş olma, NLR (neutrophil lymphocyte ratio), PLR (platelet lymphocyte ratio), CEA ve CA19-9 olmak üzere dokuz faktörü ortaya koyduğu ve bunlardan PNI dışındaki bağımsız iyi prognostik faktörler arasında ECOG performans skorlaması ($P < 0,001$), $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($P = 0,03$), tek metastatik bölge ($P = 0,001$) ve metastazektomi geçirmiş olmak ($P < 0,001$) olduğu rapor edilmiştir. (79)

Türkiye de yapılan yukarıdaki çalışmada ve bizim çalışmamızda PNI düşük grupta mortalite oranı yüksektir. Uçar ve arkadaşları çalışmasında bağımsız dokuz faktör incelenmiştir. Bu faktörlerden biri de bizim çalışmamızda da olduğu gibi PNI düşük ve yüksek hasta gruplarında CEA değeri bakılmış, istatistiksel anlamda ($p=0,07$) farklılık saptanmazken bizim çalışmamızda CEA değeri istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Bizim çalışmamız retrospektif olduğundan ECOG performans skoru ve BMI değerlendirilememiştir.

Özetle çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Sonuçları genelleştirmek ve altta yatan mekanizmaları açıklığa kavuşturmak için randomize, prospektif kohort, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta sayısının azlığı, hastaların takiplerini dış merkezde yaptırması ve bazı hastaların kısıtlamalarından ötürü e-nabız verilerine ulaşamamasından kaynaklandı. Bu nedenle, postoperatif tedavi gibi çeşitli olası faktörler çok değişkenli analize dâhil edilemedi. Çalışmamızda PNI ve CEA değeri, diğer çalışmalardan farklılıklarındandı. Patolojisi iyi diferansiye gelen hastaların PNI değeri daha yüksek bulundu. Bu çalışmamızın üstünlüklerinden sayılabilir. Ayrıca gerçek PNI için optimum değer hala belirsizliğini korumaktadır. Bu değişkenliğin sebebi hasta sayısı, ırk, cinsiyet, hastalığın primeri, tedavi rejimleri, aktif enfeksiyon durumları, kan transfüzyonları, sosyoekonomik düzeye bağlanabilir. Bu çalışma daha fazla hasta sayısı ve çok merkezli çalışmalarla desteklenebilir.

6. SONUÇ

Malignite hastalarında prognoz tahminine yönelik birçok parametre üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu parametrelerin çoğu karmaşık ve pahalı laboratuvar teknikleri gerektirmektedir. Diğer taraftan, serum albümin ve lenfosit sayıları, hasta takibinde rutin olarak kullanılan ve neredeyse tüm ülkelerde kolayca erişilebilen parametrelerdir. Bu nedenle PNI, basit hemogram ve serum biyokimya verilerinden hesaplanabilir. Çalışmamız, PNI' nin kanser hastalarında prognozun öngörülmesinde ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde güçlü bir araç olduğunu ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular, PNI' nin farklı kanser türlerinde ve evrelerinde hastaların genel sağ kalım oranları üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, mevcut literatürde PNI' nin kanser tedavisinde kullanımıyla ilgili yapılan diğer çalışmalarla büyük ölçüde uyumludur. Çalışmamız, PNI' nin hastalık evresi, tedavi yanıtı ve sağ kalım ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Düşük PNI değerlerinin daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olması, bu indeksi kanser tedavisinde dikkate alınması gereken kritik bir biyomarker haline getirmektedir. PNI' nin, özellikle kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin etkinliğini öngörmede kullanılması, hasta yönetiminde bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını mümkün kılabilir. PNI' nin sağ kalım oranları üzerindeki belirgin etkisi, bu indeksi klinik pratiğe entegre etmenin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda, PNI' nin düşük olduğu hastaların sağ kalım oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, PNI' nin kanser prognozunda kritik bir gösterge olduğunu ortaya koymakta ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak, PNI' nin sağ kalımın öngörülmesinde güvenilir bir araç olduğunu doğrulamaktadır. Tedavi yanıtının PNI ile ilişkili olduğu bulgusu, klinisyenlere tedavi stratejilerini belirlerken PNI' yi dikkate almaları gerektiğini göstermektedir. Yüksek PNI değerine sahip hastaların daha iyi tedavi yanıtları alması, tedavi planlarının bu biyomarker temel alınarak optimize edilebileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, PNI' nin rutin klinik değerlendirmelerde kullanılması, tedavi etkinliğini artırabilir ve hastaların genel prognozunu iyileştirebilir. Ancak literatürde PNI için standardize edilmiş bir değer bulunmadığından bizim çalışmamız da dahil olmak üzere hasta sayısının fazla

olduğu çok merkezli ve uzun takip süreli çalışmalarla, standardize edilmiş bir PNI değeri klinisyenlere faydalı bir belirteç olabilir. Sonuç olarak, PNI, kanser tedavisinde önemli bir prognostik göstergedir, hastaların sağ kalımını ve tedavi yanıtlarını öngörmeye değerli bir araç olarak kullanılabilir. Bu çalışmanın bulguları, PNI' nin klinik pratiğe entegrasyonunun, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını destekleyerek hasta yönetiminde anlamlı iyileşmeler sağlayabileceğini göstermektedir.



KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-49.
2. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM., et al., Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA oncology. 2017;3(4):524-48
3. Parkin DM, Pisani P., et al., Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:33.
4. Landis SH, Murray T, Bolden S., et al., Cancer statistics 1998. CA Cancer J Clin 1998;48:6
5. Cronin KA, Scott S, Firth AU., et al., Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. Cancer. 2022 Dec 15;128(24):4251-84 .
6. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO., et al., Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 2012 Sep 19;104(18):1353-62
7. Lee BY, Sonnenberg A. Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis. JAMA Intern Med. 2013 Jun 24;173(12):1148-50.
8. Stephen JMc, Maxine A. Paridakis Editor Lawrence MTierney, JR. Colorectal cancer, Current Medical Diagnosis and Treatment. 2007;652-58
9. American Cancer Society Colorectal Cancer Facts & Figures Special Edition 2005. Oklahoma City, OK: American Cancer Society; 2005; 26: 2009.
10. Jackson-Thompson J, Ahmed F, German R R., et al., Descriptive epidemiology of colorectal cancer in the United States, 1998-2001. Cancer. 2006;107(5): 1103–11.

11. Ponz de Leon M, Benatti P, Pezzi A., et al., Hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome). The Experience of the Study Group on Colorectal Tumors of the University of Modena and Reggio Emilia and of the University Hospital of Modena. University of Modena and Reggio Emilia; 2007
12. World Cancer Research Fund, and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Vol. 1. Amer Inst for Cancer Research, 2007
13. Ekblom A, Helmick C, Zack M., et al., Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med. 1990 Nov 1;323(18):1228-33.
14. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J., et al., Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. Ann Intern Med. 2012 Jun 5;156(11):757-66, W-260.
15. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA., et al., Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. J Natl Cancer Inst. 2013 Jan 16;105(2):122-9.
16. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A., et al., Colorectal cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 May-Jun;73(3):233-54.
17. Kratzer TB, Jemal A, Miller KD., et al., Cancer statistics for American Indian and Alaska Native individuals, 2022: Including increasing disparities in early onset colorectal cancer. CA Cancer J Clin. 2023 Mar;73(2):120-46.
18. Chao A, Thun MJ, Connell CJ., et al., Meat consumption and risk of colorectal cancer. JAMA. 2005 Jan 12;293(2):172-82.
19. MacLennan R, Macrae F, Bain C., et al., Australian Polyp Prevention Project. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. J Natl Cancer Inst. 1995 Dec 6;87(23):1760-66
20. Zisman AL, Nickolov A, Brand RE., et al., Roy HK. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco: implications for screening. Arch Intern Med. 2006 Mar 27; 166(6):629-34
21. Botteri E., et al., S.(2008), Cigarette smoking and adenomatous polyps: a metaanalysis. Gastroenterology; 134:388

22. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH., et al., Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J.* 1991 May;84(5):575-78.
23. Thompson MR, O'Leary DP, Flashman K., et al., Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *Br J Surg.* 2017 Sep;104(10):1393-1404.
24. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS., et al., Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer.* 2016 Mar;15(1):67-73.
25. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg.* 1993 Oct;80(10):1327-29.
26. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A., et al., Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2005 Jul;5(2):108-13.
27. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. *Rev Infect Dis.* 1988 Mar-Apr;10(2):347-64.
28. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg.* 1984 Mar;147(3):330-33.
29. Passman MA0, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum.* 1996 Mar;39(3):329-34.
30. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA., et al., Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2011 Oct;35(5):442-47.
31. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV., et al., Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA.* 2008 Mar 5;299(9):1027-35.
32. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol.* 1999 Oct;26(5):556-60.

33. Palmqvist R, Engarås B, Lindmark G., et al., Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum*. 2003 Nov;46(11):1538-44.
34. van der Schouw YT, Verbeek AL, Wobbes T., et al., Comparison of four serum tumour markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 1992 Jul;66(1):148-54.
35. Liu Z, Zhang Y, Niu Y., et al., A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014 Aug 8;9(8):e103910.
36. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA*. 1976 May 3;235(18):1975-79.
37. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih., et al., Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007 Dec;57(12):595-99.
38. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı(NCCN).
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
Erişim tarihi: 16.08.2024
39. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics*. 2000 Mar-Apr;20(2):419-30.
40. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am*. 1997 Mar;35(2):457-85.
41. Kirke R, Rajesh A, Verma R., et al., Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Jul-Aug;31(4):569-71.
42. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y., et al., Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 2014 May;259(5):861-72.
43. Furukawa H, Ikuma H, Seki A., et al., Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed

- tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*. 2006 Jul;55(7):1007-11.
44. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF., et al., Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2000 Jun;43(6):759-67; discussion 767-70.
 45. Detering R, van Oostendorp SE, Meyer VM., et al., Dutch ColoRectal Audit Group*. MRI cT1-2 rectal cancer staging accuracy: a population-based study. *Br J Surg*. 2020 Sep;107(10):1372-82.
 46. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T., et al., Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg*. 1997 Sep;21(7):728-32.
 47. Carraro PG, Segala M, Cesana BM., et al., Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum*. 2001 Feb;44(2):243-50
 48. Katoh H, Yamashita K, Wang G., et al., Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep;18(9):2432-41.
 49. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES., et al., Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4401-09.
 50. Bacon HE, Eisenberg SW. Papillary adenoma or villous tumor of the rectum and colon. *Ann Surg*. 1971;174(6):1002-08.
 51. Kubota K, Hida T, Ishikura S., et al., Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with oposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):106–13.
 52. Candido, J, Hagemann, T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol* 2013; 33 Suppl 1: S79–84

53. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA., et al., Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc.* 2020 Mar;91(3):486-519.
54. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA., et al., Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020 Nov;159(5):1916-34.
55. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM., et al., European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2013 Oct;45(10):842-51.
56. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S., et al., Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 2004 Nov;47(11):1789-96; discussion 1796-97.
57. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR., et al., The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2022 Feb 1;65(2):148-77.
58. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM., et al., Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016 Jun 21;315(23):2595-609
59. Levin B, Lieberman DA, McFarland B., et al., Winawer SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008 May-Jun;58(3):130-60.
60. Barnell EK, Wurtzler EM, La Rocca J., et al., Multitarget Stool RNA Test for Colorectal Cancer Screening. *JAMA.* 2023 Nov 14;330(18):1760-68.

61. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ., et al., Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008 Dec;135(6):1899-906, 1906.e1.
62. Nordlinger B, Van Cutsem E., et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009;20(6):985-92
63. Lavery IC, Lopez-Kostner F, et al. Treatment of colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am*. 2000;80(2):535-69.
64. Robert S. Bresalier malignant neoplasm of the large intestine. *Slasenger chapter 120*. 2006: 2759-810.
65. Kalaycı G. Kolon Kanserleri Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2002;2: 1343-59.
66. Minsky BD. Preoperative combined modality treatment for rectal cancer. *Oncology*. 1994;8:53-68.
67. Wiatt T, Eggerding F, Aaleriote F. Combined effect of X radiation and 5 fluorouracil on survival of transplanted leukemic cells. *J Natl Cancer Inst*. 1971;47: 865-70.
68. Moertel CG. Combined 5-fluorouracil and super voltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*. 1969;2:865-67.
69. Douglass HO. Survival after postoperative combination treatment of rectal kanser. *N Engl J Med*. 1986;315:1294-95
70. Tsikitis VL, Malireddy K, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3671-76.
71. D. Hanahan and R. A. Weinberg, "Hallmarks of cancer: The next generation," *Cell*, vol. 144, no. 5, pp. 646–674, 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
72. Li Y, Jia H, Yu W., et al., Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection. *Int J Cancer*. 2016 Jul 1;139(1):220-31

73. Ma B, Gao P, Wang H., et al., What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer*. 2017 Sep 1;141(5):1052-65
74. Wang Z , Wang Y, Zhang X., et al., Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018 Nov;486:303-10.
75. Ishiguro T , Aoyama T, Ju M., et al., Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Prognosis in Postoperative Patients With Gastric Cancer. *In Vivo*. 2023 May-Jun;37(3):1290-96.
76. Pan Y, Ma Y, Dai G. The Prognostic Value of the Prognostic Nutritional Index in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer Treated with Immunotherapy. *Nutrients*. 2023 Oct 8;15(19):4290.
77. Taniai T , Furukawa K, Igarashi Y., et al., Dynamics of the prognostic nutritional index in preoperative chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2023 Aug;49:101966.
78. Li J, Zhu N, Wang C., et al., Preoperative albumin-to-globulin ratio and prognostic nutritional index predict the prognosis of colorectal cancer: a retrospective study. *Sci Rep*. 2023 Oct 12;13(1):17272.
79. Ucar G, Ergun Y, Acikgoz Y., et al., The prognostic value of the prognostic nutritional index in patients with metastatic colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020 Oct;16(5):e179-e184.