

■ Araştırma Makalesi

Gustave roussy immün skor operabl kolorektal kanserli hastalarda prognozu ve sağkalımı öngörebilir mi?

Can gustave roussy immune score predict the prognosis and survival in patients with operabl colorectal cancers?

Arif Hakan Önder*¹, Yusuf İlhan¹, Onur Yazdan Balçık², Gökhan Karakaya³

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye,

²Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji, Mardin, Türkiye,

³Antalya Özel Yaşam Hastanesi Tıbbi Onkoloji, Antalya, Türkiye.

Öz

Amaç: Opere olan metastatik olmayan kolorektal kanserli hastalarda, tanı anında bakılan GRIm skorunun, nüks, prognoz ve sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çok merkezli retrospektif bir çalışma olarak planlanmış olup, toplam dört farklı merkezden veriler elde edildi. Kliniklerimizdeki hastalar 2010 yılı ile 2023 yılı tarihleri arasında tanı almış hastalardan oluşmaktadır. Gustave Roussy İmmün Skoru (GRIm-Score) belirlenmesi için hastaların operasyon öncesindeki nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) serum albümin (ALB) ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri yanı sıra Kras, Braf mutasyon durumları ve CEA düzeyleri değerlendirildi. Hastalar GRIm skorlarına göre 0-1 düşük ve 2-3 yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sonrasında hastalısız sağkalım ve genel sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: Çalışma popülasyonumuz tanıda metastatik olmayan, opere olmuş 405 kolorektal kanserli hastadan oluşmaktadır. Hastalar genel demografik verileri ve onkolojik özellikleri açısından GRIm skor düzeylerinin yüksek veya düşük olmasına göre gruplandırıldı. Yüksek GRIm-skor gurubuyla; yüksek N (Lenf Nodu) pozitifliği ve ileri TNM (T tümör boyutu, N lenf nodu ve M metastaz durumu) evresi, yüksek CEA düzeyi, RAS ve RAF mutasyonunun varlığı, yüksek yaş ortalaması ve yüksek VKİ(>25) ile örtüşüyordu. Yapılan sağkalım analizlerinde kadın olmak (HR:0.53;%95CI: 0.33-0,85; p=0.010) ölüm riskini azaltırken, GRIm skorunu yüksek olması (HR:1.86;%95CI: 1.06-3.26; p=0.030) ve RAS mutasyonunun olması ise (HR:2.01;%95CI: 1.14-3.54; p=0.016) ölüm riskini arttırdığı bulundu. Hastalısız sağkalım açısından da benzer analiz yapıldığında ise CEA'nın 5 ng/ml ve üstü olması (HR:1.98;%95CI: 1.09-3,60; p=0.025), RAS mutasyonunun olması (HR:2.41;%95CI: 1.56-3.74; p<0.001), nüks riskini artırdığı bulundu nüks/progresyon yerinin kemik metastazı olması ise (HR:0.42;%95CI: 0.20-0.89; p=0.024) nüks riskini azalttığı bulundu (p<0.001, -2 loglikelihood= 1102,47) olarak

Sonuç: Çalışmamızda erken evre kolorektal kanserli hastalarda bir inflamatuvar ve beslenme risk puanlama sistemi olan GRIm-skor'un başta genel sağkalım olmak üzere hastalısız sağkalımı açısından belirleyici olduğu bulundu. Çok değişkenli analizde hastalısız sağ kalımda GRIm-skoru'nun etkisi kaybolurken, genel sağkalım da ise diğer faktörlerden bağımsız olarak etki ettiği gösterildi. Bu yönüyle GRIm-skor opere kolorektal kanserli hastalarda sağkalımı ön görmesi nedeniyle pratikte kullanışlı bir parametre olarak değerlendirilmesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: GRIm skor, Kolorektal kanser, İnflamatuvar, Hastalısız yaşam, Genel sağ kalım

Sorumlu Yazar*: Arif Hakan Önder, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye.

Orcid: 0000-0002-0121-5228

E-posta: dr_hakanonder@hotmail.com

Doi: 10.18663/tjcl.1324390

Geliş Tarihi: 07.07.2023 Kabul Tarihi: 14.09.2023

Abstract

Aim: It was aimed to evaluate the effect of GRIIm score measured at the time of diagnosis on recurrence, prognosis, and survival in patients with operated early-stage colorectal cancer.

Material and Methods: Our study was planned as a multicenter retrospective study and data were obtained from four different centers. The patients in our clinics consist of patients diagnosed between 2010 and 2023. In order to determine the Gustave Roussy Immune Score (GRIIm-Score), the patients' preoperative neutrophil, lymphocyte, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), serum albumin (ALB) and serum lactate dehydrogenase (LDH) levels, as well as Kras, Braf mutation status and CEA levels were evaluated. The patients were divided into two groups according to their GRIIm scores. Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were then analyzed.

Results: Our study population consisted of 405 operated colorectal cancer patients who were not metastatic at diagnosis. Patients were grouped according to their general demographic data and oncological characteristics, whether their GRIIm score levels were high or low. With a high GRIIm-score; high N (Lymph Node) positivity and advanced TNM stage, high CEA level, presence of RAS and RAF mutations coincided with high mean age and high VKI. In survival analyzes, it was found that being female decreased the risk of death, while a high GRIIm score and having a RAS mutation increased the risk of death.

Conclusion: In our study, it was found that the GRIIm-score, which is an inflammatory and nutritional risk scoring system in patients with early-stage colorectal cancer, is determinative in terms of disease-free survival, especially overall survival. In Çok değişkenli analysis, it was shown that while the effect of GRIIm-score disappeared in DFS, it was affected independently from other factors in survival. In this respect, GRIIm-score is recommended to be evaluated as a practical parameter since it predicts survival in patients with operated colorectal cancer.

Keywords: GRIIm score, Colorectal cancer, Inflammatory, Disease-Free Survival, OS.

Giriş

Kolorektal kanserler tüm dünyada erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen ilk üç kanser arasında olup, önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir [1].

Kanser ilişkili inflamasyonun diğer birçok kanser grubunda olduğu gibi; kolorektal kanserlerde de prognoz için önemli olduğu düşünülmektedir. Literatürde son yıllarda birçok inflamatuvar indeks tanımlanmış ve bunların prognozla ilişkili olabileceği düşünülmüştür [2]. Sistemik immun inflamatuvar indeks, prognostik nutrisyonel indeks, aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı indeksi gibi inflamasyonu öngördüren çeşitli indekslerdeki yüksekliklerinin; kolorektal kanserlerde olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [3,4].

Gustave Roussy Immun Skoru (GRIIm-Score), ilk kez 2017 yılında Bigot ve ark. tarafından tanımlanmış olup, serum laktat dehidrojenaz (LDH), serum albumin ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR) baz alınarak hesaplanan ve prognozu öngördürücü güçlü bir inflamatuvar skor olarak kabul edilmiştir [5,2]. GRIIm-skorun prognostik önemi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, özefagus skuamöz hücreli kanser, hepatoselüler karsinom gibi çeşitli kanserlerin erken

ve ileri evrelerinde gösterilmiştir [6-7]. Literatürde kolorektal kanserde GRIIm skoru ile prognoz ve sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı kısıtlı sayıda olup, çalışmamızda opere edilen metastatik olmayan kolon kanserli hastalarda, tanı anında bakılan GRIIm skorunun, nüks, prognoz ve sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız, çok merkezli retrospektif bir çalışma olarak planlanmış olup, toplam dört farklı merkezden veriler elde edilmiştir. Çalışmamıza 18 yaş ve üzeri, patolojik olarak konfirme edilmiş, evre 1-3 ve opere olmuş kolorektal kanserli hastalar dahil edilmiştir. Hastalar 2010 ile 2023 tarihleri arasında tanı almış hastalardan oluşmaktadır. Hastaların temel demografik özelliklerine ek olarak, tümör yerleşim yeri, evre, aile öyküsü, adjuvan kemoterapi alıp almama durumları, temel laboratuvar parametreleri, nüks olup olmaması, ve son takiplerindeki son durumları ayrıntılı olarak kayıt edilmiştir. Veriler hastane veri tabanları ve hasta dosya arşivi kullanılarak kayıt altına alınmıştır. Son takip tarihi 6 aydan önce olan ve düzenli takiplerine gelmeyen hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Gustave Roussy Immun Skoru (GRIIm-Score) belirlenmesi için

hastaların operasyon öncesindeki nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) serum albümin (ALB) ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri değerlendirilmiştir. GRIm skoru LDH (her merkez için normal aralıkta ise: 0 puan vs normalin üst limitinin üstünde ise: 1 puan), ALB (≥ 35 g/L: 0 puan vs. < 35 g/L: 1 puan), ve NLR (≤ 6 : 0 puan vs. > 6 : 1 puan) olarak değerlendirilmiştir. Hastalar GRIm skorlarına göre iki gruba ayrılmıştır; GRIm skor düşük grup (toplam skor 0 veya 1) ve GRIm skor yüksek grup (toplam skor 2 veya 3) [5,8].

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)" kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean \pm SD olarak sunulmuştur. Çeşitli sayısal parametre skorlarının mortaliteyi öngörmesine ait ROC Curve analizi sonuçları verilmiştir. Tanı tarihi operasyon tarihi olarak alınan hastalarda, tanıdan eğer nüks var ise nüks tarihi ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre hastalıksız sağkalım olarak; tanıdan ölüm var ise ölüme ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre ise genel sağkalım olarak tanımlanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi Square test yada Fisher's exact test kullanılmıştır. Çeşitli klinik parametre grupları arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Son olarak ise çeşitli klinik faktörlerin ölüm ve nüks riski üzerine çok değişkenli Cox Regresyon sonuçları verilmiştir. $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamız, tanıda metastatik olmayan opere olmuş 405 kolorektal kanserli hastadan oluşmaktadır. %57,8'ini (n=234) erkek hastalar oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları ise $60,41 \pm 9,91$ (33-81) idi. Hastalarımızın %70,9'u (n=287) kolon kanseri iken, kolon kanseri olanların çoğunluğu (%64,8'i, n=186) sol kolon kanserli hastalardan oluşuyordu. Hastaların tanı anından itibaren ortalama takip süresi $41,61 \pm 25,17$ (8.4-104.5) aydı. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ortalaması ise $26,06 \pm 3,26$ idi. Hastaların %14,6'sında (n=59) ailede kolon kanseri öyküsü mevcuttu.

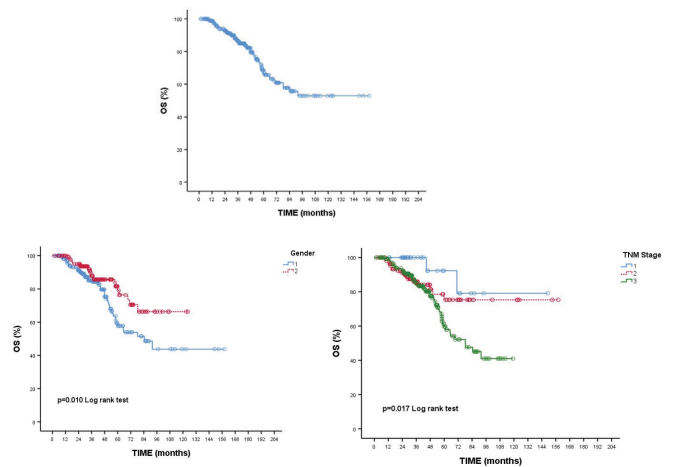
Hastaların tanı anındaki TNM evrelemesi analiz edildi. T evresi olarak çoğunluk T3 evresinde olanlarda iken (%62, n=251), N evresi olarak ise N1 (%50,4, n=204) evresinde olanlar çoğunlukta idi. Bunların sonucunda da en fazla hasta sayısı evre 3 (%63, n=255) olan hasta grubundaydı. Hastalar tümör marker olan CEA ve kolon tümör mutasyonu analizi olarak RAS ve RAF mutasyon durumu açısından incelendiğinde; CEA düzeyi < 5 ng/ml olan hasta oranı %51,6 (n= 209) idi. RAS

mutant hasta oranı % 16,3 (n=66) iken, BRAF mutant hasta oranı ise %3,7 (n=15) idi.

Hastaların genel demografik verileri ve onkolojik özellikleri açısından çalışmamızın ana bileşeni olan GRIm skor düzeyinin yüksek ve düşük olmasına göre gruplandırılması Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu analize göre GRIm skorunun anlamlı olarak yüksek olduğu hastaların genel özellikleri; tanıdan N evresi olarak N2, TNM evresinde evre 3, RAS ve BRAF mutant, CEA > 5 , yaş ortalaması ve VKİ'nin yüksek, nüks ve mortalitenin olduğu hastalardı. (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,013$, $p < 0,001$, $p = 0,013$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Hastaların tanı anında bakılan temel laboratuvar parametrelerinin mortalite ile olan ilişkisi incelenmiştir. Bu analize göre mortalite varlığının tahminini yapmak için, albümin ($p < 0,001$), lenfosit ($p = 0,042$), nötrofil ($p = 0,003$), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ($p = 0,001$) ve laktat dehidrogenaz (LDH) ($p < 0,001$) parametreleri istatistikçe anlamlı bulundu. Anlamlı bulunan bu parametreler ROC analizine konularak kesme noktaları tespit edildi. Anlamlı bulunan laboratuvar verilerin ROC analiz sonuçlarında mortaliteyi belirleme duyarlılıkları ve seçicilikleri ile birlikte değerlerin kesme noktaları Tablo 2'de belirtilmiştir.

Genel sağkalım analizleri yapıldı. Hastalarımızın medyan genel sağkalım süresine (ay) erişilemedi. 2 yıllık genel sağkalım oranı %92,7'iken 5 yıllık genel sağkalım oranı %66,6'ıdi. Şekil 1'de genel sağkalım grafiği gösterilmiştir.



Şekil.1 Genel sağ kalım, Cinsiyete göre sağ kalım (1=Erkek, 2=Kadın) ve TNM evrelerine göre sağ kalım grafiği

Genel sağkalım sonuçları ile anlamlı ilişki bulunan; cinsiyet, RAS mutasyon durumu ve tanıdaki CEA düzeyi sonuçlarının sağkalım süresi ile 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo. 1 Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin GRIm skoruna göre Gruplanması

	Total N=405	GRIm		p
		Düşük N=258	Yüksek N=147	
Cinsiyet				
Erkek	234 (57,8)	157 (60,9)	77 (52,4)	0.097
Kadın	171 (42,2)	101 (39,1)	70 (47,6)	
Tümör lokalizasyonu				
Sağ kolon	101 (24,9)	67 (26)	34 (23,1)	0.067
Sol kolon	186 (45,9)	126 (48,8)	60 (40,8)	
Rektum	118 (29,1)	65 (25,2)	53 (36,1)	
Tanıda T Evresi				
T1	4 (1,0)	4 (1,6)	0 (0)	0.127
T2	55 (13,6)	38 (14,7)	17 (11,6)	
T3	251 (62,0)	163 (63,2)	88 (59,8)	
T4	95 (23,5)	53 (20,5)	42 (28,6)	
Tanıda N evresi				
N0	150 (37,0)	119 (46,1)	31 (21,1)	<0.001
N1	204 (50,4)	116 (45)	88 (59,9)	
N2	51 (12,6)	23 (8,9)	28 (19)	
TNM Evre				
1	37 (9,1)	30 (11,6)	7 (4,8)	<0.001
2	113 (27,9)	89 (34,5)	24 (16,3)	
3	255 (63,0)	139 (53,9)	116 (78,9)	
Ailede kolon kanseri				
Yok	342 (84,4)	211 (82,7)	131 (89,7)	0.058
Var	59 (14,6)	44 (17,3)	15 (10,3)	
Bilinmiyor	4 (1,0)			
RAS				
Negatif	339 (83,7)	229 (88,8)	110 (74,8)	<0.001
Mutant	66 (16,3)	29 (11,2)	37 (25,2)	
BRAF				
Negatif	390 (96,3)	253 (98,1)	137 (93,2)	0.013
Mutant	15 (3,7)	5 (1,9)	10 (6,8)	
CEA ng/ml				
<5	209 (51,6)	170 (65,9)	39 (26,5)	<0.001
≥5	196 (48,4)	88 (34,1)	108 (73,5)	
Nüks durumu				
Yok	277 (68,4)	222 (86)	55 (37,4)	<0.001
Var	128 (31,6)	36 (14)	92 (62,6)	
Mortalite				
Sağ	323 (79,8)	228 (88,4)	95 (64,6)	<0.001
Vefat	82 (20,2)	30 (11,6)	52 (35,4)	
Ortalama takip süresi	41,61±25,17	40,32±27,76	43,89±19,70	0.133
Ortalama yaş	60,41±9,91	59,56±10,81	61,91±7,92	0.013
Ortalama VKİ	26,06±3,26	25,52±3,33	27,01±2,93	<0.001

N (%): Pearsan Chi Square test, Mean±SD: Independent t test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo.2 Çeşitli Parametre Değerlerinin Mortaliteyi Ayırt Etmede Öngörücü Değerlerinin Analizi

Değişkenler	AUC	%95 CI	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p
Albümin(g/L)	0.723	0.669-0.777	≤34.2	78,0	56,7	<0.001
Lenfosit(/mm3)	0.573	0.503-0.642	≤1,30	58,5	51,1	0.042
PLT(/mm3)	0.552	0.486-0.618	≥317.50	56,1	55,7	0.148
Nötrofil(/mm3)	0.606	0.547-0.666	≥5.98	58,5	56,3	0.003
NLR	0.616	0.556-0.677	≥4.15	58,5	58,2	0.001
LDH (U/L)	0.675	0.612-0.738	≥216.50	63,4	61,6	<0.001

AUC, Eğrinin altında kalan alan ; %95CI, Güven aralığı

Tablo. 3 Hastalara ait Genel Sağlıkım karşılaştırmaları

Genel Sağlıkım (ay)	Median (%95 CI)/2 ve 5 yıllık %			p
	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Genel	(-)	%92,7	%66,6	
Cinsiyet				
Erkek		84,50 (58,04-110,95)		0.010
Kadın		- (-)		
Tanıda T evresi				
T1		- (-)		0.004
T2		- (-)		
T3		- (-)		
T4		58,13 (44,40-71,85)		
Tanıda N evresi				
N0		- (-)		0.015
N1		78,26 (55,99-100,54)		
N2		78,36 (-)		
TNM				
1		- (-)		0.017
2		- (-)		
3		78,26 (58,12-98,40)		
RAS	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Negatif	-	%93,6	%75,4	<0.001
Mutant	58,13 (50,04-66,22)	%88,3	%38,8	
CEA (ng/dl) grup	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
<5	-	%95,2	%83,2	<0.001
≥5	65,06 (49,91-80,32)	%90,5	%53,9	
Adjuvan KT				
Yok		- (-)		0.020
Var		91,76 (-)		
Nüks karaciğer	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Yok	-	%93,4	%74,7	<0.001
Var	55,86 (46,99-64,74)	%89,8	%44,8	
Nüks Akciğer	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Yok	-	%92,7	%76,6	<0.001
Var	58,66 (55,13-62,20)	%93,5	%45,2	
Nüks periton	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Yok	-	%93,4	%69,4	<0.001
Var	36,93 (12,54-61,32)	%75	%25,7	

Lenf nodu	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Yok		%91,5	%81,3	<0.001
Var	58,13 (53,15-63,11)	%96,6	%43,2	
Kemik	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Yok	-	%92,6	%69,2	0.001
Var	51,86 (8,23-95,49)	%100	%22,2	
Albümin gr/L	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
>34.2	-	%97,2	%77,5	<0.001
≤34.2	70,96 (56,39-85,54)	%89	%58	
Nötrofil x 103/mm ³	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
<5.98	-	%95,9	%74,1	0.001
≥5.98	78,26 (54,87-101,6)	%89,4	%57,2	
LDH U/L	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
<216,50	-	%90,9	%83,7	0.005
≥216,50	65,43 (45,69-85,17)	%95,1	%53,7	
GRIm skoru	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
0	-	%98,1	%90	<0.001
1	-	%96	%77,8	
2	61,26 (56,36-66,16)	%93,1	%52,6	
3	59,90 (50,31-69,48)	%87,6	%47,6	
GRIm Kod	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Düşük	- (-)	%93,6	%83,3	<0.001
Yüksek	59,90 (52,86-66,93)	%92,3	%48,3	

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı

Buna göre erkek hasta olmak, RAS mutasyonun olması ve CEA düzeyinin tanıda 5ng/ml üzerinde olması daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkiliydi (sırasıyla p=0,010, p<0,001, p<0,001).

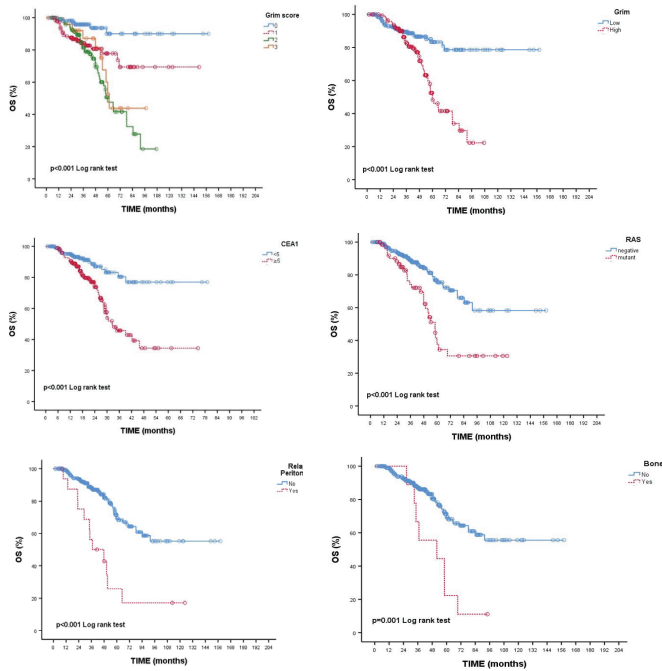
Lokal nüks varlığının, nüks yerleri ve diğer değişkenlerle olan ilişkisi incelendi. Nüks yerlerine göre; karaciğer, akciğer, periton, lenf nodu ve kemik metastazı olduğunda, genel sağkalım süresi anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,001). Nüks durumunun çeşitli laboratuvar parametreleriyle genel sağkalım ilişkisi açısından incelendiğinde ise Albümin düzeyinin 34,2 gr/dl altında olması, Nötrofil düzeyinin 5,98 x 103/mm³ ve üstünde olması, LDH düzeyinin 216,50 U/L ve üstünde olması durumunda genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (sırasıyla p<0,001, p=0,001, p=0,005). Anlamlı olan parametreleriyle ilişkili sağkalım süreleri ile 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 3' de gösterilmiştir.

GRIm skor gruplarına göre ortanca genel sağkalım süresi ile olan ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). GRIm skor-0 ve 1 grubunda ortanca genel sağkalım süresine

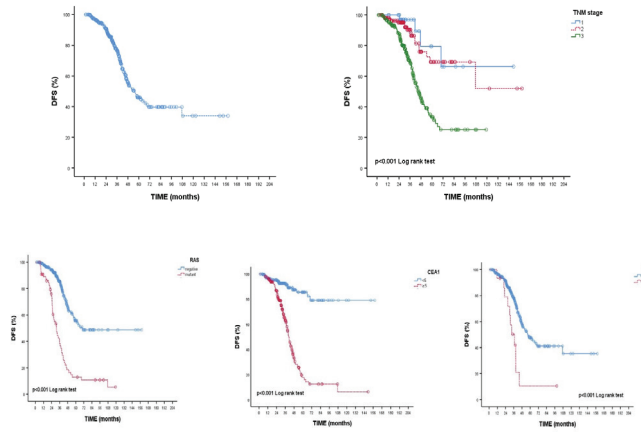
erişilemedi. GRIm skor-2 grubunda ise ortanca genel sağkalım süresi 61,26 (%95CI:56,36-66,16) ay, GRIm skor-3 grubunda ise ortanca genel sağkalım süresi 59,90 (%95CI:50,31-69,48) ay olarak belirlendi. GRIm skor-0 grubunda 2 yıllık genel sağkalım oranı %98,1'iken 5 yıllık genel sağkalım oranı %90'idi. GRIm Skor-1 grubunda 2 yıllık genel sağkalım oranı %96'iken 5 yıllık genel sağkalım oranı %77,8'idi. GRIm Skor-2 grubunda 2 yıllık genel sağkalım oranı %93,1'iken 5 yıllık genel sağkalım oranı %52,6'idi. GRIm skor-3 grubunda 2 yıllık genel sağkalım oranı %87,6'iken 5 yıllık genel sağkalım oranı %47,6'idi. Şekil 2'de GRIm skor gruplarına göre sağkalım grafiği gösterilmiştir. GRIm Kod gruplarına (0-1 düşük GRIm, 2-3 yüksek GRIm) göre ortanca genel sağkalım süresi anlamlı bulundu (p<0,001). Düşük olan grupta ortanca genel sağkalım süresine erişilemedi. Yüksek olan grupta ise ortanca genel sağkalım süresi 59,90 (%95CI:52,88-66,93) ay olarak belirlendi. Düşük olan grupta 2 yıllık genel sağkalım oranı %93,6'iken 5 yıllık genel sağkalım oranı %83,3'idi. Yüksek olan grupta 2 yıllık genel sağkalım oranı %92,3'iken 5 yıllık genel sağkalım oranı

%48,3'idi. Şekil 2'de GRIm skor guruplarına göre sağkalım grafiği gösterilmiştir. Belirtilen sağkalım süresi ile 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 3'de gösterilmiştir.

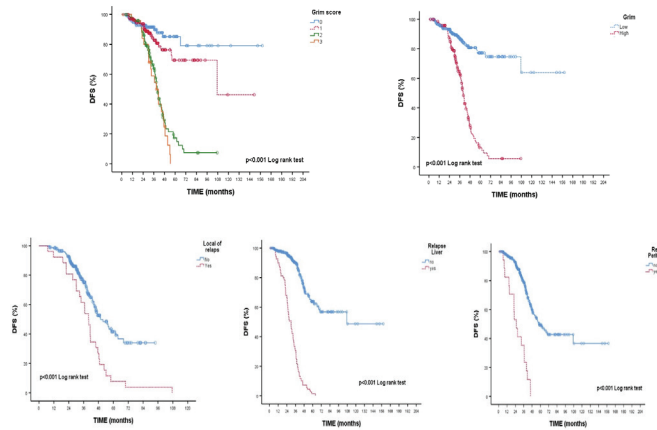
Genel ortanca hastaliksız sağkalım süresi (ay) 54,80 (%95CI:45,25-64,34) ay olarak belirlendi. 2 yıllık genel hastaliksız sağkalım oranı %90,8'iken 5 yıllık genel hastaliksız sağkalım oranı %45,9'idi. Buna göre RAS mutasyonun olması, BRAF mutasyonun olması, CEA düzeyi 5 ng/ml ve üstünde olması, Nüks veya progresyon olduğunda karaciğer, akciğer, periton, lenf nodu ve kemik metastazları ile prezente olması, albümin düzeyinin 34,2 gr/L ve altında olması, Nötrofil düzeyinin $5,98 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve üstünde olması, NLR düzeyinin 4,15 ve üstü olması, LDH düzeyinin 216,50 U/L ve üstü olması durumunda hastaliksız sağkalım süreleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,002$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,004$, $p < 0,001$). Belirtilen sağkalım süresi ile 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 4'te gösterilmiştir. Şekil 3-4'te hastaliksız sağkalım süresi ile olan ilişkili parametreler ve anlamlılık düzeyleri ile anlamlı çıkan parametrelerin bazılarının sağkalım grafikleri gösterilmiştir.



Şekil.2 GRIm skor gurubu, GRIm durumu, CEA düzeyi - RAS mutasyon durumu ve kemik-periton metastaz durumunun sağ kalım grafikleri.



Şekil. 3 Genel DFS, TNM gruplarına göre DFS ve RAS, RAF mutasyonu ve CEA düzeyi ile DFS arasındaki ilişki.



Şekil. 4 GRIm skor gurup, GRIM düzeyi ve Lokal, Karaciğer ve Periton nüksünün DFS'ye olan etkisi

Genel Sağkalım ile ilişkili verilerin tek değişkenli analizleri sonucunda; erkek cinsiyet, TNM evresinin artması, CEA>5 olması, karaciğer, akciğer ve kemik metastazlarının olması, GRIm skorunun yüksek ve RAS mutasyonun olması, ölüm riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan bu değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon modeli sonucuna göre Kadın olmak (HR:0,53;%95CI: 0,33-0,85; $p = 0,010$) ölüm riskini azaltırken, GRIm skorunu yüksek olması (HR:1,86;%95CI: 1,06-3,26; $p = 0,030$) ve RAS mutasyonun olması ise (HR:2,01;%95CI: 1,14-3,54; $p = 0,016$) ölüm riskini arttırdığı bulundu ($p < 0,001$, -2 log-likelihood= 804,571). Tablo 5'de bu çok değişkenli analiz sonuçları gösterilmiştir.

Tablo. 4 Hastalara ait Hastalısız Sağ kalım karşılaştırmaları

Hastalısız Sağkalım (ay)	Median (%95 CI)/2 ve 5 yıllık %			p
	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Genel	54,80 (45,25-64,34)	%90,8	%45,9	
Tanıda T evresi				
T2		47,43 (15,52-79,34)		<0.001
T3		66,00 (-)		
T4		36,80 (31,66-41,93)		
Tanıda N evresi				
N0		- (-)		<0.001
N1		49,06 (43,60-54,53)		
N2		27,86 (22,76-32,97)		
TNM				
1		- (-)		<0.001
2		- (-)		
3		45,10 (39,83-50,36)		
RAS	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Negatif	-	%94,1	%55,8	<0.001
Mutant	31,03 (25,52-36,53)	%74,2	%12,9	
BRAF	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Negatif	56,36 (45,03-67,69)	%94,1	%47,8	<0.001
Mutant	37,10 (26,88-47,31)	%79	%10,5	
CEA ng/ml grup	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
<5	-	%95,3	%85,5	<0.001
≥5	41,23 (38,29-44,17)	%86,4	%17,8	
Adjuvan KT				
Yok				<0.001
Var				
Nüks Lokal				
Yok		49,66 (41,74-57,59)		<0.001
Var		39,90 (35,43-44,36)		
Nüks karaciğer	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Yok	107,43 (%95CI:-)	%96,4	%63,9	<0.001
Var	29,93 (25,05-34,81)	%66,7	%1,4	
Nüks Akciğer	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Yok	-	%94,3	%68,6	<0.001
Var	32,03 (27,11-36,95)	%76,4	%4,2	
Nüks Periton+Primer Alan	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Yok	58,33 (46,87-69,79)	%92,6	%49,4	<0.001
Var	25,40 (18,45-32,34)	%52,9	%0	
Nüks Lenf nodu+Primer Alan	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Yok	-	%96,2	%77,2	<0.001
Var	32,63 (29,99-35,26)	%75,3	%4,3	
Nüks Kemik+Primer Alan	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Yok	56,36 (44,51-68,22)	%91,1	%47,9	0.002
Var	34,06 (22,28-45,85)	%77,8	%11,1	

Albümin gr/dl	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
>34.2	-	%91,2	%67	<0.001
≤34.2	44,26 (40,26-48,27)	%90,4	%28,8	
Nötrofil x 103/mm ³	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
<5.98	-	%91,9	%62,1	0.001
≥5.98	44,56 (39,92-49,21)	%89,5	%22,1	
NLR	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
<4,15	-	%89,5	%61,6	0.004
≥4,15	46,20 (41,05-51,34)	%92,1	%32,2	
LDH U/L	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
<216,50	-	%94,8	%79,1	<0.001
≥216,50	41,23 (37,98-44,48)	%86	%20,1	
GRI m skoru	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
0	-	%92,8	%85,2	<0.001
1	107,43 (-)	%93,7	%69,4	
2	39,93 (37,85-42,00)	%87,7	%17,4	
3	38,93 (27,53-50,33)	%84	%0	
GRI m Kod	Median (%95 CI)	2 yıllık%	5 yıllık%	
Düşük	-	%93,3	%77,2	<0.001
Yüksek	39,93 (38,01-41,86)	%87	%13,2	

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı

Tablo.5 Çeşitli Klinik Değişkenlere ait Sağkalım ve Nüks riski açısından Çok değişkenli Cox Regresyon Sonuçları

Sağ Kalım	Çok değişkenli	
Değişkenler	HR (95%CI)	p
Cinsiyet (ref: Erkek)	0.53 (0.33-0,85)	0.010
TNM (ref:1)		0.502
2	2.40 (0.55-10,45)	0.241
3	2.15 (0.50-9,18)	0.299
CEA (Ref:<5 ng/ml)	1.78 (0,95-3,32)	0.068
Karaciğer (Ref:Yok)	1.03 (0.45-2,18)	0.995
Akciğer (Ref:Yok)	0.98 (0.50-1,93)	0.974
Kemik (Ref:Yok)	1.33 (0.58-3,01)	0.491
GRI m (Ref:Düşük)	1.86 (1.06-3,26)	0.030
RAS (Ref:negatif)	2.01 (1.14-3,54)	0.016
	p<0.001; -2 Log Likelihood=804,571	
Nüks	Çok değişkenli	
Değişkenler	HR (95%CI)	p
Cinsiyet (ref: Erkek)	0.90 (0.63-1,29)	0.583
TNM (ref:1)		0.833
2	0.88 (0.29-2,66)	0.821
3	0.76 (0.25-2,27)	0.633
CEA (Ref:<5 ng/ml)	1.98 (1,09-3,60)	0.025
GRI m (Ref:Düşük)	1.06 (0.65-1,72)	0.801
RAS (Ref:negatif)	2.41 (1.56-3,74)	<0.001
	p<0.001; -2 Log Likelihood=1102,47	

Hastalısız sağkalım süresi ile ilişkili verilerin tek değişkenli analiz sonucunda ise; erkek cinsiyet, TNM evresinin artması, CEA>5 olması, GRIm skorunun yüksek ve RAS mutasyonunun olması, nüks riski açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan bu değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon modeli sonucuna göre CEA'nın 5 ng/ml ve üstü olması (HR:1,98;%95CI: 1,09-3,60; $p=0,025$) ve RAS mutasyonunun olması (HR:2,41;%95CI: 1,56-3,74; $p<0,001$) nüks riskini artırdığı bulundu ($p<0,001$, -2 loglikelihood= 1102,47). Tablo 5'de bu çok değişkenli analizin sonuçları gösterilmiştir.

Tartışma

İnflamasyon, kanser ilerlemesinde önemli bir etkidir [10]. Artan sistemik İnflamasyonun, başta kolorektal kanser olmak üzere, kansere özgü sağkalımı olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir [11]. Kanser prognozunun tahmini için çeşitli inflamatuvar ve nutrisyonel indekslere dayalı skor sistemleri geliştirilmiştir [3, 12]. Bu risk puanlama sistemleri arasında, GRIm-skor, ilkin bir immunoterapi çalışmasında [5] immün tedaviye duyarlı olan hastaların belirlenmesi amacıyla kullanılmış olup, sonrasında farklı kanserlerde bir prognoz belirteci olarak araştırılmıştır [7, 9, 13].

Kolorektal kanserli hastalarda GRIm-skor ve komponentleriyle ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Tian ve ark. opere KRK hastalarda yaptıkları tek merkezli, 1579 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında GRIm-skor'un opere KRK hastalarda güçlü bir prognostik indeks olduğu göstermişlerdir [2]. GRIm-skor parametrelerinden biri olan LDH ile ilgili Feng ve ark. yaptığı ve 1219 KRK hastayı içeren bir meta-analizde ise yüksek serum LDH seviyelerinin daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [14]. Başka bir meta-analizde ise Li ve arkadaşları operasyon öncesi NLR'nin, KRK'lı hastalarda sağkalım sonuçlarının (Genel Sağkalım ve Hastalısız sağ kalım) öngörmesi açısından çok etkili bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuşlardır [15]. Son olarak yine bir GRIm-skor komponenti olan albüminde azalmanın metastatik KRK'lı hastalarda olumsuz Genel Sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir [16].

Çalışmamızda opere olmuş kolorektal kanserli hastaların yüksek GRIm-Skor olanlarda, düşük GRIm-Skor olanlara göre daha kısa genel sağkalım ve hastalısız sağkalım süreleri gösterdiği saptandı. Tanı sırasında bakılan GRIm-Skor ile sağkalım sonuçları arasındaki bu ilişki, kolaylıkla hesaplanabilen GRIm-Skor' un pratik olarak kullanılması açısından önemli olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda KRAS (%16,3, n=66) ve BRAF (%3,7, n=15) mutasyonların oranı literatürdeki erken evre kolorektal kanserli hastalar ile ilgili çalışmalara göre daha düşük oranda saptandı. Literatürde evre 2 ve 3 kolon kanserleriyle ilgili yapılan bir metanalizde; dokuz faz 3 klinik çalışmada 10.893 hastanın (minimum hasta sayısı 506 ve maksimum hasta sayısı 2226) dahil edildiği çalışmaların metanalizinde KRAS mutasyon oranı çalışma popülasyonlarında %30 ile %40 arasında saptanırken BRAF oranı %5 ile %15 oranında saptadıkları görüldü [17]. Çalışmamızda bu mutasyonların daha düşük oranda saptanmasının nedenleri olarak; RAS mutasyon analizlerinin başlangıçta daha çok sadece kodon 12 kras mutasyonu üzerinden yapılmış olması, rektum kanseri olan hasta oranının yüksekliği, RAF mutasyonu açısından sağ kolon kanserli hastalarımızın az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızın başlangıcında hastaları GRIm yüksek ve düşük olarak genel kişisel ve onkolojik verilerini grupladığımızda kötü risk faktörleri ile GRIm yüksekliği belirgin olarak örtüşüyordu (Yüksek GRIm ile yüksek N pozitifliği ve ileri TNM evresi, yüksek CEA düzeyi, RAS ve RAF mutasyonunun varlığı, yüksek yaş ortalaması ve yüksek VKI). Tian ve arkadaşlarının 1579 opere olan kolorektal kanserli hastada yaptığı klinik bir çalışmada GRIm skorun güçlü bir güçlü bir prognostik indeks olduğunu göstermişlerdir [2].

Çalışmamızda aynı zamanda inflamatuvar prognostik laboratuvar değişkenlerinden mortalite üzerine etkisi ayrıntılı olarak incelendi. Etkili olduğunu bulduğumuz; albümin, lenfosit, nötrofil, NLR ve LDH değerlerinin mortaliteyi ön görücü etkileri belirlendi. Bu yönüyle bu parametrelerin her biri için hesaplanan AUC değerleri, buna bağlı olarak cut-off değerleri ile sensivite ve spesifite değerleri belirlendiğinde, en yüksek sensivitesi olan albümin (%78) iken, en yüksek spesifitesi olan parametre ise LDH (%61,6) olduğu bulundu. Yukarıda vurgulanan Tian ve arkadaşlarının çalışmasında da bu inflamatuvar parametrelerin kolorektal kanserli hastalarda GRIm skor ile olan ilişkisi incelenmiş, bu açıdan yaptıkları korelasyon analizlerinde, yüksek GRIm-Skoruna sahip CRC hastaları, daha yüksek CEA, CA125 seviyelerine ve NLR, PLR, SII, PNI ve ALRI gibi inflamatuvar indekslerle ilişkili olduğunu bulmuşlardır [2].

Genel sağkalım analizlerinde; kadın kolorektal kanserli hastalara göre erkek kolorektal kanserli hasta olmak, T1 evresi hariç ileri T, N ve TNM evresinde olmak, RAS mutasyonunun olması, CEA düzeyinin >5ng/ml olması, Nüks durumunda karaciğer, akciğer, kemik, lenf nodu ve periton metastazı olması, tanı anında albümin \leq 34,2 gr/L olması, , tanı anında nötrofilin \geq 5,98 x 103/mm3 olması, tanı anında LDH \geq 216,5

U/L olması ve GRIIm skorunun yüksek (2 ve 3. grupta) olması sağkalım açısından kötü özelliklerdi.

Hastaliksız sağkalım açısından bakıldığında ise; yine T,N ve TNM evresinin artması, RAS mutasyonun olması, CEA düzeyinin >5ng/ml olması, albümin≤ 34,2 gr/L olması, , tanı anında nötrofilin≥ 5,98 x 103/mm3 olması, tanı anında LDH ≥216,5 U/L olması ve GRIIm skorunun yüksek (2 ve 3. grupta) olması da tıpkı genel sağkalım gibi hastaliksız sağkalım açısından da kötü risk faktörlerindendi. Bunların dışında BRAF mutasyonun olması ve NLR düzeyi ≥4,15 olması da hastaliksız sağkalım açısından kötü risk faktörlerindendi.

Tüm bunların sonucunda sağkalımı belirleyen faktörlerin incelemesi yapıldığında; Tek değişkenli ve ardın Çok değişkenli analizleri ile kadın olmak (HR:0,53;%95CI: 0,33-0,85; p=0,010) ölüm riskini azaltırken, GRIIm skorunu yüksek olması (HR:1,86;%95CI: 1,06-3,26; p=0,030) ve RAS mutasyonun olması ise (HR:2,01;%95CI: 1,14-3,54; p=0,016) ölüm riskini arttırdığı bulundu. Hastaliksız sağkalım açısından da benzer analiz yapıldığında ise CEA'nın 5 ng/ml ve üstü olması (HR:1,98;%95CI: 1,09-3,60; p=0,025) ve RAS mutasyonun olması (HR:2,41;%95CI: 1,56-3,74; p<0,001) nüks riskini artırdığı bulundu.

Hasta sayısının azlığı çalışmamızın kısıtlılıklarındandı. Ayrıca mutasyon analizlerinin geniş panelde değerlendirilememiş olması ve özellikle mikrosatellit insitabilite açısından değerlendirilmemiş olmasıydı. Hasta sayımız her ne kadar belli bir sınırdan olsa da inflamatuvar ve prognostik laboratuvar parametrelerinden elde edilen sonuçlar ve cut-off değerleri, literatürde belirlenen cut-off değerlerine yakın sonuçlar elde edilmişti. Bu da çalışmadaki hastaların genel popülasyonu yansıması ile çalışmamızın değerini göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda erken evre kolorektal kanserli hastalarda bir inflamatuvar ve beslenme risk puanlama sistemi olan GRIIm-skor'un başta genel sağkalım olmak üzere hastaliksız sağkalımı açısından belirleyici olduğu bulundu. Çok değişkenli analizde hastaliksız sağkalım üzerinde GRIIm-skoru'nun etkisi kaybolurken, sağkalım da ise diğer faktörlerden bağımsız olarak etki ettiği gösterildi. Bu yönüyle GRIIm-skoru opere kolorektal kanserli hastalarda sağkalımı ön görmesi nedeniyle pratikte kullanışlı bir parametre olarak değerlendirilmesi önerilir.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Etik kurul onayı

Çalışma SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (Onay tarihi/no:13.04.2023/5/30) onaylanmıştır ve Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763
2. Tian S, Cao Y, Duan Y, Liu Q, Peng P. Gustave Roussy Immune Score as a Novel Prognostic Scoring System for Colorectal Cancer Patients: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Oncol* 2021; 11:737283. doi: 10.3389/fonc.2021.737283
3. Bai X, Feng L. Correlation Between Prognostic Nutritional Index, Glasgow Prognostic Score, Systemic Inflammatory Response, and TNM Staging in Colorectal Cancer Patients. *Nutr Cancer* 2020; 72(7):1170-7. doi: 10.1080/01635581.2019.1675725
4. Huang Q, Cao Y, Wang S, Zhu R. Creation of a Novel Inflammation-Based Score for Operable Colorectal Cancer Patients. *J Inflammation Res* 2020; 13:659-71. doi: 10.2147/JIR.S271541
5. Bigot F, Castanon E, Baldini C, et al. Prospective Validation of a Prognostic Score for Patients in Immunotherapy Phase I Trials: The Gustave Roussy Immune Score (GRIIm-Score). *Eur J Cancer* 2017; 84:212-8. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.027
6. Minami S, Ihara S, Komuta K. Gustave Roussy Immune Score Is a Prognostic Factor for Chemotherapy-Naive Pulmonary Adenocarcinoma With Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor. *World J Oncol* 2019;10(1):55-61. doi:10.14740/wjon1184
7. Hatanaka T, Naganuma A, Hiraoka A, et al. Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group, and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan). The hepatocellular carcinoma modified Gustave Roussy Immune score (HCC-GRIIm score) as a novel prognostic score for patients treated with atezolizumab and bevacizumab: A multicenter retrospective analysis. *Cancer Med* 2023;12(4):4259-4269. doi: 10.1002/cam4.5294

8. Feng JF, Wang L, Yang X, Chen S. Gustave Roussy Immune Score (GRIIm-Score) is a prognostic marker in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer* 2020;11(6):1334-1340. doi: 10.7150/jca.37898
9. Bigot F, Castanon E, Baldini C, et al. Prospective Validation of a Prognostic Score for Patients in Immunotherapy Phase I Trials: The Gustave Roussy Immune Score (GRIIm-Score). *Eur J Cancer* 2017; 84:212–8. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.027
10. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014;15(11):e493-e503. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3.
11. Ahechu P, Zozaya G, Marti P, et al. NLRP3 Inflammasome: A Possible Link Between Obesity-Associated Low-Grade Chronic Inflammation and Colorectal Cancer Development. *Front Immunol* 2018; 9: 2918. doi: 10.3389/fimmu.2018.02918.
12. Petrelli F, Barni S, Coiu A, et al. The Modified Glasgow Prognostic Score and Survival in Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of the Literature. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(2):135–41. doi: 10.2174/1574887110666150317121413.
13. Lenci E, Cantini L, Pecci F, et al. The Gustave Roussy Immune (GRIIm)-Score Variation Is an Early-on-Treatment Biomarker of Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with First-Line Pembrolizumab. *J Clin Med* 2021;10(5):1005. doi: 10.3390/jcm10051005.
14. Feng W, Wang Y, Zhu X. Baseline Serum Lactate Dehydrogenase Level Predicts Survival Benefit in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Receiving Bevacizumab as First-Line Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of 7 Studies and 1,219 Patients. *Ann Transl Med* 2019; 7(7):133. doi: 10.21037/atm.2019.02.45.
15. Li H, Zhao Y, Zheng F. Prognostic Significance of Elevated Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Patients With Colorectal Cancer Undergoing Curative Surgery: A Meta-Analysis. *Med (Baltimore)* 2019; 98(3):e14126. doi: 10.1097/MD.00000000000014126.
16. Wei Y, Xu H, Dai J, et al.. Prognostic Significance of Serum Lactic Acid, Lactate Dehydrogenase, and Albumin Levels in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *BioMed Res Int* 2018; 2018:1804086. doi: 10.1155/2018/1804086.
17. Formica V, Sera F, Cremolini C, Riondino S, Morelli C, Arkenau HT, Roselli M. KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2022; 114(4): 517-527. doi: 10.1093/jnci/djab190.