



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK TEDAVİ UYGULANAN
HEPATOPANKREATİKOBİLİYER SİSTEM
KANSERLİ HASTALARDA KOMBİNE
SİSTEMİK İNFLAMASYON SKORUNUN
TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

DR.CİVANMERT BAYRAK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK TEDAVİ UYGULANAN
HEPATOPANKREATİKOBİLİYER SİSTEM
KANSERLİ HASTALARDA KOMBİNE
SİSTEMİK İNFLAMASYON SKORUNUN
TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

DR.CİVANMERT BAYRAK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. İLHAN ÖZTOP

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini aktaran başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN ve Prof. Dr. Mesut AKARSU hocama ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında görev aldığım süre boyunca hem akademik anlamda bilgi birikimiyle hem de iletişim becerileri, sunum teknikleri konularında tecrübelerini aktaran, anlayışlılığını ve desteğini gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. İlhan ÖZTOP hocama,

Tezimin planlamasından son aşamasına kadar akademik ve sosyal anlamda her an istediğimde ulaşabildiğim, pratik öneriyle ve yardımseverliğiyle katkı sunan Uzm. Dr. Buket HAMİTOĞLU'na,

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Öğrencilik ve hekim olma sürecinde her zaman yanımda olan sevgili annem ve babama,

Bu zorlu maratonda desteğini sürekli hissettiğim sevgili eşime ve yaşama sevincim olan oğluma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Civanmert BAYRAK

İZMİR 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TABLolar LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Pankreas Kanseri.....	3
2.2.Hepatoselüler Karsinom	5
2.3.Safra ve Safra Yolları Kanserleri.....	6
2.4.Sistemik İnflamasyon Skoru.....	8
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. Etik Kurul Onayı.....	11
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	11
3.3. Demografik Veriler	11
3.4.Yanıt Değerlendirmeleri ve Sağkalım Analizleri	12
3.5. Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR), Sistemik İnflamasyon Skoru (SIS) ve Kombine Sistemik İnflamasyon Skoru'nun (cSIS) Hesaplanması	12
3.6. İstatistiksel Analiz.....	12
4.BULGULAR.....	14
4.1.1. Demografik Özellikler	14
4.1.2. Lokal İleri/Metastatik Hastalardaki Yanıt Değerlendirmeleri	16
4.1.2.1. Lokal İleri/Metastatik Pankreas Kanseri Tanılı Hastaların Yanıt Değerlendirmeleri	16

4.2.2. Lokal İleri/Metastatik Hepatoselüler Kanser Tanılı Hastaların Yanıt Değerlendirmeleri	17
4.1.2.3 Lokal İleri/Metastatik Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanser Tanılı Hastaların Yanıt Değerlendirmeleri	17
4.1.3 Sağkalım Analizleri.....	17
4.1.3.1. Pankreas Kanser Tanılı Hastaların Sağkalım Analiz Sonuçları	17
4.1.3.2. Hepatoselüler Kanser Tanılı Hastaların Sağkalım Analiz Sonuçları	17
4.1.3.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanser Tanılı Hastaların Sağkalım Analiz Sonuçları	18
4.1.4. Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR) ile İlişkili Marker Sonuçları	18
4.1.4.1. Pankreas Kanser Tanılı Hastaların SIR ile İlişkili Marker Sonuçları	18
4.1.4.2. Hepatoselüler Kanser Tanılı Hastaların SIR ile İlişkili Marker Sonuçları.....	20
4.1.4.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanser Tanılı Hastaların SIR ile İlişkili Marker Sonuçları	21
4.1.5. Sistemik İnflamasyon Skoru (SIS).....	21
4.1.5.1. Pankreas Kanser Tanılı Hastaların SIS Sonuçları.....	22
4.1.5.2. Hepatoselüler Kanser Tanılı Hastaların SIS Sonuçları.....	22
4.1.5.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanser Tanılı Hastaların SIS Sonuçları.....	22
4.1.6. Kombine Sistemik İnflamasyon Skoru (cSIS)	22
4.1.6.1. Pankreas Kanser Tanılı Hastaların cSIS Sonuçları.....	22
4.1.6.2. Hepatoselüler Kanser Tanılı Hastaların cSIS Sonuçları	23
4.1.6.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanser Tanılı Hastaların cSIS Sonuçları	23
4.1.7. Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi	24
4.1.7.1. Pankreas Kanserli Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi	24
4.1.7.2. Hepatoselüler Kanserli Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi	25

4.1.7.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanseri Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi.....	25
4.1.8 Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Sağkalım Üzerine Etkisi	26
4.1.8.1. Pankreas Kanseri Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Sağkalım Üzerine Etkisi	26
4.1.8.2. Hepatoselüler Kanseri Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Sağkalım Üzerine Etkisi.....	34
4.1.8.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanseri Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Sağkalım Üzerine Etkisi	40
4.1.9 Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi	46
4.1.9.1. Pankreas Kanseri Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi	46
4.1.9.2. Hepatoselüler Kanseri Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi.....	47
4.1.9.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanseri Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi.....	49
4.1.10 Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Sağkalım Üzerine Etkisi	50
4.1.10.1. Pankreas Kanseri Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Sağkalım Üzerine Etkisi.....	50
4.1.10.2. Hepatoselüler Kanseri Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Sağkalım Üzerine Etkisi.....	54
4.1.10.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanseri Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Sağkalım Üzerine Etkisi.....	58
5.TARTIŞMA.....	61
6.SONUÇ	66

7.KAYNAKÇA.....	67
8.EK-1	84
Etik Kurul Onayı.....	84



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Pankreas kanser tanılı hastaların demografik ve klinik bulguları

Tablo 2: HCC'li hastaların demografik ve klinik bulguları

Tablo 3: Safra kesesi ve safra yolu kanseri tanılı hastaların demografik ve klinik bulguları

Tablo 4: Pankreas kanser tanılı hastalarının 0, 3 ve 6. ay SIR parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 5: HCC'li hastaların 0, 3 ve 6. ay SIR parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 6: Safra ve safra yolları kanseri hastalarının 0, 3 ve 6. ay SIR parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Pankreas kanserli hastalarda SIR parametrelerinin tedavi yanıtı üzerine etkisi

Tablo 8: HCC'de SIR parametrelerinin tedavi yanıtı üzerin etkisi

Tablo 9: Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarda SIR parametrelerinin tedavi yanıtına etkisinin değerlendirilmesi

Tablo 10: Pankreas kanseri tanılı hastaların 0, 3 ve 6. Ay NLR, LMR, ALB, CRP değerlerinin risk gruplarının genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 11: Pankreas kanseri tanılı hastaların 0, 3 ve 6. ay mGPS'nin genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 12: Pankreas kanserli hastaların evrelerine göre 0, 3 ve 6. ay mGPS'nin sağkalıma etkisi

Tablo 13: HCC'li hastaların 0, 3 ve 6. ay NLR, LMR, CRP değerlerinin sağkalıma etkisi

Tablo 14: HCC'li hastaların 0, 3 ve 6. Ay mGPS'nin genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 15: HCC'de erken evre, lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 0, 3 ve 6. ay mGPS'nin sağkalım üzerine etkisi

Tablo 16: Safra ve safra yolları kanseri tanılı hastaların 0, 3. ve 6. ay NLR, LMR, CRP değerlerinin sağkalıma etkisi

Tablo 17: Safra ve safra yolları kanseri tanılı hastaların 0, 3 ve 6. ay mGPS'nin genel sağkalım üzerine etkisi

Tablo 18: Safra ve safra yolları kanseri tanılı hastaların erken- lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 0, 3 ve 6. ay mGPS'nin sağkalım üzerine etkisi

Tablo 19: Pankreas kanserli hastalarda cSIS'e göre tedavi yanıtı değerlendirilmesi

Tablo 20: HCC'de cSIS'e göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Tablo 21: Safra kesesi ve safra yolları Kanserli hastalarda cSIS'e göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Tablo 22: Pankreas kanserinde tüm evrelerde cSIS'in sağkalıma etkisi

Tablo 23: Pankreas kanserinde erken evre, lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 0, 3 ve 6. ay cSIS'in sağkalım üzerine etkisi

Tablo 24: Pankreas kanserli hastalarda cSIS'in hastalıksız sağkalım üzerine etkisi

Tablo 25: HCC'de cSIS'in sağkalım üzerine etkisi

Tablo 26: HCC'de 0, 3 ve 6. ay cSIS'nin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi:

Tablo 27: HCC'de erken evre, lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 0, 3 ve 6. ay cSIS'in sağkalım üzerine etkisi

Tablo 28: Safra ve safra yolları kanseri tanılı hastalarda kombine sistemik inflamasyon skorunun (cSIS) hastalıksız sağkalım üzerine etkisi

Tablo 29: Safra ve safra yolları kanseri tanılı hastalarda kombine sistemik inflamasyon skorunun (cSIS) sağkalım üzerine etkisi

Tablo 30: Safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda erken evre, lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 0, 3 ve 6. ay cSIS'in sağkalım üzerine etkisi

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Tüm Grup Pankreas Kanserli Hastaların 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 2: Tüm Grup Pankreas Kanserli Hastaların 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 3: Tüm Grup Pankreas kanserli hastaların 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 4: Evrelere Göre Pankreas kanserli hastaların 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 5: Evrelere Göre Pankreas kanserli hastaların 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 6: Evrelere Göre Pankreas kanserli hastaların 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 7: Tüm grup HCC'li hastaların 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 8: Tüm grup HCC'li hastaların 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 9: Tüm grup HCC'li hastaların 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 10: Evrelere Göre HCC'li hastaların 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 11: Evrelere Göre HCC'li hastaların 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 12: Evrelere Göre HCC'li hastaların 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik13 : Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların Tüm Grubunda 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 14: Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların Tüm Grubunda 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 15: Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların Tüm Grubunda 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 16: Evrelere Göre Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 17: Evrelere Göre Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

Grafik 18: Evrelere Göre Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri

KISALTMALAR LİSTESİ

WBC: Beyaz Kan Hücresi

NEU: Nötrofil

PLT: Platelet

MONO: Monosit

LYM: Lenfosit

ALB: Albumin

CRP: C-Reaktif Protein

HGB: Hemoglobin

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

LMR: Lenfosit Monosit Oranı

mGPS: Modifiye Glaskow Prognostik Skoru

SIS: Sistemik İnflamasyon Skoru

OS: Genel Sağkalım

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

TARE: Transarteriyel Radyoembolizasyon

TAKE: Transarteriyel Kemoembolizasyon

HCC: Hepatoselüler Karsinom

PDAC: Pankreas Duktal Adenokarsinom

PaIN: Pankreas İntraepiyelyal Neoplazi

IPMN: İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm

MCN: Müsinöz Kistik Neoplazm

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DM: Diyabetes Mellitus

THBS2: Plazma Trombospondin-2

TEG: Trombelastografi

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

HBV: Hepatit B Virüs

HCV: Hepatit C Virüs

AFP: Alfa Fetoprotein

USG: Ultrasonografi

HH: Herediter Hemokromatozis

PBC: Primer Biliyer Kolanjit

AIH: Otoimmün Hepatit

A1AT: Alfa1 Antitripsin

BCLC: Barselona Karaciğer Kanseri Kliniği

AJCC: Amerika Birleşik Kanseri Komitesi

Y-90: İtiryum 90

5-FU: 5 Florourasil

TKI: Tirozin Kinaz İnhibitörü

GPC 3: Glipikan 3

FDA: Amerika Gıda ve İlaç Yönetimi

VEGFR: Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptörü

PDGFR: Platelet Derive Growth Faktör Reseptörü

CCA: Kolanjiokarsinom

iCCA: İntrahepatik Kolanjiokarsinom

pCCA: Perihiler Kolanjiokarsinom

dCCA: Distal Kolanjiokarsinom

GBC: Safra Kesesi Kanseri

AUC: Eğri altında kalan alan

HPBSC: Hepatopankreatikobiliyer sistem kanserleri

HSK: Hastalıksız sağkalım

PSK: Progresyonsuz sağkalım

GSK: Genel sağkalım

ÖZET

SİSTEMİK TEDAVİ UYGULANAN HEPATOPANKREATİKOBİLİYER SİSTEM KANSERLİ HASTALARDA KOMBİNE SİSTEMİK İNFLAMASYON SKORUNUN TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Civanmert Bayrak

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı/İzmir 35340

Amaç: Sistemik tedavi alan hepatopankreatikobiliyer sistem kanserli hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR) ile ilişkili markerlarla Kombine Sistemik İnflamasyon Skoru'nun (cSIS) tedavi yanıtı ve prognoz üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza 01.01.2010-31.12.2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen, sistemik tedavi almış, 18 yaş üzeri, verilerine ulaşılabilen hepatopankreatikobiliyer sistem kanserli hastalar dahil edildi. SIR markerları olarak LMR, NLR, CRP ve mGPS değerlendirildi. Bu değerler üzerinden SIS hesaplandı: Her pozitif SIR markerı için bir puan verildi; (LMR < 2.8, NLR > 5, CRP > 5 mg/dl and mGPS > 0) hastalar beş alt prognostik gruba ayrıldı: 0, 1, 2, 3 ve 4 puan alanlar. 0-1 puan alanlar (iyi prognostik grup) vs 2-4 puan alanlar (kötü prognostik grup) şeklinde tekrar gruplandırılarak Kombine Sistemik İnflamasyon Skoru (cSIS) belirlendi. SIR markerları ile, SIS ve cSIS değerleri tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra olacak şekilde değerlendirildi ve bu markerların tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine etkileri analiz edildi.

Bulgular:

Toplam 116 hepatopankreatikobiliyer sistem kanserli hasta değerlendirildi. Bunlardan 44'ü pankreas kanserli, 41'i hepatoselüler kanserli ve 31'i de safra kesesi ve safra yolu kanserli idi. Safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda 3.ay LMR düzeyinin yüksek olmasının ilk sıra sistemik tedavi yanıtını olumlu, 3. ay mGPS'nin yüksek olmasının ise olumsuz etkilediği saptandı. HCC'li hastalarda 6. ayda cSIS'in, safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda ise tedavi öncesi bakılan cSIS'in tedavi yanıtı üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü. Erken evre pankreas kanserli hastalarda sadece 3.ay mGPS'nin sağkalımla

ilişkisi olduğu; lokal ileri evredeki hastalarda 6.ay NLR'nin, mGPS'nin her üç aydaki değerlerinin sağkalıma anlamlı etkilerinin olduğu görüldü. HCC'li ile safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda mGPS'nin anlamlı etkisi olduğu bulundu. Pankreas kanserli hastalarda tüm grupta bakılan cSIS değeri tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında sağkalımla ilişkili olarak bulundu. İyi prognostik gruptaki hastaların daha uzun sağkalımlarının olduğu görüldü. Erken evre safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda anlamlı etkisinin olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Hepatopankreatikobiliyer sistem kanserli hastalarda tedavi yanıtı ve prognozun öngörülmesinde kombine prognostik belirteçlerin kullanılması hem hastaların takibinde hem de uygun tedavi planlanmasında yol gösterici olabilir.

Anahtar Sözcükler: Hepatopankreatikobiliyer sistem kanseri, inflamasyon, sistemik inflamatuvar yanıt, sistemik inflamasyon skoru

ABSTRACT

EFFECT OF COMBINED SYSTEMIC INFLAMMATORY SCORE ON THE TREATMENT RESPONSE AND PROGNOSIS IN HEPATOPANCREATOBILIARY SYSTEM CANCER PATIENTS WHO APPLIED SYSTEMIC THERAPY

Dr. Civanmert Bayrak

Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

35340 İnciralti/İZMİR

Objective: We aimed to evaluate the effect of Systemic Inflammatory Response (SIR) and Combined Systemic Inflammation Score (cSIS) on treatment response and prognosis in patients with hepatopancreaticobiliary system cancer receiving systemic therapy.

Method: Our study included patients with hepatopancreaticobiliary system cancer, over 18 years of age, who were followed up and treated at Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Medical Oncology between 01.01.2010 and 31.12.2019, received systemic treatment. was done. LMR, NLR, CRP and mGPS were evaluated as SIR markers. SIS was calculated from these values: One score was given for each positive SIR marker; ($LMR < 2.8$, $NLR > 5$, $CRP > 5$ mg/dl and $mGPS > 0$) patients were divided into five sub-prognostic groups: those who scored 0, 1, 2, 3 and 4. The Combined Systemic Inflammation Score (cSIS) was determined by regrouping 0-1 points (good prognostic group) vs. 2-4 points (poor prognostic group). With SIR markers, SIS and cSIS values were evaluated before, 3 months and 6 months after treatment, and the effects of these markers on treatment response and survival were analyzed.

Results: A total of 116 patients with hepatopancreaticobiliary system cancer were evaluated. Of these, 44 had pancreatic cancer, 41 had hepatocellular cancer, and 31 had gallbladder and biliary tract cancer. In patients with gallbladder and biliary tract cancer, high LMR level at 3rd month affected the first-line systemic treatment response positively, while high 3rd month mGPS negatively affected. It was observed that cSIS at 6 months in patients with HCC, and cSIS, which was checked before treatment in patients with gallbladder and

bile duct cancer, had a significant effect on the treatment response. Only 3rd month mGPS was associated with survival in patients with early stage pancreatic cancer; It was observed that the 6th month NLR and mGPS values at every three months had significant effects on survival in locally advanced patients. It was found that mGPS had a significant effect in patients with HCC and gallbladder and bile duct cancer. In patients with pancreatic cancer, cSIS values measured in the whole group were found to be associated with survival before treatment and at the 3rd month of treatment. It was observed that patients in the good prognostic group had longer survival. It was observed that it had a significant effect in patients with early-stage gallbladder and biliary tract cancer.

Conclusion: The use of combined prognostic markers in the prediction of treatment response and prognosis in patients with hepatopancreaticobiliary system cancer may guide both the follow-up of the patients and the planning of appropriate treatment.

Keywords: Hepatopancreaticobiliary system cancer, inflammation, systemic inflammatory response, systemic inflammation score

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatopankreatikobiliyer sistem kanserleri (HPBSC) genel olarak sağkalımı kısa olan agresif karakterde kanserlerdir. Bunlardan pankreas duktal adenokarsinomu solid tümörler içerisinde en agresif seyreden tümörlerden biridir. İnsidansı düşük olmasına rağmen kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir¹. Beş yıllık sağkalım oranı %5-7 arasındadır². Bu kötü sonucun sebeplerinden birkaçı erken teşhis için belirgin klinik tablo gelişmemesi ve biyobelirteç olmamasıyla beraber hızlı metastatik yayılımın olmasıdır³.

Hepatoselüler karsinom (HCC), altta yatan bir sebep nedeniyle, karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkan mortalite oranı çok yüksek bir hastalıktır. Çoğu vakada HCC gelişiminden önce siroz gelişmektedir^{4,5}. HCC genelde ileri evrede ve rezektabl olmayan aşamada tespit edilmektedir^{6,7}. Çok sayıda araştırma HCC'nin enflamasyon ile ilişkisini ortaya koymuştur⁸.

Kolanjiokarsinom (CCA), safra ağacı epitelinden köken alan kanser grubunu içerir. Konumuna göre intrahepatik ve ekstrahepatik olarak sınıflandırılır⁹. Erken evrelerde genelde asemptomatiktir ve tek küratif seçenek cerrahidir. Fakat hastaların üçte birinden daha azı cerrahi için uygun aday olabilmektedir¹⁰. Hastaların %50'den fazlasında nüks, rezeksiyonu takip eden ilk 2 yıl içerisinde görülür¹¹.

Hepatopankreatikobiliyer sistem kanserlerinde genel olarak prognozun kötü olması nedeniyle tümör davranışı ve tedavi yanıtı üzerine etkili faktörler araştırılmaktadır. Bunlar arasında hastanın performans durumu, kilo kaybı gibi klinik; tümörün diferansiyasyon durumu, lenfatik invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu pozitifliği gibi patolojik; ve p53 mutasyonu, KRAS mutasyonu gibi moleküler prognostik özelliklerden literatürde bahsedilmektedir. Öte yandan son yıllarda özellikle inflamasyonu yansıtan markerlarla ilgili çalışmaların yoğunluk kazandığı dikkati çekmektedir.

Tümör ve konak arasındaki etkileşimler, tümör ilerlemesinin önemli düzenleyicileridir¹²⁻¹⁴. Bu etkileşimlere sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve matriks yeniden modelleme enzimlerinden oluşan karmaşık bir ağ aracılık eder, lokal tümör mikro ortamının ötesine ulaşır ve hastalığın seyri üzerinde etkisi olan sistemik tepkileri uyandırır^{15,16}. Bu nedenle, kanserin ilerlemesi yalnızca tümör için içsel faktörler tarafından belirlenmez, aynı zamanda büyük ölçüde çok yönlü sistemik süreçler tarafından yönlendirilir¹⁵. Son on yılda, inflamasyonun tiroid de dahil olmak üzere birçok kanser türünün gelişiminde önemli bir rol oynadığını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır^{17,18}. Özellikle,

C-reaktif protein (CRP)'de bir artış ve serum albümin (ALB) düzeylerinde azalma, enflamasyon belirteçleri olarak kabul edilmektedir. Bu iki parametre prognozu tahmin etmek için kullanılan modifiye Glasgow Prognostik Skoru'nun (mGPS) ana değişkenleridir¹⁹. Serum CRP ve ALB'ye ek olarak, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve lenfosit monosit oranı (LMR) gibi dolaşımdaki lökosit alt gruplarıyla hesaplanan çeşitli oranlar da farklı malignitelerle olası ilişkiler açısından değerlendirilmektedir²⁰. Tüm bu markerlar genel olarak Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR) ile ilişkili markerlar olarak ifade edilmektedir. Literatürde bu markerlar [lenfosit-monosit oranı (LMR), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), C-reaktif protein (CRP) ve modifiye Glaskow Prognostik Skor (mGPS)] kullanılarak Sistemik İnflamasyon Skoru (SIS) hesaplayan ve özellikle prognostik açıdan rolünü araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bunlara ilaveten SIS skoruna göre hastaları “iyi prognostik” ve “kötü prognostik” alt gruplara ayıran Kombine Sistemik İnflamasyon Skoru (cSIS) şeklinde yaklaşımlar da bulunmaktadır²¹.

Bu retrospektif çalışmada sistemik tedavi alan hepatopankreatikobiliyer sistem kanserli hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR) ile ilişkili markerlarla Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) tedavi yanıtı ve prognoz üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Pankreas kanseri

Pankreas kanserlerinin yaklaşık %95'i ekzokrin hücre tümörleridir ve bu tümörlerin başında pankreas duktal adenokarsinom (PDAC) gelmektedir. Endokrin pankreas kanserleri, ekzokrin pankreas kanserlerine göre genellikle daha iyi prognoza sahip tümörlerdir²². Pankreas adenokarsinomlarının %60-70'i pankreas başında, %15'i gövdede ve %15'i kuyrukta ortaya çıkar²³. Pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN), intraduktal papiller müsinöz neoplazmalar (IPMN) ve müsinöz kistik neoplazmalar PDAC'nin premalign öncülleridir (MCN)²⁴. Bir analiz, 2030 yılına kadar ABD'de kansere bağlı ölümlerde meme, prostat ve kolorektal kanserleri geride bırakarak, en sık sebebin pankreas kanseri olacağını öngörüyor²⁵. Bu kötü prognoz erken teşhis için ayırt edici semptomların net olmaması ve güvenilir biyobelirteçlerin olmamasının yanı sıra, metastatik hastalığın tedavilere zayıf cevaba yol açmasından kaynaklanmaktadır²⁶. Hastaların %50'ye yakını tanı anında metastatiktir²⁷. Beş yıllık sağkalım %2 civarındadır²⁸. Kemoterapi alan metastatik hastalığı olan hastaların medyan sağkalım süresi 12 aydır, en iyi destekleyici bakımı alanların medyan sağkalımları <6 aydır²⁹. Rezeksiyon ve adjuvan tedavi uygulanan hastalarda ortalama yaşam süresi 20-28 aydır. Pankreas rezeksiyonu sonrası yaşam kalitesi, genel sağlıklı popülasyonunkine yaklaşırsa da zamanla düzelir ve gastrointestinal disfonksiyon önemli bir semptom kaynağı olmaya devam eder³⁰. Pankreas duktal adenokarsinomu için tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır ve hastalığın evresine bağlıdır. Daha iyi prognoz elde etmek için, doğru tanı ve doğru evreleme gereklidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) şu anda PDAC'nin ameliyat öncesi evrelemesi için görüntüleme yöntemleri içinde ilk tercih edilendir³¹³². Pankreas kanseri patogenezinde, hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır³³. Diğer gastrointestinal tümörlerin aksine pankreas kanseri gelişimindeki risk faktörlerinin etkisi azdır. Vakaların sadece %40'ında risk faktörleri gösterilebilmiştir³⁴. Erkeklerde kadınlara göre PDAC riski %30 daha fazladır ve Afro Amerikanlar Kafkasya'lılardan daha sık etkilenir. PDAC'de değiştirilebilir risk faktörleri sigara ve obezitedir³⁵. Kronik pankreatit, Tip2 DM ve H.Pylori'nin de pankreas kanseri riskini artırdığı bulunmuştur³⁶³⁷³⁸³⁹. Pankreas kanserinde en çok kullanılan belirteç, bu hastalarda artmış seviyelerde bulunan 1980 yılında keşfedilmiş olan CA19.9'dur⁴⁰.

Pankreas kanserinin biyobelirteçleri gelecek vaad etmektedir. Plazma trombospondin-2 (THBS2) ve trombelastografi (TEG) testleri CA 19-9 ölçümüne katkıda bulunabilir. THBS2, pankreas duktal adenokarsinomunun tüm evrelerini saptar ve rezektabl evre I hastalığı, evre III/IV hastalıktan ayırt ettiği gösterilen bir biyobelirteçtir. THBS2 ve CA19-9 kombinasyonunun, pankreas kanser hastalarını saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %87 ve %98'dir⁴¹. Pankreas kanserinde rutin tarama, hastalık gelişme riski %1 olduğundan önerilmez^{42,43}. Uluslararası Pankreas Tarama Konsorsiyumu'nda yüksek riskli popülasyonda, EUS ve MRI/MRCP kombinasyonu ile taranması konusunda fikir birliği vardı⁴⁴. Radyoterapi, pozitif sınırlarla rezeksiyondan sonra kullanılmış olmasına rağmen, rezektabl hastalığı olan hastalar için standart bakım değildir⁴⁵. Bununla birlikte, tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında sağkalım yararı belirsiz olduğundan bu yaklaşım tüm merkezlerde kullanılmamaktadır⁴⁶. Yeni ortaya çıkan veriler cesaret verici olsa da, rezektabl pankreas kanseri için neoadjuvan radyoterapinin rolü net değildir⁴⁷. Tek başına neoadjuvan radyoterapi, sınırda rezektabl veya lokal olarak ilerlemiş hastalık durumunda kullanılmamalıdır, çünkü sağkalım kemoterapi ile kombinasyonda görülenden daha düşüktür⁴⁸.

Adjuvan kemoterapi, rezeke edilmiş pankreas kanseri olan hastalar için mevcut bakım standardıdır. Tek ajan gempitabin, özellikle marjinal performans durumu olan hastalar için bir miktar sağkalım yararına sahiptir; bununla birlikte, çoklu ajan rejimleri daha iyi hayatta kalma avantajı sağlar. FOLFIRINOX (florourasil, folinik asit, irinotekan ve oksaliplatin), tek başına gempitabin ile karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalımı iyileştirmektedir (21.6 aya karşı 12.8 ay), ancak artan toksisite ile ilişkilidir^{49,50}. Gempitabin artı oral kapesitabin, tek başına gempitabinden daha üstündür (25.5 aya karşı 28.0 ay genel sağkalım)⁵¹. Rezektabl hastalık için neoadjuvan kemoterapi kullanımının faydası belirsizdir, ancak artan kullanım eğilimi vardır⁵².

Pankreas kanserindeki cerrahi seçenekleri, pankreatikoduodenektomi (Whipple prosedürü), distal, total pankreatektomi gibi cerrahi seçenekleridir⁵³. Pankreatikoduodenektomilerin yaklaşık %20'sinde portal veya superior mezenterik ven rezeksiyonu yapılır⁵⁴. Pankreas rezeksiyonu için arter rezeksiyonu tartışmalıdır ancak yüksek oranda seçilmiş hastalarda başarıyla uygulanmaktadır^{55,56}. Pankreas kanseri için distal pankreatektomi, gerekli lenfadenektomiye sağlamak için splenektomiye zorunlu kılar ve ameliyat öncesi uygun aşılarda yapılmalıdır. Total pankreatektomi, pankreas ekzokrin ve endokrin yetmezliği ile karakterize tip 3c diyabet ile sonuçlanır⁵⁷. Cerrahi eksplorasyon sırasında rezeke edilemeyen veya metastatik hastalık bulunursa, biliyer baypas

yapılabilir. Cerrahi baypas, tek başına stent takmaya göre daha uzun sağkalım ve daha az müdahale ile ilişkilidir ve 6 aydan uzun yaşaması beklenen, performans durumu iyi olan hastalarda kullanılabilir⁵⁸.

2.2.Hepatoselüler Karsinom

Primer karaciğer kanseri, kanserlerde yedinci ve kanser ölümlerinde ikinci sıradadır⁵⁹. HCC en sık primer karaciğer kanseridir. HBV, HCV, alkol ve metabolik sendrom zemininde gelişen kronik karaciğer hastalığıyla ilişkilidir⁶⁰. HCC için en güçlü risk faktörü, herhangi bir sebepten dolayı siroz gelişmesidir^{61,62}. HCC erkeklerde kadınlarda üç kat daha fazla görülmektedir. HCC vakalarının %80'i Sahra altı Afrika ve Güneydoğu Asya'daki gelişmekte olan ülkelere aittir. Çin ve Japonya gibi ülkelerde viral hepatit aşılması sebebiyle HCC insidansı azalırken, ABD'de artmaktadır⁶³⁻⁶⁵. Sirozlu hastaların ya da yüksek risk altındaki hastaların takibinde altı ayda bir AFP ve USG önerilmektedir⁶⁶⁻⁶⁸. HCC herediter hemokromatoz (HH), primer biliyer kolanjit (PBC), otoimmün hepatit (AIH) ve alfa 1-antitripsin eksikliği (A1AT) gibi hastalıkların da rolü nadiren de olsa söz konusudur. İsveç merkezli bir çalışmada, HH'li hastalarda, HCC riskinin 20 kat artmış olduğu gösterilmiştir⁶⁹. USG, non invaziv, radyasyon içermeyen, ucuz bir yöntem olmasının yanında, USG'nin kalite durumu, yapının deneyimine bağlı olma gibi kısıtlılıkları olan bir görüntüleme yöntemidir⁷⁰. USG'nin HCC tanısındaki duyarlılığı, herhangi bir evre için %94, erken evre için %63 bulunmuştur. Yıllık takip yerine altı aylık takipler duyarlılığı %70'e çıkarır⁷¹. Başka bir prospektif çalışmada <2 cm altında tek lezyonda MRI %84.3 duyarlılık oranıyla, USG'den %27.3 daha duyarlı bulunmuştur. MRI, HCC lezyonu saptamada en duyarlı yöntemdir ancak maliyet ve ulaşılabilirlik nedeniyle kullanımı daha azdır^{72,73}. Biyobelirteçler hastalığın erken tespitinde USG'yi destekleyebilir. AFP'yi aralıklı taramanın USG duyarlılığını arttırdığına inanılmaktadır⁷⁴. 20 ng/mL'nin üzerindeki değerlerde %70 duyarlılık ve %90 özgüllüğe yaklaşırlar⁷⁵. HCC'de Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) evreleme sistemi olmak üzere iki evreleme sistemi mevcuttur⁷⁶. HCC için en etkili tedaviler, karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer transplantasyonudur. Ablatif tedaviler (radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, perkutan alkol enjeksiyonu) 2 cm'den küçük HCC'de (BCLC-0), az bir tedavi potansiyeline sahiptir⁷⁷. Karaciğer dışına yayılmış tümörlerde bölgesel tedaviler uygulanır. Karaciğer transplantasyonu, rezeksiyon, perkutan ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve radyoembolizasyon arasındaki seçim büyük ölçüde tümör yüküne, yerleşim yerine ve eşlik

eden hastalıklara göre yapılır⁷⁸. Neoadjuvan tedaviler, HCC dışı solid organ tümörlerinde evre düşürmek ve cerrahiye hazırlamak amacıyla yaygın olarak kullanılır. Aksine HCC’de neoadjuvan tedavinin rolü belirsizdir⁷⁹. TAKE, transarteriyel embolizasyonunu kemoterapiyle birleştirir⁷⁹. Bazı yayınlar TAKE’nin rezektabliteyi artırdığı ve prognozu olumlu etkilediğini öne sürse de HCC hastalarının çok az bir kısmı için geçerlidir⁸⁰. Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), HCC’de TAKE’den daha çok uygulanan bir yöntemdir. İtiryum-90 (Y-90) yüklü mikroküreler, besleyici arterin kanülasyonu yoluyla tümöre enjekte edilir. Yan etkisi TAKE’ye göre daha az olan bir işlemdir. Tümör üzerindeki sitotoksik etkisine ek olarak kalan karaciğer dokusunun hipertrofisine sebep olması diğer iyi özelliğidir. Bu radyasyon lobektomisi kavramını ortaya çıkarır⁸¹. TARE, TAKE’den farklı olarak portal ven trombozu olanlarda da uygulanabilir⁸². Hepatektomi sonrası adjuvan tedavi, postop rezidü tümör, intrahepatik metastazlara bağlı nüks ve yeni gelişen tümörleri önleme amacıyla verilir fakat etkisi tartışmalıdır. 5-FU ile adjuvan kemoterapi, sorafenib, aktive sitokin kaynaklı öldürücü hücreler ve glipikan 3 (GPC3) aşısı gibi test edilmiş çok sayıda terapötik seçenek vardır⁸³. Barcelona-Clinic Liver-Cancer (BCLC) ileri evre (evre C) HCC için sistemik tedavi önerilir. Hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi, son zamanlarda birinci, ikinci ve üçüncü basamak seçenekler olarak ortaya çıkmıştır⁸⁴. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), ilerlemiş HCC’li hastalar için bakım standardını oluşturmuştur⁸⁵. Sorafenib, 2008 yılında FDA tarafından HCC hastaları için onaylanan ilk ilaçtı ve Mayıs 2020’ye kadar ilerlemiş hastalığı olan hastalar için standart tedaviydi⁸⁶. Sorafenib VEGFR inhibisyonu dışında PDGFR ve BRAF proteinini de inhibe eder⁸⁷. Sorafenib, 2018’de regorafenibin 2017’de ikinci basamak tedavi için onaylandığı vakte kadar tek FDA onaylı ilaçtı⁸⁸. Mayıs 2020’deki IMbrave150 çalışması, unrezektabl HCC için birinci basamak tedavi olarak immünoterapiyi işaret etti. Finn ve arkadaşları, bevacizumab ve atezolizumab kombinasyonunun, sorafenibe göre GSK ve PSK’yi daha olumlu etkilediğini ortaya koymuşlardır⁸⁹.

2.3.Safra ve Safra Yolu Kanseri

Kolanjiokarsinom (CCA), biliyer ağacın çeşitli yerlerinden kaynaklanan agresif bir malignite grubudur. Köken aldığı yere bağlı olarak intrahepatik (iCCA), perihilar (pCCA) ve distal CCA (dCCA) olarak sınıflandırılır. Safra kesesi kanseri ve ampulla vater’den kaynaklanan tümörler bu gruba dahil edilmemektedir. iCCA ve pCCA birlikte değerlendirilir ve tüm CCA’ların %90’ından fazlasını oluşturur. CCA, tüm primer karaciğer tümörlerinin yaklaşık %15’ini tüm gastrointestinal kanserlerin %3’ünü oluşturur ve hepatoselüler

karsinomdan sonra en yaygın ikinci karaciğer malignitesidir. CCA nadir görülen bir kanserdir, ancak insidansı ve ölüm oranları son on yılda dünya çapında sürekli artmaktadır. CCA yılda 0.3-6/100.000 insidans oranına ve yılda 1-6/100.000 ölüm oranına sahiptir⁹⁰⁻⁹⁴. Marjin-negatif rezeksiyon, prognozu etkileyen en önemli kritik faktördür ve hem iCCA hem de pCCA/dCCA'larda daha iyi bir sağkalım ile ilişkilidir⁹⁵.

İntrahepatik ve Ekstrahepatik Kolanjiokarsinoma Ana Risk Faktörleri⁹⁶

İntrahepatik CCA	Ekstrahepatik CCA
Siroz	Primer Sklerozan Kolanjit
Kronik Pankreatit	Koledok Kisti
HBV,HCV	Caroli Hastalığı
Alkol	Kolelitiyazis
Hemokromatozis	Koledokolitiyazis
DM,Obezite	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
Non Alkolik Steatohepatit	DM, Obezite
Sigara	Gut
Konjenital Hepatik Fibrozis	Sigara
Kimyasal Maruziyeti (thorotrast vs.)	Kimyasal Maruziyeti (dikloropropan vs.)

Bir tümör biyobelirteç olan CA 19-9'un serum seviyeleri tanıya yardımcı olabilir, ancak bu test iCCA'yı yalnızca %62 duyarlılık ve %63 özgüllük ile saptar⁹⁷. Bununla birlikte, çok yüksek CA 19-9 seviyeleri (≥ 1000 U/mL) metastatik iCCA ile ilişkilendirilmiştir⁹⁸. USG ve BT anatomik yer belirlemek için ilk kullanılan tetkiklerdir. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) genelde sonraki aşamada gerekli olur. ERCP biyopsi alınması, stent yerleştirilmesi gibi hem tanısal hem de terapötik müdahalelere olanak sağlar. Doku tanısı için endoskopik ultrasonografi yapılırken biyopsi yapılabilir⁹⁹. CCA'lı hastaların çoğu vasküler invazyon veya lokal ya da uzak metastaz ile başvurur. CCA'lı hastaların beş yıllık sağkalımı %20 ila %35 arasındadır¹⁰⁰⁻¹⁰². Şu anda gemsitabin ve sisplatin (GC), rezeke edilemeyen CCA için standart bir kemoterapi rejimidir. Yine de prognoz kötüdür ve medyan genel sağkalım bir yıldan

azdır¹⁰³. İmmünoterapi, birkaç hematolojik ve solid tümörün tedavi algoritmalarını kökten değiştirmiştir¹⁰⁴. Anatomik ve moleküler olarak seçilmemiş CCA hastalarında immünoterapiyi test eden birkaç çalışmadaki sonuçlar, immün kontrol noktası inhibisyonu monoterapisi için hayal kırıklığı yarattı^{105,106}. iCCA'yı tedavi etmek için karaciğer transplantasyonunun kullanımı, yüksek erken tümör nüks oranları ve kötü sağkalım nedeniyle tartışmalıdır¹⁰⁷.

Safra kesesi kanseri (GBC), 2018'de dünya çapında yaklaşık 220.000 vakaya neden olan (%1.2) nadir görülen bir malignitedir. Malignite insidansı düşük olmasına rağmen, Bolivya ve Peru gibi Latin Amerika'da ve Tayland gibi Güneydoğu Asya'da yoğunlaşan vakalarda önemli coğrafi değişkenlik vardır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülen tek gastrointestinal malignitedir¹⁰⁸. GBC'nin %90'ından fazlası adenokarsinomdur. Histopatolojik tipler arasında papiller, müsinöz, skuamöz veya adeno-skuamöz karsinomlar bulunur. En yaygın farklılaşma türü biliyer tiptir, bunu intestinal ve gastrik-foveolar tip takip eder¹⁰⁹. GBC'nin yerleşimine göre %60'ı fundusta, %30'u gövdede, %10'u safra kesesi boynunda gözlenir¹¹⁰.

Safra kesesinin kronik enfeksiyonları, safra kesesi polipleri, obezite, çeşitli diyet faktörleri, özel kimyasallara veya metallere maruz kalma ve salmonella enfeksiyonları GBC için risk faktörleridir¹¹¹.

Radikal cerrahi rezeksiyon GBC'li hastaların sağkalım oranlarını iyileştirmek için en önemli tedavi olmaya devam etmektedir¹¹². Evre IV'teki hastaların genellikle cerrahi rezeksiyona uygun olmadığı kabul edilir, ancak birçok klinik çalışma, ilerlemiş GBC'li hastaların daha agresif cerrahi tedavisini desteklemiştir¹¹³. İleri evreli veya yaygın olmayan safra yolu kanserleri olan hastalar için birinci basamak sistemik kemoterapi gempitabin ve sisplatinin bir kombinasyonudur¹¹⁴. Safra kesesi kanserinde gempitabin + oksaliplatin (GEMOX), gempitabin + kapesitabin ve diğer kombinasyon rejimleri araştırılmıştır. Bu kombinasyonlu rejimler, birinci basamak ayarında gempitabin + sisplatin ile benzer etkinliğe sahip olabilir¹¹⁵.

2.4.Sistemik İnflamasyon Skoru

1863 gibi erken bir tarihte Rudolf Virchow, bağışıklık sistemi ile kanser gelişimi arasındaki ayrılmaz bağlantıları fark etti. Virchow'un kanserin “lenforetiküler infiltrat” bölgelerinde ortaya çıktığı yönündeki öngörüsü, pankreatit, hepatit, kolit ve diğer kronik

inflatuar hastalıkların artık bu dokulardaki kanser için ana risk faktörleri olduğu bilindiği için birçok kez doğrulanmıştır¹¹⁶⁻¹²¹.

Enflamasyon, patojenlerle savaşmak, hasarı kontrol altına almak ve doku onarımını desteklemek için bir savunma mekanizması olarak çalışan fizyolojik bir tepkidir. Akut inflamasyonda bu reaksiyon kendi kendini sınırlar ve homeostazı yeniden kurmak için yeterlidir. Enflamasyonun çözülmesi, hücrel belirleyicileri ve lokal olarak aktif araçlar olan molekülleri ve koruyucuları içeren aktif bir süreçtir¹²². İnflatuar yanıt kapatıldığında, yerel fizyolojik koşulları eski haline getirmek için doku yeniden şekillenmesi optimize edilir. Bazı durumlarda bu mekanizma bozulur ve kronik inflamasyona yol açar. Bu, inflamatuvar moleküllerin üretimi ve inflamatuvar hücrelerin toplanması göz önüne alındığında, lokal doku homeostazını ısrarla bozan çözüm sürecini önleyen yeni oluşan bir tümör durumudur¹²³.

Kronik inflamasyon, kanser gelişimini destekleyebilen, artık iyi bilinen bir tümör oluşturma yeteneğidir^{124,125}. Kanserlerin yaklaşık %20'si kronik inflamasyon tarafından indüklenir. Çözünür ve hücrel inflamatuvar araçlar, tümörün başlamasından ve ilerlemesinden sorumludur¹²⁶⁻¹³³. Normal mikro ortam altında antioksidan sistem, prooksidanları ve antioksidanları dengelemek için çalışır. Tümör baskılayıcı genlerin destekleyici sitozin-fosfat-guanin (CpG) bölgeleri ve tümör baskılayıcı mikroRNA hedefleme onkogenleri hipometile edilir ve normal olarak eksprese edilir. Epigenom, iltihaplanma ve yaşlanma gibi çevresel faktörlerden etkilenir¹³⁴. Biriken kanıtlar, epigenetik susturmanın, tümör baskılayıcı genlerin ve mikroRNA'ların aşağı regülasyonu yoluyla karsinogenezde önemli bir rol oynadığını giderek daha net hale getiriyor. Enflatuar bir mikro çevre altında ROS/RNS'ye veya interlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlere maruz kalma, DNA metiltransferaz 1 (DNMT1) proteinini transkripsiyonel olarak etkiler, bu da tümör baskılayıcı genlerin ve mikroRNA'ların DNA metilasyonunun artmasına neden olur¹³⁵. ROS/RNS ayrıca global DNA hipometilasyonunu indükleyerek genomik kararsızlığa neden olur. Çok aşamalı karsinogenez üç adımdan oluşur: tümörün başlaması, ilerlemesi ve ilerlemesi.¹³⁶

Tümör ve konak arasındaki etkileşimler, tümör ilerlemesinin önemli düzenleyicileridir¹²⁻¹⁴. Bu etkileşimlere sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve matriks yeniden modelleme enzimlerinden oluşan karmaşık bir ağ aracılık eder, lokal tümör mikro ortamının ötesine ulaşır ve hastalığın seyri üzerinde etkisi olan sistemik tepkileri uyandırır^{15,16}. Bu nedenle, kanserin ilerlemesi yalnızca tümör için içsel faktörler tarafından belirlenmez, aynı zamanda büyük ölçüde çok yönlü sistemik süreçler tarafından

yönlendirilir¹⁵. Son on yılda, inflamasyonun tiroid de dahil olmak üzere birçok kanser türünün gelişiminde önemli bir rol oynadığını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır^{17,18}. Özellikle, CRP bir artış ve serum albümin ALB düzeylerinde azalma, enflamasyon belirteçleri olarak kabul edilir. Bu iki parametre prognozu tahmin etmek için kullanılan modifiye Glasgow prognostik skorunun ana değişkenleridir¹⁹. Serum CRP ve ALB'ye ek olarak, nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve lenfosit monosit oranı (LMR) gibi dolaşımdaki lökosit alt gruplarıyla hesaplanan çeşitli oranlar da farklı malignitelerle olası ilişkiler açısından değerlendirilmektedir²⁰.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar No:2021/35-19). Etik Kurul onayı sonrası retrospektif olan araştırmamız için herhangi bir bütçe talebinde bulunulmamıştır. Araştırmamız tek merkezlidir. Hastaların klinik bilgilerinin, laboratuvar bilgilerinin ve tüm verilerin çalışma amacına uygun şekilde değerlendirilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinin sırasıyla Tıbbi Onkoloji, Patoloji, Arşiv bölümlerinin ve Başhekimlik Hastane Veri Kayıt Programı “Probel” sisteminden yazılı olarak izinleri alınmıştır.

3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmamıza 01.01.2010-31.12.2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’nda takip ve tedavi edilen, sistemik tedavi almış, 18 yaş üzeri, verilerine ulaşılabilen hepatopankreatikobiliyer sistem kanserli hastalar dahil edildi. Patolojik tanısı olmayan, dış merkezde tanı alan, birden fazla malignitesi olan, yetersiz verisi olan ve 6 aydan daha kısa süre takip edilmiş olan hastalar dahil edilmedi.

3.3. Demografik Veriler

Hastaların doğum tarihi, ölüm tarihi, tanı tarihi, patolojik tanısı, laboratuvar değişkenleri, tümörüne ilişkin bulgular, patolojik tanısı, aldığı tedaviler, tedavi yanıtları, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların laboratuvar değerleri, sistemik tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra olacak şekilde kaydedildi. Tüm laboratuvar değerleri Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda çalışılmıştır (Diagnostic Mudolar Systems Autoanalyzer (Roche E170 and P-800, İsviçre).

3.4.Yanıt Değerlendirmeleri ve Sağkalım Analizleri:

Yanıt değerlendirmeleri RECIST 1.1 kriterlerine göre yapıldı. Sağkalım analizlerinde hastalıksız sağkalım (HSK) olarak operasyon tarihinden nükse kadar geçen süre alındı. Progresyonsuz sağkalım (PSK) olarak sistemik tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre alındı. Genel sağkalım (GSK) olarak da tanı tarihinden son izlem tarihi/exitus tarihine kadar olan süre alındı.

3.5. Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR), Sistemik İnflamasyon Skoru (SIS) ve Kombine Sistemik İnflamasyon Skoru'nun (cSIS) Hesaplanması:

Sistemik inflamatuvar yanıt (SIR) ile ilişkili markerlar olarak lenfosit-monosit oranı (LMR), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), C-reaktif protein (CRP) ve modifiye Glaskow Prognostik Skor (mGPS) değerlendirildi. LMR < 2.8 olanlar 1 puan; NLR > 5 olanlar 1 puan, CRP > 5 olanlar 1 puan aldı. mGPS hesaplamasında ise CRP seviyesi normal olan (≤ 10) ve herhangi bir Alb konsantrasyonu seviyesine sahip hastalar 0 puan alırken, CRP seviyeleri yüksek olan (>10 mg/L) ve normal Alb düzeyleri (>35 g/L) 1 puan aldı. Hem CRP düzeyleri (>10 mg/L) hem de hipoalbüminemisi (≤ 35 g/L) olan hastalar ise 2 puan aldı. Bu şekilde mGPS puanları 0 ile 2 arasında yer almış oldu. Bunun ardından bu değerler üzerinden, literatürde Markus M, et al. tarafından tanımlanan Sistemik İnflamasyon Skoru (SIS) hesaplandı: Her pozitif SIR markerı için bir puan verilmek suretiyle (LMR < 2.8, NLR > 5, CRP > 5 mg/dl and mGPC > 0) hastalar beş alt prognostik gruba ayrıldı: 0, 1, 2, 3 ve 4 puan alanlar. Bunun ardından 0-1 puan alanlar (iyi prognostik grup) ve 2-4 puan alanlar (kötü prognostik grup) şeklinde tekrar gruplandırılarak Kombine Sistemik İnflamasyon Skoru (cSIS) belirlendi²¹. Sistemik inflamatuvar yanıt (SIR) markerları ile, SIS ve cSIS değerleri tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra olacak şekilde kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS yazılımı v 22.0 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı.

Tüm kanser gruplarında hastalar ölen ve sağ, evrelerine göre erken evre, lokal ileri ve metastatik hastalık olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin

karşılaştırılmasında Student T test, Mann-Whitney U testi, One Way ANOVA ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve minimum- maximum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi. Tüm kanser gruplarında 0.ay, 3.ay ve 6. Ay SIR parametrelerinin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı.

SIR parametrelerinin mortalite için risk faktörü olup olmadığını belirlemek için ROC analizleri uygulandı. AUC ve Youden index oranları kullanılarak cut-of değerler belirlendi. Bu cut-off değerler için sensitivite ve spesifisite oranları belirlendi. Cut-of değerler kullanılarak hastalar yüksek riskli ve düşük riskli gruplara ayrıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte değerlendirildi.

SIR parametrelerinin çalışma gruplarında hastalıksız sağkalım 5 yıllık sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkilerini ortaya koymak için Kaplan Meier survival analizi uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte değerlendirildi.

SIR parametrelerinin tedavi yanıtı ile olan ilişkisi Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Korelasyona ait Rho değerleri p değerleri ile birlikte sunuldu.

Tüm testlerde p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.1 Demografik Özellikler:

Toplam 116 hepatopankreatikobiliyer sistem kanserli hasta değerlendirildi. Bunlardan 44'ü pankreas kanserli, 41'i hepatoselüler kanserli ve 31'i de safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalar idi.

Pankreas kanserli toplam 44 hastanın 34'ü (%77.3) erkek, 10'u (%22.7) kadın olup ortalama yaş $61,9 \pm 9,2$ idi. Tanı anında hastaların 7'si (%15,9) erken, 21'i (%47,7) lokal ileri ve 16'sı da (%36,4) metastatik evrede hastalığa sahipti. Hastaların 34'ü (%77.3) operasyon ile 10'u (%22.7) biyopsi ile tanı almıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Pankreas kanser tanılı hastaların demografik ve klinik bulguları

Yaş yıl (mean $\pm$ sd) (min-max)	61,9 $\pm$ 9,2 (33,1-79,9)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	34 (77,3)
Kadın	10 (22,7)
Evre n (%)	
Erken	7 (15,9)
Lokal ileri	21 (47,7)
Metastatik	16 (36,4)
Mortalite n (%)	29 (65,9)
Tanı şekli	
Operasyon	34 (77,3)
Biyopsi	10 (22,7)
İzlem süresi (ay) (mean $\pm$ sd) (min-max)	27,4 $\pm$ 23,2 (6,5-105,7)
Birinci sıra tedavi sonrası progresyona kadar geçen süre (ay) (mean $\pm$ sd) (min-max)	3,5 $\pm$ 4,7 (1,0-13,0)

Hepatoselüler karsinomlu toplam 41 hastanın 31'i (%75.6) erkek, 10'u (%24.4) kadın olup ortalama yaş $64,5 \pm 9,9$ idi. Hastaların 11'i (%26,8) erken evre, 14'ü (%34,1) lokal ileri, 16'sı da (%39,0) metastatik evredeydi. Hastaların sadece 1'i (%2,4) lokal tedavi almamış olarak saptandı. Uygulanan tedavilerden sadece sorafenib alan 24 (%58,5), sadece TARE

yapılan 1 (%2,4), sadece TAKE yapılan 1 (%2,4), sadece pembrolizumab alan 1 (%2,4), sorafenib ve regorafenib alan 4 (%9,8), TARE ve TAKE yapılan 4 (%9,8), TARE yapıp sorafenib ve regorafenib alan 1 (%2,4), TARE -TAKE yapıp sorafenib kullanan hasta sayısı 3 (%7,3) olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: HCC’li hastaların demografik ve klinik bulguları

Yaş yıl (mean±sd) (min-max)	64,5±9,9 (29,1-85,1)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	31 (75,6)
Kadın	10 (24,4)
Evre n (%)	
Lokal	11 (26,8)
Lokal ileri	14 (34,1)
Metastatik	16 (39,0)
Mortalite n (%)	35 (85,4)
Lokal/Sistemik tedavi n (%)	
Sorafenib	24 (58,5)
TARE	1 (2,4)
TAKE	1 (2,4)
Yok	1 (2,4)
Hepsi	3 (7,3)
Sorafenib+regorafenib	4 (9,8)
Pembrolizumab	1 (2,4)
TARE+ Sorafenib+regorafenib	1 (2,4)
TARETAKE	4 (9,8)
Take+sorafenib	1 (2,4)
İzlem süresi (ay) (mean±sd) (min-max)	28,0±23,2 (4,8-106,1)
Birinci sıra tedavi sonrası progresyona kadar geçen süre (ay) (mean±sd) (min-max)	3,5±4,7 (1,0-13,0)

Safra kesesi ve safra yolu karsinomlu toplam 31 hastanın 15’i (%48.4) erkek, 16’sı (%51.6) kadın olup, ortalama yaş 66,0±9,6 idi. Bunlardan 10’u (%32.3) safra kesesi, 21’i de

(%67.7) safra yolu kanseri idi. Hastaların 1'i (%3.2) erken evre, 10'u (%32.3) lokal ileri ve 20'si de %64.5) metastatik evrede hastalığa sahipti. Bu süreç içerisinde 25 (%80,6) hasta ölmüştür. Ölen hastalardan biri (%3.2) erken evre, 10'u (32,3) lokal ileri, 20'si (%64,5) metastatik evredeydi (Tablo 3).

Tablo 3: Safra kesesi ve safra yolu kanseri tanılı hastaların demografik ve klinik bulguları

Yaş yıl (mean±sd) (min-max)	66,0±9,6 (40,3-82,2)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	15 (48,4)
Kadın	16 (51,6)
Evre n (%)	
Erken	1 (3,2)
Lokal ileri	10 (32,3)
Metastatik	20 (64,5)
Mortalite n (%)	25 (80,6)
Lokalizasyon	
Safra kesesi	10 (32,3)
Safra yolları	21 (67,7)
İzlem süresi (ay) (mean±sd) (min-max)	22,4±17,3 (6,8-85,5)
Birinci sıra tedavi sonrası progresyona kadar geçen süre (ay) (mean±sd) (min-max)	12,6±19,3 (1,0-96,0)

4.1.2 Lokal İleri/Metastatik Hastalardaki Yanıt Değerlendirmeleri

4.1.2.1. Lokal İleri/Metastatik Pankreas Kanseri Tanılı Hastaların Yanıt Değerlendirmeleri:

Pankreas kanserli toplam 44 hastanın 37'si (%84.1) lokal ileri/metastatik hastalığa sahip olup bu hastalara uygulanan ilk sıra tedavi sonrası 10 (%27) hastada tam yanıt, 15 (%40.5) hastada kısmi yanıt elde edilirken, kalan 12 (%32.5) hastada stabil hastalık/progresyon izlendi.

4.1.2.2. Lokal İleri/Metastatik Hepatoselüler Kanseri Tanılı Hastaların Yanıt Değerlendirmeleri:

Hepatoselüler kanserli toplam 41 hastanın 30'u (%73.1) lokal ileri/metastatik hastalığa sahip olup bu hastalara uygulanan ilk sıra tedavi sonrası 7 (%23.3) hastada parsiyel yanıt izlenirken, kalan 23 (%30) hastada stabil hastalık/ progresyon izlendi.

4.1.2.3. Lokal İleri/Metastatik Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanseri Tanılı Hastaların Yanıt Değerlendirmeleri:

Safra kesesi ve safra yolu kanserli toplam 31 hastanın 30 (%96.8)'u lokal ileri/metastatik hastalığa sahip olup bu hastalara uygulanan ilk sıra tedavi sonrası 8 (%26.7) hastada tam yanıt, 9 (%30) hastada parsiyel yanıt izlenirken, kalan 13 (%43.3) hastada progresyon izlendi.

4.1.3 Sağkalım Analizleri

4.1.3.1. Pankreas Kanseri Tanılı Hastaların Sağkalım Analiz Sonuçları:

Hastaların ortalama takip süresi $27,4 \pm 23,2$ ay olarak saptandı. Tüm pankreas kanserli hastaların median genel sağkalım süresi (GSK) 23.1 ay olarak saptandı. Birinci sıra tedavi sonrası ortalama progresyonsuz sağkalım süresi $3,5 \pm 4,7$ ay olarak saptandı. Çalışmamızdaki 44 hastanın 29'unun (%65,9) bu süreç içinde öldüğü saptandı. Bu hastaların dördünün (%13,8) erken evre, 13'ünün (%44,8) lokal ileri, 12'sinin de (%41,4) metastatik evrede olduğu saptandı.

4.1.3.2. Hepatoselüler Kanseri Tanılı Hastaların Sağkalım Analiz Sonuçları:

Hastaların ortalama takip süresi $28,0 \pm 23,2$ ay olarak saptandı. Tüm HCC li hastaların median genel sağkalım süresi (GSK) 20,8 ay olarak saptandı. Birinci sıra tedavi sonrası ortalama progresyonsuz sağkalım süresi $3,5 \pm 4,7$ ay olarak saptandı. Bu süreçte hastaların 35'i (%85,4) ölmüştür. Ölen hastaların 11'i (%26,8) erken evre, 14'ü (%34,1) lokal ileri, 16'sı da (%39,0) metastatik evrede olan hastalardı.

4.1.3.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanser Tanılı Hastaların Sağkalım Analiz

Sonuçları:

Hastaların ortalama takip süresi $22,4 \pm 17,3$ ay olarak saptandı. Tüm safra kesesi ve safra yolu kanserli hastaların median genel sağkalım süresi 18.5 ay olarak saptandı. Birinci sıra tedavi sonrası ortalama progresyonsuz sağkalım süresi $12,6 \pm 19,3$ ay olarak saptandı. Bu süreçte 25 hasta ölmüştür. Bu hastaların 1'i (%4,0) erken evrede, 8'i (%32,0) lokal ileri evrede, 16'sı da (%64,0) metastatik evredeydi.

4.1.4 Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR) ile İlişkili Marker Sonuçları

Her bir tümör grubu için sistemik inflamatuvar yanıt (SIR) ile ilişkili markerlar olarak lenfosit-monosit oranı (LMR), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), C-reaktif protein (CRP) ve modifiye Glaskow Prognostik Skor (mGPS) sistemik tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra olacak şekilde değerlendirildi:

4.1.4.1. Pankreas Kanser Tanılı Hastaların SIR ile İlişkili Marker Sonuçları:

Pankreas kanserli hastalarda tüm grupta median LMR, NLR, CRP ve mGPS değerleri tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra sırasıyla şöyleydi: LMR için 3.1, 3.7 ve 2.4; NLR için 2.5, 1.7 ve 2.6; CRP için 10.3, 5.2 ve 6.7; mGPS için de 2, 1 ve 1 idi. LMR'de tedavi öncesi ve 3. aydaki sonuçlar cut-off değeri olan 2.8'in üzerinde iken, 6. ayda cut-off değerinin altında bir düşüş izlendi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$). NLR'de 3. ayda düşüş yönünde anlamlı bir değişim izlenmekle birlikte ($p=0.002$) tüm sonuçlar cut-off değeri olan 5'in altında idi. CRP değerleri ise her üç sonuç da cut-off değer olan 5'in üzerinde olmakla birlikte 3. ve 6. aylarda başlangıca göre daha düşük değerler izlendi. Ancak bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 4).

Tablo 4: Pankreas kanser tanılı hastalarının 0, 3 ve 6. ay SIR parametrelerinin karşılaştırılması

	0.ay	3.ay	6.ay	P değeri
WBC median (min-max)	7,9 (4,3-15,3)	6,5 (3,5-37,6)	5,5 (2,6-17,3)	0,007 0,859* 0,006** 0,128***
Hb mean±sd	11,9±1,5	12,0±1, 4	11,8±1, 4	0,725
Plt median (min-max)	242,0 (102,0416,0)	271,0 (103,0-966,0)	215,5 (82,0-1055,0)	0,005 0,076*1,000** 0,004***
Neu median (min-max)	5,0 (2,1-10,3)	3,7 (0,8-34,0)	3,7 (1,4-13,1)	0,010 0,057 0,017** 1,000***
Lenf median (min-max)	1,9 (0,7-3,7)	2,2 (0,8-4,1)	1,4 (0,2-4,5)	0,004 0,295*0,295** 0,003***
Mono median (min-max)	0,6 (0,1-1,4)	0,6 (0,1-1,6)	0,6 (0,1-2,5)	0,855
NLR median (min-max)	2,5 (0,9-12,4)	1,7 (0,3-14,2)	2,6 (0,8-18,0)	0,002 0,165*0,329** 0,001***
LMR median (min-max)	3,1 (0,8-37,0)	3,7 (0,9-31,0)	2,4 (0,3-26,0)	0,002 0,113* 0,450** 0,001***
CRP median (min-max)	10,3 (0,8-176,0)	5,2 (0,0-124,0)	6,7 (0,0-99,0)	0,620
Alb median (min-max)	3,5 (1,6-4,2)	3,8 (2,3-4,6)	3,8 (2,0-7,0)	0,117

Post-hoc analizler:* 0.ay vs 3.ay, **0.ay vs 6.ay, ***3.ay vs 6.ay p değerleri

4.1.4.2. Hepatoselüler Kansere Tanılı Hastaların SIR ile İlişkili Marker Sonuçları:

Hepatoselüler kanserli hastalarda tüm grupta median LMR, NLR, CRP ve mGPS değerleri tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra sırasıyla şöyleydi: LMR için 2.7, 2.9 ve 2.5; NLR için 2.5, 2.6 ve 2.5; CRP için 9.9, 14.6 ve 22; mGPS için de 1, 1 ve 1 idi. LMR, NLR, CRP ve mGPS'deki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 5).

Tablo 5: HCC'li hastaların 0, 3 ve 6. ay SIR parametrelerinin karşılaştırılması

	0.ay	3.ay	6.ay	P değeri
WBC median (min-max)	6,4 (3,0-23,7)	7,2 (2,8-27,7)	6,8 (2,3-13,1)	0,922
Hb	12,5±2,1	12,9±1,9	12,3±1,7	0,213
Plt median (min-max)	168,0 (16,0-692,0)	167,0 (59,0-400,0)	174,0 (56,0-571,0)	0,303
Neu median (min-max)	4,1 (1,5-19,6)	4,2 (1,3-22,9)	3,9 (1,4-11,6)	0,724
Lenf median (min-max)	1,4 (0,2-3,8)	1,8 (0,4-4,1)	1,5 (0,2-4,1)	0,956
Mono median (min-max)	0,6 (0,1-1,7)	0,6 (0,3-1,8)	0,6 (0,3-1,5)	0,268
NLR median (min-max)	2,5 (0,7-24,3)	2,6 (0,7-11,8)	2,5 (0,6-23,0)	0,728
LMR median (min-max)	2,7 (0,5-8,0)	2,9 (0,6-6,8)	2,5 (0,3-5,6)	0,066
CRP median (min-max)	9,9 (0,0-242,0)	14,6 (0,0-189,0)	22,0 (0,0-135)	0,177
Alb median (min-max)	3,5 (1,7-7,2)	3,8 (1,6-4,9)	3,8 (1,7-4,6)	0,920

4.1.4.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanser Tanılı Hastaların SIR ile İlişkili Marker Sonuçları:

Safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda tüm grupta median LMR, NLR, CRP ve mGPS değerleri tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra sırasıyla şöyleydi: LMR için 2,9, 3,1 ve 2,2; NLR için 2,4, 2,0 ve 2,5; CRP için 13,0, 10,3 ve 12,2; mGPS için de 2, 1 ve 1 idi. NLR, LMR, CRP ve mGPS'nin tedavi almadan önce, üçüncü ve altıncı ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,908, p=0,156, p=0,809 ve p=0,130). (Tablo 6).

Tablo 6: Safra ve safra yolları kanseri hastalarının 0, 3 ve 6. ay SIR parametrelerinin karşılaştırılması

	0.ay	3.ay	6.ay	P değeri
WBC median (min-max)	8,0 (3,3-14,2)	7,2 (4,5-20,4)	6,3 (3,1-30,8)	0,036 1,000* 0,033** 0,296***
Hb mean±sd	11,8±1,5	11,8±1,6	11,3±1,6	0,298
Plt median (min-max)	267,0 (163-456,0)	247,0 (126,0-558,0)	205,5 (69,0-531,0)	0,004 1,000* 0,067** 0,004***
Neu median (min-max)	4,9 (1,3-11,8)	4,0 (1,8-16,6)	3,7 (2,0-26,4)	0,107
Lenf median (min-max)	2,0 (0,6-3,2)	2,1 (0,4-4,4)	1,7 (0,4-3,4)	0,187
Mono median (min-max)	0,7 (0,3-2,8)	0,7 (0,0-1,6)	0,7 (0,1-2,9)	0,893
NLR median (min-max)	2,4 (0,9-8,2)	2,0 (0,7-10,1)	2,5 (0,6-10,6)	0,908
LMR median (min-max)	2,9 (1,0-7,0)	3,1 (0,7-12,5)	2,2 (0,7-11,0)	0,156
CRP median (min-max)	13,0 (0,0-121,0)	10,3 (0,0-101,0)	12,2(0,0-155,0)	0,809
Alb median (min-max)	3,4 (2,2-4,5)	3,8 (2,5-4,8)	3,6 (1,7-4,9)	0,130

4.1.5 Sistemik İnflamasyon Skoru (SIS) Sonuçları

Her bir tümör grubu için Sistemik İnflamasyon Skorları (SIS) belirlendi ve SIS değerleri sistemik tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra olacak şekilde değerlendirildi:

4.1.5.1. Pankreas Kanseri Tanılı Hastaların SIS Sonuçları:

Pankreas kanserli hastalarda tüm grupta median SIS değerleri tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra sırasıyla 1.8, 1.3 ve 2.6 idi. Sonuçlar evrelere göre değerlendirildiğinde median SIS değerleri erken evre pankreas kanserli hastalarda sırasıyla 1, 0 ve 1; lokal ileri evre pankreas kanserli hastalarda sırasıyla 2, 0 ve 2; ve ileri evre pankreas kanserli hastalarda sırasıyla 2, 2 ve 2 idi.

4.1.5.2. Hepatoselüler Kanseri Tanılı Hastaların SIS Sonuçları:

Hepatoselüler kanserli hastalarda tüm grupta median SIS değerleri tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra sırasıyla 1.8, 2 ve 2 idi. Sonuçlar evrelere göre değerlendirildiğinde median SIS değerleri erken evre HCC'li hastalarda sırasıyla 1, 2 ve 0; Lokal ileri HCC'li hastalarda sırasıyla 2.5, 2 ve 2; ve ileri evre HCC'li hastalarda sırasıyla 2, 3 ve 2.5 idi.

4.1.5.3 Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanseri Tanılı Hastaların SIS Sonuçları:

Safra kesesi ve safra yolu kanser hastalarda tüm grupta median SIS değerleri tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra sırasıyla 1.6, 1.7 ve 2.1 idi. Sonuçlar evrelere göre değerlendirildiğinde median SIS değerleri erken evre ve lokal ileri safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra sırasıyla 1, 2 ve 2 idi. İleri evre safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda ise median SIS değerleri tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra sırasıyla 2, 2 ve 2 idi.

4.1.6 Kombine Sistemik İnflamasyon Skoru (cSIS) Sonuçları

Her bir tümör grubundaki hastalar Kombine Sistemik İnflamasyon Skorlarına (cSIS) göre “iyi prognostik” ve “kötü prognostik” grup şeklinde iki grupta değerlendirildi. Buna göre hastaların cSIS prognostik grupları sistemik tedavi almadan önce, aldıktan 3 ay ve 6 ay sonra olacak şekilde kaydedildi:

4.1.6.1. Pankreas Kanseri Tanılı Hastaların cSIS Sonuçları:

Pankreas kanserli hastalar Kombine Sistemik İnflamasyon Skoruna (cSIS) göre iyi prognostik ve kötü prognostik alt gruplara ayrıldığında; tüm grupta tedavi almadan önce 19 (%43.2) hasta iyi prognostik grupta, 25 (%56.8) hasta kötü prognostik grupta yer alırken; tedavinin 3. ayında 24 (%54.5) hasta iyi prognostik grupta, 20 (%45.5) hasta kötü prognostik

grupta; tedavinin 6.ayında ise 19 (%43.2) hasta iyi prognostik grupta, 25 (%56.8) hasta da kötü prognostik grupta yer aldığı saptandı.

cSIS sonuçları evrelere göre değerlendirildiğinde, erken evre hastalıkta, tedavi öncesi 5 (%71.4) hasta iyi prognostik grupta, 2 (%28.6) hasta kötü prognostik grupta; tedavinin 3.ayında 6 (%85.7) hasta iyi prognostik grupta, 1 (%14.3) hasta kötü prognostik grupta; tedavinin 6.ayında 4 (%57.1) hasta iyi prognostik grupta, 3 (%42.9) hasta kötü prognostik grupta idi. Lokal ileri hastalıkta tedavi öncesi 9 (%42.9) hasta iyi prognostik grupta, 12 (%57.1) hasta kötü prognostik grupta; tedavinin 3.ayında 13 (%61.9) hasta iyi prognostik grupta, 8 (%38.1) hasta kötü prognostik grupta; tedavinin 6.ayında 9 (%42.9) hasta iyi prognostik grupta, 12 (%57.1) hasta kötü prognostik grupta idi. Metastatik hastalıkta ise sırasıyla tedavi öncesi 5 (%31.3) hasta iyi prognostik grupta, 11 (%68.8) hasta kötü prognostik grupta; tedavinin 3.ayında 5 (%31.3) hasta iyi prognostik grupta, 11 (%68.8) hasta kötü prognostik grupta; tedavinin 6.ayında 6 (%37.5) hasta iyi prognostik grupta, 10 (%62.5) hasta kötü prognostik grupta idi.

4.1.6.2. Hepatoselüler Kanseri Tanılı Hastaların cSIS Sonuçları:

Hepatoselüler kanserli hastalar Kombine Sistemik İnflamasyon Skoruna (cSIS) göre iyi prognostik ve kötü prognostik alt gruplara ayrıldığında; tüm grupta tedavi almadan önce iyi ve kötü prognostik grupta olanlar sırasıyla 16 (%41.1), 25 (%58.9) idi. Tedavinin 3.ayında bu ise sırasıyla 15 (%36.6) ve 26 (%63.4) idi. Tedavinin 6.ayında ise sırasıyla 12 (%29.3) ve 29 (%70.7) şeklinde idi. Bu oranlar erken evre hastalıkta, iyi prognostik ve kötü prognostik olarak incelendiğinde sırasıyla tedavi almadan önce 7 (%63.6) – 4 (%36.4); tedavinin 3.ayında 4 (%36.4) – 7 (%63.6); ve 6.ayında 8 (%72.7) – 3 (%27.3) şeklinde idi. Lokal ileri hastalıkta bu oranlar tedavi almadan önce 3 (%21.4) – 11 (%78.6); tedavinin 3.ayında 6 (%42.9) – 8 (%57.1); tedavinin 6.ayında 1 (%7.1) – 13 (%92.9) şeklinde idi. Metastatik hastalıkta ise bu oranlar tedavi almadan önce 6 (%42.9) – 8 (%57.1); tedavinin 3.ayında 5 (%31.3) – 11 (%68.7); ve tedavinin 6.ayında 3 (%18.8) – 13 (%81.2) şeklinde idi.

4.1.6.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanseri Tanılı Hastaların cSIS Sonuçları

Safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalar kombine sistemik inflamasyon skoruna (cSIS) göre iyi prognostik ve kötü prognostik alt gruplara ayrıldığında; tüm grupta tedavi almadan önce iyi ve kötü prognostik grupta olanların oranı sırasıyla 13 (%41.9) ve 18 (%58.1) idi. Tedavinin 3.ayında bu oranlar sırasıyla 11 (%44) ve 14 (%56) idi. Tedavinin 6.ayında ise sırasıyla 8 (%26.7) ve 22 (%73.3) idi. Bu oranlar erken ve lokal ileri evre hastalıkta

incelendiğinde sırasıyla tedavi almadan önce 6 (%60) – 4 (%40); tedavinin 3. ayında 3 (%42.9) -4 (%57.1); ve 6. ayında 4 (%44.4) - 5 (%55.6) şeklinde idi. Metastatik hastalıkta ise bu oranlar tedavi almadan önce 7 (%35) – 13 (%65); tedavinin 3. ayında 7 (%41.2) - 10 (%58.8); tedavinin 6. ayında 4 (%20) – 16 (%80) şeklinde idi.

4.1.7. Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi

Her bir tümör grubu için lokal ileri ve metastatik hastalığa sahip hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt (SIR) ile ilişkili markerların [lenfosit-monosit oranı (LMR), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), C-reaktif protein (CRP) ve modifiye Glaskow Prognostik Skor (mGPS)’un] ilk sıra sistemik tedavi yanıtı üzerine etkisi değerlendirildi:

4.1.7.1. Pankreas Kanserli Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi

Lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 3. ayında ve 6. ayında bakılan LMR’nin, NLR’nin, CRP’nin ve mGPS’un ilk sıra sistemik tedavi yanıtı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Pankreas kanserli hastalarda SIR parametrelerinin tedavi yanıtı üzerine etkisi

	Tedavi yanıtı var	Tedavi yanıtı yok	P değeri
0.ay			
NLR	2,5 (1,1-11,9)	2,7 (1,7-6,0)	0,673
LMR	3,5 (2,0-7,0)	3,1 (1,1-37,0)	0,390
CRP	10,5 (0,8-176,0)	13,0 (1,7-80,0)	0,236
mGPS	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,167
3.ay			
NLR	1,6 (0,7-14,2)	2,3 (0,3-8,2)	0,095
LMR	4,0 (0,9-31,0)	2,0 (1,2-27,0)	0,071
CRP	4,9 (0,0-33,0)	43,5 (0,4-124,0)	0,054
mGPS	0,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,378
6. ay			
NLR	2,7 (1,0-18,0)	3,8 (0,9-12,4)	0,615
LMR	1,8 (0,3-26,0)	2,4 (0,5-5,0)	0,936
CRP	5,6 (0,0-68,0)	17,1 (2,1-78,0)	0,062
mGPS	0,0 (0,0-2,0)	0,5 (0,0-2,0)	0,227

4.1.7.2. Hepatoselüler Kanserli Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi

Lokal ileri ve metastatik hepatoselüler kanserli hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 3. ayında ve 6. ayında bakılan LMR'nin, NLR'nin, CRP'nin ve mGPS'nin ilk sıra sistemik tedavi yanıtı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: HCC'de SIR parametrelerinin tedavi yanıtı üzerin etkisi

	Tedavi yanıtı var	Tedavi yanıtı yok	P değeri
0.ay			
NLR	3,2 (1,5-7,4)	2,5 (0,7-7,0)	0,266
LMR	3,3 (1,6-8,0)	3,0 (0,7-6,0)	0,791
CRP	11,0 (0,0-242,0)	20,0 (0,0-108,0)	0,289
mGPS	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,552
3.ay			
NLR	2,0 (1,2-3,5)	1,8 (0,7-10,2)	0,958
LMR	3,5 (1,6-6,8)	3,3 (0,6-5,0)	0,525
CRP	21,0 (1,0-189,0)	29,0 (0,0-123,0)	0,791
mGPS	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,530
6. ay			
NLR	2,5 (1,7-5,4)	2,8 (0,6-5,1)	0,958
LMR	1,9 (1,2-5,3)	2,3 (1,0-5,3)	0,832
CRP	27,0 (9,0-114,0)	54 (0,0-129,0)	0,266
mGPS	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,489

4.1.7.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi

Lokal ileri ve metastatik safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 3. ayında ve 6. ayında bakılan LMR'nin, NLR'nin, CRP'nin ve mGPS' değerlerinden LMR düzeyinin 3.ayda yüksek olmasının ilk sıra sistemik tedavi yanıtını olumlu, 3. ay mGPS skorunun yüksek olmasının ise olumsuz yönde etkilediği saptandı (Orta

düzey ilişki; sırasıyla $\rho=0,584$ ve $p=0,001$, $\rho=-0,431$ ve $p=0,017$). Diğer parametrelerin ise ilk sıra sistemik tedavi yanıtı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 9).

Tablo 9: Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarda SIR parametrelerinin tedavi yanıtına etkisinin değerlendirilmesi

	Tedavi yanıtı var	Tedavi yanıtı yok	P değeri
0.ay			
NLR	2,3 (1,4-4,9)	2,4 (0,9-6,9)	0,414
LMR	2,8 (1,0-7,0)	3,2 (1,9-7,0)	0,276
CRP	13,0 (0,0-121,0)	8,0 (2,0-121,0)	0,950
Albumin	3,4 (2,5-4,5)	3,4 (2,2-4,3)	0,615
mGPS	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,750
3.ay			
NLR	2,0 (1,0-7,9)	1,0 (0,7-7,5)	0,477
LMR	4,5 (0,9-12,5)	2,2 (0,7-3,7)	0,004
CRP	7,0 (0,0-87,0)	28,5 (2,0-101,0)	0,053
Albumin	3,8 (3,2-4,8)	3,8 (2,5-4,6)	0,509
mGPS	0,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,020
6. ay			
NLR	2,5 (0,6-10,6)	2,4 (1,1-5,9)	0,884
LMR	1,9 (0,7-8,0)	2,4 (0,7-11,0)	0,983
CRP	10,0 (0,0-155,0)	20,9 (0,0-130,0)	0,722
Albumin	3,6 (2,6-4,9)	3,6 (1,7-4,5)	0,785
mGPS	0,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,227

4.1.8 Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Sağkalım Üzerine Etkisi

4.1.8.1. Pankreas Kanserli Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Sağkalım Üzerine Etkisi

Pankreas kanserli hastalardan erken evre hastalığa sahip olanlarda SIR markerlarından LMR, NLR ve CRP'nin genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenirken,

sadece 3.ay mGPS'nin sağkalımla ilişkisi olduğu görüldü. Lokal ileri evre hastalığa sahip olanlarda LMR ve CRP'nin genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülürken; NLR'nin 6.ay değerinin ve mGPS'nin her  aydaki değerlerinin sağkalıma anlamlı etkilerinin olduğu görüldü. Metastatik hastalığa sahip olanlarda ise NLR, LMR, CRP ve mGPS'nin genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 10).



Tablo 10: Pankreas kanseri tanılı hastaların 0, 3 ve 6. Ay NLR, LMR, ALB, CRP değerlerinin genel sağkalım üzerine etkisi

		Genel Sağkalım (median) (ay)	P değeri
3. ay NLR	NLR $\leq$ 1,34	43,0	0,010
	NLR $>$ 1,34	18,0	
	Tüm grup	23,1	
3.ay LMR	Tüm grup	Hesaplanmadı	0,250
3. ay CRP	CRP $\leq$ 12,95	43,0	<0,001
	CRP $>$ 12,95	15,4	
	Tüm grup	23,1	
3.ay Albumin	Alb $\geq$ 3,79	43,0	0,115
	Alb $<$ 3,79	18,1	
	Tüm grup	23,1	
6. ay NLR	NLR $\leq$ 1,34	43,0	0,119
	NLR $>$ 1,34	21,1	
	Tüm grup	23,1	
6.ay LMR	Tüm grup	Hesaplanmadı	0,782
6.ay. Albumin	Alb $\geq$ 3,65	28,4	0,022
	Alb $<$ 3,65	18,0	
	Tüm grup	23,1	

Pankreas kanserli hastaların mGPS sonuçları ayrıca analiz edildiğinde tanı anında mGPS değerine göre iyi, orta ve kötü prognostik grupta olan hastaların median GSK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (iyi prognoz grubunda median GSK=43,0 ay, orta prognoz grubunda median GSK 19,5 ay ve kötü prognoz grubunda median GSK 13,2 ay $P=0,004$). İyi prognoz ve kötü prognoz grupları arasında median GSK bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Fakat iyi-orta prognoz ve orta-kötü prognoz gruplarında bulunan hastaların median GSK süreleri arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla $p=0,527$ ve $p=0,085$) (Tablo 11), (Grafik 1, 2, 3).

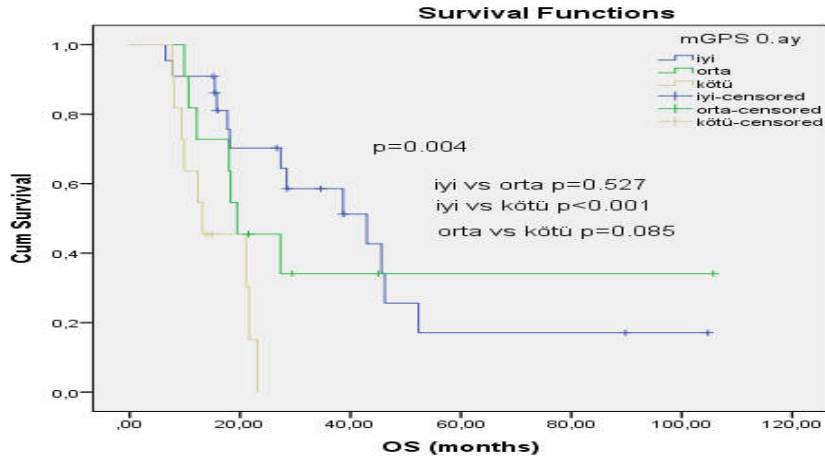
Üçüncü ay mGPS değerine göre iyi, orta ve kötü prognoz grubunda olan hastaların median GSK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (iyi prognoz grubunda median GSK=38,7 ay, orta prognoz grubunda median GSK18,1 ay ve kötü prognoz grubunda median GSK 15,8 ay $P=0,005$). İyi prognoz ve kötü prognoz grupları arasında median GSK bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,005$). Fakat iyi-orta prognoz ve orta-kötü prognoz gruplarında bulunan hastaların median GSK süreleri arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla $p=0,111$ ve $p=0,655$) (Tablo 11), (Grafik 1, 2, 3).

Altıncı ay mGPS değerine göre iyi, orta ve kötü prognoz grubunda olan hastaların median GSK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (iyi prognoz grubunda median GSK=38,7 ay, orta prognoz grubunda median GSK 21,1ay ve kötü prognoz grubunda median GSK 12,3 ay $P=0,026$). İyi-orta prognoz ve iyi-kötü prognoz median GSK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0,033$, $p=0,018$). Fakat orta ve kötü prognoz gruplarında bulunan hastaların median GSK süreleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0,508$) (Tablo 11), (Grafik 1, 2, 3).

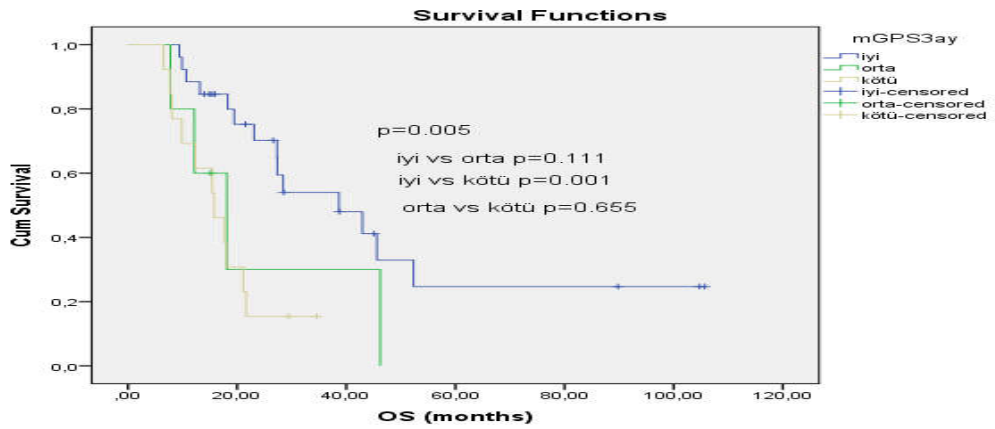
Tablo 11: Pankreas kanseri tanılı hastaların 0, 3 ve 6. ay mGPS'nin genel sağkalım üzerine etkisi

		Genel Sağkalım (median) (ay)	P değeri
0. ay mGPS	İyi prognoz grubu (mGPS=0)	43,0	0,004
	Orta prognoz grubu (mGPS=1)	19,5	
	Kötü prognoz grubu (mGPS=2)	13,2	
3. ay mGPS	İyi prognoz grubu (mGPS=0)	38,7	0,005
	Orta prognoz grubu (mGPS=1)	18,1	
	Kötü prognoz grubu (mGPS=2)	15,8	
6. ay mGPS	İyi prognoz grubu (mGPS=0)	38,7	0,026
	Orta prognoz grubu (mGPS=1)	21,1	
	Kötü prognoz grubu (mGPS=2)	12,3	

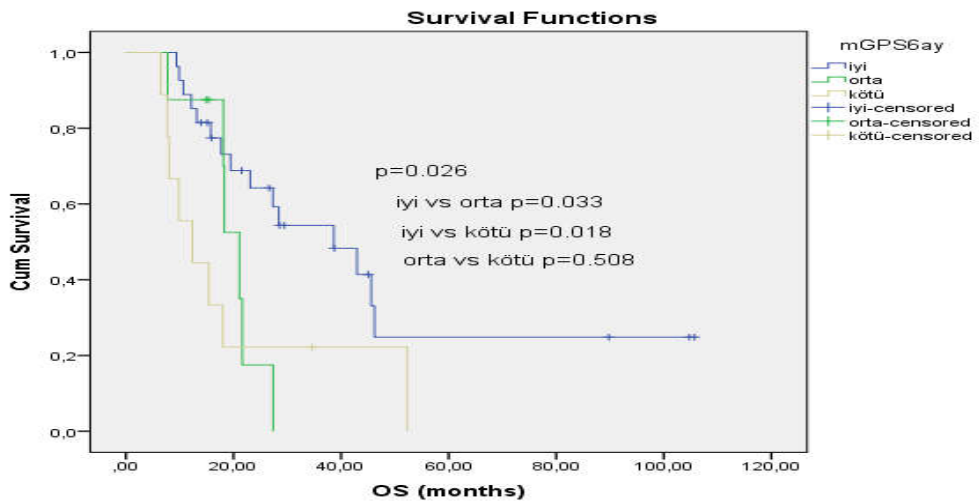
Grafik 1: Tüm Grup Pankreas Kanserli Hastaların 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 2: Tüm Grup Pankreas Kanserli Hastaların 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 3: Tüm Grup Pankreas kanserli hastaların 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



mGPS sonuçları evrelere göre değerlendirildiğinde, erken evre pankreas kanserinde üçüncü ay mGPS'nin genel sağkalımla ilişkisi bulunurken, lokal ileri pankreas kanserinde ise tedavi öncesi, 3. ve 6. aylardaki mGPS sonuçlarının sağkalımla ilişkili olduğu saptandı. (Tablo 12), (Grafik 4, 5, 6).

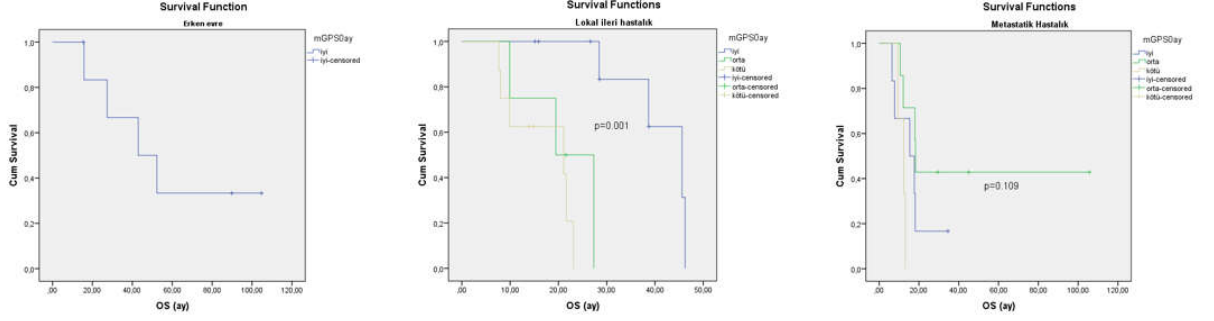
Tablo 12: Pankreas kanserli hastaların evrelerine göre 0, 3 ve 6. ay mGPS'nin sağkalıma etkisi

Evre	0.ay mGPS	Median GSK	P değeri
Erken	İyi Prognoz Grubu Orta Prognoz Grubu Kötü Prognoz Grubu	43,0 - -	-
Lokal ileri	İyi Prognoz Grubu Orta Prognoz Grubu Kötü Prognoz Grubu	45,6 19,5 21,1	0,001
Metastatik	İyi Prognoz Grubu Orta Prognoz Grubu Kötü Prognoz Grubu	15,4 18,3 12,3	0,109

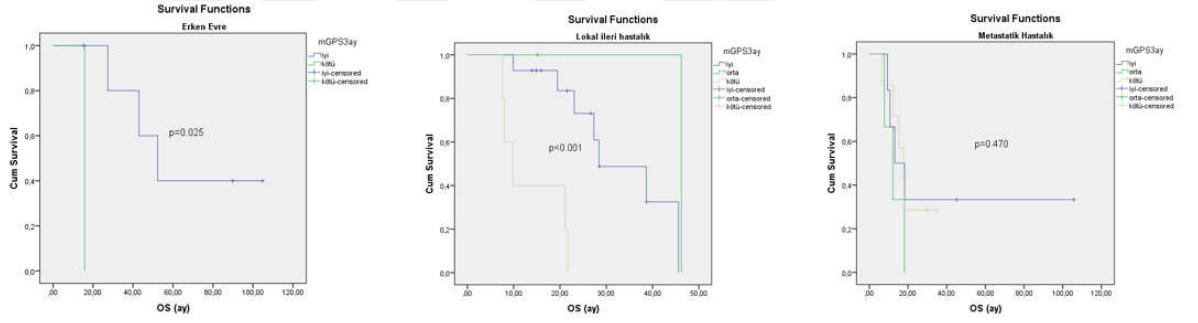
Evre	3.ay mGPS	Median GSK	P değeri
Erken	İyi Prognoz Grubu Orta Prognoz Grubu Kötü Prognoz Grubu	52,3 - 15,8	0,025
Lokal ileri	İyi Prognoz Grubu Orta Prognoz Grubu Kötü Prognoz Grubu	28,4 46,2 9,9	<0,001
Metastatik	İyi Prognoz Grubu Orta Prognoz Grubu Kötü Prognoz Grubu	13,2 12,1 17,7	0,470

Evre	6.ay mGPS	Median GSK	P değeri
Erken	İyi Prognoz Grubu Orta Prognoz Grubu Kötü Prognoz Grubu	43,0 27,4 52,3	0,498
Lokal ileri	İyi Prognoz Grubu Orta Prognoz Grubu Kötü Prognoz Grubu	38,6 21,1 8,0	<0,001
Metastatik	İyi Prognoz Grubu Orta Prognoz Grubu Kötü Prognoz Grubu	13,2 18,1 15,4	0,824

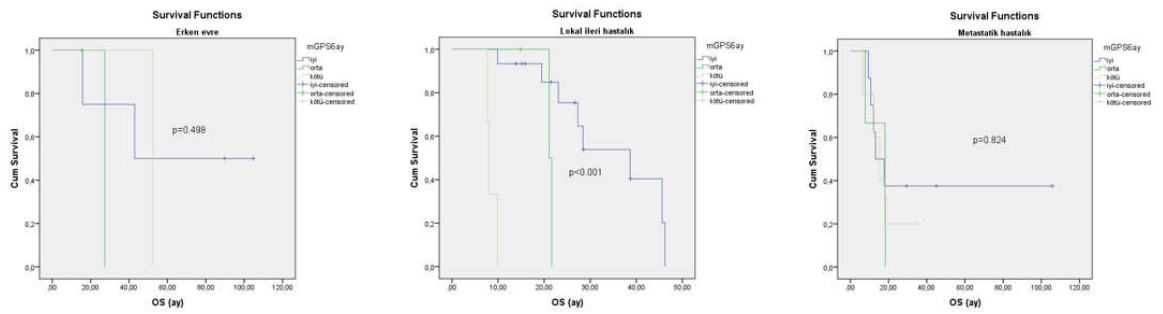
Grafik 4: Evrelere Göre Pankreas kanserli hastaların 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 5: Evrelere Göre Pankreas kanserli hastaların 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 6: Evrelere Göre Pankreas kanserli hastaların 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



4.1.8.2. Hepatoselüler Kanserli Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Sağkalım Üzerine Etkisi

Hepatoselüler kanserli hastalarda tüm grupta NLR'nin LMR'nin, CRP'nin sıfır, üçüncü ve altıncı ay değerlerinin sağkalıma etkisinde önemi yoktu (p değerleri >0.05) (Tablo 13). Üçüncü ve altıncı ay mGPS'nin ise sağ kalım ile ilişkisi olduğu görüldü.

HCC'li hastalarda sonuçlar evrelere göre değerlendirildiğinde erken evre hastalığa sahip olanlarda LMR'nin, NLR'nin ve CRP'nin genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Sadece mGPS'nin 3.ay değerinin sağkalımla ilişkili olduğu görüldü. Lokal ileri evre hastalığa sahip olanlarda genel sağkalım üzerine LMR'nin, NLR'nin ve CRP'nin anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Sadece 3.ay mGPS'nin sağkalımla ilişkili olduğu görüldü. Metastatik hastalığa sahip olanlarda genel sağkalım üzerine LMR'nin, NLR'nin ve CRP'nin anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Bunun aksine tedavi öncesi, 3.ay ve 6. Ay ve mGPS değerlerinin metastatik hastalıkta sağkalımla ilişkili olduğu görüldü.

Tablo 13: HCC'li hastaların 0, 3 ve 6. ay NLR, LMR, CRP değerlerinin sağkalıma etkisi

	P değeri
NLR 0.ay	0,065
NLR 3.ay	0,386
NLR 6.ay	0,580
LMR 0.ay	0,854
LMR 3.ay	0,619
LMR 6.ay	0,796
CRP 0.ay	0,768
CRP 3.ay	0,338
CRP 6.ay	0,057

Hepatoselüler kanserli hastaların mGPS sonuçları ayrıca analiz edildiğinde tanı anındaki mGPS değerine göre iyi, orta ve kötü prognoz grubunda olan hastaların median GSK'leri arasında anlamlı fark yoktu (iyi prognoz median GSK=27,3 ay, orta prognoz median GSK 13,1 ay ve kötü prognoz median GSK 35,1 ay P=0,409). Fakat iyi prognoz ve orta prognoz

gruplarında bulunan hastaların median GSK süreleri arasında istatistiksel fark bulundu ($p=0.033$) (Tablo 14), (Grafik 7, 8, 9).

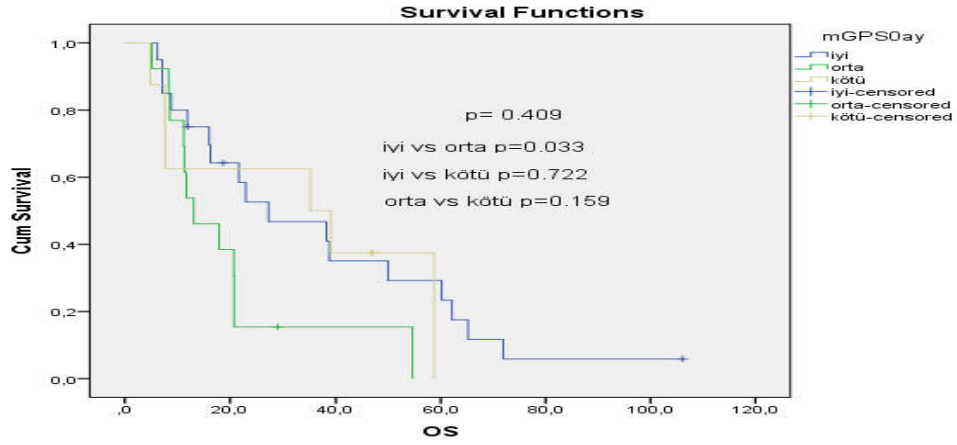
Üçüncü ay mGPS değerine göre iyi, orta ve kötü prognoz grubunda olan hastaların median GSK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (iyi prognoz median GSK=23.0 ay, orta prognoz median GSK 35.1 ay ve kötü prognoz median GSK 7.7 ay $P=0,001$). Bu farkın sebebinin iyi prognoz ile kötü prognoz gruplarında bulunan hastaların median GSK süreleri ve orta prognoz ile kötü prognoz gruplarında bulunan hastaların median GSK süreleri arasında istatistiksel fark olduğu bulundu (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 14), (Grafik 7, 8, 9).

Altıncı ay mGPS değerine göre iyi, orta ve kötü prognoz grubunda olan hastaların median GSK'leri sırasıyla 39.0 ay, 20.8 ay ve 7.7 ay, olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0,001$). İyi prognoz ile kötü prognoz gruplarında bulunan hastaların median GSK süreleri ve orta prognoz ile kötü prognoz gruplarında bulunan hastaların median GSK süreleri arasında da istatistiksel fark olduğu bulundu (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p=0.004$) (Tablo 14), (Grafik 7, 8, 9).

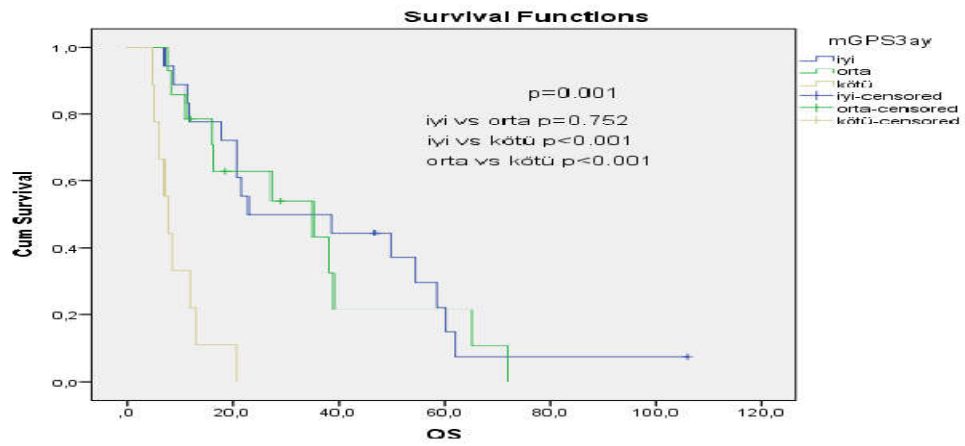
Tablo 14: HCC’li hastaların 0, 3 ve 6. Ay mGPS’nin genel sağkalım üzerine etkisi

		Genel Sağkalım (median) (ay)	P değeri
0. ay mGPS	İyi prognoz grubu (mGPS=0)	27.3	0,409
	Orta prognoz grubu (mGPS=1)	13.1	
	Kötü prognoz grubu (mGPS=2)	35.1	
3. ay mGPS	İyi prognoz grubu (mGPS=0)	23.0	0,001
	Orta prognoz grubu (mGPS=1)	35.1	
	Kötü prognoz grubu (mGPS=2)	7.7	
6. ay mGPS	İyi prognoz grubu (mGPS=0)	39.0	<0.001
	Orta prognoz grubu (mGPS=1)	20.8	
	Kötü prognoz grubu (mGPS=2)	7.7	

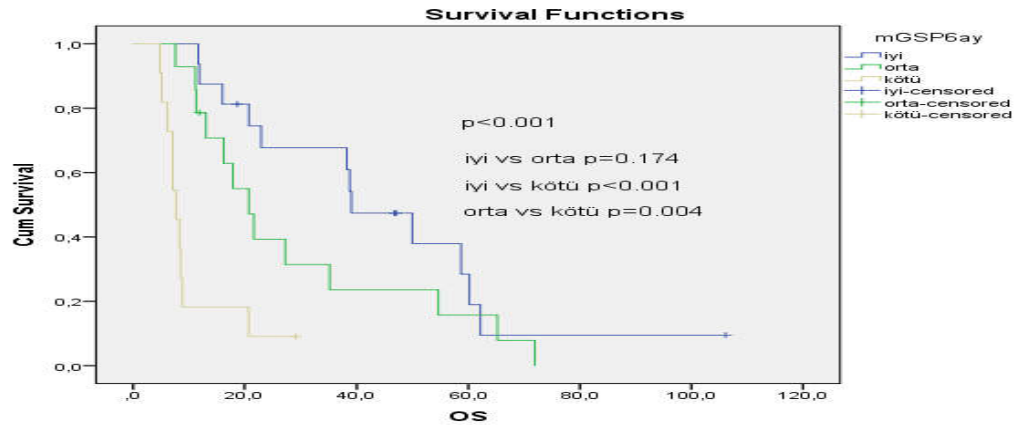
Grafik 7: Tüm grup HCC'li hastaların 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 8: Tüm grup HCC'li hastaların 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 9: Tüm grup HCC'li hastaların 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



mGPS sonuçları evrelere göre değerlendirildiğinde, tanı anındaki mGPS'nin erken ve lokal ileri evrelerde sağkalımı etkilemediği, metastatik hastalarda ise sağkalımla ilişkili olduğu bulundu. Üçüncü ay mGPS'nin ise her evrede sağkalımda belirleyici olduğu bulundu. Altıncı ay mGPS'nin sadece metastatik evrede sağkalımla ilişkili olduğu saptandı (Tablo 15), (Grafik 10, 11, 12).

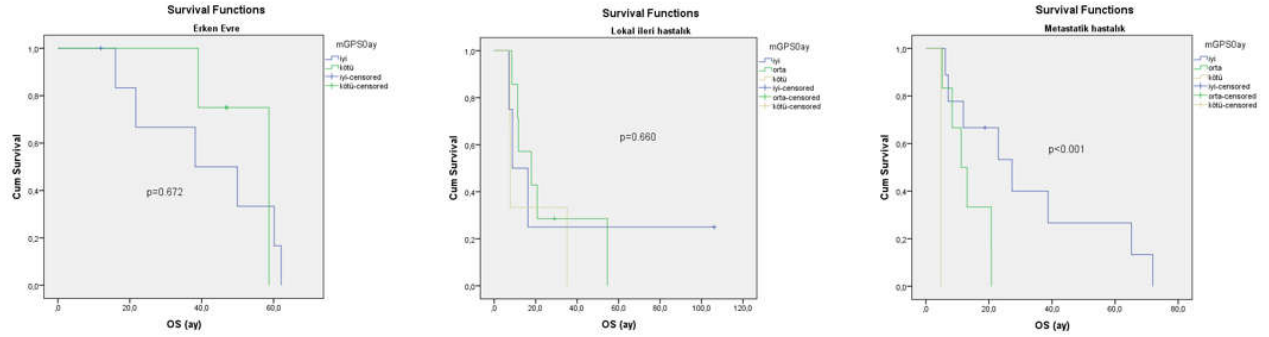
Tablo 15: HCC'de erken evre, lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 0, 3 ve 6. ay mGPS'nin sağkalım üzerine etkisi

Evre	0.ay mGPS	Median GSK	P değeri
Erken	İyi prognoz grubu	38,2	0,672
	Orta prognoz grubu	-	
	Kötü prognoz grubu	58,7	
Lokal ileri	İyi prognoz grubu	8,8	0,660
	Orta prognoz grubu	17,9	
	Kötü prognoz grubu	7,7	
Metastatik	İyi prognoz grubu	27,3	<0,001
	Orta prognoz grubu	11,2	
	Kötü prognoz grubu	4,8	

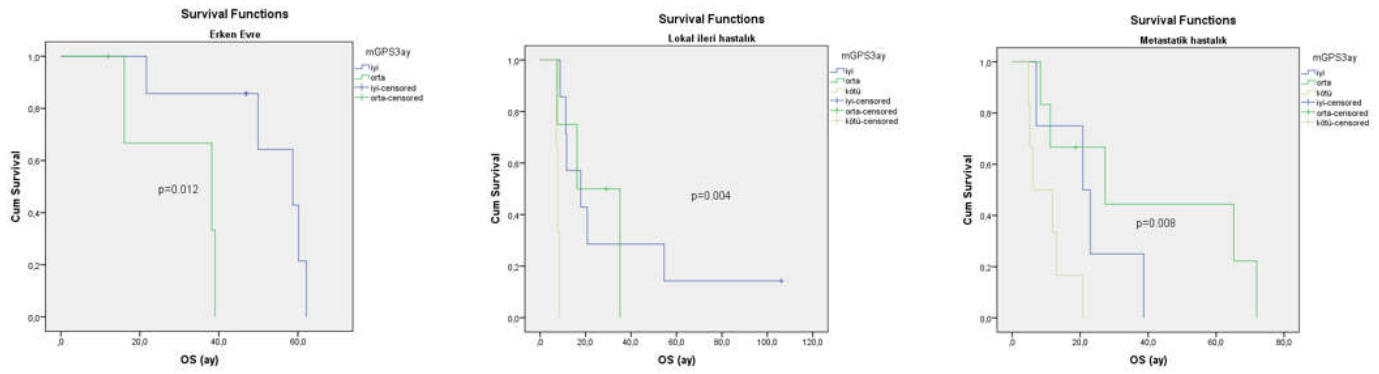
Evre	3.ay mGPS	Median GSK	P değeri
Erken	İyi prognoz grubu	58,7	0,012
	Orta prognoz grubu	38,2	
	Kötü prognoz grubu	-	
Lokal ileri	İyi prognoz grubu	17,9	0,004
	Orta prognoz grubu	16,3	
	Kötü prognoz grubu	7,7	
Metastatik	İyi prognoz grubu	20,8	0,018
	Orta prognoz grubu	27,3	
	Kötü prognoz grubu	6,2	

Evre	6.ay mGPS	Median GSK	P değeri
Erken	İyi prognoz grubu	49,9	0,069
	Orta prognoz grubu	21,7	
	Kötü prognoz grubu	-	
Lokal ileri	İyi prognoz grubu	20,8	0,286
	Orta prognoz grubu	16,3	
	Kötü prognoz grubu	8,5	
Metastatik	İyi prognoz grubu	23,0	0,002
	Orta prognoz grubu	20,3	
	Kötü prognoz grubu	6,2	

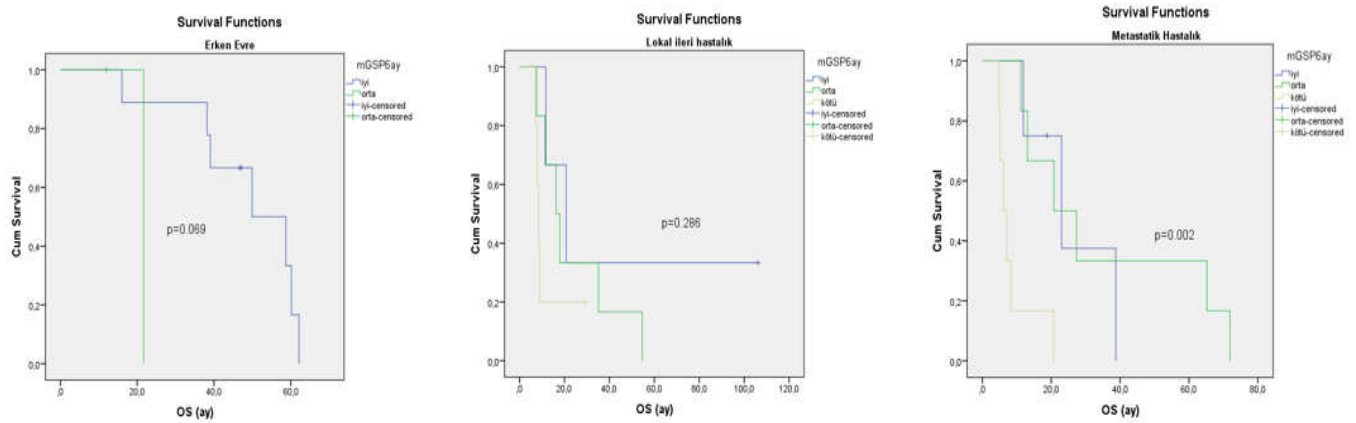
Grafik 10: Evrelere Göre HCC’li hastaların 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 11: Evrelere Göre HCC’li hastaların 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 12: Evrelere Göre HCC’li hastaların 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



4.1.8.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıtın (SIR) Sağkalım Üzerine Etkisi

Safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda tüm grupta bakılan NLR, LMR ve CRP'nin sıfır, üçüncü ve altıncı ay değerlerinin sağkalıma anlamlı bir etkisi etkisi yoktu (p değeri >0.05) (Tablo 16). Sadece mGPS'nin 3. ve 6.ay değerlerinin sağkalımla ilişkili olduğu görüldü. Evrelere göre irdelendiğinde ise 3.ay mGPS'nin metastatik hastalıkta sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü. 6.ay mGPS değerinin ise birlikte değerlendirilen erken-lokal ileri evre hastalıkta sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 17) (Grafik 13, 14, 15).

Tablo 16: Safra ve safra yolları kanseri tanımlı hastaların 0, 3. ve 6. ay NLR, LMR, CRP değerlerinin sağkalıma etkisi

	P değeri
NLR 0.ay	0,803
NLR 3.ay	0,305
NLR 6.ay	0,147
LMR 0.ay	0,071
LMR 3.ay	0,294
LMR 6.ay	0,189
CRP 0.ay	0,920
CRP 3.ay	0,342
CRP 6.ay	0,671

Tanı anındaki mGPS değerine göre iyi, orta ve kötü prognoz grubunda olan hastaların median GSK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (iyi prognoz grubunda median GSK=23,2 ay, orta prognoz grubunda median GSK 15,4 ay ve kötü prognoz grubunda median GSK 24,4 ay $P=0,430$) (Tablo 17), (Grafik 13, 14, 15).

Üçüncü ay mGPS değerine göre iyi, orta ve kötü prognoz grubunda olan hastaların median GSK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (iyi prognoz grubunda median GSK=24,2 ay, orta prognoz grubunda median GSK 26,2 ay ve kötü prognoz grubunda median GSK 10,0 ay $P=0,007$). İyi-kötü prognoz ve orta- kötü prognoz gruplarında bulunan hastaların median GSK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,008$ ve

p=0,008). Fakat iyi-orta prognoz gruplarında bulunan hastaların median GSK süreleri arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,079) (Tablo 17), (Grafik 13, 14, 15).

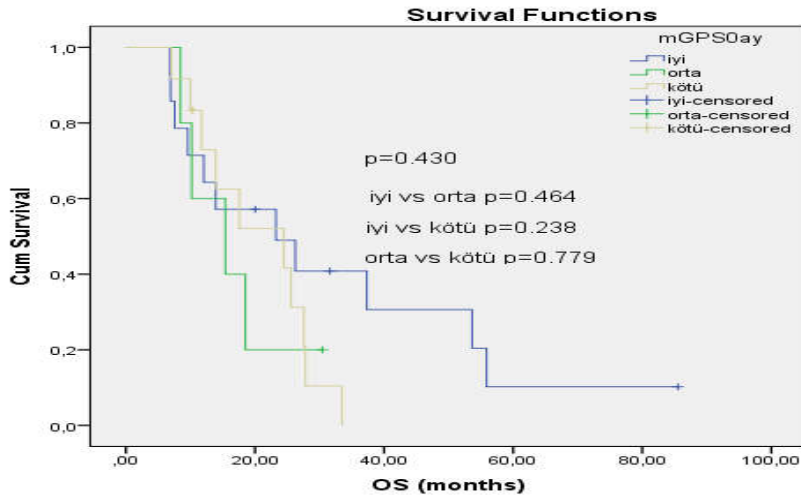
Altıncı ay mGPS değerine göre iyi, orta ve kötü prognoz grubunda olan hastaların median GSK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (iyi prognoz grubunda median GSK=26,2 ay, orta prognoz grubunda median GSK 18,5 ay ve kötü prognoz grubunda median GSK 10,0 ay P=0,006). İyi ve kötü prognoz grubunda median GSK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,002). Fakat orta-kötü prognoz ve iyi-orta prognoz gruplarında bulunan hastaların median GSK süreleri arasında istatistiksel fark yoktu sırasıyla (p=0,318 ve p=0,152) (Tablo 17), (Grafik 13, 14,15).



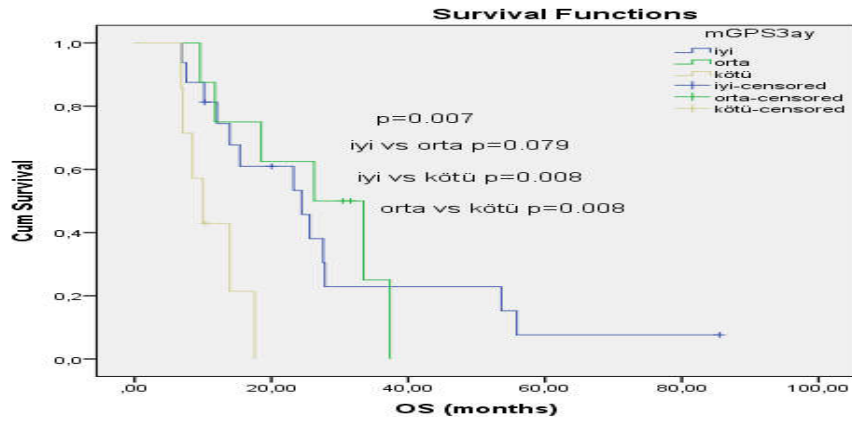
Tablo 17: Safra ve safra yolları kanseri tanılı hastaların 0, 3 ve 6. ay mGPS'nin genel sağkalım üzerine etkisi

		Genel Sağkalım (median) (ay)	P değeri
0. ay mGPS	İyi prognoz grubu (mGPS=0)	23,2	0,430
	Orta prognoz grubu (mGPS=1)	15,4	
	Kötü prognoz grubu (mGPS=2)	24,4	
3. ay mGPS	İyi prognoz grubu (mGPS=0)	24,4	0,007
	Orta prognoz grubu (mGPS=1)	26,2	
	Kötü prognoz grubu (mGPS=2)	10,0	
6. ay mGPS	İyi prognoz grubu (mGPS=0)	26,2	0,006
	Orta prognoz grubu (mGPS=1)	18,5	
	Kötü prognoz grubu (mGPS=2)	10,0	

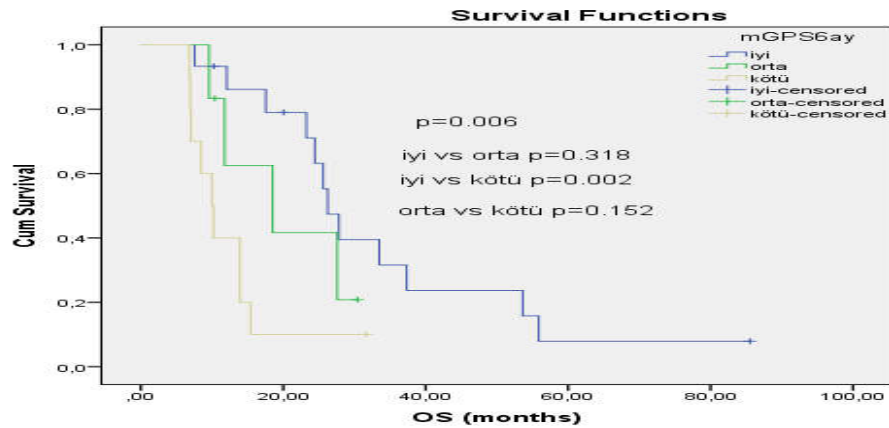
Grafik13 : Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların Tüm Grubunda 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 14: Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların Tüm Grubunda 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 15: Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların Tüm Grubunda 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



mGPS sonuçları evrelere göre değerlendirildiğinde erken-lokal ileri hastalığı olanlarda 6. ay mGPS'nin; metastatik hastalıkta ise 3. ay mGPS'nin sağkalımla ilişkili olduğu bulundu (Tablo 18) (Grafik 16, 17,18).

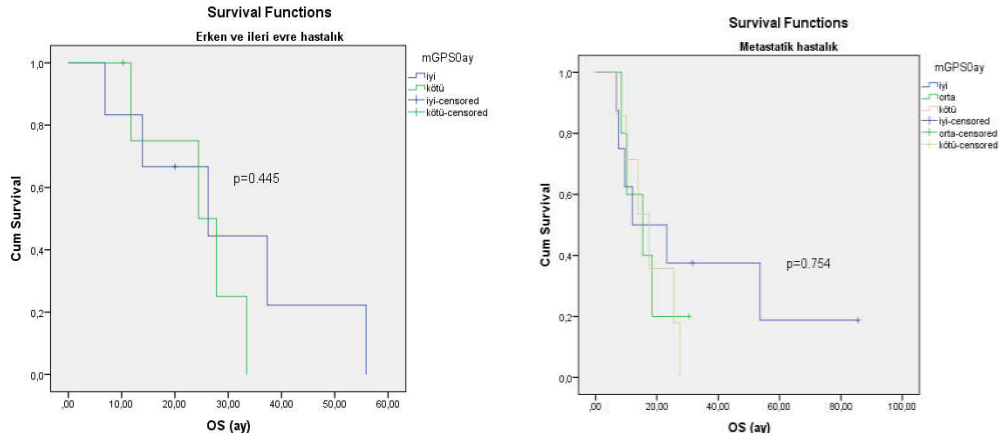
Tablo 18: Safra ve safra yolları kanseri tanıli hastaların erken- lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 0, 3 ve 6. ay mGPS'nin sağkalım üzerine etkisi

Evre	0.ay mGPS	Median GSK	P değeri
Erken-Lokal ileri	İyi prognoz grubu	26,2	0,445
	Orta prognoz grubu	-	
	Kötü prognoz grubu	24,4	
Metastatik	İyi prognoz grubu	12,1	0,754
	Orta prognoz grubu	15,4	
	Kötü prognoz grubu	17,6	

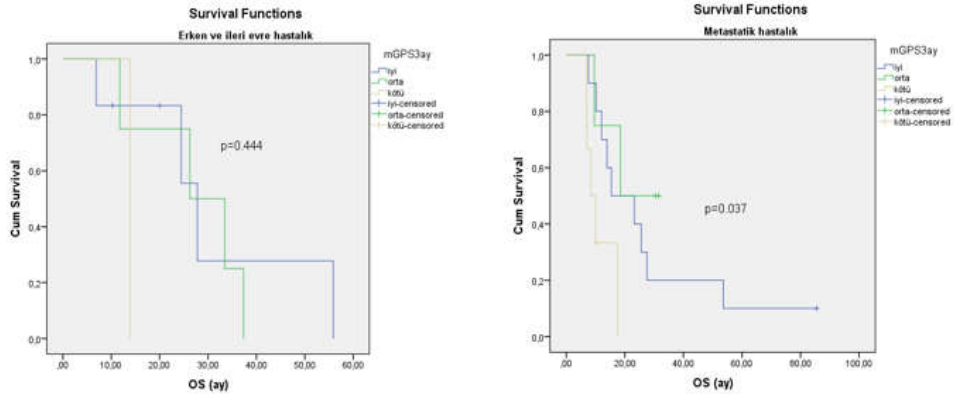
Evre	3.ay mGPS	Median GSK	P değeri
Erken-Lokal ileri	İyi prognoz grubu	27,8	0,444
	Orta prognoz grubu	26,2	
	Kötü prognoz grubu	13,9	
Metastatik	İyi prognoz grubu	18,5	0,037
	Orta prognoz grubu	15,4	
	Kötü prognoz grubu	8,4	

Evre	6.ay mGPS	Median GSK	P değeri
Erken-Lokal ileri	İyi prognoz grubu	27,8	0,003
	Orta prognoz grubu	11,8	
	Kötü prognoz grubu	6,9	
Metastatik	İyi prognoz grubu	23,2	0,163
	Orta prognoz grubu	27,6	
	Kötü prognoz grubu	10,0	

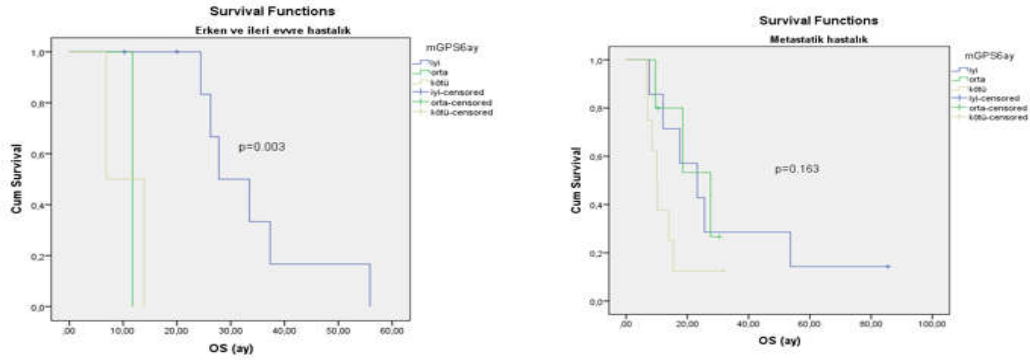
Grafik 16: Evrelere Göre Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların 0.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 17: Evrelere Göre Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların 3.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



Grafik 18: Evrelere Göre Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastaların 6.ay mGPS Sağkalım Eğrileri



4.1.9 Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi

4.1.9.1. Pankreas Kanserli Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi

Lokal ileri/metastatik pankreas kanserli hastalarda ilk sıra tedaviye yanıt oranları değerlendirildiğinde tedavi öncesi cSIS'e göre iyi prognostik grupta yer alan 14 hastadan 5'inde (%35.7) tam yanıt, 7'sinde (%50) parsiyel yanıt ve 2'sinde (%14.3) progresyon izlenirken; kötü prognostik gruptaki yer alan 23 hastadan 5'inde (%21.7) tam yanıt, 8'inde (%34.8) parsiyel yanıt ve 13'ünde de (%43.5) progresyon gözlendi. Her iki grup arasında tedavi yanıtına etkileri bakımından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 19).

Tedavinin 3. ayında cSIS göre iyi prognostik gruptaki 18 hastadan 6 (%33.3) hastada tam yanıt, 8 hastada %44.4) parsiyel yanıt, 4 hastada (%22.2) progresyon gözlenirken, kötü prognostik gruptaki 19 hastadan 4 (%21.1) hastada tam yanıt, 7 (%36.8) hastada parsiyel yanıt 8 (%42.1) hastada progresyon izlendi. Bu iki grup arasında tedavi yanıtı üzerine anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 19).

Tedavinin 6. ayında cSIS göre iyi prognostik gruptaki 15 hastadan 5'inde (%33.3) tam yanıt, 6'sında (%40) parsiyel yanıt, 4'ünde de (%26.7) progresyon gözlenirken, kötü prognostik gruptaki 22 hastadan 5'inde (%22.7) tam yanıt, 9'unda (%40.9) parsiyel yanıt, 8'inde de (%36.4) progresyon olduğu gözlendi. Bu iki grup arasında tedavi yanıtını etkileyen anlamlı fark bulunmadı (Tablo 19).

Tablo 19: Pankreas kanserli hastalarda cSIS'e göre tedavi yanıtı değerlendirilmesi

	0.ay cSIS		
	İyi prognoz	Kötü prognoz	P değeri
Tedavi yanıtı			0,182
Tam Yanıt	5 (35,7)	5 (21,7)	
Parsiyel Yanıt	7 (50,0)	8 (34,8)	
Yanıt yok	2 (14,3)	10 (43,5)	
	3.ay cSIS		
	İyi prognoz	Kötü prognoz	P değeri
Tedavi yanıtı			0,412
Tam Yanıt	6 (33,3)	4 (21,1)	
Parsiyel Yanıt	8 (44,4)	7 (36,8)	
Yanıt yok	4 (22,3)	8 (42,1)	
	6.ay cSIS		
	İyi prognoz	Kötü prognoz	P değeri
Tedavi yanıtı			0,729
Tam Yanıt	5 (33,3)	5 (22,7)	
Parsiyel Yanıt	6 (40,0)	9 (40,9)	
Yanıt yok	4 (26,7)	8 (36,4)	

4.1.9.2. Hepatoselüler Kanserli Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi

Hepatoselüler kanserli lokal ileri ve metastatik evredeki hastalarda ilk sıra tedaviye yanıt oranları değerlendirildiğinde tedavi öncesi cSIS'e göre iyi prognostik gruptaki 6 hastadan 1 hastada (%16.7) tam yanıt, 3 hastada (%50) parsiyel yanıt ve 2 hastada (33.3) progresyon elde edilirken; kötü prognostik gruptaki 11 hastadan 1 (%9.1) hastada tam yanıt, 3 (%27.3) hastada parsiyel yanıt ve 7 (63.6) hastada progresyon gözlemlendi. Her iki grup arasında tedaviye yanıtını etkileyecek anlamlı fark bulunmadı (Tablo 20).

Tedavinin 3. ayında cSIS göre iyi prognostik gruptaki 9 hastadan 1 (%11.1) hastada ilk sıra tedavi ile tam yanıt, 4 (%44.4) hastada parsiyel yanıt, 4 (%44.4) hastada progresyon

gözlenirken, kötü prognostik gruptaki 10 hastadan 1 (%10.0) hastada tam yanıt, 4 (40.0) hastada parsiyel yanıt 5 (%50.0) hastada progresyon izlendi. Bu iki grup arasında tedavi yanıtı üzerine anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 20).

Tedavinin 6. ayında cSIS göre iyi prognostik gruptaki 3 hastadan 2 (%66.7) hastada ilk sıra tedavi ile tam yanıt, 1 (%33.3) hastada progresyon gözlenirken, kötü prognostik gruptaki 16 hastadan 8 (%50) hastada parsiyel yanıt, 8 (%50) hastada progresyon olduğu gözlemlendi. Bu iki grup arasında tedavi yanıtını etkileyen anlamlı fark bulundu (Tablo 20).

Tablo 20: HCC’de cSIS’e göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi

	0.ay cSIS		
	İyi prognoz	Kötü prognoz	P değeri
Tedavi yanıtı			0,796
Tam Yanıt	1 (16,7)	1 (9,1)	
Parsiyel Yanıt	3 (50,0)	3 (27,3)	
Yanıt yok	2 (33,3)	7 (63,6)	
	3.ay cSIS		
	İyi prognoz	Kötü prognoz	P değeri
Tedavi yanıtı			1,000
Tam Yanıt	1 (11,1)	1 (10,0)	
Parsiyel Yanıt	4 (44,4)	4 (40,0)	
Yanıt yok	4 (44,4)	5 (50,0)	
	6.ay cSIS		
	İyi prognoz	Kötü prognoz	P değeri
Tedavi yanıtı			0,018
Tam Yanıt	2 (66,7)	0 (0,0)	
Parsiyel Yanıt	0 (0,0)	8 (50,0)	
Yanıt yok	1 (33,3)	8 (50,0)	

4.1.9.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisi

Safra kesesi ve safra yolu kanserli lokal ileri ve metastatik evredeki hastalarda ilk sıra tedaviye yanıt oranları değerlendirildiğinde tedavi öncesi cSIS'e göre iyi prognostik gruptaki 13 hastadan 6 (%46.2) hastada tam yanıt, 1 hastada (%7.7) parsiyel yanıt ve 6 (%46.2) hastada progresyon elde edilirken; kötü prognostik gruptaki 17 hastadan 2 (%11.8) hastada tam yanıt, 8 (%47.1) hastada parsiyel yanıt ve 7 (%41.2) hastada progresyon gözlendi. Her iki grup arasında tedaviye yanıtını etkileyecek anlamlı fark bulundu ($p=0.031$) (Tablo 21).

Tedavinin 3. ayında ilk sıra tedavi ile cSIS göre iyi prognostik gruptaki 10 hastadan 2 (%20) hastada tam yanıt, 5 (%50) hastada parsiyel yanıt, 3 (%30) hastada progresyon gözlenirken; kötü prognostik gruptaki 14 hastadan 4 (%28.6) hastada tam yanıt, 2 (%14.3) hastada parsiyel yanıt, 8 (% 57.1) hastada progresyon izlendi. Bu iki grup arasında tedavi yanıtı üzerine anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 21).

Tedavinin 6. ayında ilk sıra tedavi ile cSIS göre iyi prognostik gruptaki 8 hastadan 3 (%37.5) hastada tam yanıt, 1 (%12.5) hastada parsiyel yanıt, 4 (%50) hastada progresyon gözlenirken; kötü prognostik gruptaki 21 hastadan 4 (%19) hastada tam yanıt, 8 (%38.1) hastada parsiyel yanıt, 9 (%42.9) hastada progresyon olduğu gözlendi. Bu iki grup arasında tedavi yanıtını etkileyen anlamlı fark bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21: Safra kesesi ve safra yolları Kanserli hastalarda cSIS'e göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi

	0.ay cSIS		
	İyi prognoz	Kötü prognoz	P değeri
Tedavi yanıtı			0,031
Tam Yanıt	6 (46,2)	2 (11,8)	
Parsiyel Yanıt	1 (7,7)	8 (47,1)	
Yanıt yok	6 (46,2)	7 (41,2)	
	3.ay cSIS		
	İyi prognoz	Kötü prognoz	P değeri
Tedavi yanıtı			0,209
Tam Yanıt	2 (20,0)	4 (28,6)	
Parsiyel Yanıt	5 (50,0)	2 (14,3)	
Yanıt yok	3 (30,0)	8 (57,1)	
	6.ay cSIS		
	İyi prognoz	Kötü prognoz	P değeri
Tedavi yanıtı			0,330
Tam Yanıt	3 (37,5)	4 (19,0)	
Parsiyel Yanıt	1 (12,5)	8 (38,1)	
Yanıt yok	4 (50,0)	9 (42,9)	

4.1.10 Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Sağkalım Üzerine Etkisi

4.1.10.1. Pankreas Kanserli Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Sağkalım Üzerine Etkisi

Pankreas kanserli hastalarda tüm grupta median sağkalım değerleri tedavi öncesi cSIS'a göre iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta yer alanlarda sırasıyla 45.6 ay ve 18.3 ay; tedavinin 3. ayında cSIS'a göre iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta yer alanlarda sırasıyla 43.0 ay ve 17.7 ay; tedavinin 6. ayında cSIS'a göre iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta yer alanlarda sırasıyla 43.0 ay ve 18.1 ay olarak bulundu. Tüm grupta bakılan cSIS değerleri hem tedavi öncesi, hem tedavinin 3. ayında hem de tedavinin 6. ayında

sağkalımla ilişkili olarak bulundu. İyi prognostik gruptaki hastaların daha uzun sağkalımlarının olduğu görüldü (Tablo 22).

Tablo 22: Pankreas kanserinde tüm evrelerde cSIS'in sağkalıma etkisi

0.ay cSIS	Median GSK (ay)	%95 GA	P değeri
İyi prognoz	45,6	21,0-70,2	0.014
Kötü prognoz	18,3	13.8-22.8	
3.ay cSIS	Median GSK (ay)	%95 GA	P değeri
İyi prognoz	43.0	17,6-68,4	0.002
Kötü prognoz	17,7	14,3-21,1	
6.ay cSIS	Median GSK (ay)	%95 GA	P değeri
İyi prognoz	43.0	33.0-52.9	0.006
Kötü prognoz	18.1	17.3-18.9	

Pankreas kanserli hastalarda cSIS skorunun sağkalıma etkisi evrelere göre değerlendirildiğinde, erken evre hastalığa sahip olanlarda tedavi almadan önceki cSIS'a göre iyi prognostik grupta yer alanlarda median hastalıksız sağkalım 10.2 ay, median genel sağkalım 52.3 ay; kötü prognostik grupta ise median hastalıksız sağkalım 5.7 ay, median genel sağkalım 15.8 ay olarak bulundu. Erken evrede 3.ay cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median hastalıksız sağkalım 9.7 ay, median sağkalım 45.6 ay, kötü prognostik grupta ise median hastalıksız sağkalım 6.3 ay, median sağkalım 21.1 ay gözlendi. Bu iki grup arasında median sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Erken evrede 6.ay cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median hastalıksız sağkalım 6.6 ay, median sağkalım 58.7 ay, kötü prognostik grupta ise median hastalıksız sağkalım 7.1 ay, median sağkalım 21.7 ay olarak hesaplandı (Tablo 23).

Lokal ileri evredeki hastalarda, tedavi almadan önceki cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median genel sağkalım 45.6 ay, kötü prognostik grupta ise median genel sağkalım 21.1 ay gözlendi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Lokal ileri evrede 3.ay cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median sağkalım 28.4 ay, kötü prognostik grupta ise median sağkalım 21.1 ay gözlendi. Lokal ileri evrede 6.ay cSIS'a göre iyi

prognostik gruptaki median sağkalım 20.8 ay, kötü prognostik grupta ise median sağkalım 11.7 ay olarak hesaplandı (Tablo 23).

Metastatik evredeki hastalarda, tedavi almadan önceki cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median genel sağkalım 17.7 ay, kötü prognostik grupta ise median genel sağkalım 15.4 ay gözlemlendi. Metastatik evrede 3.ay cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median sağkalım 13.2 ay, kötü prognostik grupta ise median sağkalım 17.7 ay gözlemlendi. Metastatik evrede 6.ay cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median sağkalım 23 ay, kötü prognostik grupta ise median sağkalım 11.9 ay olarak hesaplandı (Tablo 23).



Tablo 23: Pankreas kanserinde erken evre, lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 0, 3 ve 6. ay cSIS'in sağkalım üzerine etkisi

Evre	0.ay cSIS	Median GSK	P değeri
Erken evre	İyi prognostik grup	52,3	0,107
	Kötü prognostik grup	15,8	
Lokal ileri	İyi prognostik grup	45,6	<0,001
	Kötü prognostik grup	21,1	
Metastatik	İyi prognostik grup	17,7	0,686
	Kötü prognostik grup	15,4	

Evre	3.ay cSIS	Median GSK	P değeri
Erken evre	İyi prognostik grup	52,3	0,025
	Kötü prognostik grup	15,8	
Lokal ileri	İyi prognostik grup	28,4	0,219
	Kötü prognostik grup	21,1	
Metastatik	İyi prognostik grup	13,2	0,693
	Kötü prognostik grup	17,7	

Evre	6.ay cSIS	Median GSK	P değeri
Erken evre	İyi prognostik grup	58,7	0,222
	Kötü prognostik grup	21,7	
Lokal ileri	İyi prognostik grup	20,8	0,867
	Kötü prognostik grup	11,7	
Metastatik	İyi prognostik grup	23,0	0,319
	Kötü prognostik grup	11,9	

Pankreas kanserli hastalarda 0, 3 ve 6.ay için, cSIS'a göre iyi ve kötü prognostik gruptaki hastaların hastalıksız sağkalımları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 24).

Tablo 24: Pankreas kanserli hastalarda cSIS'ın hastalıksız sağkalım üzerine etkisi

0.ay cSIS	Median HSK (ay)	P değeri
İyi prognostik grup	10,2	0,151
Kötü prognostik grup	5,7	

3.ay cSIS	Median HSK (ay)	P değeri
İyi prognostik grup	9,7	0,371
Kötü prognostik grup	6,3	

6.ay cSIS	Median HSK (ay)	P değeri
İyi prognostik grup	6,6	0,392
Kötü prognostik grup	7,1	

4.1.10.2. Hepatoselüler Kanserli Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Sağkalım Üzerine Etkisi

Hepatoselüler kanserli hastalarda tüm grupta median sağkalım değerleri tedavi öncesi cSIS'a göre iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta yer alanlarda sırasıyla 60 ay 47.1 ay; tedavinin 3.ayındaki cSIS göre iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta sırasıyla 47.1 ay ve 60 ay; tedavinin 6.ayındaki cSIS'a göre iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta sırasıyla 39.3 ay ve 60 olarak bulundu Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25: HCC’de cSIS’in sağkalım üzerine etkisi

0.ay cSIS	Median GSK (ay)	P değeri
İyi prognostik grup	60,0	0.628
Kötü prognostik grup	47,1	
3.ay cSIS	Median GSK (ay)	P değeri
İyi prognostik grup	47.1	0.758
Kötü prognostik grup	60,0	
6.ay cSIS	Median GSK (ay)	P değeri
İyi prognostik grup	39.3	0.502
Kötü prognostik grup	60,0	

Öte yandan erken evre hepatoselüler kanserli hastalarda tedavi almadan önceki cSIS’a göre iyi prognostik gruptaki median hastalıksız sağkalım 26.6 ay, median genel sağkalım 38.2 ay; kötü prognostik grupta ise median hastalıksız sağkalım 32 ay, median genel sağkalım 58.7 ay olarak bulundu. Erken evre HCC’li hastalarda 3.ay cSIS’a göre iyi prognostik gruptaki median hastalıksız sağkalım 6.7 ay, median sağkalım 58.7 ay, kötü prognostik grupta ise median hastalıksız sağkalım 36.4 ay, median sağkalım 39 ay olarak saptandı. Erken evrede HCC’li hastalarda 6.ay cSIS’a göre iyi prognostik gruptaki median hastalıksız sağkalım 36.4, median sağkalım 58.7 ay, kötü prognostik grupta ise median hastalıksız sağkalım 6.3 ay, median sağkalım 21.7 ay olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 26).

Tablo 26: Erken evre HCC’de 0, 3 ve 6. ay cSIS’nın hastalıksız sağkalım üzerine etkisi:

0.ay cSIS	Median HSK (ay)	P değeri
İyi prognostik grup	26,6	0.694
Kötü prognostik grup	32,0	
3.ay cSIS	Median HSK (ay)	P değeri
İyi prognostik grup	6,7	0.6238
Kötü prognostik grup	36,4	
6.ay cSIS	Median HSK (ay)	P değeri
İyi prognostik grup	36,4	0.6238
Kötü prognostik grup	6,3	

Lokal ileri evredeki HCC’li hastalarda tedavi almadan önceki cSIS’a göre iyi prognostik gruptaki median genel sağkalım 16.3 ay, kötü prognostik grupta ise median genel sağkalım 11.7 ay ve gözlendi. Lokal ileri evrede 3.ay cSIS’a göre iyi prognostik gruptaki median sağkalım 11.7 ay,< kötü prognostik grupta ise median sağkalım 8.5 ay gözlendi. Lokal ileri evrede 6.ay cSIS’a göre iyi prognostik gruptaki median sağkalım 20.8 ay, kötü prognostik grupta ise median sağkalım ay 11.7, olarak hesaplandı. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 27).

Metastatik evredeki HCC’li hastalarda tedavi almadan önceki cSIS’a göre median genel sağkalım iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta sırasıyla 23 ay ve 11.2 ay; 3. ay cSIS’a göre iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta sırasıyla 23 ay ve 11.9 ay; 6. ay cSIS’a göre iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta sırasıyla 23 ay ve 11.9 ay olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 27).

Tablo 27: HCC’de erken evre, lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 0, 3 ve 6. ay cSIS’in genel sağkalım üzerine etkisi

Evre	0.ay cSIS	Median GSK	P değeri
Erken evre	İyi prognostik grup	38,2	0,672
	Kötü prognostik grup	58,7	
Lokal ileri	İyi prognostik grup	16,3	0,544
	Kötü prognostik grup	11,7	
Metastatik	İyi prognostik grup	23,0	0,451
	Kötü prognostik grup	11,2	

Evre	3.ay cSIS	Median GSK	P değeri
Erken evre	İyi prognostik grup	58,7	0,844
	Kötü prognostik grup	39,0	
Lokal ileri	İyi prognostik grup	11,7	0,333
	Kötü prognostik grup	8,5	
Metastatik	İyi prognostik grup	23,0	0,627
	Kötü prognostik grup	11,9	

Evre	6.ay cSIS	Median GSK	P değeri
Erken evre	İyi prognostik grup	58,7	0,222
	Kötü prognostik grup	21,7	
Lokal ileri	İyi prognostik grup	20,8	0,867
	Kötü prognostik grup	11,7	
Metastatik	İyi prognostik grup	23,0	0,319
	Kötü prognostik grup	11,9	

4.1.10.3. Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanserli Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) Sağkalım Üzerine Etkisi

Safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda tüm grupta median genel sağkalım değerleri tedavi öncesi cSIS'a göre, iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta yer alanlarda sırasıyla 23.2 ay ve 18.5 ay; tedavinin 3. ayında cSIS'a göre iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta yer alanlarda sırasıyla 23.2 ay ve 11.8 ay; tedavinin 6. ayında cSIS'a göre iyi prognostik grupta ve kötü prognostik grupta yer alanlarda sırasıyla 26.2 ay ve 15.4 ay olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 28).

Tablo 28: Safra ve safra yolları kanseri tanıli hastalarda kombine sistemik inflamasyon skorunun (cSIS) genel sağkalım üzerine etkisi

0.ay cSIS	Median GSK (ay)	%95 GA	P değeri
İyi prognostik grup	23,2	4,7-41,8	0,424
Kötü prognostik grup	18,5	7,2-29,8	
3.ay cSIS	Median GSK (ay)	%95 GA	P değeri
İyi prognostik grup	23,2	9,7-36,8	0,111
Kötü prognostik grup	11,8	4,6-18,9	
6.ay cSIS	Median GSK (ay)	%95 GA	P değeri
İyi prognostik grup	26,2	21,7-30,8	0,127
Kötü prognostik grup	15,4	9,6-21,2	

Sonuçlar evrelere göre değerlendirildiğinde, erken-lokal ileri evredeki hastalarda tedavi öncesi cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median hastalıksız sağkalım 8.2 ay, median genel sağkalım 26.2 ay; kötü prognostik grupta ise median hastalıksız sağkalım 4 ay, median genel sağkalım 24.4 ay olarak bulundu. Tedavi öncesi cSIS değerinin hastalıksız sağkalımla anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p=0.043$). Erken-lokal ileri evredeki hastalarda 3.ay cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median hastalıksız sağkalım 7.2 ay, median sağkalım 27.8 ay, kötü prognostik grupta ise median hastalıksız sağkalım 7.8 ay, median sağkalım 13.9 ay gözlemlendi. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.678$). Erken-lokal ileri evrede 6.ay cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median hastalıksız sağkalım 26.2 ay, median sağkalım 26.2 ay, kötü prognostik grupta ise median hastalıksız sağkalım 15.4 ay, median sağkalım 27.8 ay olarak hesaplandı. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.445$) (Tablo 29).

Tablo 29: Erken-lokal ileri evre safra ve safra yolları kanseri tanılı hastalarda kombine sistemik inflamasyon skorunun (cSIS) hastalıksız sağkalım (HSK) üzerine etkisi

0.ay cSIS	Median HSK (ay)	%95 GA	P değeri
İyi prognostik grup	8,2	3,8-12,6	0,043
Kötü prognostik grup	4,0	1,8-6,2	

3.ay cSIS	Median HSK (ay)	%95 GA	P değeri
İyi prognostik grup	7,2	0,9-13,5	0,678
Kötü prognostik grup	7,8	2,9-12,7	

6.ay cSIS	Median HSK (ay)	%95 GA	P değeri
İyi prognostik grup	7,2	0,0-16,7	0,445
Kötü prognostik grup	7,3	3,6-10,9	

Metastatik evredeki hastalarda tedavi almadan önceki cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median genel sağkalım 12.1 ay, kötü prognostik grupta ise median genel sağkalım 17.6 ay gözlemlendi. Metastatik evrede 3.ay cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median sağkalım 15.4 ay, kötü prognostik grupta ise median sağkalım 9.7 ay gözlemlendi. Metastatik evrede 6.ay cSIS'a göre iyi prognostik gruptaki median sağkalım 23.2 ay, kötü prognostik grupta ise median sağkalım 13.9 ay olarak hesaplandı. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 30).

Tablo 30: Safra kesesi ve safra yolu kanserli hastalarda erken evre, lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta 0, 3 ve 6. ay cSIS'in sağkalım üzerine etkisi

Evre	0.ay cSIS	Median GSK	%95 GA	P değeri
Erken-Lokal ileri evre	İyi prognostik grup	26,2	2,1-50,4	0,445
	Kötü prognostik grup	24,4	8,7-40,1	
Metastatik	İyi prognostik grup	12,1	5,7-18,5	0,817
	Kötü prognostik grup	17,6	11,6-23,5	

Evre	3.ay cSIS	Median GSK	%95 GA	P değeri
Erken-Lokal ileri evre	İyi prognostik grup	27,8	-	0,148
	Kötü prognostik grup	13,9	12,7-42,9	
Metastatik	İyi prognostik grup	15,4	11,6-19,3	0,405
	Kötü prognostik grup	9,7	7,1-12,0	

Evre	6.ay cSIS	Median GSK	%95 GA	P değeri
Erken-Lokal ileri evre	İyi prognostik grup	26,2	23,4-29,1	0,955
	Kötü prognostik grup	27,8	0,0-57,6	
Metastatik	İyi prognostik grup	23,2	0,0-63,4	0,215
	Kötü prognostik grup	13,9	7,9-19,9	

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada 44'ü pankreas adenokarsinomlu, 41'i hepatoselüler karsinomlu ve 31'i safra kesesi ile safra yolu adenokarsinomlu toplam 116 hepatpankreatikobiliyer sistem kanserli hastanın Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR) markerları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızda SIR belirteçleri olarak LMR, NLR, CRP ve mGPS dğerlendirmeye alındı. SIR markerlarının, Sistemik İnflamasyon Skorunun (SIS) ve Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun (cSIS) tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. Tüm bu parametreler sistemik tedavi öncesi, tedavinin 3.ay ve 6.ayındaki değeriyle kaydedildi. Sözkonusu parametrelerin lokal ileri ve metastatik hastalığa sahip hastalarda ilk sıra sistemik tedaviye etkileri; tüm grupta ise sağkalım üzerine etkileri araştırıldı.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR) parametrelerinin tedaviye yanıtla ilişkisi analiz edildiğinde NLR'nin sağ kalım ve tedavi yanıtıyla olan ilişkisini inceleyen bir çalışmada NLR için cut off değeri 2.62 olarak saptanmış ve NLR'si bu değerin altında olan hastaların daha yüksek GSK, PSK ve tedavi yanıtına sahip olduğu görülmüştür¹³⁷. Diğer bir çalışmada NLR'nin artması düşük sağ kalım ile ilişkili bulunurken, prognoza etki etmediği gösterilmiştir¹³⁸. Beş yıllık HSK bakılan bir diğer araştırmada NLR için cut off değeri 1.73 olarak belirlenmiş olup, HSK için NLR'nin belirleyici olmadığı saptanmıştır¹³⁹. Kemo/radyoterapi almış, rezeke edilemeyen 38 pankreas kanserli hastanın yer aldığı bir çalışmada bu hastalarda sırasıyla 0, 26 ve 12 hastada tam yanıt, kısmi yanıt ve stabil hastalık radyolojik yanıt bulundu¹⁴⁰. Postoperatif komplikasyonlara sistemik inflamasyon belirteçlerinin etkisini araştıran bir çalışmada ise mGPS'nin preoperatif dönemde daha yüksek olduğu hastalarda komplikasyon gelişme riskinin fazla olduğu gösterilmiştir¹⁴¹. Sorafenib'in HCC üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada NLR'nin düşüklüğünün, artmış tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu görülmüştür¹⁴². Bizim çalışmamızda ise SIR markerlarının tedaviye etkisine bakıldığında pankreas kanserli ve HCC'li hastalarda tedavi yanıtıyla SIR arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarda ise 3.ay LMR değerinin yüksek olması ve 3.ay mGPS değerinin düşük olması tedaviye olumlu yanıt ile ilişkili bulundu.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR) parametrelerinin sağkalımla ilişkisi analiz edildiğinde pankreas adenokanserli hastalarda NLR için cut-off değerleri olarak 3.ay için 1,34, 6.ay için 1,96 olarak belirledik. Artmış NLR değerlerinin azalmış sağkalımla ilişkili olduğunu saptadık (median GSK sırasıyla $NLR \leq 1.34$ olanlarda 18,0 ay vs $NLR > 1.34$ olanlarda 43 ay,

p=0,010). Öte yandan tanı anındaki, 3 ve 6. aydaki LMR değerlerinden hiçbirinin sağkalıma etkisi anlamlı değildi. CRP'nin 3.ay değeri için cut-off 12,95 olarak belirlendi ve bu değerin üstünde CRP değerleri olan hastaların sağkalımları düşük olarak bulundu (median GSK sırasıyla CRP≤12,95 olanlarda 43,0 ay vs CRP>12,95 olanlarda 15,4 ay, p<0,001). Albuminin 6.ay değeri için cut-off 3,65 olarak belirlendi ve bu değerin altında albümin değerine sahip hastaların sağkalımları diğer hastalara göre daha düşük olarak bulundu (median GSK sırasıyla Alb≥3,65 olanlarda 28,4 ay vs Alb<3,65 olanlarda 18,0 ay, p=0,022). Tanı anındaki mGPS=0 olan hastaların sağkalımlarının, mGPS=2 olan hastalardan daha uzun olduğu saptandı (median GSK sırasıyla mGPS=0 olanlarda 43,0 ay vs, mGPS=2 olanlarda 13,2 ay, P=0,004). Üçüncü ay mGPS'si 0 olan hastaların da mGPS'si 2 olan hastalardan daha uzun sağkalıma sahip olduğu saptandı (median GSK mGPS=0 olanlarda 38,7 ay vs mGPS=2 olanlarda 15,8 ay P=0,005). Altıncı ay mGPS'si 0 olan hastaların, sağkalımlarının mGPS'si 1 ve 2 olan hastalardan daha uzun olduğu saptandı (median GSK sırasıyla mGPS 0 olanlarda 38,7 ay, mGPS 1 olanlarda 21,1 ay ve mGPS 2 olanlarda 12,3 ay P=0,026). Tanı anındaki SIR parametrelerinden albüminin metastatik hastalığı 3,45 cut-off değeri ile %81,3 sensitivite ve %57,1 spesifisite ile öngördüğünü saptadık.

Literatürde SIR parametrelerinin sağkalım üzerine etkilerini araştıran çalışmalardan, H. L. Martin ve arkadaşlarının 124 ileri pankreas kanserli hastada yaptığı çalışmada median takip süresi 12 ay olarak saptanmış olup NLR ve mGPS düşüklüğünün daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (sırasıyla p<0.0007 ve p<0.0004)¹⁴³. Matteo Piciocchi ve arkadaşlarının 206 pankreas kanserli hastada yaptığı çalışmada artmış CRP >1 ve NLR>5 değerinin daha kötü GSK ile ilişkili bulunduğu gösterilmiş fakat GPS'nin ilişkisi gösterilememiştir. Bu çalışmada NLR < 5 olan hastaların median GSK'si 12 ay, NLR > 5 olanların ise median GSK'si 4 ay olarak bulunmuştur. Yüksek NLR değerinin, daha çok uzak metastaz oranına sahip olduğu saptanmıştır. Öte yandan tedavi sonrası azalmış NLR'nin daha uzun sağkalım ile ilişkisi gösterilmiştir¹⁴⁴. Yang ve meslektaşları tarafından yürütülen geniş bir meta-analizde, NLR'nin ileri PDAC'de uzak metastaz sıklığıyla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir¹⁴⁵. Biz de çalışmamızda da buna paralel olarak 3. ve 6.ay NLR'nin daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu ve dolayısıyla PDAC'de uzak metastazı ön görme gücünün olduğunu saptadık. Dai Inoue ve arkadaşlarının 493 hasta içeren çalışmasında pankreas kanserli hastalarda prognoz artmış CRP ve NLR ile ilişkili olduğu gösterilmiş fakat mGPS ile ilişkisi bulunmamıştır¹⁴⁶. Zuqiang Liu ve arkadaşlarının 386 PDAC hastayla yapmış oldukları çalışmada NLR, mGPS'nin GSK ile ilişkili olduğu görülmüş fakat CRP/ALB

oranının GSK için NLR ve mGPS'den daha değerli olduğu belirtilmiştir¹⁴⁷. M.Markus ve arkadaşlarının 193 lokal ileri ve metastatik PDAC'li hastayı dahil ettikleri çalışmada median takip süresi 13,5 ay bulunmuştur. Bu çalışmada median PSK değerleri birinci – ikinci ve üçüncü sıra kemoterapi sonrası sırasıyla 2.9 ay, 3.2 ay ve 2.1 ay olarak saptanmış. Lokal ileri PDAC'li hastalarda median GSK'si 26.4 ay olarak bulunurken, metastatik PDAC'li hastalarda median GSK'si 9.4 ay olarak bulunmuş. Tüm popülasyon için median GSK 11.2 ay olarak saptanmış. Bu çalışmadaki veriler LMR hariç, NLR, CRP ve mGPS belirteçlerinin birinci sıra kemoterapi sonrası PSK ile ilişkisini göstermektedir. Evrelere göre kategorize edilerek yapılan analizdeyse, NLR, LMR, CRP, mGPS gibi belirteçlerin lokal ileri PDAC hastalarda sağkalımı etkilemediği, metastatik PDAC hastalarda sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür¹⁴⁸. Evrelere göre bakılmaksızın bulunan sağkalımlar pankreas kanserinde tedavi öncesi, tedavinin 3. ayı ve tedavinin 6. ayında cSIS iyi prognoz grupta olan hastalarda daha yüksekti. M.Markus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da median genelsağ kalım SIS 0-1 olan grupta bizim çalışmamızdakine paralel şekilde iyi prognostik grupta daha yüksek olarak saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada yüksek SIS olan hastaların birden fazla sistemik palyatif kemoterapi sırası alma şansı önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür²¹. Bizim çalışmamızda ise cSIS değerlerinin tedavi yanıtı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı.

HCC'li hastalarda sistemik tedaviden 3 ve 6 ay sonraki mGPS değerleri sağkalımla ilişkiliydi. Evrelere göre irdediğimiz zaman, metastatik hastalarda 0, 3 ve 6.ay mGPS sağkalım üzerine etkili olduğunu bulduk (sırasıyla $p<0,001$ $p=0,018$, $p=0,002$). Hepatoselüler karsinomda inflamasyon belirteçlerinin sağkalıma etkisini araştıran 2017 yılında 144 hastayla yapılan çalışmada mGPS'nin sağkalımla ilişkisi bulunmuştur¹⁴⁹. Bu çalışmada rezeksiyon sonrası prognoz değerlendirmesi yapılmış olup, bizim çalışmadaki her hastaya rezeksiyon yapılmadığından karıştırıcı faktörler mGPS'nin sağkalıma etkisizliğine sebep olmuş olabilir. Rezeksiyon sonrası mevcut sağlam karaciğer dokusunun fonksiyonelliği bu farkı açıklayabilir. Fakat metastatik evrede 0, 3 ve 6.ay mGPS değerlerinin sağkalımla ilişkisi tarafımızca gösterilmiş olup, bu da yetersiz karaciğer rezervi dolayısıyla, karaciğer kaynaklı CRP, ALB gibi inflamatuvar belirteçlerin yetersiz işlevinin sonucu olarak açıklanabilir. Retrospektif yapılan, 1024 HCC'li hastada NLR ve PLR'nin sağkalımına etkisini araştıran bir çalışmada NLR'nin sağkalımla ilgili olduğu tespit edilmiştir¹⁵⁰. Yine bu çalışmada düşük PLR ve NLR kombinasyonunun olduğu hasta grubunun sağkalımı en uzun bulunmuştur. Bu sonuç sistemik inflamatuvar belirteçlerin kombinasyonunun prognozla daha korele olabileceğini

düşündürmektedir. Rezeke edilemeyen, apatinib tedavisi altındaki 171 hastayla yapılan çalışmada artmış NLR'nin düşük GSK ve PSK ile ilişkili olduğu görülmüştür¹⁵¹. Her ne kadar bizim çalışmamızda HCC'li hastalarda NLR'nin sağkalıma etkisini gösterememiş olsak da metastatik hastalıkta mGPS'nin sağkalımla olan ilgilisi gösterildiğinden, ileri evre hastalıklarda sistemik inflamasyon belirteçlerinin, prognozla daha korele olabileceği fikrini doğurmuştur. Bizim çalışmamızdaki NLR'nin sağkalımla ilgisizliğinin sebebiyse, düşük hasta sayımız ile ilgili olabilir.

Sorafenib tedavisi altındaki 120 HCC'li hastayı retrospektif inceleyen bir çalışmada NLR, PLR'nin GSK ile ilişkisi tutarsız sonuçlanmış olup, mGPS'nin ve CRP/ALB oranının prognoz ile ilgisinin var olduğu tespit edilmiştir¹⁵². Biz de benzer sonuçları bulmuştuk. CRP ve ALB'nin daha dinamik parametreler olması, hastalık prognozuyla daha korele sonuçlar vereceğini düşündürmektedir. Ekstrahepatik metastazlı, ileri evre 434 HCC hastasıyla yapılan çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde GPS'nin sağkalıma etkisi gösterilmiştir¹⁵³. Bu anlamlı sonuç mGPS'nin kanser prognozuyla ilişkili olduğunu kanıtlamış diğer çalışmaları destekler niteliktedir. GPS'yi oluşturan parametrelerden biri olan albümin hastanın beslenme durumuyla da ilgili bir fikir verebileceğinden, olası malnutrisyon durumunu da yansıttığı için prognozla korele sonuçlar ortaya çıkmış olabilir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada NLR'nin de sağkalımla ilişkisi gösterilmiştir. Bu farkı hasta sayımızın nispeten az olması doğurmuş olabilir. İnflamasyon belirteçlerinin HCC hastalarında sağkalım etkilerini karşılaştıran 150 hastalık prospektif bir çalışmada GPS'nin sağkalım belirlemede mGPS, NLR, Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) ve Prognostik İndeks (PI) gibi biyobelirteçlerden daha üstün olduğunu göstermektedir¹⁵⁴. Bizim çalışmamızda da mGPS incelenmişti ve sağkalıma etkisi gösterilmişti. Dolayısıyla inflamasyon belirteçlerinin kombine kullanımı ile daha iyi bir skorlama sistemi oluşturulabilir. Cerrahi yapılan 723 HCC'li hastanın dahil edildiği çalışmada inflamasyon belirteçlerinin prognoza etkisine bakılmış ve artmış NLR ve mGPS'nin kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür¹⁵⁵. İnflamasyon belirteçlerini de kıyaslayan bu çalışmada GPS, mGPS ve PI'nin daha yüksek AUC değerine sahip olduğu görülmüştür. HCC'de tedavi öncesi cSIS değeri düşük olan hastaların median sağkalımlarının daha uzun olduğunu bulsak da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde şu ana kadar HCC'de cSIS araştıran bir çalışma görülemedi.

Safra yolu ve safra kesesi kanserlerinde de HCC'ye benzer şekilde sistemik tedaviden 3. ve 6.ay sonraki mGPS dışındaki diğer belirteçlerin sağkalıma etkisi yoktu. İntrahepatik kolanjiokarsinomlu 72 hastada GPS'nin prognoza etkisini araştıran bir çalışmada artmış GPS

düşük sağkalım ile ilgili bulunmuştur¹⁵⁶. Bu çalışmayla bizim çalışmamız arasındaki belki de en büyük fark, sistemik kemoterapi alanların bu çalışmaya dahil edilmemesi olabilir. CRP ve ALB kökenli bir skorun bu çalışmada anlamlı olması, prognoz belirlemede bu belirteçlerin yararlı olacağını göstermiştir. Ayrıca sistemik kemoterapi almayan hastalarda da benzer sonuçların ortaya çıkması, verilen tedaviden bağımsız olarak da hastanın klinik durumunun prognoza etki edeceğini göstermede önemlidir. Distal kolanjiokarsinomlu 84 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, NLR'nin postop komplikasyonlarla ilişkisi incelenmiş. Bu çalışmada NLR'nin pankreatikoduodenektomi sonrası, olası major komplikasyonlar hakkında, operatöre fikir vereceği öne sürülmüştür¹⁵⁷. Bizim NLR'nin etkisini gösterememiş olmamızın sebebi hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir. Çok merkezli yapılan 399 iCAA'lı hastanın dahil edildiği çalışmada, preoperatif inflamasyon belirteçlerin sağkalıma etkisi araştırılmış ve birbirleriyle kıyaslanmıştır. Bu çalışmada mGPS'nin diğer belirteçlerden daha üstün olduğu GSK ve HSK'de tek bağımsız değişken olduğu tespit edilmiştir¹⁵⁸. Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 3. ayında ve 6. ayındaki cSIS değeri düşük olan hastaların median sağkalımlarının daha uzun olduğunu saptamış olsak da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde şu ana kadar safra kesesi ve safra yolu kanserinde cSIS araştıran bir çalışmaya rastlanmadı.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, literatürde hepatopankreatikobiliyer sistem kanserleri gibi agresif seyreden kanserlerde, postop komplikasyon gelişim riski, sağkalım ve tedaviye yanıtı öngörmede inflamasyon markerlarının önemini araştıran çalışmalar mevcuttur. Biz de literatüre katkı sağlamak amacıyla bu çalışmayı düzenledik ve SIR markerlarının bakılmasının ve cSIS prognostik gruplarının oluşturulmasının bu grup hastalarda gerek tedavi yanıtını gerekse sağkalımı öngörmede anlamlı katkılar sağlayabileceğini bulduk. Hala bazı çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar var olsa da inflamasyon belirteçlerinin kombine kullanımı sağlanarak, daha ideal ortak bir prognoz skoru oluşturulması bu anlamda önemli katkı sağlayacaktır.



KAYNAKÇA

1. Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12(6):319-334. doi:10.1038/nrclinonc.2015.53
2. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2011;378(9791):607-620. doi:10.1016/S0140-6736(10)62307-0
3. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2008;3(1):157-188. doi:10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154305
4. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, Ladrón de Guevara L. The Incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A Global and Regional Perspective. *The Oncologist*. 2010;15(S4):5-13. doi:10.1634/theoncologist.2010-S4-05
5. Aravalli RN, Steer CJ, Cressman ENK. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;48(6):2047-2063. doi:10.1002/hep.22580
6. Cha C, DeMatteo RP. Molecular mechanisms in hepatocellular carcinoma development. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005;19(1):25-37. doi:10.1016/j.bpg.2004.11.005
7. Golabi P, Fazel S, Otgonsuren M, Sayiner M, Locklear CT, Younossi ZM. Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. *Medicine*. 2017;96(9):e5904. doi:10.1097/MD.0000000000005904
8. Anand CV. Advances in nutrition and cancer advances in experimental medicine and biology vol 248. *Biochemical Education*. 1995;23(2):111. doi:10.1016/0307-4412(95)90675-4
9. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:v28-v37. doi:10.1093/annonc/mdw324
10. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study

- of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016;13(5):261-280. doi:10.1038/nrgastro.2016.51
11. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012;61(12):1657-1669. doi:10.1136/gutjnl-2011-301748
 12. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
 13. McAllister SS, Weinberg RA. Tumor-Host Interactions: A Far-Reaching Relationship. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(26):4022-4028. doi:10.1200/JCO.2010.28.4257
 14. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science (1979)*. 2011;331(6024):1565-1570. doi:10.1126/science.1203486
 15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
 16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
 17. Jackson D, Handelsman RS, Farrá JC, Lew JI. Increased Incidental Thyroid Cancer in Patients With Subclinical Chronic Lymphocytic Thyroiditis. *Journal of Surgical Research*. 2020;245:115-118. doi:10.1016/j.jss.2019.07.025
 18. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444. doi:10.1038/nature07205
 19. Suzuki Y, Okabayashi K, Hasegawa H, et al. Comparison of Preoperative Inflammation-based Prognostic Scores in Patients With Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2018;267(3):527-531. doi:10.1097/SLA.0000000000002115
 20. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41(10):971-978. doi:10.1016/j.ctrv.2015.10.003

21. Markus M, Abendroth A, Nouredine R, et al. Combined systemic inflammation score (SIS) correlates with prognosis in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021;147(2):579-591. doi:10.1007/s00432-020-03361-0
22. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):471-487. doi:10.3322/caac.21493
23. Luchini C, Capelli P, Scarpa A. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. *Surgical Pathology Clinics*. 2016;9(4):547-560. doi:10.1016/j.path.2016.05.003
24. Esposito I. Pathology of pancreatic ductal adenocarcinoma: Facts, challenges and future developments. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(38):13833. doi:10.3748/wjg.v20.i38.13833
25. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*. 2014;74(11):2913-2921. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
26. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2008;3(1):157-188. doi:10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154305
27. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52. doi:10.1038/nature16965
28. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010;24(3):349-358. doi:10.1016/j.bpg.2010.02.007
29. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;155(6):977-988. doi:10.1016/j.surg.2014.02.001
30. Allen CJ, Yakoub D, Macedo FI, et al. Long-term Quality of Life and Gastrointestinal Functional Outcomes After Pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*. 2018;268(4):657-664. doi:10.1097/SLA.0000000000002962

31. Katz MHG, Pisters PWT, Evans DB, et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: The Importance of This Emerging Stage of Disease. *J Am Coll Surg*. 2008;206(5):833-846. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.020
32. Fishman EK, Horton KM. Imaging pancreatic cancer: The role of multidetector CT with three-dimensional CT angiography. *Pancreatology*. 2001;1(6):610-624. doi:10.1159/000055871
33. Zheng J, Guintier MA, Merchant AT, et al. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer: a systematic review. *Nutrition Reviews*. 2017;75(11):883-908. doi:10.1093/nutrit/nux038
34. Becker AE. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(32):11182. doi:10.3748/wjg.v20.i32.11182
35. Gordon-Dseagu VL, Devesa SS, Goggins M, Stolzenberg-Solomon R. Pancreatic cancer incidence trends: evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) population-based data. *International Journal of Epidemiology*. 2018;47(2):427-439. doi:10.1093/ije/dyx232
36. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer*. 2011;47(13):1928-1937. doi:10.1016/j.ejca.2011.03.003
37. Li D, Tang H, Hassan MM, Holly EA, Bracci PM, Silverman DT. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes & Control*. 2011;22(2):189-197. doi:10.1007/s10552-010-9686-3
38. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-1261. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.068
39. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010;24(3):349-358. doi:10.1016/j.bpg.2010.02.007
40. Malesci A, Tommasini MA, Bonato C, et al. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma

- from chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1987;92(1):60-67. doi:10.1016/0016-5085(87)90840-7
41. Kim J, Bamlet WR, Oberg AL, et al. Detection of early pancreatic ductal adenocarcinoma with thrombospondin-2 and CA19-9 blood markers. *Science Translational Medicine*. 2017;9(398). doi:10.1126/scitranslmed.aah5583
 42. Unger K, Mehta KY, Kaur P, et al. Metabolomics based predictive classifier for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2018;9(33):23078-23090. doi:10.18632/oncotarget.25212
 43. Chiaro M del. Early detection and prevention of pancreatic cancer: Is it really possible today? *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(34):12118. doi:10.3748/wjg.v20.i34.12118
 44. Unger K, Mehta KY, Kaur P, et al. Metabolomics based predictive classifier for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2018;9(33):23078-23090. doi:10.18632/oncotarget.25212
 45. PARK S, KIM SC, HONG SM, et al. Postoperative Radiotherapy for Pancreatic Cancer with Microscopically-positive Resection Margin. *Anticancer Research*. 2017;37(2):755-764. doi:10.21873/anticancer.11374
 46. Butturini G. Influence of Resection Margins and Treatment on Survival in Patients With Pancreatic Cancer. *Archives of Surgery*. 2008;143(1):75. doi:10.1001/archsurg.2007.17
 47. van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(18_suppl):LBA4002-LBA4002. doi:10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4002
 48. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithms to estimate future risk of common cancers in men and women: prospective cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(3):e007825-e007825. doi:10.1136/bmjopen-2015-007825

49. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(18_suppl):LBA4001-LBA4001. doi:10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001
50. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(19):1817-1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923
51. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10073):1011-1024. doi:10.1016/S0140-6736(16)32409-6
52. Xu JZ, Wang WQ, Zhang SR, et al. Neoadjuvant Therapy is Essential for Resectable Pancreatic Cancer. *Current Medicinal Chemistry*. 2020;26(40):7196-7211. doi:10.2174/0929867325666180413101722
53. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis From the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *American Journal of Epidemiology*. 2009;170(4):403-413. doi:10.1093/aje/kwp134
54. Loveday BPT, Dib MJ, Sequeira S, et al. Renal outcomes following left renal vein harvest for venous reconstruction during pancreas and liver surgery. *HPB*. 2019;21(1):114-120. doi:10.1016/j.hpb.2018.07.015
55. Beane JD, House MG, Pitt SC, et al. Pancreatoduodenectomy with venous or arterial resection: a NSQIP propensity score analysis. *HPB*. 2017;19(3):254-263. doi:10.1016/j.hpb.2016.11.013
56. Loveday BPT, Zilbert N, Serrano PE, et al. Neoadjuvant therapy and major arterial resection for potentially reconstructable arterial involvement by stage 3 adenocarcinoma of the pancreas. *HPB*. 2019;21(6):643-652. doi:10.1016/j.hpb.2018.10.004
57. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(3):226-237. doi:10.1016/S2468-1253(16)30106-6

58. Ma KW, Chan ACY, She WH, et al. Efficacy of endoscopic self-expandable metal stent placement versus surgical bypass for inoperable pancreatic cancer-related malignant biliary obstruction: a propensity score-matched analysis. *Surgical Endoscopy*. 2018;32(2):971-976. doi:10.1007/s00464-017-5774-8
59. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
60. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16018. doi:10.1038/nrdp.2016.18
61. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-750. doi:10.1002/hep.29913
62. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
63. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: Where are we? Where do we go? *Hepatology*. 2014;60(5):1767-1775. doi:10.1002/hep.27222
64. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-1273.e1. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.061
65. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-2576. doi:10.1053/j.gastro.2007.04.061
66. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology International*. 2017;11(4):317-370. doi:10.1007/s12072-017-9799-9
67. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *European Journal of Cancer*. 2012;48(5):599-641. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.021

68. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-750. doi:10.1002/hep.29913
69. ElMBERG M, Hultcrantz R, Ekbom A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1733-1741. doi:10.1053/j.gastro.2003.09.035
70. Danila M. Ultrasound screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced liver fibrosis. An overview. *Medical Ultrasonography*. 2014;16(2):139-144. doi:10.11152/mu.201.3.2066.162.md1is2
71. SINGAL A, VOLK ML, WALJEE A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;30(1):37-47. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x
72. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806. doi:10.1001/jama.2014.732
73. Kim SY, An J, Lim YS, et al. MRI With Liver-Specific Contrast for Surveillance of Patients With Cirrhosis at High Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncology*. 2017;3(4):456. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3147
74. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-750. doi:10.1002/hep.29913
75. Gopal P, Yopp AC, Waljee AK, et al. Factors That Affect Accuracy of α -Fetoprotein Test in Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(5):870-877. doi:10.1016/j.cgh.2013.09.053
76. _____. Hepatobiliary Cancers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2006;4(8):728. doi:10.6004/jnccn.2006.0064
77. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-853. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.041

78. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
79. Pompili M. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(43):7515. doi:10.3748/wjg.v19.i43.7515
80. Yoo H, Kim JH, Ko GY, et al. Sequential Transcatheter Arterial Chemoembolization and Portal Vein Embolization versus Portal Vein Embolization Only before Major Hepatectomy for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(5):1251-1257. doi:10.1245/s10434-010-1423-3
81. Kallini JR, Gabr A, Salem R, Lewandowski RJ. Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Advances in Therapy*. 2016;33(5):699-714. doi:10.1007/s12325-016-0324-7
82. Bouazza F. Radioembolisation and portal vein embolization before resection of large hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(32):9666. doi:10.3748/wjg.v21.i32.9666
83. Akatch C, Black SM, Conteh L, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment strategies for hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(28):3704-3721. doi:10.3748/wjg.v25.i28.3704
84. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2018;391(10127):1301-1314. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2
85. Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib Blocks the RAF/MEK/ERK Pathway, Inhibits Tumor Angiogenesis, and Induces Tumor Cell Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Model PLC/PRF/5. *Cancer Research*. 2006;66(24):11851-11858. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-1377
86. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):378-390. doi:10.1056/NEJMoa0708857

87. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):378-390. doi:10.1056/NEJMoa0708857
88. Sherman M. Regorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(3):1162-1165. doi:10.1002/hep.29598
89. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1894-1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745
90. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15(2):95-111. doi:10.1038/nrclinonc.2017.157
91. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016;13(5):261-280. doi:10.1038/nrgastro.2016.51
92. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. Digestive System Tumours. In: *TNM Online*. Wiley; 2010:63-65. doi:10.1002/9780471420194.tnmc09.pub2
93. Alvaro D, Hassan C, Cardinale V, et al. Italian Clinical Practice Guidelines on Cholangiocarcinoma – Part I: Classification, diagnosis and staging. *Digestive and Liver Disease*. 2020;52(11):1282-1293. doi:10.1016/j.dld.2020.06.045
94. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17(9):557-588. doi:10.1038/s41575-020-0310-z
95. Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica*. 2021;113(3):158-169. doi:10.32074/1591-951X-252
96. Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica*. 2021;113(3):158-169. doi:10.32074/1591-951X-252
97. Blehacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology*. 2008;48(1):308-321. doi:10.1002/hep.22310

98. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(1):204-207. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01685.x
99. Lee MG, Park KB, Shin YM, et al. Preoperative Evaluation of Hilar Cholangiocarcinoma with Contrast-enhanced Three-dimensional Fast Imaging with Steady-state Precession Magnetic Resonance Angiography: Comparison with Intraarterial Digital Subtraction Angiography. *World Journal of Surgery*. 2003;27(3):278-283. doi:10.1007/s00268-002-6701-1
100. Wang Y, Li J, Xia Y, et al. Prognostic Nomogram for Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Partial Hepatectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(9):1188-1195. doi:10.1200/JCO.2012.41.5984
101. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:v28-v37. doi:10.1093/annonc/mdw324
102. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. 2014;60(6):1268-1289. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.021
103. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Annals of Oncology*. 2014;25(2):391-398. doi:10.1093/annonc/mdt540
104. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. Recent advances of immunotherapy for biliary tract cancer. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2021;15(5):527-536. doi:10.1080/17474124.2021.1853527
105. Sirica AE, Gores GJ, Groopman JD, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Continuing Challenges and Translational Advances. *Hepatology*. 2019;69(4):1803-1815. doi:10.1002/hep.30289
106. Mizrahi JD, Shroff RT. New Treatment Options for Advanced Biliary Tract Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 2020;21(8):63. doi:10.1007/s11864-020-00767-3

107. Sapisochín G. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: Current status and new insights. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(22):2396. doi:10.4254/wjh.v7.i22.2396
108. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
109. Comajuncosas J, Hermoso J, Jimeno J, et al. Effect of bag extraction to prevent wound infection on umbilical port site wound on elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomised clinical trial. *Surgical Endoscopy*. 2017;31(1):249-254. doi:10.1007/s00464-016-4965-z
110. Shaffer E, Hundal R. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clinical Epidemiology*. Published online March 2014:99. doi:10.2147/CLEP.S37357
111. Park M, Song DY, Je Y, Lee JE. Body mass index and biliary tract disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Preventive Medicine*. 2014;65:13-22. doi:10.1016/j.ypmed.2014.03.027
112. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder Cancer: Comparison of Patients Presenting Initially for Definitive Operation With Those Presenting After Prior Noncurative Intervention. *Annals of Surgery*. 2000;232(4):557-569. doi:10.1097/00000658-200010000-00011
113. Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, et al. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2007;14(4):358-365. doi:10.1007/s00534-006-1188-z
114. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(14):1273-1281. doi:10.1056/NEJMoa0908721
115. Javle M, Rashid A, Churi C, et al. Molecular characterization of gallbladder cancer using somatic mutation profiling. *Human Pathology*. 2014;45(4):701-708. doi:10.1016/j.humpath.2013.11.001

116. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988;61(10):1942-1956. doi:10.1002/1097-0142(19880515)61:10<1942::AID-CNCR2820611003>3.0.CO;2-J
117. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer*. 2003;97(12):3036-3043. doi:10.1002/cncr.11427
118. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126(2):451-459. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.010
119. Guerra C, Collado M, Navas C, et al. Pancreatitis-Induced Inflammation Contributes to Pancreatic Cancer by Inhibiting Oncogene-Induced Senescence. *Cancer Cell*. 2011;19(6):728-739. doi:10.1016/j.ccr.2011.05.011
120. Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 1995;109(1):247-251. doi:10.1016/0016-5085(95)90291-0
121. Guerra C, Schuhmacher AJ, Cañamero M, et al. Chronic Pancreatitis Is Essential for Induction of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by K-Ras Oncogenes in Adult Mice. *Cancer Cell*. 2007;11(3):291-302. doi:10.1016/j.ccr.2007.01.012
122. Serhan CN. Novel Lipid Mediators and Resolution Mechanisms in Acute Inflammation. *The American Journal of Pathology*. 2010;177(4):1576-1591. doi:10.2353/ajpath.2010.100322
123. Flier JS, Underhill LH, Dvorak HF. Tumors: Wounds That Do Not Heal. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(26):1650-1659. doi:10.1056/NEJM198612253152606
124. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
125. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*. 2001;357(9255):539-545. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0
126. Lund AW, Medler TR, Leachman SA, Coussens LM. Lymphatic Vessels, Inflammation, and Immunity in Skin Cancer. *Cancer Discovery*. 2016;6(1):22-35. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0023

127. Alam M, Khan M, Veledar E, et al. Correlation of Inflammation in Frozen Sections With Site of Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatology*. 2016;152(2):173. doi:10.1001/jamadermatol.2015.3649
128. Liang J, Nagahashi M, Kim EY, et al. Sphingosine-1-Phosphate Links Persistent STAT3 Activation, Chronic Intestinal Inflammation, and Development of Colitis-Associated Cancer. *Cancer Cell*. 2013;23(1):107-120. doi:10.1016/j.ccr.2012.11.013
129. Watanabe M, Kato J, Inoue I, et al. Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *International Journal of Cancer*. 2012;131(11):2632-2642. doi:10.1002/ijc.27514
130. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025
131. Barash H, R. Gross E, Edrei Y, et al. Accelerated carcinogenesis following liver regeneration is associated with chronic inflammation-induced double-strand DNA breaks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(5):2207-2212. doi:10.1073/pnas.0908867107
132. Bornstein S, White R, Malkoski S, et al. Smad4 loss in mice causes spontaneous head and neck cancer with increased genomic instability and inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. Published online October 19, 2009. doi:10.1172/JCI38854
133. Murri AM al, Bartlett JMS, Canney PA, Doughty JC, Wilson C, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2006;94(2):227-230. doi:10.1038/sj.bjc.6602922
134. Wilson AG. Epigenetic Regulation of Gene Expression in the Inflammatory Response and Relevance to Common Diseases. *Journal of Periodontology*. 2008;79(8s):1514-1519. doi:10.1902/jop.2008.080172
135. Rokavec M, Öner MG, Hermeking H. Inflammation-induced epigenetic switches in cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(1):23-39. doi:10.1007/s00018-015-2045-5

136. Ma N, Kawanishi M, Hiraku Y, et al. Reactive nitrogen species-dependent DNA damage in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma: The relation to STAT3 activation and EGFR expression. *International Journal of Cancer*. 2008;122(11):2517-2525. doi:10.1002/ijc.23415
137. Shin K, Jung EK, Park SJ, Jeong S, Kim IH, Lee M ah. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and carbohydrate antigen 19-9 as prognostic markers for advanced pancreatic cancer patients receiving first-line chemotherapy. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2021;13(8):915-928. doi:10.4251/wjgo.v13.i8.915
138. Oh D, Pyo JS, Son BK. Prognostic Roles of Inflammatory Markers in Pancreatic Cancer: Comparison between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018:1-9. doi:10.1155/2018/9745601
139. Yu J, Ding Z, Yang Y, Liu S. Increased platelet-to-lymphocytes ratio is associated with poor long-term prognosis in patients with pancreatic cancer after surgery. *Medicine*. 2018;97(25):e11002. doi:10.1097/MD.00000000000011002
140. Ikuta S, Sonoda T, Aihara T, Nakajima T, Yamanaka N. The preoperative modified Glasgow prognostic score for the prediction of survival after pancreatic cancer resection following non-surgical treatment of an initially unresectable disease. *Współczesna Onkologia*. 2018;22(4):229-235. doi:10.5114/wo.2018.81344
141. Qu G, Wang D, Xu W, Wu K, Guo W. The Systemic Inflammation-Based Prognostic Score Predicts Postoperative Complications in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *International Journal of General Medicine*. 2021;Volume 14:787-795. doi:10.2147/IJGM.S299167
142. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, de Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *Journal of Hepatology*. 2017;67(5):999-1008. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.026
143. Martin HL, Ohara K, Kiberu A, van Hagen T, Davidson A, Khattak MA. Prognostic value of systemic inflammation-based markers in advanced pancreatic cancer. *Internal Medicine Journal*. 2014;44(7):676-682. doi:10.1111/imj.12453

144. Piciocchi M, Stigliano S, Archibugi L, et al. The Neutrophil/Lymphocyte Ratio at Diagnosis Is Significantly Associated with Survival in Metastatic Pancreatic Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(4):730. doi:10.3390/ijms18040730
145. Yang JJ. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(9):2807. doi:10.3748/wjg.v21.i9.2807
146. Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M, et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and level of C-reactive protein in a large cohort of pancreatic cancer patients: a retrospective study in a single institute in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2015;45(1):61-66. doi:10.1093/jjco/hyu159
147. Liu Z, Jin K, Guo M, et al. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(2):561-568. doi:10.1245/s10434-016-5579-3
148. Markus M, Abendroth A, Noureddine R, et al. Combined systemic inflammation score (SIS) correlates with prognosis in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021;147(2):579-591. doi:10.1007/s00432-020-03361-0
149. Shiba H, Horiuchi T, Sakamoto T, et al. Glasgow prognostic score predicts therapeutic outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Oncology Letters*. 2017;14(1):293-298. doi:10.3892/ol.2017.6104
150. Suner A, Carr BI. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios predict tumor size and survival in HCC patients: Retrospective study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020;58:167-171. doi:10.1016/j.amsu.2020.08.042
151. Wang H, Wang Z, Hou Z, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts the Prognosis of Unresectable Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Apatinib. *Cancer Management and Research*. 2021;Volume 13:6989-6998. doi:10.2147/CMAR.S311526
152. Sprinzl MF, Kirstein MM, Koch S, et al. Improved Prediction of Survival by a Risk Factor-Integrating Inflammatory Score in Sorafenib-Treated Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2019;8(5):387-402. doi:10.1159/000492628

153. AINO H, SUMIE S, NIIZEKI T, et al. The systemic inflammatory response as a prognostic factor for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Molecular and Clinical Oncology*. 2016;5(1):83-88. doi:10.3892/mco.2016.879
154. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2012;107(6):988-993. doi:10.1038/bjc.2012.354
155. Ni XC, Yi Y, Fu YP, et al. Prognostic Value of the Modified Glasgow Prognostic Score in Patients Undergoing Radical Surgery for Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*. 2015;94(36):e1486. doi:10.1097/MD.0000000000001486
156. Pan QX, Su ZJ, Zhang JH, Wang CR, Ke SY. Glasgow Prognostic Score predicts prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Molecular and Clinical Oncology*. 2017;6(4):566-574. doi:10.3892/mco.2017.1166
157. Kumamoto Y, Kaizu T, Tajima H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative morbidity in patients with distal cholangiocarcinoma. *Molecular and Clinical Oncology*. Published online August 14, 2018. doi:10.3892/mco.2018.1698
158. He C, Zhao C, Lu J, Huang X, Chen C, Lin X. Evaluation of Preoperative Inflammation-Based Prognostic Scores in Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Cohort Study. *Frontiers in Oncology*. 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.672607

EK-1 : Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof. Dr. İlhan Öztop

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	goack@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6814-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik Tedavi Uygulanan Hepatopankreatikobiliyer Sistem Kanserli Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun Tedavi Yanıtı ve Prognoz Üzerine Etkisi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof. Dr. İlhan Öztop Tıbbi Onkoloji B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Karar No:2021/35-19		Tarih:01.12.2021		
KARAR BİLGİLERİ	Prof. Dr. İltan Öztop'un sorumlusu olduğu "Sistemik Tedavi Uygulanan Hepatopankreatikobilyer Sistem Kanserli Hastalarda Kombine Sistemik İnflamasyon Skorunun Tedavi Yanıtı ve Prognoz Üzerine Etkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
ETİK KURUL ÜYELERİ				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili mi?
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒
Prof.Dr. Emel Çalıkoglu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐ H ☒
Prof.Dr. Suna Asılsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒