

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Nasibe ÇALAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2024-ANTALYA

NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ ALAN
REKTUM KANSERİ HASTALARINDA PROGNOSTİK
BESLENME İNDEKSİ (PNI) VE PNI DEĞİŞİMİNİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ

Nasibe ÇALAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2024-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ ALAN
REKTUM KANSERİ HASTALARINDA PROGNOSTİK
BESLENME İNDEKSİ (PNI) VE PNI DEĞİŞİMİNİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ

Nasibe ÇALAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Murat TATLI

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2024-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Anabilim Dalı
.....Programında tezi olarak kabul
edilmiştir. .../...../.....

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ali Murat TATLI
Akdeniz Üniversitesi

Üye : Doç.Dr. Mustafa KARACA
Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof.Dr. Murat KOÇER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından
uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve
...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Nasibe ÇALAN

İmza

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ali Murat TATLI

İmza

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecim boyunca mesleki bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında birlikte ciddi bir emek ve özveri ile çalıştığımız, desteğini her zaman hissettiğim saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Ali Murat TATLI' ya,

Tez hazırlama sürecimde çalışmalarına katkı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Timur KOCA' ya,

Hayatımın her alanında olduğu gibi tez çalışmam sürecinde de benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam ve kardeşlerime, Onkoloji alanına yönelmemde büyük paya sahip olan minik savaşçım yeğenim Furkan Bedirhan AYKUT' a, her zaman olduğu gibi tez çalışmam sırasında da yanımda olan sevgili ablam Halime AYKUT' a ve eniştem Rüstem AYKUT'a,

Bu zorlu süreçte bana anlayış gösteren ve desteklerini esirgemeyen Yurt Müdürü Sayın Muhterem GÖÇMEN'e ve iş arkadaşlarıma,

Tez çalışmam sürecinde maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim üniversite arkadaşlarım Ayşenur BAĞÇEVLİ ve Aslıgül BOZDEMİR' e, eğitim hayatımın her aşamasında yanımda olan ve her türlü desteği sağlayan kuzenim Özgür ÇETİN' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: PNI, kanser hastalarının immünolojik ve nutrisyonel durumunu yansıtmak için yaygın kullanılan bir ölçüt olmuştur. PNI değeriindeki değişim ise son çalışmalarda anlamlı bulunan bir diğer parametrelerdendir. Amacımız Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Onkoloji bölümüne başvuran ve neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi almış rektum kanseri hastalarının tedaviden önceki PNI ve tedavi sonrasındaki PNI değişimi ile patolojik tam yanıt, hastalıksız sağ kalım ve kemoradyoterapinin neden olduğu hematolojik yan etkilerle ilişkisini değerlendirmektir.

Yöntem: 2014 ve 2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran ve neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi almış rektum kanseri tanımlı hastaların verileri retrospektif olarak analiz edildi. İstenilen verileri tam olan 126 hasta çalışmaya dahil edildi. PNI değeri $PNI = [10 \times \text{serum albumin (g/dl)}] + [0.005 \times \text{toplam lenfosit sayısı (per mm}^3)]$ formülüyle hesaplandı. ΔPNI , tedavi sonrası PNI ile tedavi öncesi PNI arasındaki fark olarak tanımlandı. İstatistiksel analizler SPSS (version 25) programıyla yapıldı. Log-Rank ve Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizleri yapıldı. PNI kesim noktası ve hastalıksız sağkalımın Pre-PNI, Post-PNI ve ΔPNI ile arasındaki ilişki için Roc Curve analizleri yapıldı ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 126 hastanın 81'i (%64,3) erkek, 45'i (%35,7) kadın idi ve ortalama tanı yaşı 59,83 olarak saptandı. Roc Curve Analizlerine göre, pre -PNI değeri yüksek ise hastanın hayatta kalma şansının çok yüksek olduğu (%96,04), post PNI değeri düşük ise ölüm oranının daha yüksek olduğu (%72), ve ΔPNI değerini yüksek ise hayatta kalma durumunun yüksek oranda olduğu (%87,03) saptandı.

Sonuç: PNI ve PNI değişiminin rektum kanseri hastalarda hemotolojik toksisiteyle ilişkili olmasa da rektum kanseri için hastalıksız sağ kalımın bir göstergesidir. Düşük ΔPNI , düşük pre-PNI ve düşük post-PNI'li hastaların hayatta kalma olasılıklarının daha az olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Rektum Kanseri, Prognostik Nutrisyonel İndeks, Prognostik Faktörler

ABSTRACT

Objective: The Prognostic Nutritional Index (PNI) has been widely used as a measure to reflect the immunological and nutritional status of cancer patients. Recent studies have identified changes in PNI values as a significant parameter. Our aim is to evaluate the relationship between pre-treatment PNI and post-treatment PNI changes with pathological complete response, disease-free survival, and hematological side effects caused by chemoradiotherapy in rectal cancer patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy at the Akdeniz University Department of Medical Oncology.

Method: Data from patients diagnosed with rectal cancer who received neoadjuvant chemoradiotherapy at the Akdeniz University Medical Oncology outpatient clinic between 2014 and 2021 were retrospectively analyzed. A total of 126 patients with complete data were included in the study. The PNI value was calculated using the formula $PNI = [10 \times \text{serum albumin (g/dL)}] + [0.005 \times \text{total lymphocyte count (per mm}^3\text{)}]$. ΔPNI was defined as the difference between post-treatment PNI and pre-treatment PNI. Statistical analyses were performed using the SPSS (version 25) program. Survival analyses were conducted using the Log-Rank and Kaplan-Meier methods. ROC Curve analyses were conducted to evaluate the relationship between the cut-off point of PNI and disease-free survival with Pre-PNI, Post-PNI, and ΔPNI , and the results were compared.

Results: Of the 126 patients included in the study, 81 (64.3%) were male and 45 (35.7%) were female, with a mean age at diagnosis of 59.83 years. According to ROC Curve Analyses, a high pre-PNI value was associated with a significantly higher survival rate (96.04%), a low post-PNI value was associated with a higher mortality rate (72%), and a high ΔPNI value was associated with a high survival rate (87.03%).

Conclusion: Although PNI and changes in PNI are not related to hematological toxicity in rectal cancer patients, they are indicators of disease-free survival for rectal cancer. Patients with low ΔPNI , low pre-PNI, and low post-PNI values have a lower likelihood of survival.

Key words: Rectal Cancer, Prognostic Nutritional Index, Prognostic Factors

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Rektum Anatomisi	3
2.2. Rektum Histolojisi	5
2.3. Rektum Kanseri Epidemiyolojisi ve İnsidansı	5
2.4. Rektum Kanseri Risk Faktörleri	10
2.5. Rektum Kanserinin Moleküler Patogenezi	13
2.6. Rektum Kanseri Histopatolojisi	15
2.7. Rektum Kanserinde Klinik Bulgular	16
2.8. Rektum Kanserinde Tarama Yöntemleri	16
2.9. Rektum Kanserinde Tanı	18
2.10. Rektum Kanserinde Evreleme	21
2.11. Rektum Kanserinde Tedavi Yöntemleri	23
2.11.1 Cerrahi Tedavi	25
2.11.2 Neoadjuvan Tedavi	26
2.11.3 Adjuvan Tedavi	27

2.12. Rektum Kanseri ve Prognostik Faktörler	28
2.13. Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI)	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Araştırmanın Şekli	30
3.2. Araştırma Örneklemine Tanımlanması	30
3.3. Çalışma Tasarımı	32
3.4. Nütrisyonel İndeks	32
3.5. Araştırmanın Etik Yönü	33
3.6. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	34
4.2. PNI'ye Göre Bulgular	39
4.3. PNI'in Hastalısız sağkalıma etkisi	53
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	66
EKLER	
EK 1. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Veri Kullanım İzni	
EK 2. Etik Kurul İzni	
ÖZGEÇMİŞ	79

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kolorektal Kanseri ile İlişkili Yaygın Kalıtsal Sendromlar, İlgili Genler ve Kalıtım Modeli

Tablo 2.2. Rektum Karsinomlarının Histolojik Sınıflaması

Tablo 2.3. ACS tarafından yayınlanan kolorektal kanser tarama programı

Tablo 2.4: Rektum kanseri tanısı ve evrelemesinde kullanılan tetkikler

Tablo 2.5. Rektum kanseri TNM evrelemesi

Tablo 2.6. Rektum kanseri evreleme

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri ve nCRT Öncesi Tümör Özellikleri

Tablo 4.2. Hastaların patolojik evre sonuç dağılımı

Tablo 4.3. Hastaların patolojik yanıtları, nCRT Rejimleri, nüks ve mortalite dağılımları

Tablo 4.4. Hastaların nCRT öncesi ve nCRT sonrası klinik özellikleri

Tablo 4.5. Hastaların nCRT sırasında hematolojik toksisite sonuçların dağılımı

Tablo 4.6. ΔPNI grubuna göre hastaların genel özellikleri

Tablo 4.7. PNI gruplarına göre hastaların genel özellikleri

Tablo 4.8. nCRT öncesi ΔPNI ve Pre-PNI gruplarına göre hastaların klinik özellikleri

Tablo 4.9. nCRT sonrası ΔPNI ve Post-PNI gruplarına göre hastaların klinik özellikleri

Tablo 4.10. ΔPNI ve PNI gruplarına göre hastaların tedavi yanıtları

Tablo 4.11. ΔPNI ve PNI gruplarına göre hastaların nCRT sırasında toksisite durumları

Tablo 4.12. PNI gruplarına göre hastaların nüks ve mortalite durumları

Tablo 4.13. Δ PNI grubuna göre hastaların nüks ve mortalite durumları

Tablo 4.14. Δ PNI ve PNI gruplarına göre hastaların patolojik evre sonuç dağılımı

Tablo 4.15. Patolojik yanıt gruplarına göre hastaların genel özellikleri ve nCRT öncesi klinik özellikleri

Tablo 4.16. nCRT Sonrası T evresi Değişimi

Tablo 4.17. nCRT Sonrası N evresi Değişimi

Tablo 4.18. Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler

Tablo 4.19. Hastalıksız sağkalımı belirlemede Δ PNI için ROC analizi sonuçları

Tablo 4.20. Hastalıksız sağkalımı belirlemede Pre-PNI, Post-PNI ve Δ PNI için ROC analizi sonuçları

Tablo 4.21. Pre-PNI ve Post-PNI arasındaki ilişki

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Rektum ve anal kanalın koronal anatomisi

Şekil 2.2. Dünyada kanser insidansı (GLOBOCAN 2020)

Şekil 2.3. Dünyada kansere bağlı ölüm sayısı (GLOBOCAN 2020)

Şekil 2.4. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018)

Şekil 2.5 Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018)

Şekil 2.6. kolorektal kanserdeki dönüşüm şeması

Şekil 2.7. Rektum Kanseri Tanı Algoritması

Şekil 2.8. Rektal kanserler için tedavi algoritması

Şekil 3.1. Çalışma örneklem grubunun belirlenmesi

Şekil 4.1. Düşük Pre-PNİ ve yüksek Pre-PNİ'ye göre hastalıksız sağkalım

Şekil 4.2. Düşük Post-PNİ ve yüksek Post-PNİ'ye göre hastalıksız sağkalım

Şekil 4.3. Düşük Δ PNİ ve yüksek Δ PNİ'ye göre hastalıksız sağkalım

Şekil 4.4. Δ PNİ'ye göre hastalıksız sağkalım

Şekil 4.5. Hastalıksız sağkalımı belirlemede Pre-PNİ, Post-PNİ ve Δ PNİ için ROC eğrisi

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAM	:Anestezi Altında Muayene
ACS	:Amerika Kanser Topluluğu
AJCC	:American Joint Committee on Cancer
APC	:Adenomatöz Polipozis Coli
APR	:Abdominoperineal Rezeksiyon
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CAP	:College of American Pathologists
CEA	:Karsinoembriyonik Antijen
CTCAE	:Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	:Hastalıksız Sağ Kalım
DRE	:Dijital Rektal Muayene
EMVI	:Ekstramural Vasküler İnvazyon
ERUS	:Endorektal Ultrasonografi
ESMO	:European Society for Medical Oncology
FAP	:Familyal Adenomatöz Polipoz
GLOBOCAN	:Global cancer incidence, mortality and prevalence
HNPCC	:Hereditier Non-polipozis Colorectal Cancer
KRK	:Kolorektal Kanser
KT	:Kemoterapi

LAR	:Low Anterior Rezeksiyon
IARC	:Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
MR	:Manyetik Rezonans
MRF	:Mezorektal Fasya
MRG/MRI	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	:National Comprehensive Cancer Network
nCRT	:Neoadjuvan Kemoradyoterapi
PET-BT	:Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
PNI	:Prognostik Nutrisyonel İndeks
Pre-nCRT PNI:	:Neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi Prognostik Nutrisyonel İndeks
Post-nCRT PNI	:Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası Prognostik Nutrisyonel İndeks
RT	:Radyoterapi
TEM	:Transanal Endoskopik Mikrocerrahi
TME	:Total Mezorektal Eksizyon
TNT	:Total Neoadjuvan Tedavi
UICC	:Union International Contre Cancer
USG	:Ultrasonografi
WHO	:Dünya sağlık örgütünün
ΔPNI	:Prognostik Nutrisyonel İndeks Değişimi

1. GİRİŞ

GLOBOCAN 2020 verilerine göre rektum kanseri, dünya çapında tüm kanserler içinde en sık görülen 7. kanser grubu olup yeni kanser vakalarının %3,8'ini oluşturmaktadır. Kanserden kaynaklı ölümlerin %3,4'ünden sorumlu olmasıyla kanserden kaynaklı ölümlerin en yaygın onuncu nedeni olduğu bildirilmiştir. Dünyada rektum kanseri prevalansı erkeklerde daha yüksektir. GLOBOCAN 2020 yılı verilerine göre rektum kanseri insidans oranı erkeklerde %4,4 kadınlarda %3,1 olup Mortalite oranı ise erkeklerde %3,7 kadınlarda da %3'tür (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 21 Aralık 2023).

Ülkemizde ise rektum kanseri insidansı 8. sırada yer alırken mortalite açısından onuncu sırada yer almaktadır. GLOBOCAN verilerine göre ülkemizde rektum kanseri insidans oranı erkeklerde %3,9 kadınlarda %3,6 olarak dünyada olduğu gibi erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha fazladır. Mortalite oranı ise erklerde %3,1 kadınlarda %3,7 olup dünyadaki oranın aksine erkeklere göre kadınlarda daha fazla rektum kanseri kaynaklı ölüm meydana gelmektedir (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 21 Aralık 2023). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2018 kanser istatistikleri verilerine göre kolorektal kanser insidansı, erkekte %9 ve kadında %8'dir (Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü, 2022).

Rektum, komşuluğundaki organlar ve anatomik yapısı nedeniyle prognoz ve evreleme konusunda kolonun diğer kısımlarından ayrılır (Hawk ve ark., 2004). Kolorektal kanserlerin yaklaşık %30-35'i anorektal bölgede kendini göstermektedir. Ancak rektum kanserinden kaynaklı birçok ölüm, kolon kanseri adı altında yanlış sınıflandırılmakta olup rektum ve kolon kanserleri için mortalite oranları genelde birlikte değerlendirilmektedir (Siegel ve ark., 2020).

Kanser hastalarının sağkalımını ve prognozunu etkileyen birden fazla belirteç vardır. En önemli faktör de hastalığın evresidir (Sokmen, 2019). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda serum albümin, Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI), gibi beslenmeyle ilişkili parametrelerin farklı kanser türleri için prognostik önem taşıdıkları gösterilmiştir (Liu ve ark., 2017).

Kanser hastalarında immünolojik ve nutrisyonel parametreler kanserin ilerlemesini ve tedavi yanıtlarını önemli ölçüde etkiler. Birçok kanıt, kemoradyoterapi sırasında yeterli enerji ve besin dengesini amaçlayan kanser hastalarında nutrisyon desteğinin olumlu klinik ilişkisini desteklemektedir; bunun, aynı zamanda farmakolojik anti-kanser tedavilere verilen yanıtın iyileşmesi ve toksisitenin azalmasıyla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Ravasco ve ark., 2003).

Kanser tedavisinde hastalığın seyrini ve tedavi yanıtını tahmin etmeye yönelik yeni prognostik ve prediktif faktörlerin araştırılması sürekli devam etmektedir. Onedera'nın prognostik nutrisyonel indeksi (PNI) sıkça araştırılan bir indekstir. PNI, prediktif beslenme ve immünolojik durumu yansıtan hem kullanışlı hem de basit bir indeks olarak kabul edilmektedir. Periferik kan lenfosit sayısı ve serum albümin seviyesi kullanılarak kolayca hesaplanmaktadır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası PNI değerindeki değişim ise son çalışmalarda anlamlı bulunan bir diğer parametrelerdendir. PNI ilk olarak gastrointestinal kanserlerde kullanılıyorken zamanla birçok kanser türü için önemli bir prognostik belirteç haline gelmiştir (Oba ve ark., 2020).

Rektum kanseri ile ilgili yapılan çalışmalar PNI'nin, nCRT'ye yanıt ve sağkalım için tahmin edici olarak yol gösterici olabileceği ve daha yüksek PNI'si olan hastaların, özellikle klinik evre III rektum kanseri olan hastalarda nCRT'den yararlanma olasılığının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2021). Ancak nCRT uygulanan rektum kanseri hastalarda PNI ve PNI değişimiyle ilgili literatürde yeterli çalışma yoktur ve ilgili çalışmaların çoğunun örneklem grubu küçüktür. Rektum kanserinde özellikle PNI değişiminin sağkalım ve advers olay ile ilişkisi halen net değildir.

Neoadjuvan dönemde PNI skorunun ve tedavi sonrası değişiminin rektum kanserinde prognostik ve prediktif bir gösterge olabileceği düşünüldü. Bu çalışma neoadjuvan kemoradyoterapi almış rektum kanseri hastalarda tedavi öncesi PNI değerinin ve tedavi sonrası PNI skorundaki değişimin patolojik tam yanıt, hastalıksız sağ kalım ve hematolojik advers olay ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı çalışma olarak planlanıp uygulanmıştır.

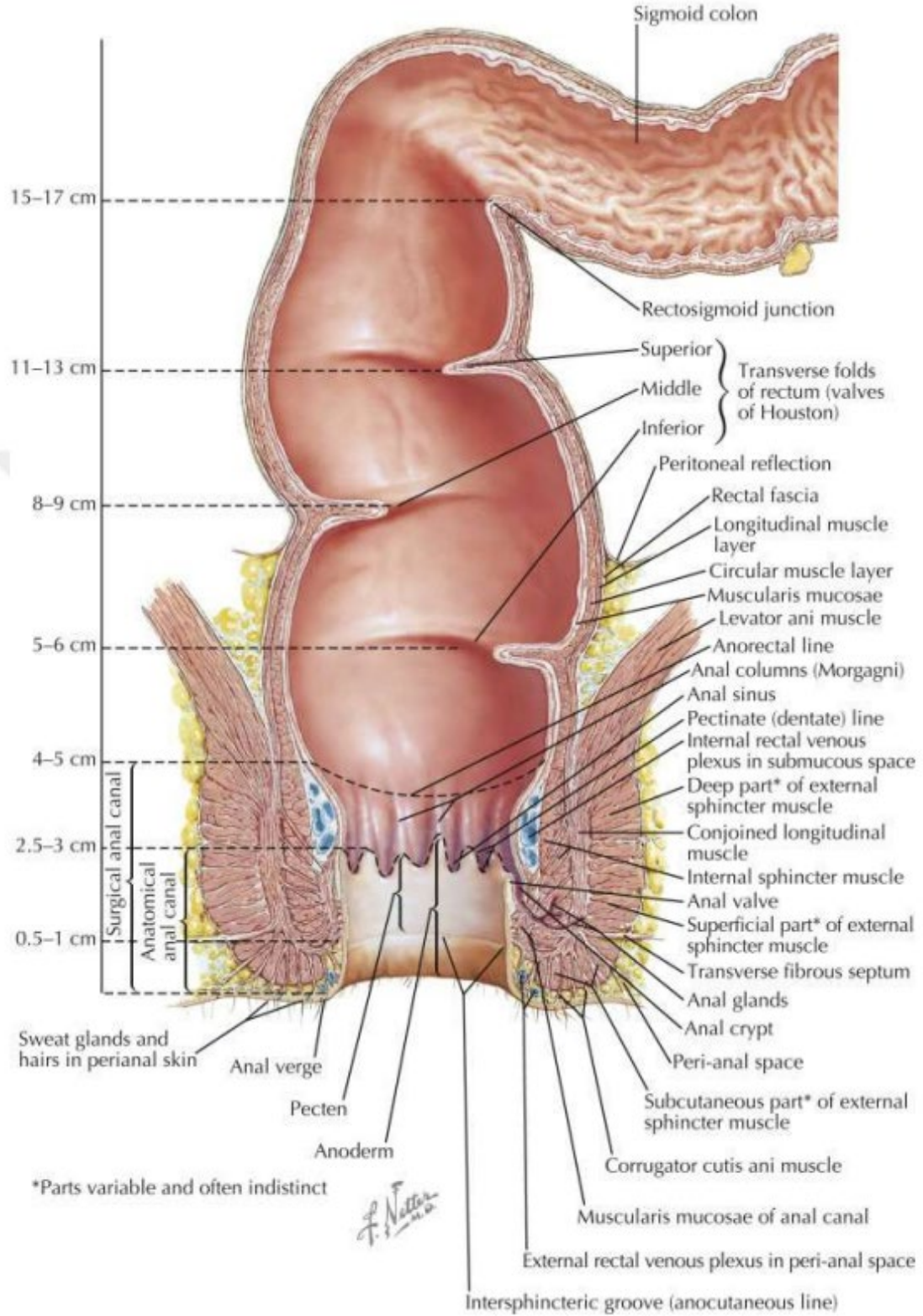
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rektum Anatomisi

Kolon; terminal ileum ile anal kanalın proksimalindeki pektinat hat arasındadır ve yaklaşık olarak 1.5-1.8 metre uzunluğunda olup çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olarak bölümlere ayrılır (Skandalakis, 2004).

Rektum, anal kanal ile sigmoid kolon arasındaki bağlantıyı kuran bağırsak segmentidir ve yaklaşık 12-15 cm uzunluğundadır (Monson ve ark., 2013). Pelvik diyaframın üstünde bulunan, rektumun dilate terminal parçası ampulla rekti adını almaktadır. Diğer kolon segmentlerinden farklı olarak rektumun appendiks epiploika, haustra ve mezenterleri yoktur (Arıncı ve Elhan, 2006). Rektum anatomik açıdan alt, orta ve üst segment olmak üzere üç segmente ayrılır. Anorektal bileşkeden yukarı ilk 5 cm alt segment, 5-10 cm arası orta segment ve 10-15 cm üst segment olarak adlandırılır (Sobin ve ark., 2011; Santoro ve ark., 2006)

Lateral düzlemde rektum, üç adet kıvrım içermektedir. Üst ve alttaki kıvrımlar sağa doğru, ortadaki kıvrım da sola doğru konveksite yapmaktadır. Bunlardan farklı olarak, frontal ve sagittal düzlemde de eğrilikler vardır (Şekil 2.1). Rektumun sadece üst 2/3'ü periton ile örtülü olup bu bölümün de üst yarısının yan ve ön tarafları, alt yarısının ise, sadece ön tarafı peritonla örtülüdür. Erkeklerde periton, rektumun ön yüzünden mesaneye atlar ve excavatio rectovesicalis denen çıkmazı oluşturmaktadır. Kadınlarda ise, uterusun üzerine geçerek excavatio rectouterina denilen çıkmazı oluşturur (Arıncı, 2006). Kadında rektum anteriorda; periton kıvrımlarının üzerinde uterus, vajinanın üst parçası, excavatio rectouterina ve bu parçadaki ileum kıvrımlarıyla komşudur. Erkeklerde rektum anteriorda; mesane fundusu ve vesica seminalis, duktus deferenslerü, prostat ve üreterlerin terminal parçaları ile komşuluk yapar (Alemdaroğlu ve Akçalı, 2004; Mahadevan, 2017). Rektum ve anal kanalın koronal anatomisi Şekil 2.1'de gösterilmiştir (Marecik ve ark., 2018).



Şekil 2.1. Rektum ve anal kanalın koronal anatomisi.

2.2. Rektum Histolojisi

Rektumun içten dışa doğru sırası ile mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (adventisya) şeklinde dört tabakası bulunmaktadır (Kierszenbaum, 2002).

Mukoza: epitelyum, muskularis mukoza ve lamina propria olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır (Junqueira, 2018). Muskularis mukoza ise lamina propria ile submukoza arasında yer alır. (Heald ve Moran, 1998). Mukozanın sodyum, su, vitamin ve minerallerin emilmesi ile bikarbonatın ve potasyum lümene sekresyonu gibi fonksiyonları vardır. (Kumar ve ark., 2013).

Submukoza: mukozanın hemen altında bulunur ve mukozayı destekler. Büyük oranda gevşek kollajen dokudan oluşur. Geniş damarsal dokuları, lenfatikleri ve sinirleri içerir. İzole ya da küçük kümeler şeklinde bulunan Meissner pleksusu olarak adlandırılan parasempatik ganglionlar bu katmanda yer alır ve mukozal glandları innerve eder (Kierszenbaum ve Tres, 2020).

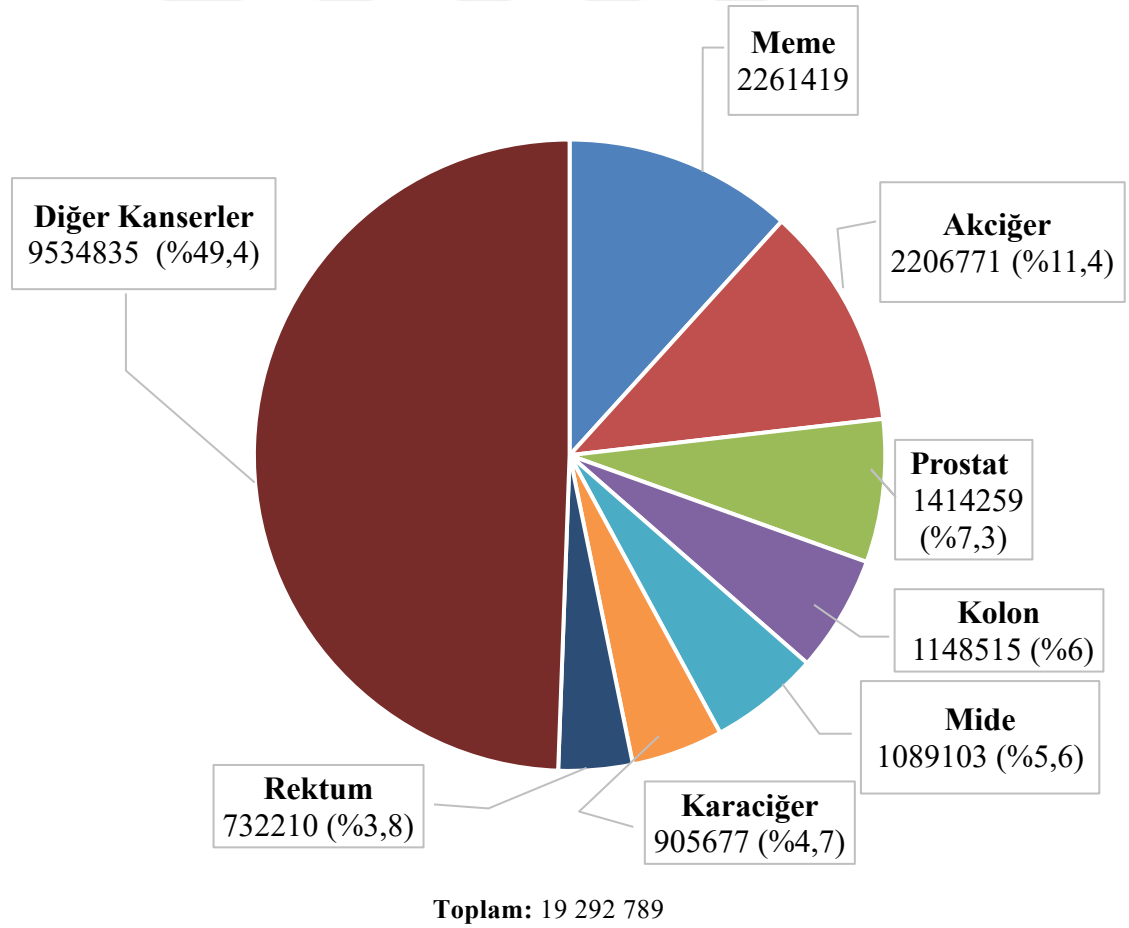
Muskularis Propria: Düz kas tabakasından meydana gelmektedir. Bu kaslar iç sirküler tabaka ve dış longitudinal tabaka olarak sıralanmıştır. Bu iki katman arasında Auerbach pleksusu denilen parasempatik ganglionlar yer alır (Ovalle ve ark., 2013).

Seroza-Adventisya: Büyük damar ve sinirleri kapsayan en dıştaki tabakadır. Rektumun en üst kısmı peritonla alt kısmı ise basit skuamöz epitelyum yani mezotel ile çevrilmiştir (Junqueiro ve Carneiro, 2005).

2.3. Rektum Kanseri Epidemiyolojisi ve İnsidansı

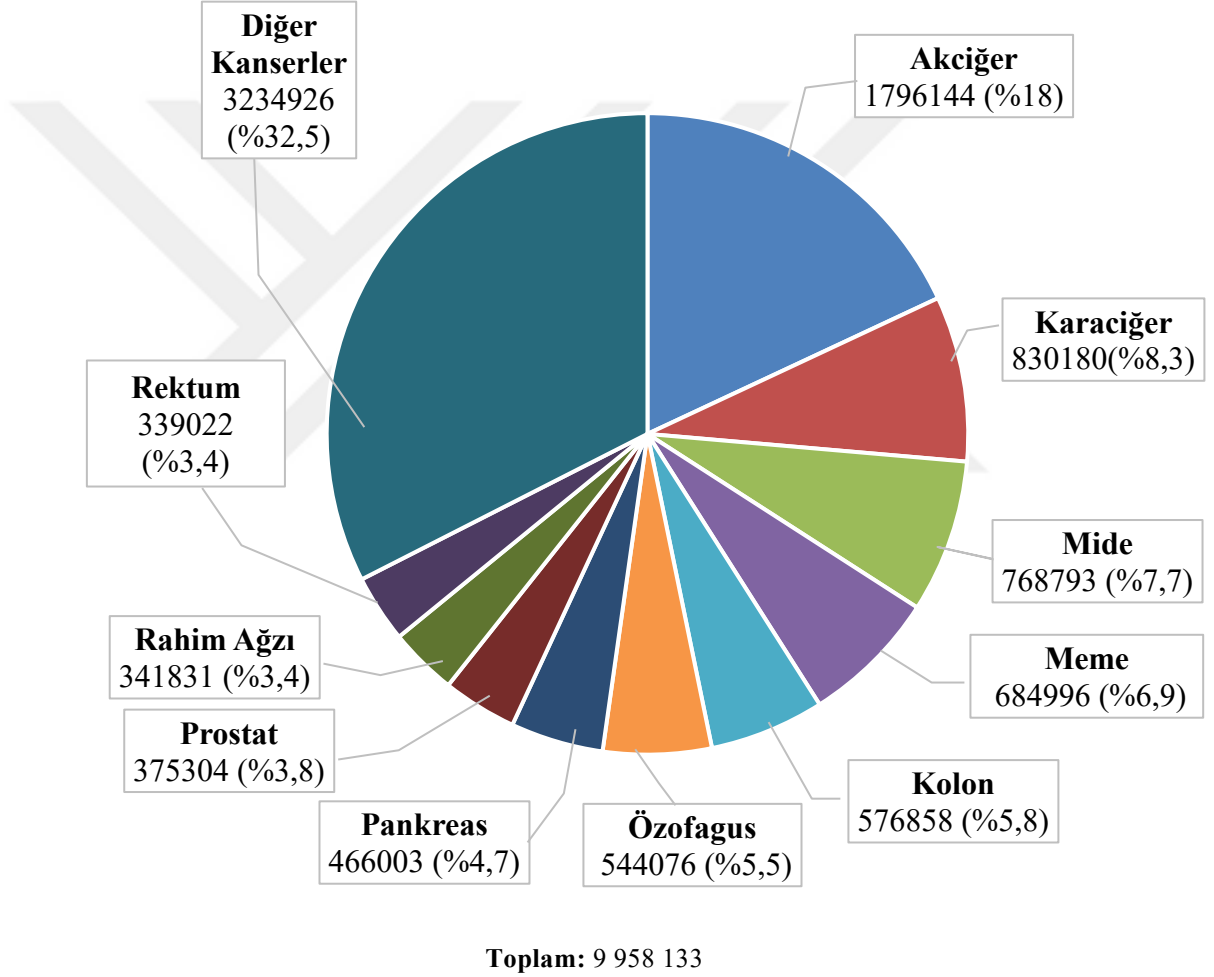
Kanser; hücrelerin, vücudun herhangi bir organını veya dokusunu etkileyebilecek şekilde kontrolsüz olarak büyümesi ve çoğalmasıyla ortaya çıkan bir hastalık taplosudur. Dünyada ve ülkemizde insidansı ve mortalitesi giderek artmaktadır. Uluslararası Kanser

Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 15 Aralık 2020'de yayınlanan GLOBOCAN verilerine göre dünya genelinde 2020 yılında tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası (melanom dışı cilt kanseri hariç 18,1 milyon) ve 10 milyon kanser kaynaklı ölüm (melanom dışı cilt kanseri hariç 9,9 milyon) sayısı belirtilmiştir. (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 21 Aralık 2023). Dünya genelinde her 5 erkekten ve her 6 kadından birisi hayatları boyunca kansere yakalanmakta, her 8 erkekten ve her 11 kadından birisi de kanserden dolayı hayatını kaybetmektedir (Bray ve ark., 2018). Yeni tanı kanser hastalarının %60'ına ve kanser kaynaklı ölümlerin %70'inden fazlasına, en yaygın on kanser türü sebep olmaktadır. Dünya genelinde en çok tanı alan başlıca kanser türleri; meme (%11,7), akciğer (%11,4), prostat (%7,3), kolon (%6), mide (%5,6), karaciğer (%4,7) ve rektum (%3,8) kanserleridir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Dünyada kanser insidansı (GLOBOCAN 2020)

Dünyada en çok ölüme sebep olan kanserler ise; akciğer (%18), karaciğer (%8,3) ve mide (%7,7) kanserleri olup rektum kanseri (%3,4) ölüme sebep olan kanser türleri arasında onuncu sırada yer almaktadır (Şekil 2.3.)



Şekil 2.3. Dünyada kansere bağlı ölüm sayısı (GLOBOCAN 2020)

Önceki senelerde olduğu gibi kanserli vaka sayısındaki artışın devam etmesi durumunda; 2040 senesinde 28,9 milyon yeni kanser vakası olacağı tahmin edilmektedir (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 21 Aralık 2023). Kanser

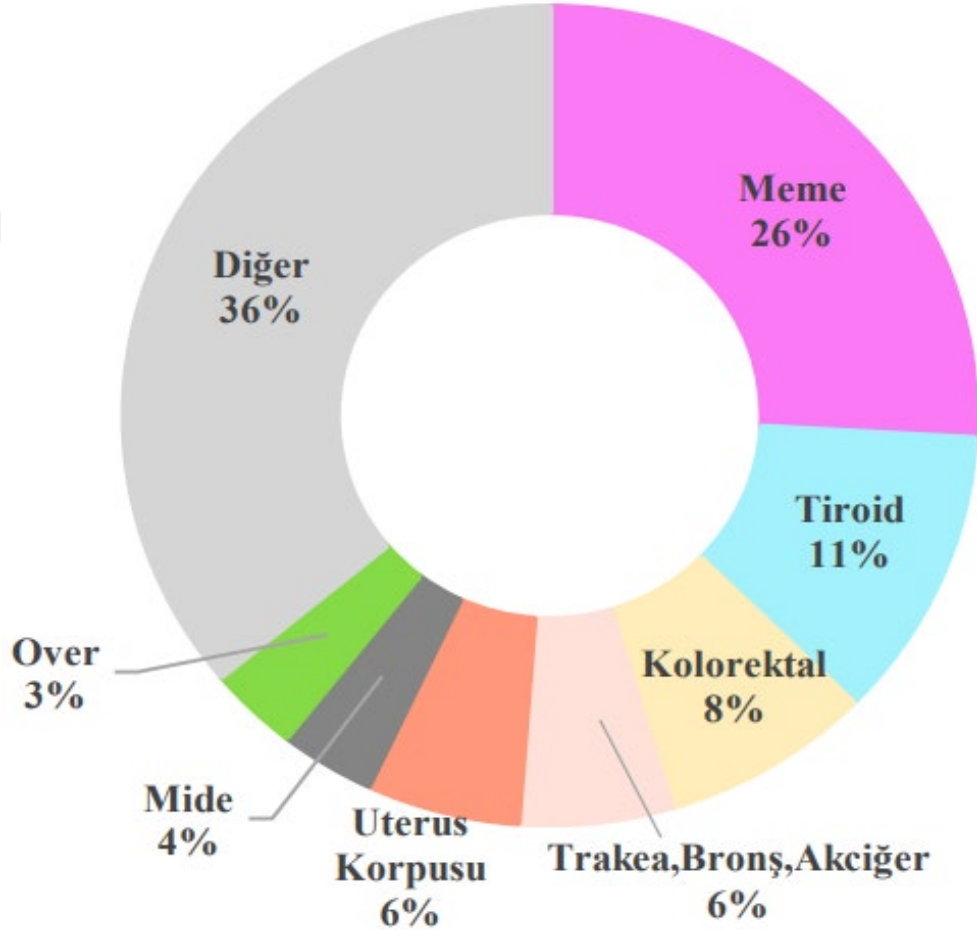
vakalarının (%56,8) ve kanserden dolayı olan ölümlerin (%64,9) yarıdan fazlasının az gelişmiş ülkelerde olduğu bildirilmiştir (Bray ve ark., 2018).

Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) verilerine göre 2020 yılında dünya genelinde 732 210 yeni rektum kanseri vakası ve rektum kanserine bağlı 339 022 ölüm olduğu belirtilmiştir. Rektum kanseri 2020 yılında tüm kanser vakalarının %3,8'ini temsil ederek dünyada görülme sıklığı açısından yedinci sırada yer almaktadır (Şekil 2.2.). Kanserden kaynaklı ölümlerin %3,4'ünden sorumlu olmasıyla kanser kaynaklı ölümlerin en yaygın onuncu sebebi olduğu belirtilmektedir (Şekil 2.3.). Dünyada rektum kanseri prevalansı erkeklerde daha fazla olup GLOBOCAN 2020 yılı verilerine göre rektum kanseri insidans oranı erkeklerde %4,4 kadınlarda %3,1 olduğu belirtilmiştir. Mortalite oranı ise erkeklerde %3,7 iken kadınlarda %3'tür (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 21 Aralık 2023).

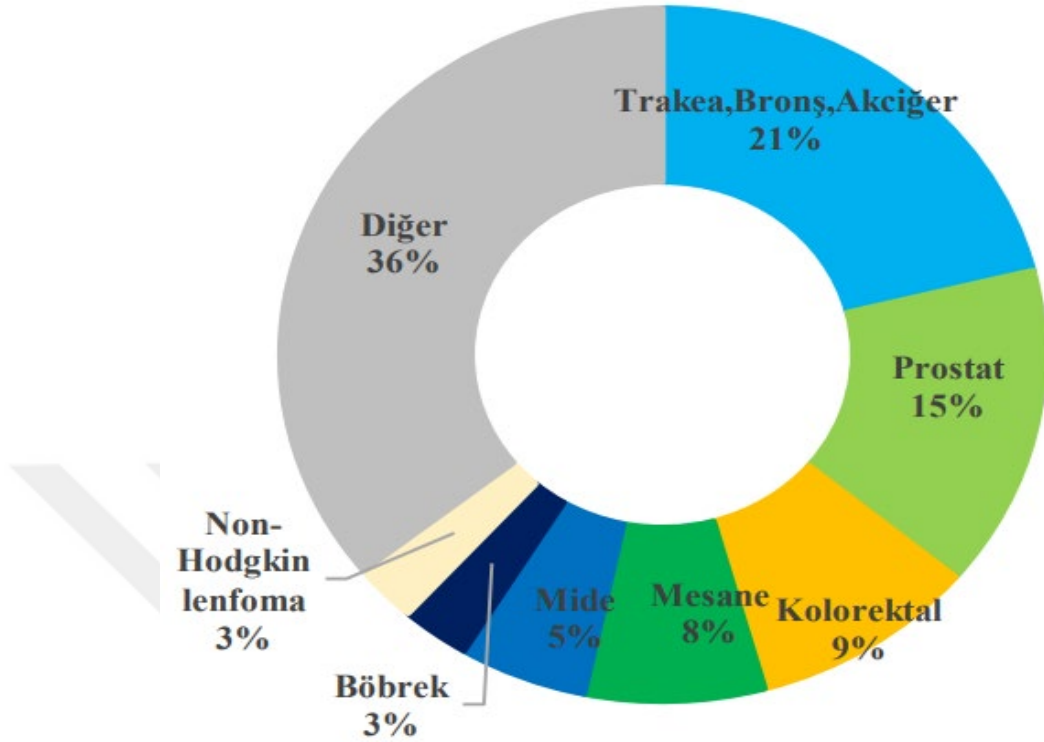
Ülkemizde ise GLOBOCAN 2020 yılı sonuçlarına göre her iki cinsiyette toplamda 233 834 yeni kanser vakası olduğu ve bu vakalarından 8 741 tanesinin rektum kanseri olduğu belirtilmiştir. Yine GLOBOCAN 2020 verilerine göre ülkemizde her iki cinsiyette toplamda 126 335 kanserden kaynaklı ölüm olduğu ve bu kanser kaynaklı ölümlerin 4 178 tanesinin rektum kanserinden kaynaklı olduğu belirtilmiştir (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 21 Aralık 2023). Rektum kanseri insidansı ülkemizde 8. sırada yer alırken mortalite açısından dünya ile aynı sırayı koruyarak onuncu sırada yer almaktadır. GLOBOCAN verilerine göre ülkemizde her iki cinsiyete ayrı ayrı bakıldığında rektum kanseri insidans oranı erkeklerde %3,9 iken kadınlarda %3,6 olarak dünyada olduğu gibi erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha fazladır. Mortalite oranı ise erklerde %3,1 iken kadınlarda %3,7 olup dünyadaki oranın aksine erkeklere göre kadınlarda daha fazla rektum kanseri kaynaklı ölüm meydana gelmektedir (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 21 Aralık 2023).

Ülkemizde 2020 senesine ait ölüm sebebi istatistiklerinde ilk sırada dolaşım sistemi hastalıkları varken ikinci sırada iyi ve kötü huylu tümörler yer almaktadır. Bu istatistiklere göre her beş ölümden biri kanser sebebiyle meydana gelmektedir (<https://data.tuik.gov.tr>, Erişim tarihi: 23 Aralık 2023). Türkiye'ye ait ulusal kanser istatistikleri verileri ise en son 2018 yılına aittir ve T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı

Kurumu tarafından 2022 yılında yayınlanmıştır (Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü, 2022). Bu verilere göre rektum ve kolon kanseri kolorektal kanser (KRK) olarak birlikte değerlendirilmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2018 kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda en sık görülen kanser çeşitleri arasında meme kanseri (%26) birinci sırada, tiroid kanseri (%11) ikinci sırada ve kolorektal kanser (%8) üçüncü sırada yer almaktadır (Şekil 2.4.). Erkeklerde ise trakea, bronş, akciğer (%21) birinci sırada, prostat kanseri (%15) ikinci sırada, kolorektal kanser (%9) üçüncü sırada yer almaktadır (Şekil 2.5.). Kolorektal kanser, ülkemizde her iki cinsiyette de görülme sıklığı açısından üçüncü sırada bulunmaktadır (Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü, 2022).



Şekil 2.4. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018).



Şekil 2.5. Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018)

2.4. Rektum Kanseri Risk Faktörleri

Rektum ve kolon kanserlerine ayrı ayrı bakıldığında etiyoloji, epidemiyoloji ve risk faktörleri açısından herhangi bir farklılık tanımlanmamıştır. Bundan ötürü kolon ve rektum kanseri Kolorektal kanserler olarak birlikte değerlendirilmektedir. Kolorektal kanserler, etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, birçok faktörü barındıran bir kanserdir. Amerika Kanser Topluluğu (American Cancer Society) verilerine göre kolorektal kanser oluşumunu etkileyen çok sayıda değiştirilemez ve değiştirilebilir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Obezite, diyet, alkol, düşük fiziksel aktivite ve sigara değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alırken; kalıtım, yaş, inflamatuvar barsak hastalıkları, kolorektal kanser öyküsü, ailesel adenomatoz polipozis ve nonopolipozis kolon kanser sendromları ise değiştirilemez risk faktörleri arasındadır (<https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html> Erişim tarihi: 30 Aralık 2023).

Kolorektal kanserlerin dünya genelindeki dağılımı bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. ABD'deki bütün etnik gruplar arasında kolorektal kanser insidans oranı en yüksek olan grup Afrikalı Amerikalılardır. Beyaz Amerikalılara göre Afrikalı Amerikalılarda kolorektal kanser mortalitesi yüzde yirmi daha fazladır (Erçolak V, 2016). İnsidans oranı yüksek olan bölgeler Kuzey Amerika, Avusturya, Avrupa, Yeni Zelanda'dır (Jemal ve ark., 2011).

Kolorektal kansere yakalanma riski yaşa paralel olarak artmaktadır; vakaların birçoğu elli yaşın üzerindeki bireylerdir. Ancak kolorektal kanser elli yaşın altındaki bireylerde de gittikçe artmaktadır. Özellikle 40 ile 49 yaş aralığındaki bireylerde kolorektal kanser insidansının artması tarama yaşının düşmesine yol açmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü 2021 yılında kolorektal kanser taramasının yetişkinlerde 45 yaşından itibaren yapılmasını tavsiye etmiştir (Davidson ve ark., 2021).

Kolorektal kanser için bir diğer risk faktörü de obezitedir. Birçok çalışmanın ortaya koyduğu verilere göre orta yaş arasında ve erken yetişkinlikte kilo alınması kolorektal kanserler için risktir (Karahalios ve ark., 2015). Obez erkeklerde kolon kanseri gelişme riski %50 daha fazla ve rektal kanser riski de %20 daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu oran obez kadınlarda kolon kanseri riskinin %20, rektum kanseri riskinin %10 daha fazla olduğu bulunmuştur (Lanza ve ark., 2011). Fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması yalnızca insidansın artmasına yol açmakla kalmayıp hayatta kalma ihtimalini de azaltmaktadır. Bütün ülkelerde ve tüm yaş gruplarında kolorektal kanser riski erkeklerde kadınlara oranla bir buçuk kat daha fazladır (Rawla ve ark., 2018).

Kalıtsal olan rektum kanseri tüm kolorektal kanserler içerisinde %20'lik alan kapsar. Kolorektal kanserlerin %80'i sporadik kanserlerdir (Siegel ve ark., 2018). Kolorektal kanser vakalarının %30'unda aile öyküsü bulunmaktadır. Bunun sebebi henüz bilinmeyen germ-line mutasyonlarının mevcut olabileceğini düşündürmektedir. Kolorektal kanser gelişme riski, birince derece yakınında kolorektal kanser olanlarda 2-4 kat daha yüksektir (De Rosa ve ark., 2015). Kolorektal kanser ile ilişkili yaygın kalıtsal sendromlar, ilgili genler ve kalıtım modelleri Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (Rawla ve ark., 2018).

Tablo 2.1. Kolorektal Kanseri ile İlişkili Yaygın Kalıtsal Sendromlar, İlgili Genler ve Kalıtım Modeli

SENDROM	GEN	KALITIM MODELİ
Ailesel Adenomatöz Polipozis (Klasik FAP)	APC	Otozomal Dominant
Gardner Sendromu (FAP Varyantı)	APC	Otozomal Dominant
Turcot Sendromu (FAP Varyantı)	APC, MLH1 veya PMS2	Otozomal Dominant veya Otozomal Resesif
Hereditär Non-Poliposis Kolorektal Kanseri (HNPCC) Sendromu (Lynch Sendromu)	MLH1, MSH2, MSH6, EpCAM ve PMS2	Otozomal Dominant
MUTYH ile ilişkili Polipozis (MAP)	MUTYH, APC	Otozomal Resesif
Juvenil Polipozis Sendromu (JPS)	SMAD4 (MADH4), BMPR1A (ALK3)	Otozomal Dominant
Peutz-Jeghers Sendromu (PJS)	STK11 (LKB1)	Otozomal Dominant
Polimeraz Proofreading Associated Sendromu (PPAP)	POLE, POLD1	Otozomal Dominant
PTEN Hamartoma tümörleri Sendromu (PHTS)	PTEN	Otozomal Dominant
Cowden Sendromu	PTEN	Otozomal Dominant
Ailesel Kolorektal Kanseri Tip X	BRCA2, KRAS, APC, NTS, BRAF, BMPR1A ve RPS20	Otozomal Dominant

Kolorektal kanserlerde en yaygın olan sendrom hereditär nonpoliposis kolorektal kanseri (HNPCC) diğeri adıyla Lynch sendromudur. Ve kolorektal kanseri vakalarının yaklaşık %2-4'ünü oluşturur (Rawla ve ark., 2018; Lynch ve Chapelle, 2003).

Bu sendromun temelinde 'mismatch repair' (MMR) sisteminde bulunan çoğunlukla PMS2, PMS1, MSH2, MLH1 ya da MSH6'da ortaya çıkan bir germline mutasyondur (Burt ve Neklason, 2005). Hereditär nonpoliposis kolorektal kanseri (HNPCC) aynı zamanda kişinin endometrium, özefagus, over, ince bağırsak ve mide kanseri riskini de arttırmaktadır (Rawla ve ark., 2018; Niederhuber ve ark., 2020). Bu sendromda kolorektal kanserler, sporadik kanseri formuna göre daha genç yaşlarda görülmektedir. Bundan dolayı risk altındaki ya da kanıtlanmış mutasyonu bulunan kişilerde 20-25 yaş

aralığında genellikle yıllık aralıkla kolonoskopiyle tarama yapılması önerilmektedir (Niederhuber ve ark., 2020).

Famlyal Adenomatöz Polipozis (FAP), kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturuyor (Rawla ve ark., 2018). 20-30'lu yaşlarda kolorektumun mukozasında binlerce prekanseröz polip varlığı kendini gösteren nadir bir sendromdur (Brosens ve ark., 2007). FAP, genel anlamda APC genindeki kalıtsal bir mutasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra hastaların %20'sinde aile öyküsü olmadan da kendiliğinden FAP ortaya çıkabilir (Debinski ve ark., 1996).

Yapılan çalışmalarda çok fazla alkol tüketimi, sigara içmek, Kistik fibrozis, Akromegali, ailede kolorektal kanser öyküsünün varlığı, işlenmiş et ya da uzun süreli kırmızı et tüketimi, Diabetes mellitus ve insülin direncinin varlığı, düşük lifli gıda tüketimi gibi etkenlerin kolorektal kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir (Johnson ve ark., 2013; Center ve ark., 2009). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından crohn ve ülseratif kolit de KKK riskini arttırmaktadır. Bu hastalıklarda KKK gelişme riski 4-20 kat artmaktadır (Haggard ve Boushey, 2009). Serviks ve vajinal kanserler, üreterosigmoidostomi ve prostat kanseri sebebiyle abdominal bölgeye alınan radyasyon da kolorektal kanser riskini arttırmaktadır (Rawla ve ark., 2018; Boyle ve Langman, 2000).

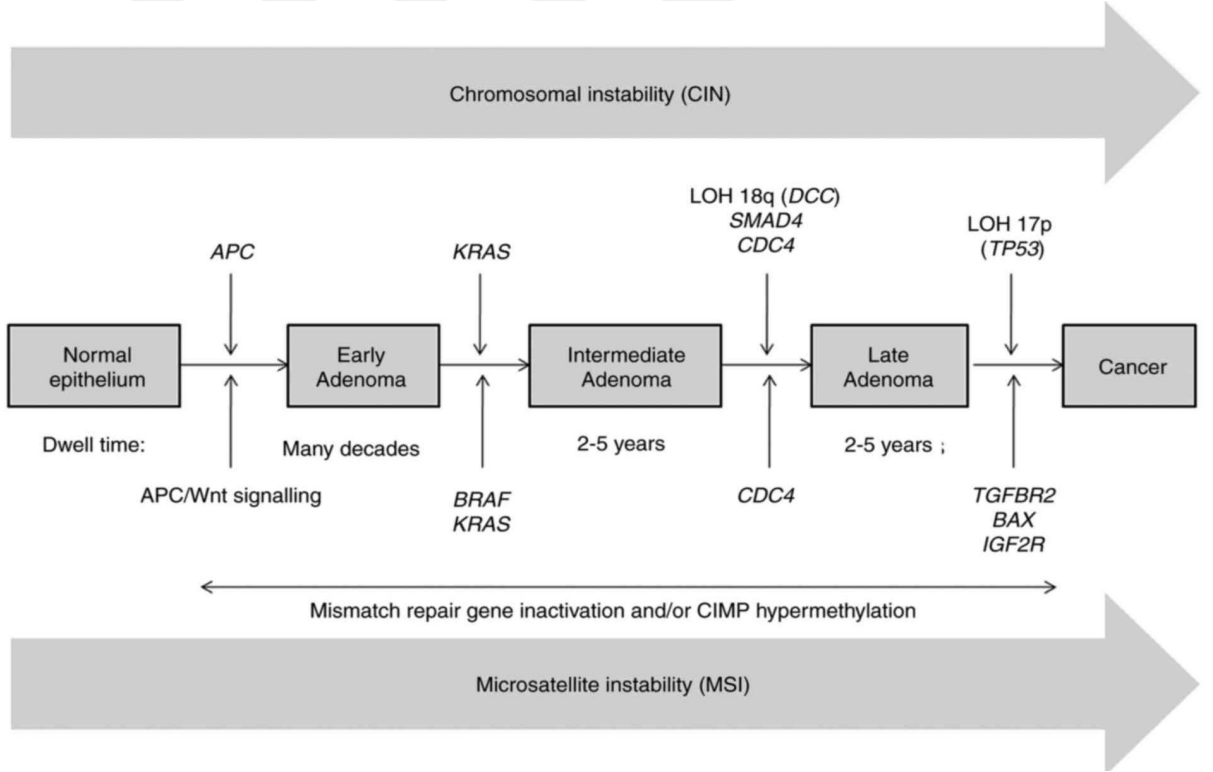
2.5. Rektum Kanserinin Moleküler Patogenezi

Rektum kanseri, hücreler içinde çoklu genetik ve epigenetik değişikliklerin birikmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Genetik mutasyonlar, kalıtsal ya da kazanılmış olabilir ve normal hücreden kanser hücreğine dönüşümü yönlendirdiği tahmin edilmektedir (Nguyen ve Duong, 2018).

Kolorektal kanserlerin oluşumu genel olarak normal bir kolorektal eptelyumun iyi huylu bir adenoma dönüşümüyle başlar ilerleyen süreçte birçok genetik ve epigenetik anormalliklerin gerçekleşmesiyle birlikte invaziv kanser ve son olarak da metastatik tümörlere dönüşüm meydana gelir (Nguyen ve Duong, 2018).

Onkogenler kanser gelişiminde rol oynayan genlerdir. Kolorektal kansere sebep olan Onkogenler, MYC ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2), SRC ve

RAS genleridir (Sherr, 1996). Kolorektal kanserlerin ve 1 santimetreden büyük kolonik adenomların yaklaşık yarısında RAS mutasyonları mevcuttur. Kolorektal kanser gelişiminde önemli rol oynayan bir diğer gen de KRAS onkogenidir. Kanser hastalarının %40'ında KRAS protoonkojeninin 12. Veya 13. Kodunda mutasyon olduğu görülmüştür (Downward ve Targeting, 2003). Kolorektal kanserin erken gelişimde yer alan en önemli genlerden biri APC genidir. APC geninde yaşanan mutasyon yaşamın 2. veya 3. on yılında FAP oluşmasına sebep olmaktadır. Bir diğer önemli faktör de en sık mutasyona uğrayan genlerden biri olan p53 genidir. Kolorektal kanser hastalarının %50-%70'inde p53 geninde mutasyon olduğu görülmüştür (Menck ve ark., 1997; Soussi, 2000). Kolorektal adenom-karsinom dizisi Şekil 2.6.'de gösterilmiştir Nguyen ve Duong, 2018).



Şekil 2.6. Kolorektal adenom-karsinom dizisi

2.6. Rektum Kanseri Histopatolojisi

Muskularis mukoza tabakasını aşmayan, endoskopik ve makroskopik olarak da boyutu 1 cm'den küçük olan kitlelere erken tip kolorektal karsinom denir. Rektumun kötü huylu tümörlerinin büyük bir çoğunluğunu karsinomlar oluşturur. Öbür histolojik tipleri olan hamartomlar, nöroendokrin neoplazmalar, lenfomalar ve mezenkimal tümörler daha nadir görülür (Lanza ve ark., 2011). Karsinomların büyük bir çoğunluğu adenokarsinomlardır. Bağırsağın epitel hücrelerinden köken alan adenokarsinomlar, kolorektal kanserlerin histolojik tipleri arasında en sık görülen tipidir ve kolorektal kanserlerin yüzde doksan gibi büyük bir çoğunluğunu oluşturur (Knox ve ark., 2015).

Rektum kanserinde histolojik tipler belirgin prognostik faktör olmasa da bazı tipleri prognostik öneme sahiptir. Bu prognostik öneme sahip tiplerinden taşlı yüzük hücreli karsinomlar ve küçük hücreli karsinomlar evreden bağımsız bir şekilde kötü prognoza sahip agresif bir adenokarsinom alt tipi olurken, MMR proteinleriyle ilgili olan medüller adenokarsinom ise nispeten olumlu bir prognoz göstermektedir (Knox ve ark., 2015). Dünya sağlık örgütünün (WHO) Rektum karsinomları için histolojik sınıflaması Tablo 2.2.'te gösterilmiştir (Nagtegaal ve ark., 2019).

Tablo 2.2. Rektum Karsinomlarının Histolojik Sınıflaması

Adenokarsinom Kribriform komedo tipi adenokarsinom Medüller karsinom Mikropapiller karsinom Müsinöz adenokarsinom Serrated adenokarsinom Taşlı yüzük hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom
İğ hücreli karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Undiferansiye karsinom

2.7. Rektum Kanserinde Klinik Bulgular

Rektum kanserinde tümörün gastrointestinal sistem lümenine ya da komşu dokulara invazivi ile semptomlar ortaya çıkar. Dolayısıyla semptomlar ileri evre kanseri gösterir. Tarama programları ile hastalara erken evrede tanı konulurken hastaların çoğuna da semptomlar başladıktan sonra tanı konulur. Semptomla başvuru yapan hastaların çoğunda bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, rektal kanama (hematokezya), dışkıda boşaltamama hissi veya/ve karın ağrısı gibi bulgular kendini gösterir. Tümörün peritona yayılması veya kısmi tıkanma karın ağrısının sebep olabilir. Lokal olarak ilerlemiş rektum kanserlerinde nadir olarak obturator siniri veya siyatik siniri tutarak nöropatik ağrılara sebep olabilir. Dışkılama esnasında meydana gelen ağrı distal rektum kanserinde gözlemlenen bir semptomdur. Şiddetli anal ağrısında tümör anal sfinkterlere yayılmış olabilir. Bulantı, kusma, abdominal distansiyon ve kilo kaybı meydana gelen diğer olası bulgulardır (T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2019).

Kolorektal kanserlerde tümörün konumuna göre semptomlar değişiklik gösterebilir. Örneğin dışkılama alışkanlığındaki değişiklikler ve hematokezya daha çok sol taraftaki tümörlerde görülürken demir eksikliği anemisi daha çok sağ taraftaki tümörlerde görülür (Wilkes ve ark., 2009). Abdominal ağrı bütün kolorektal kanserlerinde meydana gelen bir bulgudur. Ancak metastatik kolorektal kanserlerde yayılım olan bölgelere ait semptomlar görülebilir (Majumdar ve ark., 1999).

2.8. Rektum Kanserinde Tarama Yöntemleri

Kolorektal kanserlerde hastalığı erken evrede yakalamak ve riski azaltmak için düzenli tarama programları yapmak en etkili yoldur. Yapılan araştırmalar, tarama programlarının kanser öncesi büyümelerin erken tespit edilmesi ve ortadan kaldırılması yöntemiyle kolorektal kanserlerin insidansında ve mortalitesinde azalma olduğunu kanıtlamıştır (<https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/colorectalcancer?> 2023. Erişim tarihi: 25 Şubat 2024).

Amerika Kanser Topluluğu (ACS), 2020'de yayınlamış olduğu bildiriye göre ortalama risk altındaki grubun kırk beş yaşından itibaren rutin taramaya dahil edilmesini

önermektedir(<https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>. 2020. Erişim tarihi: 25 Şubat 2024). Yine Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Sağlık Görev Gücü (USPSTF) 2021 yılında yayınladığı rehberine göre 45-75 yaş aralığındaki kişilere düzenli taramayı, 75-85 yaş aralığındaki kişilere de özel tarama uygulanmasını önermiştir (Gupta, 2022). Tavsiye edilen dışkı bazlı tarama testleri arasında; gaita immunokimyasal test (FIT), guaiac bazlı gaitada gizli kan testi (gFOBT) ve multi-target gaita DNA testi (mt-sDNA) yer almaktadır. Görsel muayene yöntemi ile yapılan tarama testleri ise; kolonoskopi, CT kolonografi (sanal kolonoskopi) ve fleksibl sigmoidoskopi testleri bulunmaktadır.

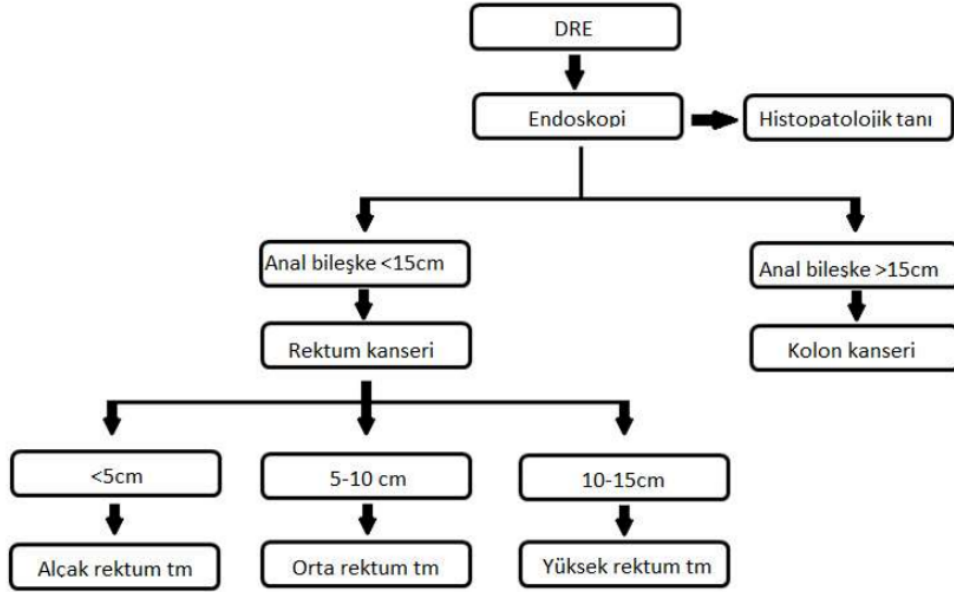
Dışkı bazlı testler kolorektal kanser veya kanser öncesi poliplerin olası belirtileri için dışkıya bakar. Genellikle evde yapılır ve dışkıda anormal bulgular veya kan tespit edilirse kolonoskopi gibi ileri teşhis yöntemleri önerilir. Görsel muayene yöntemi ile yapılan tarama testleri bağırsağın iç bölümünde kanser ya da polip görünümündeki alanların varlığını tespit etmek için kullanılır. Dışkı bazlı testlere göre yapılma sıklığı daha azdır ve yine dışkı bazlı testlerde olmayan bazı riskler bu testlerde görülebilir. Önceden bazı hazırlıklar gerektiren testlerdir. Kolorektal kanserleri için Amerika Kanser Topluluğu tarafından yayınlanan tarama programı Tablo 2.3.'te gösterilmiştir (Özdemir, 2023).

Tablo 2.3. ACS tarafından yayınlanan kolorektal kanser tarama programı

TARAMA TESTLERİ	ARALIK
Guaiac Bazlı Gaitada Gizli Kan Testi (gFOBT)	Yıllık
Fekal İmmunohistokimyasal Test (FIT)	Yıllık
Multi-target Gaita DNA Testi (mt-sDNA)	Her 3 yılda bir
Fleksibl Sigmoidoskopi (FSIG)	Her 5 yılda bir
BT Kolonografi (Sanal Kolonoskopi)	Her 5 yılda bir
Kolonoskopi	Her 10 yılda bir

2.9. Rektum Kanserinde Tanı

Rektum kanseri tanısı, kişi herhangi bir klinik bulguyla geldiğinde veya herhangi tarama programıyla konulabilir. Erken evre rektum kanseri genellikle asemptomatiktir. Semptomlarla gelen hastalar genellikle ileri evredir ancak tarama programları sayesinde erken evrede tanı konulabilir (Zampino ve ark., 2004). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO)'nin 2017 kılavuzuna göre oluşturulan rektum kanseri tanı algoritması Şekil 2.7.'da gösterilmiştir (ESMO, 2017).



Şekil 2.7. Rektum Kanseri Tanı Algoritması

(DRE: dijital rektal muayene, Tm: tümör)

Dijital rektal muayene ve sonrasında endoskopiyle yapılan biyopsinin histopatolojik doğrulamasıyla tanı konulur. Anal marjinden uzaklığı 15 cm'den az olan tümörlere rektum kanseri, daha proksimaldeki tümörlere ise kolon kanseri denir. Rektum kanseri alçak yerleşimli (5cm'ye), orta yerleşimli (5-10 cm) ya da yüksek yerleşimli (10-15 cm) şeklinde kategorize edilir (Şekil 2.7).

Rektum kanseri şüphesiyle gelen hastalarda uygulanacak ilk basamak iyi bir anamnez ve fiziksel muayenedir. Gelişmiş görüntüleme tekniklerine rağmen klinik muayenede ilk basamak rektal tuşe olmalıdır. Dijital rektal muayene ile tümörün yeri, çevre dokularla ilişkisi, anal girime mesafesi ve kabaca boyutu tespit edilebilir. Muayeneyi yapan doktorun deneyimine paralel olarak doğru tanı oranı artar. Dijital rektal muayene ile rektum kanserinin yaklaşık %85'ine tanı konulabilir (Brown ve ark., 2004). Ancak parmakla rektumun 7-8 cm'lik kısmı incelenemediği için orta ve distal rektum tümörlerinde önemli bir tanı yöntemi iken proksimal rektum kanserlerinde yetersiz olmaktadır. Bundan dolayı rektal tuşe içeren klinik muayenede endoskopi ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle de incelemek gerekir. Rektum kanseri tanısında iyi bir anamnez ve fiziksel muayeneden sonra rektosigmoidoskopi ile devam edilir. Böylece tümörün proksimalde rektosigmoid bileşke ve distalde anal girim ile ilişkisi incelenebilir ve tümörle ilgili majör morfolojik özellikler tespit edilebilir. Aynı zamanda tümörden biyopsi alınabilir. Fakat bu yöntemde tümörün rektum duvarına yaptığı invazyon derecesi saptanamamaktadır. Bu aşamada da radyolojik yöntemler ile görüntüleme yapılır. Rektum kanserlerinde özellikle de lokal ileri olan kanserlerde kolon kanseri ihtimali olduğundan kolonun ayrıntılı olarak incelenebilmesi için rektum kanseri tanısı almış bütün hastalarda kolonoskopi yapılmalıdır. Tanı konulduktan sonra tedavi basamağına geçebilmek için manyetik rezonans görüntüleme(MRG), endorektal ultrason ve pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografi (PET-BT) vb. yöntemlerle tümör evresi belirlenir (Mulder ve ark., 2011). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO)'nin 2017 kılavuzuna göre rektum kanserinin tanısında ve evrelemesinde kullanılan metotlar Tablo 2.4.'te gösterilmiştir (ESMO, 2017).

Tablo 2.4: Rektum kanseri tanısı ve evrelemesinde kullanılan tetkikler

Parametre	Metod
Tüm hastalar için değerlendirme	MDT değerlendirmesi
Lokalizasyon (anal marjinden olan uzaklık)	Dijital rektal muayene/palpasyon, Rijit sigmoidoskopi, baryumlu BT-kolonoskopi
Morfolojik tanımlama	Biyopsi
cT evreleme	ERUS, MR
cN evreleme	MR, (BT, ERUS)
cM evreleme	Abdomen BT, MR ya da USG, Toraks BT, *Yaygın EMVİ mevcut ise PET-BT
Sfinkter infiltrasyonu	MR (ERUS, palpasyon, AAM)

MDT: multidisipliner takım; AAM: anestezi altında muayene, BT: bilgisayarlı tomografi, EMVİ: ektramural vasküler invazyon, ERUS: endorektal ultrason, MR: manyetik rezonans, PET: pozitron emisyon tomografi, USG: Ultrasonografi

Rektum kanserinde elektrolit dengesizliği, demir eksikliği anemisi ile karaciğer fonksiyonunda bozulma gibi çeşitli tümör belirteçleri mevcuttur. Demir eksikliği kolorektal kanserlerde sıklıkla görülür ancak anemi olmaması tümörün olmadığı anlamına gelmez. Rektum kanserinde preoperatif tümör belirteci olarak CEA (karsinoembriyonik antijen) ile karbohidrat antijen (CA) 19-9 düzeyine bakılabilir. Tanı esnasında hataların %70 gibi büyük çoğunluğunda CEA yüksektir. Yine CA 19-9 değeri de yüksek seviyelerde görülebilir. Laboratuvar testleri de dahil olmak üzere karaciğer metastazının tespitinde duyarlılığı olmayan karaciğer fonksiyon testleri gibi tüm tümör belirteçlerinin benign hastalıklarda da görülmesi ve erken evrede düşük duyarlılığı sebebiyle kolorektal kanserlerde tanı ya da tarama testi olarak kullanımları uygun değildir (van ve ark., 1992). CEA; peptik ülser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, divertikülit, gastrit, diyabet, akut ve kronik inflamatuvar durumlarında da yüksek çıkabilir. CEA'nın serum düzeyleri rektum kanseri için prognostik önem taşımaktadır. Aynı evredeki hastalarda ameliyat öncesi serum CEA değeri 5 ng/mL'den yüksek olan

hataların prognozu, düşük olanlara göre biraz daha kötü seyreder. Operasyondan sonra CEA seviyesinin yükselmesi nüksle ilişkili olabilir. CEA değerin tanıs l önemi olmasa da tüm hastalarda CEA takibinin yapılması önerilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2019).

2.10. Rektum Kanseriinde Evreleme

Evreleme, tümörün büyüklüğünün ve yayılım derecesinin bir göstergesi olup uygulanacak tedavinin planlanmasında ve prognozu öngörmede önemli bir yol göstericidir. Günümüzde rektum kanseri için dünya genelinde en sık kullanılan evreleme American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) tarafından geliştirilen TNM evrelemesidir. TNM evreleme sistemi; tümör boyutu ve tümör yayılımı (T), bölgesel lenf nodlarına tümör metastazı olup olmaması (N) ve uzak metastaz yokluğu/varlığı (M) durumlarının değerlendirilmesiyle oluşturulan bir evreleme yöntemidir. Burada bütün basamaklar değerlendirilerek ortak bir evre oluşturulur. Rektum kanserinde ameliyat öncesi neoadjuvan ya da adjuvan tedavi görecek olgularda yapılan TNM evrelemesi klinik TNM evresi (cTNM, yeni tanı almış ve tedavi almamış olgular), hastada tedaviden önce rezeksiyon yapılmışsa patolojik TNM evresi (pTNM, yeni tanı almış ve tedavi öncesi rezeke edilen) ve neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedavi sonrası TNM evrelemesi (ypTNM) kullanılır. Yani TNM evremesinde kullanılan “c”, “p” ve “yp”  n ekleri sırasıyla klinik evreleme, patolojik evreleme ve neoadjuvan tedavi sonrası patolojik evrelemeyi göstermektedir (Weiser, 2018). American Joint Committee on Cancer/Union International Cancer Control (AJCC/UICC) tarafından en son 2017 yılında revize edilen 8. baskısına göre rektum kanseri için yapılan TNM evrelemesi Tablo 2.5. ve Tablo 2.6.’de gösterilmiştir (NCCN, 2023).

Tablo 2.5. Rektum kanseri TNM evrelemesi

T kategori tanımları	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
TİS	Karsinoma insitu (intramukozal karsinom; lamina propria veya tam kat geçmeksizin muskularis mukoza invazyonu)
T1	Submukoza invazyonu yapmış tümör
T2	Muskularis propriya invazyonu yapmış tümör
T3	Tümör muskularis propriayı geçerek perikolorektal yağlı dokuya invazyon yapmıştır
T4	Tümör visseral periton, komşu organ ya da yapılara yapışık veya invazyon yapmıştır
T4a	Tümör visseral peritona invazyon yapmıştır(tümör makroskopik perforasyon yapıyor ve inflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ ya da yapılara yapışık veya invaze idir
N kategori tanımları	
NX	Değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yoktur
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz vardır (lenf nodunda tümör ≥ 0.2 mm) veya tüm lenf nodlarının negatifliği halinde herhangi sayıda tümör depoziti varlığı
N1a	1 bölgesel lenf nodu pozitifdir
N1b	2-3 lenf nodu pozitifdir
N1c	Pozitif lenf nodu yok, ancak aşağıdaki alanlarda tümör depoziti vardır • Subseroza • Mezenter • Veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2	≥ 4 bölgesel lenf nodunda metastaz vardır
N2a	4-6 lenf nodu pozitifdir
N2b	7 ve üzeri lenf nodu pozitifdir
M kategori tanımları	
M0	Görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz yok; örn. Uzak bölge veya organlarda metastaz bulgusu yoktur
M1	Bir ya da daha fazla bölge veya organda ya da peritonda metastaz varlığı
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölge veya organda metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölge veya organda metastaz vardır
M1c	Tek başına ya da uzak organ metastazı ile birlikte periton metastazı vardır

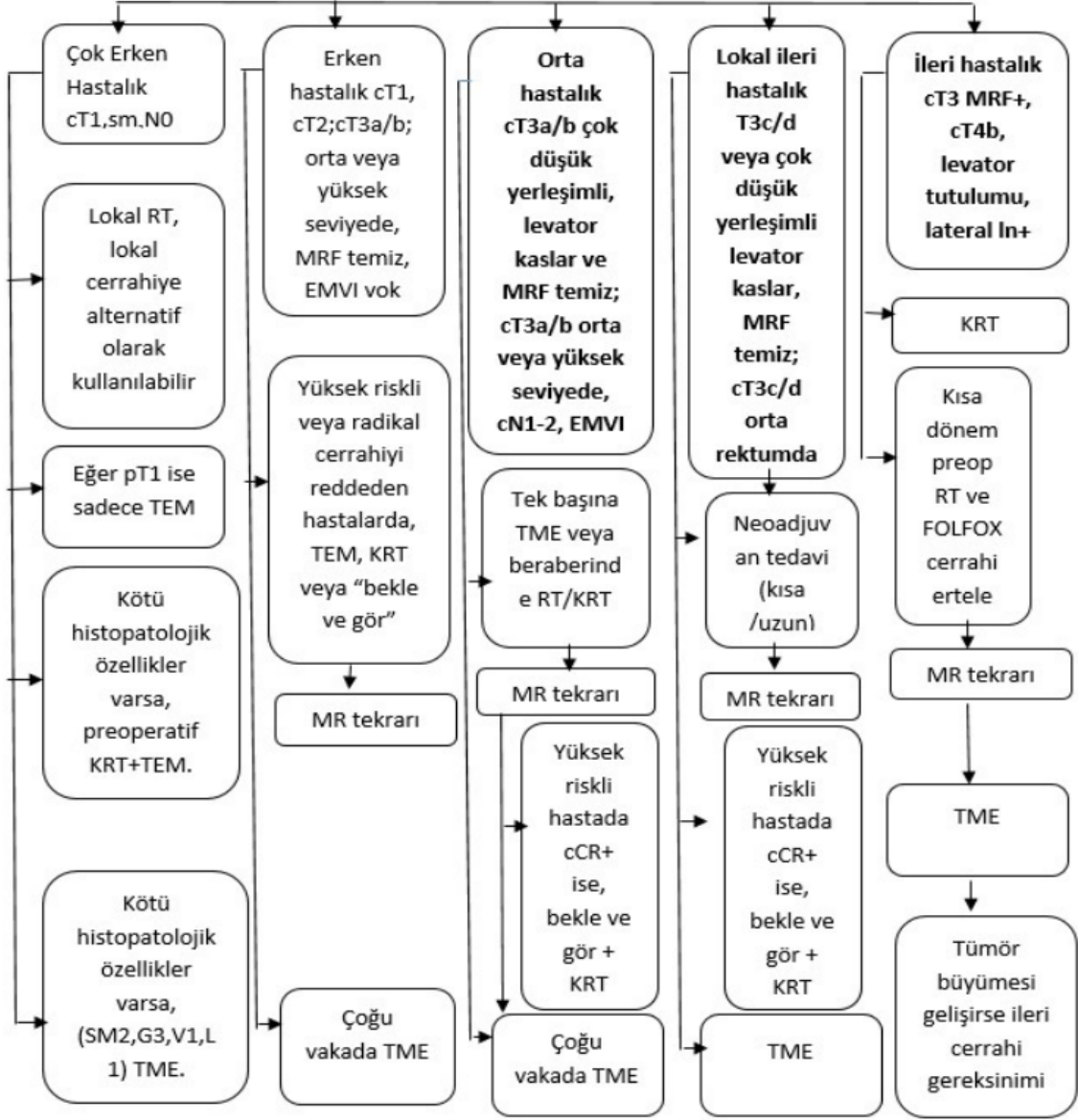
Tablo 2.6. Rektum kanseri evreleme

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

2.11. Rektum Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Bütün kanser türlerinde olduğu gibi rektum kanseri yönetiminde de multidisipliner yaklaşım çok önemli bir yere sahiptir. Genel cerrahi, radyoloji ve onkoloji bölümündeki hekimler ciddi bir multidisipliner yaklaşımla güncel tedavi planını oluşturmaları gerekmektedir. Kanserlin klinik evrelemesine göre tedavi planı yapılmaktadır. Rektum kanserinde cerrahi tedavi temel tedavi seçeneğidir ve yapılacak cerrahinin türü tümörün yeri, yaygınlığı ve metastaz durumuna göre değişmektedir. Cerrahi tedavi, rektum kanserinde primer tedavi seçeneği olsa da cerrahinin yanında kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) rejimleri ayrı ayrı ya da birlikte uygulanabilir. Erken evre (T1-T2) rektum kanserlerinde sadece cerrahi tedavisi (mezorektal ekizyon) uygulanıyorken lokal ileri evrelerinde (T3, T4 ya da N tutulumu) ve mezorektal fasya (MRF) invazyonunda cerrahinin yanında neoadjuvan kemoradyoterapi rejimi de uygulanmaktadır ve total mezorektal eksizyon (TME) ile birlikte neoadjuvan kemoradyoterapi içeren tedavi protokolü Lokal ileri evre rektum kanseri için standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Bu kombine tedavi sayesinde tümör evresinde gerileme, nükste azalma ve yaşam süresinde artma gibi gelişmeler olmaktadır (Lambregts ve ark., 2011). ESMO'nun 2017

kılavuzuna göre oluşturulan rektum kanseri tedavi algoritması Şekil 2.8.'de gösterilmiştir (ESMO, 2017).



Şekil 2.8. Rektal kanserler için tedavi algoritması

(CCR:tam klinik yanıt, KRT:kemoradyoterapi, EMVI:ekstramural vasküler invazyon, FOLFOX: lökovorin/fluorosil/oksaliptin, MRT: mezorektal fasya; MR: manyetik rezonans, RT: radyoterapi, TEM: transanal endoskopik mikrocerrahi, TME: total mezorektal eksizyon)

2.11.1 Cerrahi Tedavi

Cerrahi, rektum kanseri tedavisinde küratif yöntem olarak kabul edilmektedir. Cerrahide amaç; sağkalım süresini uzatmak, lokal nüks gelişimini önlemek ve en az komplikasyonla tüm tümörün ve ilgili lenfatik dokuların tümörsüz bir sınırla (R0 rezeksiyon) çıkarılmasını sağlamaktır (Monson ve ark., 2013). Kullanılacak cerrahi yöntem hasta ve tümörün özelliklerine göre belirlenir. Tümörün yerleşim yeri, bağırsak duvarına invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve tümör boyutu gibi klinik özelliklerin cerrah tarafından değerlendirilip ona göre tedavi şeklinin belirlenmesi gerekmektedir. Cerrahi yöntemler arasında geniş radikal rezeksiyonlardan tümörün lokal eksizyonuna kadar değişen çeşitli yaklaşımlar mevcuttur (Keller ve ark., 2020). Lokal eksizyon metotları arasında Transanal Endoskopik Mikrocerrahi (TEM), Lokal Transanal Eksizyon, Transsakral Lokal Eksizyon, Transsfinkterik Fokal Eksizyon gibi çeşitli teknikler yer almaktadır. Transanal olarak yapılan lokal eksizyonda tümörün kendisiyle beraber bitişik olan rektal doku da çıkarılır. Ancak lokal ekizyon ile mezorektal lenf nodları çıkarılmadığı ya da evrenmesi yapılmadığı için tümör hücresi birikimleri veya mezorektumdaki nodal metastaz kaçırılabilir. Bu yüzden lenf nodal metastaz riski düşük olan erken evre (T1N0M0) rektum kanserinde veya daha ileri evre olan fakat radikal cerrahi için uygun görülmeyen hastalarda lokal eksizyon yöntemi kullanılabilir. Yine Çapı 3 cm'den küçük tümörlerde, bağırsak lümenin %30'unun altını kaplayan tümörlerde, iyi diferansiye, lenfovasküler veya perinöral invazyonu olmayan tümörlerde, 3 mm'den fazla temiz cerrahi sınırı olan tümörlerde lokal eksizyon yapılabilir (Chang ve arkk., 2008). Transanal eksizyon, Rektumun ilk 10 cm'lik kısmında; Transanal endoskopik mikrocerrahi ise rektumun 15 cm'lik kısmına kadar uygulanabilir (Dekkers ve ark., 2022).

Cerrahi rezeksiyon yöntemleri sfinkter koruyucu ve sfinkterlerin korunmadığı yöntemler şeklinde sınıflandırma yapılabilir. Anterior Rezeksiyon (AR), Low Anterior Rezeksiyon (LAR), Very Low Anterior Rezeksiyon (VLAR) ve İntersfinkterik Rezeksiyon (İSR) sfinkter koruyucu cerrahi yöntemlerdir. Abdominoperineal rezeksiyon (APR) ve total abdominal proktokolektomi ise Sfinkterin korunmadığı cerrahi yöntemler arasında sayılır. Rektumun orta ve üst bölümündeki tümörlerin çoğunda, alt kısmındaki

tümörlerin ise bir kısmında anal sfinkterleri koruyacak şekilde radikal cerrahi yapmak olanaklıdır. Anterior Rezeksiyon, rektumun üst kısmındaki ve rektosigmoid köşedeki tümörlerde; Low Anterior Rezeksiyon ise rektumun orta ve alt kısmındaki tümörlerde uygulanan cerrahi yöntem olup rektum ve sigmoid kolon, distal marjın tümör barındırmadığı kısma kadar çıkarılır. Sonrasında distal rektum ve inen kolon arasında anastomoz yapılır. VLAR, distal lokalizasyondaki rektum tümörleri için önerilen sfinkter koruyucu yöntem olup anastomoz hattı pelvik taban-muskuler kısmındadır. Yine İntersfinkterik Rezeksiyon da distalde kalan tümörlerde kullanılan sfinkter koruyucu bir yöntem olup anastomoz hattı linea dentata seviyesindedir (Kosinski ve ark., 2012).

Abdominoperineal rezeksiyon (APR), lokal eksizyonun ve sfinkter koruyucu cerrahilerin yapılamadığı distal rektum tümörlerinde uygulanır. Yine anorektal fonksiyon bozukluğu durumunda da Abdominoperineal rezeksiyon tercih edilir. APR'de sigmoid kolon, rektum ve anüs rezeksiyonunun ardından hastaya kalıcı kolostomi yapılır (Murrell ve ark., 2005).

Total Mezorektal Eksizyon (TME), günümüzde en son cerrahi yaklaşım tekniği olup rektum kanseri cerrahisinde standart tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Bu cerrahi yöntemde rektumun tamamı, lenf nodları, rektuma ait lenf nodlarını barındırdığı için tüm mezorektum ve mezorektal fasya çıkarılır. Total Mezorektal Eksizyon yöntemi sayesinde daha iyi lokal kontrol sağlanır ve sağ kalım oranı artar. Tümörün ötesine 5 cm'lik mezorektal doku eksizyonu yeterli kabul edilmektedir (Monson ve ark., 2013; Maurer ve ark., 2011).

2.11.2 Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan tedavi, rektum kanseri hastalarda sfinkter korumaya olanak sağlamayı, sağkalımı artırmayı ve lokal-bölgesel hastalık nüks oranını azaltmayı hedefleyen bir yöntemdir. Kemoradyoterapi (KRT)'nin post-operatif dönemde uygulamak yerine pre-operatif (neoadjuvan) dönemde uygulamak daha iyi lokal kontrol ve sfinkter korunma sağlamaktadır. Bu nedenle günümüzde neoadjuvan CRT ve sonrasında total mezorektal eksizyon (TME), evre 2 ve evre 3 rektum kanseri hastalar için standart tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (Özkan ve ark., 2019). Bu tedavi yöntemi lokal olarak ilerlemiş rektum

kanserlerinde önerilmektedir. Klinik evreleri cT3 veya cT4 olan tümörlerin varlığı neoadjuvan tedavi için önemli bir endikasyondur. Bununla birlikte Klinik evreleri cT1, cT2 olan tümörlerde lenf nodu pozitifliğinin olması, mezorektal fasya tutulumunun varlığı veya risk altında olması, hastanın APR'yi istememesi veya kötü bir cerrahi adayı olması gibi durumlarda da önerilen bir tedavi yöntemidir (Sauer ve ark., 2004).

Lokal olarak ilerlemiş rektum kanseri hastalarında uygulanan preoperatif neoadjuvan tedavi yaklaşımları; Kemoterapiyle kombine preoperatif uzun süreli radyoterapi (LCCRT), Operasyon öncesi kısa süreli radyoterapi (SCRT) ardından adjuvan kemoterapi, İndüksiyon kemoterapisi ve ardından kemoradyoterapiyle toplam neoadjuvan tedavi şeklinde ilerlemiştir (Oronsky ve ark., 2020). Kısa süreli radyoterapide 5 gün boyunca günde 5 Gy radyasyon dozu (toplam 25 Gy) uygulandıktan sonra 1-8 hafta içerisinde cerrahi yapılması önerilmektedir. Uzun dönem KRT'de ise genellikle kapesitabin ya da 5- fluorourasile ek olarak 5-6 hafta süresince 1.8-2 Gy radyasyon dozu (toplam 45-50.4 Gy) uygulanıp en az 6 hafta bekleme süresinden sonra cerrahi önerilmektedir (Erlandsson ve ark., 2017).

Son yıllarda lokal ileri rektum kanseri tedavisinde bazı değişiklikler meydana gelmiştir ve total neoadjuvan tedavi (TNT) terimi duyulmaya başlanmıştır. TNT'de temel fark preoperatif dönemde hem CRT'nin hem de adjuvan uygulanması planlanmış olan sistemik kemoterapinin uygulanmasıdır. Total neoadjuvan tedavide birkaç farklı tedavi şekli mevcuttur. Bunlar: SCRT, ardından kemoterapi; kemoterapi, ardından SCRT; CRT, ardından kemoterapi ve kemoterapi, ardından CRT'dir (Conces ve Mahipal, 2024). TNT, NCCN Kılavuzlarında lokal ileri rektum kanseri tedavisi olarak listelenmiştir (Benson ve ark., 2022). Yine ESMO total neoadjuvan tedaviyi özellikle agresif ilerleyen kanserlerde önermektedir. Ancak birçok Avrupa ülkesinde hala standart neoadjuvan tedavi uygulanmaktadır (Glynne-Jones ve ark., 2017).

2.11.3 Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavide amaç, genel olarak ameliyattan sonra kalmış olan kanser hücrelerinin çoğalmasını engellemektir. Bu tedavi yöntemi genellikle riskli evre 2 ile evre 3 rektum kanseri hastalara önerilmektedir. Adjuvan tedavi seçenekleri arasında kemoterapi,

radıyoterapi ve hem kemoterapinin hem de radyoterapinin eş zamanlı verildiği kemoradyoterapi yer alır. Genelde neoadjuvan tedavi verilmemiş olgularda adjuvan tedavi olarak kemoradyoterapi tercih edilir. Neoadjuvan tedavi almış hastalarda ise adjuvan kemoterapi önerilir. Adjuvan kemoradyoterapinin mortaliteyi ve lokal nüksü azalttığı görülmüştür. Dezavantajları arasında ince bağırsak toksisitesi ile bozulmuş perine yara iyileşmesi sayılabilir. Neoadjuvan kemoradyoterapi ile evresi gerilemiş tümöre sahip hastalarda da adjuvan kemoterapi yarar sağlayabilir. Bundan dolayı ameliyat öncesi tümör evresine göre adjuvan tedavi önerisi yapılmalıdır (Özdemir, 2023).

2.12. Rektum Kanseri ve Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserlerde birçok patolojik ve klinik prognostik belirteç vardır. En önemli prognostik parametreler tümörün evresi ve yapılan cerrahi tedavidir. Tümör mukoza ve submukozada sınırlı ise daha iyi prognoz, bağırsak duvarının dışına invaze olmuşsa ya da lenf nodlarına metastaz yapmışsa daha kötü prognoz gösterir. Yapılan çalışmalarda postoperatif yüksek tümör derecesi ve postoperatif N2 lenf nodu pozitif olan olgularda sağkalım daha kötü bulunmuştur. Neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisinin uygulama dozu ve süresinin sağkalıma etkisi henüz net değildir. ancak yapılan çalışmalarda radyoterapi tedavisini tamamlayan hastaların, tamamlamayanlara göre daha iyi sağkalıma sahip oldukları görülmüştür. Yine yapılan çalışmada adjuvan tedavisini almayan kanser hastalarının daha kötü sağkalıma sahip oldukları görülmüştür. Bir diğer prognostik gösterge yaş olup ilerleyen yaşa sahip hastaların prognozu daha kötüdür. Ayrıca erkeklere göre kadınların daha iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (Yaşar ve ark., 2023).

Rektum kanserinde histolojik tipler belirgin prognostik faktör olmasa da bazı tipleri prognostik öneme sahiptir. Bu prognostik öneme sahip tiplerinden taşlı yüzük hücreli karsinomlar ve küçük hücreli karsinomlar evreden bağımsız bir şekilde kötü prognoza sahip agresif bir adenokarsinom alt tipi olurken, MMR proteinleriyle ilgili olan medüller adenokarsinom ise nispeten olumlu bir prognoz göstermektedir (Knox ve ark., 2015). Rektum kanserinde preoperatif tümör belirteci olarak CEA (karsinoembriyonik antijen)

ve karbohidrat antijen (CA) 19-9 düzeyine bakılabilir. CEA'nın serum düzeyleri rektum kanseri için prognostik önem taşımaktadır. Aynı evredeki hastalarda ameliyat öncesi serum CEA değeri 5 ng/mL'den yüksek olan hataların prognozu, düşük olanlara göre biraz daha kötü seyreder. Operasyondan sonra CEA seviyesinin yükselmesi nüksle ilişkili olabilir. (T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2019).

2.13. Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI)

Onkoloji hastalarında hem hastalığın kendisinden hem de tedavide kullanılan ilaçlardan ötürü enerji ihtiyaçları artmakta olup yeterli kalori sağlanamadığı takdirde katabolik durum ve kaşeksi açısından risk altına girebilirler. Malnütrisyon kanser hastalarında sıklıkla görülür. Bu durum hastanede yatış süresini, prognozu, sağlık masraflarını, yaşam kalitesi ile sağkalımı etkilemektedir. Malnütrisyonun kansere bağlı ölümlerin %10-%20'sinden sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir. Yapılan birçok çalışmada kemoradyoterapi sırasında yapılan nutrisyon desteğinin klinikteki olumlu etkilerini ortaya koymuştur. Son yıllarda hastanın immünonütrisyonel açıdan incelenmesinin prognozu öngörmede yarar sağlayacağı düşünülmekte ve bunun için birçok yeni prognostik belirteç araştırılmaktadır. Prognozu ve sağkalımı öngörmek için araştırılan bu indeksler daha çok sistemik inflamatuvar yanıtı ve Malnütrisyonu temel almaktadır (Arends ve ark., 2017). Prognostik nutrisyonel indeks (PNI) sıkça araştırılan bu indekslerden biridir.

PNI, ilk defa Buzby ve arkadaşları tarafından 1980 senesinde triceps deri kıvrım kalınlığı, albümin ve serum transferrin üzerinden tanımlanmıştır (Buzby ve ark., 1980). 1986'da ise Onodera ve arkadaşları tarafından basitleştirilerek günümüzde son hali verilmiştir. PNI, kanser hastalarının nutrisyonel ve immunolojik durumunu gösteren bir belirteçtir. İlk olarak gastrointestinal malignitesi bulunan kişilerde mortaliteyi ve postoperatif komplikasyon riskini değerlendirmede kullanılıyorken şu anda mide, kolorektal, pankreas ve hepatoselüler karsinom gibi pek çok kanser türünde prognozu öngörmede kullanılan bir parametre olmuştur. PNI için standart bir sınır değeri bulunmamaktadır. Serum albümin seviyesi ile periferik kan toplam lenfosit sayısı kullanılarak $PNI = [10 \times \text{serum albumin (g/dl)}] + [0.005 \times \text{toplam lenfosit sayısı (per mm}^3)]$ formülüyle hesaplanır (Onodera ve ark., 1984).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Araştırmamız, neoadjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanseri hastalarda neoadjuvan tedaviden önce PNI değeri ve neoadjuvan tedaviden sonra PNI değişiminin hastaların patolojik tam yanıt ve hastalıksız sağ kalımı üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı çalışma olarak planlanmıştır.

3.2. Araştırma Örneklemine Tanımlanması

Çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğinde MİA MED hasta veri sisteminden tarama yapılarak tespit edilen 2014 – 2021 yılları arasında rektum kanseri tanısı almış 362 hasta retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

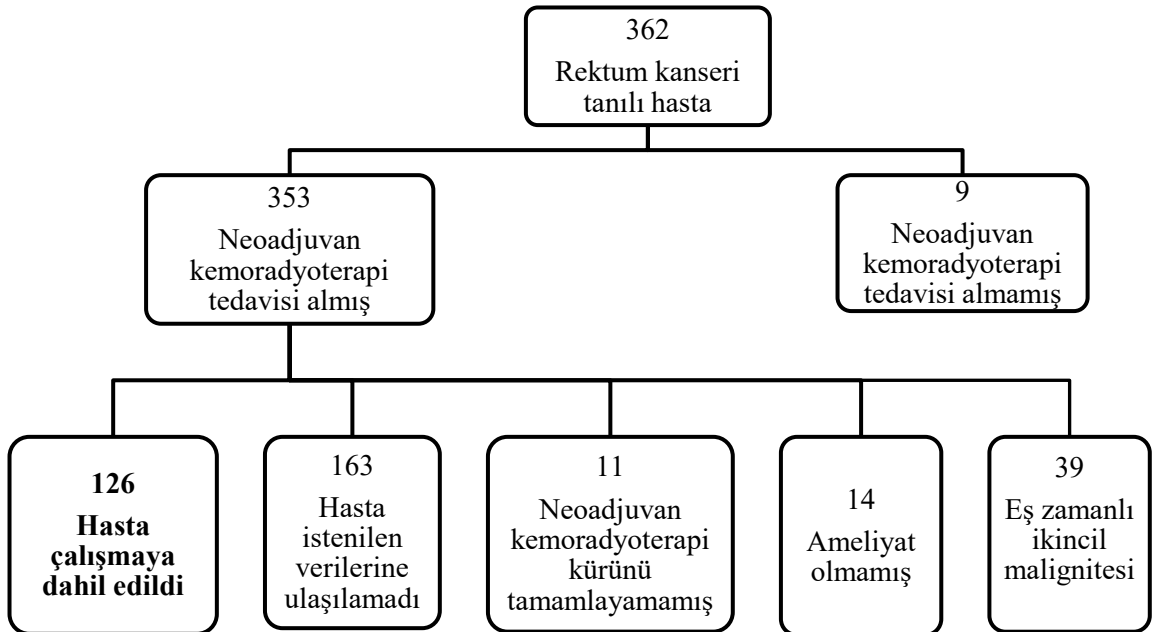
- 1- Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde rektum kanseri tanısı alan ve neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi alan rektum kanseri hastalar
- 2- Planlanan neoadjuvan tedavinin tamamını alabilen
- 3- Primer takip ve tedavilerini Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde tamamlayan
- 4- Klinik ve laboratuvar sonuçlarına ulaşılabilen
- 5- Neoadjuvan tedavi sonrası opere olan ve patolojik değerlendirme sonuçları olan hastalar

Çalışmada dışlanma kriterleri:

- 1- Kemoradyoterapi kürünü tamamlamayanlar
- 2- Eş zamanlı ikincil malignitesi olan hastalar
- 3- Evre IV hastalar
- 4- Klinik ve laboratuvar sonuçlarına ulaşılmayan hastalar

Akdeniz Üniversitesi hastanesi hasta veri sistemi MİA-MED üzerinden 362 hastanın verisi tarandı. Neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi almayan 9 hasta örneklem grubuna dahil edilmedi. MİA MED sistemi taranarak; tanı yaşı, cinsiyet, klinik evre (TNM), cT evresi, cN evresi, ECOG, nCRT başlangıç tarihi, nCRT bitiş tarihi, nCRT rejimi, nCRT öncesi laboratuvar sonuçları [HGB, WBC(lökosit), PLT (trombosit), Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Albumin, CRP], Ameliyat öncesi laboratuvar Sonuçları (nCRT sonra) [HGB, WBC(lökosit), PLT (trombosit), Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Albumin, CRP], operasyon tarihi, patolojik evresi, pT evresi, pN evresi, patolojik yanıt, nCRT sırasında toksisite durumu (Anemi, Nötropeni, Trombositopeni), cerrahiden sonra relaps durumu, relaps tarihi, son kontrol ve ölüm tarihi bilgileri araştırmanın amacına uygun olarak hazırlanan hasta tanıtım formuna yazılmıştır.

Prognostik nutrisyonel indeksi (PNI) hesaplamak için gerekli olan tetkiklere ve bilgilere ulaşılmayan 163 hasta, eş zamanlı ikincil malignitesi olan 39 hasta, neoadjuvan kemoradyoterapi kürünü tamamlamayan 11 hasta ve ameliyat olmamış 14 hasta çalışmadan çıkarıldı. Böylelikle araştırma örneklem grubu için uygun olan 126 hasta dahil edilerek çalışma yürütüldü (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Çalışma örneklem grubunun belirlenmesi

3.3. Çalışma Tasarımı

Çalışmada neoadjuvan kemoradyoterapi ilk kür öncesi 1 hafta içerisindeki laboratuvar verileri ve tedavi sonrası PNI değişimi için neoadjuvan kemoradyoterapiden sonra operasyon öncesi 1 hafta içerisindeki laboratuvar verileri kullanıldı. Albümin değişimi için aynı zamanlar kullanıldı. MİA-MED sistemi üzerinden hasta verileri incelenerek hastanın ilk poliklinik başvurusunda hesaplanan skora göre ECOG performans statüsü belirlendi.

Neoadjuvan kemoradyoterapi sırasındaki hematolojik toksisite durumu (anemi, nötropeni, trombositopeni) sistem üzerinden taranarak Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksisite Kriterleri (CTCAE) versiyon 5'e göre değerlendirilip kaydedildi. Tedavi yanıtlarını analiz etmek amacıyla tedavi öncesi ve neoadjuvan kemoradyoterapi tedavi sonrası Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda çekilen BT veya Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda çekilen PET/BT sonuçlarına MİA-MED sisteminden ulaşıldı. Hastaların tedavi yanıtları Progrese (ilerlemiş), Stabil (aynı), İyi yanıt ve İyi yanıt şeklinde 4 ayrı gruba dahil edildi.

Hastaların ölüm tarihleri MİA-MED sistemi üzerinden bulundu. Sağ olan hastaların ise sağ kalım sürelerindeki sonlanım noktası, son kontrol tarihi olarak belirlendi ve sağ kalım zamanları hesaplandı. Hastalıksız sağ kalım, cerrahiden lokal relaps veya uzak metastaz tarihine kadar geçen süre (hangisi önceyse) olarak tanımlanmıştır.

3.4. Nutrisyonel İndeks

Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI): periferik kan toplam lenfosit sayısı ve serum albümin seviyesi kullanılarak hesaplanır (Onodera ve ark., 1984). Standart bir kesim noktası olmayıp çalışmalarda farklı medyan değerleri kullanılmıştır bizim çalışmamızda kesim noktası değeri istatistiksel analiz sonucunda Pre-PNI için 37,80 ve Post-PNI için 42,40 olarak belirlendi. Hastalar, düşük Pre-PNI ($\leq 37,80$), yüksek Pre-PNI ($> 37,80$) ve düşük Post-PNI ($\leq 42,40$), yüksek Post-PNI ($> 42,40$) olarak gruplara ayrıldı.

$$PNI = [10 \times \text{serum albumin (g/dl)}] + [0.005 \times \text{toplam lenfosit sayısı (per mm}^3\text{)}]$$

3.5. Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışmada hasta bilgileri için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliğinden hastane veri arşivi kullanım izni (EK-1) ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KAEK-332 karar no'lu ve 11.05.2022 tarihli etik kurul onayı alınmıştır (EK-2). Bu araştırma retrospektif olarak yapıldığından Bilimsel Araştırma Fonuna ihtiyaç duyulmadı.

3.6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS version 25 istatistik paket programı kullanılmıştır. Araştırma verileri analiz edilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, medyan, frekans, yüzdelik, minimum, maksimum) kullanılarak verilerin özetlenmesi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik testleri için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Kategorik iki değişken arasındaki bağımsızlık sınamaları için Pearson Ki-kare Bağımsızlık Testleri uygulanmıştır. İki grup arasındaki farklılıkların araştırılmasında göstermeyen verilerin karşılaştırılması için Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. Bağımlı örneklem ortalamalar arası fark testi olarak Wilcoxon İşret Testleri yapılmıştır. 2x2 çapraz tabloları oluşturan sınıflanmış değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher's Exact testleri ile araştırılmıştır. Sağkalım ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla Kaplan Meier Yöntemi kullanılmıştır. Faktörlerin sağkalım hızlarına etkileri log-rank testi ile değerlendirilmiştir. Etkin olan faktör Cox Regresyon Modeli kullanılarak mortalite riski açısından incelenmiştir. Hastalıksız sağ kalım için pre, post PNI ve Δ PNI değerlerinin mortal olma üzerinde belirleyici olma durumlarını incelemek amacıyla ROC Curve Analizleri yapılmıştır. Bazı tablolarımızda hasta sayısı yetersizliğinden dolayı Ki kare bağımsızlık testi varsayımında bulunan %20 kuralını sağlamak için o tablolardaki değişkenlere ait gruptan birleştirme yapılmıştır. Yapılan tüm testler için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Araştırmamıza katılan 126 hastanın 81'i (%64,3) erkek, 45'i (%35,7) kadın idi ve ortalama tanı yaşı 59,83 olarak saptandı. Hastaların cT evresine bakıldığında Tx ve T0 evresine sahip hasta yoktu. Hastaların 1'i (%0,8) T1, 17'si (%13,5) T2, 93'ü (%73,8) T3, 15'i (%11,9) T4 evresindeydi. cN evresinde hastaların 35'i (%27,8) N0, 56'sı (%44,4) N1, 35'i (%27,8) N2 evresindeydi. cTNM evreleri ise 12 (%9,5) hastanın evre 1, 20 (%15,9) hastanın evre 2A, 1 (%0,8) hastanın evre 2B, 2 (%1,6) hastanın evre 2C, 5 (%4,0) hastanın evre 3A, 49 (%38,9) hastanın evre 3B, 37 (%29,4) hastanın evre 3C şeklindeydi. ECOG performans durumunda hastaların 49'u (%38,9) ECOG 0, 75'i (%59,5) ECOG 1, 1'i (%0,8) ECOG 2, 1'i (%0,8) ECOG 3 statüsündeydi. Hastaların genel özellikleri ve nCRT Öncesi Tümör Özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri ve nCRT Öncesi Tümör Özellikleri

Değişkenler		Tüm hastalar (n:126)
Yaşı		59,83±10,21
Cinsiyet	Kadın	45 (35,7)
	Erkek	81 (64,3)
cT Evresi	Tx	0 (0)
	T0	0 (0)
	T1	1 (0,8)
	T2	17 (13,5)
	T3	93 (73,8)
	T4	15 (11,9)

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri ve nCRT Öncesi Tümör Özellikleri (devam)

Değişkenler	Tüm hastalar (n:126)
cN Evresi	
N0	35 (27,8)
N1	56 (44,4)
N2	35 (27,8)
cTNM Evreleme	
Evre 0	0 (0)
Evre 1	12 (9,5)
Evre 2A	20 (15,9)
Evre 2B	1 (0,8)
Evre 2C	2 (1,6)
Evre 3A	5 (4,0)
Evre 3B	49 (38,9)
Evre 3C	37 (29,4)
ECOG	
ECOG 0	49 (38,9)
ECOG 1	75 (59,5)
ECOG 2	1 (0,8)
ECOG 3	1 (0,8)

Bulgular ort±SS veya n (%) ile gösterilmiştir.

Hastaların pT evresi incelendiğinde 3'ü (%2,4) Tx, 20'si (%15,9) T0, 8'i (%6,3) T1, 31'i (%24,6) T2, 61'i (%48,4) T3, 3'ü (%2,4) T4 idi. pN evresinde ise hastaların 94'ü (%74,6) N0, 27'si (%21,4) N1, 5'i (%4,0) N2 idi. pTNM evrelemesine bakıldığında evre 2B ve evre 2C'de olan hasta olmayıp hastaların 23'ü (%18,3) evre 0, 31'i (%24,6) evre 1, 40'ı (%31,7) evre 2A, 8'i (%6,3) evre 3A, 19'u (%15,1) evre 3B, 5'i (%4,0) evre 3C idi. Hastaların patolojik evre sonuç dağılımı Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların patolojik evre sonuç dağılımı

Değişkenler		Tüm hastalar (n:126)
pT Evresi		
	Tx	3 (2,4)
	T0	20 (15,9)
	T1	8 (6,3)
	T2	31 (24,6)
	T3	61 (48,4)
	T4	3 (2,4)
pN Evresi		
	N0	94 (74,6)
	N1	27 (21,4)
	N2	5 (4,0)
pTNM Evreleme		
	Evre 0	23 (18,3)
	Evre 1	31(24,6)
	Evre 2A	40 (31,7)
	Evre 2B	0 (0)
	Evre 2C	0 (0)
	Evre 3A	8 (6,3)
	Evre 3B	19 (15,1)
	Evre 3C	5 (4,0)

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

Hastaların neoadjuvan tedavi yanıtlarına bakıldığında 6'ı (%4,8) Progrese (ilerlemiş), 20'si (%15,9) Stabil (aynı), 77'si (%61,1) İyi yanıtı, 23'ü (%18,3) tam yanıtı idi. Hastaların 95'i (%75,4) RT + Kapasitabin, 26'sı (%20,6) RT + Kapasitabin + Xelox, 5'i (%4,0) RT + Kapasitabin + Folfox neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisini almış. Hastaların 21'i (%16,7) nüks olmuş ve 25'i (%19,8) vefat etmiştir. Hastaların patolojik yanıtları, nCRT Rejimleri, nüks ve mortalite dağılımları Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların patolojik yanıtları, nCRT Rejimleri, nüks ve mortalite dağılımları

Değişkenler	Tüm hastalar (n:126)
Neoadjuvan tedavi yanıtı	
Progrese (ilerlemiş)	6 (4,8)
Stabil (aynı)	20 (15,9)
İyi yanıtlı	77 (61,1)
tam yanıtlı	23 (18,3)
Neoadjuvan tedavisi	
RT + Kapasitabin	95 (75,4)
RT + Kapasitabin + Xelox	26 (20,6)
RT + Kapasitabin + Folfox	5 (4,0)
Pre- PNI	
Yüksek	119 (94,4)
Düşük	7 (5,6)
Post-PNI	
Yüksek	57 (45,2)
Düşük	69 (54,8)
ΔPNI	
Yüksek	107 (84,9)
Düşük	19 (15,5)
ΔAlbumin	0,148±0,51
Nüks	
Var	21 (16,7)
Yok	105 (83,3)
Mortalite	
Sağ	101 (80,2)
Exitus	25 (19,8)

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir.

Hastaların nCRT öncesi albümin ortalaması 4,28±0,35, nCRT sonrası albümin ortalaması 4,14±0,52, nCRT öncesi lenfosit ortalaması 2,14±1,96, nCRT sonrası lenfosit ortalaması 0,67±0,50, nCRT öncesi PNI ortalaması 42,85±3,53, nCRT sonrası PNI

ortalaması $41,37 \pm 5,20$ olarak hesaplandı. Hastaların nCRT öncesi ve nCRT sonrası klinik özellikleri Tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların nCRT öncesi ve nCRT sonrası klinik özellikleri

Değişkenler	<u>nCRT öncesi</u>	<u>nCRT sonrası</u>
HGB	13,63 $\pm$ 9,93	12,15 $\pm$ 1,56
WBC (lökosit)	7,95 $\pm$ 2,48	5,33 $\pm$ 1,92
PLT (trombosit)	296,42 $\pm$ 92,54	227,04 $\pm$ 66,90
Nötrofil	4,94 $\pm$ 1,96	3,90 $\pm$ 1,67
Lenfosit	2,14 $\pm$ 1,96	0,67 $\pm$ 0,50
Monosit	1,06 $\pm$ 5,48	0,56 $\pm$ 0,19
Albumin	4,28 $\pm$ 0,35	4,14 $\pm$ 0,52
CRP	2,26 $\pm$ 3,61	2,97 $\pm$ 4,64
PNİ	42,85 $\pm$ 3,53	41,37 $\pm$ 5,20

Bulgular ort $\pm$ SS ile gösterilmiştir.

nCRT sırasında grade 4 anemiye, grade 4 Nötropeniye ve grade 3-4 trombositopeniye sahip hiçbir hasta yoktu. Hastaların 46'sı (%36,5) grade 1 anemi, 15'i (%11,9) grade 2 anemi, 5'i (%4,0) grade 3 anemi idi. Hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi sırasındaki hematolojik toksisite sonuçların dağılımı Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların nCRT sırasında hematolojik toksisite sonuçların dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar (n:126)
Anemi	
Grade 0	59 (46,8)
Grade 1	46 (36,5)
Grade 2	15 (11,9)
Grade 3	5 (4,0)
Grade 4	0 (0)

Tablo 4.5. Hastaların nCRT sırasında hematolojik toksisite sonuçların dağılımı (devam)

Değişkenler		Tüm hastalar (n:126)
Nötropeni		
	Grade 0	95 (75,4)
	Grade 1	17 (13,5)
	Grade 2	11 (8,7)
	Grade 3	3 (2,4)
	Grade 4	0 (0)
Trombositopeni		
	Grade 0	114 (90,5)
	Grade 1	10 (7,9)
	Grade 2	2 (1,6)
	Grade 3	0 (0)
	Grade 4	0 (0)

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

4.2. PNİ'e Göre Bulgular

Pre, post PNİ ve Δ PNİ değişkenlerinin düşük ve yüksek gruplarını belirlemek amacıyla ROC Curve Analizleri yapılarak kesme değerleri elde edildi. Buna göre Pre-PNİ için 37,8'den küçük olan değerler düşük, büyükler yüksek olarak değerlendirildi. Post-PNİ için 42,4'den küçük olan değerler düşük, büyükler yüksek olarak alındı. Δ PNİ için ise 4,01 kesim noktası olarak elde edildi. Δ PNİ ve PNİ gruplarına göre hastaların genel özellikleri Tablo 4.6'da ve Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Δ PNİ grubuna göre hastaların genel özellikleri

Değişkenler	<u>ΔPNİ</u>		p
	Yüksek	Düşük	
Yaş	58,95±9,1	59,99±10,43	0,683
Cinsiyet			
Kadın	41 (91,1)	4 (8,9)	0,206
Erkek	78 (96,3)	3 (3,7)	
ECOG			
ECOG 0	8 (16,3)	41 (83,7)	0,472
ECOG 1	11 (14,3)	66 (85,7)	
ECOG 2			
ECOG 3			

Tablo 4.7. PNİ gruplarına göre hastaların genel özellikleri

Değişkenler	<u>Pre-PNİ</u>			<u>Post-PNİ</u>		
	Yüksek	Düşük	p	Yüksek	Düşük	p
Yaş	59,55±10,18	64,71±10,26	0,194	62,03±10,16	57,18±9,71	0,007
Cinsiyet						
Kadın	15 (33,3)	30 (66,7)	0,034	8 (17,8)	37 (82,2)	0,606
Erkek	42 (51,9)	39 (48,1)		11 (13,6)	70 (86,4)	
ECOG						
ECOG 0	44 (89,8)	5 (10,2)	0,08	19 (38,8)	30 (61,2)	0,164
ECOG 1	75 (97,4)	2 (2,6)		38 (49,4)	39 (50,6)	
ECOG 2						
ECOG 3						

Tablo 4.8’de nCRT öncesi Δ PNİ ve Pre PNİ yüksek ve düşük gruplarına göre elde edilen laboratuvar ortalamaları arasında yapılan Mann-Whitney Test sonuçları verilmiştir. Elde edilen p değerlerine göre Δ PNİ gruplarına göre WBC, nötrofil, lenfosit albümin ortalamaları arasında anlamlı farklar vardır (p değerleri<0,05). Hepsinde yüksek Δ PNİ grubuna ait ortalamalar düşük grup ortalamasından fazladır. Pre-PNİ gruplarına bakıldığında, HGB ve albümin ortalamaları arasında anlamlı farklar vardır (p değerleri<0,05). Her ikisinde de yüksek pre PNİ grup ortalaması düşük gruba göre daha fazladır.

Tablo 4.8. nCRT öncesi Δ PNI ve Pre-PNİ gruplarına göre hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	<u>ΔPNI</u>			<u>Pre-PNİ</u>		
	Yüksek	Düşük	p	Yüksek	Düşük	p
HGB	13,07 $\pm$ 1,88	13,73 $\pm$ 10,64	0,588	13,76 $\pm$ 10,09	11,41 $\pm$ 1,78	0,029
WBC	9,22 $\pm$ 2,68	7,73 $\pm$ 2,39	0,015	7,91 $\pm$ 2,46	8,64 $\pm$ 3,0	0,613
(lökosit)						
PLT	321,58 $\pm$ 110,62	291,95 $\pm$ 88,81	0,200	294,69 $\pm$ 93,22	325,86 $\pm$ 80,45	0,259
(trombosit)						
Nötrofil	5,81 $\pm$ 2,35	4,79 $\pm$ 1,85	0,036	2,15 $\pm$ 0,85	1,96 $\pm$ 0,74	0,579
Lenfosit	2,51 $\pm$ 0,97	2,07 $\pm$ 0,80	0,036	2,15 $\pm$ 0,85	1,96 $\pm$ 0,74	0,628
Monosit	0,64 $\pm$ 0,24	1,14 $\pm$ 5,94	0,719	0,57 $\pm$ 0,24	9,35 $\pm$ 23,22	0,000
Albumin	4,48 $\pm$ 0,32	4,25 $\pm$ 0,35	0,008	4,33 $\pm$ 0,30	3,52 $\pm$ 0,36	0,000
CRP	2,48 $\pm$ 3,82	2,22 $\pm$ 3,59	0,767	2,19 $\pm$ 3,6	3,35 $\pm$ 3,84	0,096

Tablo 4.9’da nCRT sonrası Δ PNI ve Post PNİ yüksek ve düşük gruplarına göre elde edilen laboratuvar ortalamaları arasında yapılan Mann-Whitney Test sonuçları verilmiştir. Elde edilen p değerlerine göre Δ PNI gruplarına göre albümin ve CRP ortalamaları arasında anlamlı farklar vardır (p değerleri<0,05). Düşük Δ PNI grubuna ait albümin ortalaması daha yüksek iken, CRP ortalaması daha düşüktür. Post-PNİ gruplarına bakıldığında, HGB ve albümin ortalamaları arasında anlamlı farklar vardır (p değerleri<0,05). Her ikisinde de yüksek post PNİ grubu ortalaması düşük gruba göre daha fazladır.

Neoadjuvan tedavisi grup değişiminden sonra yapılan Ki-kare Bağımsızlık Testlerine göre, Neoadjuvan tedavisi ile Δ PNI arasında ilişki yokken (p değeri>0,05), Neoadjuvan tedavisi ile Post-PNİ arasında anlamlı bir ilişki vardır (p değeri<0,05). RT + Kapasitabin + Folfox alan hastaların hepsinde yüksek post PNİ görülmektedir. RT + Kapasitabin ile RT + Kapasitabin + Xelox olanlarda ise birbirine yakın oranlarda yüksek ve düşük post PNİ olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 4.9. nCRT sonrası ΔPNI ve Post-PNİ gruplarına göre hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	<u>ΔPNI</u>		p	<u>Post-PNİ</u>		p
	Yüksek	Düşük		Yüksek	Düşük	
HGB	11,71±2,02	12,23±1,46	0,184	12,80±1,37	11,61±1,51	0,000
WBC (lökosit)	5,06±1,53	5,38±1,99	0,643	5,61±2,11	5,10±1,74	0,240
PLT (trombosit)	211,05±68,41	229,88±66,55	0,379	230,86±59,71	223,88±72,53	0,304
Nötrofil	3,92±1,55	3,90±1,70	0,801	4,04±1,68	3,78±1,67	0,310
Lenfosit	0,82±0,96	0,65±0,37	0,564	0,68±0,35	0,66±0,60	0,078
Monosit	0,58±0,16	0,56±0,20	0,423	0,58±0,22	0,55±0,17	0,767
Albumin	3,42±0,76	4,26±0,33	0,000	4,49±0,21	3,84±0,52	0,000
CRP	6,02±7,75	2,43±3,64	0,010	2,30±3,30	3,53±5,48	0,132
Neoadjuvan tedavisi						
RT + Kapasitabin	13 (13,7)	82 (86,3)	0,312	39 (43,0)	56 (52,0)	0,031
RT + Kapasitabin + Xelox	6 (23,1)	20 (76,9)		13 (50)	13 (50)	
RT + Kapasitabin + Folfox	0 (0)	5 (100)		5 (100)	0 (0)	

Tablo 4.10’da %20 kural ihlali olduğundan “ilerlemiş” ve “stabil” grupları ile “iyi yanıtı” ve “tam yanıtı” grupları birleştirildiğinde ΔPNI için p değeri 0,414, Pre-PNİ için 0,443, Post-PNİ için 0,049 bulunmuştur. Buna göre Post PNİ ile tedavi yanıtları arasındaki ilişki anlamlıdır. İlerlemiş ve stabil olanların iyi yanıtı ve tam yanıtı olanlara göre yüksek oranda post PNİ yüksek grubundaki hastaların olduğu anlaşılmaktadır. (%61,5 a karşı %41).

Tablo 4.10. Δ PNI ve PNI gruplarına göre hastaların tedavi yanıtları

Değişkenler	<u>ΔPNI</u>		<u>Pre-PNI</u>		<u>Post-PNI</u>	
	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük
Neoadjuvan tedavi yanıtı						
Progrese (ilerlemiş)	0 (0)	6 (100)	6 (100)	0 (0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Stabil (aynı)	3 (15)	17 (85)	18 (90)	2 (10)	11 (55)	9 (45)
İyi yanıtlı	11 (14,3)	66 (85,7)	73 (94,8)	4 (5,2)	42 (54,5)	35 (45,5)
tam yanıtlı	5 (21,7)	18 (78,3)	22 (95,7)	1 (4,3)	17 (73,9)	6 (26,1)

Tablo 4.11’de %20 kural ihlali olduğundan anemi için grade 0, grade 1 olduğu gibi kalmış, grade 2 ile 3 birleştirilmiştir. Nötropeni için grade 0 kalmış, grade 1,2,3 birleştirilmiştir. Trombositopeni için grade 0 kalmış, grade 1 ile 2 birleştirilmiştir. Bu durumda yapılan bağımsızlık test sonuçlarına göre Δ PNI için p değeri 0,083, Pre-PNI için 0,487, Post-PNI için 0,137 bulunmuştur. Buna göre anemi, nötropeni ve trombositopeni ile Pre-PNI, Post-PNI ve Δ PNI değişkenlerinin grupları ile aralarındaki ilişkiler önemsizdir.

Tablo 4.11. Δ PNI ve PNI gruplarına göre hastaların nCRT sırasında toksisite durumları

Değişkenler	<u>ΔPNI</u>		<u>Pre-PNI</u>		<u>Post-PNI</u>	
	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük
Anemi						
Grade 0	6 (10,2)	53 (89,8)	57 (96,6)	2 (3,4)	36 (61)	23 (39)
Grade 1	6 (13)	40 (87)	43 (93,6)	3 (6,5)	14 (30,4)	32 (69,6)
Grade 2	4 (26,7)	11 (73,3)	13 (86,7)	2 (13,3)	5 (33,3)	10 (66,7)
Grade 3	2 (40)	3 (60)	5 (100)	0 (0)	2 (40)	3 (60)
Grade 4	-	-	-	-	-	-

Tablo 4.11. Δ PNI ve PNI gruplarına göre hastaların nCRT sırasında toksisite durumları (devam)

Değişkenler	<u>ΔPNI</u>		<u>Pre-PNI</u>		<u>Post-PNI</u>	
	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük
Nötropeni						
Grade 0	14 (14,7)	81 (85,3)	91 (95,8)	4 (4,2)	46 (48,4)	49 (51,6)
Grade 1	2 (11,8)	15 (88,2)	15 (88,2)	2 (11,8)	7 (41,2)	10 (58,8)
Grade 2	2 (18,2)	9 (81,8)	10 (90,9)	1 (9,1)	3 (27,3)	8 (72,7)
Grade 3	1 (33,3)	2 (66,7)	13 (100)	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Trombositopeni						
Grade 0	15 (43)	99 (57)	107 (93,9)	7 (6,1)	49 (43)	65 (57)
Grade 1	4 (60)	6 (40)	10 (100)	0 (0)	6 (60)	4 (40)
Grade 2	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Grade 3	-	-	-	-	-	-
Grade 4	-	-	-	-	-	-

Nüks varlığı ve mortalite ile Δ PNI, Pre-PNI ve Post-PNI değişkenlerinin yüksek ve düşük olan grupları arasında yapılan Fisher'in Tam Testleri sonuçlarına göre (Tablo 4.12. ve Tablo 4.13.), nüks ve mortalite ile Δ PNI, Pre-PNI ve Post-PNI değişkenleri arasındaki ilişkiler anlamlı değildir (p değerleri>0,05).

Tablo 4.12. PNI gruplarına göre hastaların nüks ve mortalite durumları

Değişkenler	<u>Pre-PNI</u>			<u>Post-PNI</u>		
	Yüksek	Düşük	p	Yüksek	Düşük	p
Nüks						
Var	18 (85,7)	3 (14,3)	0,09	6 (28,6)	15 (71,4)	0,073
Yok	101(96,2)	4 (3,8)	-	51 (48,6)	54 (51,4)	-
Mortalite						
Sağ	97 (96)	4 (4)	0,140	52 (51,5)	49 (48,5)	0,103
Exitus	22 (88)	3 (12)	-	8 (32)	17 (68)	-

Tablo 4.13. ΔPNI grubuna göre hastaların nüks ve mortalite durumları

Değişkenler	<u>ΔPNI</u>		p
	Yüksek	Düşük	
Nüks			
Var	3 (14,3)	18 (85,7)	0,607
Yok	16 (15,2)	89 (84,8)	-
Mortalite			
Sağ	6 (24)	19 (76)	0,141
Exitus	13 (12,9)	88 (87,1)	

% 20 kural ihlali olduğundan pT evresi gruplarından Tx, T1, T2 ve T3, T4 birleştirildiğinde ΔPNI için p değeri 0,321, Pre-PNİ için 0,518, Post-PNİ için 0,591 bulunmuştur. pN evresi gruplarından N0 tek bırakılıp, N1 ile N2 birleştirildiğinde ΔPNI için p değeri 0,569, Pre-PNİ için 0,337, Post-PNİ için 0,606 bulunmuştur. Patolojik evreleme gruplarından evre 0, 1, 2a ve evre 3a, 3b, 3c birleştirildiğinde ΔPNI için p değeri 0,340, Pre-PNİ için 0,570, Post-PNİ için 0,107 bulunmuştur. Buna göre pT, pN ve patolojik evreleme ile pre, post ve ΔPNI değişkenlerinin grupları ile aralarındaki ilişkiler önemsizdir. ΔPNI ve PNİ gruplarına göre hastaların patolojik evre sonuç dağılımı Tablo 4.14’te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. ΔPNI ve PNİ gruplarına göre hastaların patolojik evre sonuç dağılımı

Değişkenler	<u>ΔPNI</u>		<u>Pre-PNİ</u>		<u>Post-PNİ</u>	
	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük
pT Evresi						
Tx	2 (66,6)	1 (33,3)	0 (0)	3 (100)	2 (66,6)	1 (33,3)
T0	16 (80)	4 (20)	1 (5)	19 (95)	15 (75)	5 (25)
T1	7 (87,5)	1 (12,5)	0 (0)	8 (100)	5 (62,5)	3 (37,5)
T2	30 (96,8)	1 (3,2)	2 (6,5)	29 (93,5)	10 (32,5)	21 (67,7)
T3	49 (80,3)	12 (19,7)	4 (6,6)	57 (93,4)	35 (57,4)	26 (42,6)
T4	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	2 (66,6)	1 (33,3)

Tablo 4.14. ΔPNI ve PNI gruplarına göre hastaların patolojik evre sonuç dağılımı (devam)

Değişkenler	<u>ΔPNI</u>		<u>Pre-PNI</u>		<u>Post-PNI</u>	
	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük
pN Evresi						
N0	81 (86,2)	13 (13,8)	5 (5,3)	89 (94,7)	55 (58,5)	39 (41,5)
N1	22 (81,5)	5 (12,5)	1 (3,7)	26 (96,3)	11 (40,7)	16 (59,3)
N2	4 (80)	1 (20)	1 (20)	4 (80)	3 (60)	2 (40)
pTNM Evreleme						
Evre 0	18	5	1(4,3)	22(97,7)	17(73,9)	6(26,1)
Evre 1	30	1	2(6,5)	29(93,5)	13(41,9)	18(58,1)
Evre 2A	33	7	2(5)	38(95)	25(62,5)	15(37,5)
Evre 2B	-	-	-	-	-	-
Evre 2C	-	-	-	-	-	-
Evre 3A	7	1	0 (0)	8(100)	2(25)	6(75)
Evre 3B	14	5	2(10,5)	17(89,5)	10(52,6)	9(47,4)
Evre 3C	5(100)	0 (0)	0 (0)	5(100)	2(40)	3(60)

%20 kural ihlali olduğundan ECOG gruplarından Ecog 0 tek başına, ecog 1,2,3,4 grupları birleştirildiğinde, patolojik yanıt değişkeni bağımsızlık testine ait p değeri 0,613 bulunmuştur. cTNM evreleme değişkeninin evre 0, 1, 2a ve evre 3a, 3b, 3c birleştirilince p değeri 0 bulunmuştur. Bu sonuçlara Ecog ile patolojik sonuçlar arasında anlamlı ilişkiler yok iken, cTNM evreleme değişkeni ile patolojik sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki vardır. cTNM evreleme için, evre 0, 1, 2a olanların %90'ı iyi veya tam yanıt verirken, evre 3a, 3b, 3c olanların sadece %49'unun iyi veya tam yanıt verdikleri görülmüştür.

Yaş, cinsiyet ve nüks varlığı bakımından patolojik yanıtlarında farklılık bulunmamıştır (p değerleri>0,05). Mann Whitney Testlerinin sonuçlarına göre, patolojik sonuçlar

bakımından laboratuvar sonuçları ortalamaları arasındaki fark CRP ve albümin değişimi değişkenlerinde görülmektedir (p değerleri $\leq$ 0,05). Patolojik sonucu ilerlemiş olan hastaların CRP ortalaması diğerlerine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmektedir. İlerlemiş ve stabil olan hastalarda albümin değişimi ortalamalarının iyi ve tam yanıtlı olanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. %20 kural ihlali olduğundan patolojik yanıt değişkeninde progrese ile stabil birleşti, Neoadjuvan tedavisi değişkeninde ise RT + Kapasitabin + Xelox ile RT + Kapasitabin + Folfox grupları birleşti. Bu durumda yapılan Ki-kare Bağımsızlık Testi sonucunda Neoadjuvan tedavisi ile patolojik sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p değeri $>$ 0,05). Patolojik yanıt gruplarına göre hastaların genel özellikleri ve nCRT öncesi klinik özellikleri Tablo 4.15’te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Patolojik yanıt gruplarına göre hastaların genel özellikleri ve nCRT öncesi klinik özellikleri

Değişkenler	Progrese (ilerlemiş) (n=6)	Stabil (aynı) (n=20)	İyi yanıtlı (n=77)	tam yanıtlı (n=23)	p
Yaşı	57,00 $\pm$ 11,33	60,70 $\pm$ 12,74	59,83 $\pm$ 9,80	59,83 $\pm$ 9,43	0,898
Cinsiyet					
Kadın	3 (6,70)	5 (11,10)	28 (62,20)	9 (20,00)	0,645
Erkek	3 (3,70)	15 (18,50)	49 (60,50)	14 (17,30)	
ECOG					
ECOG 0	2 (4,1)	10 (20,4)	30 (61,2)	7 (14,3)	
ECOG 1	3 (4,0)	9 (12,0)	47 (62,7)	16 (21,3)	
ECOG 2	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ECOG 3	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
ECOG 4	-	-	-	-	

Tablo 4.15. Patolojik yanıt gruplarına göre hastaların genel özellikleri ve nCRT öncesi klinik özellikleri (devam)

Değişkenler	Progrese (ilerlemiş) (n=6)	Stabil (aynı) (n=20)	İyi yanıtlı (n=77)	tam yanıtlı (n=23)	p
Neoadjuvan tedavisi					
RT + Kapasitabin	5 (5,3)	17 (17,9)	56 (68,9)	17 (17,9)	
RT + Kapasitabin+ Xelox	1 (3,8)	2 (7,7)	19 (15,9)	4 (4,7)	
RT + Kapasitabin+ Folfox	0 (0)	1 (20)	2 (40)	2 (40)	
cTNM Evreleme					
Evre 0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	23 (100)	
Evre 1	0 (0)	0 (0)	31(100)	0 (0)	
Evre 2A	1(2,5)	8(20)	31(77,5)	0 (0)	
Evre 2B	-	-	-	-	
Evre 2C	-	-	-	-	
Evre 3A	3(37,5)	18(12,5)	4(50)	0 (0)	
Evre 3B	1(5,3)	9(47,4)	9(47,4)	0 (0)	
Evre 3C	1(20)	2(40)	2(40)	0 (0)	
HGB	12,42±1,92	12,95±1,47	12,74±1,72	17,51±22,73	0,801
WBC (lökosit)	7,83±1,93	7,42±1,90	8,18±2,56	7,67±2,80	0,597
PLT (trombosit)	332,83±76,03	288,1±54,33	288,77±99,45	319,78±97,11	0,262
Nötrofil	4,93±1,54	4,60±1,29	5,13±2,04	4,6±2,25	0,387
Lenfosit	2,00±0,74	1,97±0,87	2,17±0,88	2,20±0,71	0,566
Monosit	0,62±0,16	0,51±0,17	1,38±7,0	0,60±0,36	0,481
Albumin	4,40±0,32	4,36±0,39	4,27±0,32	4,23±0,43	0,412
CRP	3,75±4,04	1,15±1,76	2,62±4,04	1,63±2,94	0,050
ΔAlbumin	4,39±0,32	4,36±0,39	4,27±0,32	4,23±0,43	0,020
Nüks					
Var	1(4,8)	3(14,3)	12(57,1)	5(23,8)	0,912
Yok	5 (4,8)	17 (16,2)	65 (61,9)	18 (17,1)	

Tablo 4.16’da nCRT sonrası T evresi değişimine bakılmıştır. %20 kural ihlali olduğundan pre nCRT gruplarından cT1 ile cT2 ve cT3 ile cT4 grupları birleştirilmiştir. Post nCRT gruplarında ise pTx, pT0, pT1 ile pT2 ve pT3 ile pT4 grupları birleştirilmiştir. Bu durumda elde edilen p değeri 0’dır. Buna göre Pre – nCRT’de T1 ve T2 grubunda olanlar yüksek oranda (%94,4) Post - nCRT Tx,T0,T1 gruplarında kalmışlardır. T3 ve T4 gruplarında olanlar ise %58,3 oranı ile T3 ve T4 gruplarında oldukları görülmektedir.

Tablo 4.16. nCRT Sonrası T evresi Değişimi

Değişkenler	Post - nCRT					
Pre - nCRT	pTx	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4
cTx	-	-	-	-	-	-
cT0	-	-	-	-	-	-
cT1	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
cT2	0 (0)	7 (41,2)	3 (17,6)	6 (35,3)	1 (5,9)	0 (0)
cT3	3 (3,2)	10 (10,8)	5 (5,4)	23 (24,7)	51 (54,8)	1 (1,1)
cT4	0 (0)	2 (13,3)	0 (0)	2 (13,3)	9 (60)	2 (13,3)

Tablo 4.17’de nCRT sonrası N evresi değişimine bakılmıştır. %20 kural ihlali olduğundan pre nCRT gruplarından cN0 tek bırakılıp, cN1 ile cN2 grupları birleştirilmiştir. Bu durumda elde edilen p değeri 0,024’dür. Buna göre cN0 grubundakiler yüksek oranda (%80,2) yine cN0 grubunda kalmıştır. cN1 ve cN2 gruplarında olanların ise %60 oranında N0 grubuna geçtikleri görülmektedir.

Tablo 4.17. nCRT Sonrası N evresi Değişimi

Değişkenler	Post - nCRT		
Pre - nCRT	pN0	pN1	pN2
cN0	31(88,6)	4 (11,4)	0 (0)
cN1	42 (75)	13 (23,2)	1 (1,8)
cN2	21 (60)	10 (28,6)	4 (11,4)

Hastaliksız sağ kalımı etkileyen faktörler tek değişkenli olarak Cox Regresyon modeli uygulandığında Δ PNI, Δ Albumin, CRP, anemi değerleri ve pTNM Evreleme değişkeni evre 1 ve evre 2A evre 3c referans grubuna göre HR değerleri anlamlı çıkmaktadır (p değerleri<0,05). Bu değişkenlerin hepsi Cox Regresyon modeline dahil edildiğinde ise anemi değerleri ve pTNM Evreleme değişkeni evre 0, evre 1 ve evre 2A evre 3c referans grubuna göre HR değerleri anlamlı çıkmaktadır (p değerleri<0,05). Buna göre tek değişkenli modellerde düşük Δ PNI olanların, Δ Albumin ve CRP değeri fazla olanların, anemi değerleri az olanların mortalite riski fazla olduğu görülmektedir. pTNM Evreleme değişkenine ait evre 1 ve 2A olan hastaların ise evre 3C hastalarına göre daha az mortalite riskine sahip oldukları anlaşılmaktadır. Çok değişkenli modelde ise düşük anemi değerinin mortalite riskini arttırdığı, pTNM evrelerinden 0,1 ve 2A evreleri 3C'ye göre mortalite riski az olan hastalar olarak görülmektedir. Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler

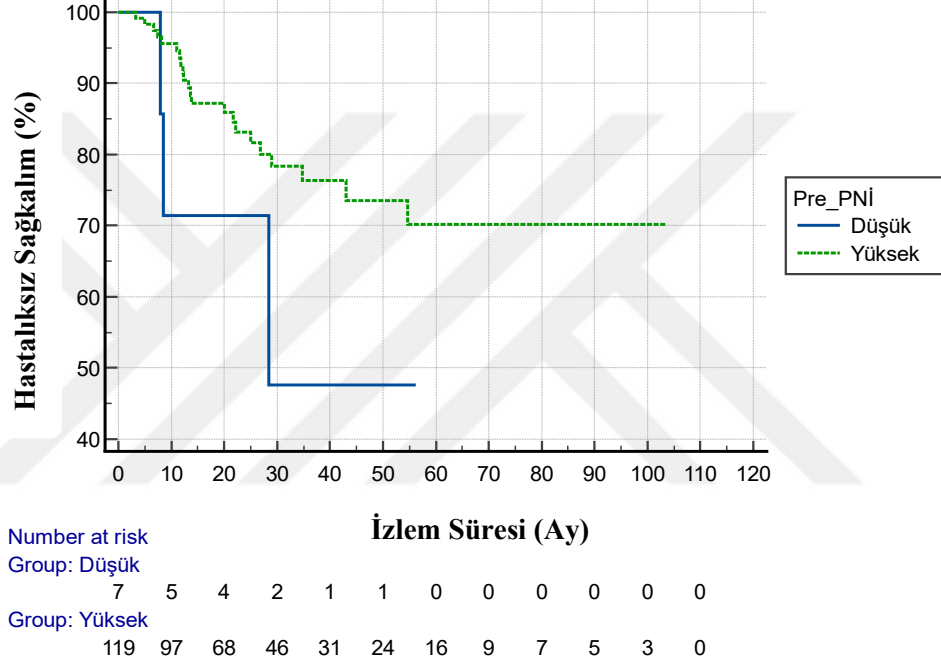
Değişkenler	Tek değişkenli	Çok değişkenli		
	HR(%95 CI)	P değeri	HR (%95 CI)	P değeri
Yaşı	1,017(0,979-1,017)	0,383		
Cinsiyet				
Erkek	0,571(0,228-1,430)	0,231		
Neoadjuvan tedavi yanıtı				
Progrese (ilerlemiş)	2,737(0,276-27,17)	0,390		
Stabil (aynı)	2,379(0,594-9,529)	0,221		
İyi yanıtlı	1,448(0,418-5,021)	0,559		
tam yanıtlı	Referans	-		
Neoadjuvan tedavisi				
RT + Kapasitabin	0,411(0,095-1,783)	0,235		
RT + Kapasitabin + Xelox	0,408(0,082-2,028)	0,273		
RT + Kapasitabin + Folfox	Referans	-		
Düşük Pre-PNİ	0,393(0,117-1,318)	0,130		
Düşük Post-PNI	0,573(0,247-1,328)	0,194		
Düşük ΔPNI	2,893(1,145-7,308)	0,025	2,083(0,484-8,97)	0,675
ΔAlbumin	2,186(1,073-4,453)	0,031	1,759(0,495-6,25)	0,363
Nüks				
Var	1,413(0,563-3,548)	0,461		
HGB	0,839(0,636-1,107)	0,214		
WBC (lökosit)	0,976(0,791-1,204)	0,821		
PLT (trombosit)	0,997(0,991-1,003)	0,307		
Nötrofil	1,094(0,874-1,369)	0,434		

Tablo 4.18. Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler (devam)

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 CI)	P değeri	HR (%95 CI)	P değeri
Lenfosit	0,245(0,047-1,281)	0,096		
Monosit	2,022(0,263-15,56)	0,499		
Albumin	0,533(0,273-1,041)	0,066		
CRP	1,090(1,005-1,182)	0,038	1,041(0,953-1,139)	0,372
Anemi	0,728(0,562-0,943)	0,016	0,753(0,574-0,987)	0,040
Nötropeni	1,248(0,743-2,098)	0,402		
Trombositopeni	0,997(0,989-1,005)	0,420		
cTNM				
Evreleme				
Evre 1	0,863(0,189-3,946)	0,850		
Evre 2A	0,270(0,060-1,220)	0,089		
Evre 2B	0,000	0,991		
Evre 2C	1,985(0,254-15,506)	0,513		
Evre 3A	0,000	0,985		
Evre 3B	0,581(0,241-1,403)	0,228		
Evre 3C	Referans	-		
pTNM				
Evreleme				
Evre 0	0,217(0,044-1,080)	0,062	0,174(0,034-0,884)	0,035
Evre 1	0,192(0,043-0,860)	0,031	0,170(0,037-0,775)	0,022
Evre 2A	0,164(0,037-0,733)	0,018	0,126(0,027-0,592)	0,009
Evre 3A	0,283(0,029-2,727)	0,275	0,141(0,012-1,622)	0,116
Evre 3B	1,136(0,312-4,138)	0,847	0,718(0,180-2,872)	0,640
Evre 3C	Referans	-	Referans	-

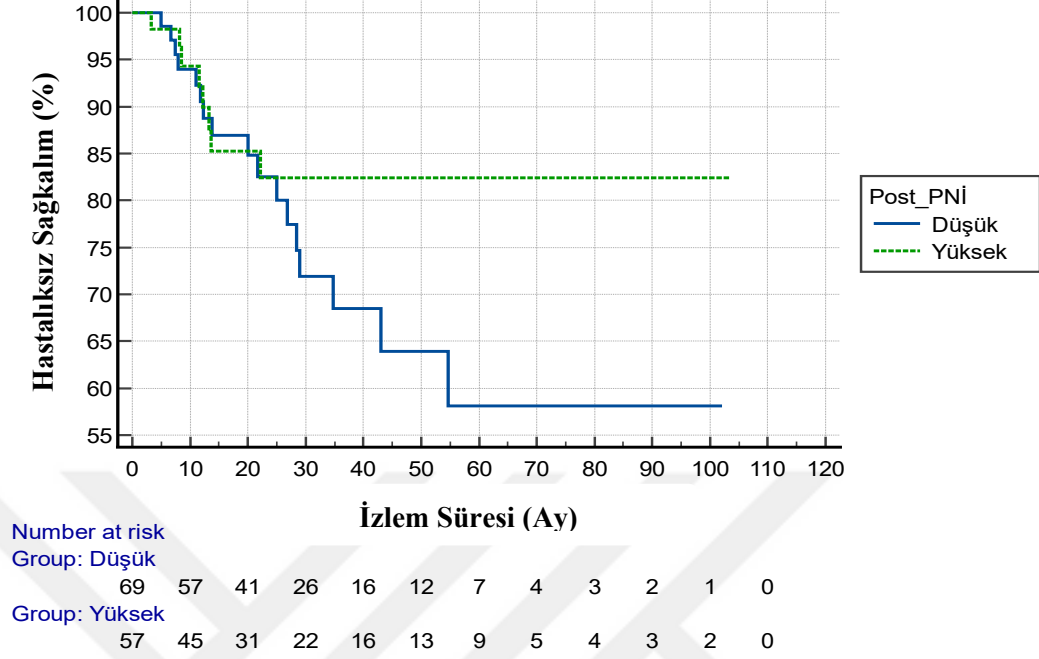
4.3. PNİ'in Hastalısız sağkalıma etkisi

Kaplan Meier eğrilerine göre düşük pre-PNİ değerlerine sahip hastaların hayatta kalma olasılıkları yüksek olanlara göre daha az olarak seyretmektedir. Ancak aralarında fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (log rank testi p değerı 0,1169>0,05).



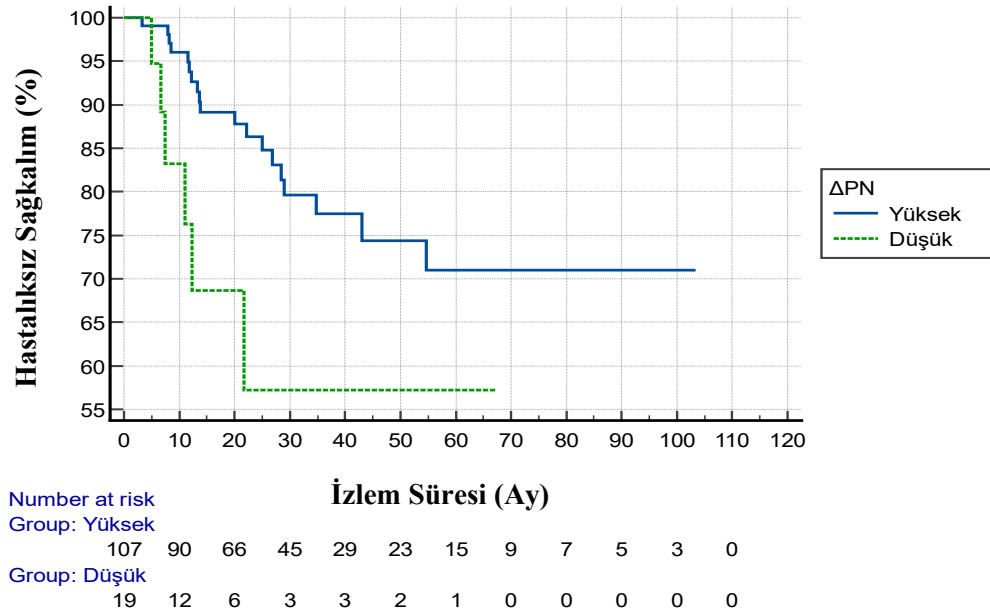
şekil 4.1. Düşük Pre-PNİ ve yüksek Pre-PNİ'ye göre hastalısız sağkalım

Kaplan Meier eğrilerine göre düşük post-PNİ değerlerine sahip hastaların hayatta kalma olasılıkları yüksek olanlara göre daha az olarak seyretmektedir. Ancak düşük ve yüksek post-PNİ değerlerine göre hayatta kalma olasılıkları arasında anlamlı fark yoktur (log rank testi p değerı 0,1883>0,05).



Şekil 4.2. Düşük Post-PNİ ve yüksek Post-PNİ'ye göre hastalısız sağkalım

Kaplan Meier eğrilerine göre düşük Δ PNİ olan hastaların hayatta kalma olasılıkları yüksek olanlara göre daha düşük seyretmektedir. Bu fark anlamlıdır (log rank testi p değeri 0,0187<0,05).



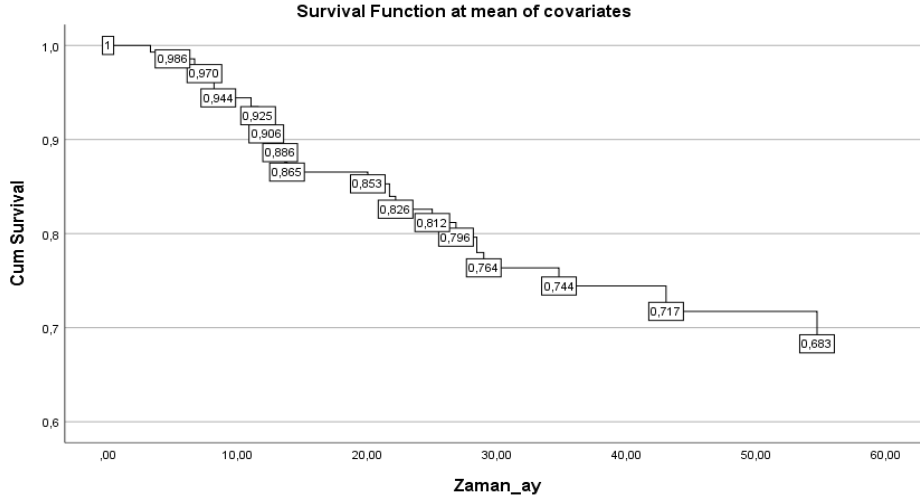
Şekil 4.3. Düşük Δ PNİ ve yüksek Δ PNİ'ye göre hastalısız sağkalım

Kaplan Meier sonuçlarına göre Δ PNİ değerlerinin hayatta kalma riski üzerinde belirleyici olduğu bulunmuştur. Bu değişken ile Cox Regresyon Modeli yapıldığında elde edilen aşağıdaki tablodaki sonuçlara göre, Δ PNİ değişkeninin modeldeki katsayısı negatif olduğu görülmektedir. Buna göre Δ PNİ değerleri yüksekten düşüğe geçerken hastaların mortal olma durumuna daha yakın oldukları, 1 birimlik azalmanın hastalarda ölüm riskini %92,5 arttırdığı (odds oranı) görülmektedir.

Tablo 4.19. Hastalıksız sağkalımı belirlemede Δ PNİ için ROC analizi sonuçları

Değişken	Model Katsayısı	SE	Wald	df	p değeri	Exp(B)
Δ PNİ	-0,078	0,036	4,635	1	0,031	0,925

Aşağıda verilen survival grafiğine göre, Δ PNİ değişkeni değeri azaldıkça yaklaşık 55 ay sonunda yaşama olasılığı %70'in biraz altına kadar düşmektedir.



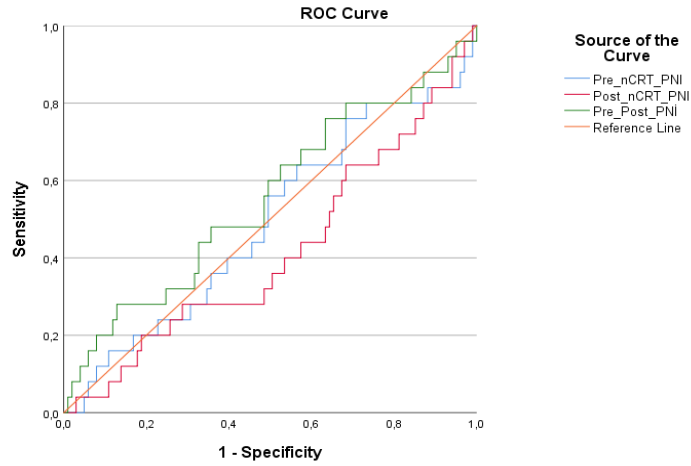
Şekil 4.4. Δ PNİ'ye göre hastalıksız sağkalım

Hastalıksız sağkalım için pre ve post PNİ ve Δ PNİ için Roc Curve Analizleri yapılmıştır. AUC yani Roc Curve eğrilerinin altında kalan alanların anlamlılık testlerine karşılık gelen p değerlerinin 0,05'den büyük olduğu görülmektedir. Buna göre tek başına pre, post veya Δ PNİ değerlerinden mortalite durumunun belirlenmesi mümkün olmadığı anlaşılmaktadır.

Duyarlılık ve seçicilik oranlarına göre, pre -PNİ değeri yüksek ise hastanın hayatta kalma şansının çok yüksek olduğu (%96,04), post PNİ değeri düşük ise mortal olma durumunun daha yüksek olduğu (%72), ve Δ PNİ değerini yüksek ise hayatta kalma durumunun yüksek oranda olduğu (%87,03) görülmektedir.

Tablo 4.20. Hastalıksız sağkalımı belirlemede Pre-PNİ, Post-PNİ ve Δ PNİ için ROC analizi sonuçları

Değişken	AUC (%95 GA)	P değeri	Kesim noktası	Duyarlılık	Seçicilik
Pre PNİ	0,508 (0,417-0,598)	0,908	$\leq 37,80$	16	96,04
Post PNİ	0,584 (0,447-0,713)	0,205	$\leq 42,40$	72	48,51
ΔPNİ	0,556 (0,464-0,644)	0,233	$\geq 4,01$	28	87,13



Şekil 4.5. Hastalıksız sağkalımı belirlemede Pre-PNİ, Post-PNİ ve Δ PNİ için ROC eğrisi

Aşağıdaki tabloda verilen Wilcoxon İşaret Testi sonucuna göre pre PNİ ile post PNİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p değeri $< 0,05$). Hastalara ait post PNİ ortalaması pre PNİ ortalamasına göre daha küçüktür.

Tablo 4.21. Pre-PNİ ve Post-PNİ arasındaki ilişki

	Pre PNİ	Post PNİ	p değeri
Ortalama$\pm$ss	42,85 $\pm$ 3,53	41,37 $\pm$ 5,20	0,009

5. TARTIŞMA

Kanser tedavisinde hastalığın seyrini ve tedavi yanıtını tahmin etmeye yönelik yeni prognostik ve prediktif faktörlerin araştırılması sürekli devam etmektedir. Günümüzde tedavi planlanması daha önce belirlenen prognostik ve prediktif faktörlerin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Son dönemlerde yapılan araştırmaların sonucunda kanser hastalarında nutrisyonel parametrelerdeki bozulmanın sistemik tedavi yanıtlarını azaltabileceği ve ameliyat sonrası komplikasyon riskini artırabileceği görülmüştür (Ravasco ve ark., 2003). Bu çalışmalarda nutrisyonel parametrelerdeki düşüklüğün sitokin bağımlı enflamasyon ile ilişkili olduğu ve hipoalbuminemi ve düşük lenfosit sayıları ile yansıtılabilen immün sistemi baskılanmış duruma yol açabileceği öne sürülmüştür (Grivennikov ve ark., 2010). Bu immün sistemi baskılanmış durumun, yetersiz anti-tümör etkinliğinden sorumlu olabileceğini ve düşük PNI hastalarında tümör ilerlemesi için avantajlı bir mikro ortam oluşturabileceğini göstermiştir (Colotta ve ark., 2009). Bununla birlikte, rektum kanseri hastalarda nutrisyonel parametrelerinin değerlendirildiği indekslerin, tedavi yanıtı ve hastaların uzun dönemdeki takibi için prediktif ve prognostik önemi halen belirsizliğini koruyor. Biz çalışmamızda neoadjuvan kemoradyotereapi almış rektum kanseri hastalarda PNI ve PNI değişiminin patolojik yanıt, hastalıksız sağkalım ve hematolojik advers olay ile ilişkisini inceledik.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada rektum kanserinin ortalama tanı alma yaşının 62,6 olduğu belirlenmiştir (Yu ve ark., 2022). Ülkemizde yapılan bir araştırmada rektum kanserinde tanı alma medyan yaşı 61 bulunmuştur (Yaşar ve ark., 2023). Literatüre uygun olarak kendi çalışmamızda ortalama tanı yaşı 59,83 olarak saptanmıştır. Literatürde yaş kolorektal kanserler için prognostik bir gösterge olarak tanımlanmıştır. Aguiar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 75 yaş ve üstü tanı alan rektum kanseri hastaların daha kötü sağkalım gösterdikleri görülmüştür (Aguiar ve ark., 2020). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ileri yaştaki hastaların daha kötü sağkalıma sahip oldukları görülmüştür (Yaşar ve ark., 2023). Bizim çalışmamızda yaş bakımından hastaların patolojik yanıtlarında farklılık bulunmamıştır ve sağkalım üzerine etkisi olmadığını belirledik.

Rektum kanseri insidansının erkeklerde daha yüksek olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Siegel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 44.850 rektum kanseri hastanın %46'sı kadın %54'ü erkek olarak tahmini rakamlar belirtilmiştir (Siegel ve ark., 2022). Yapılan başka bir çalışmada 49.275 hasta analiz edilmiş ve benzer oranlarla %41 kadın ve %59 erkek olarak bulunmuştur (Yu ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalarla benzer olarak erkek oranı kadın oranından fazla olup %64,3 erkek, %35,7 kadın olarak bulunmuştur. Fan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kadın cinsiyetinin daha iyi prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (Fan ve ark., 1019). Bizim çalışmamızda cinsiyet bakımından hastaların patolojik yanıtlarında farklılık bulunmamıştır. ve sağkalım üzerine etkisi olmadığını belirledik.

Yu ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı kohort çalışmasında hastaların cT, cN evre oranları sırasıyla %20 T1, %16 T2, %48 T3, %8 T4a, %4 T4b iken %58 N0, %27 N1, %12 N2 olarak bulunmuştur (Yu ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda hastaların %0,8 T1, %13,5 T2, %73,8 T3, %11,9 T4 evresindeydi. cN evresinde hastaların %27,8 N0, %44,4 N1, %27,8 N2 evresindeydi. Çalışmamızda bu oranlardaki farklılığın nedeni çalışmamıza katılan hastaların nCRT'ye ihtiyaç duyan hastalar olması, hastaların yaşları, ülkelerin sosyoekonomik durumları veya hastaların tarama testlerine ulaşım imkanı gibi farklılıklardan kaynaklı olabileceğini düşündük. Kanser hastalarında prognozu en iyi yansıtan faktörün TNM evrelemesi olduğu kabul görülen bir tanımlamadır. Lambregts ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T, N, M evrelerinin hastalık prognozuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Lambregts ve ark., 2022). Ülkemizde yapılan bir çalışmada postoperatif pozitif lenf nodu sayısının ve yüksek tümör derecesinin daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (Yaşar ve ark., 2023). Bizim çalışmamızda cTNM evreleme değişkeni ile patolojik sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. cTNM evreleme için, evre 0, 1, 2a olanların %90'ı iyi veya tam yanıt verirken, evre 3a, 3b, 3c olanların sadece %49'unun iyi veya tam yanıt verdikleri görülmüştür. pTNM evrelemesinde tek değişkenli analize göre evre 1 ve evre 2A'da mortalite riskinin az olduğu görülmüştür.

Günümüzde rektum kanseri için neoadjuvan tedavi çeşitleri tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Total neoadjuvan tedavisi ise gittikçe önem kazanmaktadır.

Oxaliptatin'in kemoradyoterapiye ek olarak verilmesinin patolojik tam yanıtı arttırdığı, tümör evresini küçülttüğü, genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalımı (DFS) arttırdığını kanıtlayan çalışmalar vardır (Zheng ve ark., 2017; Huttner ve ark., 2019). Çalışmamızda neoadjuvan tedaviyle patolojik yanıt karşılaştırıldı ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$). Ve nCRT'nin sağkalım üzerine etkisi olmadığını belirledik.

PNI'yi hesaplamak için kullanılan serum albümin, birçok maddeyi serumda taşımak ve plazma osmotik basıncını dengelemekle görevli bir proteindir. Serum albümin sistemik inflamasyonla ilişkili olmasının yanı sıra beslenme durumunu yansıtan güçlü bir belirteçtir. Yapılan çalışmalarda albüminin birçok kanser türü için prognostik bir faktör olduğu ortaya konulmuştur (Takamizawa ve ark., 2020; Ouyang ve ark., 2018). Rektum kanserinde Yamano ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CRT'yi takiben serum albümin konsantrasyonları önemli ölçüde azaldığı ancak sonraki 6-8 hafta içinde düzeldiği görülmüştür (Yamano ve ark., 2016). Çalışmamızda hastaların nCRT öncesi albümin ortalaması $4,28 \pm 0,35$, nCRT sonrası albümin ortalaması $4,14 \pm 0,52$ olarak bulunmuştur. Yine patolojik sonuçlar bakımından laboratuvar sonuçları ortalamalarına bakıldığında albümin değişimindeki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) ve ilerlemiş ve stabil olan hastalarda albümin değişimi ortalamalarının iyi ve tam yanıtlı olanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda albümin düzeyinin sağkalım üzerine etkisi olmadığını belirledik. Yaptığımız analizlerde Δ PNI ve Pre-PNI gruplarına göre albümin ortalamaları arasında anlamlı farklar vardı. Düşük Δ PNI ve düşük PNI grubundaki hastaların albümin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Lenfositler, sitotoksik hücre ölümüne aracılık ederek tümör hücrelerinin çoğalmasını ve büyümesini engeller. Kanser bağışıklığının izlenmesinde büyük öneme sahiptir. Düşük periferik lenfosit düzeyinin, tümöre karşı yetersiz bir bağışıklık tepkisine işaret edebileceği, bunun da tümörün tekrarlama için uygun bir mikro ortam yaratacağı ve kötü prognoza yol açacağı rapor edilmiştir. LARC'li hastalarda Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfosit sayılarında ciddi bir azalma olduğunu ve bunun da uzun süreli CRT'nin başlatılmasından önce ve sonra PNI'da bir azalmaya yol açtığı görülmüştür. (Lee ve ark., 2023). Çalışmamızda nCRT öncesi lenfosit ortalaması $2,14 \pm 1,96$, nCRT

sonrası lenfosit ortalaması $0,67 \pm 0,50$ olarak bulundu. Δ PNI gruplarına göre lenfosit ortalamalarına baktığımızda arasında anlamlı fark vardı (p değerleri $<0,05$). Ancak lenfosit düzeyinin sağkalım üzerine etkisi olmadığını belirledik.

Yapılan çalışmalarda nutrisyonel ve inflamatuvar belirteçlerin birlikte ya da ayrı ayrı kullanılmasıyla elde edilen indekslerin, prognozu ve sağkalımı öngörmedeki önemleri görülmektedir (Arends ve ark., 2017). PNI başlangıçta, gastrointestinal kanser hastalarının postoperatif komplikasyon riskini ve mortalitesini tahmin etmek için beslenme ve immünolojik durumunu değerlendirmede kullanılmıştır. Zamanla birçok kanser türü için de önemli bir prognostik belirteç haline gelmiştir. Preoperatif PNI'nin düşük olması mide, kolorektal, akciğer, pankreas ve renal hücreli kanser dahil olmak üzere çeşitli malign tümörleri olan hastalarda hem postoperatif komplikasyonlar için bir risk faktörü hem de kötü prognoz için bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (Oba ve ark., 2020). Yapılan farklı çalışmalarda da düşük PNI'nin çeşitli malign tümör tiplerinde azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (Migita ve ark., 2013; Pinato ve ark., 2012). Onodera orijinal makalesinde PNI'yi <40 , $40-45$ ve >45 olarak gruplandırılmıştır. PNI skoru 40'ın altında kalıyorsa iki ay içinde ölüm olasılığının yüksek olduğu görülmüştür (Onodera ve ark., 1984). Ancak uygulanabilir olması için tek bir kesim noktası tercih edilmektedir ve standart bir sınır değeri bulunmayıp çalışmalara göre değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda Pre-PNI, Post-PNI ve Δ PNI ayrı ayrı incelenmiş olup kesim noktası değeri istatistiksel analiz sonucunda Pre-PNI için 37,80 ve Post-PNI için 42,40 olarak belirlendi. Hastalar, düşük Pre-PNI ($\leq 37,80$), yüksek Pre-PNI ($>37,80$) ve düşük Post-PNI ($\leq 42,40$), yüksek Post-PNI ($>42,40$) olarak gruplara ayrıldı.

Hui ve arkadaşlarının 1321 kolorektal kanserli hasta üzerine yaptıkları çalışmada düşük PNI grubundaki hastaların, yüksek PNI grubundaki hastalara göre daha agresif histolojik özelliklere ve daha kötü bir OS'ye sahip oldukları belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda PNI'nin kolorektal kanseri hastalarda agresif klinikopatolojik özellikleri ve uzun vadeli sağkalım sonuçlarını öngörmede basit ve etkili bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (Hui ve ark.2016). Evre IV kolorektal kanseri hastalarda yapılan bir çalışmada da düşük PNI'li hastaların, yüksek PNI'li hastalara göre önemli ölçüde daha kısa bir OS oranı

gösterdikleri görülmüştür. Ve PNI'nin evre IV KKR'li hastalarda OS için bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (Takamizawa ve ark., 2020). Yapılan başka bir çalışmada düşük PNI'nin kolorektal kanseri hastalarda daha kötü prognozla bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (Nozoe ve ark., 2012). Wang ve arkadaşlarının 273 LARC'li hasta üzerine yaptıkları çalışmada yüksek PNI grubunda patolojik yanıtların ve sağkalımın, düşük PNI grubundakinden önemli ölçüde daha iyi olduğu bulunmuş. Ve PNI'nin LACR'li hastalarda nCRT'ye yanıtı ve sağkalımı öngörmede yol gösterici olabileceği, daha yüksek PNI'si olan hastaların, özellikle klinik evre III rektum kanseri olan hastalarda nCRT'den yararlanma olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Wang ve ark., 2021). Okugawa ve arkadaşları rektum kanseri üzerine yaptıkları çalışmada nCRT öncesi PNI ve nCRT sonrası PNI'ye bakmışlar ve CRT sonrası PNI, CRT öncesi PNI'den önemli ölçüde düşük bulunmuş. CRT sonrası PNI, OS veya DFS ile anlamlı bir korelasyon göstermese de, CRT öncesi düşük PNI, hem daha kısa OS hem de daha kısa DFS ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş. nCRT öncesi düşük PNI'nin uzun süreli nCRT'ye zayıf yanıt ile korele ve bu hastalarda nCRT'nin etkisizliği için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Okugawa ve ark., 2018). Bu çalışmada Pre nCRT PNI – Post nCRT PNI ayrı ayrı değerlendirilmiş olup PNI değişimi (Δ PNI) bakılmamıştır. Biz çalışmamızda bunlara ek olarak Δ PNI de analiz ettik. Yapılan çalışmalarla paralel olarak bizim çalışmamızda Pre-PNI ile post-PNI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p değeri $<0,05$). Hastalara ait post PNI ortalaması pre PNI ortalamasına göre daha küçüktü. Düşük pre-PNI değerlerine sahip hastaların hayatta kalma olasılıkları yüksek olanlara göre daha az olarak seyretmekteydi. Ancak aralarında fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (log rank testi p değeri $0,1169 > 0,05$). Aynı şekilde düşük post-PNI değerlerine sahip hastaların hayatta kalma olasılıkları yüksek olanlara göre daha az olarak seyretmekteydi. Ancak düşük ve yüksek post-PNI değerlerine göre hayatta kalma olasılıkları arasında anlamlı fark yoktu (log rank testi p değeri $0,1883 > 0,05$). Patolojik yanıtla baktığımızda Δ PNI ve Pre-PNI ile tedavi yanıtları arasındaki ilişki anlamlı değilken, Post PNI ile tedavi yanıtları arasındaki ilişki anlamlıdır. İlerlemiş ve stabil olanların iyi yanıtı ve tam yanıtı olanlara göre yüksek oranda post PNI yüksek grubundaki hastaların olduğu anlaşılmaktadır. (%61,5 a karşı %41).

Kolorektal kanseri hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek PNI'li hastalara göre düşük PNI'li hastalarda daha fazla komplikasyon görüldüğü ve hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu belirtilmiştir. Ve PNI'nin kolorektal kanseri hastalar için postoperatif komplikasyonlar ve sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (Xie ve ark., 2022). Yine lokal ileri rektal kanser tanısı alan 131 hastada yapılan bir çalışmada sağkalıma bakılmamış ancak CRT'nin akut olumsuz etkilerinin yüksek PNI grubundaki hastalara göre düşük PNI grubundaki hastalarda daha yaygın olduğu görülmüştür (Lee ve ark., 2023). Tokunaga ve arkadaşlarının kolorektal kanserlerde yaptıkları çalışmada PNI'nin advers olaylarla ilişkisine odaklanılmış ve PNI'nin yan etkilerle ilişkili olduğu tanımlanmıştır. Bu çalışma sonucunda ciddi postoperatif komplikasyonların düşük PNI grubunda yüksek PNI grubuna göre daha sık meydana geldiği görülmüş. Yine postoperatif nüksün düşük PNI grubunda yüksek PNI grubuna göre daha sık meydana geldiği belirtilmiştir. Preoperatif prognostik beslenme indeksi, primer tümör rezeksiyonu uygulanan kolorektal kanseri hastalarda ciddi komplikasyonları, nüksü ve kötü prognozu öngördüğü belirtilmiştir (Tokunaga ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda Pre-PNI, Post-PNI ve Δ PNI düzeylerine göre hematolojik toksisite parametrelerini karşılaştırdığımızda; anemi, nötropeni ve trombositopeni ile Pre-PNI, Post-PNI ve Δ PNI değişkenlerinin grupları ile aralarındaki ilişkiler önemsiz bulunmuştur. Ve nüks ile Δ PNI, Pre-PNI ve Post-PNI değişkenleri arasındaki ilişkiler de anlamlı bulunmamıştır (p değerleri>0,05).

PNI, hastanın ameliyattan önceki beslenme durumunun bir göstergesi olarak hizmet ederken, düşük PNI değişikliği hastanın durumunda önemli bir bozulmaya işaret eder (Kim ve ark., 2020). Kim ve arkadaşları pankreas kanseri hastalarda PNI değişimine bakmışlar ve hastaları yüksek PNI ($\geq -1,94$, n = 54) ve düşük Δ PNI ($< -1,94$, n = 53) gruplarına ayırmışlar. Yüksek Δ PNI grubu, düşük Δ PNI grubuyla karşılaştırıldığında daha uzun OS ile de ilişkili olduğu bulunmuş ve düşük Δ PNI'nin OS için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ancak DFS ile anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (Kim ve ark., 2020). Zhang ve arkadaşları kolorektal kanseri hastalarda PNI değişikliği ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ve OS arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve hastalar yüksek ($\geq -2,25$) ve düşük ($< -2,25$) Δ PNI gruplarına ayırmışlar. Düşük PNI değişiminin hem daha kötü genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğunu

görülmüştür (Zhang ve ark., 2024). Mızutanı ve arkadaşlarının rektum kanserinde yaptıkları araştırmada nCRT sırasında PNI'sında büyük düşüş olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu bulunmuş ve PNI'nin rektum kanserinde prognostik bir faktör olduğu, daha düşük bir PNI değişikliğinin hem daha kötü genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Mızutanı ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda düşük Δ PNI olan hastaların hayatta kalma olasılıkları yüksek olanlara göre daha düşük seyretmektedir (log rank testi p değeri 0,0187<0,05). Kaplan Meier sonuçlarına göre Δ PNI değerlerinin hayatta kalma riski üzerinde belirleyici olduğu bulunmuştur. Bu değişken ile Cox Regresyon Modeli yapıldığında elde edilen sonuçlara göre, Δ PNI değişkeninin modeldeki katsayısı negatif olduğu görülmektedir. Buna göre Δ PNI değerleri yüksekten düşüğe geçerken hastaların mortal olma durumuna daha yakın oldukları, 1 birimlik azalmanın hastalarda ölüm riskini %92,5 arttırdığı (odds oranı) görülmektedir. survival grafiğine göre, Δ PNI değişkeni değeri azaldıkça yaklaşık 55 ay sonunda yaşama olasılığı %70'in biraz altına kadar düşmektedir.

Kanser hastalarında immünolojik ve nutrisyonel parametreler kanserin ilerlemesini ve tedavi yanıtlarını önemli ölçüde etkiler (Ravasco ve ark., 2003). Bununla birlikte, kemoradyoterapi uygulanan rektum kanseri hastalarda nutrisyonel parametrelerinin değerlendirildiği indekslerin, tedavi yanıtı ve hastaların uzun dönemdeki takibi için prediktif ve prognostik önemi halen belirsizliğini koruyor. Genelde çalışmalarda rektum ve kolon kanseri, kolorektal kanser olarak birlikte değerlendirilmiştir. Dolayısıyla sadece rektum kanseri üzerine yapılan çalışma azdır ve rektum kanserinde PNI ve PNI değişimiyle ilgili literatürde yeterli çalışma yoktur. Rektum kanserinde özellikle PNI değişiminin sağkalım ve advers olay ile ilişkisi halen net değildir. Çalışmamızın, rektum kanseri hastalarda Δ PNI, Pre-PNI ve Post-PNI'nin patolojik tam yanıt, hastalısız sağkalım ve hematolojik advers olay ile ilişkisini eş zamanlı analiz eden ilk çalışma olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda bazı sınırlamalar olduğu kabul edilmedir. Birincisi tek bir merkezde yapılan retrospektif bir çalışmaydı. Ve en önemli kısıtlayıcı faktör retrospektif çalışmalarda görülen veri eksikliğiydi. Analiz edilen hastaların bazılarında istenilen verilere ulaşılamaması araştırmaya alınan hasta sayısının azalmasına dolayısıyla istatistiksel sonuçların verimliliğinin daha az olmasına neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda Pre-PNİ ve Post-PNİ için en uygun kesme değerini ele alıp yüksek-düşük diye gruplandırdık. PNİ için net bir kesim noktası olsaydı araştırmaların karşılaştırılması daha doğru sonuçlar verebilirdi. Bu nedenle birden fazla merkezde, daha büyük bir örneklem üzerinde ileriye dönük çalışmalarla sonuçlarımızın doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda Pre-PNİ ile post-PNİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Hastalara ait post PNİ ortalaması pre PNİ ortalamasına göre daha küçüktü. Düşük-yüksek Pre-PNİ ve Post-PNİ arasında anlamlı fark bulunmadı ancak düşük pre-PNİ ve düşük post-PNİ değerlerine sahip hastaların hayatta kalma olasılıklarının daha az olduğu saptanmıştır. Düşük Δ PNİ ve yüksek Δ PNİ arasında fark anlamlı olup düşük Δ PNİ olan hastaların hayatta kalma olasılıkları daha düşük olduğu görülmüştür ve Δ PNİ değerlerinin hayatta kalma riski üzerinde belirleyici olduğu bulunmuştur. Patolojik yanıtta ise Δ PNİ ve Pre-PNİ ile tedavi yanıtları arasındaki ilişki anlamlı değilken, Post PNİ ile tedavi yanıtları arasındaki ilişki anlamlı bulundu. İlerlemiş ve stabil olanların iyi yanıtı ve tam yanıtı olanlara göre yüksek oranda post PNİ yüksek grubundaki hastaların olduğu görülmüştür. Çalışmamıza göre hemotolojik toksisiteyi Δ PNİ, Pre-PNİ ve Post-PN'ye göre değerlendirmek anlamlı olmayabilir.

Pre-PNİ, Post-PN ve Δ PNİ'nin rektum kanseri için hastalıksız sağkalımı öngörmede yararlı bir prognostik belirteç olduğunu, tedavi öncesi ve ameliyat öncesi PNİ'si iyi olanların tedaviden daha iyi fayda göreceğini söyleyebiliriz. Bu sonuçların daha geniş çaplı, prospektif randomize çalışmalarda yeniden doğrulanması gerekmele birlikte nCRT'den önce ve sonra PNİ'yi değerlendirmek rektum kanseri hastalar için optimal bireysel tedavi planının belirlenmesine, iyi ve doğru beslenme desteğinin sağlanarak hastaların daha iyi prognoz göstermesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Günümüzde total neoadjuvan tedavinin standart olma yolunda olduğu bilinmektedir. Özellikle bizim çalışmamızda neoadjuvan tedavinin bittiğı dönemde hastaların son dönem PNI durumları önemli bir prognostik belirteç olarak görölmektedir. Bu sebeple rectum kanseri hastaların tedavi başlangıcından itibaren nutrisyonel parametrelerin iyi tanımlanarak yakın takibi ve tedavi süresince nutrisyonel desteğın iyi sağlanmasıyla hastaların mortalite ve morbiditelerinin azalacağı düşünölmektedir.



KAYNAKLAR

Aguiar JS, Oliveira MM, Silva D. Survival of Patients with Colorectal Cancer in a Cancer Center. Arq Gastroenterol 2020;57:172-7.

Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NE, Erickson N, Laviano A, Lisanti MP, Lobo DN. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr. 2017;36:187- 1196.

Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Cilt 1. Dördüncü basım. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006;256-261.

Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I. et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J. Natl. Compr. 2022, 20, 1139–1167.

Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. Bmj. 2000;321(7264):805-8.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L, Torre L.A, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424

Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, de Leng WW, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Gastrointestinal polyposis syndromes. Curr Mol Med. 2007;7(1):29-46.

Brown G, Davies S, Williams GT, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? Br J Cancer. 2004;91(1):23-9.

Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology. 2005;128(6):1696-716

Buzby G. P, Mullen J. L, Matthews D. C, Hobbs C. L, and Rosato E. F. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. The American Journal of Surgery 1980;139:160-167.

Bozkaya Y., Erdem G. U, Demirci N.S, Yazıcı O, Özdemir N.Y, Köstek O, and Zengin N. Prognostic importance of the albumin to globulin ratio in metastatic gastric cancer patients. Current Medical Research and Opinion. 2019;35:275-282.

Chang AJ, Nahas CS, Araujo SE, Nahas SC, Marques CF, Kiss DR, et al. Early rectal cancer: local excision or radical surgery? Journal of surgical education. 2008;65:67- 72.

Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. CA Cancer J Clin. 2009;59(6):366-78

Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis. 2009;30:1073–81.

Conces ML, Mahipal A. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. Curr. Oncol. 2024;31:366-382.

Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Jama. 2021;325(19):1965-77.

Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology. 1996;110(4):1028-30.

De R.M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, Delrio P. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). Oncol Rep 2015;34(3):1087- 96

Dekkers N, Dang H, van KJ, le CS, Oldenburg PP, Schoones JW. et al. Risk of recurrence after local resection of T1 rectal cancer: a meta-analysis with meta-regression. 2022;36(12):9156-68

Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *NatRev Cancer*, 2003;3:11-22

Erçolak V. Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* Cilt: 8 Sayı: 1 Ocak - Şubat 2016.

Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336–46.

Fan S, Li T, Zhou P, Peng Q, Zhu Y. Development and validation of nomogram combining serum biomarker for predicting survival in patients with resected rectal cancer. *Biosci Rep* 2019;39:2636.

Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/ AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1554-62.

Ghadimi M, Rödel C, Hofheinz R, Flebbe H. Grade MJDÄI. Multimodal Treatment of Rectal Cancer. 2022;119.

Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4). 2017;22– 40,

Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. 2010;140:883–99.

Haggar F, Boushey R. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22 (04): 191–197.

Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332(13):839-47.

Hari DM, Leung AM, Lee JH et al. AJCC cancer staging manual 7th edition criteria for colon cancer: Do the complex modifications improve prognostic assessment? J Am Coll Surg. 2013;217:181–90.

Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemoprevention--an overview of the science. Gastroenterology. 2004;126(5):1423-47.

Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. Semin Surg Oncol 1998;15 (2): 66–71.

Hedrick L, Cho KR, Fearon ER, Wu TC, Kinzler KW, Vogelstein B. The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. Genes Dev. 1994;8(10):1174-83.

Horvat N, Carlos RC, Clemente OB, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. 2019;39(2), 367–387.

Hui CJ, Iskanda EI, Cai SI, Chen C, Wu H, Xu J, He Y. Significance of Onodera's prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer: a large cohort study in a single Chinese institution. Tumor Biol. 2016;37:3277–3283.

Huttner FJ, Probst P, Kalkum E, et al. Addition of platinum derivatives to fluoropyrimidine-based neoadjuvant chemoradiotherapy for stage II/III rectal cancer: systematic review and metaanalysis. J Natl Cancer Inst. 2019;111(9):887–902

Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69.

Junqueira C, Carneiro, J. Basic Histology. 11th edition ed: McGraw-Hill Medical 2005.

Junqueira L. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 2018;234-9. Kumar V, Abbas A K, Aster J C. Robbins Basic Pathology.2013;542- 9.

Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Metaanalyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control. 2013;24(6):1207-22.

Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *American journal epidemiology*. 2015;181:832-45.

Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Jul 2020;17(7):414-429.

Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and cell biology: an introduction to pathology*: Philadelphia: Elsevier; 2020.

Kim HK, Hwang H, Kang IC, Lee WJ, Kang CM. Oncologic impact of preoperative prognostic nutritional index change in resected pancreatic cancer following neoadjuvant chemotherapy, *Pancreatology*, Volume 20, 2020, Pages 247-253,ISSN 1424-3903

Knox RD, Luey N, Sioson L, Kedziora A, Clarkson A, Watson N, et al. Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(9):2988-96.

Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:173-202.

Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, et al. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary expert consensus. *Eur Radiol* 2022;32:4991-5003.

Lanza G, Messerini L, Gafa R, Rusio M. Colorectal tumors: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011;43 Suppl 4: S344-S355.

Lee S, Kang DH, Ahn TS, Jo DH, Kim E, Baek MJ. Clinical influence of neoadjuvant chemoradiotherapy on immunonutritional status in locally advanced rectal cancer. *Korean Journal of Clinical Oncology* 2023;19:3-10.

Liu, X., Qiu, H., Kong, P., Zhou, Z., and Sun, X. (2017). Gastric cancer, nutritional status, and outcome. *Onco Targets Ther* 10, 2107-2114.

Lynch HT, Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. 2003;348(10):919-32.

Mahadevan V. Anatomy of the rectum and anal canal. Surg 2017; 35 (3): 121–125.

Majumdar SR, Fletcher RH, Evans ATJTAjog. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. 1999;94(10):3039-45.

Marecik S, Park J, Prasad LM. Rectal Anatomy: Clinical Perspective. In: Chang GJ, editor. Rectal Cancer: Modern Approaches to Treatment. Cham: 2018. p. 1-23.

Mizutani C, Matsushashi N, Tomita H, Suetsugu T, Kiyama S, Yasufuku I, Tanaka Y, Okumura N, Futamura M, Kawaguchi M, Ishihara T, Matsuo M, Miyazaki T, Hara ., Yoshida K. Predictive Value of the Prognostic Nutritional Index in Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. Cancer Diagnosis & Prognosis 2022;2: 38-48

Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes for gastric cancer patients regardless of tumor stage. Ann Surg Oncol. 2013;20 (8):2647-54.

Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Diseases of the colon and rectum 2013;56:535-50

Murrell ZA, Dixon MR, Vargas H, Arnell TD, Kumar R, Stamos MJ. Contemporary indications for and early outcomes of abdominoperineal resection. The American Surgeon. 2005;71(10):837–40

Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76(2):182-8.

NCCN (2023). Rectal Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 6.2023.

Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy (Review). Oncology Letters. 01 Temmuz 2018;16(1):9-18.

Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, Abelloff MD. Abelloff's clinical oncology. Sixth edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

Nozoe T, Kohno M, Iguchi T, Mori E, Maeda T, Maeda T, Matsukuma A, Ezaki T. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma. Surg Today 2012; 42:532–535

Oba T, Maeno K, Takekoshi D. Neoadjuvant chemotherapy-induced decrease of prognostic nutrition index predicts poor prognosis in patients with breast cancer. 2020;20:160.

Okugawa Y, Toiyama Y, Oki S, Ide S, Yamamoto A, Ichikawa T, et al. Feasibility of assessing prognostic nutrition index in patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2018;42:998–1007.

Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. Nihon Geka Gakkai Zasshi 1984;85:1001-1005.

Oronsky B, Reid T, Larson C, Knox SJ, editors. Locally advanced rectal cancer: the past, present, and future. Seminars in oncology; 2020.

Ouyang X, Dang Y, Zhang F, Huang Q. Low Serum Albumin Correlates with Poor Survival in Gastric Cancer Patients. Clin Lab 2018;64:239-245.

Ovalle WK, Nahirney PC, Netter FH. Netter's essential histology: Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.

Özdemir S. Lokal İleri Evre Rektum Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Kemoradyoterapiye Olan Patolojik Yanıtı Öngörmede Dinamik Kontrastlı Mrg'nin Fonksiyonunun İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Tıp Fakültesi Radyoloji Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2023, Adana (Danışman: Prof. Dr. Bozkurt GÜLEK).

Özkan EE, Eroğlu HE, Karahan N, Şengül SS. Evaluation Of Neoadjuvant Treatment Response Predictor Factors In Rectum Carcinoma. Med J SDU 2019; 26(3): 256-262.

Peng P, Chen L, Shen Q, Xu Z, Ding X. Prognostic Nutritional Index (PNI) and Controlling Nutritional Status (CONUT) score for predicting outcomes of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pak J Med Sci.* 2023;39(5):1535-1541.

Pinato DJ, North BV, Sharma R. A new, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI) *Br J Cancer.* 2012; 106 (8):1439-45

Ravasco P, Grillo IM, Vidal P, Camilo M. Nutritional Deterioration in Cancer: The Role of Disease and Diet. *Clin. Oncol.* 2003;15:443–450

Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review* 2018.

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2022). Türkiye Kanseri İstatistikleri 2018.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-68

Sokmen S, A K. Kolorektal Kanseri Klinik Protokolü, T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı, Ankara 2019.

Skandalakis JE. *Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic of Modern.* 2004.

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *JCO.* Cancer statistics. 2022;72

Siddiqui MRS, Simillis C, Hunter C, Chand M, Bhoday J, Garant A, vd. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases. *Br J Cancer.* 2017;116(12):1513-9

Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. 2008;95(2):229-36.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley and Sons; 2011.

Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1621-7.

Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: 2014;140(9):1537–49 (1):7-33

Takamizawa Y, Shida D, Boku N, Nakamura Y, Ahiko Y, Yoshida T, Tanabe T, Takashima A, Kanemitsu Y, Nutritional and inflammatory measures predict survival of patients with stage IV colorectal cancer. Takamizawa et al. *BMC Cancer* (2020) 20:1092

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2019). Kolorektal Kanser Klinik Protokolü (Versiyon 1.0) Ankara.

Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Baba H. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 1048–1057.

Van der Schouw YT, Verbeek AL, Wobbes T, Segers MF, Thomas CM. Comparison of four serum tumour markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. Temmuz 1992;66(1):148- 54.

Yamano T, Yoshimura M, Kobayashi M, Beppu N, Hamanaka M, Babaya A, Tsukamoto K, Noda M, Matsubara N, Tomita N. Malnutrition in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiotherapy is common and associated with treatment tolerability and anastomotic leakage. 2016;31:877–884

Yaşar HA, Örüncü MB, Utkan G, Akbulut H. Lokal ileri rektum kanserinde sağkalımı etkileyen faktörler. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2023; 22(2): 71-76

Yu H, Huang T, Feng B, Lyu JJBc. Deep-learning model for predicting the survival of rectal adenocarcinoma patients based on a surveillance, epidemiology, and end results analysis. 2022;22(1):1-14

Zampino MG, Labianca R, Beretta GD, Magni E, Gatta G, Leonardi MC, et al. Rectal cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2009;70(2):160-82.

Zhang L, Liu C, Yan Q, Cai X. Impact of prognostic nutritional index change on prognosis after colorectal cancer surgery under propofol or sevofurane anesthesia. 2024;24:12

Zheng J, Feng X, Hu W. Systematic review and meta-analysis of preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. 2017;96:e6487.

Wang Y, Chen L, Zhang B, Song W, Zhou G, Xie L and Yu D. Pretreatment Inflammatory-Nutritional Biomarkers Predict Responses to Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Survival in Locally Advanced Rectal Cancer. Front. Oncol. 2021;11:639909.

Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol.2018;25:1454-1455.

Wilkes G, Hartshorn K, editors. Colon, rectal, and anal cancers. 2009:

Xie H, Wei L, Yuan G, Liu M, Tang S and Gan J. Prognostic Value of Prognostic Nutritional Index in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Surgical Treatment. Front. Nutr. 2022;9:794489.

Qi Q, Geng Y, Sun M, Wang P, Chen Z. Clinical implications of systemic inflammatory response markers as independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer. 2015;15(2):145–50.

EKLER

EK 1. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Veri Kullanım İzni



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 70904504/
Konu :

332
30.05/2022

Sayın

Doç.Dr.Ali Murat TATLI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz, “Neadjuvan Kemoradyoterapi Alan Rektum Kanseri Hastalarda Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) ve PNI Değişiminin Prognostik Önemi” adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel : (242)249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2022

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr.Ali Murat TATLI
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Neadjuvan Kemoradyoterapi Alan Rektum Kanseri Hastalarda Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) ve PNI Değişiminin Prognostik Önemi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:KAEK- 332	Tarih: 11.05.2022
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılacağı merkez/merkezlerden veri kullanımı için izin alındıktan sonra yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

EK 2. Etik Kurul İzni

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİ'NE

Çalışmanın Adı: Neoadjuvan Kemoradyoterapi Alan Rektum Kanseri Hastalarında Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) ve PNI Değişiminin Prognostik Önemi

Yürütücü: Doç. Dr. Ali Murat Tatlı

Çalışmanın Amacı: PNI'da kullanılan parametrelerin basit olması ve pratikliği sayesinde kanserli hastanın immünolojik ve nutrisyonel durumunu yansıtmak için yaygın kullanılan bir ölçüt olmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası PNI değerindeki değişim ise son çalışmalarda anlamlı bulunan bir diğer parametrelerdendir. Amacımız Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Onkoloji bölümüne başvuran ve neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi almış rektum kanseri hastalarının neoadjuvan tedaviden önceki PNI ve neoadjuvan tedavi sonrasındaki PNI değişimi ile patolojik tam yanıt, hastalıksız sağ kalım ve kemoradyoterapinin neden olduğu hematolojik yan etkilerle ilişkisini tanımlamaktır.

Prognostik nutrisyonel indeks albümin ve total lenfosit değeriyle hesaplanan bir parametredir, ölçümü kolay ve maliyeti etkindir. Neoadjuvan dönemde PNI skorunun ve tedavi sonrası değişiminin rektum kanserinde prognostik ve prediktif bir gösterge olabileceği düşünüldü. Başlangıç PNI değerinin ve tedavi sonrası PNI skorundaki azalmanın patolojik tam yanıt, hastalıksız sağ kalım ve tedavi süresince gözlenen hematolojik yan etkilerle ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın Süresi: 1 yıl

Veri Kullanım Süre Aralığı: Kasım 2022 – Mayıs 2023

Yürüttüğü yapmakta olduğum yukarıda ismi yazılı proje ile ilgili olarak belirttiğim tarihler arasında hastane veri arşivini kullanmak istiyorum.

Gereğinin yapılmasını arz ederim.

Yürütücünün

Adı / Soyadı:

İmza:

BAŞHEKİMLİK

Sorumlu araştırmacı Doç Dr. Ali Murat Tatlı tarafından yürütülecek olan yukarıda adı yazılı çalışma için belirtilen tarihler aralığında hastane veri kullanım izni verilmiştir.

Başhekim

İmza

Tarih

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nasibe	Uyruğu	T.C.
Soyadı	ÇALAN	Tel no	
Doğum tarihi			

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lisans	Marmara Üniversitesi – Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2018
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları A.B.D. Onkolojik Eğitim ve Klinik Araştırma	202...

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Yurt Yönetim Memuru	Emirdağ Yurt Müdürlüğü	2021-Halen

Seminerler ve Sertifikalar

- ✓ Sağlıkta Kariyer’’ EDUCON (2015)
- ✓ Teknoloji Bağımlılığı Ve Obezite Okulu (2016)
- ✓ Namet Kırmızı Et Temel Bilgiler Ve Satın Alma Eğitimi (2016)
- ✓ Geleneksel Türk Mutfağında Fermente Besinler (2017)
- ✓ Beslenmede Gıda Güvenliği TDD (2017)
- ✓ Diyetetik Öğrenci Sempozyumu (2017)
- ✓ Diyetisyenlerle Mesleki Söyleşiler (2018)
- ✓ Anne Çocuk Beslenme Semineri-FetalProglamlama (2018)