

Metin girmek için burayı tıklayın.

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
PAN İMMUN İNFLAMASYON DEĞERİNİN SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAVVA ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ

BOLU, EKİM - 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

HAVVA ÇAKIR tarafından hazırlanan “**Metastatik Kolorektal Kanserli Hastalarda Pan İmmün İnflamasyon Değerinin Sağkalım Üzerine Etkisi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından **İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla** kabul edilmiştir.
27/10/2023

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ

.....

Üye
Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV

.....

Üye
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

1. Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 2. Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 3. Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 4. Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 5. Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,
- aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/99 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

HAVVA ÇAKIR

ÖZET

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA PAN IMMUN İNFLAMASYON DEĞERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAVVA ÇAKIR

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)

BOLU, EKİM - 2023

XIV+57

Kolorektal kanserler DSÖ verilerine göre erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda en sık ikinci kanser türüdür. Sporadik kanserlerin çoğunluğu 50 yaş üzerindedir. Ailesel faktörler, sigara ve alkol kullanımı, kırmızı ve işlenmiş et tüketimi, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü, diyabet ve obezite öyküsü, abdominal radyasyon, bazı bakteriyel ve viral ajanlar risk faktörlerindendir. Metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda başlanan kemoterapi hastanın performansına, ek hastalık öyküsüne, RAS ve BRAF mutasyon varlığı, mikrosatellit instabilite varlığı ve tümör konumuna bağlıdır. Kolorektal kanseri olan hastalarda bazı kan bazlı biyobelirteçler; nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit, lenfosit/monosit oranı prognoz göstergesi olarak kullanılabilir. Yeni biyobelirteç olan pan immün inflamasyon değerinin [(nötrofil x trombosit x monosit)/lenfosit], metastatik kolorektal kanserli hastalarda prognostik önemi bulunmaktadır. Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda metastatik kolorektal kanserli hastalarda pan immün inflamasyon değerinin (PIV) sağkalım üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza 18 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanseri olan hastalar dahil edildi. Akut enfeksiyon durumu olan, hematolojik ve onkolojik başka malignite öyküsü olan, otoimmün hastalığı olan bireyler çalışmamıza dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soygeçmiş, tanı tarihi, ölüm tarihi, tümörün yerleşim yeri, patoloji verileri, RAS mutasyonu, metastatik lenf nodu, görüntülemeleri (PET-BT, BT), operasyon öyküsü, alınan tedaviler ve biyokimyasal laboratuvar verileri (lökosit, nötrofil, trombosit, monosit, lenfosit, hemoglobin, crp, albümin, CEA, CA 19.9) kaydedildi. Çalışmamıza 44 kadın, 84 erkek olmak üzere 128 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63,7±11,3 yıldır. Hastaların sol taraflı kolon tutulumu (rektum, rektosigmoid, sigmoid, inen kolon) %68,8'ini oluşturmaktadır. Hastaların %46,1'i T3 evresinde, %34,4'ü N1 evresindedir. İlk tanı anında en sık başvuru şikayeti %25,8 ile rektal kanamadır. Hastaların %88,3'ünün patoloji sonucu adenokarsinomdur. Lökosit ile nötrofil, trombosit, monosit, lenfosit, crp, CA 19.9 ve PIV arasında pozitif korelasyon; albümin değeri ile de negatif korelasyon saptandı (p<0,05). Hastaların PIV değeri artmışsa istatistiksel anlamlı olarak crp ve CEA değerinin artması, hemoglobin ve albümin değerinin azalması beklenir (p<0,05). Hayatta olan hastaların ortalama albümin değeri 4,12±0,4 iken, exitus olan hastaların ortalama albümin değeri 3,99±2,4 olarak bulundu. Exitus olan hastaların albümin değeri istatistik olarak daha düşük olduğu saptandı (p:0,001). Hayatta olan hastaların ortalama PIV değeri 959,5±889,3 iken, exitus olan hastaların PIV değeri 878,2±904,2 olarak bulundu. Exitus olan ve hayatta olan hastalarla PIV değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Kolon kanseri

nedeniyle tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz saptanan hastaların, tam yanıt alınamayan metastatik hastalara göre ortanca CEA ve CA 19.9 değerlerinin istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$) ve PIV açısından istatistik olarak bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların tahmini yaşam süresinin $2,9\pm0,2$ yıl ve 1 yıllık surveyi %79,7 olarak saptandı. Değişkenler ile survey arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızın tek merkezli olması, metastatik hayatta olan hasta sayısı yetersiz olduğundan diğer benzer çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir. Henüz standart bir biyobelirteç olmayan PIV'in kolorektal kanser ve diğer kanserlerde prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği için daha fazla araştırma ve çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Metastatik Kolorektal Kanser, Pan İmmun İnflamasyon Değeri, Biyobelirteç, Sağkalım, Prognoz



ABSTRACT

THE EFFECT OF PAN IMMUNE INFLAMMATION ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

THESIS IN MEDICINE

HAVVA ÇAKIR

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)

BOLU, OCTOBER 2023

XIV+57

Colorectal cancer is the third most common type of cancer in men and the second most common type of cancer in women, according to WHO data. The majority of sporadic cancers occur in people over the age of 50. Familial factors, smoking and alcohol use, consumption of red and processed meat, history of inflammatory bowel disease, history of diabetes and obesity, abdominal radiation, and some bacterial and viral agents are risk factors. Chemotherapy initiated in patients diagnosed with metastatic colorectal cancer depends on the patient's performance, history of comorbidities, presence of RAS and BRAF mutations, presence of microsatellite instability and tumor location. Some blood-based biomarkers in patients with colorectal cancer; Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte ratio can be used as a prognosis indicator. The new biomarker pan immune inflammation value [(neutrophil x platelet x monocyte)/lymphocyte] has prognostic importance in patients with metastatic colorectal cancer. Based on this information, we aimed to investigate the effect of pan immune inflammation value (PIV) on survival in patients with metastatic colorectal cancer. Patients with metastatic colorectal cancer aged 18 years and over were included in our study. Individuals with acute infection, a history of other hematological or oncological malignancies, or autoimmune diseases were not included in our study. Patients' age, gender, medical history, family history, date of diagnosis, date of death, location of the tumor, pathology data, RAS mutation, metastatic lymph node, imaging (PET-CT, CT), operation history, treatments received and biochemical laboratory data (leukocyte, neutrophil, platelet, monocyte, lymphocyte, hemoglobin, crp, albumin, CEA, CA 19.9) were recorded. 128 patients, 44 women and 84 men, were included in our study. The average age of the patients is 63.7 ± 11.3 years. Left-sided colon involvement (rectum, rectosigmoid, sigmoid, descending colon) constitutes 68.8% of the patients. 46.1% of the patients are in the T3 stage and 34.4% are in the N1 stage. The most common presenting complaint at the time of initial diagnosis is rectal bleeding with 25.8%. The pathology result of 88.3% of the patients was adenocarcinoma. Positive correlation between leukocyte and neutrophil, platelet, monocyte, lymphocyte, crp, CA 19.9 and PIV; A negative correlation was also detected with albumin value ($p < 0.05$). If the PIV value of the patients is increased, a statistically significant increase in CRP and CEA values and a decrease in hemoglobin and albumin values are expected ($p < 0.05$). While the average albumin value of surviving patients was 4.12 ± 0.4 , the average albumin value of exitus patients was 3.99 ± 2.4 . It was determined that the albumin value of patients with exitus was statistically lower

($p:0.001$). While the average PIV value of surviving patients was 959.5 ± 889.3 , the PIV value of exitus patients was 878.2 ± 904.2 . PIV value was not found to be statistically significant in patients who exited and were alive ($p > 0.05$). It was determined that the median CEA and CA 19.9 values of patients with recurrent metastasis after a complete response due to colon cancer were statistically significantly lower than the metastatic patients who did not have a complete response ($p < 0.05$), and no statistical difference was found in terms of PIV ($p > 0.05$). The estimated life expectancy of the patients included in the study was 2.9 ± 0.2 years and the 1-year survey was 79.7%. No statistically significant relationship was detected between the variables and the survey ($p > 0.05$). Since our study was single-center and the number of surviving metastatic patients was insufficient, different results may have been obtained from other similar studies. More research and studies are needed to determine whether PIV, which is not yet a standard biomarker, can be used as a prognostic biomarker in colorectal cancer and other cancers.

KEYWORDS: Metastatic Colorectal Cancer, Pan Immune Inflammation Value, Biomarker, Survival, Prognosis

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xii
TEŞEKKÜR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kolorektal Kansere Epidemiyolojisi	3
2.2 Kolorektal Kansere Etiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.2.1 Yaş, cinsiyet ve ırk.....	4
2.2.2 Aile Öyküsü.....	4
2.2.3 Genetik Faktörler	4
2.2.4 Sigara ve Alkol Kullanımı.....	5
2.2.5 Kırmızı ve İşlenmiş Et	5
2.2.6 Beslenme ve Egzersiz	5
2.2.7 İlaçlar	6
2.2.8 İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Polip ve KRK öyküsü	6
2.2.9 Akromegali.....	7
2.2.10 Diyabet ve Obezite	7
2.2.11 Abdominal Radyasyon	7
2.2.12 Renal Transplantasyon	7
2.2.13 Kolesistektomi	7
2.2.14 Bakteriyel ve Viral Ajanlar.....	8
2.3 Kolorektal Kansere Tanı ve Klinik Özellikler.....	8
2.3.1 Kolorektal Kansere Klinik Evreleme Değerlendirilmesi	9
2.3.2 Kolorektal Kansere Histolojik Özellikler.....	9
2.3.3 Kolorektal Kansere TNM Evrelemesi.....	10
2.4 Metastatik Olmayan Kolorektal Kansere Tedavisi	12
2.4.1 Kolon Kanseri Tedavisi.....	12
2.4.2 Rektum Kanseri Tedavisi	12
2.5 Metastatik Kolorektal Kansere Tanısı ve Kliniği.....	13
2.5.1 mKRK Hastalarında Moleküller Biyoloji	14
2.5.2 mKRK Hastalarında Cerrahi Tedavi.....	17
2.5.3 Rezekte Edilemeyen Karaciğer-Akciğer Metastazlarında Dönüşüm Tedavisi.....	17

2.5.4 mKRK Hastalarında Lokal ve Ablatif Tedaviler	18
2.5.5 mKRK Hastalarında Birinci Basamak Tedavi	19
2.5.6 mKRK Hastalarda İkinci Basamak Tedavi	21
2.5.7 mKRK Hastalarda Üçüncü Basamak Tedavi	24
2.6 Pan İmmun İnflamasyon Değeri.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı	26
3.2 Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri.....	26
3.3 İstatiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR	48



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: 2020 yılı dünyada kolorektal kanser tahmini insidans oranları (14)	3
Şekil 2.2 Sağ ve sol kolon kanseri (70).....	14
Şekil 2.3 EGFR sinyal yollarının mutasyonları, anti-EGFR tedavisine karşı dirençli tetikler (75).....	15
Şekil 2.4 Metastatik kolorektal kanserli hastalarda KRAS ve NRAS mutasyon noktaları (77).....	15
Şekil 2.5 mKRK'da BRAF V600E mutasyonlu MAPK yolağı (80).....	16
Şekil 2.6 mKRK hastalarında birinci basamak tedavi algoritması (68).....	19
Şekil 2.7 mKRK hastalarında birinci basamak tedavi algoritması devamı (68)	20
Şekil 2.8 Kolorektal kanserde anti-VEGF ajanların etki mekanizması (95).....	23
Şekil 4.1 Çalışmaya katılan hastaların CEA, CA 19.9 değerinin sensitivite ve spesifitesi.....	37
Şekil 4.2 Çalışmaya katılan hastaların survival analizi 1.....	39
Şekil 4.3 Çalışmaya katılan hastaların survival analizi 2.....	39

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Kolon ve rektum kanseri için TNM sınıflandırması (62)	10
Tablo 2.2. Kolon ve rektum kanseri evrelemesi (62)	11
Tablo 4.1 Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı	28
Tablo 4.2 Çalışmaya katılan hastaların yaş dağılımı	28
Tablo 4.3 Çalışmaya katılan hastaların tanımlayıcı özellikleri	28
Tablo 4.4 Çalışmaya Katılan hastaların kolon tutulum yerleri	29
Tablo 4.5 Çalışmaya katılan hastaların T ve N evreleri	29
Tablo 4.6 Çalışmaya katılan hastaların başvuru şikayeti	30
Tablo 4.7 Çalışmaya katılan hastaların patoloji sonuçları	30
Tablo 4.8 Çalışmaya katılan hastaların diseke edilen metastatik lenf nodu sayısı	31
Tablo 4.9 Çalışmaya katılan hastaların KRAS mutasyon durumu	31
Tablo 4.10 Çalışmaya katılan hastaların verilerinin genel dağılımı	31
Tablo 4.11 Çalışmaya katılan hastaların metastaz yerleri	32
Tablo 4.12 Çalışmaya katılan hastaların korelasyon analizi	33
Tablo 4.13 Çalışmaya katılan hastaların mortaliteye göre karşılaştırılması 1..	34
Tablo 4.14 Çalışmaya katılan hastaların mortaliteye göre karşılaştırılması 2..	35
Tablo 4.15 Çalışmaya katılan hastaların mortaliteye göre karşılaştırılması 3..	35
Tablo 4.16 Çalışmaya katılan hastaların nükse göre karşılaştırılması 1	36
Tablo 4.17 Çalışmaya katılan hastaların nükse göre karşılaştırılması 2	37
Tablo 4.18 Üç organdan fazla metastazı olan hastalarda PIV değeri ve hastalıksız sağkalım ilişkisi	38
Tablo 4.19 Üç organdan fazla metastazı olan hastalarda PIV değeri ve mortalite ilişkisi	38
Tablo 4.20 KRAS mutasyonu ile PIV arasındaki ilişkili	38
Tablo 4.21 Çalışmaya katılan hastaların survival analizi	38

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19.9/125	: Kanser antijen 19.9/125
CAPOX	: Kapesitabin,Oxaliplatin
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4
Dea	: Demir Eksikliği Anemisi
DM	: Diabetes Mellitus
dMMR	: Mismatch Repair Deficient
DRM	: Dijital Rektal Muayene
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
FOLFİRİ	: Fluorourasil,Lökovorin,İrinotekan
FOLFOX	: Fluorourasil,Lökovorin,Oxaliplatin
FOLFOXİRİ	: Fluorourasil,Lökovorin,Oxaliplatin,İrinotekan
FU/LV	: Fluorourasil/Lökovorin
GİS	: Gastrointestinal Sistem
Hgb	: Hemoglobin
HER-2	: Human Epidermal Reseptör 2
HİPEK	: Hipertermik Karın İçi Kemoterapi
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KRK	: Kolorektal Kanser
KRT	: Kemoradyoterapi
KT/RT	: Kemoterapi/Radyoterapi
LYM	: Lenfosit
Mab	: Monoklonal Antikor
MEN 2B	: Multiple Endokrin Neoplazi 2B
mGPS	: Modifiye Glasgow Prognostik Skoru

mKRK	: Metastatik Kolorektal Kanser
MMR	: Mismatch Repair
MONO	: Monosit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI-H	: Mikrosatellit İnstabilite-Yüksek
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
NEU	: Nötrofil
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NF	: Nörofibramatozis
NGS	: Next Generation Sequencing
NSAİD	: Non-steroid Anti-inflamatuar İlaç
PD-1	: Programmed Cell Death Protein 1
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografi
PIGF	: Plesantal Büyüme Faktörü
PIV	: Pan Immune Inflammation Value
PLT	: Platelet
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
SBRT	: Stereotaktik Ablatif Radyoterapi
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
TARE	: Transarteriyel Radyoembolizasyon
TAS-102	: Trifluridine/Tipiracil
TEM	: Transanal Endoskopik Mikrocerrahi
TME	: Total Mezorektal Eksizyon
TNM	: Tümör , Lenf Nodu, Metastaz
ÜK	: Ülseratif Kolit
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
XELOX	: Kapesitabin,Oxaliplatin

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Nadire Küçüköztaş'a,

Uzmanlık eğitime bulundukları katkılardan dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin Ertılav olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet Tekçe, Doç. Dr. Gülali Aktaş, Doç. Dr. Güray Can, Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman, Doç. Dr. Müjgan Gürler, Doç. Dr. Mehmet Ali Kösekli, Dr. Öğr. Üyesi Murat Taşçı'ya,

Asistanlık dönemi boyunca her zaman yanımda olan birlikte olmaktan mutluluk duyduğum tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen canım arkadaşım Dr. Semanur Yurum, Dr. Büşra Dedemen, Dr. Didar Nacakçı, Uzm. Dr. Mehtap Kaynak'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle kendilerinden çok şey öğrendiğim uzmanlarımıza,

Her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Gülizar Akın'a, canım babam Hacı Ahmet Akın'a, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen canım ablam Fatma Çakır'a, canım kardeşlerim Ayşe'ye ve Zeynep'e,

Her zaman yanımda olup bana destek olan, yol arkadaşım, canım eşim Kasım Çakır'a

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Havva ÇAKIR, 2023

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda en sık ikinci sırada yer alan kanser türüdür. 40 yaşından sonra kolorektal kanser riskinde artış olmaktadır. Kolorektal kanserden kaynaklanan ölümler poliplerin erken saptanmasıyla ve daha etkili tedavi yöntemleriyle giderek azalmıştır (1). Kolon kanserinde beş yıllık sağkalım %65'tir (2). Kolon kanseri, Tümör Lenf Nodu Metastaz (TNM) sınıflandırılması ve evreleme sistemine göre evrelendirilir (3). Metastatik kolon kanseri olan hastalarda başlanan kemoterapi (KT) hastanın performansına, ek hastalığına RAS, BRAF mutasyonuna, mikrosatellit instabilite (MSI) varlığına ve tümör yerleşimine bağlıdır. RAS ve BRAF mutasyonu hedefe yönelik tedavi ve immunoterapi tedavi seçeneği sunmaktadır (4).

Yapılan çalışmalarda metastatik kolon kanseri hastalarında tek organ tutulumu olduğunda neoadjuvan tedavi adjuvan tedaviye kıyasla sağkalımı artırmaktadır (5). Sağkalıma etki eden prognostik faktörler bulunmaktadır. Bunlar yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, histopatolojik tip, kanserin evresi, TNM evresi, tümör boyutu, cerrahi sınır, başvuru anında obstrüksiyon yada perforasyon varlığı, karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi, primer tümörün çıkarılıp çıkarılmadığı, postoperatif anastomoz kaçağı olması, birinci derece yakınında kolorektal kanser varlığı, sigara ve alkol kullanımı, senkron tümör ve yara enfeksiyonudur (6).

Birinci basamak tedavi gören metastatik kolorektal kanserli (mKRK) hastaların ihmal edilemeyen bir kısmı kötü klinik sonuçlara sahiptir. Bu nedenle, daha iyi bir prognostik sınıflandırma ve tedavi sonuçlarının öngörülmesi için yeni biyobelirteçlerin tanımlanması önemlidir. İnflamasyon ve bağışıklık, kolorektal kanserin başlamasında ve ilerlemesinde temel rol oynar. İmmün inflamatuvar biyobelirteçler kanser hastalarında araştırılmaktadır (7).

Kolorektal kanseri olan hastalarda; crp, albümin, tümör nekroz faktörleri, interlökinler ve son yıllarda kullanılan güncel belirteçlerden nötrofil/lenfosit oranıyla trombosit/lenfosit oranı prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır (8).

Kolorektal kanserde yeni bir biyobelirteç olan pan immun inflamasyon değeri yakın zamanda ortaya çıktı. Pan immun inflamasyon değeri (PIV): (nötrofil x trombosit x monosit / lenfosit) olarak hesaplanır (9). Düşük PIV'in, neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında daha iyi kemoterapi yanıtını ve sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir (10). Birinci basamak standart kemoterapi alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda başlangıçtaki PIV'in prognostik önemi bulunmaktadır. Ayrıca, başlangıçta hastalık kontrolü sağlanan hastalarda hastalığın ilerleyişini tahmin etmek için PIV'i izlemenin potansiyel faydası bulunmaktadır (11).

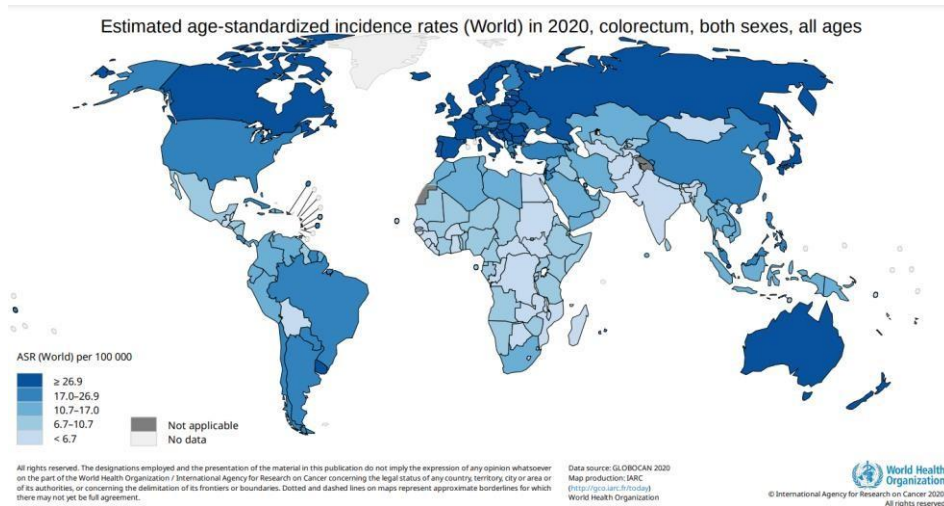
Bu bilgiler doğrultusunda biz çalışmamızda metastatik kolorektal kanserli hastalarda pan immun inflamasyon değerinin sağkalım üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

Kolorektal kanser yaygın ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada kadınlarda en sık ikinci, erkeklerde en sık üçüncü sırada yer alan kanser türüdür. Görülme sıklığı erkeklerde daha yüksektir. Dünya çapında yaş, ırk, cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Görülme oranlarındaki farklılıklar beslenme, genetik faktörler, çevresel farklılıklar ve kanser taramalarına bağlı olduğu düşünülmektedir (1). Etkili tarama ve daha iyi tedavi seçenekleriyle mortalite giderek azalmıştır. Ancak kolorektal kanserler dünyada kansere bağlı ölümlerin en yaygın dördüncü nedenidir (12). Türkiyede 2018’ de en sık ikinci ölüm nedeni kanserlerdir. Kansere bağlı ölümlerin %7,8’ i kolon kanserine bağlıdır (13).

DSÖ’nün Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 2020 dünya kanser istatistikleri verilerine göre dünyada yaklaşık 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümü gerçekleşmiştir. Dünyadaki kanser yükü son yıllarda artış göstermiştir. 2020 yılının verilerine göre dünyada teşhis edilen kanserlerin %10’ u ve kansere bağlı ölümlerin %9,4’ ü kolorektal kanserdir (14).



Şekil 2.1: 2020 yılı dünyada kolorektal kanser tahmini insidans oranları (14)

2.2 Kolorektal Kanserde Etyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.1 Yaş, cinsiyet ve ırk

Sporadik KKK hastaların çoğunluğu 50 yaşın üzerindedir. Rektum kanserli hastaların %75'i, kolon kanseri hastalarının %80'i tanı anında 60 yaşın üzerindedir (15). KKK vaka oranları ülkelere göre farklılık göstermektedir. Ancak genç yetişkinlerde, erkeklerde ve 65 yaş üzeri kadınlarda KKK oranında genel bir artış görülmektedir (16).

50 yaşın altındaki yetişkinler arasında KKK insidansı, 2000'den 2013'e %22 artış göstermiştir. KKK ölüm oranları 2000-2014 yılları arasında 50 yaş ve üzeri bireyler arasında %34 azalmıştır, 50 yaşın altındakilerde %13 artış göstermiştir. Bundan dolayı KKK'da taramanın 50 yaşında veya aile öyküsü olan kişilerde daha erken başlatılması önerilmektedir (17).

KKK insidansı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık %33 daha yüksektir. Siyah Amerikalılarda Beyaz Amerikalılara göre yaklaşık %20 daha yüksektir (18). KKK erkeklerde ve kadınlarda kanser morbiditesinin en yaygın nedenlerindendir. 65 yaş üstü kadınlarda, aynı yaştaki erkeklere kıyasla kolorektal kanserde daha yüksek ölüm oranı ve daha düşük 5 yıllık sağkalım oranı görülmektedir (19).

2.2.2 Aile Öyküsü

Ailede KKK öyküsü olması KKK için risk faktörüdür. Genetik ve çevresel riski kapsamaktadır. Ailesinde KKK öyküsü olan kişilerde erken tarama önerilmelidir (20). Birinci derece akraba öyküsü olan KKK hastalarda risk artışı normal popülasyonun iki katıdır (21).

2.2.3 Genetik Faktörler

Hereditör KKK sendromlarını büyük çoğunluğu otozomal dominant geçişlidir (21). Kalıtsal kanserler tüm kolorektal kanserlerin %5'ini oluşturur. Kalıtsal kanserler polipozisli ve polipsiz olarak gruplandırılabilir. Polipozis grubu kolonda birden fazla potansiyel olarak malign polip oluşumu ile karakterize Familial Adenomatöz Polipozu (FAP) içerir. Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC), DNA onarım mekanizmalarındaki mutasyonlarla ilişkilidir (22). Lynch sendromu olarak bilinen HNPCC'de MSH2, MLH1, MLH6, PMS1 ve PMS2 gibi DNA onarım proteinlerini kodlayan alellerden birindeki kalıtsal mutasyonlar neden olmaktadır (23). Lynch sendromu kalıtsal kolorektal kanserin en yaygın

şeklidir (22). Ailesel kolorektal kanser tüm vakaların yaklaşık %25'ini oluşturur. Kalıtsal mutasyonlardan kaynaklanır, ancak herhangi bir kalıtsal kanser grubuna dahil edilemedikleri için kalıtsal kanserler olarak değerlendirilmemektedir (24). KKK için diğer ailesel sendromlara Peutz-Jeghers sendromu, Cowden sendromu, Gorlin sendromu, BirtHogg-Dube sendromu, Nörofibramatozis tip 1 (NF), Multiple Endokrin Neoplazi 2B (MEN 2B), Li-Fraumeni sendromu örnek verilebilir (21).

2.2.4 Sigara ve Alkol Kullanımı

Sigara KKK'de artan insidans ve mortalite ile ilişkilidir. Sigara içmek tüm kolon polip türlerinde bir risk faktörüdür (25). Düzenli sigara içmek Lynch sendromlu hastalarda KKK riskini artırabilir (26). Çeşitli çalışmalarda alkol tüketimi ile artan KKK riski arasında bir ilişki gözlemlenmiştir (27). Risk artışı, alkolün folat emilimini engellemesi ve folat alımının azalmasıyla ilişkili olabilir (28). Aşırı alkol tüketimi; hastane yatışlarının uzamasına, iyileşme süresinin uzamasına, sağlık bakım maliyetlerinin ve kansere bağlı ölüm oranlarının artmasına neden olur (29).

2.2.5 Kırmızı ve İşlenmiş Et

Günlük tüketilen her 50 gram işlenmiş et için KKK riskinin yüzde 16 arttığı, her 100 gram kırmızı et için ise yaklaşık yüzde 12 arttığı tahmin edilmektedir. Mangalda pişirme, tavada kızartma kömürleştirme işlemi sonucu proteinlerden üretilen kanserojenlerden dolayı riske katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (1). Yağsız kırmızı et daha az riskle ilişkilendirilebilir (30). İşlenmiş et tüketimiyle KKK gelişme riski oldukça küçüktür ve günlük tüketimde ortaya çıkar. Kırmızı yada işlenmiş etin ölçülü tüketimi (haftada en fazla bir yada iki kez) sağlıklı beslenmenin parçasıdır (1).

2.2.6 Beslenme ve Egzersiz

Meyve ve sebzelerden zengin beslenmenin KKK'den korunma arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (31). Yapılan çalışmalarda diyet lifiyle KKK arasında ters ilişki bulunmuştur. Ancak diğer diyetel risk faktörleri eklendiğinde yüksek diyet lifi alımının KKK riskinin azalmasıyla ilişkili olmadığı görülmüştür (32). Yüksek miktarda dirençli nişasta alımının KKK'ya karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Bunun nedeninin ince bağırsakta sindirime direnç gösteren

karbonhidratların bakteriyel fermantasyonunun sonucu olarak kolon lümeninde antineoplastik özelliğe sahip bütiratın aracılık ettiği düşünülmektedir (33).

Uzatılmış folik asit takviyesi kolorektal polip riskini artırabilir (34). B6 vitamini alımı KRK ile ters ilişkilidir (35). D vitamini ve metabolitleri KRK inhibitörleri olarak görev yapmaktadır (36). İsveç'te yapılan bir çalışmada yüksek magnezyum alımının kadınlarda KRK oluşumunu azaltabileceği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (37). VİTAL çalışmasında elde edilen verilerle omega 3 takviyesi KRK riskinde azalma ile ilişkisiz bulunmuştur (38).

Düzenli fiziksel aktivite KRK'den korunmayla ilişkilidir (39).

2.2.7 İlaçlar

Çok sayıda araştırma hem aspirin hem de NSAID'lerin kolorektal karsinogenezi engellediğini göstermiştir. Aspirinin özellikle 10 yıldan uzun süre yüksek dozda kullanımında kolon adenomu ve KRK insidansını azaltmaktadır. NSAID'ler kolon adenomları ve kolorektal kanser görülme sıklığını azaltır (40,41). Hemşire Sağlık Çalışması verilerini içeren çalışmada bifosfonat kullanımının KRK riskinde orta derecede azalma sağladığı sonucuna varılmıştır (42).

2.2.8 İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Polip ve KRK öyküsü

Geçirilmiş kolorektal kanser veya kolon adenomatöz polip öyküsü olan kişilerde, sonradan kolon kanseri gelişimi açısından risk altındadır. Tek bir KRK rezeksiyonu yapılan hastalarda, operasyondan sonra ilk beş yıl içinde hastaların %1,5 ila %3'ünde metakron primer kanserler gelişir (1).

Ülseratif kolitli (ÜK) hastalarda kolorektal kanser riski artmaktadır. Bu risk hastalığın tanı anındaki yaygınlığı ve yaşına göre değişmektedir. Yapılan çalışmada ÜK tanısından 35 yıl sonra KRK'ya yakalanma riski tanı anında pankolitli hastalarda %30, 15 yaşın altında tanı alan hastalarda ise %40'dır (43).

Cerrahi gerektiren şiddetli Crohn koliti olan hastalarda; özellikle ileri yaşta, daha uzun hastalık süresinde ve yaygın kolon tutulumuyla tanı konulduğunda displazi ve adenokarsinom gelişimi açısından risk altındadır (44).

2.2.9 Akromegali

Kontrolsüz akromegali hastalarında kolon adenomları ve kolorektal riski artmıştır. Akromegali Konsensus Grubunun kılavuzları, tanı anında premalign kolonik poliplerin erken tespiti ve tedavisi için kolonoskopi taramasını önermektedir (45).

2.2.10 Diyabet ve Obezite

Diabetes Mellitus (DM) hastalarında kolorektal kanser riski artmıştır. Bunun nedeni hiperinsülinemi ve hiperglisemidir (46). Diyabet hastalarında hiperinsülinemi kolon mukozal hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolon tümör hücrelerini uyarır (47).

Obezite kolorektal kanser için risk faktörüdür. Yapılan meta-analiz çalışmasında, erken yetişkinlik ile orta yaş arasındaki kilo alımının, KRK riskinde ılımlı ancak anlamlı bir artışla ilişkili bulunmuştur (48).

2.2.11 Abdominal Radyasyon

Çocuklukta veya yetişkinlerde abdominopelvik radyasyon tedavisi gören kanserden kurtulan kişiler, çoğunluğu kolorektal kanser olmak üzere tüm gastrointestinal sistem (GİS) kanserlerine yakalanma riski artmıştır (49).

2.2.12 Renal Transplantasyon

Böbrek nakli alıcılarında KRK gelişme riski yüksektir. Yaştan bağımsız olarak immun baskılanmanın süresiyle ilişkilidir. Bu nedenle, uzun süredir bağışıklık sistemi baskılanmış olan böbrek nakli alıcılarında KRK izlemi yapılması tavsiye edilmektedir. Böbrek nakli alıcılarında Epstein-Barr Virüsü (EBV) pozitifliğinin varlığı, EBV'nin KRK patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (50).

2.2.13 Kolesistektomi

Yapılan çalışmalarda kolesistektomi geçirmiş hastalarda proksimal kolon kanserinde artış gösterilmiştir. Mekanizmasının kolesistektomi sonrası kolondaki safra asidi bileşimindeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (51).

2.2.14 Bakteriyel ve Viral Ajanlar

Çeşitli bakteriyel ve viral ajanların (örn. Streptococcus bovis , Helicobacter pylori , JC virüsü, insan papilloma virüsü , Fusobacterium nucleatum , bağırsağın patojenik E.coli suşları) kolorektal kanser için risk faktörleri olarak öne sürülmüştür (52–54).

2.3 Kolorektal Kanserde Tanı ve Klinik Özellikler

Erken evre kolon kanseri hastalarının büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve bu hastalara taramayla tanı konulur (55). KRK ile ilişkili tipik semptomlar arasında hematokezya, melena, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi (dea) ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik yer alır (56). KRK’da nonspesifik belirtiler halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı görülebilir.

Sağ kolon tutulumu genellikle sinsidir ve demir eksikliği en sık görülen semptomdur. Sol kolon ve rektum kanserinde alt gis kanaması ve obstrüksiyon semptomları ortaya çıkabilir. Kolorektal kanserin en sık görülen komplikasyonları akut gis kanaması, obstrüksiyon ve perforasyonudur. Buna bağlı olarak peritonit ve sepsis tablosu görülür. KRK nadiren paraneoplastik sendromlarla (akantozis nigrikans, Leser-Trelat sendromu, dermatomiyozit ve tromboflebit migrans) ilişkili olabilir (12).

Kolorektal kanserde bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğer ve periton metastazı görülebilir. Hastalar tutulum yerine göre belirti veya semptomlarla başvurabilirler. Sağ üst kadranda ağrısı, karın şişliği, erken doyma, supraklaviküler lenfadenopati ve periumblikal nodüllerin varlığı genellikle ilerlemiş, sıklıkla metastatik hastalığa işaret etmektedir (57).

KRK lokal ileri hastalıkta fizik muayene karında ele gelen kitleyi ortaya çıkarabilir. Dijital rektal muayene (DRM) rektum tümörlerinden şüphelenildiğinde yapılacak ilk muayenedir (12). KRK laboratuvar testlerinde dea görülebilir, dea olmaması hastalığı dışlamaz. CEA ve CA 19-9 tümör belirteçleri KRK hastalarında duyarlılıkları düşüktür. Bu belirteçler tarama ve teşhiste kullanılmamalıdır, takipte faydalıdır.

KRK tanısı genellikle kolonoskopi veya cerrahi bir örnekten alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi ile konulur (57). Teşhiste çekum tabanına kadar tam kolonoskopi yapılmalıdır. Kolonoskopi sırasında tüm şüpheli lezyonlara birden fazla tümör biyopsisi yapılmalıdır. Daha önce yapılmadıysa ameliyattan sonraki 3-6 ay içerisinde tam kolonoskopi yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) kolonografi (sanal kolonoskopi), kolonoskopinin kontrendike olduğu durumlarda tümörün yerini belirlemek, eş zamanlı lezyonları ve polipleri tespitinde faydalıdır (12).

2.3.1 Kolorektal Kanserde Klinik Evreleme Değerlendirilmesi

Operasyon öncesi klinik evreleme en iyi şekilde fizik muayeneyle (asit, hepatomegali, lenfadenopatiye ve rektal kanserlerin potansiyel fiksasyonu) gerçekleştirilir (57). Yeni tanı KRK hastalarında, ameliyat öncesi toraks ve tüm batin BT taramaları bölgesel tümör yayılımını, bölgesel lenfatik, uzak metastazları ve tümörle ilişkili komplikasyonları (örn. obstrüksiyon, perforasyon, fistül oluşumu) gösterebilir (58,59).

Karaciğerin kontrastlı Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'si, BT görüntülerinden daha fazla hepatik lezyonu tanımlayabilir ve özellikle yağlı karaciğer değişiklikleri olan hastalarda değerlidir (60). KRK'lı hastalarda diğer görüntüleme yöntemi Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)' dir (61). Rektum kanserinde evrelemeye katkısı olan görüntüleme yöntemlerinden birisi pelvik MRG' dir (57).

2.3.2 Kolorektal Kanserde Histolojik Özellikler

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %90'ı mukozanın epitelyal hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır. Diğer histolojik tipler (nöroendokrin, squamöz hücreli, adenosquamöz, iç hücreli, undiferansiye karsinomlar, lenfomalar) nadiren görülür. Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre; müsinöz, taşlı yüzük hücreli, medüller, mikropapiller, tırtıklı, kribriform komedo tipi, adenoskuamöz, iç hücreli ve undiferansiye gibi çeşitli histolojik varyantları vardır.

Müsinöz adenokarsinom daha kötü prognozlu seyreder, tümör dokusunun >%50'sinde mukus oluştuğunda teşhis edilir. Müsinöz bileşenin <%50 olması durumunda müsinöz farklılaşma gösteren adenokarsinom olarak adlandırılır (12).

2.3.3 Kolorektal Kanserde TNM Evrelemesi

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) kolon kanseri için tercih edilen TNM evreleme sistemine (8. baskı) göre raporlanmalıdır (62).

Tablo 2.1. Kolon ve rektum kanseri için TNM sınıflandırması (62)

T	Primer tümör
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre dair kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ, lamina propria invazyonu
T1	Tümör submukozayı invaze etmiş
T2	Tümör muskularis propriayı invaze etmiş
T3	Tümör muskularis propriadan perikolorektal dokulara invaze etmiş
T4	Tümör visseral peritonu invaze etmiş veya komşu organ ve yapıları invaze etmiş
T4a	Tümör visseral peritonu perforé etmiş
T4b	Tümör diğer organ ve yapıları invaze etmiş

N	Bölgesel lenf düğümleri
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf düğümü metastazı
N1a	1 bölgesel lenf düğümü metastazı
N1b	2-3 bölgesel lenf düğümü metastazı
N1c	Hiçbir bölgesel lenf düğümü metastazı yoktur, ancak aşağıdaki bölgelerde tümör birikintileri vardır: Subseroza Mezenter Peritonealize olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf düğümü metastazı
N2a	4-6 bölgesel lenf düğümü metastazı
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf düğümü metastazı

M	Uzak metastaz
M0	Görüntüleme vb. ile uzak metastaz yok; uzak bölgelerde veya organlarda tümör kanıtı yok
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa metastaz veya peritoneal metastaz
M1a	Bir bölgeye veya organa metastaz, peritoneal metastaz olmadan
M1b	Peritoneal metastaz olmadan iki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz
M1c	Peritoneal yüzeye metastaz tek başına veya diğer bölge veya organ metastazlarıyla birlikte

Not: Rektum kanserinde T3 tümörleri, MRG ile gözlemlenen muskularis propriadaki invazyon derinliğine göre alt sınıflarına ayrılmalıdır (T3a, <1 mm ; T3b, 1-5 mm; T3c, 6-15 mm; T3d, >15 mm) (12).

Tablo 2.2. Kolon ve rektum kanseri evrelemesi (62)

Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1	T1-2 N0 M0
Evre 2	T3-4 N0 M0
Evre 2a	T3 N0 M0
Evre 2b	T4a N0 M0
Evre 2c	T4b N0 M0
Evre 3	Herhangi bir T N1-2 M0
Evre 3a	T1-2 N1 M0; T1 N2a M0
Evre 3b	T1-2 N2b M0; T2-3 N2a M0; T3-4a N1 M0
Evre 3c	T3-4a N2b M0; T4a N2a M0; T4b herhangi bir N M0
Evre 4	Herhangi bir T herhangi bir N M1
Evre 4a	Herhangi bir T herhangi bir N M1a
Evre 4b	Herhangi bir T herhangi bir N M1b
Evre 4c	Herhangi bir T herhangi bir N M1c

2.4 Metastatik Olmayan Kolorektal Kanseri Tedavisi

2.4.1 Kolon Kanseri Tedavisi

Evre 0 (Tis N0 M0) hastalığın tedavi seçenekleri lokal eksizyon, polipektomi ve eğer lezyonlar lokal eksizyon yapılamayacak kadar büyükse segmenter rezeksiyon yapılır (12).

Evre 1 (T1-2 N0 M0), adjuvan kemoterapi olmaksızın tek başına anastomoz ile cerrahi rezeksiyon yapılır (12).

Evre 2 a, b, c (T3 N0 M0, T4 a,b N0 M0) ameliyattan sonra adjuvan tedavi önerilmemektedir, ancak yüksek risk özelliklerinden en az birini gösteren hastalarda adjuvan tedavi önerilmektedir. Yüksek risk özellikleri; <12 lenf nodu örnekleme yapılması, kötü diferansiye tümörler, vasküler veya lenfatik veya perinöral invazyon varlığı, obstrüksiyon veya perforasyon varlığı ve pT4 evresi'dir. Çok düşük nüks riski olan ve kemoterapi almaması gereken Evre II hastaların %10-15'lik bir alt grubunu tanımlamak için MSI ve Mismatch Repair (MMR) faydalı olabilir (12).

Evre 3 (herhangi bir T, N1-N2, M0) kolon kanseri için standart tedavi seçenekleri, cerrahi rezeksiyon ve anastomozun ardından oksaliplatin ve fluoropirimidin içeren ikili bir programla kemoterapi verilir. Oksaliplatin kontrendike olduğu durumlarda fluoropirimidinler seçilir (12).

2.4.2 Rektum Kanseri Tedavisi

Evre 1 (T1, T2 N0) Erken evre tümörler olarak genellikle yalnızca ameliyatla tedavi edilir. Transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) gibi lokal eksizyonel işlemler, hastalığı çok erken dönemde olan hastalar veya hastalığı daha ilerlemiş ancak ameliyat olma riski yüksek olan hastalar için ayrılmıştır. Lokal eksizyon sonrası olumsuz patolojik özelliklerin ortaya çıkması durumunda, adjuvan kemoradyoterapi (KRT)'nin lokal nüksü önlemedeki rolü kanıtlanmadığından, standart tedavi, mezorektal fasya ve lenf düğümlerinin çıkarılmasını içeren total mezorektal eksizyon (TME) olmaya devam etmektedir. Alternatif bir seçenek olarak lokal radyoterapi (RT) ve KRT kullanılabilir. TME, erken rektal kanser olan ancak cT1-T2 gibi lokal eksizyona uygun olmayan ve histopatolojik değerlendirmenin olumsuz olduğu tümörleri olan hastalarda da yapılmaktadır (12).

Evre 2 (T3-T4 N0) Mezorektal fasya tutulumu olmayan cT3 a-b, sadece iyi nitelikte bir TME'ye ulaşılabiliriyorsa tek başına TME ile tedavi edilebilir. Mezorektal yağ infiltrasyonu <5 mm olan T3 tümörleri, 6-8 hafta içinde KRT ve ardından radikal TME ile tedavi edilmelidir. Radyasyon tedavisi, 25-28 fraksiyonda 40-50 Gy'lik geleneksel doz ve eş zamanlı infüzyonel 5-FU veya oral kapesitabinin tedavisinden oluşur. Mezorektal yağ infiltrasyonu <5 mm olan T3 tümörler veya T4 tümörler preoperatif KRT ile tedavi edilir, ardından radikal TME ve adjuvan tedavi ile 4 ay boyunca infüzyonel 5-Fluorourasil (FU) veya kapesitabin uygulanır (12).

Evre 3 (herhangi bir T N+) Ameliyat öncesi KRT'yi, sonrasında radikal TME'yi ve oksaliplatin ile infüzyonel 5-FU veya oral kapesitabin (FOLFOX veya XELOX) verilir. Çevresel rezeksiyon marjı ve mezorektal fasya tutulumu olan hastalarda, neoadjuvan tedavi gereklidir (12). Ameliyat öncesi radyoterapi veya kemoradyoterapi alan lokal ileri rektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin rolü klinik çalışmalarda incelenmiştir ancak sonuçlar tutarlı değildir (63). Total neoadjuvan tedavi, lokal ileri rektum kanseri olan hastaların neredeyse yarısında onkolojik sonuçlar üzerinde olumsuz etki yapmadan belirgin organ korumasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

2.5 Metastatik Kolorektal Kanser Tanısı ve Kliniği

Metastaz, KRK hastalarında başlıca ölüm sebebidir (65). Beş yolla yayılım görülmektedir. Doğrudan yayılım, lenfatik yayılım, karaciğere portal venöz yayılım, periton yayılımı ve uzak organlara hematogen yayılım (akciğer, kemik, beyin vb.). En sık metastaz karaciğerde, ikinci en sık akciğerde görülmektedir (66).

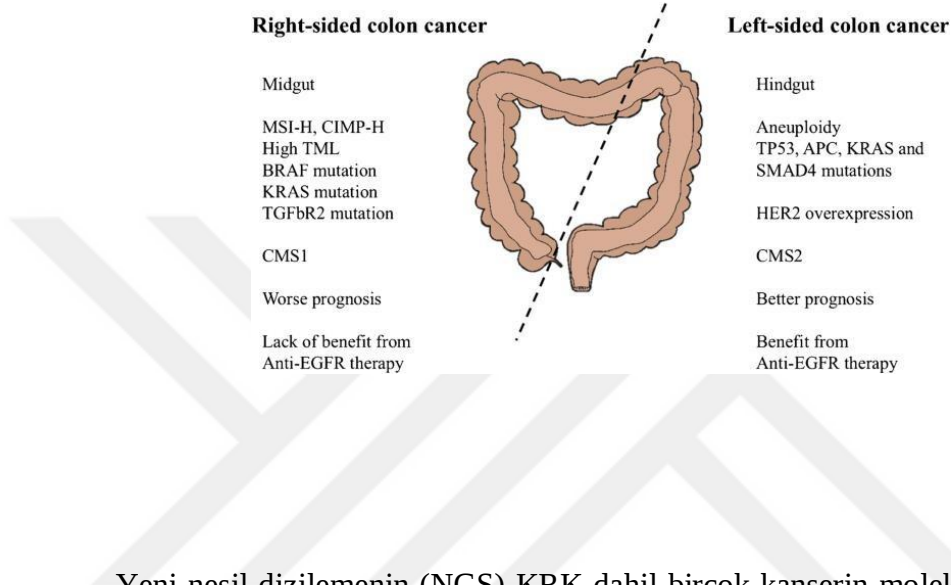
Metastatik KRK hastalarının çoğunluğu opere edilemez, ancak izole akciğer ve/veya karaciğer metastatik hastalığı, lokal nüksü veya sınırlı karın içi hastalığı olan hastaların bir kısmı opere edilebilir. mKRK'lı diğer hastalar için tedavi palyatiftir ve genellikle sistemik kemoterapiden oluşmaktadır (67).

Evre 4 bazı hastalar (karaciğer ve akciğerde sınırlı metastaz varlığı) cerrahi olarak tedavi edilebilir. Başlangıçta rezeke edilemeyen karaciğer metastazı olan seçilmiş hastalarda nadiren kemoterapiye yanıt yeterliyse rezeksiyon için uygun hale gelebilir (68).

2.5.1 mKRK Hastalarında Moleküler Biyoloji

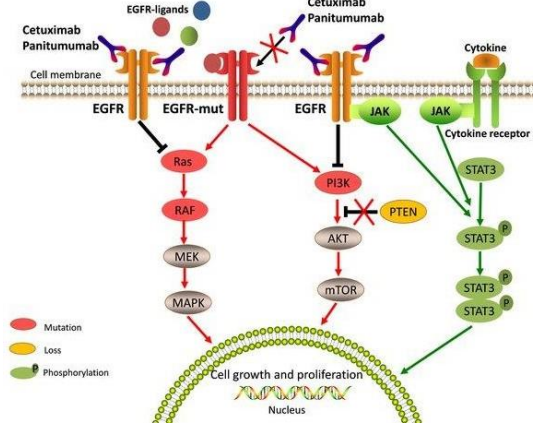
KRK tümörün konumuna göre farklı sonuçlar gösterir (12). Son dönemdeki çalışmalar proksimal (sağ), distal (sol) kolon kanserlerinin hem genetik hemde immunolojik açıdan farklı olduğu gösterilmiştir (69).

şekil 2.2 Sağ ve sol kolon kanseri (70)



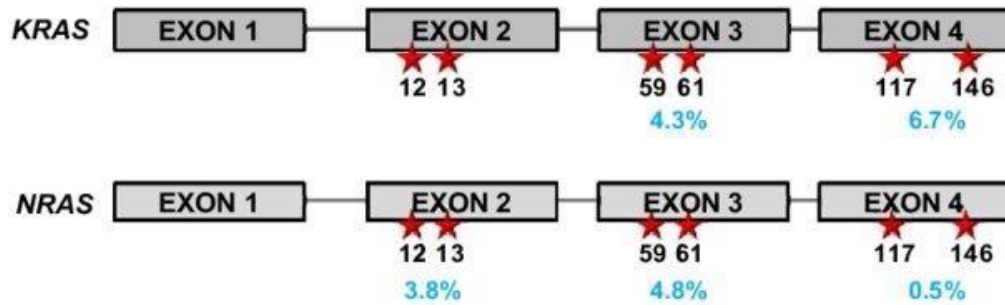
Yeni nesil dizilemenin (NGS) KRK dahil birçok kanserin moleküler profili ortaya çıkarılmıştır. Bu moleküler biyobelirteçleri kolorektal kanserli hastaların yönetiminde kullanmamıza olanak tanımaktadır (71).

RAS proteinleri GTPaz protein ailesi üyeleridir. RAS proteinleri Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR), MET (tirozin kinaz reseptörü) gibi çoğu büyüme faktörü reseptörünün sinyal iletiminde anahtar görevi bulunmaktadır. KRAS en sık mutasyona uğrayandır, bunu NRAS izlemektedir (72). KRAS geni , GDP bağlayıcı proteini kodlar. Metastatik KRK hastalarının %40'ında KRAS mutasyonu bulunmaktadır. KRAS mutant metastatik KRK hastalarda KRAS wild tip hastalara göre daha kötü prognozludur (73). KRAS/NRAS mutasyonu metastatik KRK hastalarında anti-EGFR antik rlarından fayda sağlamadığını gösteren biyobelirteçlerdir (74).



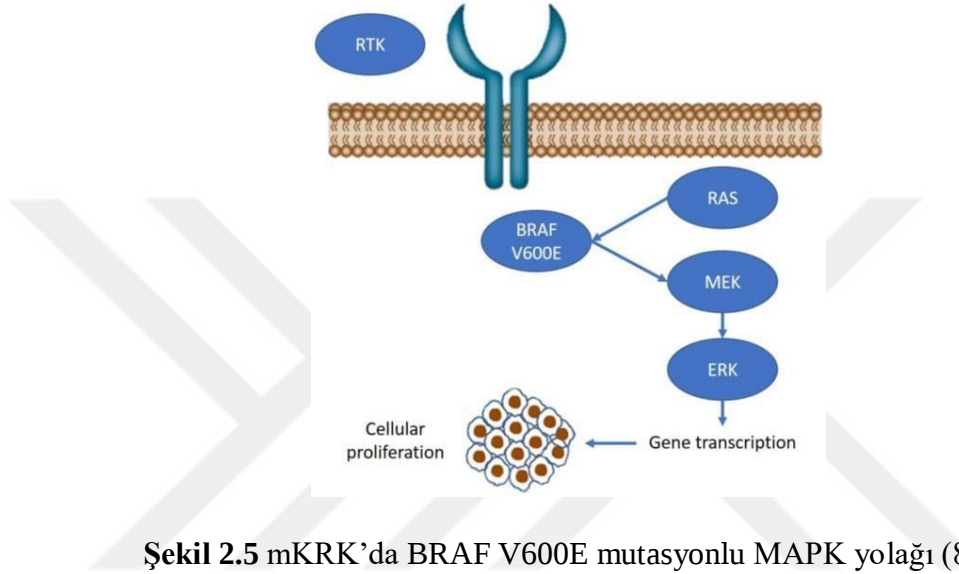
Şekil 2.3 EGFR sinyal yollarının mutasyonları, anti-EGFR tedavisine karşı direnci tetikler (75)

İlk tanı sırasında KRAS ekzonları 2, 3 ve 4 (kodonlar 12, 13, 59, 61, 117 ve 146) ve NRAS ekzonları 2, 3 ve 4 mutasyonlarının tespitini içerecek şekilde gerçekleştirilmelidir (12). KRAS mutasyonu kolorektal kanserde ekzon 3 mutasyonları en kötü prognozu gösterirken, ekson 4 mutasyonları en iyi prognozu göstermektedir. KRAS ekson 2 mutasyonları arasında kodon 13 mutasyonu kodon 12 mutasyonlarından daha kötü prognoza sahiptir. KRAS ekson 2 mutasyonu en yaygın görülenidir ve tüm KRAS mutasyonlarının %81-96'sını oluşturmaktadır (76).



Şekil 2.4 Metastatik kolorektal kanserli hastalarda KRAS ve NRAS mutasyon noktaları (77)

BRAF, KRAS tarafından aktive edilebilen serin-treonin kinazdır. BRAF molekülü MAPK (bu yolak hücre çoğalması, farklılaşması gibi birçok durumu düzenler) yolağını aktive eden protoonkogendir (78). BRAF genindeki mutasyonlar (özellikle V600E) metastatik kolorektal kanserli hastaların %10'unda görülmektedir. V600E mKRK'lı hastalarda kötü prognoz göstergesidir ve tedaviye yanıtı düşüktür. MAPK yolunu bloke eden ajanlar BRAF V600E mutasyonlu metastatik kolorektal kanserli hastalarda umut vericidir (79).



Şekil 2.5 mKRK'da BRAF V600E mutasyonlu MAPK yolağı (80)

MMR genleri (MLH-1, PMS-2, MSH-2 ve MSH-6), DNA onarım yollarında çalışır. MMR genlerinde foksion kaybı MSI olarak adlandırılır. MSI kolorektal kanserli hastaların %15'inden sorumludur. MSI metastatik kolorektal kanserli hastalarda immunoterapi kullamında biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (81).

Human epidermal reseptör 2 (HER-2) metastatik kolorektal kanserli hastalarda overekspresyonunu araştırmak için çalışmalar devam etmektedir (12). HER2 hücre içi tirozin kinaz olarak işlev gören transmembran glikoprotein reseptörünü kodlar. Hücre büyümesini, farklılaşmasını ve anjiyogenez kontrol eden sinyal iletim yollarının aktivasyonunda rol alır. Kolorektal kanserli hastaların %3 ile %5'inde HER2 overekspresyonu görülür (4).

EGFR yollarıyla olan ilişkileri nedeniyle PTEN veya PIK3CA'nın olası prognostik rolü bulunmaktadır. ALK, ROS1, RET, NTRK gibi diğer genler de öngörücü faktörler olarak araştırılmaktadır (12).

2.5.2 mKRK Hastalarında Cerrahi Tedavi

Seçilmiş hastalarda karaciğer metastazları rezeke edilebilir. Kalan karaciğerin en az %30 olması durumunda karaciğer metastazektomisi yapılır. Karaciğer metastazı opere edildikten sonra hastaların yarısı 3 yıl içinde yaygın hastalık oluşmaktadır. Rezeke edilebilen KRK hastalığı olanlarda operasyon öncesi ve sonrasında 3 ay KT [folfox, kapesitabin-oksaliplatin (capox)] verilmelidir. Anti-EGFR ajanlar ve bevacizumab önerilmemektedir (82).

2.5.3 Rezeke Edilemeyen Karaciğer-Akciğer Metastazlarında Dönüşüm Tedavisi

Başlangıçta rezeke edilemeyen sınırlı karaciğer-akciğer metastazı olan hastalarda operasyon yapılabilir hale gelmek için öncesinde sistemik tedavi alabilirler. Bu dönüşüm tedavisi olarak adlandırılmaktadır (12). Rezeke edilemeyen karaciğer metastazı olan bazı hastalarda sistemik kemoterapi rezeksiyon potansiyeli kazandırabilir. Ancak bunun olma olasılığı oldukça düşüktür.

Dönüşüm tedavisi için optimal KT rejimi yoktur. Başlangıçta rezeke edilemeyen karaciğer metastazı olan hastalarda genellikle oksaliplatin bazlı kombinasyon tercih ediliyor, ancak önceki 12 ay içinde adjuvan oksaliplatin içeren bir rejim alan hastalarda fluorourasil-lökoverin-irinotekan (FOLFİRİ) kullanılmaktadır. Fluorourasil-lökoverin-oksaliplatin-irinotekan (FOLFOXİRİ) hem oksaliplatin hem irinotekan içeren kemoterapi rejiminde daha yüksek rezektabilite oranı vardır. Ancak FOLFOXİRİ bunu tolare edebilen genç ve ek hastalığı olmayan bireylerde tercih edilmelidir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzuna göre rezekte edilebilirliği takip için 2 ayda bir değerlendirme önerilir (83).

NCCN klavuzuna göre;

* Bevacizumablı ya da bevacizumab olmadan FOLFOX, XELOX, FOLFİRİ veya bevacizumablı ya da bevacizumab olmadan infüzyonel FU-Lökoverin (LV) ya da kapesitabin.

* RAS/BRAF wild tip, yalnızca sol taraflı tümörler; FOLFOX ya da FOLFİRİ, panitumumab ya da setuksimab ile birlikte (ya da bunlar olmadan)

*Bevacizumablı ya da bevacizumab olmadan FOLFOXİ

* Yalnızca RAS/BRAF wild tip son 12 ay içinde adjuvan FOLFOX almış metakron metastazlı hastalarda FOLFİRİ ya da irinotekan; Bevacizumab veya setuksimab ya da panitumumabtan birisi kullanılabilir (83).

2.5.4 mKRK Hastalarında Lokal ve Ablatif Tedaviler

Rezeksiyona uygun olmadığı düşünülen hastalarda karaciğere yönelik lokal ablasyon tedavisi veya stereotaktik ablatif radyoterapi (SBRT) düşünülebilir. SBRT tümör dokusunu hedefleyerek radyasyon uygulayan bir tekniktir. SBRT, radyofrekans ablasyon (RFA) yerine hasta veya uzman tercihine göre yapılabilir. Büyük damara yakın lezyon varlığında tercih edilebilir. RFA tek tedavi seansı yapılırken SBRT birkaç seans gerekebilmektedir. RFA en iyi sonuçlar üç ya da daha az lezyonu varsa, majör vasküler yapılara yakın değilse, çapı 3 cm'den küçükse elde edilir (84). Rezeke edilemeyen akciğer metastazı olan hastalarda da RFA, SBRT ile tedavi edilebilir (66).

Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) karaciğer metastatik kolorektal kanserli hastalarda lokal metastazları kontrol altına almak ve sağkalımı iyileştirmek için yapılan minimal invaziv işlemdir. Yapılan çalışmada kemorefrakter karaciğer metastatik KRK'lı hastalarda TAKE tedavisi sonrasında %40-60 oranında hastalığın stabil kaldığı ve bir yıllık sağkalımın %62 olduğu görülmüştür (85).

Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) önceki kemoterapilerden yanıt alınamazsa kullanılan bir diğer tedavi seçeneğidir. Hepatik arter yoluyla radyoaktif izotoplar tümöral yapıya iletilir. Göreceli kontrendikasyonlar arasında, sınırlı karaciğer rezervi, yüksek billüribin düzeyleri, karaciğere önceden radyoterapi almak yer alır (84).

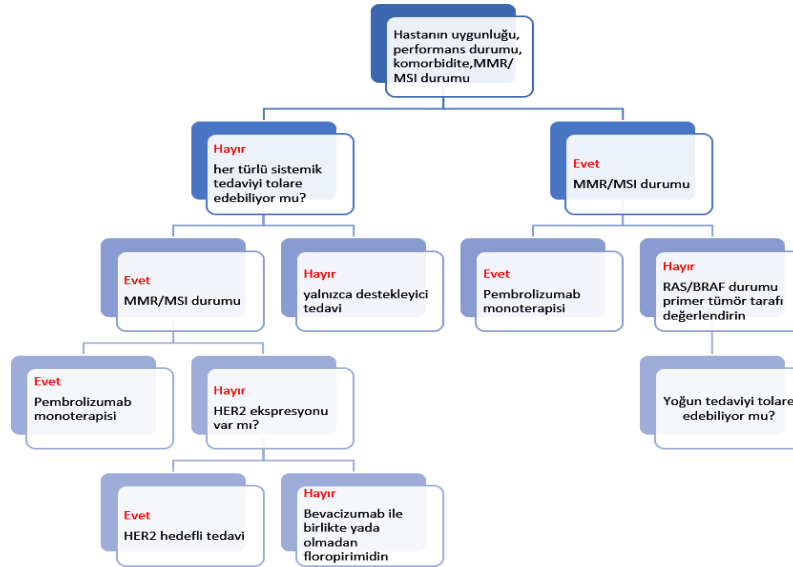
İzole ve rezeke edilebilir peritoneal karsinomatozisli hastalarda sitoredüktif cerrahi sonrasında hipertermik karın içi kemoterapi (HİPEK) tedavisi uygulanır. Ancak bu tedavi yaklaşımı standart bir tedavi değildir. Seçilmiş hasta grubunda uygulanır (86).

2.5.5 mKRK Hastalarında Birinci Basamak Tedavi

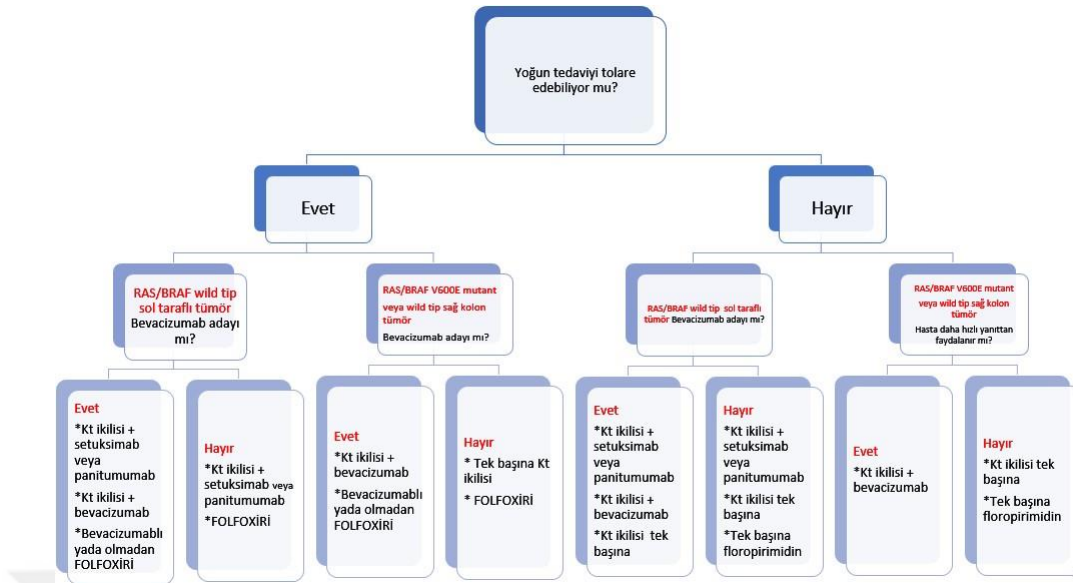
Hastanın tedaviye uygunluğuna, komorbiditesine, RAS ve BRAF mutasyon varlığına, MMR/MSI varlığına, primer tümörün konumuna göre tedaviye karar veriliyor. Çoğu hastada tedavi küratif değil, palyatiftir (68).

2.5.5.1 mKRK Hastalarında Birinci Basamak Kemoterapiler

- Floropirimidinler; intravenöz olarak verilen FU ve oral ajanlar **kapesitabin**
- Monoterapi olarak aktif olduğu gibi diğer aktif ajanlarla kombinasyon halinde de verilebilen **irinotekan**
- Yalnızca ikinci bir sitotoksik ajanla (en yaygın floropirimidin) eşleştğinde aktifleşen **oksaliplatin**
- EGFR'ye karşı monoklonal antikor (mab) **Setuksimab** ve **panitumumab**
- Vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) hedef alan mab **bevacizumab**
- Programmed cell death protein 1 (PD-1) reseptörünü hedef alan immunoterapi olan mab **pembrolizumab**
- HER2'yi hedefleyen ajanlar HER2 aşırı eksprese eden tümörleri olan seçilmiş hastalarda yararlı olabilir, nadiren kullanılır (68).



Şekil 2.6 mKRK hastalarında birinci basamak tedavi algoritması (68)



Şekil 2.7 mKRK hastalarında birinci basamak tedavi algoritması devamı (68)

Kemoterapi ikilisi: Setüksimab veya panitumumab ile kullanıma uygun kemoterapi ikilileri arasında FOLFOX veya FOLFİRİ bulunur. CAPOX/XELOX tek başına veya bevacizumab ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Son 12 ay içinde adjuvan oksaliplatin bazı kemoterapi alan veya oksaliplatin ile ilişkili herhangi bir nöropati bulunan hastalarda FOLFİRİ tercih edilir (68).

Tümöral RAS ve BRAF V600E mutasyonu olan hastalarda setuksimab ve panitumumab kullanımı önerilmez, bevacizumab kullanımı önerilir (87,88).

Bevacizumab; 28 gün içerisinde operasyon olması, aktif kanama, tedavi edilemeyen hemorajik beyin metastazları, son 6-12 ay içerisinde arteriyel tromboembolik olay durumlarında kontrendikedir (68,89).

FOLFOXİRİ yan etki profili fazladır. Tolerasyonu ve performans durumu iyi, agresif tümörü olan (sağ kolon, BRAF V600E mutant vb.) hastalarda verilebilir (68).

Sol taraflı primer tümörü olan RAS/BRAF wild tip hastalarda birinci basamak tedavide EGFR inhibitörleri kullanımı, sağ taraflı primer tümörü olan RAS/BRAF wild tip hastalarda birinci basamak tedavide bevacizumab kullanımı önerilir (68).

Mikrosatellit instabilite high- Mismatch repair deficiency (MSI-H/dMMR) olan opere edilemeyen metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamak tedavide pembrolizumab monoterapisi önerilmektedir (90).

MSI-H/dMMR mKRK hastalarında birinci basamak tedavide nivolumab (PD-1 inh.) ve düşük doz ipilumumab [sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 inhibitörü (CTLA-4 inh.)] kullanımı klinik olarak fayda sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (91).

2.5.6 mKRK Hastalarda İkinci Basamak Tedavi

Birinci basamak tedaviye rağmen hastalık ilerlemesi durumunda tedavi omurgası değiştirilir (12). Başlangıçta FOLFOX yada CAPOX tedavisi alan hastalarda hastalık progrese olması durumunda FOLFİRİ yada irinotekan içeren tedaviye geçiyoruz. Başlangıçta FOLFİRİ ile tedavi edilen hastalarda progresyon olması durumunda oksaliplatin içeren rejime geçiliyor (4).

2.5.6.1 mKRK Hastalarında Sonraki Basamak Kemoterapiler

- Floropirimidinler; intravenöz olarak verilen **FU** ve oral ajanlar **kapesitabin**
- Monoterapi olarak aktif olduğu gibi diğer aktif ajanlarla kombinasyon halinde de verilebilen **irinotekan**
- Yalnızca ikinci bir sitotoksik ajanla (en yaygın floropirimidin) eşleştğinde aktifleşen **oksaliplatin**
- EGFR karşı monoklonal antikor (mab) **Setuksimab** ve **panitumumab** (BRAF/RAS wild tip hastalarda)
- VEGF hedef alan mab **bevacizumab**, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2) inhibe eden IgG1 sınıfının recombinant mab **ramucirumab**
- **Aflibersept , panitumumab, nivolumab, ipilumumab**
- Anjiojenik tirozin kinaz (VEGF reseptörü 1,2,3), hücre membranı ve hücre içi kinaz kinaz inhibitörü olan oral ajan **regorafenib**
- VEGFR 1-2-3 tirozin kinazların inhibitörü **fruquintinib**
- **Trifluridin-tipirasil (TAS-102)**
- RAS wild tip, BRAF V600E mutant mKRK hastalarında setuksimab ile kombinasyon halinde BRAF inhibitörü **encorafenib**

- **Larotrectinib ve entrectinib**, tropomiyozin reseptör kinaz (TRK) füzyon pozitif kanserlerin tedavisinde onaylanmış TRK inhibitörleri
- HER-2 aşırı eksprese eden tümörler **trastuzumab** **artı** **pertuzumab** veya **lapatinib** HER-2 hedefleyen ajanlar (4)

Daha önce tedavi görmüş MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanser immun checkpoint inhibitörleri nivolumab (PD-1 inh.), ile düşük doz ipilimumab (CTLA-4 inh.) klinik faydası yapılan çalışmada desteklemektedir (92).

MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanserli hastalarda PD-1 reseptörünü hedef alan immun kontrol noktası inhibitörleri nivolumab veya pembrolizumab monoterapi olarak kullanılabilir (4).

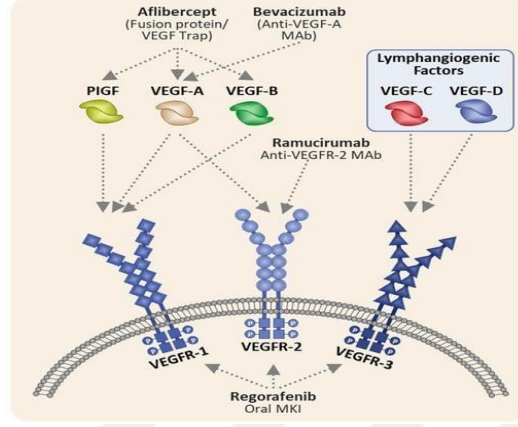
RAS wild tip BRAF V600E mutant metastatik kolorektal kanserli hastalarda ilk kemoterapiden sonra progresyon görüldüğünde çoğu hasta için setüksimab ve irinotekan yerine setüksimab ve encorafenib kullanımı önerilmektedir (93).

RAS wild tip, HER2 overekspresyonu olan geleneksel kemoterapiden sonra ilerleyen mKRK hastalarında HER2 hedefleyen ajanlar önerilir. Trastuzumab; lapatinib veya pertuzumab veya tucatinib önerilir. RAS mutant, HER2 overekspresyonu olan hastalarda HER2 hedefleyen ajanlar için sınırlı veri bulunmaktadır. Yoğun tedaviye uygun olmayan FU dirençli hastalarda ikinci basamak tedavide kapasitabin monoterapisi veya kapasitabin ile bevacizumab veya irinotekan monoterapisi tedavisi kullanılır (4).

Birinci basamak tedavide Bevacizumab içeren rejimle hastalık progresyon göstermesi durumunda FOLFİRİ veya FOLFOX ile kombinasyon halinde kullanılması önerilir (94).

Aflibercept human ıgG1 Fc kısmına bağlanan VEGF reseptörleri 1-2 bağlanma bölgesini engelleyen füzyon proteinidir. VEGF-A, VEGF-B ve plesantal büyüme faktörü (PIGF) bağlanabilen tuzak reseptör göreviyle bu ligandların bağlanmasını ve VEGF-1/VEGF-2 reseptörlerin aktivasyonunu inhibe eder (95). Aflibercept, metastatik kolorektal kanserde oksaliplatin içeren kemoterapiye dirençli ve progresyon gösteren hastalarda FOLFİRİ ile kombinasyon halinde kullanımı sağkalımı artırmıştır (96).

Ramicurumab VEGFR-2 inhibe eden IgG1 sınıfının recombinant monoklonal antikordur. Ramicurumab, mKRK hastalarında birinci basamak bevacizumab, oksaliplatin ve floropirimidin içeren rejimde progresyon göstermesi durumunda FOLFİRİ ile kombinasyon halinde kullanılabilir (4).



Şekil 2.8 Kolorektal kanserde anti-VEGF ajanların etki mekanizması (95)

RAS/BRAF wild tip mKRK hastalarında irinotekana dirençli tümörü olanlarda anti-EGFR ajan (setüksimab veya panitumumab) monoterapi olarak veya irinotekanla kombine olarak kullanılabilir. RAS/BRAF wild tip mKRK hastalarda birinci basamak FOLFOX ile bevacizumab alırken progresyon göstermesi durumunda irinotekan içeren tedaviye setüksimab veya panitumumab eklenmesi seçenekler arasındadır (4).

anti-EGFR ajanlar birinci basamak tedavide sağ taraflı tümörler için önerilmemektedir. RAS/BRAF wild tip sağ taraflı tümörlerde ikinci basamak tedavide başlangıçta bevacizumab içeren rejimle progresyon göstermesi durumunda EGFR inhibitörleri kullanılabilir veya bevacizumab tedavisi devam edebilir (4).

Daha önceden FOLFOX ile EGFR inhibitörü almış RAS/BRAF wild tip mKRK hastalarda progresyon olması durumunda ikinci basamak FOLFİRİ veya irinotekan ile bevacizumab kullanımı önerilmektedir. Daha önceden FOLFİRİ ile EGFR inhibitörü almış RAS/BRAF wild tip mKRK hastalarda progresyon olması durumunda ikinci basamak FOLFOX veya CAPOX ile bevacizumab kullanımı önerilmektedir (4).

2.5.7 mKRK Hastalarda Üçüncü Basamak Tedavi

Bevacizumab ile birlikte veya olmadan trifluridin-tipirasil, regorafenib ve fruquintinib daha önce floropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan bazlı kemoterapi, bir anti-VEGF ajanı ve bir EGFR inhibitörü (RAS/BRAF wild tip) ile tedavi edilmiş mKRK'li hastalar için tedavi seçeneğidir (4)

TAS-102 timidin bazlı nükleosid analogu triluridin ve timidin fosforilaz inhibitörü olan tipirasil hidroklorürden oluşan kombinasyon tedavisidir (97). Dirençli KRK hastalarında TAS-102'nin yapılan çalışmada sağkalımda anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür (97).

Regorafenib tümör anjiogenezinin düzenlenmesinde rol alan kinazlar ve çeşitli protein kinazların aktivitesini bloke eden oral multikinaz inhibitörüdür. Regorafenib tüm standart tedavilerden sonra progresyon göstermiş metastatik kolorektal kanserde sağkalım artırmaktadır (98).

Fruquintinib VEGF1-2-3'ün oldukça seçici ve güçlü bir oral inhibitörüdür. Fruquintinib dirençli metastatik kolorektal kanserli hastalarda sağkalımı artırmaktadır, yeni oral tedavi seçeneğidir (99).

2.6 Pan İmmun İnflamasyon Değeri

Metastatik kolorektal kanserli hastaların ihmal edilemez bir kısmı kötü prognozlidir. Bundan dolayı daha iyi bir prognostik sınıflama ve tedavi sonuçlarının öngörülmesi için yeni biyobelirteçlerin tanımlanması gerekmektedir. Araştırılan biyobelirteçlerin çoğu tümörle ilişkilidir, konakçıyla alakalı faktörlere daha az odaklanılmıştır (7).

Kolon kanseri olan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı, türetilmiş nötrofil/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı, trombosit/lenfosit oranı gibi inflamatuvar belirteçlerin prognostik değeri bulunmaktadır. Yakın zamanda periferik kan hücrelerinin çoğunu entegre eden yeni kan bazlı biyobelirteç olan Pan İmmun İnflamasyon Değeri (PIV) tanımlanmıştır. PIV, (nötrofil sayısı x trombosit sayısı x monosit sayısı)/lenfosit sayısı olarak hesaplanmaktadır (11,100,101).

Enflamasyon tümör gelişiminin her yönünü etkiler ve kanser tedavilerinin etkinliğini de etkileyebilir. Anti-inflamatuar ilaçlar KRK riskini azaltabilir. Anti-inflamatuar ilaçlar onkogenik mutasyonlar taşımayan ve hızlıca değişmeyen miyeloid ve lenfoid hücreleri hedef almaktadır. Bu kanser hücrelerine gelişen hızlı direnç gelişimini önleyebilmektedir. Anti-inflamatuar ilaçlar KRK'li hastalarda kemoradyoterapi ve geleneksel tedavilerle birleştirilip hastalar tedavi edilebilir (102).

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda MSI, RAS, BRAF gibi biyobelirteçler kullanılmaktadır. Son yıllarda çeşitli inflamatuvar biyobelirteçler bulunmuştur. Yapılan çalışmada PIV değeri bağımsız bir prognostik biyobelirteç olarak önerilmektedir. Birinci basamak tedavi alan kişilerde hastalığın ilerleyişini tahmin etmek için izlemde faydası bulunmaktadır (11).

Zeng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PIV değerinin küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) anti-PD-1 inhibitöründen fayda görmesi muhtemel olmayan hastaları belirlemede yararlı olabileceği düşünülmektedir (103).

Ligorio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilerlemiş HER-2 pozitif meme kanserinde birinci basamak taksan, trastuzumab ve pertuzumab tedavisi alan hastalarda genel sağkalımı göstermede yeni bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine 01.01.2012 ve 31.12.2022 tarihleri arasında başvuran 128 metastatik kolorektal kanser tanılı hasta dahil edildi. Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'nun 11.04.2023 tarihli ve 2023/99 karar nolu onayı ve Bolu İl Sağlık Müdürlüğü, 19.07.2023 tarihli E-38244951-604.01.01-220177237 sayılı Bilimsel Araştırma Komisyon Kararı ve Araştırma İzni Valilik Oluru ile gerçekleştirildi. Çalışmamıza metastatik kolorektal kanseri olan hastalar retrospektif olarak dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soygeçmiş, tanı tarihi, ölüm tarihi, tümörün yerleşim yeri, patoloji verileri, RAS mutasyonu, metastatik lenf nodu, görüntülemeleri (PET-BT, BT), operasyon öyküsü, alınan tedaviler ve biyokimyasal laboratuvar verileri kaydedildi. Biyokimyasal Laboratuvar verileri; beyaz kan hücresi (wbc), nötrofil (neu), trombosit (plt), monosit (mono), lenfosit (lym), hemogloblin (hgb), crp, albümin, CEA, CA19.9'du.

PIV (Pan immun inflamasyon değeri), $(neu \times plt \times mono) / lym$ olarak hesaplandı.

3.2 Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine 01.01.2012 ve 31.12.2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanser tanılı hasta dahil edildi.

Çalışmaya; akut enfeksiyon durumu olan, hematolojik ve onkolojik başka malignite öyküsü olan, otoimmün hastalığı olan, 18 yaş altındaki bireyler dahil edilmedi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar

kontrol edilecek, parametrik dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi Anova ya da bağımsız grup t testi, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Kruscal Wallis testi ya da Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım eğrisi için Kaplan-Meier yöntemi ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarını hesaplamak için Long-rank testi uygulandı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $63,7 \pm 11,3$ yıldır. Hastaların % 65,6'sı erkektir. Hastaların % 75,8'i ek hastalığa sahiptir; % 32'si aile öyküsüne sahiptir; % 53,1'i sigara kullanmaktadır.

Hastaların % 81,3' ü exitus; %32'si tam yanıt sağlandıktan sonra nüks olmuştur.

Tablo 4.1 Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	n	%
Erkek	84	%65,6
Kadın	44	%34,4

Tablo 4.2 Çalışmaya katılan hastaların yaş dağılımı

	n	Mean $\pm$ SD	Median	Min-Max
Yaş	128	$63,7 \pm 11,3$	64	34-87

Tablo 4.3 Çalışmaya katılan hastaların tanımlayıcı özellikleri

		n	%
Ek Hastalık	Yok	31	24,2
	Var	97	75,8
Aile Öyküsü	Yok	87	68
	Var	41	32
Sigara	Yok	60	46,9
	Var	68	53,1
Exitus	Hayatta	24	18,8
	Exitus	104	81,3
Kür Sonrası Nüks	Yok	87	68
	Var	41	32

Tablo 4.4 Çalışmaya Katılan hastaların kolon tutulum yerleri

Kolon Tutulum Yeri	n	%
Çekum	12	9,4
Çıkan Kolon	5	3,9
İlioçekal	2	1,6
İnen Kolon	8	6,3
Rektosigmoid	17	13,3
Rektum	34	26,6
Sağ Kolon	14	10,9
Sigmoid Kolon	23	18,0
Sol Kolon	6	4,7
Transvers Kolon	7	5,5

Metastatik kolorektal kanser tanılı 128 hastanın rektum, rektosigmoid, sigmoid, inen kolon tutulumu olan toplam 88 kişi bulunmaktadır. Hastaların sol taraflı kolon tutulumu %68,8'ini oluşturmaktadır.

Tablo 4.5 Çalışmaya katılan hastaların T ve N evreleri

		n	%
T Evre	T1	1	0,8
	T2	6	4,7
	T3	59	46,1
	T4	42	32,8
	TX	20	15,6
N Evre	N0	20	15,6
	N1	44	34,4
	N2	41	32,0
	N3	1	0,8
	NX	22	17,2

Hastaların %46,1'i T3 evresinde, %34,4'ü N1 evresindedir. Hastaların %15,6'sı TX operasyon yapılmayan hastalardır ve %17,2'si NX operasyon yapılmayan ya da lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalardır.

Tablo 4.6 Çalışmaya katılan hastaların başvuru şikayeti

Başvuru Şikayeti	n	%
Halsizlik	7	5,5
İleus	24	18,8
İshal	3	2,3
İştahsızlık	1	0,8
Kabızlık	21	16,4
Karın Ağrısı	29	22,7
Kilo Kaybı	1	0,8
Perforasyon	9	7,0
Rektal Kanama	33	25,8

Hastaların ilk tanı anında en sık başvuru şikayeti %25,8 ile rektal kanamadır. Bunu %22,7 ile karın ağrısı ve %16,4 ile kabızlık şikayeti takip etmektedir. Esas başvuru şikayeti oranı en az sayıda olan iştahsızlık ve kilo kaybı %0,8 oranındadır.

Tablo 4.7 Çalışmaya katılan hastaların patoloji sonuçları

Patoloji	n	%
Adenokarsinom	36	28,1
İyi Diferansiye Adenokarsinom	14	10,9
İyi Diferansiye Müsinöz Adenokarsinom	1	0,8
Kötü Diferansiye Adenokarsinom	5	3,9
Mikst Adenonöroendokrin Karsinom	1	0,8
Müsinöz Adenokarsinom	3	2,3
Müsinöz Komponentli İyi Diferansiye Adenokarsinom	1	0,8
Orta Derece Diferansiye Adenokarsinom	57	44,5
Orta Derece Diferansiye Müsinöz Adenokarsinom	6	4,7
Orta Derece Mikst Nöroendokrin Müsinöz Adenokarsinom	1	0,8
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	3	2,3

Hastaların 113'ünün patoloji sonucu adenokarsinomdur. Çalışmaya katılan metastatik kolorektal karsinomlu hastaların %88,3'ü adenokarsinomdur. İyi diferansiye adenokarsinom %11,7'yi, orta derece diferansiye adenokarsinom %44,5'i, kötü diferansiye adenokarsinom %3,9'unu oluşturmaktadır. Hastaların %7,8'inin patoloji sonucu müsinöz adenokarsinomdur. Bir kişi mikst adenonöroendokrin karsinom tanılı, bir kişi orta derece mikst nöroendokrin müsinöz adenokarsinom, %2,3'ü taşlı yüzük hücreli karsinom tanılıdır.

Tablo 4.8 Çalışmaya katılan hastaların diseke edilen metastatik lenf nodu sayısı

	n	Mean±SD	Median	Min-Max
Metastatik lenf nodu Sayısı	106	4,1±6,4	2,5	0-53

Çalışmaya katılan metastatik kolorektal kanserden opere edilen hastaların lenf nodu diseksiyonunda metastatik lenf nodu sayısı minimum 0 maksimum 53 olarak izlendi. Metastatik lenf nodu ortalaması 4,1±6,4'tür.

Tablo 4.9 Çalışmaya katılan hastaların KRAS mutasyon durumu

KRAS	n	%
Bakılmamış	32	25,0
KRAS Mutant	48	37,5
KRAS Wild Tip	48	37,5

Çalışmaya katılan metastatik kolorektal kanserli hastaların %75'inde KRAS mutasyon durumu bakılmıştır. Hastaların %37,5'ini KRAS mutant, %37,5'ini KRAS wild tip oluşturmaktadır.

Tablo 4.10 Çalışmaya katılan hastaların verilerinin genel dağılımı

	n	Mean±SD	Median	Min-Max
Wbc	128	8,3±2,4	7,9	3,4-14,9
Nötrofil	128	5,72±2,1	5,3	2,2-12,2
Trombosit	128	319,9±108,9	300	104-632
Monosit	128	0,62±0,2	0,6	0,14-1,46
Lenfosit	128	1,72±0,7	1,575	0,41-4,4
Hgb	128	11,9±2,0	12,1	6,3-16,7
CRP	126	33,8±50,8	15	0,1-306
Albümin	128	4,0±2,1	3,9	2,3-27,5
CEA	120	271,4±486,4	12,715	0,4-1645
CA19.9	121	268,2±469,5	14,68	0,8-2048
PIV*	128	893,4±898,5	551,8688	48,9-4617,7

*PIV: Pan immün inflamasyon değeri

Tablo 4.11 Çalışmaya katılan hastaların metastaz yerleri

Metastaz	n	%
Akciğer	1	0,8
Akciğer,Lap,Üreter	1	0,8
Akciğer,Karaciğer	18	14,1
Akciğer,Beyin	6	4,7
Akciğer,Karaciğer,Kemik,Lap	2	1,6
Akciğer,Karaciğer,Periton,Splenik,Kemik	1	0,8
Akciğer,Karaciğer,Kemik	8	6,3
Akciğer,Karaciğer,Over,Periton,Dalak	1	0,8
Akciğer,Karaciğer,Yumuşak Doku	1	0,8
Akciğer,Karaciğer,Pankreas,Omentum	1	0,8
Akciğer,Karaciğer,Pankreas	1	0,8
Akciğer,Periton	3	2,3
Akciğer,Karaciğer,Periton,Beyin	1	0,8
Karaciğer	34	26,6
Karaciğer,Periton,Over,Lap	1	0,8
Karaciğer,Akciğer,Kemik,Yumuşak Doku	1	0,8
Karaciğer,Akciğer,Mide	1	0,8
Karaciğer,Akciğer,Periton	3	2,3
Karaciğer,Kemik	8	6,3
Karaciğer,Periton	3	2,3
Karaciğer,Sürrenal,Akciğer,Beyin	1	0,8
Karaciğer,Beyin	1	0,8
Karaciğer,İnce Barsak	1	0,8
Karaciğer,Kemik,Periton	1	0,8
Karaciğer,Kemik,Plevra, Periton, Pankreas	1	0,8
Karaciğer,Lap	2	1,6
Karaciğer,Mediasten,Periton	1	0,8
Karaciğer,Mesane,Akciğer	1	0,8
Karaciğer,Omentum	2	1,6
Kemik,Akciğer,Periton	1	0,8
Kemik,Lap	1	0,8
Lap	3	2,3
Mesane,uterus	1	0,8
Omentum,Lap	1	0,8
Omentum,Karaciğer	1	0,8
Omentum,Karaciğer,İnce Barsak,Kemik	1	0,8
Omentum,Karaciğer,Psoas	1	0,8
Pankreas	1	0,8
Periton	3	2,3
Periton,İnce Barsak	1	0,8
Periton,İnce Barsak, Akciğer, Çizgili Kas	1	0,8
Periton,Pelvis,Sakrum,Üreter	1	0,8
Safra kesesi,Mediasten,Lap,Karaciğer	1	0,8
Serviks	1	0,8
Uterus	1	0,8
Üreter,Lap	1	0,8

Çalışmaya katılan hastalardan 100 kişinin (%78,1) karaciğerde, 54 kişinin (%42,1) akciğerde, 23 kişinin (%18,0) peritonda, 25 kişinin (%19,5) kemik metastazı mevcuttur. Bazı hastalarda yumuşak doku, beyin, uterus, ureter, lap, mesane, plevra, mediasten, omentum, sürrenal, over, dalak, mide, ince barsak, serviks, safra kesesi, çizgili kas metastazları bulunmaktadır.

Tablo 4.12 Çalışmaya katılan hastaların korelasyon analizi

		Wbc	Neu	Plt	Mono	Lym	Hgb	Crp	Albümin	Cea	Ca19.9	Piv*
Yaş	r	-0,01	0,09	-0,01	-0,09	-0,17	0,00	0,13	-0,126	-0,09	-0,05	0,07
	p	0,885	0,300	0,853	0,265	0,053	0,997	0,154	0,157	0,352	0,591	0,439
Wbc	r		0,91	0,41	0,52	0,27	-0,08	0,35	-0,20	0,12	0,32	0,61
	p		0,0001	0,0001	0,0001	0,002	0,331	0,0001	0,020	0,189	0,0001	0,0001
Nötrofil	r			0,44	0,41	-0,07	-0,15	0,35	-0,20	0,11	0,3	0,77
	p			0,000	0,0001	0,421	0,073	0,0001	0,022	0,230	0,001	0,0001
Trombosit	r				0,18	0,02	-0,43	0,25	-0,29	0,26	0,12	0,58
	p				0,047	0,816	0,0001	0,005	0,001	0,007	0,181	0,0001
Monosit	r					0,07	-0,05	0,31	-0,19	0,18	0,02	0,60
	p					0,400	0,540	0,0001	0,027	0,053	0,789	0,0001
Lenfosit	r						0,23	-0,11	0,14	-0,05	0,08	-0,45
	p						0,010	0,229	0,099	0,543	0,390	0,0001
Hgb	r							-0,27	0,43	-0,16	-0,09	-0,34
	p							0,002	0,0001	0,074	0,326	0,0001
Crp	r								-0,36	0,30	0,09	0,41
	p								0,0001	0,001	0,304	0,0001
Albümin	r									-0,17	-0,08	-0,32
	p									0,051	0,382	0,0001
Cea	r										0,39	0,21
	p										0,0001	0,021
Ca19.9	r											0,12
	p											0,205

Değişkenler arasındaki korelasyonlar incelendi. Hastanın yaşı ile diğer değişkenler arasında istatistik anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Wbc değeri ile nötrofil (r:0,91 p:0,0001), trombosit (r:0,41 p:0,0001), monosit (r:0,52 p:0,0001), crp (r:0,35 p:0,0001), lenfosit (r:0,27 p:0,002), CA 19.9 (r:0,32 p:0,021) ve PIV (r:0,61 p:0,0001) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Albümin (r:-0,20 p:0,0001) ile de negatif korelasyon saptanmıştır.

Hastanın wbc değeri artmışsa istatistik anlamlı olarak neu, plt, mono, lym, crp, CA 19.9 ve PIV değerinin artması ve albümin değerinin düşmesi beklenir.

PIV değeri ile, crp (r:0,41 p:0,0001), CEA (r:0,21 p: 0,021) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PIV değeri ile albümin (r:-0,32 p:0,0001) ve hgb (r:-0,34 p:0,0001) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hastanın PIV değeri artmışsa istatistiksel anlamlı olarak crp ve CEA değerinin artması, hgb ve albümin değerinin azalması beklenir.

Roc analizi kullanılarak PIV değeri için anlamlı cut off değeri bulunamadı.

Tablo 4.13 Çalışmaya katılan hastaların mortaliteye göre karşılaştırılması 1

	Hayatta (n=24)		Exitus (n=104)		P
	Mean±SD	Median(Min-Max)	Mean±SD	Median(Min-Max)	
Yaş	61,1±11,2	63(36-78)	64,3±11,3	65(34-87)	0,266
Metastatik lenf nodu Sayısı	2,8±4,5	2(0-21)	4,4±6,8	3(0-53)	0,076
Wbc	8,4±1,9	7,9(4,9-12,7)	8,3±2,5	7,8(3,4-14,9)	0,606
Nötrofil	5,9±2,1	5,2(3,3-11,0)	5,7±2,2	5,3(2,2-12,2)	0,558
Trombosit	305,7±99,9	297(104-504)	323,2±111,1	301,5(156-632)	0,739
Monosit	0,68±0,3	0,62(0,35-1,45)	0,60±0,2	0,59(0,14-1,46)	0,189
Lenfosit	1,65±0,6	1,51(0,83-2,75)	1,73±0,7	1,6(0,4-4,4)	0,730
Hgb	12,2±2,3	12,4(8,3-16,7)	11,8±1,9	11,9(6,3-16,0)	0,521
CRP	38,9±71,0	12(0,1-306)	32,6±45,5	15(0,1-195)	0,842
Albümin	4,12±0,4	4,1(3,1-4,8)	3,99±2,4	3,8(2,3-27,5)	0,001
CEA	204,2±464,2	5,7(0,9-1500)	288,2±492,8	15,8(0,4-1645)	0,076
CA19.9	116,9±264,9	9,4(2-1200)	305,7±501,5	17,5(0,8-2048)	0,282
PIV*	959,5±889,3	574,9(175,8-3420,0)	878,2±904,2	533,5(48,9-4617,7)	0,424

Exitus olan ve yaşayan hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında sadece albümin değerinin istatistik olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Hayatta olan hastaların ortalama albümin değeri 4,12±0,4 iken, exitus olan hastaların ortalama albümin değeri 3,99±2,4 olarak bulunmuştur. Exitus olan hastaların albümin değerinin istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p:0,001). Hayatta olan hastaların ortalama PIV değeri 959,5±889,3 iken, exitus olan hastaların PIV değeri 878,2±904,2 olarak bulunmuştur. Exitus olan ve hayatta olan hastalarla PIV değeri istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Tablo 4.14 Çalışmaya katılan hastaların mortaliteye göre karşılaştırılması 2

		Hayatta		Exitus		P
		n	%	n	%	
Cinsiyet	E	15	62,5	69	66,3	0,812
	K	9	37,5	35	33,7	
Ek Hastalık	Yok	7	29,2	24	23,1	0,598
	Var	17	70,8	80	76,9	
Aile Öyküsü	Yok	17	70,8	70	67,3	0,812
	Var	7	29,2	34	32,7	
Sigara	Yok	12	50	48	46,2	0,822
	Var	12	50	56	53,8	
Kür Sonrası Nüks	Yok	10	41,7	77	74,0	0,003
	Var	14	58,3	27	26,0	

Çalışmaya dahil olan hastaların exitus olan ve yaşayanlar arasında cinsiyet, ek hastalık, aile öyküsü, sigara kullanım dağılımları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.15 Çalışmaya katılan hastaların mortaliteye göre karşılaştırılması 3

Patoloji	Hayatta		Exitus		p
	n	%	n	%	
Adenokarsinom	5	20,8	31	29,8	0,577
İyi Diferansiye Adenokarsinom	4	16,7	10	9,6	
İyi Diferansiye Müsinöz Adenokarsinom	0	0,0	1	1,0	
Kötü Diferansiye Adenokarsinom	0	0,0	5	4,8	
Mikst Adenonöroendokrin Karsinom	0	0,0	1	1,0	
Müsinöz Adenokarsinom	2	8,3	1	1,0	
Müsinöz Kompenentli İyi Diferansiye Adenokarsinom	0	0,0	1	1,0	
Orta Derece Diferansiye Adenokarsinom	10	41,7	47	45,2	
Orta Derece Diferansiye Müsinöz Adenokarsinom	2	8,3	4	3,8	
Orta Derece Mikst Nöroendokrin Müsinöz Adenokarsinom	0	0,0	1	1,0	
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	1	4,2	2	1,9	

Tablo 4.15 Çalışmaya katılan hastaların mortaliteye göre karşılaştırılması 3 devamı					
KRAS					
Bakılmamış	4	16,7	28	26,9	0,505
KRAS Mutant	9	37,5	39	37,5	
KRAS Wild Tip	11	45,8	37	35,6	
T Evre					
T1	0	0,0	1	1,0	0,796
T2	1	4,2	5	4,8	
T3	13	54,2	46	44,2	
T4	8	33,3	34	32,7	
TX	2	8,3	18	17,3	
N Evre					
N0	7	29,2	13	12,5	0,155
N1	10	41,7	34	32,7	
N2	5	20,8	36	34,6	
N3	0	0,0	1	1,0	
NX	2	8,3	20	19,2	

Çalışmaya dahil olan hastalarda exitus olan ve yaşayanlar arasında patoloji, evreleme dağılımları ve RAS durumu arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.16 Çalışmaya katılan hastaların nükse göre karşılaştırılması 1

	Tam Yanıt Alınamayan Metastatik Hasta (n=87)	Kür sonrası Nüks Metastatik Hasta (n=41)	P
CEA	28,6(0,9-1500)	4,7(0,4-1645)	0,0001
CA19.9	26,1(2-2048)	8,1(0,8-1200)	0,030
PIV*	640,3(48,9-4617,7)	431,2(131,0-3420,0)	0,138

Bu kısımda tam yanıt alınamayan metastatik hastalar ile kolon kanseri nedeniyle takibinde tam yanıt sağlandıktan sonra nüks metastaz olan hastalar karşılaştırılmıştır.

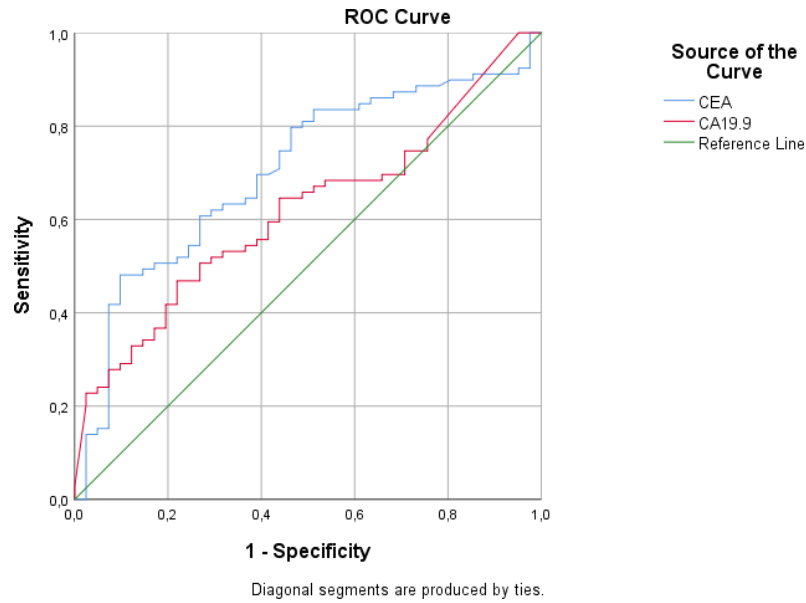
Kolon kanseri nedeniyle takibinde tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz saptanan hastaların ortanca CEA (p:0,0001) ve Ca19.9 (p:0,030) değerlerinin istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. PIV açısından istatistik olarak bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.17 Çalışmaya katılan hastaların nükse göre karşılaştırılması 2

			(95% Confidence Interval Area)				
	Cut off value	ROC Area	Lower Bound	Upper Bound	Sen. %	Spe %	P
CEA	<6,57	0,70±0,1	0,606	0,800	69,6	61,0	0,001
CA19.9	<12,0	0,62±0,1	0,517	0,719	60,0	58,5	0,034

Metastatik kolorektal kanser nedeniyle tam yanıt alınamayan hastalara göre, kolon kanseri nedeniyle tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz olan hastalarda CEA değeri < 6,57 ise hastanın %70 (%95 GA 60,6-80,0) olasılık, %61 spesifite ve %69,6 sensitiviteyle olması beklenir (p:0,001).

Metastatik kolorektal kanser nedeniyle tam yanıt alınamayan hastalara göre, kolon kanseri nedeniyle tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz olan hastalarda CA 19.9 değeri < 12 ise hastanın %62 (%95 GA 51.7-71.9) olasılık, %58,5 spesifite ve % 60 sensitiviteyle olması beklenir (p:0,034).

Şekil 4.1 Çalışmaya katılan hastaların CEA, CA 19.9 değerinin sensitivite ve spesifitesi

Tablo 4.18 Üç organdan fazla metastazı olan hastalarda PIV değeri ve hastalıksız sağkalım ilişkisi

	<3 organ met (n=93)	3 ve üzeri organ met (n=33)	p
PIV*	513,8(48,9-4617,7)	764,2 (112,7-3295,3)	0,394

Tablo 4.19 Üç organdan fazla metastazı olan hastalarda PIV değeri ve mortalite ilişkisi

	Hayatta (n=4)	Exitus (n=29)	p
PIV*	589,8(229,3-2167,27)	764,2 (112,7-3295,3)	0,662

Tablo 4.20 KRAS mutasyonu ile PIV arasındaki ilişkili

	n	Median	Minimum	Maximum	p
KRAS Mutant	48	532,4211	48,93	3420,03	0,675
KRAS Wild Tip	48	462,7042	112,75	4617,72	

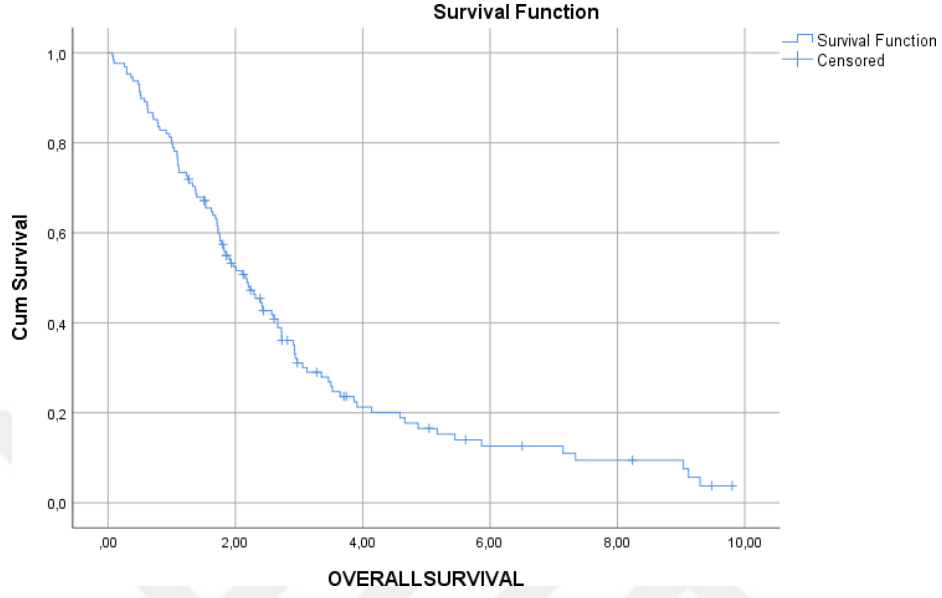
Üç organdan fazla metastazı olan hastaların PIV değeri ile hastalıksız sağkalım ve mortalite arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p: 0,394, p: 0,662). KRAS mutant ve wild tip ile PIV arasında ilişki istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (p: 0,675).

Tablo 4.21 Çalışmaya katılan hastaların survival analizi

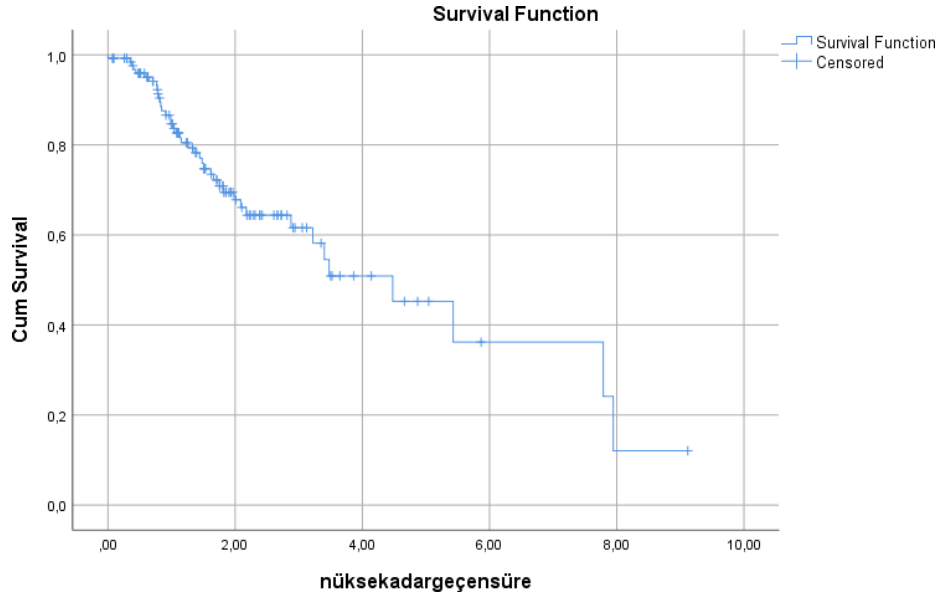
	Estimate Mean ^a	Std. Error	95% Confidence Interval		1.year survivor %	3.year survivor %	5.year survivor %	P
			Lower Bound	Upper Bound				
Overall Survival (yıl)	2,9	0,2	2,5	3,4	79,7	30,0	15,3	-
Rekurence Free Survival (yıl)	4,6	0,5	3,7	5,6	83,7	58,2	36,2	-

Çalışmaya dahil edilen hastaların tahmini yaşam süresinin 2.9±0,2 yıl 1 yıllık surveyinin %79.7, olduğu saptanmıştır. Değişkenler (cinsiyet, aile öyküsü, ek hastalık, sigara kullanımı, T evre, N evre, KRAS, CEA, CA19.9, PIV) ile survey arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Şekil 4.2 Çalışmaya katılan hastaların survival analizi 1



Şekil 4.3 Çalışmaya katılan hastaların survival analizi 2



5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser yaygın ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Tüm dünyada kolorektal kanser kadınlarda en sık ikinci, erkeklerde en sık üçüncü sırada yer alan kanser türüdür (1). KRK insidansı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık yüzde 33 daha yüksektir (18). Ailesel faktörler, sigara ve alkol kullanımı, kırmızı ve işlenmiş et tüketimi, İBH öyküsü, DM ve obezite öyküsü, abdominal radyasyon, bazı bakteriyel ve viral ajanlar risk faktörlerindendir (1). Kolorektal kanserde patolojik evreleme TNM'ye göre raporlanmalıdır (62). Kolorektal kanserlerin yaklaşık %90'ında histolojik tip mukozanın epitelyal hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır (12). Kolon kanserinde en sık metastaz karaciğere, ikinci sıklıkla akciğere olmaktadır (66). Metastatik kolorektal kanserli hastaların çoğunluğu opere edilemez, ancak izole akciğer veya karaciğer metastatik hastalığı, lokal nüksü veya sınırlı karın içi hastalığı olan hastaların bir kısmı opere edilebilir. mKRK'lı diğer hastalar için tedavi palyatiftir ve genellikle sistemik kemoterapiden oluşmaktadır (67).

Metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda başlanan kemoterapi hastanın performansına, ek hastalık öyküsüne, RAS ve BRAF mutasyon durumu, MSI varlığı ve tümör konumuna bağlıdır (4). Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda FOLFOX, FOLFİRİ, CAPOX tedavi seçenekleri bulunur (68). MSI-H/dMMR olan metastatik kolorektal kanserli hastalarda immunoterapi tedavi seçeneği bulunmaktadır (90). Sol taraflı kolon tümörü olan hastalarda RAS/BRAF mutasyonu yoksa EGFR inhibitörleri kullanımı, sağ taraflı kolon tümörü olan hastalarda RAS/BRAF mutasyonu yoksa bevacizumab kullanımı önerilir (68).

Kolon kanseri olan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı, trombosit/lenfosit oranı gibi inflamatuvar belirteçlerin prognostik değeri bulunmaktadır (100,101,105). Yakın zamanda kan bazlı yeni biyobelirteç olan Pan İmmun İnflamasyon Değeri tanımlanmıştır. PIV, (nötrofil sayısı x trombosit sayısı x monosit sayısı)/lenfosit sayısı olarak hesaplanmaktadır (7). Enflamasyon tümör gelişimini ve tedavilerin etkinliğini etkilemektedir (102). mKRK hastalarında yapılan çalışmada PIV değeri bağımsız bir prognostik biyobelirteç olarak önerilmektedir. Birinci basamak tedavi alan kişilerde hastalığın ilerleyişini tahmin etmek için PIV değerinin izlemde faydası bulunmaktadır (11).

Çalışmamızda metastatik kolorektal kanserli hastalarda pan immün inflamasyon değerinin sağkalım üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Literatürde çalışmalar incelendiğinde kan bazlı PIV değerinin metastatik kolorektal kanser tanıli hastalarda prognozunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır, daha fazla çalışma yapılarak PIV değerine göre hastalık sağkalımında öngörücü ve tedaviye yön vermesinin kullanılabilirliğini araştırmayı hedeflemekteyiz.

Çalışmamıza 44 (%34,4) kadın, 84 (%65,6) erkek hasta olmak üzere toplam 128 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.7 ± 11.3 yıldır. Yaş median değeri 64 olarak geldi.

Perez Martelo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 130 hastadan 96'sı (%74) erkek ve 34'ü (%26) kadın hasta dahil edilmiştir. Hastaların median yaşı 68,8 olarak görülmüştür (11). Fuca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 163 (%37) kadın, 275 (%63) erkek hasta bulunmaktadır. Hastaların ortalama yaşı 62 olarak görülmüştür (7). Bizim çalışmamızda erkek hastanın fazla olması ve medyan yaşı literatür verileriyle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza katılan 128 hastanın 88'inin (%68,8) primer tümör yerleşimi sol taraflıdır (rektum, rektosigmoid, sigmoid, inen kolon). Evre 4 hastalardan 100 kişinin (%78,1) karaciğerde, 54 kişinin (%42,1) akciğerde, 23 kişinin (%18,0) peritonda, 25 kişinin (%19,5) kemik metastazı mevcuttur.

Perez Martelo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer tümör yerleşimi %78'i sol taraflıdır ve %78'inde karaciğerde, %49'unda akciğerde, %18'inde peritonda metastaz bulunmaktadır (11). Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer tümör yerleşimi %73 sol taraflıdır (9). Bizim çalışmamız ve literatürdeki çalışmalarda sol taraflı kolon tutulumu sağ taraflı kolon tutulumundan fazla olduğu görüldü, karaciğer, akciğer ve peritona metastaz oranlarının benzer olduğu görüldü.

NCCN verilerine göre tüm evre 4 kolorektal kanser hastalarının tanı anında RAS mutasyon durumu bakılması önerilmektedir (62). Çalışmamızda KRAS mutasyonu %25 hastada bakılmamıştır, bakılan hastalarda KRAS mutasyonu olan ve olmayan (wild tip) hastaların dağılımı eşit olarak gözlemlendi.

Charlton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda KRAS mutasyonu %44,4'ünde bakılmamıştır. RAS mutasyonu olan hasta %9,6 KRAS wild tip olan hasta %13,1 olarak görülmüştür. Bu çalışmada tanı konulduğunda veya anti-EGFR tedavi öncesinde evre 4 kolorektal kanser hastalarında KRAS mutasyon durumu bakılma oranı daha genç yaş, beyaz ırk, evli olan ve kentsel bölgede yaşayanlarda daha yüksek oranda bulunmuştur (106). Çalışmamızda KRAS mutasyonuna bakılma yüzdesini etkileyen faktörler incelenmemiştir.

PIV değeri ile, crp (r:0,41 p:0,0001), CEA (r:0,21 p: 0,021) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PIV değeri ile albümin (r:-0,32 p:0,0001) ve hgb (r:-0,34 p:0,0001) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hastanın PIV değeri artmışsa istatistiksel anlamlı olarak crp ve CEA değerinin artması, hgb ve albümin değerinin azalması beklenir.

Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PIV'in tümör boyutu ($p<0,05$), Cea ($p<0,05$) ve CA-125 ($p<0,05$) ile pozitif ilişkili olduğu ve albümin ($p<0,05$) ile negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (9). Çalışmamızla karşılaştırıldığında PIV değeri ile CEA pozitif korele olduğu, albümin değeriyle negatif korele olduğu Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Hayatta olan hastaların ortalama albümin değeri $4,12\pm0,4$ iken, exitus olan hastaların ortalama albümin değeri $3,99\pm2,4$ olarak bulunmuştur. Exitus olan hastaların albumin değerinin istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p: 0,001$).

İnoue ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri evre kolorektal kanser için modifiye Glasgow prognostik skoru (mGPS) multimodal tedavi gören hastalarda hayatta kalmanın bağımsız bir prognostik göstergesi olduğu bulunmuştur (107). mGPS albümin ve CRP değerine göre yapılan skorlama sistemidir. $CRP\leq10$ mg/l ve albümin $\geq3,5$ g/dl olduğunda 0 puan, $CRP>10$ mg/l olduğunda 1 puan, $CRP>10$ mg/l ve albümin $>3,5$ g/dl olduğunda 2 puan verilmektedir. McMillan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada opere edilebilir kolorektal kanser mGPS kansere özgü sağkalım ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. CRP yüksekliği ve hipoalbüminemi daha kötü sağkalıma neden olmaktadır ve adjuvan kemoterapi verilmesinde değerlendirilebilir (108).

Çalışmamız ve literatür verileri karşılaştırıldığında hipoalbuminemi daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur. mGPS değerine göre adjuvan tedavi değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Çalışmamızda metastatik kolorektal kanser nedeniyle tam yanıt alınamayan hastalara göre, kolon kanseri nedeniyle tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz olan hastalarda CEA değeri $< 6,57$ ise hastanın %70 (%95 GA 60,6-80,0) olasılık, %61 spesifite ve %69,6 sensitiviteyle olması beklenir ($p:0,001$). Metastatik kolorektal kanser nedeniyle tam yanıt alınamayan hastalara göre, kolon kanseri nedeniyle tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz olan hastalarda CA 19.9 değeri < 12 ise hastanın %62 (%95 GA 51.7-71.9) olasılık, %58,5 spesifite ve % 60 sensitiviteyle olması beklenir ($p:0,034$). Kolon kanseri nedeniyle takibinde tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz olan hastaların ortanca CEA ($p: 0,0001$) ve Ca19.9 ($p: 0,030$) değerlerinin istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

Gao ve arkadaşlarının 279 kolorektal kanser tanılı hastalarda yaptığı çalışmaya göre CEA, CA19.9 seviyeleri TNM evreleriyle pozitif korelasyon göstermiştir. Bu belirteçler kolorektal kanser teşhisi, tedaviyi yönlendirmek, hastaların prognoz takibi, tümör durumunu değerlendirmek için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (109). Kim ve arkadaşlarının Korede yapılan kapsamlı bir çalışmada CEA ve CA 19.9 düzeyleri kolorektal kanser ciddiyetiyle ilişkili bulunmuştur (110). Bu çalışmalar ışığında CEA ve CA 19.9 düzeyi yüksekliğiyle kötü prognozlu olduğu literatür verileriyle çalışmamızla benzer sonuçlar olduğu görülmüştür.

Hayatta olan hastaların ortalama PIV değeri $959,5 \pm 889,3$ iken, exitus olan hastaların PIV değeri $878,2 \pm 904,2$ olarak bulunmuştur. Exitus olan ve hayatta olan hastalarla PIV değeri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Kolon kanseri nedeniyle takibinde tam yanıt alındıktan sonra nüks olan hastaların PIV açısından istatistik olarak bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların tahmini yaşam süresinin $2.9 \pm 0,2$ yıl 1 yıllık surveyinin %79.7, olduğu saptanmıştır. PIV değeri ve diğer değişkenler arasında survey arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Güven ve arkadaşlarının yaptığı PIV'i konu alan 15 çalışmanın meta-analizinde daha yüksek PIV değerine sahip hastalarda, daha düşük PIV değerine sahip hastalara göre daha yüksek ölüm riski saptanmıştır (p:0,001). PIV seviyesi arttıkça, metastatik hastalık veya metastatik olmayan hastalıkta negatif prognostik faktör olduğu görülmüştür (111).

Ligorio ve arkadaşlarının HER 2 pozitif taksan-trastuzumab-pertuzumab ile tedavi edilen ileri evre meme kanseri hastalarında yaptığı çalışmada, PIV değerinde artışın olumsuz prognostik etkisi gösterilmiştir ve nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit, trombosit/lenfosit oranından daha iyi genel sağkalımı göstermektedir (104).

Gambichler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Merkel hücreli karsinomlu evre 1-3 hastalarda yapılan çalışmada evre 1 hastalarında PIV değeri, evre 2 ve 3 olan hastaların PIV değerinden daha düşük saptanmıştır. Merkel hücreli karsinomlu hastalarda PIV değeri 372'den büyük olması hastalık nüksüyle ilişkili saptanmıştır (p:0,0001) (112). Farklı kanser türlerinde yapılan PIV konu alan çalışmalarda PIV değerinin prognoz, hastalık nüksü ve sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür.

Perez Martelo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıçtaki yüksek PIV tek değişkenli hastalarda daha kötü genel sağkalım ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (p:0,0002). PIV tek değişkenli (p:0,0001) ve çok değişkenli (p:0,026) analizlerde daha kötü progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. mKRK hastalarında 4. haftada hastalık progresyonunda PIV değerindeki istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür (p:0,0003). PIV hastalık prognozu ve hastalık ilerleyişinde faydalı olduğu görülmüştür (11). Yapılan çalışmalar ışığında PIV değerinin prognozu, hastalığın ilerleyişini tahmin etmede, genel sağkalım, hastaliksız sağkalım öngördüğü görülmektedir. Çalışmamızda PIV değeriyle prognoz ve sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızın tek merkezli olması, metastatik hayatta olan hasta sayısını yetersiz olduğundan diğer benzer çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilebilir. Henüz standart bir biyobelirteç olmayan PIV'in kolorektal kanser ve diğer kanserlerde prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği için daha fazla araştırma ve çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; metastatik kolorektal kanserli hastalarda pan immün inflamasyon değerinin (PIV) sağkalım üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. PIV değeri ile crp, CEA arasında pozitif korelasyon saptandı. PIV değeri ile albümin ve hgb arasında negatif korelasyon saptandı. Exitus olan ve hayatta olan hastalarla PIV değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kolon kanseri nedeniyle tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz olan hastalarda PIV açısından istatistik olarak bir farklılık saptanmadı. Hastaların tahmini yaşam süresinin 2.9 ± 0.2 yıl 1 yıllık surveyinin %79.7, olduğu saptandı. Değişkenler ile survey arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda metastatik kolorektal kanseri olan hastaların pan immün inflamasyon değerinin sağkalıma etkisini araştırdık. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bulduğumuz sonuçlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir.

1. Çalışmamıza 128 metastatik kolorektal kanser tanılı hasta dahil edildi. Hastaların 84'ü erkek 44'ü kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $63,7 \pm 11,3$ yıldır. Hastaların yaşı ile diğer değişkenler arasında istatistik anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
2. Hastaların % 81,3' ü exitus; %32'si tam yanıt sağlandıktan sonra nüks olmuştur.
3. Hastaların 88'i rektum, rektosigmoid, sigmoid, inen kolon tutulumu mevcuttur. Hastaların sol taraflı kolon tutulumu %68,8'ini oluşturmaktadır.
4. Hastaların %46,1'i T3 evresinde, %34,4'ü N1 evresindedir. Hastaların %15,6'sı TX operasyon yapılmayan hastalardır ve %17,2'si NX operasyon yapılmayan ya da lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalardır. Exitus olan ve yaşayanlar arasında T evre, N evre ile istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p:0,796$ $p:0,155$).
5. Hastaların ilk tanı anında en sık başvuru şikayeti %25,8 ile rektal kanamadır. Bunu %22,7 ile karın ağrısı ve %16,4 ile kabızlık şikayeti takip etmektedir. Esas başvuru şikayeti oranı en az sayıda olan iştahsızlık ve kilo kaybı %0,8 oranındadır.

6. Hastaların %88,3'ü adenokarsinomdur. İyi diferansiye adenokarsinom %11,7'yi, orta derece diferansiye adenokarsinom %44,5'i, kötü diferansiye adenokarsinom %3,9'unu oluşturmaktadır. Hastaların %7,8'inin patoloji sonucu müsinöz adenokarsinomdur. Exitus olan ve yaşayanlar arasında patolojiyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,577).
7. Hastaların %75'inde KRAS mutasyon durumu bakıldı. Hastaların %37,5'ini KRAS mutant, %37,5'ini KRAS wild tip oluşturmaktadır. Exitus olan ve yaşayanlar arasında KRAS durumuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,505)
8. Çalışmaya katılan hastalardan 100 kişinin (%78,1) karaciğerde, 54 kişinin (%42,1) akciğerde, 23 kişinin (%18,0) peritonda, 25 kişinin (%19,5) kemik metastazı mevcuttur.
9. Wbc değeri ile nötrofil, trombosit, monosit, crp, lenfosit, CA 19.9 ve PIV arasında pozitif korelasyon saptandı. Albümin ile de negatif korelasyon saptandı (sırasıyla p:0,0001, p:0,0001, p:0,0001, p:0,0001, p:0,002, p:0,021, p:0,0001, p:0,0001).
10. PIV değeri ile crp, CEA arasında pozitif korelasyon saptandı. PIV değeri ile albümin ve hgb arasında negatif korelasyon saptadı (sırasıyla p:0,0001, p:0,021, p:0,0001, p:0,0001).
11. Hayatta olan hastaların ortalama albümin değeri $4,12 \pm 0,4$ iken, exitus olan hastaların ortalama albümin değeri $3,99 \pm 2,4$ olarak bulundu. Exitus olan hastaların albümin değerinin istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p:0,001).
12. Hayatta olan hastaların ortalama PIV değeri $959,5 \pm 889,3$ iken, exitus olan hastaların PIV değeri $878,2 \pm 904,2$ olarak bulundu. Exitus olan ve hayatta olan hastalarla PIV değeri istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).
13. Çalışmaya dahil olan hastaların exitus olan ve yaşayanlar arasında cinsiyet, ek hastalık, aile öyküsü, sigara kullanım dağılımları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla p:0,812, p:0,598, p:0,812, p:0,822).

14. Kolon kanseri nedeniyle tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz olan hastaların ortalama CEA ve Ca19.9 değerlerinin istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. PIV açısından istatistik olarak bir farklılık saptanmadı. (sırasıyla $p:0,0001$, $p:0,030$, $p>0,05$).
15. Metastatik kolorektal kanser nedeniyle tam yanıt alınamayan hastalara göre, kolon kanseri nedeniyle tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz olan hastalarda CEA değeri $< 6,57$ ise hastanın %70 (%95 GA 60,6-80,0) olasılık, %61 spesifite ve %69,6 sensitiviteyle olması beklenir ($p:0,001$).
16. Metastatik kolorektal kanser nedeniyle tam yanıt alınamayan hastalara göre, kolon kanseri nedeniyle tam yanıt alındıktan sonra nüks metastaz olan hastalarda CA 19.9 değeri < 12 ise hastanın %62 (%95 GA 51.7-71.9) olasılık, %58,5 spesifite ve % 60 sensitiviteyle olması beklenir ($p:0,034$).
17. Üç organdan fazla metastazı olan hastaların PIV değeri ile hastalıksız sağkalım ve mortalite arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p:0,394$, $p:0,662$).
18. KRAS mutant ve wild tip ile PIV arasında ilişki istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p:0,675$).
19. Çalışmaya dahil edilen hastaların tahmini yaşam süresinin $2.9\pm0,2$ yıl 1 yıllık surveyinin %79.7, olduğu saptanmıştır. Değişkenler ile survey arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors?search=kolorektal%20kanser&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references
2. Colorectal Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
3. Colon Cancer Staging: TNM Classification for Colon Cancer [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2006674-overview>
4. Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Approach to later lines of systemic therapy - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-approach-to-later-lines-of-systemic-therapy?search=metastatik%20kolorektal%20kanser&source=search_result&selectedTitle=1~144&usage_type=default&display_rank=1
5. Neoadjuvant Therapy Improves Survival in Metastatic Colon Cancer [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/984301>
6. Türkoğlu A. Prognostic factors in colorectal cancers. Dicle Medical Journal. 2014 Dec 1;41(4):724–31.
7. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. Br J Cancer. 2020 Aug;123(3):403–9.
8. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, Stojkovic M, Dimitrijevic I, Radoman Vujacic I, et al. Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. Dis Markers. 2019;2019:6036979.
9. Zhao HZ, Chen X, Zhang WH, Cheng D, Lu Y, Wang C, et al. Pan-immune-inflammation value is associated with the clinical stage of colorectal cancer. Front Surg. 2022 Aug 12;9:996844.
10. Lin F, Zhang LP, Xie SY, Huang HY, Chen XY, Jiang TC, et al. Pan-Immune-Inflammation Value: A New Prognostic Index in Operative Breast Cancer. Front Oncol. 2022 Apr 13;12:830138.
11. Pérez-Martelo M, González-García A, Vidal-Ínsua Y, Blanco-Freire C, Brozos-Vázquez EM, Abdulkader-Nallib I, et al. Clinical significance of baseline Pan-Immune-Inflammation Value and its dynamics in metastatic colorectal cancer patients under first-line chemotherapy. Sci Rep [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Sep 22];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35477740/>

12. Russo A, Peeters M, Incorvaia L, Rolfo C, editors. Practical Medical Oncology Textbook. Cham: Springer International Publishing; 2021.
13. TÜİK Kurumsal [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626>
14. Cancer Today [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
15. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers. 2015 Nov 5;1:15065.
16. Wele P, Wu X, Shi H. Sex-Dependent Differences in Colorectal Cancer: With a Focus on Obesity. Cells. 2022 Nov 20;11(22).
17. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 May 6;67(3):177–93.
18. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 Jan;73(1):17–48.
19. Kim SE. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. World J Gastroenterol. 2015;21(17):5167.
20. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. Genet Med. 2015 Sep;17(9):702–12.
21. Klinik Tıp Aile Hekimliği » Makale » Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktah/issue/30812/333316#article_cite
22. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. Guttmacher AE, Collins FS, editors. New England Journal of Medicine [Internet]. 2003 Mar 6;348(10):919–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra012242>
23. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2004 Feb 18 [cited 2023 Sep 22];96(4):261–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djh034>
24. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. Int J Mol Sci. 2017 Jan 19;18(1).
25. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. Gastroenterology. 2008 Feb;134(2):388–95.
26. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW, et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Clin Cancer Res. 2010 Feb 15;16(4):1331–9.

27. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958–72.
28. Harnack L, Jacobs DR, Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer*. 2002;43(2):152–8.
29. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 1;36(1):83–93.
30. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Dec 6;87(23):1760–6.
31. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 4;93(7):525–33.
32. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*. 2005 Dec 14;294(22):2849–57.
33. Williams EA, Coxhead JM, Mathers JC. Anti-cancer effects of butyrate: use of micro-array technology to investigate mechanisms. *Proc Nutr Soc*. 2003 Feb;62(1):107–15.
34. Passarelli MN, Barry EL, Rees JR, Mott LA, Zhang D, Ahnen DJ, et al. Folic acid supplementation and risk of colorectal neoplasia during long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2019 Oct 1;110(4):903–11.
35. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1077–83.
36. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Mar;13(1):31–8.
37. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA*. 2005 Jan 5;293(1):86–9.
38. Song M, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Dushkes R, Gordon D, et al. Effect of Supplementation With Marine ω -3 Fatty Acid on Risk of Colorectal Adenomas and Serrated Polyps in the US General Population: A Prespecified Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Jan 1;6(1):108–15.
39. Matthews CE, Moore SC, Arem H, Cook MB, Trabert B, Håkansson N, et al. Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 1;38(7):686–97.
40. Dubé C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 6;146(5):365–75.

41. Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 6;146(5):376–89.
42. Li YY, Gao LJ, Zhang YX, Liu SJ, Cheng S, Liu YP, et al. Bisphosphonates and risk of cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2020 Nov;123(10):1570–81.
43. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990 Nov 1;323(18):1228–33.
44. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, Li SY, Alavi K, Baxter NN, et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum*. 2006 Jul;49(7):950–7.
45. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1509–17.
46. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jun;3(6):587–94.
47. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer*. 1990 Feb 15;45(2):372–5.
48. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2015 Jun 1;181(11):832–45.
49. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 5;156(11):757–66, W-260.
50. Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant*. 2010 Sep;10(9):2043–50.
51. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1993 Jul;105(1):130–41.
52. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B, et al. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2014 Feb 15;20(4):859–67.
53. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Nov;17(11):2970–9.
54. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012 Feb;22(2):292–8.
55. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Mar;15(1):67–73.

56. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J*. 2008 Jun;85(6):259–62.
57. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Sep 24]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=kolorektal%20kanser%20tan%C4%B1%20ve%20klinik%20%C3%B6zellikler&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H675701936
58. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics*. 2000;20(2):419–30.
59. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jorgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov;20(12):4022–30.
60. Sahani D V, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 2014 May;259(5):861–72.
61. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yuen S, Aramaki T, 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.
62. Al-Hawary MM, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Hutchinson Cancer Center F, Cooper HS, et al. NCCN Guidelines Version 3.2023 Colon Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2023 [cited 2023 Oct 2]; Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
63. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):184–90.
64. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 10;40(23):2546–56.
65. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *J Oncol*. 2019;2019:7407190.
66. Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, Wu GX, Kessler J, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Sep 28];55(9):330–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526930/>
67. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: General principles - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Sep 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-metastatic-colorectal-cancer-general->

principles?sectionName=Predictive%20biomarkers&search=metastatic%20colon%20cancer&topicRef=2503&anchor=H2755770616&source=see_link#H2755770616

68. UpToDate [Internet]. [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-selecting-the-initial-therapeutic-approach?search=metastatic%20colon%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~145&usage_type=default&display_rank=2
69. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* [Internet]. 1990 [cited 2023 Sep 27];113(10):779–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2240880/>
70. Puccini A, Marshall JL, Salem ME. Molecular Variances Between Right- and Left-sided Colon Cancers. *Curr Colorectal Cancer Rep* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Sep 27];14(5):152–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11888-018-0411-z>
71. Martini G, Dienstmann R, Ros J, Baraibar I, Cuadra-Urteaga JL, Salva F, et al. Molecular subtypes and the evolution of treatment management in metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 27];12. Available from: </pmc/articles/PMC7383645/>
72. Timar J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Sep 27];39(4):1029–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32725342/>
73. Zhu G, Pei L, Xia H, Tang Q, Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Sep 27];20(1):143. Available from: </pmc/articles/PMC8571891/>
74. Loree JM, Wang Y, Syed MA, Sorokin A V., Coker O, Xiu J, et al. Clinical and Functional Characterization of Atypical KRAS/ NRAS Mutations in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2021 Aug 15 [cited 2023 Sep 27];27(16):4587–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117033/>
75. (4) (PDF) Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/311759103_Mechanisms_of_resistance_to_a_niti-EGFR_therapy_in_colorectal_cancer/figures?lo=1
76. Guo T, Wu Y, Huang D, Jin Y, Sheng W, Cai S, et al. Prognostic Value of KRAS Exon 3 and Exon 4 Mutations in Colorectal Cancer Patients. *J Cancer* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 27];12(17):5331. Available from: </pmc/articles/PMC8317521/>
77. (4) (PDF) Extended RAS Analysis for Anti-Epidermal Growth Factor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/277605040_Extended_RAS_Analysis_for_Anti_Epidermal_Growth_Factor_Therapy_in_Patients_With_Metastatic_Colorectal_Cancer/figures?lo=1
78. Morkel M, Riemer P, Bläker H, Sers C. Similar but different: distinct roles for KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance. *Oncotarget*

- [Internet]. 2015 Aug 8 [cited 2023 Sep 27];6(25):20785. Available from: [/pmc/articles/PMC4673229/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836264/)
79. Grothey A, Fakih M, Tabernero J. Management of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer: a review of treatment options and evidence-based guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Sep 27];32(8):959–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836264/>
 80. Caputo F, Santini C, Bardasi C, Cerma K, Casadei-Gardini A, Spallanzani A, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 5369 [Internet]. 2019 Oct 28 [cited 2023 Sep 27];20(21):5369. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/21/5369/htm>
 81. Picard E, Verschoor CP, Ma GW, Pawelec G. Relationships Between Immune Landscapes, Genetic Subtypes and Responses to Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020;11:369.
 82. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Sep 27];27(8):1386–422. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419347544/fulltext>
 83. Potentially resectable colorectal cancer liver metastases: Integration of surgery and chemotherapy - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/potentially-resectable-colorectal-cancer-liver-metastases-integration-of-surgery-and-chemotherapy?search=metastatic%20colon%20cancer&topicRef=129349&source=see_link#H3950259847
 84. Nonsurgical local treatment strategies for colorectal cancer liver metastases - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/nonsurgical-local-treatment-strategies-for-colorectal-cancer-liver-metastases?search=Local%20and%20ablative%20treatment%20for%20metastatic%20colorectal%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2990656823
 85. Gruber-Rouh T, Naguib NNN, Eichler K, Ackermann H, Zangos S, Trojan J, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: long-term results over a 10-year period. *Int J Cancer*. 2014 Mar 1;134(5):1225–31.
 86. Locoregional methods for management and palliation in patients who present with stage IV colorectal cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Sep 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/locoregional-methods-for-management-and-palliation-in-patients-who-present-with-stage-iv-colorectal-cancer?search=hipek%20kolon%20kanseri&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H340772390
 87. Colon Cancer - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>

88. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):37–49.
89. Hershman DL, Wright JD, Lim E, Buono DL, Tsai WY, Neugut AI. Contraindicated Use of Bevacizumab and Toxicity in Elderly Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2023 Oct 2];31(28):3592. Available from: [/pmc/articles/PMC3782151/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24111111/)
90. FDA Approves First-Line Immunotherapy for Patients with MSI-H/dMMR Metastatic Colorectal Cancer | FDA [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-line-immunotherapy-patients-msi-hdmmr-metastatic-colorectal-cancer>
91. Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon ML, Wong KYM, Hendlitz A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2023 Oct 2];40(2):161–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637336/>
92. André T, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Annals of Oncology*. 2022 Oct 1;33(10):1052–60.
93. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Oct 3];41(3):678. Available from: [/pmc/articles/PMC10506310/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36411111/)
94. Falcone A, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Oct 3];26(4):724–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600568/>
95. Muro K, Salinardi T, Singh AR, Macarulla T. Safety of Aflibercept in Metastatic Colorectal Cancer: A Literature Review and Expert Perspective on Clinical and Real-World Data. *Cancers* 2020, Vol 12, Page 844 [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2023 Oct 4];12(4):844. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/4/844/htm>
96. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2023 Oct 4];30(28):3499–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949147/>
97. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Oct 4];41(9):777. Available from: [/pmc/articles/PMC4624296/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424296/)
98. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An

- international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2013 Jan 26 [cited 2023 Oct 4];381(9863):303–12. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067361261900X/fulltext>
99. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Oct 4];402(10395):41–53. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673623007729/fulltext>
 100. Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2016 Jun 21 [cited 2023 Oct 5];95(24). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310960/>
 101. Stotz M, Pichler M, Absenger G, Szkandera J, Armingier F, Schaberl-Moser R, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer*. 2014 Jan 21;110(2):435–40.
 102. Terzić* J, Terzić* T, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and Colon Cancer. 2010;
 103. Zeng R, Liu F, Fang C, Yang J, Luo L, Yue P, et al. PIV and PILE Score at Baseline Predict Clinical Outcome of Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor Combined With Chemotherapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Patients. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Oct 29 [cited 2023 Oct 5];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34777341/>
 104. Ligorio F, Fucà G, Zattarin E, Lobefaro R, Zambelli L, Leporati R, et al. The Pan-Immune-Inflammation-Value Predicts the Survival of Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer Treated with First-Line Taxane-Trastuzumab-Pertuzumab. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2023 Oct 5];13(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921727/>
 105. Dell'Aquila E, Cremolini C, Zeppola T, Lonardi S, Bergamo F, Masi G, et al. Prognostic and predictive role of neutrophil/ lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the TRIBE study by GONO. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Oct 12];29(4):924–30. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419454574/fulltext>
 106. Charlton ME, Karlitz JJ, Schlichting JA, Chen VW, Lynch CF. Factors Associated With Guideline-recommended KRAS Testing in Colorectal Cancer Patients: A Population-based Study. *Am J Clin Oncol*. 2017 Oct;40(5):498–506.
 107. Inoue Y, Iwata T, Okugawa Y, Kawamoto A, Hiro J, Toiyama Y, et al. Prognostic Significance of a Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Multimodality Therapy for Advanced Colorectal Cancer. *Oncology*. 2013;84(2):100–7.
 108. McMillan DC, Crozier JEM, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Aug 24;22(8):881.
 109. Gao Y, Wang J, Zhou Y, Sheng S, Qian SY, Huo X. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Sci Rep*. 2018 Feb 9;8(1):2732.

110. Kim NH, Lee MY, Park JH, Park D II, Sohn C II, Choi K, et al. Serum CEA and CA 19-9 Levels are Associated with the Presence and Severity of Colorectal Neoplasia. *Yonsei Med J.* 2017 Sep;58(5):918–24.
111. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022 May 27;14(11).
112. Gambichler T, Said S, Abu Rached N, Scheel CH, Susok L, Stranzenbach R, et al. Pan-immune-inflammation value independently predicts disease recurrence in patients with Merkel cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022 Nov;148(11):3183–9.

