

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSERLERDE APOC1 EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK PARAMETRELER VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra ÇEÇEN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Muhammet ÇALIK**

**ELAZIĞ
2025**

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Muhammet ÇALIK _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN

Prof. Dr. Muhammet ÇALIK

Prof. Dr. Gökhan ARTAŞ



İnci Erva'm ve Hamza Efe'me,

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN hocam olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Gökhan ARTAŞ, Doç. Dr. İlknur ÇALIK, Doç. Dr. Özlem ÜÇER, Doç. Dr. Hilal BALTA ve Dr. Öğr. Üyesi Gülistan TÜRKEN'e,

Eğitimim boyunca ve tez sürecimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, kendisini akademik olarak örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak akademik gelişimime katkı sağlayan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Muhammet ÇALIK'a,

Asistanlığımın her aşamasında iyi ve kötü günlerimi paylaştığım ve birlikte çok şey öğrendiğim bölümümüzden mezun olmuş ve halen çalışmakta olan değerli hekim arkadaşlarıma,

Asistanlık ve tez sürecim boyunca yardım ve dostluklarıyla destek olan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Bölümü değerli çalışanlarına,

Tez sürecimde desteğini esirgemeyen, kapısını her çaldığımda beni sabır ve güleryüzle karşılayan dostum Dr. Sena ÖZCAN YILDIRIM'a,

Hayatıma girdiği ilk günden beri hep yanımda varlığını hissettiğim eşim Dr. Erkan ÇEÇEN'e, her daim desteklerini hissettiğim ve onların destekleri olmadan başaramayacağım başta annem Refika İNCİ olmak üzere tüm aileme, varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren kızım İnci Erva ÇEÇEN ve oğlum Hamza Efe ÇEÇEN'e,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra ÇEÇEN

ÖZET

Kolorektal kanserler, en sık görülen üçüncü kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde ise 2. sırada yer almaktadırlar. Kolorektal kanser görülme sıklığı ve mortalite oranı dünya genelinde artmaktadır. Prognostik önemi olan birçok faktör tanımlanmıştır. Tümörün histolojik derecesi ve evresi, lenf düğümü metastazı, makroskopik tümör çapı prognostik faktörler arasında sayılabilir. Çalışmamızda kolorektal kanserlerde APOC1 ekspresyonunun prognostik faktörler ve sağkalım ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya, hastanemiz arşivinden seçilen 90 kolon adenokarsinomu (19 iyi diferansiye, 55 orta derecede diferansiye, 16 az diferansiye) vakası dahil edildi. Hastalara ait cinsiyet, yaş, histolojik grade, makroskopik tümör çapı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, TNM evresi gibi klinikopatolojik parametreler ve sağ kalım durumlarına dijital arşivleme sisteminden ulaşıldı. Seçilen olgulara ait parafin bloklardan yapılan kesitlere immünohistokimyasal olarak APOC1 boyası uygulandı. APOC1 boyanma indeksi ile prognostik değerler ve sağkalım istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

APOC1 boyanma indeksi ile olguların cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, histolojik grade, tümörü infiltre eden lenfositler, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, N evresi, tanı anında uzak metastaz ve TNM evresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). APOC1 boyanma indeksi ile makroskopik tümör çapı ve T evresi arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Sağkalım analizlerinde, yüksek APOC1 ekspresyonu gösteren hastaların sağkalım süresi, düşük ekspresyon gösteren hastalara göre daha kısa bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Cox regresyon analizi de yüksek APOC1 ekspresyonunun kötüleşen genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (<0.05).

Sonuç olarak, yüksek APOC1 ekspresyonunun daha kötü prognoz ile ilişkilendirilebileceği saptanmıştır. APOC1'in kolorektal kanserlerde bağımsız bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir. APOC1, uygun hedefe yönelik tedavilerin planlanması ve yürütülmesi, ayrıca kolorektal kanserde sağkalım tahminlerinin iyileştirilmesi için umut verici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, APOC1 ekspresyonu, Prognostik parametreler, Sağkalım, İmmünohistokimya,



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN APOC1 EXPRESSION AND PROGNOSTIC PARAMETERS AND SURVIVAL IN COLORECTAL CANCER

Colorectal cancers are the third most common type of cancer and the second most common cause of cancer-related deaths. Colorectal cancer incidence and mortality rates are increasing worldwide. Many factors with prognostic significance have been identified. Histological grade and stage of the tumor, lymph node metastasis, macroscopic tumor diameter are among the prognostic factors. In our study, we aimed to determine the relationship between APOC1 expression and prognostic factors and survival in colorectal cancers.

The study included 90 cases of colon adenocarcinoma (19 well differentiated, 55 moderately differentiated, 16 poorly differentiated) selected from the archive of our hospital. Clinicopathological parameters such as gender, age, histological grade, macroscopic tumour diameter, lymphovascular invasion, perineural invasion, TNM stage and survival status were obtained from the digital archiving system. APOC1 staining was performed immunohistochemically on the sections of paraffin blocks of the selected cases. Prognostic values and survival were statistically compared with APOC1 staining index.

No significant correlation was found between APOC1 staining index and gender, age, tumour localisation, histological grade, tumour infiltrating lymphocytes, lymphovascular invasion, perineural invasion, N stage, metastasis and TNM stage ($p>0.05$). APOC1 staining index was significantly correlated with macroscopic tumour diameter and T stage ($p<0.05$). In survival analyses, the survival time of patients with high APOC1 expression was found to be shorter than that of patients with low expression and this difference was statistically significant ($p<0.05$). Cox regression analysis also showed that high APOC1 expression was associated with worsened overall survival (<0.05).

In conclusion, high APOC1 expression may be associated with a worse prognosis. It has been determined that APOC1 can be used as an independent prognostic marker in colorectal cancers. APOC1 may be promising for the planning and execution of appropriate targeted therapies, as well as for improving survival predictions in colorectal cancer.

Key Words: Colorectal cancer, APOC1 expression, Prognostic parameters, Survival, Immunohistochemistry,



İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	9
TABLO LİSTESİ	11
ŞEKİL LİSTESİ	12
KISALTMALAR LİSTESİ	13
1. GİRİŞ	1
1.1 Kolonun Normal Yapısı ve Gelişimi	2
1.1.1. Embriyoloji	2
1.1.2. Histoloji	3
1.1.3. Anatomi	5
1.1.4. Fizyoloji	8
1.2 Kolorektal Karsinomlar	9
1.2.1. Epidemiyoloji	9
1.2.2 Etiyoloji	9
1.2.3. Patogenez	11
1.2.4. Klinik	13
1.2.5. Lokalizasyon ve Makroskopi	14
1.2.6. Histopatoloji	14
1.2.7. Adenokarsinom	16
1.2.7.1. Serrated adenokarsinom	16
1.2.7.2. Adenom benzeri adenokarsinom	17
1.2.7.3. Mikropapiller adenokarsinom	17
1.2.7.4. Müsinöz Adenokarsinom	18
1.2.7.5. Taşlı yüzük hücreli karsinom	18
1.2.7.6. Medüller adenokarsinom	19
1.2.7.7. Adenoskuamöz karsinom	19
1.2.7.8. İndiferansiye Karsinom	19
1.2.7.9. Sarkomatoid Komponent İçeren Karsinom	19

1.2.8. Nöroendokrin Neoplazm	20
1.2.8.1. Nörendokrin Tümörler (NET)	20
1.2.8.2. Nörendokrin Karsinom (NEK)	20
1.2.8.3. Mikst Nöroendokrin Non-nöroendokrin Neoplazm (MiNEN)	21
1.2.9. Histolojik Grade (Derece)	21
1.2.10. Evreleme	21
1.2.11. Tümör Yayılımı ve Metastazlar	25
1.2.12. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler	25
1.2.13. Tedavi	26
1.2.14. Prognostik ve Prediktif Faktörler	27
1.3. Apolipoprotein C1 (APOC1)	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
2.1 Çalışmanın Amacı	32
2.2 Çalışmanın Tasarımı ve Ölçümler	32
2.3 İstatistiksel Analiz	34
3.BULGULAR	35
4.TARTIŞMA	44
5. KAYNAKLAR	54
6. ÖZGEÇMİŞ	74

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Kolorektal malign epitelyal tümörler DSÖ Sindirim Sistemi Tümörleri Sınıflandırması	15
Tablo 2.	Kolorektal adenokarsinomların TNM sınıflaması	24
Tablo 3.	Kolorektal adenokarsinomların evrelemesi	24
Tablo 4.	Boyanma indeksi ve klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki	36
Tablo 5.	Boyanma indeksi ve cinsiyet ilişkisi	37
Tablo 6.	Boyanma indeksi ve yaş ilişkisi	37
Tablo 7.	Boyanma indeksi ve makroskopik tümör çapı arasındaki ilişki	38
Tablo 8.	Boyanma indeksi ve tümör lokalizasyonu ilişkisi	38
Tablo 9.	Boyanma indeksi ve histolojik grade ilişkisi	39
Tablo 10.	Boyanma indeksi ile tümörü infiltrate eden lenfositler arasındaki ilişki	40
Tablo 11.	Boyanma indeksi ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki	40
Tablo 12.	Boyanma indeksi ve perinöral invazyon arasındaki ilişki	40
Tablo 13.	Boyanma indeksi ve T evresi arasındaki ilişki	41
Tablo 14.	Boyanma indeksi ve N evresi arasındaki ilişki	41
Tablo 15.	Boyanma indeksi ve tanı anında uzak metastaz arasındaki ilişki	41
Tablo 16.	Boyanma indeksi ve TNM evresi arasındaki ilişki	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Gastrointestinal sistem organlarının tabakaları	3
Şekil 2.	Kolonun tabakaları	4
Şekil 3.	Normal kolonik mukoza	5
Şekil 4.	Kalın bağırsak gross anatomisi	5
Şekil 5.	Rektum ve anüsün ön- arka (sol) ve yan (sağ) görünümü	8
Şekil 6.	Adenom-karsinom sekansında moleküler değişiklikler	11
Şekil 7.	Kolorektal karsinogenezisin çok aşamalı genetik modeli	12
Şekil 8.	Kolon karsinogenezinin mismatch tamir yolağındaki morfolojik ve moleküler değişiklikler (LOH: Heterozigosite kaybı)	13
Şekil 9.	Serrated Adenokarsinom (A) Eozinofilik, belirgin serrasyonlar içeren serrated adenokarsinom. (B) Yüksek dereceli serrated adenokarsinom ve mukus	16
Şekil 10.	Mikropapiller adenokarsinom (A) Mikropapiller adenokarsinom, yarıklı çok sayıda hücre yuvası. (B) Mikropapiller adenokarsinom, ters polariteli veziküler çekirdekler	17
Şekil 11.	Müsin gölcükleri içeren müsinöz adenokarsinom	18
Şekil 12.	APOC1 boyanma şiddetleri A) Sağ (Siyah ok) kolorektal adenokarsinomda zayıf (1) APOC1 immünreaktivitesi sol (beyaz ok) normal kolon dokusunda APOC1 negatifliği (APOC1 boyası x40) B) Kolorektal adenokarsinomda orta (2) APOC1 immünreaktivitesi (APOC1 boyası x100) C) Kolorektal adenokarsinomda güçlü APOC1 immünreaktivitesi (APOC1 boyası x40)	35
Şekil 13.	Çalışma gruplarının histopatolojik görünümleri: A) İyi derece diferansiye adenokarsinom (H&E X40) B) Orta derece diferansiye adenokarsinom (H&E X40) C) Az derece diferansiye adenokarsinom (H&E X100)	39
Şekil 14.	APOC1 ekspresyonuna göre sağ kalımın Kaplan-Meier eğrileri	43
Şekil 15.	APOC1 ekspresyonuna göre sağ kalımın Cox-regresyon eğrileri	43

KISALTMALAR LİSTESİ

APC	: Adenomatöz polipozis koli
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
APOC1	: Apolipoprotein C1
Anti-APOC1	: Apolipoprotein C1 primer antikor
CEA	: Karsinoembriyogenik antijen
CDX2	: Kaudal tip homeobox transkripsiyon faktörü 2
CIN	: Kromozomal instabilite
CIMP	: CpG ada metilasyon fenotipi
CK	: Sitokeratin
cTNM	: Klinik sınıflandırma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMT	: Epitel-mezenkimal geçiş
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
FÜBAP	: Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
GA	: Güven aralığı
H&E	: Hematoksilen-Eozin
HNPCC	: Herediter Non-polipozis Kolon Kanseri
HR	: Tehlike oranı
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
KRK	: Kolorektal Kanser
LDL-R	: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
LRP	: LDL reseptör ilişkili protein
LOH	: Heterozigosite kaybı
M	: Metastaz
MAPK	: Mitogenle aktive olan protein kinaz
MİNEN	: Mikst Nöroendokrin Non-nöroendokrin Neoplazmlar
MSI	: Mikrosatellit instabilitesi

N	: Lenf Düğümü
NET	: Nöroendokrin tümör
NEK	: Nöroendokrin karsinom
PAS	: Periyodik asit-schiff
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PIK3CA	: PI3 kinaz katalitik alt birim alfa
pTis	: İn situ karsinom
pTNM	: Patolojik sınıflandırma
SATB2	: Spesifik AT-zengin dizi bağlayıcı protein
T	: Tümör
TNM	: Tümör-Lenf düğümü-Metastaz
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VLDL-R	: VLDL reseptörüne
ypTNM	: kemoteradyoterapi sonrası sınıflandırma
NK	: Doğal öldürücü

1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK), tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. 1998’lerde 50 yaşından küçük genç yetişkinlerde kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almasına rağmen günümüzde erkeklerde birinci kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıraya yerleşmiştir (1). KRK görülme sıklığı ve mortalite oranı dünya genelinde artmaktadır (2). Bu artışın nedeninin yaşam tarzı ve beslenme değişiklikleri olduğu düşünülmektedir. Özellikle yağdan ve karbonhidrattan zengin, sebze ve lifli gıdalardan fakir diyetle beslenmek KRK gelişimi ile yakın ilişkilidir. Bunların yanı sıra KRK etyolojisinde yaş, cinsiyet, diyabet, genetik, sigara, alkol, obezite, sedanter yaşam, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gibi birçok faktör yer almaktadır. Ayrıca Lynch Sendromu, Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) gibi genetik sendromların da KRK gelişiminde artışa neden oldukları bildirilmiştir (3–7).

KRK’lerin çoğu karsinomlardır ve kolorektal karsinomların da %90’ından fazlasını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Adenokarsinomların histolojik derecelendirilmesi gland oluşum yüzdesine göre yapılır. Adenokarsinomlar buna göre iyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflandırılırlar. İyi diferansiye adenokarsinomlarda %95’ten fazla gland yapısı, orta derece diferansiye adenokarsinomlarda %50-95 arası gland yapısı az derece diferansiye adenokarsinomlarda %49’dan az gland yapısı izlenmektedir (8, 9).

KRK evrelemesinde tüm dünyada ortak dil olarak kullanılan en sık sistem Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tümör-lenf düğümü-metastaz (TNM) sistemidir. Bu sistemde evreler, primer tümörün (T) özelliklerine ve bölgesel lenf nodu tutulumunun (N) ve uzak metastazın (M) derecesine göre belirlenir (10,11). Bu evreleme sistemi multidisipliner bir tasarımdır. Ancak hem morfolojik hem de moleküler olmak üzere anatomik olmayan faktörler göz ardı edilmektedir (12).

KRK, tümör baskılayıcı genleri, onkogenleri ve DNA tamir mekanizmalarıyla ilgili genleri hedef alan mutasyonların olduğu genetik değişikliklerle oluşur. Mutasyonun kökenine bağlı olarak, kolorektal karsinomlar sporadik (%70), kalıtsal (%5) ve ailesel (%25) olarak sınıflandırılabilir (5).

Kolorektal karsinomların büyük oranını nokta mutasyonları ile oluşan sporadik kanserler oluşturur. Bu duruma yol açan patojenik mekanizmalar kromozomal instabilite (CIN), mikrosatelit instabilitesi (MSI) ve CpG ada metilasyon fenotipi (CIMP) olmak üzere üçe ayrılır (12). Tüm KRK lerin %80-85 ine neden olduğu için CIN yolu klasik yol olarak adlandırılır. CIN'in altında yatan mekanizmalar, APC, KRAS, MAPK/PI3K ve TP53 gibi kritik genleri etkileyen kromozom segregasyonu, telomer disfonksiyonu ve DNA hasarı değişikliklerini içerir. Bu yollardan mitogenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolu hücre çoğalmasıyla ilişkilidir (5). MAPK sinyal yolu hücre invazyonu, hücre göçü, hücre çoğalması, hücre ölümü gibi birçok kompleks durum ile ilişkilendirilmiştir (13).

Apolipoprotein C1 (APOC1), genellikle çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile ilişkili bir salgı proteini türüdür. Apoc1 LDL metabolizmasında önemli bir rol oynayan enzimlerin aktivitesini düzenlemektedir. LDL MAPK sinyal yolu aracılığıyla inflamasyonu başlatabilir ayrıca hücre çoğalmasını, göçünü ve apoptozu düzenlediğine dair çalışmalar bulunmaktadır. APOC1'in MAPK sinyal yolunu kullanarak tümör ilerlemesini ve metastazı desteklediği bildirilmiştir. Ren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APOC1'in özellikle MAPK sinyal yolunu kullanarak KRK gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (14,15).

Tüm bu bilgiler ışığında, iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye adenokarsinomlarda Apolipoprotein C1 (ApoC1) ekspresyon farklılıklarının saptanması ve bu farklılıkların prognostik faktörler ve sağkalım ile olan ilişkilerinin araştırılması önemli bir konu olarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla, bu tez çalışmasında ApoC1'in kolorektal karsinomlardaki prognostik parametreler ve sağkalım süresi ile olan ilişkisi incelenecektir.

1.1 Kolonun Normal Yapısı ve Gelişimi

1.1.1. Embriyoloji

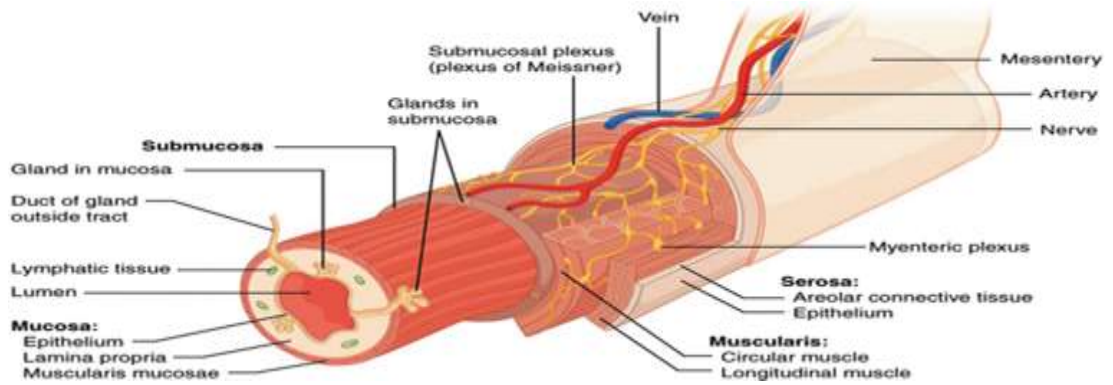
Gastrointestinal sistem, endoderm, mezoderm ve ektoderm olmak üzere üç germ tabakasından oluşur ve her biri farklı işlevlere sahiptir. Endoderm, bağırsak mukozasının epitel tabakasını oluşturarak sindirim kanalının en iç tabakasını

meydana getirir. Mezoderm, düz kaslar, bağ dokusu ve lamina propriayı oluştururken, ektoderm ise nöral krest hücrelerinden türeyerek enterik sinir sisteminin gelişiminde rol oynar. Ayrıca, endoderm sindirim sistemi, karaciğer, safra kesesi ve pankreasın epitel örtüsünün oluşumunda da görev alır (16,17).

Gelişimin dördüncü haftasında gastrointestinal sistem, ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve arka bağırsak (hindgut) olmak üzere üç bölüme ayrılır. Bu bölümler, ağızdan anüse kadar uzanan gastrointestinal sistemin temelini oluşturur. Ön bağırsaktan, ağızdan başlayarak ampulla Vateri'ye kadar uzanan duodenum gelişirken; orta bağırsak, distal duodenumdan başlayarak çekum ve transvers kolonun proksimal iki üçlük kısmına kadar olan bölgeyi oluşturur. Arka bağırsak ise transvers kolonun distal kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın proksimal bölümünü meydana getirmektedir (16).

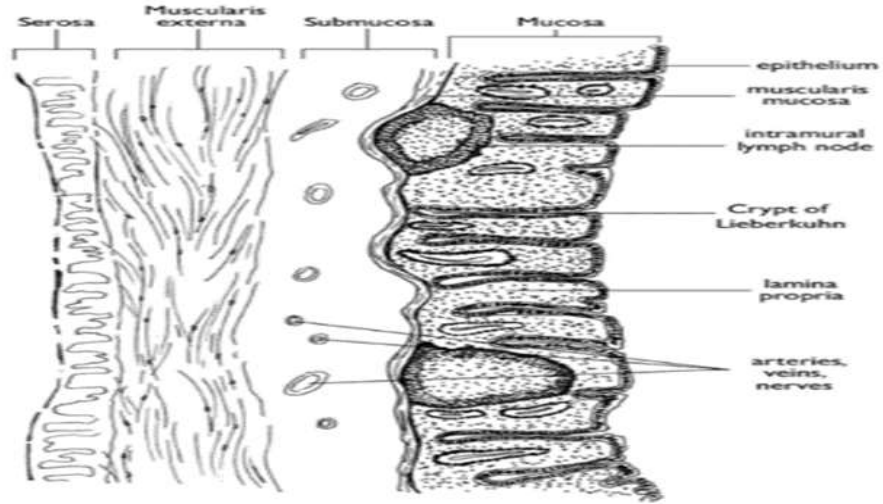
1.1.2. Histoloji

Gastrointestinal sistemin tamamı benzer temel yapısal özelliklere sahiptir. Merkezi bir lümen ile çevrili olup, bu lümen dört ana tabakadan oluşan bir duvar ile çevrilidir. İçten dışa doğru sıralandığında bu tabakalar; mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olarak adlandırılır (Şekil 1) (18).



Şekil 1. Gastrointestinal sistem organlarının tabakaları (19).

Kolon (kalın bağırsak), gastrointestinal sistemin diğer organları gibi histolojik olarak dört ana tabakadan oluşur. Bu tabakalar, içten dışa doğru sırasıyla mukoza, submukoza, muskularis propria (muskularis eksterna) ve seroza şeklindedir. Rektum bölgesinde ise seroza yerine perimüsküler doku bulunur (Şekil 2) (18,20).



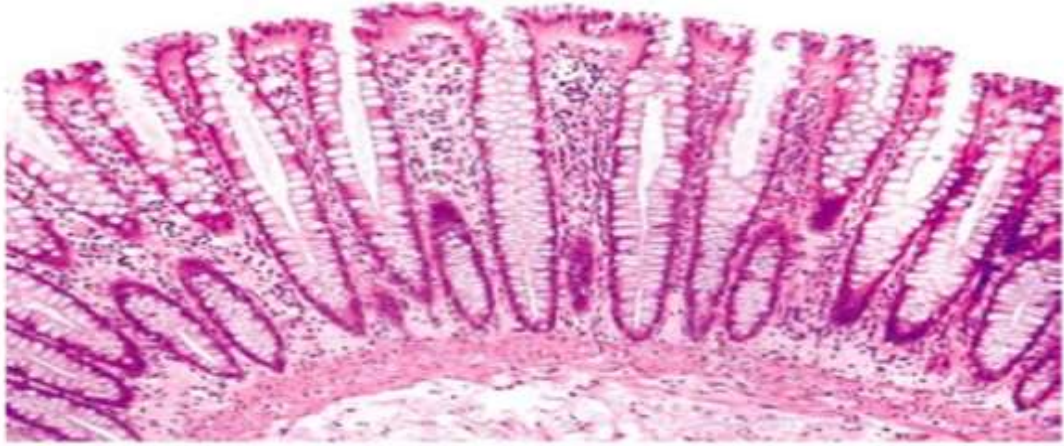
Şekil 2. Kolonun tabakaları (21).

Kalın bağırsak mukozası, bağırsakların metabolik ve immünolojik olarak en aktif bölgesidir. Mukoza; epitel örtüsü, muskularis mukoza ve lamina propriadan oluşur. Epitel, polarize ve tek sıralı kolumnar-kübik absorptif hücrelerden meydana gelir. Proksimalden distale doğru arttıkça, müsin üreten goblet hücrelerinin sayısı da artar. Kolon epiteli düz bir yapıya sahip olup, kript adı verilen ince ve uzun tübüler glandlar içerir. Lamina propria, gevşek bağ dokusu yapısında olup inflamatuvar ve mezenkimal hücreler barındırır ve lenfoid agregatlar içerir. Muskularis mukoza ise lamina propria ile submukoza arasında yer alan ince bir düz kas tabakasıdır (20).

Submukoza tabakası, bağ doku hücreleri, kan damarları ve sinir pleksusu (Meissner pleksusu) içerir. Muskularis propria, içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşan düz kas liflerinden meydana gelir. Bu iki kas tabakası arasında Auerbach pleksusu adı verilen sinir ağı bulunmaktadır.

Seroza tabakası, gevşek bağ dokusundan oluşan ve tek katlı yassı epitel (mezotel) ile döşeli bir tabakadır. Viseral periton olarak da adlandırılan seroza, transvers kolon ve sigmoid kolonu tamamen sarar (18,20).

Kalın bağırsak mukozası, rektum hariç düz bir yapıdadır ve katlantı göstermez. Ayrıca, ince bağırsaktan farklı olarak kalın bağırsakta villus yapısı bulunmamaktadır (Şekil 3) (18).

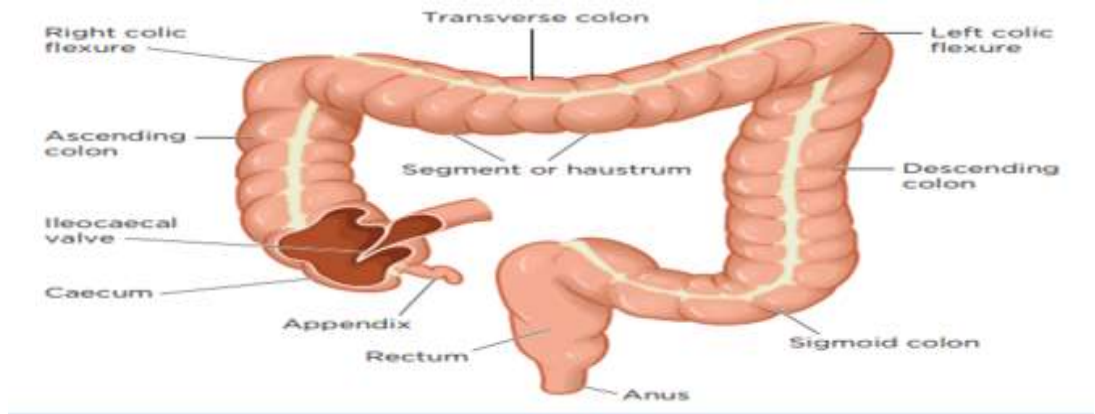


Şekil 3. Normal kolonik mukoza (20).

1.1.3. Anatomi

Kolon (kalın bağırsak), gastrointestinal sistemin son kısmı olup yaklaşık 1-1,5 metre uzunluğundadır. İleoçekal valv ile anüsün dentat çizgisi arasında yer alır. Anatomik olarak çekum, kolon (çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon), rektum, anal kanal ve anüs olmak üzere çeşitli bölümlere ayrılır (22).

Kalın bağırsak, ince bağırsaktan daha geniş bir lümene sahiptir ve ince bağırsaktan farklı olarak *epiploik appendiks* adı verilen omental uzantılara sahiptir. Ayrıca, kalın bağırsakta muskularis eksterna tabakasının longitudinal katmanı kesintisiz bir yapı göstermez. Bu katman, *tenia coli* olarak adlandırılan düz kas bantları ile sirküler kas liflerinin oluşturduğu fonksiyonel ceplenmeler olan haustraları içermektedir (Şekil 4) (23).



Şekil 4. Kalın bağırsak gross anatomisi (24).

Transvers kolon ve sigmoid kolonun büyük kısmı tamamen peritonla çevrili olup, bu nedenle intraperitonealdır. Kolonun diğer bölümleri ise kısmen peritonla sarılıdır. Rektumun ise sadece 1/3 distal kısmı tamamen retroperitonealdır (25).

Çekum, kolonun en proksimal kısmı olup yaklaşık 6 cm uzunluğundadır. İleumun sonlandığı yerden başlar ve ileum ile ileoçekal valv sayesinde ayrılır. İleoçekal valv, çekumun içeriğinin ileuma geri akmasını engeller ve aynı zamanda ileumun içeriğinin çekuma çok hızlı geçmesini de önler. Çekum, kalın bağırsağın en geniş ve en ince duvarlı kısmıdır. Bu özellik, perforasyonların sıklıkla burada görülmesine neden olmaktadır (26). Çekumun dış yüzeyinin %90'dan fazlası peritonla kaplı olmasına rağmen, mezosu bulunmaz. Çekum, superior mezenterik arterin dalı olan ileokolik arter tarafından beslenir. Venöz dolaşım, arterleri takip eder ve süperior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme dökülür. Lenfatik dolaşım ise önce ileokolik lenf düğümüne, ardından süperior mezenterik lenf düğümüne açılır. Sinirsel uyarım, superior mezenterik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik (nervus vagus) dallarıyla sağlanır (27).

Çıkan kolon, kalın bağırsağın çekum ile sağ kolik (hepatik) fleksür arasında yer alan bölümüdür ve yaklaşık 12-20 cm uzunluğundadır. Çıkan kolon, arka yüzeyi dışında peritonla kaplıdır. Safra kesesinin lateralinde ve karaciğerin alt kısmında öne ve sola doğru bükülerek sağ kolik (hepatik) fleksürü oluşturmaktadır (26). Çıkan kolon ve sağ kolik fleksür, superior mezenterik arterin ileokolik arter dalı ile beslenir. Venöz dolaşım, arterleri takip eder ve süperior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme dökülür. Lenfatik drenaj, kolika dekstra lenfatik düğümü aracılığıyla süperior mezenterik lenf düğümüne gerçekleşir. Bu bölgeler, üst mezenterik pleksustan parasempatik, sempatik ve duyuşal sinir uyarımı almaktadır (28).

Transvers kolon, kalın bağırsağın üçüncü ve en uzun bölümüdür, yaklaşık 45-50 cm uzunluğundadır. Sağ kolik (hepatik) fleksür ile sol kolik (splenik) fleksür arasında yer alır ve kolonun en hareketli kısmıdır. Tamamı peritonla çevrili olup intraperitonealdır. Karın arka duvarına transvers mezokolon adı verilen mezenterle tutunur. Sol kolik fleksür, inen kolona doğru keskin bir dönüş yaparak dalağa ve diyaframa frenikolik bağ aracılığıyla yapışabilmektedir (28).

Transvers kolonun sağ ucu, superior mezenterik arterin dalı olan arteria kolika dekstran ile beslenirken, sol ucu inferior mezenterik arterin dalı olan arteria

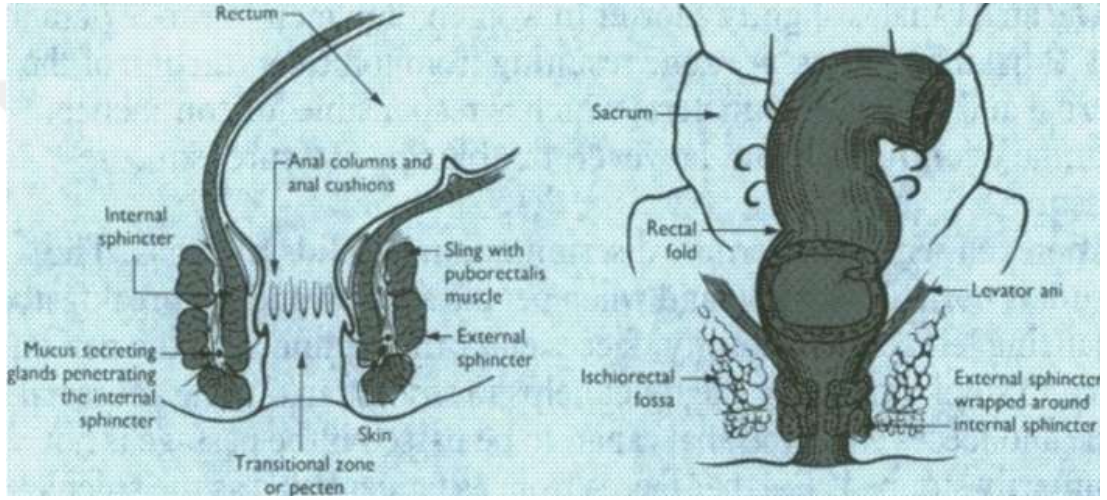
kolika sinistran tarafından beslenir. Venöz dolaşım, arterlere paralel şekilde ilerler; splenik fleksüre kadar olan bölümü süperior mezenterik ven ile, daha distal kısmı ise inferior mezenterik ven aracılığıyla portal vene dökülür. Lenfatik drenaj, kolonun proksimal üçte ikisinde süperior mezenterik lenf düğümüne, distal üçte birinde ise inferior mezenterik lenf düğümüne yönelir. Transvers kolonun proksimal kısmı, üst mezenterik pleksustan parasempatik, sempatik ve duyusal sinir uyarımı alırken, distal kısmı inferior mezenterik pleksustan bu sinirsel innervasyonu almaktadır (29).

İnen kolon, splenik fleksürden başlayarak transvers kolondan ayrılır ve ortalama 25-30 cm uzunluğundadır. Retroperitoneal bir yapıya sahiptir. İnen kolonun beslenmesi, inferior mezenterik arterin dalları olan sol kolik ve sigmoid arterler aracılığıyla gerçekleşir. Venöz dolaşım, arterleri takip eder ve inferior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme dökülür. Lenfatik drenaj ise inferior mezenterik lenf düğümüne yönelir. İnen kolonun inferior mezenterik pleksustan parasempatik, sempatik ve duyusal sinir uyarımı alabilmektedir (26, 28, 29).

Sigmoid kolon, inen kolondan iliak krest seviyesinde ayrılır ve iliak krest seviyesinden başlayarak 3. sakral vertebra seviyesinde sonlanır. Bu segment, S harfi şeklinde bir kıvrım gösterir ve ortalama 35-40 cm uzunluğundadır. Tamamen peritonla kaplıdır ve mezokolon tarafından karın arka duvarına bağlanır. Distale doğru tenialar incelmeye başlar ve rektumda tamamen kaybolur. Sigmoid kolonun sonu ve rektumun başlangıcı, rektosigmoid bileşke olarak adlandırılır. Anatomik olarak, bu bölge, teniaların tek bir tenia haline geldiği, haustra ve mezokolonun ortadan kalktığı alan olarak tanımlanır (30). Sigmoid kolonun beslenmesi, inferior mezenterik arterin dallarıyla sağlanır. Venöz drenaj, arteriyel dolaşımı takip ederek sonuçta portal vene dökülür. Lenfatik drenaj ise inferior mezenterik lenf düğümüne yönelir. Sigmoid kolon, inferior mezenterik pleksustan parasempatik, sempatik ve duyusal sinir uyarımı alır (29).

Rektum, kalın bağırsağın son bölümüdür ve 3. sakral vertebra seviyesinde başlayıp os koksiksin 3-4 cm aşağısında sonlanır. Erkeklerde mesane, kadınlarda ise uterus ve vajina arkasında yer alır. Rektumun ön kısmında, erkeklerde excavatio rektovezikalis, kadınlarda ise excavatio rektouterina (Douglas çıkmazı) bulunur. Retroperitoneal konumda bulunan rektumun önünde, erkekte mesaneye, kadında vajinaya uzanan Denonvilier fasyası yer alır (31). Rektumda, diğer kolon

bölümlerinden farklı olarak, tenia, epiploik apendiks, haustra veya mezenter bulunmaz (29). Rektumun distal üçte biri, peritonla kaplı olmayıp tamamen retroperitonealdir. Rektumun beslenmesi, süperior ve inferior mezenterik arterlerden çıkan dallarla sağlanır. Venöz dolaşımı, arterleri takip eder ve superior mezenterik ven ile inferior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme dökülür. Lenfatik akış, inferior mezenterik lenf düğümüne yönelir. Proksimal üçte ikilik kısmının lenfatik drenajı, inferior mezenterik ve paraaortik lenf düğümlerine, distal üçte biri ise iliak düğümlerine yönelir. Rektum, inferior mezenterik pleksustan parasempatik, sempatik ve duyuşal sinir innervasyonu alır (Şekil 5) (25).



Şekil 5. Rektum ve anüsün ön- arka (sol) ve yan (sağ) görünümü (22),

1.1.4. Fizyoloji

Kolon, sindirim sisteminin önemli bir parçasıdır ve üç ana işlevi vardır: su ve elektrolitlerin emilimi, vitaminlerin üretimi ve emilimi, ayrıca dışkının oluşturulup rektuma itilerek atılmak üzere hazırlanması. Bunun yanı sıra, kolon immün sistemde de önemli bir rol oynar ve vücudun en büyük immün organı olarak işlev görür (20).

Kolonda iki ana hareket türü bulunur: haustral ve kitlesel hareketler. Haustral kasılmalar, her yarım saatte bir gerçekleşir ve kolon içeriğinin karışmasını, sıvı ve elektrolit emilimini sağlar, böylece mukoza ile temas kurulur. Kitlesel hareketler ise kolon içeriğini rektuma taşır. Bu hareketlerle rektuma gelen feçes, rektumda gerilmeye yol açar (31). Bu gerilme, rektumun iç anal sfinkter düz kasında refleks bir gevşemeye neden olur. Dış anal sfinkter ise iskelet kasındaki bilinçli gevşeme ile dışkılama sürecini başlatır. Kolon hareketleri dış etkenlerden etkilenir; örneğin, yağlı

beslenme ve uyanıklık gibi faktörler kolon hareketliliğini artırabilir. Kolonun bir diğer önemli görevi su ve elektrolitlerin emilimidir. Kolona her gün gelen 1.5 litre sıvının büyük bir kısmı emilir, yalnızca 100 ml'den az bir kısmı dışkı ile atılır. Su emiliminin yanı sıra, sodyum ve klor da emilirken, potasyum ve bikarbonat salgılanır. Salgılanan bikarbonat, feçesin alkali hale gelmesini sağlar (31, 32).

1.2 Kolorektal Karsinomlar

1.2.1. Epidemiyoloji

KRK, dünya genelinde en sık görülen üçüncü kanser türüdür (33). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayımlanan GLOBOCAN 2022 verilerine göre, kolorektal kanser, tüm kanserlere bağlı ölümlerin %9.3'ünü oluşturmakta olup, akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (34). Kolorektal kanserin görülme sıklığı ve ölüm oranı dünya genelinde farklılık göstermektedir. Avustralya/Yeni Zelanda ve Avrupa ülkelerinde bu oran en yüksek iken, Afrika ve Güney Asya'da ise en düşüktür (35).

Türkiye'de 2018 verilerine göre, kolorektal kanserlerin erkeklerde görülme sıklığı yüz binde 24.8, kadınlarda ise yüz binde 14.7 olarak kaydedilmiştir. Kolorektal kanser, Türkiye'de erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden, kadınlarda ise meme ve tiroid kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. 2018 yılında yaklaşık 18.750 yeni kolorektal kanser vakası tespit edilmiştir ve bu vakaların %90'ından fazlasını adenokarsinomlar oluşturmaktadır (36).

Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı, yaşla birlikte artış göstermektedir. Vakaların %90'ından fazlası, tanı anında 50 yaşın üzerindedir ve ortalama görülme yaşı 64'tür. 40'lı yaşlardaki genç hastalar genellikle daha agresif seyirli ve ileri evrede hastalıkla başvururken, yaşlı hastalar daha erken evre hastalıkla başvurmaktadır (37).

1.2.2 Etiyoloji

Kolorektal kanserlerin etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Birçok faktör suçlanmaktadır. Yaş, ırk, cinsiyet ve genetik gibi değiştirilemeyen risk faktörleri ve çevresel, yaşam tarzı, diyet gibi değiştirilebilir risk faktörleri ile ilişkilidir (37, 38).

Yaş; Kolorektal kanserin gelişimi için en önemli risk faktörü yaş olup, hastaların %90'ı tanı anında 50 yaşın üzerindedir. 65 ile 85 yaş arasındaki bireylerde KRK gelişme olasılığı, 50 yaş altındaki bireylere göre 6 kat daha fazladır (5, 37).

İrk ve Cinsiyet; Kolorektal kanser erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Erkeklerdeki mortalite oranı ise kadınlara göre %25 daha fazladır. Ayrıca, KRK'nin görülme sıklığı ırklar arasında farklılıklar göstermektedir. Amerika'da Askenazi Yahudileri ve Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık görülmektedir (39).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları; İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), kolorektal kanserin gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Ülseratif kolitli bireylerde KRK gelişme riski %3,7, Crohn hastalığı olanlarda ise %2,5 oranında artmaktadır (5).

Diyet ve Yaşam Tarzı; Yaşam tarzı, özellikle beslenme alışkanlıkları ve hareketsizlik, KRK için risk faktörleridir. Kötü beslenme alışkanlıkları, KRK riskini %70 oranında artırabilir. İşlenmiş et, şekerli içecekler, aşırı alkol tüketimi ve sigara içmenin KRK sıklığını artırdığı gözlemlenmiştir (40).

Genetik; Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmı sporadik olarak gelişir. Yaklaşık %25'i aileseldir (41). Kolorektal kanserin %5'ini oluşturan kalıtsal kanser sendromları, polipozis ve non-polipozis sendromları olarak iki ana gruba ayrılır (42, 43).

Polipozis Koli (Ailesel Adenomatöz Polipozis - FAP): Otozomal dominant geçişli ve APC genindeki mutasyonlar nedeniyle gelişen bir hastalıktır. Klasik FAP tanısı için kişide en az 100 polip bulunmalıdır. Tedavi edilmezse, FAP'lı bireylerde 30 yaşın altında %100 KRK gelişir. Tüm KRK vakalarının %1'inden daha azını oluşturur (44).

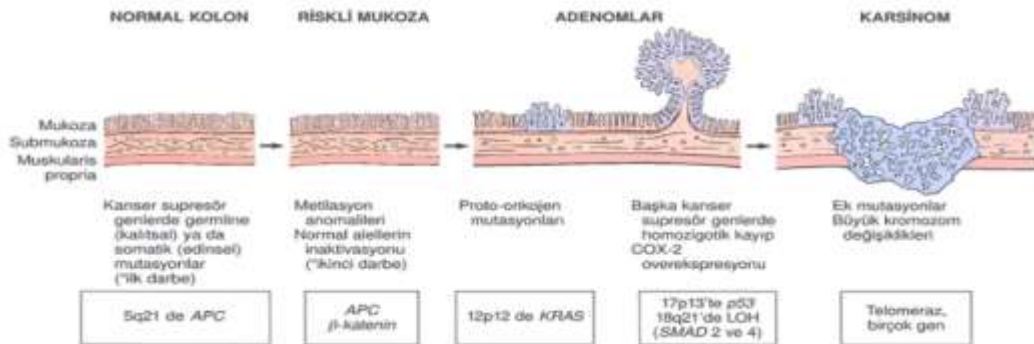
Hereditör Non-polipozis Kolon Kanseri (HNPCC) Sendromu (Lynch Sendromu): Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır ve MSH2 ile MSH1 genlerindeki DNA tamir defektleri ile karakterizedir. Kolorektal kanserin %3-5'ini oluşturur. KRK'nin yanı sıra endometrium, mide, over, üreter, ince bağırsak, hepatobiliyer kanal ve deri gibi birçok organda malignite riskinde artış görülür. Bu sendromda kanser genellikle sağ kolonda lokalizedir ve hastalar sporadik vakalara göre daha genç yaşta kanser gelişimi gösterir (42).

1.2.3. Patogenez

KRK, normal kolon epitel hücrelerinin genetik mutasyonlar, gen amplifikasyonu ve epigenetik değişiklikler (örneğin, anormal DNA metilasyonu) gibi faktörlerle adenokarsinom hücrelerine dönüşmesi sonucu gelişir. KRK oluşumunda üç ana yol bulunur:

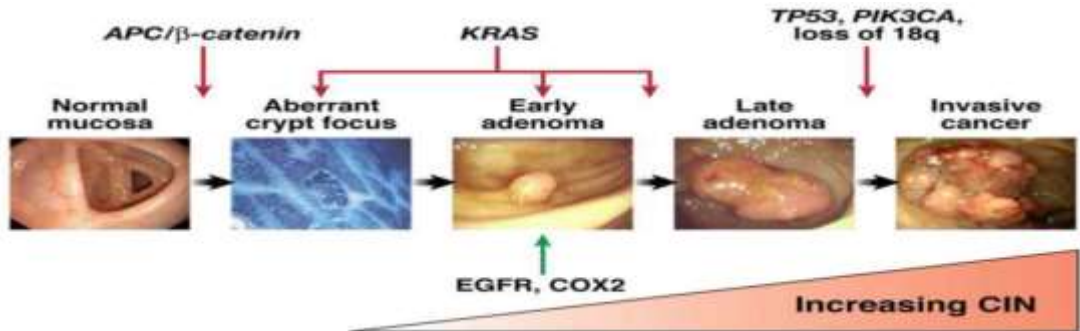
- Kromozomal instabilite (CIN)
- Mikrosatellit instabilitesi (MSI)
- CpG ada metilatör fenotipi (CIMP), Bu patogenetik yollar, kolon kanserinin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir (45).

Kromozom İnstabilite Yolağı (CIN Yolu): Kromozomal instabilite yolağı, sporadik kolon kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturduğundan, bu yol klasik yol olarak kabul edilir. Bu süreç, normal kolon epitelinin adenokarsinoma dönüşmesiyle karakterizedir. Bu yolun başlangıcındaki en erken olay, APC (Adenomatous Polyposis Coli) tümör süpresör genindeki mutasyondur. APC geni, hücrelerin çoğalmasını kontrol eden ve tümör oluşumunu engelleyen bir gen olarak bilinir. Bu mutasyon, kişide doğuştan var olabilir veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde edinilmiş olabilir. APC mutasyonu, kolorektal kanserin gelişimindeki ilk darbe olarak kabul edilir. Bu ilk darbenin ardından, APC geninin sağlam kopyasının kaybolmasıyla birlikte ikinci darbe meydana gelir. APC'nin inaktivasyonu, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına ve sonrasında adenom oluşumuna yol açar. Bu adenomlar zamanla kansere dönüşebilir. Kromozomal instabilite, tümör hücrelerinde genetik materyalin düzensizliği ve bozukluklar nedeniyle, kanser gelişiminin hızlanmasına ve malignitenin ilerlemesine zemin hazırlar (Şekil 6) (3,5).



Şekil 6: Adenom-karsinom sekansında moleküler değişiklikler (3).

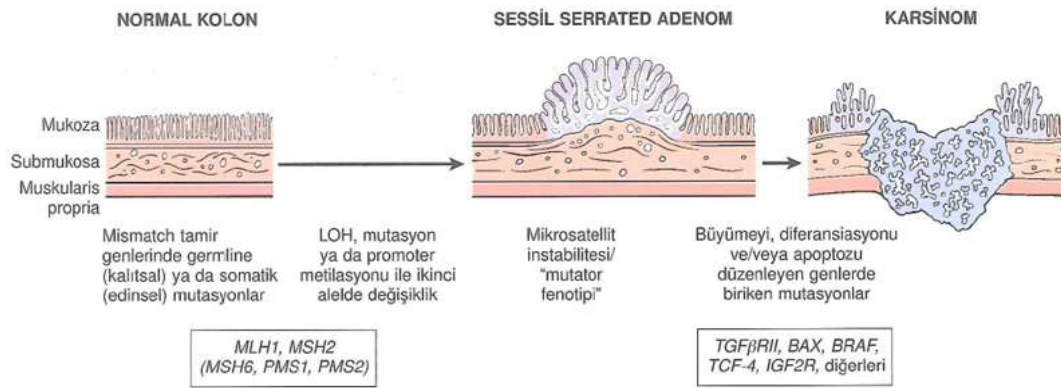
APC proteini, WNT sinyal yolunun bir parçası olarak β -katenin ile bağlanarak onun yıkımını sağlar. Bu normal işleyişte, APC proteini β -katenin'in birikmesini engeller ve bu sayede β -katenin, hücredeki kontrollü büyüme sürecini düzenler. Ancak APC fonksiyonunda bir mutasyon meydana geldiğinde, β -katenin birikerek nükleusa geçer. Nükleusta β -katenin, tümör büyümesi ve invazyonunda rol oynayan birçok genin transkripsiyonunu tetikler, bu da kanserin gelişmesini hızlandırır. KRAS protoonkogenindeki mutasyonlar da kolon kanseri gelişiminde önemli bir rol oynar. KRAS mutasyonu, hücre çoğalmasını artırır ve apoptozu baskılar, bu da kanser hücrelerinin hayatta kalmasını sağlar. Adenom-karsinom sekansında geç dönemde ortaya çıkan diğer yaygın mutasyonlar, PI3KCA ve TP53 genlerinde görülür (46,47). PI3 kinaz yolu, Mitogenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yoluyla ilişkilidir ve bu yollar kanser hücrelerinin çoğalmasından ve invazyonundan sorumludur. KRAS ve PI3KCA mutasyonları, PI3K/AKT ve MAPK sinyal yollarını aktive ederek tümör hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını tetikler. PIK3CA mutasyonları, kolorektal kanserlerin yaklaşık %32'sinde bulunur. TP53 mutasyonu ise kolorektal kanserlerin %70-80'inde gözlemlenir. TP53, hücre döngüsünün kontrolünü sağlayan bir gen olup, hücredeki genetik hasarın onarılmasında veya hasarlı hücrelerin apoptozla yok edilmesinde kritik rol oynar. TP53 mutasyonu, kanser hücrelerinin genetik hasara rağmen hayatta kalmasını sağlar. Sonuç olarak, APC mutasyonu, kolon epitelinde erken evrede görülen ve adenom dönüşümüne yol açan bir olaydır. KRAS ve TP53 gibi ek mutasyonlar ise geç dönemde kanserin ilerlemesini hızlandırır ve tümörün daha agresif bir şekilde büyümesine neden olur. Bu genetik değişiklikler, kolorektal kanserin gelişiminde birbirini takip eden adımlar oluşturur ve hastalığın evrelerinin anlaşılmasında temel bir rol oynar (Şekil 7) (13,47,48).



Şekil 7: Kolorektal karsinogenezisin çok aşamalı genetik modeli (46).

Mikrosatellit instabilitesi yolağı, DNA mismatch tamir genlerinde (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, MLH3, MSH3, PMS1) kayıplar nedeniyle mismatch tamir kusuru gelişen hastalarda mikrosatellit tekrarlarında mutasyonların birikmesiyle meydana gelir. Bu duruma mikrosatellit instabilitesi (MSI) denir ve bu mutasyonlar genellikle sessizdir. Mikrosatellit instabilitesi yolağı, kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inden sorumlu tutulmaktadır (3,49).

CpG Ada Hipermetilasyonu (CIMP) yolunda, mikrosatellit instabilitesine sahip kolorektal kanserlerin bazılarında DNA mismatch tamir genlerinde mutasyon bulunmaz. Bunun yerine, CpG ada hipermetilasyonu fenotipi (CIMP) mevcuttur. Bu yolda özellikle BRAF mutasyonu ve MLH1 gibi spesifik hedeflerde metilasyon gözlemlenir. MLH1 promoter bölgesindeki hipermetilasyon, MLH1 ekspresyonunun ve DNA tamir fonksiyonunun azalmasına neden olur (Şekil 8) (3).



Şekil 8: Kolon karsinogenezinin mismatch tamir yolağındaki morfolojik ve moleküler değişiklikler (LOH: Heterozigosite kaybı) (3).

1.2.4. Klinik

Semptomatik hastalar genellikle rektal kanama, kalın bağırsak hareketlerinde değişiklik, anemi ve karın ağrısı gibi belirtilerle başvururlar. İntestinal obstrüksiyon, genellikle sol kolon kanserlerinin bir belirtisi olup, çekum ve sağ kolon kanserlerinde nadiren görülür (50). Çekumda perforasyon ise çok daha az rastlanan bir durumdur. Semptomatik hastalar genellikle ileri evre hastalardır. Erken dönemde asemptomatik karsinom olgularını tespit edebilmek için dışkıda gizli kan incelemesi gibi tarama yöntemleri büyük önem taşır. Kolonoskopi de tarama amacıyla faydalıdır ve kolon kanserine bağlı ölüm oranlarını azaltmada etkili olabilir (51).

Serum karsinoembriyogenik antijen (CEA) değeri, KRK olgularında genellikle artmış olarak tespit edilir. Serum CEA değeri, KRK için spesifik bir belirteç olmamakla birlikte, yüksek bazal CEA değerleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Postoperatif dönemde, CEA değerinin normale dönmesi beklenir; ancak bu değer normalde dönmemesi, rezidüel hastalığı işaret edebilir. KRK'un erken evrelerinde serum CEA değeri genellikle yüksek değildir, bu nedenle tarama testi olarak kullanımı uygun değildir. Ancak, rezidüel tümörlerin ve metastazların varlığını belirlemede önemli bir rol oynar (50,52).

1.2.5. Lokalizasyon ve Makroskopi

KRK'ler, lokalizasyonlarına göre sağ taraflı (proksimal kolon) ve sol taraflı (distal kolorektum) olmak üzere iki gruba ayrılır. Proksimal ya da sağ taraflı kolon kanseri, çekum, asendan kolon ve transvers kolonun splenik fleksura kadar olan kısmında yer alan kanserleri ifade ederken, distal ya da sol taraflı kolorektal kanserler ise inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda görülen kanserleri kapsamaktadır. Tümörün anatomik yerleşimi ile klinik özellikler arasında önemli bir bağlantı vardır. Sağ taraf yerleşimli tümörler, yaşlılarda, siyah ırk grubunda ve divertiküler hastalığı olan bireylerde daha sık görülmektedir.

Sol kolon tümörleri sağ kolon tümörlerine göre daha erken evrede tespit edilir ve daha iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (50,53).

Makroskopik olarak çoğu KRK, polipoid veya ülseroinfiltratif bir görünüme sahiptir. Kesit yüzeyi genellikle gri-beyaz renkte olup, müsinöz tümörler jelatinöz ve parlak bir görüntü sergiler. Makroskopik incelemede, tümörün duvara sınırlı olup olmadığı, perikolik dokulara invazyon gösterip göstermediği, ve kalan kolon alanlarında başka karsinom veya poliplerin varlığı dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu faktörler, tümörün evrelemesi ve tedavi planının oluşturulmasında kritik rol oynamaktadır (53).

1.2.6. Histopatoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 yılında yayınlanan sindirim sistemi tümörlerinin sınıflamasına göre, kolorektumun malign epitelyal tümörleri şu ana başlıklar altında incelenmektedir:

Adenokarsinom: KRK'lerin büyük bir kısmını oluşturan ve kolon ile rektumun epitel hücrelerinden kaynaklanan kanserlerdir.

Nöroendokrin Tümörler (NET): Kolorektumda nadiren görülen, hormon üreten tümörlerdir. Bu tümörler, genellikle daha iyi huyludur ancak bazı durumlarda malign seyredebilirler.

Nöroendokrin Karsinomlar: Nöroendokrin hücrelerden köken alan, daha agresif ve hızlı yayılan malign tümörlerdir.

Mikst Nöroendokrin Non-Nöroendokrin Neoplazmlar (MiNEN): Hem nöroendokrin hem de non-nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan, karmaşık yapıya sahip tümörlerdir. Bu tümörler, genellikle çok daha nadir görülür ve tedavileri daha zorlu olabilir. Bu sınıflama, tümörlerin biyolojik davranışları ve tedavi yaklaşımlarını belirlemede önemli bir rehberdir (Tablo 1) (5, 54).

Tablo 1: Kolorektal malign epitelyal tümörler 'DSÖ Sindirim Sistemi Tümörleri Sınıflandırması (2019) (8).

Malign epitelyal tümörler
Adenokarsinom, NOS
Serrated adenokarsinom
Adenom benzeri adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Zayıf koheziv karsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom
Medüller karsinom
Adenoskuamöz karsinom
İndiferansiye karsinom, NOS
Sarkomatoid komponentli karsinom
Nöroendokrin tümör, NOS
Nöroendokrin tümör, grade 1
Nöroendokrin tümör, grade 2
Nöroendokrin tümör, grade 3
L-hücreli tümör

Glukagon benzeri peptit üreten tümör

PP/PYY üreten tümör

Enterokromaffin hücreli karsinoid

Serotonin üreten tümör

Nöroendokrin karsinom, NOS

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Küçük hücreli nöroendokrin karsinom

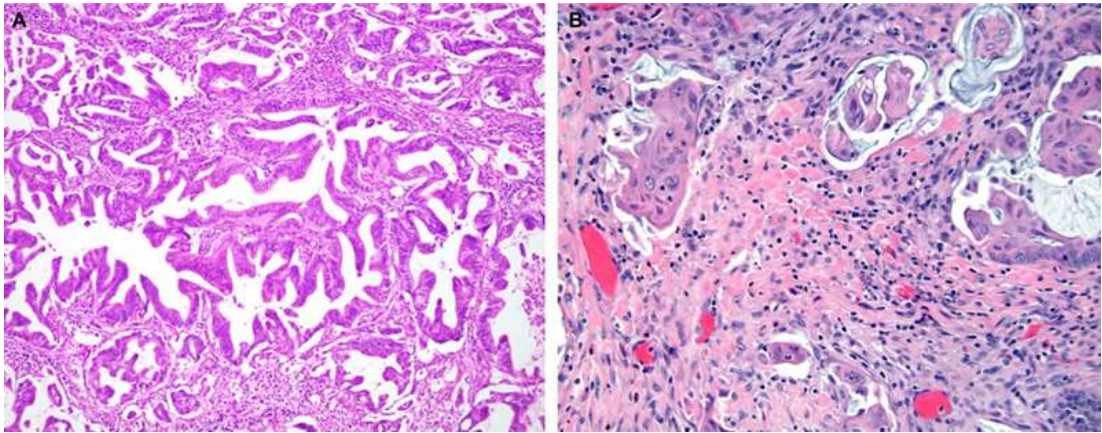
Mikst nöroendokrin non-nöroendokrin neoplazm (MiNEN)

1.2.7. Adenokarsinom

KRK'lerin %90'ından fazlasını adenokarsinomlar oluşturur. Kolon adenokarsinomu gastrointestinal sistemin en sık görülen malignitesidir. Epitelyal kökenlidir. Tüm dünyada başlıca morbidite ve mortalite nedenlerindendir (3,54).

1.2.7.1. Serrated adenokarsinom

Morfolojik olarak, bu tür tümörler serrated poliplerle benzerlik gösterir. Genellikle mukus içerebilen, düşük nükleus/sitoplazma oranına sahip hücreler içerir. Epitel, testere dişi görünümünde serrasyonlar (dişli yapılar) gösterir. Bu tümörler, bol miktarda berrak veya eozinofilik sitoplazmaya, veziküler (baloncuklu) çekirdeklere sahip olabilirler. Nekroz (doku ölümü) genellikle bulunmaz, ancak eğer varsa tümörün %10'undan daha az bir kısmında nekroz görülebilir. Bu tümörlerin serrated adenomdan köken aldığı düşünülmektedir. KRK'lerin %7.5'ini ve proksimal yerleşimli tümörlerin %10-15'ini oluşturmaktadır (Şekil 9) (50,55).



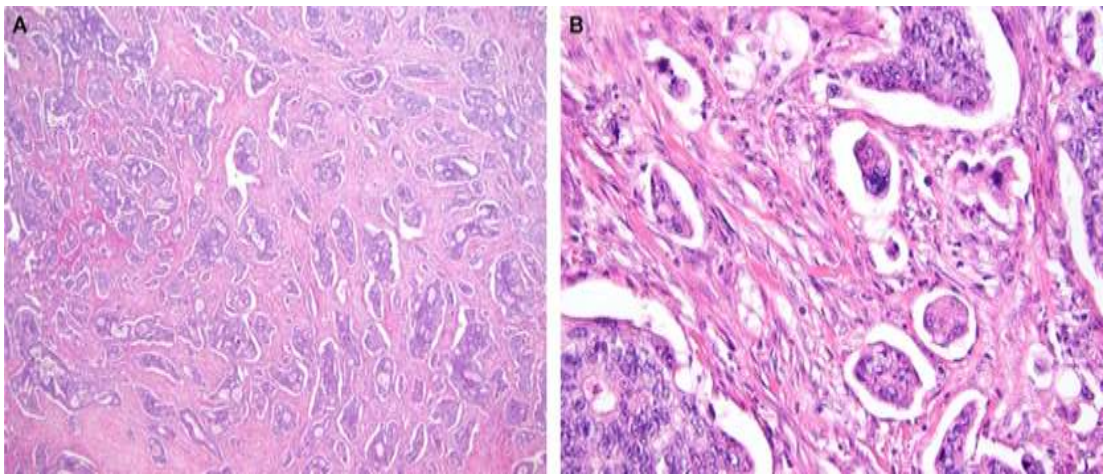
Şekil 9: Serrated Adenokarsinom (A) Eozinofilik, belirgin serrasyonlar içeren serrated adenokarsinom. (B) Yüksek dereceli serrated adenokarsinom ve mukus (55).

1.2.7.2. Adenom benzeri adenokarsinom

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre invaziv alanların $\geq$ %50'sinin villöz yapılarla adenom benzeri bir görünüme sahip olduğu, düşük dereceli bir görünüme sahip invaziv adenokarsinom olarak tanımlanmaktadır. Tümör itici büyüme paterni ve minimal desmoplastik reaksiyonla ilişkilidir (56).

1.2.7.3. Mikropapiller adenokarsinom

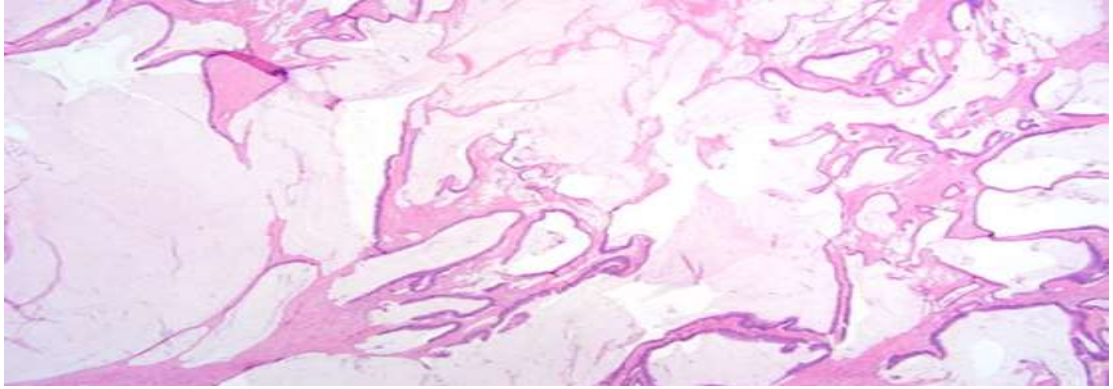
Bu varyant, meme, akciğer, mesane ve tükürük bezi gibi organlarda da tanımlanmış olup, Dünya Sağlık Örgütü tarafından kolorektal kanserlerin bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Görülme sıklığı %20 civarındadır. Bu varyantta lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı daha sık görülür, bu da daha düşük sağkalım oranlarıyla ilişkilidir. Morfolojik olarak, bu tümörler fibrovasküler korlardan yoksundur ve merkezi bir lümeni olmayan beş veya daha fazla tümör hücresinden oluşan yuvalar şeklinde tanımlanır. Hücre yuvaları, genellikle yarı benzeri boşluklarla çevrilidir ve bu özellik, lenfatik invazyonla karıştırılabilir. Sitolojik olarak, hücreler bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya sahip olup, atipi ve ters nükleer polarite gösteren belirgin yuvarlak çekirdekler içerir. Tümör morfolojisinin en az %5'inin mikropapiller mimariden oluşması gerekmektedir. Bu yapısal özellikler, bu varyantın tanınmasında ve doğru tedavi yaklaşımının belirlenmesinde önemli rol oynar (Şekil 10) (50,55).



Şekil 10: Mikropapiller adenokarsinom (A) Mikropapiller adenokarsinom, yarıklı çok sayıda hücre yuvası. (B) Mikropapiller adenokarsinom, ters polariteli veziküler çekirdekler (55).

1.2.7.4. Müsinöz Adenokarsinom

Kolorektal adenokarsinom, kolorektal kanserlerin en yaygın histolojik alt tipidir ve tüm KRK vakalarının %10-20'sini oluşturur. Müsinöz karsinomlar, genellikle metastaz, lokal nüks ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu tür tümörler, hücre dışı müsin ile birlikte tümör hücre kümeleri tarafından karakterizedir. Müsinöz odaklar, tümör kitlesinin en az %50'sini oluşturmaktadır. Bu tümörlerin özellikleri, tedavi ve prognoz açısından önemli bilgi sağlar, çünkü müsinöz karsinomlar genellikle daha kötü klinik seyre sahip olabilir (Şekil 11) (55).



Şekil 11: Müsin gölcükleri içeren müsinöz adenokarsinom (55).

1.2.7.5. Taşlı yüzük hücreli karsinom

Kolorektal kanserin nadir bir formu olan taşlı yüzük hücreli karsinom, genellikle genç hastalarda görülür ve kötü prognoz ve düşük sağkalımla ilişkilendirilir. Bu form, duvarda diffüz bir infiltrasyonla kendini gösterir. Mikroskopik olarak, tümör diffüz şekilde büyür ve glandüler yapılar ya yoktur ya da çok azdır. Müsinöz karsinomdan farklı olarak, müsin birikimi hücre içinde yer alır. Bu birikim, nükleusun yer değiştirmesine ve taşlı yüzük görünümüne yol açar. Eğer taşlı yüzük hücresinin sayısı %50'den az ise, bu tümör taşlı yüzük hücreli karsinom olarak adlandırılmaz, ancak taşlı yüzük hücrelerinin varlığı mutlaka belirtilmelidir (55).

1.2.7.6. Medüller adenokarsinom

Medüller kolorektal kanser, genellikle kadınlarda ve sağ kolonda görülür. Morfolojik olarak, nöroendokrin diferansiasyonu düşündüren özellikler taşır, ancak nöroendokrin belirteçler negatif bulunur. Bu kanser tipi, intrasitoplazmik periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif vakuoller içerir. Hücreler, belirgin nükleollü, geniş eozinofilik sitoplazmalı ve veziküler nükleuslu olup, nötrofil ve lenfositlerle infiltrat olurlar. Hücreler genellikle monoton bir görünüme sahiptir ve mitotik olarak aktiftir. İnvazyon, infiltratif değil, daha çok itici bir sınır gösterir. Az diferansiye adenokarsinomla ayırıcı tanı yapılması önemlidir. İmmünohistokimyasal olarak, medüller karsinom, MLH1 ve CDX2 ile boyanma kaybı gösterir, bu da ayırıcı tanıyı kolaylaştırır (50).

1.2.7.7. Adenoskuamöz karsinom

Kolorektal kanserin nadir bir alt tipi olan skuamöz adenokarsinom, glandüler ve skuamöz komponentin birlikte bulunduğu bir formdur. Bu alt tip, paratiroid hormon benzeri bir madde üretimiyle paraneoplastik hiperkalsemiye yol açabilir. Ayrıca, ülseratif kolit ile skuamöz değişiklikler arasında bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Bu kanser türünün prognozu genellikle kötüdür, çünkü hem agresif bir seyir izler hem de tedaviye direnç gösterme eğilimindedir (50,57).

1.2.7.8. İndiferansiye Karsinom

Bu alt tip, oldukça nadir görülen ve genellikle morfolojik ya da immünohistokimyasal özellikleri açısından epitelyal tümör diferansiasyonunu düşündürmeyen bir formdur. Non-glandüler, infiltratif tümörler olarak tanımlanır. Bu tür tümörler, klasik adenokarsinom veya diğer daha yaygın kanser türlerinin klinik ve histolojik özelliklerinden farklılık gösterir ve genellikle tanı ve tedavi açısından zorluklar yaratabilir (58).

1.2.7.9. Sarkomatoid Komponent İçeren Karsinom

Bu oldukça nadir alt tip, agresif bir seyir gösterir ve histolojik olarak bol eozinofilik sitoplazmaya sahip anaplastik tümör hücrelerinden oluşur. Rabdoid morfolojiye sahip sarkomatoid bir bileşen sergileyen bu tümörler, genellikle

tanımlanırlar. İmmünohistokimyasal incelemede, bu tümörler sitokeratin ve vimentin ekspresyonu gösterir. Ayrıca, SMARCB1 (INI1) nükleer ekspresyonunun kaybı sıklıkla bu türle ilişkilidir, bu da bu alt tipin tanısında önemli bir biyomarker olarak kabul edilir (55).

1.2.8. Nöroendokrin Neoplazm

Nöroendokrin neoplazmlar, kolorektumda nöroendokrin diferensiasyon gösteren epitelyal neoplazmlar olarak tanımlanırlar. Bu tümörler, iyi diferansiye nöroendokrin tümörler (NET), az diferansiye nöroendokrin karsinomlar (NEK) ve mikst nöroendokrin non-nöroendokrin neoplazmlar (MiNEN) olmak üzere üç ana sınıfta toplanırlar. Nöroendokrin neoplazmlar, tüm kolorektumda yaklaşık %1-2 oranında görülür ve genellikle 60-70 yaş arası bireylerde daha sık rastlanırlar (59).

1.2.8.1. Nöroendokrin Tümörler (NET)

Nöroendokrin tümörler çoğunlukla rektumda yerleşim gösterir. Morfolojik olarak, bu tümörler tuz-biber kromatini içeren monomorfik nükleuslu, geniş sitoplazmalı ve yuvarlak-oval hücrelerden oluşur. Histolojik olarak, enterokromaffin hücreli tümörler, L-hücreli tümörler ve glukagon benzeri peptit üreten tümörler gibi farklı tipleri bulunur. Nekroz nadiren görülür. Mitotik aktiviteye göre, bu tümörler genellikle düşük (Grade 1) veya orta (Grade 2) derecelidir; Grade 3 tümörler ise nadiren gözlemlenir (59).

1.2.8.2. Nöroendokrin Karsinom (NEK)

Kolorektal nöroendokrin karsinomlar (NEK) nadir görülen tümörlerdir ve tüm kolorektal kanserlerin %1'inden daha azını oluşturur. Genellikle 55-65 yaş arası hastalarda görülür ve erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır. Morfolojik olarak, küçük hücreli ve büyük hücreli olmak üzere iki ana tipe ayrılır. Küçük hücreli tip NEK, dar sitoplazmalı, yüksek nükleer-sitoplazmik oranlı, belirsiz nükleollü, hiperkromatik nükleuslu, pleomorfizimli, atipik mitozlar ve ezilme artefaktı gösteren atipik hücrelerden oluşur. Ayrıca belirgin nekroz bulunur ve tümör genellikle diffüz ve solid bir büyüme paterni gösterir. Büyük hücreli tip NEK, organoid veya trabekül morfolojisi sergileyen, rozet oluşumu ve hücresel palizatlama gösterebilen solid hücre yuvalarından oluşur (55,59).

1.2.8.3. Mikst Nöroendokrin Non-nöroendokrin Neoplazm (MiNEN)

Mikst nöroendokrin non-nöroendokrin neoplazmlar (MiNEN) nadir görülen bir alt tiptir ve nöroendokrin ve non-nöroendokrin komponentlerin bir arada bulunduğu tümörleri tanımlar. Bu tür tümörlerde, her bir komponentin tümörün en az %30'unu oluşturması gerekmektedir. Genellikle, non-nöroendokrin komponent adenokarsinomdan oluşur. MiNEN'lerde, kolonun pür adenokarsinomlarına kıyasla prognoz daha kötüdür (60).

1.2.9. Histolojik Grade (Derece)

AJCC'ye göre kolorektal adenokarsinomlar, glandüler yapıların oluşum derecesine göre üç ana gruba ayrılır: iyi diferansiye (Grade 1), orta derecede diferansiye (Grade 2) ve az diferansiye (Grade 3). Bu derecelendirme, tümörlerin ne kadar iyi yapılandığını, yani glandüler yapıları ne kadar belirgin olduğunu belirtir.

Bazı kaynaklarda, glandüler yapıların, müsin oluşumunun veya skuamöz diferansiyasyonun bulunmadığı tümörler indiferansiye (Grade 4) olarak tanımlanır. Bu grup, agresif ve çok küçük bir tümör grubunu ifade eder ve histolojik olarak indiferansiye karsinomları içerir (61).

Tümördeki glandüler yapı oranı şu şekilde değerlendirilir:

- %95'ten fazla ise iyi diferansiye (Grade 1),
- %50-95 arasında ise orta derecede diferansiye (Grade 2),
- %50'den az ise az diferansiye (Grade 3) olarak kabul edilir.

Histolojik derecelendirme, genellikle akademik bir değerlendirme aracı olup, klinik olarak çok fazla önemi yoktur. Sağkalım üzerine etkileri veya neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi kararlarını etkileyip etkilemediğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (61).

1.2.10. Evreleme

KRK evrelemesi için geçmişte "Dukes" ve "Jass" tarafından önerilen evreleme sistemleri kullanılırken, günümüzde AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından oluşturulan tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (12,62).

AJCC TNM evreleme sistemi şu şekilde tanımlanır:

- **T:** Primer tümörün lokal genişliği, yani tümörün bulunduğu bölgedeki yayılımı, tedavi veya başka bir müdahale olmadan tanı anındaki durumunu ifade eder.
- **N:** Bölgesel lenf nodlarının durumu, yani kanserin hangi lenf nodlarına yayılmış olduğunu belirtir.
- **M:** Uzak metastazların varlığını ifade eder, bu, bölgesel olmayan lenf nodları veya uzak organlara yayılmayı kapsar.

Bu sistem, KRK'nin evrelemesinde ve tedavi sürecinin planlanmasında önemli bir rol oynar (62).

Patolojik tümör boyutu (pT) kategorisi, tümörün bağırsak duvarındaki invazyonunun derinliğini tanımlar ve kanserin ne kadar yayıldığını belirlemede önemli bir rol oynar. pTis (in situ karsinom) hem yüksek dereceli displaziyi hem de intramukozal karsinomu içerir. Yüksek dereceli displazide, tümör hücreleri ilgili kriptin bazal membranı içinde sınırlıdır, yani tümör henüz yerel olarak yayılmamıştır. İntramukozal karsinomda ise, tümör hücreleri lamina propria'ya (bağırsak duvarındaki bir katman) invazyon yapmıştır, ancak muskularis mukozanın (kas tabakası) ötesine uzanmamıştır (7).

KRK'lerde yalnızca submukozayı (bağırsak duvarının bir katmanı) invaze eden tümörler metastaz yapma potansiyeline sahiptir. Mukozaya sınırlı karsinomlar ise lenf nodu metastazı riski taşımamaktadır. Bu nedenle, AJCC evreleme sisteminde yüksek dereceli displazi ve intramukozal karsinom arasında bir ayrım yapılmamıştır, çünkü bu durumlar metastaz yapma potansiyeli taşımayan evreler olarak kabul edilir(10,12).

pT1 tümör submukozayı invaze eder, pT2 tümör muskularis propriayı invaze eder ve pT3 tümör muskularis propria boyunca perikolorektal dokuları invaze eder. pT4a'da tümör viseral peritonun yüzeyini invaze eder ve pT4b'de tümör doğrudan diğer organlara veya yapıları invaze eder (54).

Lenf nodu metastazının varlığını doğru bir şekilde belirlemek için yeterli sayıda lenf nodu örneklenmesi oldukça önemlidir. KRK için genellikle en az 12-15 lenf nodu örneklenmesi önerilmektedir. Bu, lenf nodlarının doğru şekilde değerlendirilmesi ve metastazların tespit edilmesi açısından kritik bir uygulamadır (8,10,12,63). Tümör depozitleri; primer tümörden ayrı olarak, perikolorektal yağ

dokusunda yerleşmiş, rezidü lenf nodu parankimine ait histolojik kanıt bulunmayan ve nöral veya vasküler yapılarla ilişkilendirilemeyen makroskopik ya da mikroskopik tümör nodülleri olarak tanımlanır. Tümör depozitleri, tümörün ‘T’ kategorisini değiştirmez. Ancak, bölgesel lenf nodu metastazı olmayan durumlarda, tümör depozitlerinin varlığı durumunda ‘N’ kategorisi ‘N1c’ olarak değişir.

Lenf nodu metastazlarıyla ilgili olarak:

- **pN1:** 3 veya daha az lenf nodunda metastaz var ise tanımlanır.
- **pN2:** 3'ten fazla lenf nodunda metastaz var ise tanımlanır.

Bu evreleme kriterleri, kanserin yayılma derecesini ve tedavi planlamasını belirlemede önemli rol oynamaktadır (63).

Uzak metastazlar, kolorektal kanserin evrelemesinde önemli bir yer tutar ve genellikle şu şekilde sınıflandırılır:

M1a: Periton metastazı olmaksızın tek uzak organ metastazı bulunması durumu. Bu, kanserin yalnızca bir organı etkilemiş olduğunu gösterir.

M1b: Birden fazla uzak organ metastazı olması durumu. Burada, kanser birden fazla organı etkilemiş olur.

M1c: Periton metastazı mevcutsa ve diğer organlarda metastaz olup olmamaya bakılmaksızın tanımlanır. Yani, kanserin peritona yayılması, uzak organlara yayılmasından bağımsız olarak belirleyici bir faktördür.

Bu sınıflandırmalar, kanserin yayılma şeklini belirleyerek tedavi planlaması ve prognoz hakkında önemli bilgiler sunar. Uzak metastaz varlığı, genellikle hastalığın ilerlemiş evrelerde olduğunu ve tedavi stratejilerinin buna göre şekillendirileceğini gösterir (Tablo 2) (Tablo 3) (64).

Tablo 2. Kolorektal adenokarsinomların TNM sınıflaması (64),

Primer Tümör (pT)

TX:	Primer tümör değerlendirilemedi
T0:	Primer tümör saptanmadı
Tis:	Karsinoma in situ (Tümör lamina propriaya sınırlı, submukozaya uzanım yok)
T1:	Tümör submukozaya invaze
T2:	Tümör muskularis propriaya invaze
T3:	Tümör subserozaya veya perikolik/perirektal dokulara invaze
T4:	Tümör diğer organ ve yapılara direkt invaze veya visseral peritona penetre
T4a:	Tümör visseral peritona (seroza) penetre

T4b: Tümör diğer organ ve yapılara direkt invaze

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX:	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0:	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1:	1-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1a:	1 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1b:	2-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1c:	Subseroza veya peritonize olmayan perikolik ya da perirektal yumuşak dokuda lenf nodu metastazı olmaksızın satelit tümör depozitleri
N2:	4 adet ya da daha fazla sayıda bölgesel lenf nodunda metastaz
N2a:	4-6 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N2b:	7 adet ya da daha fazla sayıda bölgesel lenf nodunda metastaz

Uzak Metastaz (M)

M0:	Uzak metastaz yok
M1:	Uzak metastaz var
M1a:	Peritoneal metastaz olmaksızın bir organda sınırlı metastaz (Karaciğer, Akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodları)
M1b:	Birden fazla organda metastaz
M1c:	Organ tutulumu olan ya da olmayan metastaz

Tablo 3: Kolorektal adenokarsinomların evrelemesi (10),

Evre 0	Tis	No	M0
Evre I	T1, T2	No	M0
Evre II	T3, T4	No	M0
Evre IIA	T3	No	M0
Evre IIB	T4a	No	M0
Evre IIC	T4b	No	M0
Evre III	Herhangi T, T1, T2	N1, N2, N1	M0
Evre IIIA	T1, T1, T2	N2a	M0
Evre IIIB	T2, T3, T3, T4a	N2b, N2a	M0
Evre IIIC	T4a, T4b	N2a, N1, N2b	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1
Evre IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1c

1.2.11. Tümör Yayılımı ve Metastazlar

Lamina propria ve muskularis mukozaya sınırlı tümörlerin metastaz riski yoktur. Kolorektal kanserlerin en sık metastaz yaptığı bölgeler, bölgesel lenf düğümleri ve karaciğerdir. Az diferansiye alanlar içeren ve infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerde lenf nodu metastazı daha sık görülür. Lenf nodu metastazı, prognostik açıdan büyük önem taşır. Karaciğer metastazları, vasküler invazyon gösteren tümörlerde daha sık görülür. Karaciğer dışında, periton, akciğer ve overlere metastaz da oldukça yaygındır. Overlere metastaz sıklığı nedeniyle, postmenapozal kadınlarda kolorektal karsinom rezeksiyonu sırasında bilateral ooforektomi yapılmasını öneren bazı yazarlar bulunmaktadır. Kolorektal kanser metastazları, bazen metastaz yaptığı organın primer tümörü ile karışabilir. Bu gibi durumlarda, immünohistokimya ayırıcı tanı için yardımcı olabilir (50,54,65).

1.2.12. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler

Histokimyasal olarak, KRK'lerin büyük çoğunluğu Alcian blue ve musikarmin gibi müsin boyaları ile pozitifdir. İmmünohistokimyasal olarak, müsin proteinleri olan MUC1 ve MUC3 ile pozitif immünreaktivite gösterirler. Özellikle müsinöz adenokarsinomda MUC2 pozitif immünreaktivitesi sıklıkla görülür. KRK'ler sitokeratin (CK) ile pozitif boyanırlar. CK20 pozitifliği görülürken, CK7 için negatif boyanma izlenir. Bu durum, KRK'in akciğer, over gibi diğer bölgelerdeki adenokarsinomlardan ayrımını sağlar. Az diferansiye KRK'lerde CK7'nin aberran immünreaktivitesi, yani pozitifliği görülebilir (66).

CEA reaktivitesi, kolorektal adenokarsinomlar için bir kuraldır. Eğer bir adenokarsinomda CEA boyanması izlenmiyorsa, kolorektal kökenden uzaklaşmalıdır. CEA pozitifliği, çoğu vakada hücre yüzeyi boyunca eşit olarak dağılır. Kutupsal dağılım ise normal mukoza ve iyi diferansiye tümörlerde görülür. Serum seviyeleri ile immünohistolojik patern arasında bir uyum vardır, ancak tümörün evresi ve diferansiasyon derecesi ile bu uyum yoktur. CEA molekülünün farklı epitoplarına karşı hazırlanmış bir dizi monoklonal antikor mevcuttur. Bunlar arasında CEA grup 1 ve grup 2'nin yüksek derecede sensitivite ve spesifiteye sahip oldukları bulunmuştur (50,67).

KRK'lerde diferansiasyon ile ilişkili olmadan yoğun ekspresse edilen diğer

marker villin'dir. Villin, mikrovillus fırçamsı kenarında bulunan sitoskeletal bir proteindir. Hem kaudal tip homeobox transkripsiyon faktörü 2 (CDX2) hem de spesifik AT-zengin dizi bağlayıcı protein (SATB2), normal kolorektal epitel ve kolorektal karsinom için immünohistokimya belirteçleridir (50,69–71). CDX2, KRK'lerin yanı sıra müsin üreten over, mesane, akciğer ve pankreatikobiliyer adenokarsinomlarında da eksprese edilir. SATB2'nin CDX2'ye tamamlayıcı bir immünohistokimyasal belirteç olduğu gösterilmiştir. KRK'lerde özellikle az diferansiye olanlarda HLA A, B ve C ekspresyonlarında kayıp gözlenir. Kalretinin de kolorektal karsinomların küçük bir kısmında eksprese olabilir. Bu durum mezotelyoma ile ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (50).

1.2.13. Tedavi

KRK'lerde cerrahi, neoadjuvan kemoterapi, immünoterapi, radyoterapi gibi birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır. Standart primer tedavi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahinin tipi, tümörün yerleşim yerine göre belirlenir. Çekum ve çıkan kolon tümörlerinde sağ hemikolektomi (ileokolektomi) tercih edilir. Peritoneal refleksiyon hattının altındaki tümörlerde abdominoperitoneal (Miles) rezeksiyon uygulanır. Kalın bağırsağın diğer bölgelerinde potansiyel olarak tutulabilecek lenf nodlarının çıkarılması için genişletilebilecek şekilde anterior rezeksiyon tercih edilir. Rektuma lokalize olan tümörlerde lokal eksizyon düşünülebilir. Ancak lokal rezeksiyon materyalinde yaygın tümör tomurcuklanması, mikroasiner yapılanmalar ve vasküler invazyon varsa lenf nodu metastazı ihtimali yüksektir. Bu durumda adjuvan tedavi düşünülmelidir (50,51,72,73).

Özellikle rektum kanserlerinde, neoadjuvan tedavinin cerrahi sonrası lokal nüksü azalttığı görülmüştür. Neoadjuvan kemoterapi sonrası tümörde morfolojik değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler arasında belirgin inflamasyonun eşlik edebildiği fibrozis, aktif tümör nekrozunun yokluğu, artmış müsin üretimi ve müsin gölcükleri, belirgin sitoplazmik eozinofili ve çok az mitozun eşlik ettiği çarpıcı nükleer atipi yer alır (50).

İmmünoterapi uygulamaları KRK'de yüz güldürücü sonuçlara sahiptir. Erken evre kanserlerde neoadjuvan immünoterapinin patolojik tam yanıt oranları yüksek bulunmuştur. Neoadjuvan immünoterapinin KRK'in standart tedavisi olma

potansiyeline sahip olduğu düşünölmektedir (74, 75).

Karaciğer ve diğler organlara uzak metastaz cerrahi rezeksiyondan fayda görebilir. Özellikle karaciğer metastazlarında tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyonun metastazlarda potansiyel küratif tek tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır. Ameliyat edilemeyen hastalarda tümör yükünü azaltma amacıyla sistemik tedavi uygulanabilir. Bu tedaviler sitotoksik kemoterapi, hücresel büyüme faktörlerine karşı antikörler gibi biyolojik tedavi, immünoterapi ve bunların kombinasyonlarıdır (76, 77).

1.2.14. Prognostik ve Prediktif Faktörler

Küratif cerrahi sonrası KRK için 5 yıllık sağ kalım oranı %40 ile %60 arasındadır. Rekürrenslerin üçte ikisinden fazlası ilk 2 yıl, %91'i ise ilk 5 yıl içinde oluşur. KRK'de prognoz, klinik ve patolojik birçok parametreyle ilişkilidir (50).

Yaş: 40 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalarda görölen tümörler genelde kötü prognozludur. Gençlerde kötü prognozlu olmasının nedeni, muhtemelen ileri evrelerde tanı almaları ve ülseratif kolitle ortaya çıkan olguların yüksek oranda olmasıdır. Ayrıca, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinom gibi kötü prognoza sahip histolojik alt tipler gençlerde daha sık görülür (78).

Cinsiyet: Prognoz, kadınlarda erkeklere göre daha iyidir. Bunun nedeni yaşam tarzı farklılıkları ve kadınlardaki östrojen hormon sentezidir (79).

Tümör lokalizasyonu: Tümör lokalizasyonunun prognoza etkisiyle ilgili çalışmalar net değildir. Sol kolon lokalizasyonlu tümörlerin daha iyi prognozlu olduğuna dair çalışmalar vardır (50).

Serum CEA düzeyleri: 5.0 ng/ml üzerindeki serum CEA düzeylerinin prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğü gösterilmiştir (80,81).

Tümör boyutu: Tümör boyutu ile prognoz arasında uyum olmasına rağmen, güvenilir bir belirteç değildir. Aynı şekilde, tümör boyutu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki zayıftır (50,64).

Histolojik derece (grade): İyi diferansiye tümörler ile orta derecede diferansiye tümörlerde prognoz benzerdir. Az diferansiye tümörlerde ise prognoz daha kötüdür (50).

Tümör evresi: KRK'lerde günümüzde en sık AJCC tarafından geliştirilen

tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde, tümörün evresi, bağırsak duvarında invazyon derinliği (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) derecesine göre belirlenir. İnvazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz, en önemli prognostik belirteçlerdir. Dolayısıyla, tümör evresi ile prognoz arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (3,50).

İnvazyon derinliği: Submukozada sınırlı tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %100'e yakındır. Submukoza ya da muskularis propria invazyonu olan tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %70-90'a düşer. Viseral serozaya veya çevre organlara invazyon sağkalımı daha da düşürür (3).

Lenfovasküler invazyon: Vasküler invazyon varlığında, uzak metastaz oranında artış ve 5 yıllık sağkalımda azalma tespit edilmiştir. Lenf damarı invazyonu, kan damarı invazyonuna göre daha az önemlidir. Ancak lenf damarı invazyonu da olumsuz bir prognostik faktördür (50).

Perinöral invazyon: Genelde ilerlemiş hastalığın belirtisidir. Perinöral invazyon varlığının kötü prognozla ilişkisini gösteren çalışmalar vardır, ancak bu konuda yeterli düzeyde çalışma yoktur (82,83).

Tümörü infiltre eden lenfositler: Tümör içerisinde plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar infiltrata sahip tümörlerde prognoz daha iyidir. Bu inflamatuvar infiltrat, Crohn hastalığında görülenlerle benzerlik gösterir. Tümöre sıızan lenfositlerin arttığı tümör vakalarında daha fazla lenf nodu üretildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu, tümöre karşı bağışıklık tepkisinin sağ kalım üzerinde dolaylı bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir (54,84,85).

Tümör sınırları: Tümör sınır konfigürasyonu genişleyen (itici) ve infiltratif olarak sınıflandırılır ve düşük güçlü incelemede değerlendirilir. İtici sınır konfigürasyonu, iyi prognozla ilişkilidir. İnfiltratif sınırlara sahip tümörlerin sağkalımı daha azdır (50,54).

Tümör tomurcuklanması: Tümörün invaziv sınırında desmoplastik stroma içinde izole tümör hücrelerinin ya da >5 hücreden oluşan tümör hücre kümelerinin bulunması ile ifade edilir. Birçok çalışma, yüksek düzeyde tümör tomurcuklanması gösteren tümörlerin genel prognoz üzerinde güçlü olumsuz bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (86-88).

Cerrahi sınırlar: Proksimal ve distal cerrahi sınırlar çoğunlukla

tümörsüzdür. Cerrahi rezeksiyon sınırlarının tümöral tutulumu, lokal rekürrensi ve uzak metastazı artıran önemli bir faktördür. Özellikle rektal karsinomda radyal cerrahi sınırın tümöral tutulumu, lokal rekürrens olasılığını gösteren tek ve en önemli faktör olabilir (89).

Lenf nodu metastazı: Lenf nodu metastazı varlığında, 5 yıllık sağkalım oranı keskin bir şekilde düşmektedir. Tümör çevresindeki lenf nodları dışındakiler tutulduğunda iyileşme çok nadirdir. Apikal nodun tutulumu, özellikle kötü prognostik bir faktördür. Tutulan lenf nodu sayısının artması, prognozu kötüleştirir (90,91).

Perforasyon: Bağırsak duvarının yaygın tümöral invazyonu sonucu oluşan perforasyon, kötü prognozla ilişkilidir (50).

c-erb-B2: Sitoplazmik c-erb-B2 aşırı ekspresyonunun kolorektal kanser için prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak KRK için prognostik bir faktör olarak kabul edilmesi için yeterince tutarlı çalışma yoktur (95-98).

Mikrosatellit instabilite (MSI): Mikrosatellit instabilite, mikrosatellit bölgelerdeki çerçeve kayması mutasyonları ile karakterizedir. MSI, sporadik KRK'lerin yaklaşık %15'inden sorumludur. Yapılan çalışmalarda tümörde MSI varlığının prognozu olumlu etkilediği görülmüştür (96,97).

1.3. Apolipoprotein C1 (APOC1)

Apolipoprotein C1 (APOC1), 19. kromozomun q13 bölgesinde bulunan apolipoprotein ailesinin bir üyesidir. APOC1, esas olarak lipid taşınması ve metabolizmasında rol oynar (98). Bu protein karaciğer tarafından sentezlenmekle birlikte, beyin, akciğer, dalak ve bağırsaklar gibi diğer dokular tarafından da üretilir. Endoplazmik retikulumda sentezlenen APOC1, peptit zincirinin işlenmesiyle 57 amino asit içeren ve 6,6 kDa moleküler ağırlığa sahip olgun APOC1'i üretmek için kesilmeye uğrar. Bu özellik, APOC1'i en küçük apolipoprotein yapar (14,99,100).

APOC1'in rolü tam olarak aydınlatılamamış olsa da, lipoprotein metabolizmasında önemli işlevlere sahip olduğu bilinmektedir. ApoC1, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) VLDL reseptörüne (VLDL-R), düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne (LDL-R) ve LDL reseptör ilişkili proteine (LRP) bağlanmasını engeller. Ayrıca lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini azaltarak ve VLDL

üretimini uyarak trigliserit açısından zengin lipoproteinlerin metabolizmasında rol oynar. Bu etkilerin sonucunda plazma trigliserit düzeylerinde artış meydana gelir (99,101,102). Diyabet, ateroskleroz ve Alzheimer hastalığında APOC1 yüksekliği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra APOC1'in, HDL mekanizmasındaki etkileri nedeniyle anti-aterojenik özellikler de gösterebildiği belirtilmiştir. Ayrıca, APOC1 yüksekliğinin metabolik sendromu olan erkeklerde, polikistik over sendromu bulunan kadınlarda ve artmış vücut kitle indeksine sahip menapoz sonrası kadınlarda tespit edildiğine dair çalışmalar mevcuttur (103).

Apolipoproteinler septik koşullarda koruma sağlar. APOC1'de bu korumanın önemli bileşenlerinden biridir. Yapılan çalışmalarda ApoC1'in Klebsiella pneumoniae kaynaklı pnömoniye karşı koruma sağladığı ve farelerde ölümü önlediği gösterilmiştir. Bunu gram-negatif bakterilerin bir bileşeni olan lipopolisakkaritin lipid A bölgesine bağlanarak bağışıklık tepkisini artırarak sağlar. Bu nedenle ileri sepsisli olgularda APOC1 düzeyi azalırken iyileşen hastalarda normal düzeylere döner (103,104).

Apolipoproteinlerin çeşitli kanserlerde rolü bulunur. APOC1'in hücre büyümesi ve karsinogenezdeki rolünü gösteren birçok çalışma vardır . APOC1'in akciğer kanseri, özofagus kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanser gibi çok sayıda kanserin tanısı ve prognozunda potansiyel bir biyobelirteç olduğu bulunmuştur (14,98,104–106).

İnflamasyon ile tümörler arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Tümör mikroçevresindeki inflamatuvar hücrelerden APOC1 ekspresyonu tespit edilmiştir. APOC1, esas olarak makrofajlarda eksprese edilir ve CD163 ile CD206 ile etkileşime girerek makrofaj polarizasyonunu düzenler. Ayrıca, makrofajların IL-10 gibi immünmodülatör maddeler salgılamasına neden olarak, pro-tümörojenik etkiler oluşturduğu ve tümör gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, makrofajlarda CCL5 salgılanmasını teşvik ederek tümör hücrelerinin metastazını artırabilir. Bu özellikleriyle APOC1, makrofaj polarizasyonunu düzenleyen ve tümör metastazını destekleyen önemli bir immünolojik biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (107,108).

APOC1, özellikle VLDL ve LDL ile ilişkilidir. LDL, MAPK sinyal yolu aracılığıyla hücre çoğalmasını düzenleyebilir. MAPK yolu, epidermal büyüme

faktörü reseptörü (EGFR) de dahil olmak üzere birçok büyüme faktörü reseptörünün ekspresyonunda rol oynar. EGFR'nin aşırı ekspresyonu ve aktivasyonu, kolorektal kanserlerde sıkça tespit edilmektedir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, APOC1 ekspresyonunun MAPK yolu aracılığıyla kolorektal ve meme kanserlerinde tümör hücre çoğalmasını etkilediğini ortaya koymuştur (14,15,48,98).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Çalışmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı, kolorektal kanserlerde APOC1 ekspresyonunun prognostik parametreler ve sağkalım ile ilişkisini araştırmaktır. APOC1'in tümör hücre proliferasyonu, metastaz potansiyeli ve inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri göz önünde bulundurularak, APOC1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisi değerlendirilecektir. Ayrıca, APOC1'in sağkalım üzerindeki potansiyel prognostik rolü incelenerek kolorektal kanser progresyonundaki biyolojik mekanizmalarını daha iyi anlamaya yönelik bulgular elde edilmesi hedeflenmektedir.

2.2 Çalışmanın Tasarımı ve Ölçümler

Çalışmamızın, 14.09.2023 tarihinde alınan kararla Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurallara uygun olduğu yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışmamız ayrıca, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından desteklenmiştir.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na Ocak 2008- Ocak 2018 Yılları arasında gönderilmiş kolon rezeksiyon materyallerinde kolorektal adenokarsinom tanısı alan 90 olgu hastanemiz tarafından kullanılan dijital arşivleme sisteminde taranarak belirlendi. Adenokarsinom olgularının 19'u iyi diferansiye adenokarsinom, 55'i orta derecede diferansiye adenokarsinom, 16'sı ise az diferansiye adenokarsinomdan oluşmaktaydı. Toplamda 90 olguya ait H&E (Hematoksilen-Eozin) boyalı lamalar ve lezyonlara ait yeterli doku içeren bloklar arşivden çıkarıldı. Uzman patolog eşliğinde olgulara ait lamalar ışık mikroskopu ile tekrar gözden geçirilmiş lezyonları en iyi yansıtan ve immünohistokimyasal çalışma için en uygun bloklar seçilmiştir. Ayrıca, histopatolojik parametreler yeniden değerlendirilmiştir.

Hastanemizin dijital arşivleme sistemindeki patoloji raporlarından hastalara ait yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, makroskopik tümör çapı, makroskopik tümör perforasyonu bilgilerine ulaşıldı. KRK tanısı, tiplendirilmeleri ve diferansiasyon derecesi için güncel Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri kullanıldı. Buna göre tümörler; iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye olarak gruplandırıldı. Patolojik tümör evrelemesi için AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'na

(8. baskı) göre yapılan TNM sınıflaması kullanıldı (10). Tümör kalın bağırsaktaki lokalizasyonuna göre çekum, çıkan kolon ve transvers kolonda ise sağ kolon yerleşimli; inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda olanlar ise sol kolon yerleşimli tümörler olarak belirtildi (53). Tüm hastaların 2008-2023 yılları arasında 5 yıldan fazla takip kayıtları vardı. Sağkalım süresi, ilk tanı tarihinden son takip tarihine veya ölüm tarihine kadar ölçüldü.

Seçilen bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler alındı. İmmünohistokimyasal yöntem için bloklardan hazırlanan kesitler (+) şarjlı lamalara alınarak 45 dakika 72 °C'lik etüvde bekletildi. Kesitlere immünohistokimyasal olarak 1/100 oranında dilüe edilen Apolipoprotein C1 primer antikor (anti-APOC1(1:50,A16853, antibodies.com, Cambridge, MA, UK.) uygulandı. Boyama işlemi Roche Ventana otomatik immünohistokimya boyama cihazı ile yapıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirme ışık mikroskopu (Olympus BX53) altında gerçekleştirilerek sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. APOC1 immünreaktivitesi Ren ve ark.'nın (14) çalışmasındaki uygulamaya benzer şekilde boyamanın indeksi, hem boyama yoğunluğuna hem de pozitif boyanmış tümör dokusunun oranına göre değerlendirildi. (Boyanma indeksi= Yaygınlık x Şiddet).

İmmünboyama sonuçları aşağıdaki sisteme göre puanlandı:

Boyanmanın şiddeti belirlenirken;

- 0 (negatif),
- 1 (zayıf),
- 2 (orta),
- 3 (güçlü) boyanma olarak kabul edildi.

Boyanma yaygınlığı;

- 0 (%0),
- 1 (%1–25),
- 2 (%26–50),
- 3 (%51–75)
- 4 (%76–100) olarak değerlendirildi.

Pozitif doku oranının boyama şiddeti puanıyla çarpımı ile boyanma indeksi hesaplandı (0 ile 12 aralığında).

Boyama indeksi için en uygun kesme değeri şu şekilde belirlendi:

- ≥ 6 boyanma indeksi puanı yüksek APOC1 ekspresyonu olan tümörler olarak kabul edildi.
- ≤ 4 boyanma indeksi puanı düşük APOC1 ekspresyonu olan tümörler olarak kabul edildi (14).

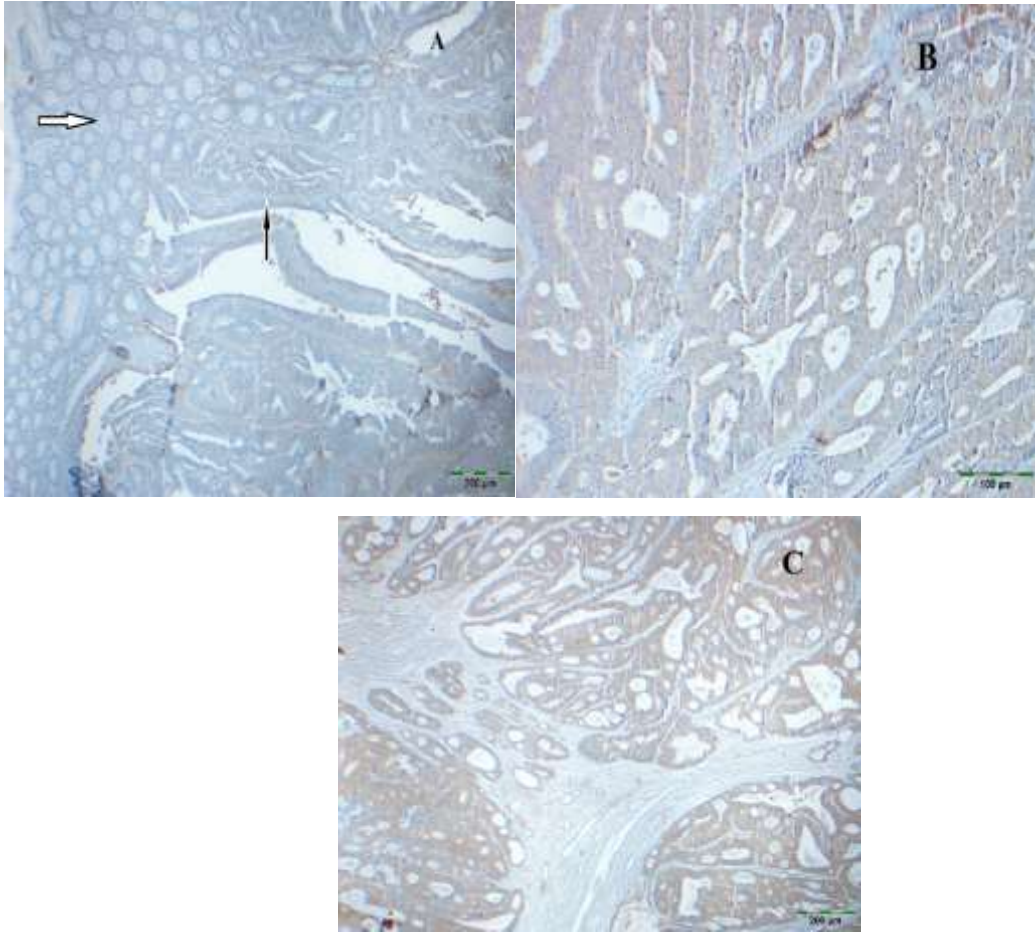
2.3 İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics, Version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Ki-kare testinde beklenen sayı (expected count) 5 veya 5 in altındaysa anlamlılık değeri (p) için Fisher's Exact test, beklenen sayı 5 in üzerindeyse Pearson Ki kare değeri verilmiştir. APOC1 ekspresyonu ve hastaların genel sağkalım oranları arasındaki ilişki Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmış ve farklılıklar log rank testi kullanılarak analiz edilmiştir.

Tehlike oranını (HR) ve %95 güven aralığını (GA) tahmin etmek için tek değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Tüm veriler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

3.BULGULAR

Çalışmaya, retrospektif olarak patoloji tanıları doğrulanmış kolorektal adenokarsinom tanısı alan toplam 90 olgu dahil edilmiştir. Olguların cinsiyet, yaş, histolojik grade, makroskopik tümör çapı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, TNM evresi gibi klinikopatolojik parametreler ile APOC1 boyanma indeksi arasındaki istatistiksel ilişki değerlendirilmiştir (Tablo 4). Boyanma indeksi pozitif doku oranının boyama yoğunluğu puanıyla çarpımı ile belirlenmiştir (Şekil 12).



Şekil 12: APOC1 boyanma şiddetleri **A)** Sağ (Siyah ok) kolorektal adenokarsinomda zayıf (1) APOC1 immünreaktivitesi sol (beyaz ok) normal kolon dokusunda APOC1 negatifliği (APOC1 boyası x40) **B)** Kolorektal adenokarsinomda orta (2) APOC1 immünreaktivitesi (APOC1 boyası x100) **C)** Kolorektal adenokarsinomda güçlü APOC1 immünreaktivitesi (APOC1 boyası x40)

Tablo 4: Boyanma indeksi ve klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki

Parametre		Sayı	Düşük ekspresyon	Yüksek ekspresyon	p değeri
		n	n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	56	36(%64,3)	20(%35,7)	0.96
	Kadın	34	22(%64,7)	12(%35,3)	
Yaş	<60	38	28(%73,7)	10(%26,3)	0.11
	≥60	52	30(%57,7)	22(%42,3)	
Makroskopik tümör çapı	<4 cm	30	24(%80)	6(%20)	0.029
	≥4 cm	60	34(%56,7)	26(%43,3)	
Tümör lokalizasyonu	Sol kolon	56	34(%60,7)	22(%39,3)	0.34
	Sağ kolon	34	24(%70,5)	10(%29,5)	
Histolojik Grade	İyi diferansiye	19	15(%79)	4(%21)	0.326
	Orta diferansiye	55	33(%60)	22(%40)	
	Az diferansiye	16	10(%62,5)	6(%37,5)	
Tümörü infiltre eden lenfositler	Var	76	49(%64,5)	27(%35,5)	1
	Yok	14	9 (%64,3)	5(%35,7)	
Lenfovasküler invazyon	Var	41	30(%73,2)	11(%26,8)	0.11
	Yok	49	28(%57,1)	21 (%42,9)	
Perinöral invazyon	Var	56	21(%58,3)	15(%41,7)	0.32
	Yok	34	37(%68,5)	17(%31,5)	
T evresi	pT1-pT2	24	22(%91,7)	2(%8,3)	0.001
	pT3-pT4	66	36(%54,5)	30(%45,5)	

N evresi (Lenf Nodu Metastazı)	N0	56	38(%67,9)	18(%32,1)	0.38
	N1-2	34	20(%58,9)	14(%41,1)	
Tanı anında uzak metastaz	Var	8	6(%75)	2(%25)	0.70
	Yok	82	52(%63,4)	30(%36,6)	
TNM	Evre 1-2	53	36(%67,9)	17(%32,1)	0.40
	Evre 3-4	37	22(%59,5)	15(%40,5)	

Olguların cinsiyet dağılımına bakıldığında 56'sı erkek, 34'ü kadındır. 56 erkeğin 36'sında(%64,3) düşük APOC1 ekspresyonu,20'sinde(%35,7) yüksek APOC1 ekspresyonu saptanmıştır. 34 kadın hastanın 22'sinde(%64,7) düşük APOC1 ekspresyonu, 12'sinde(%35,3) yüksek APOC1 ekspresyon tespit edilmiştir(p:0.96). Boyanma indeksi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p>0.05)(Tablo 5).

Tablo 5: Boyanma indeksi ve cinsiyet ilişkisi

Cinsiyet	Sayı n	Düşük ekspresyon(≤ 4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥ 6) n (%)	p Değeri
Erkek	56	36(%64,3)	20(%35,7)	0.96
Kadın	34	22(%64,7)	12(%35,3)	

Çalışmamızda genel olarak yaş ortalaması 63,3'tür. 60 yaşın altında olan kişi sayısı 38, 60 yaşın üzerinde olan kişi sayısı 52'dir. Olguların en küçük yaşı 34, en büyük yaşı 88 olarak tespit edilmiştir. 60 yaş ve üzerindeki 52 hastanın 30'unda (%57,6) APOC1 ekspresyonu düşük, 22'sinde(%42,3) APOC1 ekspresyonu yüksek saptanmıştır. İleri yaş grubunda APOC1 ekspresyonu daha yüksek oranda saptanmasına rağmen farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.11). Yaş ile boyanma indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6: Boyanma indeksi ve yaş ilişkisi

Yaş	Sayı n	Düşük ekspresyon(≤ 4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥ 6) n (%)	p Değeri
<60	38	28(%73,7)	10(%26,3)	0.11
≥ 60	52	30(%57,7)	22(%42,3)	

Çalışmamızdaki olgular makroskopik tümör çaplarına göre incelendiğinde; makroskopik tümör çapı 4 cm'in altında olan 30 vakanın 24'ünde(%80) düşük APOC1 ekspresyonu, 6'sında(%20) yüksek APOC1 ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca 4cm ve üzeri olan 60 vakanın 34'ünde(%56,7) düşük APOC1 ekspresyonu, 26'sında(%43,3) yüksek APOC1 ekspresyonu saptanmıştır (p:0.029). Makroskopik tümör çapı ve boyanma indeksi ile anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p<0.05) (Tablo 7).

Tablo 7: Boyanma indeksi ve makroskopik tümör çapı arasındaki ilişki

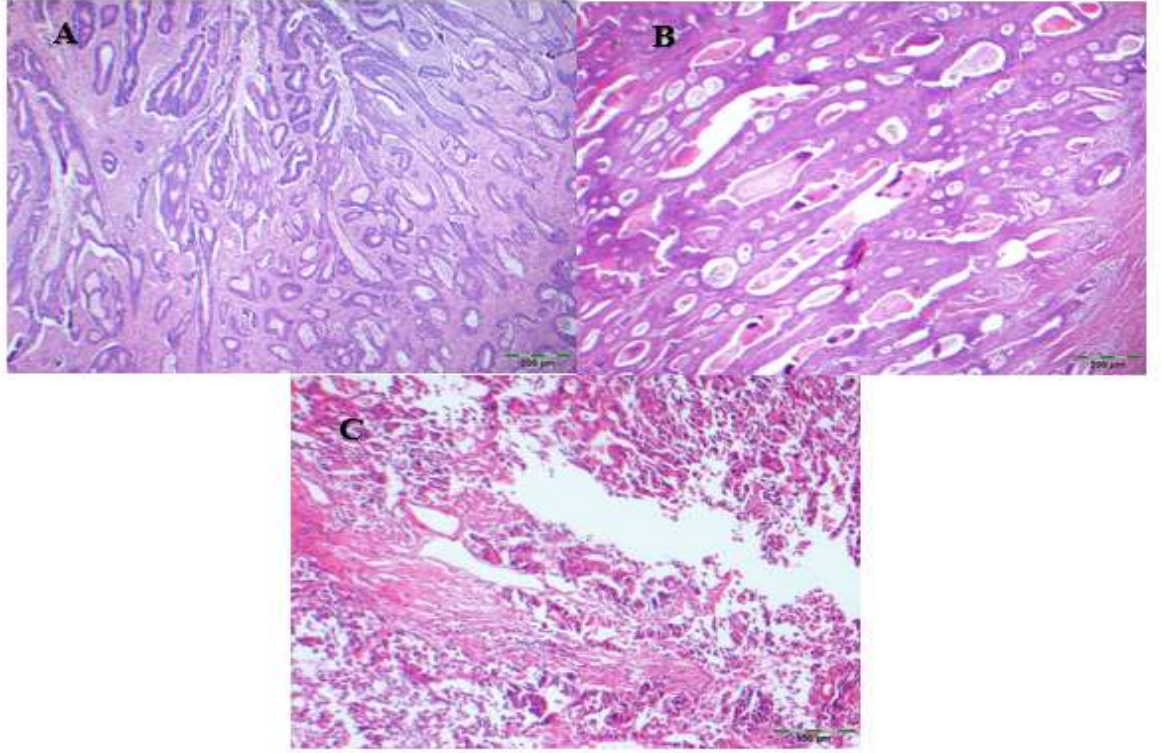
Makroskopik tümör çapı	Sayı n	Düşük ekspresyon(≤ 4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥ 6) n (%)	p Değeri
<4 cm	30	24(%80)	6(%20)	0.029
≥ 4 cm	60	34(%56,7)	26(%43,3)	

Çalışmamızdaki olgular tümör lokalizasyonuna göre incelendiğinde sol kolon yerleşimli 56 olgunun 34'ünde(%60,7) düşük APOC1 ekspresyonu, 22'sinde(%39,3) yüksek APOC1 ekspresyonu tespit edilmiştir. Sağ kolon yerleşimli 34 olgunun 24'ünde(%70,5) düşük APOC1 ekspresyonu, 10'unda(%29,5) yüksek APOC1 ekspresyonu tespit edilmiştir (p:0.34). Tümör lokalizasyonu ve boyanma indeksi arasında ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8: Boyanma indeksi ve tümör lokalizasyonu ilişkisi

Tümör lokalizasyonu	Sayı n	Düşük ekspresyon(≤ 4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥ 6) n (%)	p Değeri
Sol kolon	56	34(%60,7)	22(%39,3)	0.34
Sağ kolon	34	24(%70,5)	10(%29,5)	

Çalışmaya dahil edilen olguların 19'u iyi diferansiye adenokarsinom, 55'i orta diferansiye adenokarsinom, 16'sı ise az diferansiye adenokarsinomdan oluşmaktadır (Şekil 13).



Şekil 13. Çalışma gruplarının histopatolojik görünüşleri: **A)** İyi derece diferansiye adenokarsinom (H&E X40) **B)** Orta derece diferansiye adenokarsinom (H&E X40) **C)** Az derece diferansiye adenokarsinom (H&E X100)

Çalışmamızdaki 19 iyi diferansiye adenokarsinomun 15'inde(%79) düşük APOC1 ekspresyonu, 4'ünde(%21) yüksek APOC1 ekspresyonu; 55 orta derece diferansiye adenokarsinomun 33'ünde(%60) düşük APOC1 ekspresyonu, 22'sinde(%40) yüksek APOC1 ekspresyonu; 16 az diferansiye adenokarsinomun 10'unda(%62,5) düşük APOC1 ekspresyonu, 6'sında(%37,5) yüksek APOC1 ekspresyonu saptanmıştır (p:0.326). Histolojik grade ve boyanma indeksi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0.05)(Tablo 9).

Tablo 9: Boyanma indeksi ve histolojik grade ilişkisi

Histolojik Grade	Sayı	Düşük ekspresyon(≤ 4)	Yüksek ekspresyon(≥ 6)	p
	n	n (%)	n (%)	Değeri
İyi diferansiye	19	15(%79)	4(%21)	0.326
Orta diferansiye	55	33(%60)	22(%40)	
Az diferansiye	16	10(%62,5)	6(%37,5)	

Tümörü infiltrate eden lenfositlerin bulunduğu 76 olgunun 49'unda(%64,5) düşük APOC1 ekspresyonu, 27'sinde(%35,5) yüksek APOC1 ekspresyonu saptanmıştır (p:1). İstatistiksel olarak boyanma indeksi ve tümörü infiltrate eden lenfositler arasında anlamlı ilişki yoktur (p>0.005) (Tablo 10).

Tablo 10: Boyanma indeksi ile tümörü infiltrate eden lenfositler arasındaki ilişki

Tümörü infiltrate eden lenfositler	Sayı n	Düşük ekspresyon(≤ 4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥ 6) n (%)	p Değeri
Var	76	49(%64,5)	27(%35,5)	1
Yok	14	9 (%64,3)	5(%35,7)	

Çalışmamızdaki lenfovasküler invazyon bulunan 41 olgunun 30'unda(%73,2) düşük APOC1 ekspresyonu 11'inde(%26,8) yüksek APOC1 ekspresyonu tespit edilmiştir. Lenfovasküler invazyon bulunmayan 49 olgunun 28'inde(%57,1) düşük APOC1 ekspresyonu, 21'inde(%42,9) yüksek APOC1 ekspresyonu saptanmıştır (p:0.11). Boyanma indeksi ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 11: Boyanma indeksi ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki

Lenfovasküler İnvazyon	Sayı n	Düşük ekspresyon(≤ 4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥ 6) n (%)	p Değeri
Var	41	30(%73,2)	11(%26,8)	0.11
Yok	49	28(%57,1)	21 (%42,9)	

Perinöral invazyon bulunan 36 olgunun 21'inde(%58,3) düşük APOC1 ekspresyonu 15'inde(%41,7) yüksek APOC1 ekspresyonu tespit edilmiştir. Perinöral invazyon bulunmayan 54 olgunun 37'sinde(%68,5) düşük APOC1 ekspresyonu, 17'sinde(%31,5) yüksek APOC1 ekspresyonu saptanmıştır (p:0.32). Boyanma indeksi ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12: Boyanma indeksi ve perinöral invazyon arasındaki ilişki

Perinöral İnvazyon	Sayı n	Düşük ekspresyon(≤ 4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥ 6) n (%)	p Değeri
Var	36	21(%58,3)	15(%41,7)	p:0.32
Yok	54	37(%68,5)	17(%31,5)	

Olguların Amerikan Kanseri Komitesi (AJCC) tümör-lenf düğümü-metastaz

(TNM) sistemine göre pT, N ve TNM evreleri belirlendi (10).

T1-T2 evre olan 24 hastanın 22'sinde(%91,7) düşük APOC1 ekspresyonu,2'sinde(%8,3) yüksek APOC1 ekspresyonu saptandı. T3-T4 evre olan 66 hastanın 36'sında(%54,5) düşük APOC1 ekspresyonu, 30'unda(%45,5) yüksek APOC1 ekspresyonu saptandı (p:0.001). T evresi ve boyanma indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p<0.005) (Tablo 13).

Tablo 13: Boyanma indeksi ve T evresi arasındaki ilişki

		Sayı n	Düşük ekspresyon(≤4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥6) n (%)	p Değeri
T	pT1-2	24	22(%91,7)	2(%8,3)	0.001
evresi	pT3-4	66	36(%54,5)	30(%45,5)	

Evresi N0 olan 56 olgunun 38'inde(%67,9) düşük APOC1 ekspresyonu, 18'inde(%32,1) yüksek APOC1 ekspresyonu saptandı. Evresi N1-N2 olan 34 olgunun 20'sinde(%58,9) düşük APOC1 ekspresyonu,14'ünde(%41,1) yüksek APOC1 ekspresyonu tespit edildi (p:0.38). Boyanma indeksi ve N evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0.005) (Tablo 14).

Tablo 14: Boyanma indeksi ve N evresi arasındaki ilişki

		Sayı n	Düşük ekspresyon(≤4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥6) n (%)	p Değeri
N evresi	N0	56	38(%67,9)	18(%32,1)	0.38
	N1-2	34	20(%58,9)	14(%41,1)	

Çalışmamızdaki olguların 8 tanesinde tanı anında uzak organ metastazı mevcuttu. Tanı anında metastaz mevcut olan 8 olgunun 6'sında(%75) düşük APOC1 ekspresyonu tespit edilmiştir (p:0.70). İstatistiksel olarak boyanma indeksi ve tanı anında uzak metastaz arasında anlamlı ilişki yoktur (p>0.005) (Tablo 15).

Tablo 15: Boyanma indeksi ve tanı anında uzak metastaz arasındaki ilişki

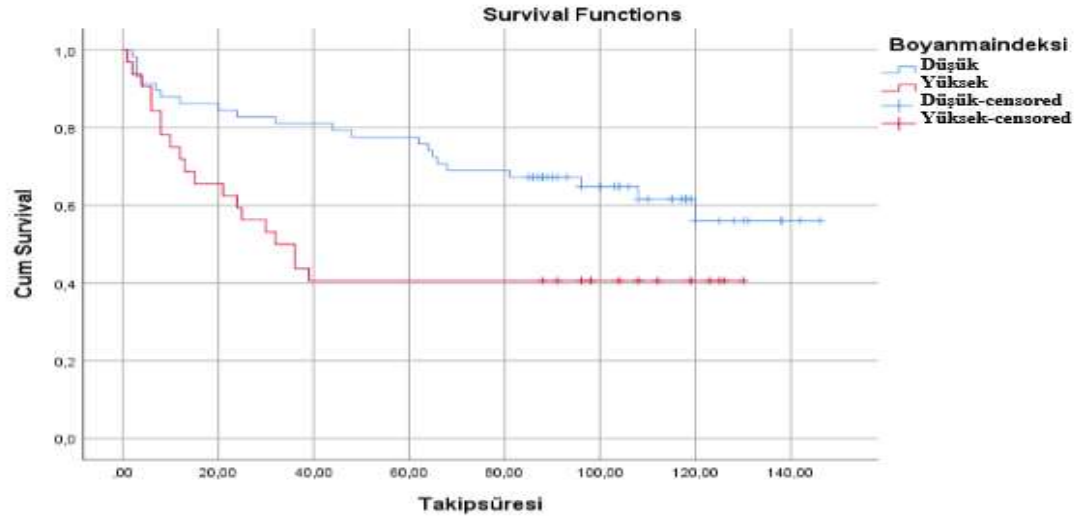
		Sayı n	Düşük ekspresyon(≤4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥6) n (%)	p Değeri
Tanı anında	Var	8	6(%75)	2(%25)	0.70
uzak	Yok	82	52(%63,4)	30(%36,6)	
metastaz					

TNM evresi evre 1-2 olan 53 olgunun 36'sında (%67,9) düşük APOC1 ekspresyonu, 17'sinde(%32,1) yüksek APOC1 ekspresyonu tespit edilmiştir. Evre 3-4 olan 37 olgunun 22'sinde(%59,5) düşük APOC1 ekspresyonu, 15'inde(%40,5) yüksek APOC1 ekspresyonu tespit edilmiştir (p:0.40). Boyanma indeksi ile TNM evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0.005)(Tablo 16).

Tablo 16: Boyanma indeksi ve TNM evresi arasındaki ilişki

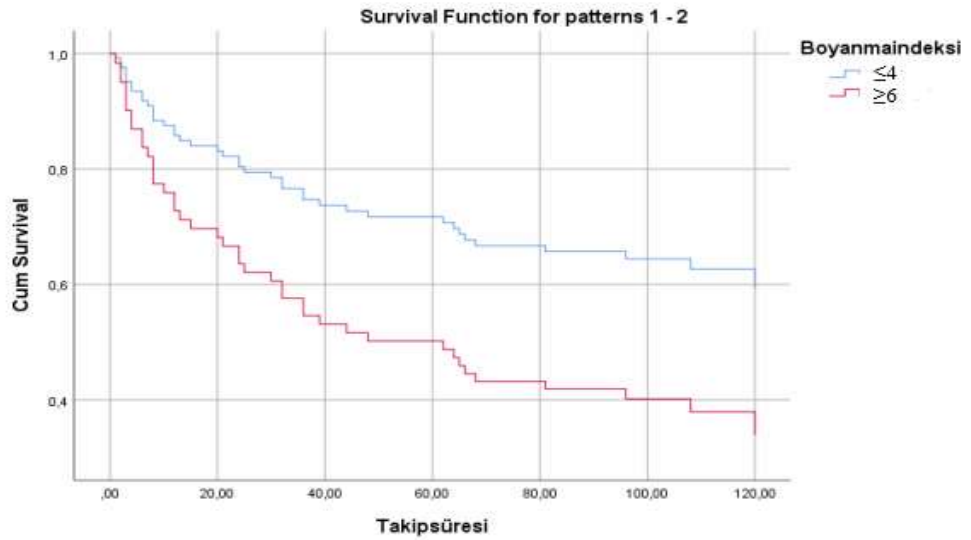
		Sayı n	Düşük ekspresyon(≤ 4) n (%)	Yüksek ekspresyon(≥ 6) n (%)	p Değeri
TNM	Evre 1-2	53	36(%67,9)	17(%32,1)	0.40
	Evre 3-4	37	22(%59,5)	15(%40,5)	

Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın 41'i ölmüştür. Genel sağkalım oranı %54,4 olarak bulunmuştur. Düşük APOC1 ekspresyonu izlenen 58 hastanın 22'si, yüksek APOC1 ekspresyonu izlenen 32 hastanın 19'u ölmüştür. Genel sağkalım; düşük APOC1 ekspresyonu gösteren hastalarda %62,1 iken; yüksek APOC1 ekspresyonu gösteren hastalarda %40,6 olarak saptanmıştır. 5 yıllık sağkalım oranı düşük APOC1 ekspresyonu gösterenlerde %77,6 $\pm$ 5,5, yüksek APOC1 ekspresyonu gösterenlerde %40,6 $\pm$ 8,7 olarak saptanmıştır. Yüksek APOC1 ekspresyonu gösterenlerde ortalama sağkalım süresi 32 $\pm$ 7,778 (16,755-47,245) ay olarak hesaplanmıştır. Ancak düşük APOC1 ekspresyonu gösteren vakalar için ölüm oranı %50'den az olduğu için ortalama sağkalım süresi hesaplanamamıştır. Kaplan-Meier yöntemine göre veriler, APOC1 yüksek ekspresyonu olan hastaların, düşük APOC1 ekspresyonu olan hastalara kıyasla daha kısa ortalama sağkalım süresine sahip olduğunu göstermiştir (p:0.018=log rank testi) (Şekil 14). Bu, yüksek APOC1 ekspresyonu olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 14: APOC1 ekspresyonuna göre sağ kalımın Kaplan-Meier eğrileri.

Ayrıca, APOC1 ekspresyonunun KRK hastalarında bağımsız prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için tek değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Cox regresyon analizi (tehlike oranı [HR] 0,482; %95 güven aralığı (GA) 0,260-,895; $p = 0,021$) ($p < 0,005$) yüksek APOC1 ekspresyonunun kötüleşen genel sağ kalımla açıkça ilişkili olduğunu gösterdi (Şekil 15).



Şekil 15: APOC1 ekspresyonuna göre sağ kalımın Cox-regresyon eğrileri.

4.TARTIŞMA

KRK, tüm dünyada üçüncü sıklıkta görülen kanserdir. GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (33,34). Ülkemizde ise KRK erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden, kadınlarda ise meme ve tiroid kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. GLOBOCAN 2022 verilerine göre tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin % 9,3'ünü kolorektal kanserler oluşturmaktadır (33,34,36).

KRK insidansı geçmiş yıllara göre dünya genelinde artış göstermektedir. Bu artışın başlıca nedenleri arasında beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri vardır. Özellikle işlenmiş gıda tüketimi, yağ ve karbonhidrattan zengin diyetler ve sedanter yaşam tarzı, KRK gelişme riskini artıran en önemli faktörlerdendir. Bunun yanısıra insidanstaki bu artışın diğer nedenleri KRK tarama programlarındaki artış ile tanı konulan vaka sayısının artması. Ayrıca, artan yaşam süresi ile nüfusun yaşlanmasıdır. Özellikle Yeni Zelanda gibi gelişmiş batı ülkelerinde, Batı Afrika gibi gelişmemiş ülkelere oranla KRK daha sık görülmektedir. Bu durum, sosyoekonomik faktörlerin, beslenme alışkanlıklarının ve sağlık hizmetlerine erişimin KRK gelişimi üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır (2,109). Yaşam tarzı ve diyetin yanısıra, genetik ve çevresel birçok etken etiyolojide yer almaktadır. Yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, obezite, sigara, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve fiziksel hareketsizlik bu risk faktörlerinden bazılarıdır. Sadece sporadik KRK'de değil FAP veya HNPCC gibi ailesel kanser sendromlarının insidansında da artış görülmektedir. Bu ailesel kanser sendromlarına sahip kişilerde KRK gelişme riskinde önemli derecede artış görülür (110-113).

KRK için 5 yıllık sağkalım oranı, yaklaşık olarak %40 ile %60 arasındadır (50). Kolorektal kanserler için prognostik önemi olan birçok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler hastalığın seyri ve tedavi planlaması açısından büyük bir rol oynamaktadır. Öne çıkan prognostik faktörler arasında yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, serum CEA düzeyi, tümör boyutu, histolojik grade, tümör evresi, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümörü infiltre eden lenfosit, tümör tomurcuklanması, cerrahi sınırlar, lenf nodu metastazı, perforasyon

gibi birçok prognostik faktör vardır (92,96). Vakaların %90'ından fazlasını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Geri kalanını diğer histolojik alt tipler oluşturmaktadır. Tümörün histolojik tipi de prognoz açısından önemli bir faktördür (36).

KRK tedavisinde standart yöntemler cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiden oluşmaktadır. Ancak bu tedaviler tümör hücresine özgül değildirler ve normal hücreleri de etkilerler. Bu nedenle, sitotoksik ilaçları ve yan etkileri oldukça fazladır. Dahası, bu tedavilere rağmen birçok hastada nüksler meydana gelmektedir. KRK için daha etkili ve tümöre özgül alternatif tedavilere ihtiyaç vardır. İmmünoterapi, tümör hücresine özgül ve daha etkili bir seçenek olmasıyla KRK tedavisinde son zamanlarda gündemdedir (114-116). İmmünoterapiye iyi cevap veren hastalarda prognoz ve yaşam kalitesi daha iyidir (116). Ancak immünoterapiye verilen yanıt hastalar arasında büyük farklılıklar taşır. Bu nedenle, immünoterapiye duyarlı veya ilaca dirençli hasta gruplarını ayırt edebilmek önemlidir. Bunun için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (116,117).

Günümüzde kolorektal karsinomların prognozunu belirlemek ve tedavisine yön vermek amacı ile birçok farklı immünohistokimyasal belirteç kullanılmaktadır. Hâlihazırda kullanılan belirteçler ve yeni geliştirilen tedavi modaliteleri mortaliteyi azaltmıştır. Ancak hala KRK tanısı alan kişilerin %40'ından fazlası 5 yıl içinde ölmektedir (34,50). Bu durum, kolorektal kanser genetiği ve kanser immünolojisini anlamaya yönelik yeni araştırmaların önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda, hücre büyümesi, çoğalması ve karsinogeneizde rolleri olduğu düşünülen APOC1'in kolorektal karsinomlarda sağkalım ve prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır.

Literatürde, KRK'lerin erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (112). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde olguların 56'sı(%62,2) erkek ve 34'ü(%37,8) kadın hastadan oluşmaktaydı. Cinsiyet ve KRK prognozu arasındaki ilişki oldukça tartışmalı bir konudur. Östrojen ve yaşam tarzının etkisiyle kadınların erkeklere göre daha iyi prognoza sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bunun yanı sıra birçok çalışmada erkek ve kadın cinsiyet arasında sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür (79,118). Ren ve

arkadaşlarının çalışmasında da cinsiyet ve APOC1 boyanma indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (14). Benzer şekilde çalışmamızda da APOC1 boyanma indeksi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yaş, KRK için en önemli risk faktörlerinden birisidir. 40 yaşın altında KRK nadiren görülürken, KRK insidansı 50 yaş üzerinde özellikle 60-79 yaş arasındaki bireylerde artmaktadır. Ortalama görülme yaşı 64'tür. Bazı çalışmalarda 40 yaş altı ve 70 yaş üstü bireylerin daha kötü sağkalıma sahip olduğu görülmüştür (113,119,120). Eşlik eden hastalıkların varlığı ve sedanter yaşamın etkisi yaşlılarda prognoz daha kötü olmasına yol açmaktadır (112,120). Chung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşın prognoz ile ilişkisiz olduğu tespit edilmiştir (121). Ren ve arkadaşlarının çalışmasında, yaş ve APOC1 boyanma indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (14). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması 63,3 olarak bulundu ve vakaların %57,8'i 60 yaş üzerindeydi. İleri yaş grubunda APOC1 ekspresyonu daha yüksek oranda saptanmasına rağmen farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ren ve arkadaşlarının (14) çalışmasında olduğu gibi çalışmamızda yaş ile boyanma indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda makroskopik tümör çapı, tümörün en uzun yatay çapı hesaplanarak bulunmuştur (122). Birçok önceki çalışmada makroskopik tümör çapının KRK için bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (123-125). Kato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tümör boyutu büyük olan olgularda ikincil bağımsız yani metakron kanser görülme olasılığının arttığı bulunmuştur (126). Kornprat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kolon kanserlerinde tümör boyutu ile prognoz arasında anlamlı ilişki tespit edilirken rektal kanserlerde bu ilişki tespit edilmemiştir (127). Ren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör boyutu ve APOC1 ekspresyonu arasında ilişki saptanamamıştır (14). Ancak bizim çalışmamızda; makroskopik tümör çapı ve APOC1 boyanma indeksi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Tümör lokalizasyonunun prognoza etkisi konusunda literatürde net bir görüş birliği bulunmamaktadır (50). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında sağ kolon ve sol kolon yerleşimli tümörler incelenmiş, ortalama sağkalım ve nüks açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak evre 2 sağ kolon kanserlerinde nüks oranı daha

yüksek bulunmuştur (128). Çalışmamızdaki olgular tümör lokalizasyonuna göre incelendiğinde 56'sı (%62,2) sol kolon, 34'ü (%37,8) sağ kolon yerleşimli olduğu tespit edildi. Ren ve arkadaşlarının çalışmasında da tümör yerleşim yeri ve APOC1 boyanma indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (14). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da APOC1 boyanma indeksi ve tümör lokalizasyonu arasında ilişki saptanmadı.

Compton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, histolojik grade belirlenmesinde gözlemciler arasında büyük ölçüde farklılık olmasına dikkat çekilmiştir. Bu farklılığın önemli bir nedeni olarak da tümörün heterojenitesi gösterilmiştir (129). Histolojik grade ile ilgili yapılan birçok çalışmada tümör diferansiasyon derecesi ile prognoz arasında ilişki tespit edilmiştir (121,130). Çalışmamızdaki olgular tümörün diferansiasyon derecesine göre grade 1 (iyi diferansiye), grade 2 (orta derece diferansiye) ve grade 3 (az diferansiye) olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Hastaların 19'u(%21,1) iyi diferansiye, 55'i(%61,1) orta derece diferansiye ve 16'sı(%17,8) az diferansiye olarak tespit edilmiştir. İyi diferansiye grupta vakaların %79'unda düşük APOC1 ekspresyonu saptanmasına rağmen Ren ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da APOC1 boyanma indeksi ile histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (14).

Son dönemlerde tümör mikroçevresinden salgılanan ve gelişmiş bir immün cevaba yol açan lenfoid yapıların varlığı keşfedilmiştir. Kanser hastalarında tümör mikroçevresinden salgılanan T hücresi ve doğal öldürücü (NK) hücresi yanıtlarının büyüklüğü immünoterapi tedavisinin sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (131). Tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığının çeşitli kanserlerde prognozu etkilediğine dair çalışmalar vardır (132,133). KRK özelinde yapılan bazı çalışmalarda tümörü infiltre eden lenfositlerin prognozla ilişkisinin olduğu öne sürülse de, bu ilişkinin doğruluğu konusunda kesin bir görüş birliği yoktur (134,135,136). Çalışmamızda tümörü infiltre eden lenfosit varlığı ile APOC1 boyanma indeksi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Lenfovasküler invazyonun KRK'li hastalar için kötü prognostik bir belirteç olup olmadığı tartışmalıdır. Lenfovasküler invazyonun kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çok sayıda çalışmanın (137,138) yanısıra prognostik önemi

olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Artaç ve arkadaşları tarafından yapılan, 554 evre 2 kolon kanserli hastayı içeren retrospektif çalışmada lenfovasküler invazyonun KRK'ler için prognostik öneminin olmadığı gösterilmiştir (139). Lenfovasküler invazyon varlığı genellikle hematoksilen eozin boyama yöntemi ile değerlendirilir. Bu yöntem de sıklıkla öznel ve tutarsızlığa neden olur. Gözlemciler arasında sıklıkla farklılıklar oluşur (140). Kingston ve arkadaşlarının (141) yaptığı bir çalışmada ilk raporlamasında lenfovasküler invazyon görülmeyen KRK vakaları immünohistokimyasal boyalarla yeniden incelenmiş ve Hematoksilen eozin boyalı kesitlerle karşılaştırıldığında lenfovasküler invazyon insidansının anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür. Lenfovasküler invazyon varlığının prognostik önemini vurgulayan birçok çalışmaya (137,138) rağmen hala tartışmalı bir faktördür. Özellikle izole lenfatik invazyonun prognostik değerinin venöz invazyondan daha düşük olduğu düşünülmektedir (142). Ptok ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; rektal kanserde izole lenfatik damar invazyonunun prognoz açısından anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular lenfatik ve vasküler invazyonun ayrı ayrı bildirilmesinin prognoz tahmini açısından daha sağlıklı olacağını düşündürmektedir (143,144). Ancak bizim çalışmamızda lenfatik ve kan damarı invazyonu birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmamızda APOC1 boyanma indeksi ve lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Perinöral invazyonun çeşitli tanımları vardır. Liebig ve arkadaşları perinöral invazyonu tümör hücrelerinin sinir kılıfının en az %33'ünü çevrelemesi veya sinir kılıfının tümör hücreleri tarafından invaze edilmesi olarak tanımlamışlardır (145). KRK'lerde perinöral invazyon diğer kanserlere göre daha az görülmektedir. Buna rağmen, perinöral invazyon görülen olgularda prognoz daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (146,147). Bunun yanı sıra perinöral invazyon patoloğlar tarafından raporlarda yeterince bildirilmeyen bir parametredir (145). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adjuvan tedavi alan evre 2 ve 3 kolorektal kanserli hastalarda perinöral invazyon ve prognoz arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (148). Bu da perinöral invazyonun prognostik önemi konusunda çelişkili bulguların ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Çalışmamızda perinöral invazyon ve APOC1 boyanma indeksi arasında ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmamızda olguların pT, N ve TNM evreleri Amerikan Kanser Komitesi

(AJCC) tümör-lenf düğümü-metastaz (TNM) sistemine göre belirlendi (10).

T evresi tümörün bağırsak duvarına invazyon derinliğini ifade eder (10). Günümüzde kullanılan AJCC kanser evreleme kılavuzunda N evresi T evresinden daha baskındır (149). Ancak, son dönemde T evresinin prognostik değerine ilişkin birçok çalışma yapılmıştır (149-151). Rottoli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada T4N0 tümörlerin prognoz olarak diğer evre 2 tümörlerden daha kötü olduğu ve evre 3 tümörlerle benzer olduğu tespit edilmiştir (152). Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T ve N evrelerinin TNM evreleme sistemindeki göreceli ağırlıkları ve sağ kalım üzerindeki etkileri hesaplanmıştır. T evresinin TNM evreleme sisteminde N evresinden daha fazla ağırlığa sahip olduğu ve T evresinin kolorektal kanser sağ kalımını N evresine göre daha anlamlı şekilde etkilediği bulunmuştur. Bu nedenlerden dolayı çalışmada TNM evrelemesinin T evresi ağırlığına göre yeniden düzenlenmesi gerektiği öne sürülmüştür (150). Çalışmamızda önemli bir prognostik faktör olan T evresi ile APOC1 boyanma indeksi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

N evresi lenf nodu metastazını ifade etmektedir(10). KRK’de lenf nodu metastazı durumu tedavi seçimine rehberlik eder. Bunun yanısıra uzak metastazı olmayan KRK’lerde prognostik önemi olduğuna dair birçok çalışma vardır(153,154). Pian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T1-2N0 ve T1-2N1 kolon kanserli 307 hasta değerlendirilmiştir. Lenf nodu metastazı olan ve olmayan hasta grupları arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır(155). Çalışmamızda APOC1 boyanma indeksi ve N evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

KRK’lerde en sık uzak organ metastazı karaciğere olur. Karaciğer metastazı olguların yaklaşık %35-55’inde gelişir. Karaciğer dışında periton, akciğer ve overlere metastaz da oldukça sıktır. Uzak organ metastazı olan vakalarda sağkalımda belirgin azalma gözlenir (50,65,76). Karaciğer metastazı olan KRK olgularında tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi genellikle rezeksiyondur. Son dönemde metastatik karaciğer hastalarına uygulanan hepatik rezeksiyon oranında artış gözlemlenmektedir. Cerrahi rezeksiyon ile sağkalımda önemli oranda iyileşme sağlanmaktadır. Ayrıca cerrahi uygulanamayan metastatik hastalıklarda yeni geliştirilen tedavi stratejileri medyan sağ kalım oranının artmasını ve kürün uzamasını sağlayarak prognozu iyileştirmiştir(156–158). Çalışmamızda APOC1

boyanma indeksi ile tanı anında uzak metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Geleneksel olarak, TNM evresi KRK'li hastaların prognozunu belirlemek ve tedavilerini yönlendirmek için esas olarak kullanılan parametredir. TNM evresi ile sağkalım arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmasına rağmen KRK'de TNM evresi ve sağkalım arasında tutarsızlık olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (96,150,159,160). Aynı TNM evresine sahip olan hastalarda klinik sonuçlar açısından önemli farklılıklar vardır. AJCC tarafından geliştirilen mevcut TNM evreleme sisteminde birtakım eksiklikler mevcuttur. Bunlardan en önemlileri hücresel ve moleküler düzeylerde bilgi eksikliğinin olmasıdır. Bu eksiklikleri giderebilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır(136,150,161). TNM evreleme sisteminin prognoz tahminini iyileştirebilmek için ek faktörlere ihtiyaç vardır. Hueman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş, CEA düzeyi, tümör lokasyonu gibi ek faktörlerle TNM evreleme sistemine eklenmesinin sağ kalım tahminini iyileştirdiği gösterilmiştir (162). Ayrıca, Dienstmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, moleküler belirteçlerin eklenmesinin TNM'in sağkalım tahmini üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmaya KRK tanısı konulmuş evre I-III 8904 olgu dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda; MSI, BRAF ve KRAS mutasyon durumunun eklenmesi ile evre 2 ve 3 KRK hastalarında TNM evresinin prognoz tahminin güçlendiği görülmüştür (163). Bu çalışmalar ışığında sonuç olarak; TNM evreleme sisteminin aynı evreye sahip hastaların prognoz tahmini için yetersiz kaldığı görülmüştür. Çalışmamızdaki olguların TNM evresi ve APOC1 boyanma indeksi arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

KRK'in prognoz tahmini, heterojen olması nedeniyle zordur (164). Aynı evrede olan vakaların farklı seyretmesi, sağkalımın yeterince iyi öngörülememesi hastalığın yönetiminde eksikliklere yol açmaktadır. Bu eksiklikleri giderebilmek için günümüzde KRK'li hastalarda sağkalımı öngörebilen yeni prognostik parametreler, oldukça kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle, kolorektal kanser için daha iyi bir prognostik gösterge olarak tek bir biyobelirteç arayan çok sayıda çalışma yapılmıştır(96,160). Bu kapsamda, çalışmamızda KRK'lerde ekspresyon düzeylerini belirlemek ve prognostik gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağını gösterebilmek amacıyla özellikle son yıllarda üzerinde araştırmalar yapılan APOC1

alışılmıştır.

Çalışmamızda APOC1'in hasta sağkalımı üzerindeki etkisini belirleyebilmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. 5 yıllık sağkalım oranı düşük APOC1 Ekspresyonu gösterenlerde %77,6 yüksek APOC1 ekspresyonu gösterenlerde %40,6 olarak tespit edilmiştir. Kaplan-Meier yöntemine göre veriler, APOC1 yüksek ekspresyonu olan hastaların, düşük APOC1 ekspresyonu olan hastalara kıyasla daha kısa ortalama sağkalım süresine sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, tek değişkenli Cox regresyon analizi yüksek APOC1 ekspresyonunun kötüleşen genel sağ kalımla açıkça ilişkili olduğunu gösterdi. Ortalama sağkalım açısından değerlendirildiğinde, alışmamızda APOC1 ekspresyonunun KRK'li hastalarda kötü prognozun bağımsız bir öngörücüsü olarak kullanılabileceğı belirlendi.

APOC1, apolipoprotein ailesinin bir üyesidir. APOC1en küçük apolipoproteindir (6,6 kDa) ve esas olarak lipid taşınması ve metabolizmasında rol oynar. APOC1, genellikle VLDL ve LDL ile ilişkili olan bir salgı proteinidir. LDL, MAPK sinyal yolları aracılığıyla hücre çoğalmasını düzenler(98). Tournier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada APOC1'in hücre büyümesine etki ettiğı tespit edilmiştir (165). Ren ve arkadaşlarının çalışmasında; APOC1'in MAPK sinyal yolu aracılığıyla KRK'de hücre çoğalmasını ve göçünü teşvik ettiğı gösterilmiştir(14). Yakın zamanda APOC1'in kanser ilerlemesindeki rolü ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. APOC1'in meme , over , böbrek , akciğer ve kolorektal kanserlerde karsinogenezi desteklediğini düşündüren çalışmalar vardır (14,98,100,106,166,167).

Ren ve arkadaşlarının çalışmasında APOC1'in tümör mikroçevresi ve tümör bağışıklığındaki rollerini incelemek için 33 kanser türünde tek hücre dizileme ve toplu tümör RNA-seq verilerinin kapsamlı analizi uygulanmıştır. APOC1'in büyük çoğunluğu makrofajlarda veya tümörle ilişkili makrofajlarda tespit edilmiştir ve APOC1'in makrofaj polarizasyonunu düzenlediğı belirlenmiştir. Daha da önemlisi, APOC1 ekspresyonu birçok kanser türünde hastaların prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Bu verilerle, APOC1'in tümör metastazını destekleyebilen yeni bir immünolojik biyobelirteç olabileceğı öne sürülmüştür (108). Tang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma benzer şekilde APOC1'in KRK dokularının tümörle ilişkili makrofajlarında yüksek oranda eksprese edildiğini tespit etmiştir. KRK içeren dokuların yakınındaki tümörsüz dokulara göre daha fazla APOC1 ekspresyonu

gösterdiği saptanmıştır. APOC1'in inhibe edilmesinin in vitro KRK ilerlemesini yavaşlattığı sonucuna varılmıştır (168). Bu çalışmalara benzer şekilde Yang ve arkadaşlarının over kanserleri ile ilgili yaptığı çalışmada da overdeki APOC1 seviyeleri ile tümör çevresindeki M2 makrofaj varlığı arasında bir korelasyon tespit edilmiştir (100).

Zhang ve arkadaşlarının meme kanserleri üzerinde yaptığı çalışmada APOC1'in MAPK sinyal yolunu düzenleyerek meme kanserinin ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, epitel-mezenkimal geçiş (EMT) sürecinde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür(98).

Zheng ve arkadaşları arkadaşları tarafından glioblastom vakaları ile yapılan çalışmada ferroptozu azalttığını ve ferroptoz direncini artırarak tümör oluşumunda ve GBM gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (169).

Literatürde KRK ve APOC1 ilişkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ren ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde APOC1 ekspresyonu ile sağkalım ve T evresi arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca APOC1'in MAPK sinyal yolunu kullanarak hücre proliferasyonu, göçü ve invazyonuna neden olan bir protoonkogen olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın; retrospektif bir çalışma olması, sınırlı sayıda vakanın çalışmaya dahil edilmesi ve prosedürleri birden fazla cerrahın gerçekleştirmiş olması çalışmamızı sınırlandırmıştır. Ayrıca çalışmamız 10 yıllık uzun bir dönemi analiz etmektedir. Katılımcı alımı Ocak 2018 tarihinde sona ermiştir. Bu durum çalışmaya dahil edilen vakalar arasında tedavi farklılıklarına neden olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda;

APOC1 protein ekspresyonunun KRK tümör hücrelerinde normal kolon epitel hücrelerine göre daha yüksek oranda eksprese edildiği tespit edilmiştir.

Literatürle uyumlu olarak; APOC1'in KRK'li dokularda eksprese edildiği ve yüksek düzeyde APOC1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

APOC1 ekspresyonu ve KRK'li hastaların prognostik faktörleri (Cinsiyet, yaş, makroskopik tümör çapı, tümör lokalizasyonu, histolojik grade, tümörü infiltre eden lenfositler, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, T evresi, N evresi (lenf nodu metastazı),Tanı anında uzak metastaz, TNM) arasındaki ilişki incelenmiştir.

APOC1 boyanma indeksi ile T evresi ve makroskopik tümör çapı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer parametrelerle anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Sağkalım analizi, APOC1 ekspresyonu yüksek olan hastaların diğerlerine göre anlamlı derecede kısa ortalama sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir.

Ayrıca, APOC1'in KRK'lerde bağımsız bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Bu bağlamda, APOC1'in inhibe edilmesinin KRK hücre proliferasyonunu inhibe edebileceğini düşündürmüştür.

Ayrıca, KRK'lerde sağkalım öngörülerini iyileştirmek ve tedavi yönetimine karar vermek için kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İleride yapılacak çalışmalar ile KRK tedavisinde APOC1'i hedefleyen immünoterapötik ajanlar bulunabileceğini ve çalışmamızın KRK'li hastalar için umut verdiğini düşünmekteyiz.

Bu konuda daha net bir yargıya varılabilmesi için daha geniş çapta moleküler çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820.
2. Murphy CC, Zaki TA. Changing epidemiology of colorectal cancer — birth cohort effects and emerging risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21(1):25-34. doi:10.1038/s41575-023-00841-9.
3. Kumar V. , Abbas A, Aster J. Robbins Temel Patoloji. 10th ed. (Tuzlalı S, Güllüoğlu M, eds.). Güneş Tıp Kitabevleri; 2018.
4. Lawler, T., Walts, Z. L., Steinwandel, M., Lipworth, L., Murff, H. J., Zheng, W. et al. Type 2 Diabetes and Colorectal Cancer Risk. *JAMA Netw Open.* Published online 2023:E2343333. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.43333
5. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Yoldi MJR. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1). doi:10.3390/ijms18010197
6. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients.* 2019;11(1). doi:10.3390/nu11010164
7. Li, X., Chang, Z., Wang, J., Ding, K., Pan, S., Hu, H., et al. Unhealthy lifestyle factors and the risk of colorectal cancer: a Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2024;14(1). doi:10.1038/s41598-024-64813-y.
8. Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-188. doi:10.1111/his.13975.
9. Menon G, Recio-Boiles A, Lotfollahzadeh S, Cagir B. Colon Cancer.; 2024.
10. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1454-1455. doi:10.1245/s10434-018-6462-1.
11. Korngold, E. K., Moreno, C., Kim, D. H., Fowler, K. J., Cash, B. D., Chang,

- K. J., et al. ACR Appropriateness Criteria® Staging of Colorectal Cancer: 2021 Update. *Journal of the American College of Radiology*. 2022;19(5):S208-S222. doi:10.1016/j.jacr.2022.02.012.
12. Puppa G, Sonzogni A, Colombari R, Pelosi G. TNM Staging System of Colorectal Carcinoma: A Critical Appraisal of Challenging Issues. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):837-852. doi:10.5858/134.6.837.
 13. Stefani, C., Miricescu, D., Stanescu-Spinu, I. I., Nica, R. I., Greabu, M., Totan, A. R., Jinga, M. Growth factors, pi3k/akt/mtor and mapk signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis: Where are we now? *Int J Mol Sci*. 2021;22(19). doi:10.3390/ijms221910260.
 14. Ren, H., Chen, Z., Yang, L., Xiong, W., Yang, H., Xu, K., et al. Apolipoprotein C1 (APOC1) promotes tumor progression via MAPK signaling pathways in colorectal cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4917-4930. doi:10.2147/CMAR.S192529.
 15. Liu, S., Zhang, F., Liang, Y., Wu, G., Liu, R., Li, X., et al. Nanoparticle (NP)-mediated APOC1 silencing to inhibit MAPK/ERK and NF-κB pathway and suppress breast cancer growth and metastasis. *Sci China Life Sci*. 2023;66(11):2451-2465. doi:10.1007/s11427-022-2329-7.
 16. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. *Embryology, Gastrointestinal.*; 2024.
 17. Wilson DJ, Bordoni B. *Embryology, Bowel.*; 2024.
 18. Junqueira LC, Carneiro J. *Temel Histoloji*. 10th ed. (Aytekin Y, Solakoğlu S, eds.). Nobel Tıp Kitabevleri; 2003.
 19. Al-Saffar, A., Nogueira da Costa, A., Delaunois, A., Leishman, D. J., Marks, L., Rosseels, M. L., et al. Gastrointestinal Safety Pharmacology in Drug Discovery and Development. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;229:291-321. doi:10.1007/978-3-662-46943-9_12.
 20. Mills SE. *Histology for Pathologists, 5e*. Lippincott Williams & Wilkins, a

Wolters Kluwer business; 2020.

21. Adrouny AR. Understanding Colon Cancer . Jackson : University Press of Mississippi; 2002.
22. Irving MH, Catchpole B. ABC of colorectal diseases. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. BMJ. 1992;304(6834):1106-1108. doi:10.1136/bmj.304.6834.1106.
23. Gray H. *Anatomy of the Human Body*. 20th ed. (Lewis WH, ed.). Lea & Febiger 1918; 2000.
24. Seeley RR, Tate P, Stephens TD. *Anatomy & Physiology*. 8th ed. McGraw-Hill; 2007.
25. Uzunköy A. Kolorektal Anatomisi. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*. Published online 2009.
26. Dumlu EG, Tokac M, Karakoc D. Colorectal Embryology and Anatomy. In: *Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer*. Springer International Publishing; 2015:1-12. doi:10.1007/978-3-319-17993-3_1.
27. Roberts B, Hardesty Wh, Holling He, Reivich M, Toole Jf. Studies On Extracranial Cerebral Blood Flow. *Surgery*. 1964;56:826-833.
28. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Large Intestine.*; 2024.
29. Steele SR, Hull TL, Hyman N. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 4th ed. Springer Nature Switzerland AG; 2022.
30. Aydın S, Tuncel N, Zeytinoğlu M. *İnsan Anatomisi Ve Fizyolojisi*. 5th ed. (Aydın S, ed.). T.C. Anadolu Üniversitesi.; 2006
31. Azzouz LL, Sharma S. *Physiology, Large Intestine.*; 2024.
32. Ogobuiro I, Gonzales J, Shumway KR, Tuma F. *Physiology, Gastrointestinal.*;

2024.

33. Baidoun, F., Elshiw, K., Elkerai, Y., Merjane, Z., Khoudari, G., Sarmini, M. T., et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998-1009. doi:10.2174/1389450121999201117115717.
34. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
35. Morgan, E., Arnold, M., Gini, A., Lorenzoni, V., Cabasag, C. J., Laversanne, M., et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023;72(2):338-344. doi:10.1136/gutjnl-2022-327736.
36. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanseri Dairesi Başkanlığı 2018 yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri. Published online 2018.
37. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Health Services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005;18(03):133-140. doi:10.1055/s-2005-916274.
38. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control*. 2022;29. doi:10.1177/10732748211056692.
39. Erçolak V. Kolorektal Kanseri Epiemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*. sy 1. 2016;8(1).
40. Kim BJ, Hanna MH. Colorectal cancer in young adults. *J Surg Oncol*. 2023;127(8):1247-1251. doi:10.1002/jso.27320.
41. Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Chiotoroiu AL, Diaconu C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (B Aires)*.

2023;59(9):1646. doi:10.3390/medicina59091646.

42. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J.* 2011;17(6):405-415. doi:10.1097/PPO.0b013e318237e408.
43. Hampel H, Kalady MF, Pearlman R, Stanich PP. Hereditary Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36(3):429-447. doi:10.1016/j.hoc.2022.02.002.
44. Rebuzzi F, Ulivi P, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Colorectal Cancer: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2137. doi:10.3390/ijms24032137.
45. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1079-1099. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.076.
46. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2059-2072. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.065.
47. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2022;32(2):177-194. doi:10.1016/j.giec.2021.12.001.
48. Fang JY, Richardson BC. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):322-327. doi:10.1016/S1470-2045(05)70168-6.
49. De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed.* 2018;89(9-S):97-101. doi:10.23750/abm.v89i9-S.7960.
50. Rosai J. *Rosai ve Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi.* Vol 1. 10th ed. (Özdamar ŞO, ed.). Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
51. Haraldsdottir S, Einarsdottir HM, Smaradottir A, Gunnlaugsson A,

- Halfdanarson TR. (Colorectal cancer–review). *Laeknabladid*. 2014;100(2):75-82. doi:10.17992/lbl.2014.02.531.
52. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
 53. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? – A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(3):300-308. doi:10.1016/j.ejso.2014.11.001.
 54. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153-173. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030.
 55. Ono Y, Yilmaz O. Emerging and under-recognised patterns of colorectal carcinoma morphologies: a comprehensive review. *J Clin Pathol*. 2024;77(7):439-451. doi:10.1136/jcp-2023-208816.
 56. González IA, Bauer PS, Liu J, Chatterjee D. Adenoma-like adenocarcinoma: clinicopathologic characterization of a newly recognized subtype of colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2021;107:9-19. doi:10.1016/J.HUMPATH.2020.09.008.
 57. Sunkara T, Caughey ME, Makkar P, John F, Gaduputi V. Adenosquamous Carcinoma of the Colon. *Case Rep Gastroenterol*. 2017;11(3):791-796. doi:10.1159/000485558.
 58. Lim J, Choi J, Kim HJ, Choi SI. A Rare Case of Undifferentiated Carcinoma of the Colon Directly Invading the Duodenum. *Journal of Digestive Cancer Research*. 2023;11(1):49-54. doi:10.52927/jdcr.2023.11.1.49.
 59. Volante, M., Grillo, F., Massa, F., Maletta, F., Mastracci, L., Campora, M., et al. Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum. *Pathologica*. 2021;113(1):19-27. doi:10.32074/1591-951X-230.

60. Barkaoui, Z. E., Najih, M., Mehdi, A. E., Majdoubi, H. E., Messaoudi, I. E., Essaoudi, et al. A Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms of the right colon: a case report. *Pan Afr Med J.* 2021;40:243. doi:10.11604/pamj.2021.40.243.30627.
61. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis.* 2001;33(4):372-388. doi:10.1016/s1590-8658(01)80095-5.
62. Shia J, Klimstra DS, Bagci P, Basturk O, Adsay NV. TNM staging of colorectal carcinoma: issues and caveats. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29(3):142-153. doi:10.1053/J.SEMDP.2012.02.001.
63. Ozdemir Y, Ozdemir S, Filiz AI, Sucullu I, Kurt Y, Yildiz M. Prognostic Value Of Lymph Node Ratio For Colorectal Cancer. *Medical Journal of Trakya University.* Published online 2009. doi:10.5174/tutfd.2009.03164.1.
64. American Pathologists C. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum.*; 2017.
65. Qiu M, Hu J, Yang D, Cosgrove DP, Xu R. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget.* 2015;6(36):38658-38666. doi:10.18632/oncotarget.6130.
66. Jass JR, Robertson AM. Colorectal mucin histochemistry in health and disease: A critical review. *Pathol Int.* 1994;44(7):487-504. doi:10.1111/j.1440-1827.1994.tb02599.x.
67. Hamada Y, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M, Nagura H, Watanabe K. Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer. Correlation with plasma carcinoembryonic antigen levels. *Cancer.* 1985;55(1):136-141. doi:10.1002/1097-0142(19850101)55:1<136::aid-cnrcr2820550121>3.0.co;2-p.
68. West AB, Isaac CA, Carboni JM, Morrow JS, Mooseker MS, Barwick KW. Localization of villin, a cytoskeletal protein specific to microvilli, in human ileum and colon and in colonic neoplasms. *Gastroenterology.* 1988;94(2):343-

352. doi:10.1016/0016-5085(88)90421-0.

69. Ma, C., Olevian, D., Miller, C., Herbst, C., Jayachandran, P., Kozak et al. SATB2 and CDX2 are prognostic biomarkers in DNA mismatch repair protein deficient colon cancer. *Modern Pathology*. 2019;32(8):1217-1231. doi:10.1038/s41379-019-0265-1.
70. Cecchini, M. J., Walsh, J. C., Parfitt, J., Chakrabarti, S., Correa, R. J., MacKenzie, M. J. et al. CDX2 and Muc2 immunohistochemistry as prognostic markers in stage II colon cancer. *Hum Pathol*. 2019;90:70-79. doi:10.1016/j.humpath.2019.05.005
71. Lin, F., Shi, J., Zhu, S., Chen, Z., Li, A., Chen, T., et al. Cadherin-17 and SATB2 Are Sensitive and Specific Immunomarkers for Medullary Carcinoma of the Large Intestine. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(8):1015-1026. doi:10.5858/arpa.2013-0452-OA
72. Buccafusca G, Proserpio I, Tralongo AC, Rametta Giuliano S, Tralongo P. Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:20-30. doi:10.1016/J.CRITREVONC.2019.01.023
73. Smith HG, Nilsson PJ, Shogan BD, et al. Neoadjuvant treatment of colorectal cancer: comprehensive review. *BJS Open*. 2024;8(3). doi:10.1093/bjsopen/zrae038.
74. Fan, A., Wang, B., Wang, X., Nie, Y., Fan, D., Zhao, X. et al. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci*. 2021;17(14):3837-3849. doi:10.7150/ijbs.64077.
75. Shi J, Sun Z, Gao Z, Huang D, Hong H, Gu J. Radioimmunotherapy in colorectal cancer treatment: present and future. *Front Immunol*. 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1105180.
76. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6113-6122. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6113.

77. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. 2021;325(7):669. doi:10.1001/jama.2021.0106.
78. Toquero, P., Mondéjar, R., Romero-Laorden, N., Méndez, E., Castillo, L., Hernández Marín et al. Is Older Age an Independent Prognostic Factor of Survival in Metastatic Colorectal Cancer? *Oncology*. 2024;102(9):747-758. doi:10.1159/000535187.
79. Harvey BJ, Harvey HM. Sex Differences in Colon Cancer: Genomic and Nongenomic Signalling of Oestrogen. *Genes (Basel)*. 2023;14(12):2225. doi:10.3390/genes14122225.
80. Rao H, Wu H, Huang Q, Yu Z, Zhong Z. Clinical Value of Serum CEA, CA24-2 and CA19-9 in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Lab*. 2021;67(4). doi:10.7754/Clin.Lab.2020.200828.
81. Reiter, W., Stieber, P., Reuter, C., Nagel, D., Lau-Werner, U., Pahl, H., et al. Preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 and their prognostic significance in colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 1997;17(4B):2935-2938.
82. Ueno, H., Shirouzu, K., Eishi, Y., Yamada, K., Kusumi, T., Kushima, R., et al. Characterization of Perineural Invasion As a Component of Colorectal Cancer Staging. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013;37(10):1542-1549. doi:10.1097/PAS.0b013e318297ef6e.
83. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural Invasion Is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer. *American Journal of Surgical Pathology*. 2016;40(1):103-112. doi:10.1097/PAS.0000000000000518.
84. Nyamundanda G, Fontana E, Sadanandam A. Is the tumour microenvironment a critical prognostic factor in early-stage colorectal cancer? *Ann Oncol*. 2019;30(10):1538-1540. doi:10.1093/annonc/mdz294.
85. George, S., Primrose, J., Talbot, R., Smith, J., Mullee, M., Bailey, D., et al. Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of 3592

patients with colorectal cancer according to number of nodes examined by pathologists. *Br J Cancer*. 2006;95(7):841-847. doi:10.1038/sj.bjc.6603352.

86. Müller F, Lugli A, Dawson H. Tumor Budding beim kolorektalen Karzinom – Informationen zur klinischen Anwendung und Anleitung zur praktischen Bestimmung. *Pathologe*. 2022;43(1):45-50. doi:10.1007/s00292-021-01016-6.
87. Qu Q, Wu D, Li Z, Yin H. Tumor budding and the prognosis of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38(1):141. doi:10.1007/s00384-023-04423-8
88. Haddad, T. S., Lugli, A., Aherne, S., Barresi, V., Terris, B., Bokhorst, J. M., et al. Improving tumor budding reporting in colorectal cancer: a Delphi consensus study. *Virchows Archiv*. 2021;479(3):459-469. doi:10.1007/s00428-021-03059-9.
89. Gu J. [Resection margin of colorectal cancer surgery]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2022;25(1):36-39. doi:10.3760/cma.j.cn441530-20220104-00008.
90. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The Prognosis of T3N0 Colon Cancer Is Dependent on the Number of Lymph Nodes Examined. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(1):65-71. doi:10.1245/ASO.2003.03.058.
91. Le Voyer, T. E., Sigurdson, E. R., Hanlon, A. L., Mayer, R. J., Macdonald, J. S., Catalano, P. J., et al. Colon Cancer Survival Is Associated With Increasing Number of Lymph Nodes Analyzed: A Secondary Survey of Intergroup Trial INT-0089. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(15):2912-2919. doi:10.1200/JCO.2003.05.062.
92. Koncina, E., Haan, S., Rauh, S., & Letellier, E. (2020). Prognostic and Predictive Molecular Biomarkers for Colorectal Cancer: Updates and Challenges. *Cancers*, 12(2), 319. <https://doi.org/10.3390/cancers12020319>
93. McKay JA, Loane JF, Ross VG, et al. c-erbB-2 is not a major factor in the

- development of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002;86(4):568-573. doi:10.1038/sj.bjc.6600127
94. Osako T, Miyahara M, Uchino S, Inomata M, Kitano S, Kobayashi M. Immunohistochemical Study of c-erbB-2 Protein in Colorectal Cancer and the Correlation with Patient Survival. *Oncology*. 1998;55(6):548-555. doi:10.1159/000011911
95. Şengül Şimşek N, Yıldız M. C-ERB B2 EXPRESSION IN COLORECTAL CARCINOMA; ITS RELATIONSHIP WITH TUMOR GRADE AND OTHER PROGNOSTIC FACTORS. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi / Journal of Advanced Research in Health Sciences*. 2024;0(0):0-0. doi:10.26650/jarhs2024-1366466
96. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer. *Curr Oncol*. 2021;28(6):5356-5383. doi:10.3390/curroncol28060447
97. YARAŞ S, AKKIZ H. Kolorektal kanserli hastalarda tümör dokusunda mikrosatellit instabilite taranması ve klinik üzerine etkinliği. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;12(3):469-477. doi:10.26559/mersinsbd.562680
98. Zhang, H., Wang, Y., Liu, C., Li, W., Zhou, F., Wang, X. et al. The Apolipoprotein C1 is involved in breast cancer progression via EMT and MAPK/JNK pathway. *Pathol Res Pract*. 2022;229:153746. doi:10.1016/j.prp.2021.153746.
99. Jong MC, Hofker MH, Havekes LM. Role of ApoCs in Lipoprotein Metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):472-484. doi:10.1161/01.ATV.19.3.472.
100. Yang S, Du J, Wang W, Zhou D, Xi X. APOC1 is a prognostic biomarker associated with M2 macrophages in ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2024;24(1):364. doi:10.1186/s12885-024-12105-z.

- 101.** Rouland A, Masson D, Lagrost L, Vergès B, Gautier T, Bouillet B. Role of apolipoprotein C1 in lipoprotein metabolism, atherosclerosis and diabetes: a systematic review. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):272. doi:10.1186/s12933-022-01703-5.
- 102.** Gautier T, Deckert V, Aires V, et al. Human apolipoprotein C1 transgenesis reduces atherogenesis in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis.* 2021;320:10-18. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.011.
- 103.** Fuior E V, Gafencu A V. Apolipoprotein C1: Its Pleiotropic Effects in Lipid Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23). doi:10.3390/ijms20235939.
- 104.** He Y, Chen J, Ma Y, Chen H. Apolipoproteins: New players in cancers. *Front Pharmacol.* 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.1051280.
- 105.** Gu, Q., Zhan, T., Guan, X., Lai, C., Lu, N. A., Wang, G., et al., Apolipoprotein C1 promotes tumor progression in gastric cancer. *Oncol Res.* 2023;31(3):287-297. doi:10.32604/or.2023.028124.
- 106.** Ko H, Wang Y, Fong W, Chi M, Chi K, Kao S. Apolipoprotein C1 (APOC1) as a novel diagnostic and prognostic biomarker for lung cancer: A marker phase I trial. *Thorac Cancer.* 2014;5(6):500-508. doi:10.1111/1759-7714.12117.
- 107.** Cao, X., Wu, B., Guo, S., Zhong, W., Zhu, S., Zhang, Z., et al. APOC1 predicts a worse prognosis for esophageal squamous cell carcinoma and is associated with tumor immune infiltration during tumorigenesis. *Pathol Oncol Res.* 2023;29:1610976. doi:10.3389/pore.2023.1610976.
- 108.** Ren, L., Yi, J., Yang, Y., Li, W., Zheng, X., Liu, J., et al. Systematic pan-cancer analysis identifies APOC1 as an immunological biomarker which regulates macrophage polarization and promotes tumor metastasis. *Pharmacol Res.* 2022;183:106376. doi:10.1016/J.PHRS.2022.106376.

109. Lee J, Jeon JY, Meyerhardt JA. Diet and Lifestyle in Survivors of Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(1):1-27. doi:10.1016/J.HOC.2014.09.005
110. Kuipers, E. J., Grady, W. M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J. J., Boelens, P. G. et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15065. doi:10.1038/nrdp.2015.65.
111. Sninsky JA, Shore BM, Lupu G V., Crockett SD. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2022;32(2):195-213. doi:10.1016/J.GIEC.2021.12.008.
112. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2020;(40):e75-e88. doi:10.1200/EDBK_279901.
113. Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. *BMJ.* 2007;335(7622):715-718. doi:10.1136/bmj.39321.527384.BE.
114. Ganesh K. Optimizing immunotherapy for colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(2):93-94. doi:10.1038/s41575-021-00569-4.
115. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):361-375. doi:10.1038/s41575-019-0126-x
116. Johdi NA, Sukor NF. Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. *Front Immunol.* 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.01624.
117. Zhao W, Jin L, Chen P, Li D, Gao W, Dong G. Colorectal cancer immunotherapy-Recent progress and future directions. *Cancer Lett.* 2022;545:215816. doi:10.1016/J.CANLET.2022.215816.
118. Grundmann RT, Meyer F. [Gender-specific influences on incidence, screening, treatment, and outcome of colorectal cancer]. *Zentralbl Chir.* 2013;138(4):434-

441. doi:10.1055/s-0033-1350631.

119. Patel SG, Boland CR. Colorectal Cancer in Persons Under Age 50. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30(3):441-455. doi:10.1016/j.giec.2020.03.001
120. Boakye, D., Walter, V., Jansen, L., Martens, U. M., Chang-Claude, J., Hoffmeister, M., et al. Magnitude of the Age-Advancement Effect of Comorbidities in Colorectal Cancer Prognosis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(1):59-68. doi:10.6004/jnccn.2019.7346
121. Chung CK, Zaino RJ, Stryker JA. Colorectal carcinoma: Evaluation of histologic grade and factors influencing prognosis. *J Surg Oncol.* 1982;21(3):143-148. doi:10.1002/jso.2930210302.
122. Dai W, Li Y, Meng X, Cai S, Li Q, Cai G. Does tumor size have its prognostic role in colorectal cancer? Re-evaluating its value in colorectal adenocarcinoma with different macroscopic growth pattern. *International Journal of Surgery.* 2017;45:105-112. doi:10.1016/J.IJSU.2017.07.100.
123. Yirgin, H., Sibiç, O., Tatlidil, Y. E., Bozdağ, E., Bozkurt, M. A., Devocioğlu, E. G., et al. Effect of tumor size on prognosis in colorectal cancer. *Ann Ital Chir.* 2023;94:63-72..
124. Palmieri LJ, Fihri A, Doat S, et al. Tumor-size responses to first-line is a predictor of overall survival in metastatic colorectal cancer. *Eur Radiol.* 2019;29(7):3871-3880. doi:10.1007/s00330-018-5967-0
125. Yan Q, Zhang K, Guo K, et al. Value of tumor size as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients after chemotherapy: a population-based study. *Future Oncol.* 2019;15(15):1745-1758. doi:10.2217/fon-2018-0785
126. Kato T, Alonso S, Muto Y, Peruchio M, Rikiyama T. Tumor size is an independent risk predictor for metachronous colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016;7(14):17896-17904. doi:10.18632/oncotarget.7555.

127. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of Tumor Size as a Prognostic Variable in Colorectal Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(1):43-49. doi:10.1097/COC.0b013e3181cae8dd.
128. Yang CY, Yen MH, Kiu KT, Chen YT, Chang TC. Outcomes of right-sided and left-sided colon cancer after curative resection. *Sci Rep*. 2022;12(1):11323. doi:10.1038/s41598-022-15571-2.
129. Compton CC. Colorectal Carcinoma: Diagnostic, Prognostic, and Molecular Features. *Modern Pathology*. 2003;16(4):376-388. doi:10.1097/01.MP.0000062859.46942.93.
130. Maguire A, Sheahan K. Controversies in the pathological assessment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9850-9861. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9850
131. Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, Nijman HW. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):842-859. doi:10.1038/s41423-020-00565-9
132. Masugi, Y., Abe, T., Ueno, A., Fujii-Nishimura, Y., Ojima, H., Endo, Y. et al. Characterization of spatial distribution of tumor-infiltrating CD8⁺ T cells refines their prognostic utility for pancreatic cancer survival. *Modern Pathology*. 2019;32(10):1495-1507. doi:10.1038/s41379-019-0291-z
133. Phan GQ, Rosenberg SA. Adoptive Cell Transfer for Patients with Metastatic Melanoma: The Potential and Promise of Cancer Immunotherapy. *Cancer Control*. 2013;20(4):289-297. doi:10.1177/107327481302000406
134. Galon, J., Costes, A., Sanchez-Cabo, F., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Lagorce-Pagès, C., et al. Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome. *Science* (1979). 2006;313(5795):1960-1964. doi:10.1126/science.1129139
135. Ling A, Edin S, Wikberg ML, Öberg Å, Palmqvist R. The intratumoural subsite and relation of CD8⁺ and FOXP3⁺ T lymphocytes in colorectal cancer

- provide important prognostic clues. *Br J Cancer*. 2014;110(10):2551-2559. doi:10.1038/bjc.2014.161.
136. Ye L, Zhang T, Kang Z, et al. Tumor-Infiltrating Immune Cells Act as a Marker for Prognosis in Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.02368
 137. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(4):377-384. doi:10.1007/DCR.0b013e3181cf8ae5
 138. Jiang, H. H., Zhang, Z. Y., Wang, X. Y., Tang, X., Liu, H. L., Wang, A. L., et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in colorectal cancer and its association with genomic alterations. *World J Gastroenterol*. 2019;25(20):2489-2502. doi:10.3748/wjg.v25.i20.2489
 139. Artac, M., Turhal, N. S., Kocer, M., Karabulut, B., Bozcuk, H., Yalcin, S., et al. Do High-risk Features Support the Use of Adjuvant Chemotherapy in Stage II Colon Cancer? A Turkish Oncology Group Study. *Tumori Journal*. 2014;100(2):143-148. doi:10.1177/030089161410000205.
 140. Yuan H, Dong Q, Zheng B, Hu X, Xu JB, Tu S. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46565-46579. doi:10.18632/oncotarget.15425
 141. Kingston EF, Goulding H, Bateman AC. Vascular Invasion is Underrecognized in Colorectal Cancer Using Conventional Hematoxylin and Eosin Staining. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(11):1867-1872. doi:10.1007/s10350-007-9021-6.
 142. Betge J. Vascular Invasion, Perineural Invasion, and Tumour Budding: Predictors of Outcome in Colorectal Cancer. Vol LXXIV.
 143. Ptok, H., Meyer, F., Steinert, R., Vieth, M., Ridwelski, K., Lippert, H., et al. No prognostic impact of isolated lymphovascular invasion after radical resection of rectal cancer—results of a multicenter observational study. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(7):749-756. doi:10.1007/s00384-006-0220-8

144. Van Wyk HC, Foulis AK, Roxburgh CS, Orange C, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of Methods to Identify Lymphatic and Blood Vessel Invasion and their Prognostic Value in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(12):6457-6463.
145. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer. *Cancer.* 2009;115(15):3379-3391. doi:10.1002/cncr.24396.
146. Wang, H., Huo, R., He, K., Cheng, L., Zhang, S., Yu, M., et al. Perineural invasion in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical relevance. *Cellular oncology* (Dordrecht, Netherlands). 2024;47(1):1-17. doi:10.1007/s13402-023-00857-y
147. Qin, L., Heng, Y., Deng, S., Gu, J., Mao, F., Xue, Y., et al. Perineural invasion affects prognosis of patients undergoing colorectal cancer surgery: a propensity score matching analysis. *BMC Cancer.* 2023;23(1):452. doi:10.1186/s12885-023-10936-w.
148. Ozturk, M. A., Dane, F., Karagoz, S., Tural, D., Selcukbiricik, F., Demirelli, F., et al. Is perineural invasion (PN) a determinant of disease free survival in early stage colorectal cancer? *Hepatogastroenterology.* 2015;62(137):59-64.
149. Besiroglu M, Demir T. Which is the worse prognostic factor in patients with stage III colorectal cancer: tumor 4 or node 2? *J BUON.* 2020;25(4):1847-1853.
150. Li, J., Hubisz, M. J., Earlie, E. M., Duran, M. A., Hong, C., Varela, A. A., Lettera et al. Non-cell-autonomous cancer progression from chromosomal instability. *Nature.* 2023;620(7976):1080-1088. doi:10.1038/s41586-023-06464-z
151. Merkel S, Wein A, Ganther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer.* 2001;92(6):1435-1443. doi:10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1435::AID-CNCR1467>3.0.CO;2-N.

152. Rottoli M, Stocchi L, Dietz DW. T4N0 Colon Cancer Has Oncologic Outcomes Comparable to Stage III in a Specialized Center. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2500-2505. doi:10.1245/s10434-012-2292-8.
153. Abbaspour E, Karimzadghagh S, Monsef A, Joukar F, Mansour-Ghanaei F, Hassanipour S. Application of radiomics for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2024;110(6):3795-3813. doi:10.1097/JS9.0000000000001239
154. Xiong X, Wang C, Cao J, Gao Z, Ye Y. Lymph node metastasis in T1-2 colorectal cancer: a population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38(1):94. doi:10.1007/s00384-023-04386-w.
155. Pian G, Oh SY. Is the prognosis of T1-2N1 colon cancer the same as that of T1-2N0 colon cancer after curative surgery? *Scand J Gastroenterol*. 2023;58(11):1286-1294. doi:10.1080/00365521.2023.2222862.
156. Pozzo, C., Basso, M., Cassano, A., Quirino, M., Schinzari, G., Trigila, N., et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*. 2004;15(6):933-939. doi:10.1093/annonc/mdh217.
157. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(1):165-192. doi:10.1016/S1055-3207(02)00091-1
158. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases. *Oncologist*. 2008;13(1):51-64. doi:10.1634/theoncologist.2007-0142
159. Murray D. Prognosis in Colon Cancer. *Archives of Surgery*. 1975;110(8):908. doi:10.1001/archsurg.1975.01360140052011
160. Li Y, Hua R, He J, Zhang H. Survival Contradiction in Stage II, IIIA, And IIIB Colon Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Result-Based Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:4088117.

doi:10.1155/2022/4088117.

161. Yang, Y., Yang, Z., Lyu, Z., Ouyang, K., Wang, J., Wu, D. et al. Pathological-Features-Modified TNM Staging System Improves Prognostic Accuracy for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. Published online December 26, 2023. doi:10.1097/DCR.0000000000003034
162. Hueman M, Wang H, Henson D, Chen D. Expanding the TNM for cancers of the colon and rectum using machine learning: a demonstration. *ESMO Open*. 2019;4(3):e000518. doi:10.1136/esmoopen-2019-000518.
163. Dienstmann, R., Mason, M. J., Sinicrope, F. A., Phipps, A. I., Tejpar, S., Nesbakken, A., et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Annals of Oncology*. 2017;28(5):1023-1031. doi:10.1093/ANNONC/MDX052
164. Xu, W., Zhu, Y., Shen, W., Ding, W., Wu, T., Guo, Y., et al. Combination of CDX2 expression and T stage improves prognostic prediction of colorectal cancer. *J Int Med Res*. 2019;47(5):1829-1842. doi:10.1177/0300060518819620.
165. Tournier JF, Bayard F, Tauber JP. Rapid purification and activity of apolipoprotein CI on the proliferation of bovine vascular endothelial cells in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1984;804(2):216-220. doi:10.1016/0167-4889(84)90152-6.
166. Cui Y, Miao C, Hou C, Wang Z, Liu B. Apolipoprotein C1 (APOC1): A Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.01436
167. Darwish, N. M., Al-Hail, M. K., Mohamed, Y., Al Saady, R., Mohsen, S., Zar, A., et al. The Role of Apolipoproteins in the Commonest Cancers: A Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(23):5565. doi:10.3390/cancers15235565.
168. Tang, W., Liu, H., Li, X., Ooi, T. C., Rajab, N. F., Cao, H., et al. Upregulation of APOC1 Promotes Colorectal Cancer Progression and Serves as a Potential

Therapeutic Target Based on Bioinformatics Analysis. *J Oncol.* 2023;2023:2611105. doi:10.1155/2023/2611105.

- 169.** Zheng, X. J., Chen, W. L., Yi, J., Li, W., Liu, J. Y., Fu, W. Q., et al. Apolipoprotein C1 promotes glioblastoma tumorigenesis by reducing KEAP1/NRF2 and CBS-regulated ferroptosis. *Acta Pharmacol Sin.* 2022;43(11):2977-2992. doi:10.1038/s41401-022-00917-3.

