T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI

# KOLON KANSERİNDE FOLİK ASİT VE FOLİK ASİT RESEPTÖR DÜZEYİ FARKLILIKLARI

**Dr. Lütfullah Zahit Koç**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANTALYA 2025**

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI

# KOLON KANSERİNDE FOLİK ASİT VE FOLİK ASİT RESEPTÖR DÜZEYİ FARKLILIKLARI

**Dr. Lütfullah Zahit Koç**

**Doç. Dr. Derya Kıvrak Salim**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANTALYA 2025**

# TEŞEKKÜR

Akademik gelişimime katkılarıyla bana her zaman rehberlik eden ve akademik duruşuyla ilham veren Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin'e,

Eğitimim süresince bana öğrettikleriyle bugünlere gelmemi sağlayan tüm hocalarıma,

Asistanlık sürecinde birlikte çalıştığımız, dayanışmalarıyla bu süreci daha anlamlı hale getiren değerli asistan ve yandal asistanı arkadaşlarıma**,**

Çalışmamda istatistik alanında katkılarıyla Dr. Uğur Büyükokudan'a,

Tecrübe ve yönlendirmeleriyle çalışmamın her aşamasında bana destek olan Doç. Dr. Derya Kıvrak Salim'e,

Meslek hayatım boyunca elimden tutan, yalnızca bilimsel gelişimimde değil aynı zamanda hekim ve insan olarak duruşumu şekillendirmemde büyük katkıları olan, vizyonuyla yolumu aydınlatan Doç. Dr. Ayça İnci ve Prof. Dr. Mustafa Özdoğan'a,

Hayatımın her anında yanımda olan, fedakarlıklarıyla beni bugünlere taşıyan, sevgileri ve desteğiyle güç veren aileme

Her koşulda yanımda olan, bana cesaret veren, sabrı ve sevgisiyle en büyük desteğim olan biricik eşim Uzm. Dr. Sevgi Gülşen Koç'a,

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Lütfullah Zahit Koç

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i
İÇİNDEKİLER ..... ii
KISALTMALAR ..... iii
TABLOLAR LİSTESİ ..... iv
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... iv
ÖZET ..... v
ABSTRACT ..... vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 2
2.1. KOLON KANSERİ ..... 2
2.1.1. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Koruyucu Faktörler ..... 2
2.1.2. Tarama ..... 3
2.1.3. Kolon Anatomi ve Histolojisi ..... 3
2.1.4. Kolon Polipleri ..... 4
2.1.4.1. İnflamatuvar Polipler: ..... 4
2.1.4.2. Adenomatöz Polip: ..... 5
2.1.4.3. Sesil Serrated Lezyonlar: ..... 5
2.1.4.4. Hamartamöz Polipler ..... 7
2.1.4.5. Juvenil Polipler: ..... 8
2.1.5. Kolon Kanseri Patofizyolojisi ..... 9
2.1.6. Klinik ..... 18
2.1.6.1. Belirtiler ..... 18
2.1.6.2. Tanı ..... 18
2.1.6.3. Evreleme: ..... 20
2.1.7. Tedavi ..... 21
2.1.7.1. Cerrahi Tedavi ..... 21
2.1.7.2. Medikal Tedavi ..... 22
2.2. FOLİK ASİT ..... 22
2.2.1. Yapısı ve Metabolizması ..... 22
2.2.2. İşlevi ..... 23
2.2.3. Reseptörleri ..... 24
2.2.4. Folik Asit Reseptör Alfa ..... 24
2.3. Folik Asit ve Kanser İlişkisi ..... 25
2.3.1. Folik Asit Reseptör Alfa ve Kanser İlişkisi ..... 26
2.3.1.1. Folik Asit Reseptör Alfa ve Kolon Kanseri ..... 27
2.3.2. Folik Asit Bazlı Tedaviler ..... 28
2.4. Kolon Kanserinde İnflamatuar Belirteçler ..... 30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER ..... 32
3.1. Materyal ve Metot ..... 32
3.2. Örneklerin Toplanması ve Çalışılması ..... 33
3.3. Verilerin Toplanması ..... 35
3.4. İstatiksel Analiz ..... 36
4. BULGULAR ..... 37
4.1. Demografik Veriler ..... 37
4.2. Kolon Kanserli Hastaların Evre ve Metastaz Durumu ..... 37
4.3. Folik Asit ve FRα Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı ve İstatiksel Olarak Karşılaştırılması ..... 41
4.4. Folik Asit ve FRα Düzeyinin Kolon Kanserli Hasta Grubunda Evre, Metastaz ve Primer Tümör Alanı ile İlişkisi ..... 43
4.5. Laboratuvar Parametrelerinin Folik Asit ve FRα Düzeyi ile Karşılaştırılması ..... 48
5. TARTIŞMA ..... 51
6. SONUÇ ..... 61
7. KAYNAKLAR ..... 63

# KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| APC: | Adenomatöz Polipozis Koli |
| ANS: | Albümin-Nötrofil-Lenfosit Skoru |
| AUC: | Eğri Altında Kalan Alan |
| CALLY: | CRP-Albumin-Lenfosit |
| CAR: | C-Reaktif Protein / Albümin Oranı |
| CEA: | Karsino Embriyonik Antijen |
| CIMP: | CPG Adacık Hipermetilasyonu |
| CIN: | Kromozomal İnstabilite |
| CRP: | C-Reaktif Protein |
| DHFR: | Dihidrofolat Redüktaz |
| DNA: | Deoksiriboz Nükleik Asit: |
| EB1: | End Binding Protein 1 |
| EGFR | Epidermal Growth Faktör Reseptörü |
| FAB: | Ailesel Adenamatöz Polipozis |
| FRα | Folik Asit Reseptör Alfa |
| HNPCC: | Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser |
| JPS: | Juvenil Polipozis Sendromu |
| LVI: | Lenfovasküler Invazyon |
| MAP: | MUTHY Ilişkili Polipozis |
| MMR: | Mismatch Repair |
| MSI-H | Mikrosatellit İnstabilite High |
| MTHFR: | Metilen-Tetrahidrofolat Redüktaz |
| NLR: | Nötrofil-Lenfosit Oranı |
| PHTS | Pten Hamartom Tümör Sendromu |
| PJS: | Peutz-Jeghers Sendromu |
| PNI: | Perinöral Invazyon |
| PTEN: | Fosfataz Ve Tensin Homolog |
| ROC: | Receiver Operating Characteristic |
| SPS | Serrated Polipozis Sendromu |
| SSP: | Sesil Serrated Polipler |
| TGF-β: | Transforming Growth Faktör Beta |
| THF: | Tetrahidrofolat |
| WHO: | Dünya Sağlık Örgütü |

# TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Protoonkogenler, fizyolojik işlevleri, mutasyonları durumunda ilişkili kanserler ve hedefe yönelik ilaçları özetlenmiştir ..... 10
Tablo 2. Tümör baskılayıcı genler, işlevleri ve mutasyonu ile ilişkili kanserler ..... 11
Tablo 3. Kolon kanserinde TNM evrelemesi ..... 21
Tablo 4. Grupların cinsiyete göre dağılımı ..... 37
Tablo 5. Grupların toplam ve cinsiyete göre yaş ortalama ve standart sapmaları ..... 37
Tablo 6. Kolon kanserli grupta hastaların TNM Evreleme sistemine göre dağılımı . 38
Tablo 7. Kolon kanseri grubunda metastaz bölgesi dağılımı ..... 39
Tablo 8. Kolon kanseri grubunda LVI, PNI, MSI, BRAF, KRAS ve NRAS durumlarına göre dağılımı. ..... 40
Tablo 9. Kolon Kanseri ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Parametrelerinin Medyan (IQR) Değerleri ..... 40
Tablo 10. Kolon Kanseri ve Kontrol Grubunda İnflamatuar Parametrelerinin Medyan (IQR) Değerleri ..... 41
Tablo 11. Kontrol Grubu ile Kolon Kanseri Grubu Arasında Folik Asit ve FRα Düzeyleri Karşılaştırması ..... 42
Tablo 12. Evreler Arasında FRα Düzeyi İçin İkili Karşılaştırma Sonuçları ..... 43
Tablo 13. Metastaz Var/Yok Durumuna Göre Folik Asit ve FRα Düzeyleri Karşılaştırması ..... 44
Tablo 14. Kolon kanseri grubunda LVI, PNI, MSI, BRAF, KRAS ve NRAS durumlarına göre folik asit ve FRα düzeylerinin karşılaştırılması ..... 48
Tablo 15. Kolon Kanseri Grubunda CEA ile Folik Asit ve FRα Düzeyleri Arasındaki Korelasyon ..... 48

# ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kolon kanserli grup ve kontrol grubu FRα düzeyi karşılaştırmasının kutu grafiği gösterimi ..... 41
Şekil 2. FRα düzeylerinin kolon kanseri tanı koymadaki gücü: ROC analizi ..... 42
Şekil 3. Metastaz durumuna göre FRα düzeyinin karşılaştırılmasının kutu grafiği... 44
Şekil 4. FRα düzeyinin metastazı ön görmedeki tanısal değeri: ROC analizi ..... 45
Şekil 5. Karaciğer vs. karaciğer Dışı) FRα düzeylerinin karşılaştırılmasının kutu grafiği ..... 46
Şekil 6. Yüksek ve düşük NLR gruplarının FRα düzeylerini karşılaştırılması kutu grafiği ..... 51

# ÖZET

**Amaç:** Kolon kanseri, dünya genelinde yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip bir hastalıktır. Erken tanı ve uygun belirteçlerin kullanımı, hastalığın prognozunu iyileştirebilir. Folik asit ve folik asit reseptör alfa (FRα) hücre proliferasyonu ve DNA sentezinde kritik roller oynar. FRα'nın, over, akciğeri gibi malignitelerde aşırı eksprese edildiği farklı yöntemlerle gösterilmiştir. Bu çalışmada, kolon kanserli hastalarda serum folik asit ve FRα düzeylerini analiz ederek, bu belirteçlerin kolon kanserinde tanı, evreleme ve metastaz ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya kolon kanseri tanısı almış hastalar ve sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubu dahil edildi. Serum folik asit ve FRα düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırmalar yapılırken, evreleme, metastaz durumu ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisi de analiz edildi.

**Bulgular:** Kolon kanseri grubunda folik asit reseptör alfa düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). FRα düzeyleri ileri evre ve metastatik hastalarda da daha yüksekti. Folik asit düzeyleri açısından kolon kanseri grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. FRα ile CEA ve tümör evresi arasında pozitif korelasyon bulundu.

**Sonuç:** FRα, kolon kanseri tanı ve evrelemesinde potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Özellikle metastatik hastalarda yüksek FRα düzeyleri saptanması, bu reseptörün hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, FRα'nın gelecekte kolon kanseri tanı ve takibinde kullanılabilecek bir biyomarker olabileceğini göstermektedir.



**Anahtar kelimeler:** biyobelirteç, elisa, folik asit reseptör alfa, kolon kanseri, metastaz

# Differences in Folate and Folate Receptor Levels in Colorectal Cancer


## ABSTRACT

**Aim**: Colorectal cancer is a disease with high morbidity and mortality rates worldwide. Early diagnosis and the use of appropriate biomarkers can improve prognosis. Folate and folate receptor alpha (FRα) play critical roles in cell proliferation and DNA synthesis. FRα has been shown to be overexpressed in various malignancies, such as ovarian and lung cancer, through different methods. This study aimed to analyze serum folate and FRα levels in patients with colorectal cancer and to evaluate their association with diagnosis, staging, and metastasis.

**Materials and Methods**: The study included patients diagnosed with colorectal cancer and a control group of healthy individuals. Serum folate and FRα levels were measured using the ELISA method. Statistical comparisons were made between the groups, and the relationship of these biomarkers with staging, metastasis status, and other prognostic factors was analyzed.

**Results**: FRα levels were significantly higher in the colorectal cancer group compared to the control group ($p<0.05$). FRα levels were also elevated in advanced-stage and metastatic patients. In contrast, folate levels were significantly lower in the colorectal cancer group than in the control group. A positive correlation was found between FRα levels, CEA, and tumor stage.

**Conclusion**: FRα may be a potential biomarker for the diagnosis and staging of colorectal cancer. The elevated FRα levels in metastatic patients suggest that this receptor may be associated with disease progression. These findings indicate that FRα could be used as a biomarker for colorectal cancer diagnosis and follow-up in the future.



**Keywords**: biomarker, colorectal cancer, elisa, folate receptor alpha, metastasis

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada 2022 yılında 1,14 milyon kişi kolon kanseri tanısı almış, 500 binden fazla hasta kolon kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Kolon kanseri tüm kanser türleri arasında 4. en sık görülen kanser türü olup; mortalitede akciğer, karaciğer, meme ve mide kanserinin ardından 5. sırada yer almaktadır. (1–3). Ülkemizde kolon kanseri; meme, akciğer, prostat, tiroid ve serviks kanserinin ardından 6. En sık görülen kanser türü olup, insidansı 100.000 kişi başına 12.4; mortalite 7.1 olarak saptanmıştır(3). 2025 yılı için dünyada 1.22 milyon yeni kolon kanseri vakası, 575 bin kolon kanserine bağlı ölüm tahmin edilmektedir(2). Avrupa'da ise 2025 yılı için 352 bin yeni kolon kanseri vakası, 165 bin kolon kanserine bağlı ölüm tahmin edilmektedir(1,3).

Kolon kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım evre 1 hastalıkta %74 iken, evre 4 olgularda %5.7 saptanmıştır (4). Bu veriler erken tanı ve tedavinin mortaliteyi ileri düzeyde azalttığı; tedavi başarısı ve hayat kalitesini anlamlı derecede artırdığını göstermektedir. Kolon kanserinin tanı ve tedavisinde kaydedilen ilerlemelere rağmen, hastalığın yüksek insidansı ve ileri evrelerde kötü prognozu, erken tanı ve takip için yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır.

Folik asit vücutta tek karbon metabolizması, DNA ve RNA sentezi ve hücre bölünmesi için gerekli esansiyel vitamindir. Vücutta doğrudan veya dolaylı olarak hücre büyümesi ve bölünmesini, gen ekspresyonunun düzenlenmesini ve epigenetik değişiklikleri; proteinlerin işlevlerini, etkileşimlerini ve yapısal stabilitesini; hücre zarlarının yapısal bütünlüğü ve işlevselliğini destekler. Folik asitin farklı hücre yüzeylerinde farklı işlevlere sahip 4 farklı reseptörü bulunmaktadır. Folik asit reseptör Alfa (FRα veya FOL1R), Folik asit reseptör Beta (FRβ veya FOL2R), Folik asit reseptör Gama (FRγ veya FOL3R), Folik asit reseptör Delta (FRδ veya FOL4R) olarak adlandırılır. Folik asit bu reseptörler aracılığıyla hücre içerine alınır ve işlevlerini yerine getirir. FRα akciğer, meme, over ve kolon kanserli hücrelerde sayı olarak arttığı saptanmıştır (5,6). Over kanserinde FRα hedef tedavi seçenekleri kullanıma başlanmıştır (7). Kolon kanserli hücrelerde FRα düzeyinin arttığı gösterilse de tanı ve evreleme açısından çalışma bulunmamaktadır. Buradan hareketle bu

çalışmayı kolon kanserli hastalarda serum folik asit ve FRα düzeyini tanı, evreleme ve metastaz durumu ile ilişkisini saptamak amacıyla tasarladık.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. KOLON KANSERİ

### 2.1.1. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Koruyucu Faktörler

Dünyada 2022 yılında 1.14 milyon kişi kolon kanseri tanısı almış, 500 binden fazla hasta hayatını kaybetmiştir. Tüm kanser türleri arasında 4. en sık görülen kanser türü olup, mortalitede akciğer, karaciğer, meme ve mide kanserinin ardından 5. sırada yer almaktadır. (1,8,9). 2045 yılında 1.9 milyon yeni vaka; 1.01 milyon kolon kanserine bağlı ölüm tahmin edilmektedir (9).

Yaş, kalıtımsal kolorektal sendromları (Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), Lynch Sendromu (Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser, HNPCC), MUTYH ilişkili polipozis (MAP)), sedanter yaşam, işlenmiş kırmızı et tüketimi, tütsülenmiş besinler, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, metabolik sendrom ilişkili yağlı karaciğer hastalığı, birinci derece arabada kolon kanseri öyküsü, alkol tüketimi, ülseratif kolit ve crohn hastalığı başlıca risk faktörleridir (10–16).

Kolon kanseri insidansı 40-50 yaş aralığında ciddi şekilde artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 15-39 yaş aralığında insidansı 100000'de 3,8 iken, 50-64 yaş aralığında 100000'de 45'e yükselmektedir (4). Sigara içmek kolon kanseri insidans ve mortaliteyi artırıcı faktör olarak saptanmıştır(17). Alkol tüketimi ile ilgili yapılan çalışmalarda 10 gr/gün üzerinde etanol tüketiminin kolon kanseri riskini artırdığı, doz bağımlı olarak riskin arttığı gösterilmiştir (18,19).

Meta analiz sonuçlarına göre düzenli yapılan aerobik egzersizin sedanter yaşam ve aerobik olmayan egzersize göre %26 oranında kolon kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (20).

Sebze ve meyve tüketimi ile ilgili yapılan birçok prospektif ve meta analiz sonuçları karşılaştırıldığında yüksek veya düşük miktarlı tüketim hakkında net bir görüş birliği sağlanamasa da günde 100gr üzerinde sebze ve meyve tüketiminin tüketmeyenlere göre kolon kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir(21,22). Lifli gıdalar içinde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar çıksa da işlenmemiş olan buğday kepeği gibi liflerin günde 10gr ve fazlasının tüketiminde kolon kanseri riskinin azaldığı gözlenmiştir(23,24). Aspirin ve diğer non-sterodial anti inflamatuvar ilaçlar kullanım

süre ve dozuna göre değişmekle birlikte %20-40 oranında kolon kanseri riskini azaltmaktadır (25,26)

### 2.1.2. Tarama

Rutin kolon kanseri taraması risk gruplarına göre değişmektedir. Herhangi bir risk faktörü bulunmayan bireyler için 45 yaşından başlamak üzere yıllık gaitada gizli kan testi (fekal immunokimyasal test veya multitarget stool DNA yöntemi ile) ve her 10 yılda bir kolonoskopi ile tarama önerilir.

Birinci derece akrabasında kolon kanseri bulunan bireyler için 40 yaşında veya yakının tanı yaşından 10 yıl erken yaşta (hangisi daha önce gelirse) başlamak üzere her 5 yılda bir kolonoskopi önerilir.

Daha önceki kolonoskopide polip saptanan ve rezeksiyon yapılan bireyler için patoloji;

-Hiperplastik polip ise rutin taramanın devamı

-Tübüler adenom 1-2 adet, düşük dereceli displazi ve 1 cm'den küçük ise 5 yıl sonra

-Tübüler adenom 3-10 adet veya yüksek derece displazi veya 1cm'den büyük ise 3 yıl sonra

-Tübüler adenom 10 adetten fazla ise ilk 3 yıl içerisinde

-Sesil adenom ise 6 ay içerisinde kontrol kolonoskopi önerilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan bireylerde kolon kanseri riski 8 yıldan sonra artmaktadır. Tanıdan 8 yıl sonra kolonoskopi ile yıllık tarama önerilir.

FAB tanısı alan veya aile öyküsü olan hastalar için 10-12 yaşında itibaren yıllık tarama, ailesinde HNPCC tanısı olan bireyle ise 20-25 yaşından itibaren veya akrabasının tanı yaşından 10 yıl erken yaşta yıllık kolonoskopi taraması önerilir(27).

### 2.1.3. Kolon Anatomi ve Histolojisi

Karın boşluğunda ince bağırsak ile omentum arasında yer alan yaklaşık 150 cm boyutunda organdır. Anatomik olarak çıkan, transvers, inen ve sigmoid kolon olmak üzere 4 bölümden oluşur. Çıkan kolon sağ alt kadrandan sekonder retroperitonel olarak yukarıya doğru karaciğere kadar uzanır. Hepatik flexura olarak isimlendirilen kıvrım ile tranvers kolon başlar dalak ön kısmında splenik flexuraya kadar devam eder. Transvers kolon intraperitoneal olarak seyreder ve transvers mezokolon ile asılır. Aynı zamanda splenik flexurada frenikokolik ligament ile diyaframa sabitlenir. İnen kolon

ise splenik flexuradan başlayarak pelvise kadar iner buradan sonra sigmoid kolon olarak pelvise girer.

Embriyolojik olarak çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3'ünü midgut, distalini ise hindgut oluşturur. Kesitsel olarak lümenden itibaren mukoza, submukoza, müskülaris mukoza ve serozadan oluşur. Müskülaris mukoza sirküler ve longitudinal olmak üzere çift kat kas tabakasından oluşmaktadır. Birbirine paralel 3 kas tabakası şeklinde teania coli, haustraları ve appendices epiploica sadece kolona özgü yapılardır.

Arteryal beslenmesini süperior ve inferior mezenterik arter, internal iliyak arterin orta ve inferior dalı sağlamaktadır. Parasempatik innervasyonu S2-S4 spinal sinir ve vagus tarafından yapılırken; sempatik innervasyonu süperior mezenterik pleksus ve hypogastrik pleksus tarafından yapılır(28).

Kolonik mukozada 4 tip hücre bulunmaktadır: Tek katlı prizmatik epitel (emici hücreler), goblet hücreleri, kök hücreler ve enteroendokrin hücrelerden oluşmaktadır. Kolon mukozasında katlantı veya villuslar bulunmaz Lieberkühn Kripta'ları bulunur bu kriptaların üzerini prizmatik epitel, bol sayıda goblet hücresi ve aralarda enteroendokrin hücresi kapatmaktadır. Muskülaris mukozadan submukozaya kadar lenf nodları uzanmaktadır(29).

### 2.1.4. Kolon Polipleri

Kolon epitel hücreleri sürekli yenilenme eğilimindedir. Bu nedenle sürekli apopitoz ve bölünme gerçekleşir. Kalıtımsal veya sonradan kazanılmış mutasyonlar ile kolonik epitel hücrelerinin apopitoz özelliği kaybolur ve sürekli bölünme eğilimine girerler(30). Normal kolon epitel hücrelerinin normalden fazla bölünmeye başlamasıyla 'Polipler' meydana gelir. Tüm polipler malign özellik göstermemektedir. İnflamatuvar poliplerde karsinom dönüşümü beklenmezken; hamartamöz, sesil serrated ve adenomatöz poliplerde karsinom dönüşümü görülebilmektedir (31–34).

#### 2.1.4.1. İnflamatuvar Polipler:

İnflamatuvar polipler stroma, epitelyal hücreler ve inflamatuvar hücreler içeren lümene doğru katlanmış mukozal lezyonlardır. Malign dönüşüm beklenmez(35). İnflamatuvar polipler genel olarak iki ana grupta incelenir:

İnflamatuvar Psödopolipler: Düzensiz şekilli, ülserasyon ve rejenerasyon sonucu oluşan kalıntı mukoza adacıklarıdır. Genellikle inflamatuvar bağırsak hastalığı

(IBH) gibi durumlarda ortaya çıkarlar ve çok sayıda ve filiform (ipliksi) görünümlü olabilirler. Bu polipler, IBH'nin aktif olduğu bölgelerde daha sık ve çoklu olarak ortaya çıkarlar(36).

Prolaps Tip İnflamatuvar Polipler: Peristaltizmin neden olduğu travma, çekme, bükülme ve distorsiyon sonucu oluşurlar. Lokalize iskemi ve lamina propria fibrozisi ile karakterizedirler. Diğer Nedenler: İnflamatuvar polipler, bazı enfeksiyonlar, ilaçlar veya diğer irritanlar nedeniyle de gelişebilir(37).

#### 2.1.4.2. Adenomatöz Polip:

Tüm kolon polipleri içerisinde en sık görülen tip adenomatöz poliplerdir (%70) (38). Adenomatöz poliplerin %5'inde 7-10 yıl içerisinde karsinoma dönüşüm görülebilmektedir. İleri yaş, yüksek beden kitle indeksi, ileri derece displazi, >10mm olması ve villöz komponent içermesi karsinoma dönüşme riskini artıran faktörlerdir(39). Klinik olarak genellikle semptom görülmez; büyük boyutlu olanlarda kanama görülebilirken çoğu kolonoskopi esnasında saptanır ve %70'i 1 cm'den küçüktür (40). Morfolojik olarak saplı (pedinküllü), sapsız (sesil), düz ve yüzeyden çökük tip olarak sınıflandırılır. Histolojik olarak tübüler, villöz ve tübülo-villöz olarak gruplandırılır. Tübüler adenomlar tüm adenomların %75'ini oluştururlar (41). Tüm adenomlar displazi gösterirler. Düşük dereceli displazi ve yüksek dereceli displazi olmak üzere ikiye ayrılırlar. Polipektomi yüksek dereceli displazi olanlar dahil cerrahi sınır negatif görülen olgularda yeterlidir. Risk faktörleri olan kötü differansiye, cerrahi sınır <2mm, lenfovasküler ve perinöral yayılım olanlarda 3 ay sonra kontrol kolonoskopi gereklilik halinde cerrahi uygulanabilmektedir (42–44).

#### 2.1.4.3. Sesil Serrated Lezyonlar:

Sesil serrated lezyonlar malignite potansiyeli açısından heterojen polip grubudur. Bu grupta hiperplastik polip, serrated adenom ve sesil serrated polip bulunmaktadır(45).

**Hiperplastik Polip**: Hiperplastik polipler kolonoskopide görülen en sık kolon polipleridir. Malign potansiyel taşımazlar. Polipoid veya nodüler görünümde olup tipik olarak rektumda 5mm'den küçük lezyonlardır(46). Histolojik olarak displazi görülmez, normal hücre görünümü ve proliferasyon döngüsü vardır. Mikroveziküler, musin ve goblet hücre olmak üzere 3 farklı histoloji alt tipi vardır. Bu alt tiplerin klinik olarak bir farklılığı bulunmamaktadır. Hiperplastik polip kolorektal kanser riskini

artırmamaktadır(37,47). Hiperplastik polipler kolorektal kanser riskini artırmasa da endoskopi ile biyopsi alınmalı veya rezeke edilmelidir çünkü endoskopik bakıda adenamatöz polipten ayırımı oldukça güçtür. Özellikle sağ kolonda bulunana ve geniş polipler tamamen rezeke edilmelidir.

**Sesil Serrated Polip ve Geleneksel Serrated Adenomlar**: Sesil serrated polipler (SSP) genellikle proksimal kolonda bulunurlar. Genellikle düz yüzeyli olsalar da bazen bulutvari görünümde sapsız morfolojidedirler. Histolojik olarak proliferasyon ve maturasyon anormallikleri ve displazi özellikleri gösterirler(48). Serrated adenomlar ise genellikle rektosigmoid bölgede bulunurlar ve displazi mevcuttur. SSP genellikle displazi gösterirler; yapılan çalışmada 110 SSP patolojisi incelendiğinde %37 oranında displazi, %11 oranında intramukozal karsinom saptanmıştır(49). Ayrıca bu displazi odaklarının sporadik microsatellite instability high (MSI-H) kolon kanserlerinin öncü hücreleri olduğu düşünülmektedir(50). SSP veya serrated adenomlarda 10 mm'den büyük boyut, proksimal yerleşim ve displazi varlığı senkron adenom bulunma riskini artırmaktadır(51,52).

SSP'lerin endoskopik olarak tamamının rezeksiyonu önerilmektedir. Tamamının rezeke edilmemesi durumunda kansere ilerlediğini gösteren moleküler ve klinik kanıtlar bulunmaktadır(53). 2 veya daha az, boyutu 10 mm'den küçük displazi bulunmayan SSP saptanan hastalarda rezeksiyon sonrası 5-10 yıl arası kontrol kolonoskopi; 3-4 adet, 10mm'den küçük SSP saptanan hastalarda 3-5 yıl arasında kontrol kolonoskopi, 5-10 adet, 10 mm'den küçük SSP saptanan olgularda 3 yıl içerisinde kontrol kolonoskopi; 10 mm'den büyük ve displazi saptanan hastalarda 1-3 yıl arasında kontrol kolonoskopi yapılması önerilir.

**Serrated Poliposis Sendromu (SPS)**: SPS çok sayıda sessile serrated adenom/polipler ve geleneksel serrated adenomlar ile karakterizedir. Bu hastalarda kolorektal kanser gelişimi daha sık görülür(54). Yapılan meta analizde 2788 hastada kolorektal kanser gelişme riski %20 olarak saptanmıştır(55). Ayrıca bazı SPS tanılı SMAD4, BMPR1A, PTEN, GREM1, RNF43 ve MUTYH gibi polipozis ilişkili mutasyonlar tespit edilmiştir(56). Kanser gelişme riski yüksek olsa da görülme sıklığı nadirdir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen tanı kriterleri şunlardır;

- Sigmoid kolon ve yukarısında en az 5 adet 10 mm veya daha büyük serrated polip bulunması.

-Ailede SPS öyküsü olan birinci derece akrabada en az bir SPS vakasının bulunması.

-Kolonun herhangi bir yerinde toplamda 20'den fazla serrated polip bulunması.

Serrated polipozis sendromu olan bireyler, yüksek malignite riski nedeniyle yakın takip gerektirir. Bu hastalarda düzenli kolonoskopi ile poliplerin izlenmesi ve çıkarılması, kanser gelişimini önlemek için hayati öneme sahiptir. Poliplerin büyük olması, kanser şüphesi, yüksek dereceli displazi görülmesi gibi durumlarda cerrahi müdahale gerekebilir. Ayrıca, aile bireylerinin de tarama programlarına dahil edilmesi, genetik riskin kontrol altına alınması açısından önemlidir(45).

#### 2.1.4.4. Hamartamöz Polipler

Hamartamöz polipler, bulunduğu bölgedeki normal dokuların disorganize bir şekilde büyümesiyle oluşan lezyonlardır. Bu polipler, genellikle benign karakterde olup malign transformasyon da gösterirler. Kolon polipleri arasında önemli bir alt grup oluşturan hamartamöz polipler, çeşitli sendromlarla ilişkilendirilebilir ve bu durumlar malignite riski taşımaktadır.

**Juvenil Polipozis Sendromu (JPS):** Otozomal dominant geçişli bu durum, gastrointestinal sistemde yaygın hamartomöz poliplerle karakterizedir ve JPS'li bireylerde kolorektal kanser riski artmıştır. Ayrıca, SMAD4 mutasyonu taşıyan bireylerde mide kanseri riski de yükselmektedir. JPS'in tanısı, klinik bulgular ve genetik analizlerle konur ve yönetimi multidisipliner bir yaklaşımla ele alınır.

**Peutz-Jeghers Polipleri**: Peutz-Jeghers polipleri, glandüler epitel ve bunu destekleyen kas hücrelerinden oluşan, karakteristik yapıya sahip hamartomöz lezyonlardır. Bu polipler, Peutz-Jeghers sendromu (PJS) ile ilişkili olabilir ve STK11 gen mutasyonlarıyla ilişkilendirilir. Peutz-Jeghers sendromu olan hastalarda polipler genellikle benign olsa da, progresif olarak büyüyebilir, semptomlara yol açabilir veya malign transformasyon gösterebilirler. PJS'li bireylerde gastrointestinal ve gastrointestinal dışı maligniteler (meme, pankreas gibi) açısından risk artmıştır. Peutz-Jeghers polipleri genellikle cerrahi olarak rezeksiyon gerektirir(57).

**Cronkhite-Canada Sendromu**: Oldukça nadir görülen ve ailevi geçiş göstermeyen bu sendrom, gastrointestinal polipozis, alopesi, kutanöz

hiperpigmentasyon, onikodistrofi ve gastrointestinal semptomlarla (ishal, karın ağrısı, kilo kaybı) karakterizedir. Cronkhite-Canada sendromunda bulunan polipler hamartomöz yapıda olup, malign potansiyel göstermezler. İmmünsüpresif tedaviye yanıt verebildiği için bağışıklık sistemi aracılı bir hastalık olabilir ve bazı hastalarda poliplerin immün boyamasında IgG4 pozitifliği görülmüştür(58). Beş yıllık mortalite oranları %55'e kadar yükselmiş olup, ölümlerin çoğu gastrointestinal kanama, sepsis ve konjestif kalp yetmezliğinden kaynaklanmaktadır. Glukokortikoidler, azatioprin, beslenme desteği ve antibiyotik tedavileri bazı hastalarda yararlı olabilir.

**PTEN Hamartom Tümör Sendromu (PHTS):** Fosfataz ve tensin homolog (PTEN) genindeki mutasyonlar, farklı klinik görünümlere sahip çeşitli nadir sendromlarda tanımlanmıştır ve bu sendromlar topluca PTEN hamartom tümör sendromları (PHTS) olarak bilinir. Cowden ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromlarını kapsayan PTEN hamartom tümör sendromu, çeşitli histolojik tiplerdeki poliplerle ilişkilendirilebilir.

Cowden sendromu PHTS içinde en iyi tanımlanmış fenotiptir. Çeşitli dokularda görülen çok sayıda hamartomun yanı sıra, hastalarda trikilemmomalar, oral fibromalar ve noktasal palmoplantar keratozlar gibi karakteristik dermatolojik belirtiler bulunur. Ayrıca meme, endometriyum, tiroid, böbrek, kolorektal kanserler ve melanom riskinde artış vardır.

Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu, PHTS'nin başka bir nadir alt grubudur. Bu hastalarda hamartomlara ek olarak, çoklu subkutan lipomlar, makrosefali ve penis lentijinleri bulunur(59).

#### 2.1.4.5. Juvenil Polipler:

Juvenil polipler, çoğunlukla lamina propria ve genişlemiş kistik bezlerden oluşan hamartomöz lezyonlardır. Epitelyal hücre sayısındaki artıştan ziyade yapısal disorganizasyon ile karakterizedirler.

Juvenil polipler herhangi bir yaşta teşhis edilebilir; ancak çocukluk döneminde daha sık görülürler. Çocukların %2'sine kadar olan kısmında sporadik juvenil polipler, özellikle rektosigmoid kolon bölgesinde izole olarak görülebilir. Bu tip polipler, kolon kanseri riskinde artışa neden olmamakla birlikte, gastrointestinal kanama veya prolapsusa yol açmaları durumunda polipektomi gerektirir. Asemptomatik olgular ise genellikle tedavi gerektirmez(60).

### 2.1.5. Kolon Kanseri Patofizyolojisi

Kolon kanseri; epitel hücrelerde meydana gelen genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimi sonucu hücrelerin aşırı bölünme karakterini kazanmasıyla benign adenom, malign adenom ve uzak metastaz basamaklarına ulaşmasıyla oluşur.

Sporadik kolon kanseri tüm kolon kanserlerinin %70'ini oluşturmaktadır. %5-10 oranında genetik sendromlar; ailesel adenamatöz polipozis (FAp), MUTYH ilişkili polipozis (MAP), hamartamöz polipozis sendromu (Peutz-Jeghers, Juvenil polipozis, fosfataz and tensin homolog (PTEN), cowden sendromu, herediter non polipozis koli (HNPCC; Lynch sendromu) oluşturur. %25'lik kısmı ise ailesel geçişli fakat genetik sendromlarla ilişkilendirilemeyen vakalar oluşturur. Ailesel geçişli sendromlarda spesifik mutasyonlar sorumlu iken; sporadik vakalarda somatik mutasyonların birikimi neden olmaktadır.

Normal kolon mukozası ve kriptalar sürekli yenilenme döngüsündedir. Burada denge bölünme ve apopitoz arasındaki denge ile sağlanır. Bölünme yeteneği olan kripta tabanında yer alan hücrelerde bulunur. Hücreler lümene doğru bölündükçe bölünme yeteneğini kaybedecek şekilde farklılaşma gerçekleşir ve kontrolsüz çoğalma önlenir(61).

Sporadik kolon kanseri genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle oluşan mutasyonların birikmesiyle meydana gelir. Çoğu kolon kanseri benign adenomlarda mutasyonların birikmesiyle ve malign karaktere dönüşmesiyle meydana gelir (adenom karsinom sekansı) fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda bir kısmınıda serrated polip zemininden geliştiği gösterilmiştir.

**Adenom Karsinom Sekansı:** Kolon epiteli kolonoskopi sayesinde kolayca ulaşılabilen ve patolojik örneklerin alınabildiği organdır. Alınan kanserli doku örnekleri incelendiğinde kolon kanseri patogenezi için en kabul edilir model adenom karsinom sekansıdır(62). Bu sekans küçük adenomdan invaziv karsinoma kadar geçen basamakları tarif eder. Küçük adenomatöz polipler büyüyüp villöz komponent geliştirir. Ardından yüksek dereceli displazi ve invaziv karsinom basamakları görülür(37). Adenomdan invaziv karsinom dönüşümü yaklaşık 10 yıl sürmektedir. Poliplerin endoskopik olarak çıkarılmasıyla kolon kanseri görülme sıklığında azalma olması bu teoriyi desteklemektedir(62). Kolon kanseri basamakları genetik ve epigenetik değişikliklerin beraber kümülatif etkileriyle ortaya çıkmaktadır. Karmaşık

moleküler basamaklar ve farklı patogenezler kolon kanseri gelişmesinde rol oynamaktadır. Burada öncelikle protoonkogenler (Tablo 1), tümör baskılayıcı genler (Tablo 2) ve kolon kanseri gelişmesinde rol oynayan moleküler sinyal yolaklar ve proteinler açıklanacak ardından patofizyolojik yolaklar anlatılacaktır.

**Tablo 1. Protoonkogenler, fizyolojik işlevleri, mutasyonları durumunda ilişkili kanserler ve hedefe yönelik ilaçları özetlenmiştir**

| Protoonkogen | Normal İşlevi | İlişkili Kanserler | Hedefleyen İlaçlar |
|---|---|---|---|
| **RAS (KRAS, NRAS, HRAS)** | Sinyal iletim proteinidir. Hücre büyümesini düzenler. | Akciğer, Kolon, Pankreas kanseri | Şu anda doğrudan hedef alan antikor yoktur. KRAS G12C mutasyonu için **Sotorasib**, **Adagrasib** gibi küçük molekül inhibitörleri etkinlikleri kanıtlanmıştır. |
| **MYC** | Transkripsiyon faktörüdür. Hücre döngüsünü ve büyümeyi düzenler. | Burkitt Lenfoma, Akciğer, Meme, Mide kanseri | Doğrudan MYC hedefli onaylı ilaç henüz yoktur, ancak deneysel çalışmalar devam etmektedir. |
| **EGFR (ERBB1)** | Büyüme faktörü reseptörüdür. Hücre proliferasyonunu tetikler. | Akciğer, Beyin, Kolorektal kanser | **Erlotinib**, **Gefitinib**, **Afatinib** (küçük molekül); **Cetuximab**, **Panitumumab** (monoklonal antikor) |
| **HER2 (ERBB2)** | Büyüme faktörü reseptörüdür. Hücre büyümesini uyarır. | Meme kanseri, Mide kanseri | **Trastuzumab**, **Pertuzumab** (monoklonal antikor); **Lapatinib**, **Neratinib** |
| **KIT** | Büyüme faktörü reseptörüdür. Hücre proliferasyonunu düzenler. | Gastrointestinal Stromal Tümör (GIST), Mastositoz | **Imatinib**, **Sunitinib**, **Regorafenib** (küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri) |
| **RAF (BRAF)** | Sinyal iletim proteinidir. Hücre büyümesini düzenler. | Melanom, Kolorektal kanser, Tiroid kanseri | **Vemurafenib**, **Dabrafenib**, **Encorafenib** (BRAF inhibitörleri) |

**Tablo 2. Tümör baskılayıcı genler, işlevleri ve mutasyonu ile ilişkili kanserler**

| Tümör Baskılayıcı Gen | Normal İşlevi | İlişkili Kanserler | Tümör Baskılayıcı Gen | Normal İşlevi | İlişkili Kanserler |
|---|---|---|---|---|---|
| **RB1 (Retinoblastoma Protein)** | Hücre döngüsünü G1-S geçiş noktasında düzenler, E2F transkripsiyon faktörlerini inhibe eder. | Retinoblastoma, Osteosarkom, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, Meme Kanseri | **BRCA1, BRCA2** | DNA çift sarmal kırıklarının homolog rekombinasyon ile tamirini sağlar. | Herediter Meme ve Over Kanseri, Prostat, Pankreas Kanseri |
| **TP53 (p53)** | DNA hasarını algılar, hücre döngüsünü durdurur, apoptozisi uyarır. | Li-Fraumeni Sendromu, Meme, Akciğer, Kolorektal, Over, Beyin, Yumuşak Doku Sarkomları | **APC** | β-katenin yıkımını sağlar, Wnt sinyal yolunu inhibe eder. | Familial Adenomatous Polyposis (FAP), Kolorektal Kanser |
| **PTEN** | PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunu inhibe eder, hücre proliferasyonu ve büyümesini baskılar. | Endometrium, Prostat, Meme, Beyin (Glioblastoma), Kolorektal Kanser | **CDKN2A (p16/INK4a, ARF)** | RB işlevini destekler, p53 stabilitesini artırır, hücre döngüsünü inhibe eder. | Melanom, Pankreas, Beyin, Akciğer, Lösemi |
| **CDH1 (E-cadherin)** | Hücre-hücre adezyonu ve doku bütünlüğünü sağlar, Wnt sinyalini baskılar. | Herediter Diffüz Mide Kanseri, Lobüler Meme Kanseri | **WT1 (Wilms Tumor 1)** | Genitoüriner gelişimi düzenler, transkripsiyon faktörüdür. | Wilms Tümörü (Nefroblastom), Lösemi, Over Kanseri |
| **NF1 (Neurofibromin)** | RAS sinyalini negatif düzenler, hücre proliferasyonunu baskılar. | Nörofibromatozis Tip 1, Optik Gliom, Malign Sinir Kılıfı Tümörleri | **PTCH1** | Hedgehog sinyal yolunu negatif düzenler. | Gorlin Sendromu, Bazal Hücreli Karsinom, Medulloblastoma |
| **NF2 (Merlin)** | Hücre-hücre teması ile büyüme inhibisyonunu sağlar. | Nörofibromatozis Tip 2, Schwannoma, Meningioma | **VHL** | HIF-1α yıkımını sağlar, anjiyogenez ve hücre büyümesini baskılar. | Von Hippel-Lindau Sendromu, Renal Hücreli Karsinom, Feokromositoma |

Mutasyonları ile kolon kanserine neden olan genler özetlenmiştir:

**KRAS Proteini**: RAS ailesine ait bir protoonkogendir ve hücre membranında lokalize olan küçük bir GTPaz proteinidir. Hücre büyümesi, farklılaşması ve proliferasyonunda önemli rol oynar. KRAS, reseptör tirozin kinazlarının (EGFR gibi) ligand bağlanması sonrası GRB2 ve SOS adaptör proteinleri aracılığıyla GTP bağlı aktif forma geçer. Aktif KRAS, RAS-RAF-MEK-ERK sinyal yolu ve PI3K/AKT/mTOR yolağını aktive ederek hücre döngüsünü ilerletir ve hücre sağkalımını destekler(63,64). Kolon kanserlerinin %30-50'sinde KRAS mutasyonu saptanır. Bu mutasyonlar genellikle exon 2'de (G12D, G12V gibi) görülür ve KRAS proteininin sürekli aktif halde kalmasına yol açar. Mutant KRAS varlığında, EGFR inhibitörleri (cetuximab, panitumumab) etkisizdir.(65–67).

**BRAF Proteini**: Serin/treonin kinaz ailesinden bir protoonkogendir. RAS aktivasyonu sonrası BRAF, MEK1/2 ve ardından ERK1/2 kinazlarını aktive ederek hücre proliferasyonu ve sağkalımını sağlar. Kolorektal kanserlerde özellikle V600E

mutasyonu yaygındır. Bu mutasyon sonucu BRAF, RAS sinyalinden bağımsız olarak sürekli aktif hale gelir. BRAF mutasyonu olan tümörlerde prognoz kötüdür ve bu tümörler sıklıkla CpG Island Methylator Phenotype (CIMP) ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) ile ilişkilidir. BRAF mutasyonu olan hastalar EGFR inhibitörlerine genellikle dirençlidir, bu grup hastalarda BRAF inhibitörleri (vemurafenib, encorafenib) ve kombinasyon tedavileri tercih edilebilir(66,67).

**EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor):** EGFR, hücre yüzeyinde bulunan bir tirozin kinaz reseptörüdür ve EGF (Epidermal Growth Factor), TGF-α gibi ligandların bağlanmasıyla aktive olur. Aktivasyonu sonrası hücre proliferasyonu, sağkalımı ve farklılaşmasını tetikleyen iki ana sinyal yolunu aktive eder: RAS-RAF-MEK-ERK yolağı ve PI3K/AKT/mTOR yolağı. EGFR'nin aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu, kolorektal kanser dahil olmak üzere birçok kanserde görülür. EGFR yolağının hedeflenmesi, özellikle KRAS/BRAF wild-type (mutasyonsuz) tümörlerde anti-EGFR monoklonal antikorları (cetuximab, panitumumab) ile tedaviye olanak sağlar. KRAS veya BRAF mutasyonu olan hastalarda ise bu tedaviler genellikle etkisizdir(67–69).

**APC (Adenomatous Polyposis Coli) Proteini**: APC geni, Wnt/β-katenin sinyal yolağını negatif düzenleyen kritik bir tümör süpresör gendir. APC proteini, hücre içi β-katenin seviyesini kontrol eden yıkım kompleksinin bir parçasıdır. Bu kompleks; APC, Axin, GSK3β (glikojen sentaz kinaz 3 beta) ve CK1 proteinlerinden oluşur(70). Normal fizyolojide, Wnt sinyali yokken APC proteini β-katenini yıkım kompleksi ile bağlar ve GSK3β tarafından fosforile edilen β-katenin, proteozomal yıkıma yönlendirilir. Bu süreç hücre proliferasyonunu baskılar. Wnt sinyali geldiğinde, bu yıkım kompleksi inhibe edilir, β-katenin sitoplazmada birikir ve çekirdeğe taşınır. Çekirdekte TCF/LEF transkripsiyon faktörleriyle birleşerek siklin D1, MYC gibi hücre döngüsü aktivatörlerinin transkripsiyonunu başlatır. Kolon kanserlerinin yaklaşık %80'inde APC geninde işlev kaybı mutasyonu bulunur(61). APC mutasyonları, β-kateninin sürekli çekirdekte aktif kalmasına ve hücre proliferasyonunun kontrolsüz şekilde artmasına yol açar. Familial Adenomatous Polyposis (FAP) gibi kalıtsal hastalıklarda APC mutasyonları erken yaşta yaygın adenomatöz polip gelişimine sebep olur. APC kaybı, kolorektal kanser oluşumunda genellikle ilk basamağı oluşturur(69,71).

**PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) Proteini**: PTEN, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağını negatif düzenleyen bir tümör süpresör gendir. PTEN, fosfataz aktivitesi ile PIP3 (fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat) molekülünü PIP2'ye (fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat) dönüştürerek PI3K aracılığıyla hücre membranında oluşan PIP3 birikimini azaltır. PIP3, AKT'nin membrana bağlanıp aktifleşmesi için gereklidir. Dolayısıyla PTEN fonksiyon kaybı, AKT aktivitesinin sürekli hale gelmesine yol açar. AKT aktivasyonu, mTOR kompleksi aracılığıyla protein sentezi, hücre büyümesi ve sağkalımını artırırken aynı zamanda BAD gibi pro-apoptotik proteinleri inhibe ederek hücre ölümünden kaçışı sağlar. PTEN kaybı veya inaktivasyonu kolorektal kanser dahil birçok kanserde gözlenmiştir. PTEN işlev kaybı, PI3K/AKT/mTOR yolunun sürekli aktivasyonu sonucu tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve sağkalımını artırır. Ayrıca, PI3K aktivasyonu ve PTEN kaybı, tümör mikroçevresinde anjiyogenezi destekleyerek tümör progresyonuna katkı sağlar(69,72,73).

**p53 (TP53) Proteini**: p53, "genomun bekçisi" olarak bilinen, hücre döngüsünü kontrol eden ve apoptozu düzenleyen önemli bir tümör süpresör proteindir(74). DNA hasarı, hipoksi gibi stres durumlarında p53 proteini aktive olur. Normal koşullarda p53, MDM2 proteini tarafından sürekli olarak yıkıma uğratılır. DNA hasarı olduğunda ATM/ATR kinazları ve CHK1/CHK2 proteinleri devreye girerek p53'ü stabilize eder. Aktif p53, hücre döngüsünü G1 fazında durdurarak DNA onarımı için zaman tanır. p53 ayrıca pro-apoptotik genler olan BAX, PUMA, NOXA gibi faktörleri aktive ederek hücreyi apoptoza sürükleyebilir. p53, aynı zamanda hücre yaşlanması ve anjiyogenezin baskılanmasında da rol oynar. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %50'sinde TP53 geninde işlev kaybı mutasyonu gözlenir. p53 kaybı, DNA hasarı olan hücrelerin apoptozdan kaçmasına ve genetik instabilitenin artmasına neden olur. Bu durum, invazif karsinom gelişimini kolaylaştırır(61,69). TP53 mutasyonları genellikle kolorektal karsinogenez sürecinin geç evrelerinde ortaya çıkar ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir.

**DNA Mismatch Repair (MMR) Genleri (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2):** DNA Mismatch Repair (MMR) sistemi, DNA replikasyonu sırasında oluşan baz eşleşme hatalarını ve kısa insersiyon/delesyon döngülerini düzelterek genom stabilitesinin korunmasını sağlar. Bu sistem, özellikle replikatif stres altındaki hızlı

proliferatif hücrelerde kritik bir onarım mekanizmasıdır. MMR sisteminin ana bileşenleri olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 proteinleri, yanlış eşleşmeleri tanıma, kesik oluşturma ve hatalı bölgeyi çıkartarak doğru nükleotidlerle yeniden sentezleme işlevleriyle bu süreçte görev alır(69,75).

MSH2-MSH6 heterodimeri (MutSα Kompleksi), özellikle tek baz yanlış eşleşmeleri ve kısa insersiyon/delesyon döngülerini tanır. Bu tanıma sonrasında MLH1-PMS2 heterodimeri (MutLα Kompleksi) bölgeye gelir. MLH1, yapısal iskelet görevi üstlenirken, PMS2 endonükleaz aktivitesi ile yeni sentezlenen DNA zincirinde kesik (nick) oluşturur. Bu kesik sayesinde Exonuclease 1 (EXO1) enzimi devreye girer ve hatalı DNA bölgesi uzaklaştırılır. Son olarak DNA polimeraz δ boşluğu doldurur ve DNA ligaz I tarafından kesik yer kapatılarak replikasyon süreci düzeltilmiş olur(69,76).

Bu dört genin mutasyonu veya epigenetik baskılanması, DNA tamir kapasitesinin azalmasına ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) olarak bilinen genomik instabilite fenotipine yol açar. Bu durum, özellikle kolorektal kanserler başta olmak üzere endometrium ve over kanseri gibi birçok tümör tipinde görülür. Özellikle MLH1 promotor metilasyonu, sporadik kolorektal kanserlerde en sık rastlanan MMR bozukluklarından biridir.

Kolon kanseri patofizyolojisinde rol oynayan sinyal yolakları:

**WNT Sinyal Yolağı:** Wnt sinyal yolağı hücrelerin birbirleriyle iletişim kurmasını sağlayan bir hücre dışı sinyal yolağıdır. Bu yolak hücre göçü, polaritesi, farklılaşması, büyüme ve bölünmeyi sağlayan karmaşık sinyal iletim ağını ifade eder(77). Wnt sinyal yolağı, klasik ve klasik olmayan olmak üzere iki ana yol ile çalışır:

1) Klasik (kanonik) Wnt/beta-katenin yolu: Bu yol, hücre içi beta-katenin seviyesini düzenleyen yoldur ve genellikle hücre proliferasyonu ve farklılaşmasıyla ilgilidir.

2) Klasik olmayan Wnt yolları: Klasik olmayan yollar, beta-katenin bağımsızdır ve hücre polaritesi ve hareketi gibi süreçlerle ilişkilidir(78).

Klasik Wnt/beta-katenin yolağı otokrin veya parakrin Wnt'nin reseptörüne bağlanmasıyla bir takım kompleks yolakları aktive eder ve beta katenin fosforillenir.

Hücre içi fosforile beta katenin ile doygunlaşması sonrası çekirdeğe taşınır ve fosforile beta katenin transkripsiyon baskılayıcısı proteini TCF/LEF'ten çıkarır ve Brg1, CBP, Bcl9 ve Pygo gibi transkripsiyonel koaktivatörler ve histon modifikasyon enzimlerini toplar. Bunun sonucunda hedef genlerin ekspresyonu indüklenir. Ana hedef genler, sırasıyla hücre döngüsü aktivatörü siklin D1 ve MYC transkripsiyon faktörünü kodlayan CCND1 ve MYC genleridir. Böylece hücre büyümesi ve bölünmesi aktifleşmiş olur(63,77,78). Adenomatöz polipozis koli (APC) proteini Wnt sinyal yolağını inhibe eden proteinlerin başında gelir. Tübülin, axin ve EB1 (End binding protein 1) ile etkileşime girerek inhibisyonu düzenler. Karboksi terminal kaybı ile axin ile etkileşime giremez böylece yıkım kompleksi oluşturulamaz ve beta katenin hücre içinde birikir ve hücre bölünmesini tetikler (64).

**RAS-RAF-MEK-ERK Yolağı:** Hücre dışı büyüme faktörleri ve mitojenlerle aktive olan, hücre proliferasyonu, farklılaşma ve sağkalımda rol oynayan kritik bir sinyal iletim yoludur. Yolak, hücre membranında bulunan büyüme faktörü reseptörleri (örneğin EGFR) ile başlar. Ligand bağlanması sonrası tirozin kinaz aktivitesi artar, GRB2 ve SOS adaptor proteinleri aktive olur. SOS, RAS proteinini GDP bağlı inaktif formdan GTP bağlı aktif forma dönüştürür. Aktive olan RAS, aşağı akımda RAF kinaz ailesinden BRAF ve CRAF'ı aktive eder. RAF, MEK1/2 protein kinazlarını fosforile ederek aktive eder. MEK, ERK1/2 (MAPK) proteinlerini fosforile eder. Aktif ERK, çekirdeğe girerek transkripsiyon faktörleri (FOS, JUN, MYC) gibi proliferasyonu artırıcı genleri aktive eder. Bu yolaktaki mutasyonlar, özellikle KRAS ve BRAF mutasyonları, hücre sinyalleşmesinin sürekli açık kalmasına ve kontrolsüz hücre bölünmesine yol açar(68,69).

**PI3K/AKT/mTOR Yolağı**: Hücre büyümesi, metabolizması ve sağkalımını düzenleyen ana hücre içi sinyal yollarından biridir. Büyüme faktörleri reseptörüne (EGFR, IGF1R gibi) ligand bağlanması sonrası reseptör tirozin kinaz aktivitesi artar ve PI3K enzimi aktive olur. PI3K, plazma membranında PIP2'yi PIP3'e dönüştürür. PIP3, AKT'nin plazma membranına bağlanmasını sağlar. PDK1 ve mTORC2 kompleksleri tarafından fosforile edilen AKT aktif hale gelir. Aktif AKT, mTORC1 kompleksini aktive ederek protein sentezini, ribozomal biyogenezi artırır ve hücre büyümesini destekler. AKT ayrıca BAD, FOXO gibi pro-apoptotik faktörleri inhibe ederek hücre sağkalımını artırır. PTEN tümör süpresör geni, bu yolakta PIP3'ü PIP2'ye

çevirerek AKT aktivitesini baskılar. PTEN kaybı veya PIK3CA mutasyonu gibi değişiklikler, yolak aktivitesini sürekli hale getirerek tümör hücrelerinin büyümesini ve sağkalımını destekler. Reseptörlerine bağlandığında PI3K aktive olur ve PIP2'yi PIP3'e dönüştürür(69,79,80).

**Transforming Growth Faktör Beta (TGF-β)**: TGF-β hücre büyümesi, farklılaşması, apoptoz ve hücresel yenilenme gibi birçok süreci kontrol eder. TGF-β'nın reseptöre bağlanmasıyla genellikle hücre büyümesini baskılayıcı yolaklar aktive olur ve G1 fazında hücre döngüsünü durdurur. SMAD2 ve SMAD4, TGF-β sinyalinin hücre içi efektörleridir ve bu sinyalin hücredeki yanıtlarını düzenlerler(35,81). SMAD2 fosforillenerek aktive edilir. Ardından SMAD2, SMAD4 ile heterodimerleşir ve çekirdeğe taşınır. Çekirdekte bu kompleks transkripsiyon faktörlerine bağlanarak hedef genlerin ekspresyonunu düzenler(63,82). Bu genler genellikle hücre döngüsünün baskılanması ve hücresel farklılaşma ile ilgilidir. TGF-β'nın sağlıklı hücre ve erken evre kolon kanserinde proliferasyonu azaltıcı etki gösterse de ileri evre kanserlerde tümör hücrelerini daha invaziv hale getirdiği gözlenmiştir. Bu süreçte, epitelyal-mezenkimal geçiş ile metastazı artırdığı görülmektedir(83).

Kolon kanserinde malign dönüşüm yolculuğu morfolojik olarak iki yolak:

1) Adenom karsinom sekansı

2) Serrated polip yolağı

Moleküler olarak ise üç farklı yolak ile açıklanır:

1) Kromozomal İnstabilite (CIN) Yolağı

2) Mismatch Repair (MMR) Yolağı

3) Hipermetilasyon (CIMP) Yolağı

Her üç yolakta da başlatıcı olay APC gen mutasyonu sonucu WNT sinyal yolağında beta kateninin hücre içinde birikmesi ve hücreye sürekli bölünme sinyali gitmesidir.

**Kromozomal İnstabilite (CIN)**: En sık görülen (%85) sporadik kolon kanseri yoludur. APC, KRAS ve p53 mutasyonlarını içerir. Hücrelerin bölünme sırasında anafaz evresinde her iki hücreye eşit sayıda kromozom dağılmaması ile oluşur(84).

-APC Kaybı (İlk Adım): APC geni işlev kaybına uğrar → β-katenin yıkılamaz → Wnt yolu sürekli aktif olur. βeta-katenin nükleusa taşınır → MYC, Cyclin D gibi proliferasyonu artıran genler aşırı ekspresse edilir. Adenom oluşumu başlar.

-KRAS Mutasyonu (İlerleyen Adım): KRAS mutasyonu → RAS-RAF-MEK-ERK yolu sürekli aktif kalır → Hücre proliferasyonu artar. Adenom büyümeye başlar.

-p53 Kaybı (Geç Adım): DNA hasarı olan hücreler apoptoza gitmez → Kanseröz dönüşüm olur. İnvazif karsinom ve metastaz eğilimi artar.

-PTEN Kaybı: PTEN işlev kaybı → PI3K/AKT/mTOR yolu aktif kalır → Hücre sağkalımı ve büyümesi desteklenir. (85,86).

**Mismatch Repair (dMMR) ve Mikrosatellit İnstabilite High (MSI-H)**: DNA mismatch repair (MMR) genlerinde (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) mutasyon veya metilasyon sonucu oluşur. Sporadik kolon kanserlerinin %15'inde görülür (75).

-DNA tamir kusuru → Mikrosatellit tekrar bölgelerinde instabilite (MSI) → Genomik kararsızlık → BRAF mutasyonu sık görülür.

BRAF V600E mutasyonu → MAPK yolu sürekli aktif → Hücre proliferasyonu artar.

Bu mutasyon kalıtımsal olarak MSH2 ve MLH1 genleriyle aktarılırsa HNPPC; sonradan kazanılan mutasyonlar (somatik mutasyonlar) ile meydana gelirse sporadik kolon kanserine neden olmaktadırlar(71). MSI-H'a neden olan somatik mutasyonlar genellikle CpG adacıklarının hipermetilasyonuyla (CIMP) meydana gelmektedir(76). MSI-H pozitif tümörler iyi prognostik belirteçtir ve immünoterapilere (PDL-1 inhibitörü) iyi yanıt gösterirler(87).

**CpG Adacık Hipermetilasyonu (CIMP)**: CpG, sitozin fosfo guanin dinükleotidini temsil etmektedir. Gen üzerinde CpG dinükleotidinde sitozin metillenerek gen baskılanır. Bu epigenetik modifikasyonu ifade etmektedir. CpG adalarında metilasyon artışı → APC, MLH1, p16 gibi tümör süpresör genler susturulur.

CIMP + MSI sıklıkla birliktedir. MLH1 metilasyonu → MSI.

CIMP + BRAF mutasyonu sık görülür. (88).

Sinyal Yolakları Üzerinden Gen-Mekanizma İlişkisi:

a) Wnt/β-Katenin Yolu (APC Mutasyonu ile Bozulur)

APC mutasyonu → β-katenin yıkımı durur → Çekirdeğe taşınır → TCF/LEF ile MYC, Cyclin D gibi proliferasyon genleri aktive edilir.

b) RAS-RAF-MEK-ERK Yolu (KRAS ve BRAF Mutasyonu ile Bozulur)

KRAS veya BRAF mutasyonu → Sürekli aktif sinyal → Hücre proliferasyonu artar → Apoptoz engellenir.

c) PI3K/AKT/mTOR Yolu (PTEN Kaybı ile Bozulur)

PTEN kaybı → PIP3 birikimi → AKT aktivasyonu → mTOR → Hücre büyümesi ve sağkalımı artar.

Sonuç olarak kolon kanseri, APC gibi tümör baskılayıcı gen mutasyonları ile başlar, KRAS/BRAF mutasyonları ile ilerler ve p53 gibi tümör baskılayıcı yolların kaybı ile invazyon/metastaz potansiyeli kazanır.

### 2.1.6. Klinik

#### 2.1.6.1. Belirtiler

Kolorektal kanserin erken evrelerinde genellikle belirti vermez ve bu aşamada rutin tarama esnasında teşhis koyulur. Artan taramalar neticesinde asemptomatik yakalanan vakaların sayısı artsa da %70-90 vakaya semptomlar ortaya çıkmasının ardından tanı koyulmaktadır(89,90). Yaygın belirtiler gaitada gizli kan, kanama (hematokezya), koyu renkli dışkı (melena), karın ağrısı, demir eksikliği anemisi, bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler (kabızlık, ishal); daha nadir olarak karın şişkinliği, bulantı ve kusma gibi tıkanma belirtileri ve kilo kaybıdır(90,91).

#### 2.1.6.2. Tanı

**Öykü**: Artan farkındalık ve rutin tarama programları sayesinde asemptomatik tanı koyulan vakaların sayısında artış görülse de hala vakaların çoğu semptom ile başvurmakta ve ileri evrede tanı almaktadır. Öyküde açıklanmayan kilo kaybı, değişen bağırsak alışkanlığı, ailede kolon kanser öyküsü sorgulanmalıdır.

**Fizik Muayene**: Geniş bulgu yelpazesine sahip kolon kanserinde fizik muayenede herhangi bir patoloji saptanamayabilir. Bunun yanı sıra karın muayenesinde ele gelen kitle; tıkanma ve ileus durumunda yaygın hassasiyet, defans, rebound nadir olarakta umblikal metastaz ile Sister Mary Joseph Nodülü; rektal tuşede kanlı dışkılama saptanabilir.

**Laboratuvar**: Kolon kanserine yönelik spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Demir eksikliği anemisi sıklıkla kolon kanseriyle ilişkilendirilse de

diyetle demir alımın yetersizliği, menstrüasyon, çölyak hastalığı, atrofik gastrit gibi birçok neden demir eksikliği anemisine neden olmaktadır(92).

Çeşitli tümör belirteçleri, özellikle karsinoembriyonik antijen (CEA), kolon kanseri ile ilişkilendirilmiştir. CEA, yüksek özgüllüğü (%80-90) ile dikkat çekerken, düşük duyarlılığı (%40-50) klinik etkinliğini sınırlamaktadır. CEA düzeyleri, malignitelerin yanı sıra sigara kullanımı, karaciğer hastalıkları ve inflamatuvar durumlar gibi nedenlerle de artabilir. Literatürde genellikle 5 ng/mL cut-off değeri kullanılırken, bu eşik değer üzerindeki seviyeler, kolon kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Fakat gastrit, peptik ülser, divertikülit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve sigara içimi gibi birçok nedene bağlı da yüksek saptanabilmektedir. Bu sebeple 5 ng/mL değeri için klinik araştırmalar gereklidir(93).

Perioperatif ve postoperatif dönemde CEA değişiklikleri, prognostik açıdan önemli bilgiler sağlar. Preoperatif yüksek CEA düzeyleri (≥5 ng/mL), genellikle ileri evre hastalığı ve artmış rekürrens riskini işaret eder. Cerrahiyi takiben CEA'nın normale dönmesi, tümör rezeksiyonunun başarılı olduğunu gösterebilir. Ancak, postoperatif CEA seviyelerinin yeniden yükselmesi, özellikle 12 ay içinde, erken rekürrens veya metastaz ile ilişkilidir (HR: 2.0; %95 CI, 1.1-3.5). Dolayısıyla, CEA takibi, özellikle lenf nodu pozitifliği olan veya ileri evre hastalarda, erken tanı ve tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir(94,95).

CEA'nın TNM evrelemesine dahil edilmesi (C-Stage), klinik prognoz tahminini iyileştirebilir. C1-Stage (CEA > 5 ng/mL), C0-Stage (CEA ≤ 5 ng/mL) hastalara kıyasla %60 daha yüksek mortalite riski taşır (HR: 1.60; %95 CI, 1.46-1.76; P < .001). Bu bulgu, özellikle düşük TNM evrelerinde (örneğin, Evre I C1 hastaların Evre IIA C0 veya IIIA C0 hastalardan daha kötü sağkalıma sahip olması) belirgindir. C-Stage'nin prognoz tahminindeki bu bağımsız rolü, rutin klinik uygulamalarda dikkate alınmalı ve adjuvan tedavi kararlarını desteklemek için kullanılmalıdır(96).

Diğer tümör belirteçleri arasında CA19-9, CA72-4 ve CA125, CEA'nın tamamlayıcısı olarak değerlendirilir. CA19-9, özgüllük açısından (%70-90) CEA ile rekabet edebilir ancak duyarlılığı daha düşüktür (%20-40). CA72-4, özellikle ileri evre kolorektal kanserlerde belirgin bir rol oynar ve %44-50 duyarlılık ve %97'ye kadar özgüllük sunar. CA125, genellikle jinekolojik malignitelerde kullanılır, ancak kolon kanserinde %10-20 duyarlılık ile sınırlı bir değere sahiptir. Ferritin, biyolojik çeşitliliği

nedeniyle geniş popülasyonlarda düşük klinik etkinlik gösterir ve spesifik olarak destekleyici bir belirteçtir(97).

**Kolonoskopi**: Kolonoskopi, kolon kanseri için çok yönlü tanı testidir, çünkü tüm kolon boyunca lezyonları lokalize edebilir, biyopsi alabilir, senkron neoplazmları tespit edebilir ve polipleri çıkarabilir.

**Histopatoloji:** Kolon kötü huylu tümörlerinin büyük çoğunluğu karsinomlardır. Karsinomların %90'ından fazlası adenokarsinomlardır. Nöroendokrin neoplazmalar, hamartomlar, mezenkimal tümörler ve lenfomalar gibi diğer histolojik tümör tipleri nispeten nadirdir. Kolon epitelinden kaynaklı oluşumlar benign ve malign olarak ayrılır (99). Malign oluşumlar patoloji raporlarında histolojik farklılaşmalarına göre 4 gruba ayrılırlar. Bu gruplamada hücreler arası iş birliği, polarizasyonun korunması, glandüler yapıların varlığı, glandüler yapıların salgılarını lümene salgılaması gibi özellikler incelenir. İyi farklılaşma derecesine sahip tümörler glandüler yapılarca zengin salgısını lümene salgılarken; kötü farklılaşma derecesine sahip tümörler belirgin glandüler yapılar oluşturmaz, genellikle infiltratif hücrelerin katı tabakaları veya kordonlarından oluşur ve belirgin hücresel atipi, pleomorfizm ve yüksek mitotik aktivite gösterir(83). Farklılaşma derecesine göre tümörler 4 derece ayrılır:

Derece 1 – İyi diferansiye (> %95 bez oluşumu)

Derece 2 – Orta derecede diferansiye (%50-95 bez oluşumu)

Derece 3 – Kötü diferansiye (< %50 bez oluşumu)

Derece 4 – Farklılaşmamış (bez veya müsin oluşumu yok; skuamöz veya nöroendokrin farklılaşma yok)

#### 2.1.6.3. Evreleme:

Kolon kanserinde evreleme TNM sistemiyle yapılmaktadır. T primer tümörün yayılım derecesini, N lenf nodu yayılımını ifade eder ve patoloji ile belirlenir. M ise metastaz durumunu ifade etmektedir (Tablo 4) (98). Bu noktada görüntüleme yöntemleri ile karar verilmektedir. Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans ve pozitron emisyon tomografi kullanılmaktadır.

**Tablo 3. Kolon kanserinde TNM evrelemesi**

| Primer Tümör (T) | |
|---|---|
| **TX** | Primer tümör tespit edilemiyor |
| **T0** | Primer tümör kanıtı yok |
| **Tis** | Karsinoma in situ, intramukozal karsinom (lamina propriaya sınırlı, muscularis mukozayı geçmeyen) |
| **T1** | Tümör submukozaya invazyon yapar (muscularis mukozayı geçer, ancak muscularis propriaya ulaşmaz) |
| **T2** | Tümör muscularis propriaya invazyon yapar |
| **T3** | Tümör muscularis propriayı geçerek perikolorektal dokulara invazyon yapar |
| **T4a** | Tümör visseral peritonu invazyon yapar (tümör yoluyla bağırsak perforasyonu ve tümörün inflamasyon alanlarından visseral periton yüzeyine sürekli invazyonu dahil) |
| **T4b** | Tümör doğrudan bitişik organ veya yapılara invazyon yapar veya yapışır |
| **Lenf Nodu Yayılımı (N)** | |
| **Nx** | Bölgesel lenf nodu tespit edilemiyor |
| **N0** | Bölgesel lenf nodu tutulumu yok |
| **N1a** | Bir bölgesel lenf nodu tutulumu var |
| **N1b** | İki veya üç bölgesel lenf nodu tutulumu var |
| **N1c** | Bölgesel lenf nodu tutulumu yok, ancak subseroza, mezenter, periton dışı perikolik veya perirektal/mezorektal dokularda tümör tutulumu mevcut |
| **N2a** | Dört ila altı bölgesel lenf nodu tutulumu var |
| **N2b** | Yedi veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu var |
| **Uzak Organ Metastazı (M)** | |
| **M0** | Uzak bölgelerde veya organlarda tümör yayılımı yok |
| **M1a** | Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölgeye veya organa metastaz tespit edilmiştir |
| **M1b** | Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz tespit edilmiştir |
| **M1c** | Peritoneal yüzeye metastaz, tek başına veya diğer bölge veya organ metastazlarıyla birlikte tespit edilmiştir |

### 2.1.7. Tedavi

#### 2.1.7.1. Cerrahi Tedavi

Kolon kanseri tedavisinde cerrahi, özellikle erken evrede, hastalığın ana tedavi yöntemi olarak kabul edilir. Cerrahi müdahale genellikle kolektomi şeklinde yapılır ve tümörün yanı sıra bölgesel lenf nodlarının da çıkarılmasını içerir(27).

Non-metastatik (rezektabl) kolon kanseri: Tümörün bulunduğu bölgeye bağlı olarak segmental kolektomi yapılır. Bölgesel lenf nodlarının çıkarılması önemlidir, çünkü bu, patolojik evrelemeyi ve adjuvan tedavi planlamasını etkiler(27).

Metastatik kolon kanseri: Metastatik hastalığı olan hastalarda cerrahi genellikle palyatif amaçlıdır, ancak rezektabl karaciğer veya akciğer metastazı olan hastalarda metastatik lezyonların da çıkarılması tedavi planının bir parçası olabilir.

Lokoregional tedaviler: NCCN, termal ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) ve karaciğer transarteriyel radyoyembolizasyon (TARE) gibi lokal tedavi yaklaşımlarını da cerrahiyle birlikte önerir. Bu tedaviler özellikle metastatik hastalığın kontrolü için önemlidir(27).

#### 2.1.7.2. Medikal Tedavi

Medikal tedavi, hastalığın evresine ve moleküler profiline göre değişir. RAS, BRAF mutasyonları, MSI durumu ve MMR durumu dikkate alınarak tedavi planlanır:

1) pMMR/MSS (proficient Mismatch Repair/Microsatellite Stable):

Evre II hastalar için adjuvan kemoterapi gereksinimi yüksek risk faktörlerine (T4 tümörler, düşük diferansiyasyon, perinöral invazyon vb.) göre değerlendirilir. Yüksek riskli hastalarda FOLFOX veya CAPEOX gibi rejimler önerilir.

Evre III hastalar için 3-6 ay süreyle FOLFOX veya CAPEOX önerilir.

2) dMMR/MSI-H (Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High):

Bu moleküler profil, immünoterapiye yanıt veren hastalarda görülür. Pembrolizumab veya Nivolumab gibi kontrol noktası inhibitörleri, dMMR/MSI-H olan hastalarda özellikle ileri evrelerde birinci basamak tedavi olarak kullanılır.

3) RAS/BRAF Mutasyonları:

KRAS/NRAS wild tip hastalar ve unrezektabl metastatik hastalık için anti-EGFR tedavileri (Cetuximab, Panitumumab) kullanılabilir.

BRAF V600E mutasyonu olan hastalar ve unrezektabl metastatik hastalık için Encorafenib + Cetuximab veya Panitumumab kombinasyonu önerilmektedir(27).

## 2.2. FOLİK ASİT

### 2.2.1. Yapısı ve Metabolizması

Folik asit (vitamin B9), su içinde çözünebilen bir B vitamini olup, pteroilglutamik asit olarak da bilinir. Kimyasal olarak, bir pteridin halkası, p-aminobenzoik asit (PABA) ve bir veya daha fazla glutamat molekülünden oluşur(100). Folik asit, biyolojik olarak aktif formu olan tetrahidrofolata (THF) dönüştürüldüğünde

vücutta işlev kazanır. THF metabolizmada çeşitli tek karbonlu grupları taşıyarak nükleotid sentezi gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda görev alır(101).

Besinlerde bulunan folik asit poliglutamat formundadır. Bu form, bağırsak mukozasındaki aktif taşıma mekanizmaları yoluyla emilmeden önce sindirim sisteminde monoglutamat formuna hidrolize edilir ve ince bağırsaktan aktif taşıma ile emilir(102). Takviyelerde ve zenginleştirilmiş gıdalarda bulunan folik asit, pteroilmonoglutamik asit formundadır. Bu form ince bağırsaklardan çoğunlukla pasif difüzyonla emilebilir(102). Emilim sonrası karaciğerde dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi aracılığıyla dihidrofolata (DHF) ve ardından THF'ye indirgenir. Dolaşımda bulunan ana folat formu, 5-metil-THF'dir. THF, serin hidroksimetiltransferaz gibi enzimlerin etkisiyle 5,10-metilen-THF'ye dönüşür ve bu form, DNA sentezi için önemli olan dTMP ve purin sentezinde kullanılır(101,103). Ayrıca, metilen-THF redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metil-THF'ye dönüştürülerek metionin sentezine katılır(100).

### 2.2.2. İşlevi

Folik asit metabolizması, tek karbonlu birimlerin taşınması ve dönüşümü ile karakterizedir. THF türevleri, karbon birimlerini taşıyarak pürin ve pirimidin gibi nükleik asit bileşenlerinin sentezinde rol oynar(101). 5,10-metilen-THF; DNA, RNA sentezinde timidin üretimi için gereklidir. 5-metil-THF ise, homosisteinin metionine dönüşümünü sağlayarak S-adenozilmetiyonin sentezine katkıda bulunur. SAM, DNA, protein ve lipidlerin metilasyonu için önemli bir metil donörüdür(103). Folik asit bu süreçler aracılığıyla gen ekspresyonunu ve epigenetik düzenlemeleri etkiler.

1. Folik asit, pürin ve pirimidinlerin sentezinde önemli bir role sahiptir, bu da DNA ve RNA sentezi için gereklidir. Hücrelerin bölünmesi ve büyümesi için kritik öneme sahiptir(100).

2. Folik asit türevleri, metil gruplarının transferi yoluyla DNA metilasyonu ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde yer alır. DNA metilasyonu, hücresel farklılaşma ve genetik stabilitenin korunması için önemlidir(101).

3. Folik asit, homosisteini metionine dönüştüren reaksiyonlarda yer alarak homosistein düzeylerini düzenler. Yüksek homosistein seviyeleri kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirildiği için bu dönüşüm kritik bir işlev taşır(100).

Özetle Folik Asit, karbon birimlerini taşıyarak pürin ve pirimidin gibi nükleik asit bileşenlerinin sentezi böylece hücre büyüme ve bölünmesini; S-adenozilmetiyonin sentezine katkıda bulunarak DNA ve RNA, protein ve fosfolipid metilasyonuna dolaylı yoldan katkı sağlayarak; gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve epigenetik değişiklikler, proteinlerin işlevlerinin, etkileşimlerinin ve yapısal stabilitesinin modifikasyonu, hücre zarlarının yapısal bütünlüğü ve işlevselliğine katkıda bulunur. Homosistein üzerinden glutatyon ve metiyonine dönüşümü sağlayarak antioksidan savunma ve kardiyovasküler korumada etkilidir.

### 2.2.3. Reseptörleri

Folik asit reseptörleri (FR), folatın hücre içine alımında önemli rol oynayan proteinlerdir. FR ailesi dört ana alt tür içerir: FRα, FRβ, FRγ ve FRδ. Bu reseptörlerden FRα, özellikle birçok kanser türünde yüksek oranda ifade edilir. FRα, hücre yüzeyinde glikozil-fosfatidilinositol (GPI) bağlantılı bir protein olarak bulunur ve folatın hücre içine endositoz yoluyla taşınmasını sağlar(6,104).

### 2.2.4. Folik Asit Reseptör Alfa

Folik Asit Reseptör Alfa, folik asit ve türevlerini yüksek affinite ile bağlayan bir glikoproteindir. Bu reseptör, glikosilfosfatidilinozitol (GPI) bağlantılı bir protein olarak hücre yüzeyine bağlıdır(6,105). FRα, 38-40 kDa büyüklüğünde olup, hücre zarında yer alan ve folatın hücre içine taşınmasında önemli bir rol oynayan bir proteindir. FRα'nın folat bağlama yeteneği, özellikle aktif folat formlarının (örneğin 5-metiltetrahidrofolat) hücre içine alınmasını sağlar(106).

FRα'nın ekspresyonu normal dokularda sınırlıdır ve genellikle böbreklerin proksimal tübüllerinde, akciğerin alveolar epitelinde, koroid pleksus ve plasentada bulunur(105). Bu bölgelerdeki ekspresyon, folatların yeniden emilimini ve homeostazını sağlamada önemlidir. Buna karşın, kanser hücrelerinde, özellikle de epitel kaynaklı tümörlerde (over, akciğer, meme kanserleri gibi), FRα'nın ekspresyonu belirgin bir şekilde artmaktadır(6,106).

FRα'nın en önemli görevi, folatların hücre içine alınmasını sağlayarak DNA sentezi, tamiri ve metilasyon süreçlerinde rol oynamaktır(103,106). Folik Asit, DNA'nın yapı taşlarından olan pürin ve pirimidinlerin sentezinde kritik bir bileşen olduğundan, hücrelerin hızlı bölünme süreçlerinde folat ihtiyacı artar. FRα, hücre zarında folat bağladıktan sonra reseptör-ligand kompleksleri oluşturur ve bu

kompleksler endositoz adı verilen bir mekanizma ile hücre içine alınır. Hücre içinde asidik veziküllerle birleşen bu kompleksler, folatın serbest bırakılmasını sağlar ve hücre içi işlevlerini getirmeye başlar(103).

### 2.3. Folik Asit ve Kanser İlişkisi

Folik Asit hücre içinde aktif metabolitleriyle hücre bölünmesi, DNA metilasyonu ile gen ifadesi, protein sentezi ve epigenetik birçok fizyolojik yolakta rol oynamaktadır(107). Folik asit eksikliği ve aşırı alımı, vücutta çeşitli metabolik bozukluklara yol açabilir. Eksiklik durumunda megaloblastik anemi, homosistein düzeylerinde yükselme ile ilişkili kardiyovasküler hastalık riskinde artış ve nöral tüp defektleri gibi ciddi sorunlar gözlenir(108–110). Folik asit aşırı alımının doğal öldürücü hücreler fonksiyon bozukluğuna neden olarak aktivitesini baskıladığı da gözlenmiştir(111).

Folik asit düzeylerinin kanser üzerindeki etkisi ise uzun yıllardır araştırılmakta olup net bir sonuca ulaşılmamıştır. Prospektif ve vaka-kontrol çalışmalarını içeren bir araştırma, folat alımı ile meme kanseri riski arasında doğrusal olmayan, U şekilli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Özellikle alkol tüketimi yüksek olan bireylerde orta düzeyde folat alımının meme kanseri riskini azalttığı öne sürülmektedir(112). Prostat kanseri çalışmalarında da benzer bir U şekilli ilişki tanımlanırken, kolon kanserinde aşırı folik asit alımının kolon adenomlarını tetiklediği saptanan çalışmalar olsa da farklı çalışmalarda etkisinin olmadığını belirten meme ve prostat kanserine benzeyen U şekilli ilişki saptanan çalışmalarda mevcuttur(109,113–115). Ancak farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlarda elde edilmiştir. Sonuçlar arasındaki uyumsuzluk; diyet alışkanlıkları, genetik yapı, coğrafi ve etnik farklılıklar ile genetik polimorfizmler gibi değişkenlere bağlanmaktadır.

FRα'nın tümör biyolojisindeki rolü hücresel düzeyde incelendiğinde belirli mekanizmalar dikkat çekmektedir. Normalde, düşük folik asit düzeyleri FRα ekspresyonunu artırırken, yüksek folik asit seviyeleri bu ekspresyonu baskılamaktadır(116,117). Ancak FRα ekspresyonunu düzenleyen genlerdeki mutasyonlar veya kanserli hücrenin hızlı hücre proliferasyonu nedeniyle artan folik asit ihtiyacı reseptörün aşırı ekspresyonuna yol açabilir(117). Bu durum FRα sayısındaki artışın hem kansere neden olan bir etken hem de kanserin bir sonucu olarak değerlendirilmektedir.

Epigenetik düzeyde, FRα'nın DNA metilasyonu ve CpG adacıklarının hipermetilasyonu gibi süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir(109,115). Ayrıca in vitro çalışmalarda, FRα'nın hücre çekirdeğine taşınarak HES1, FGFR4, OCT4, SOX2 ve KLF4 gibi hücre büyümesi, farklılaşması ve tümörogenezde kritik rol oynayan genlerin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir(5,118,119).

Onkogenik sinyal yolları açısından FRα'nın aşırı ekspresyonu, WNT/beta-katenin yolağını aktive ederek hücre proliferasyonunu artırabilir. Benzer şekilde, PI3K/AKT/mTOR yolağını tetikleyerek hücre sağkalımını destekler ve apoptozu inhibe eder(120,121). Ayrıca FRα, epitel-mezenkimal geçiş süreçlerini uyararak metastaz potansiyelini artırır ve JAK-STAT3 sinyal yolağını aktive ederek anjiyogenez ve metastazı teşvik ederken apoptozu baskılayarak proto-onkogen benzeri bir davranış sergiler(118,120,122).

Bu mekanizmalar, FRα'nın hem kanser gelişiminde hem de ilerlemesinde oynadığı önemli rolü ortaya koymakta ve onu hem bir biyobelirteç hem de terapötik bir hedef olarak öne çıkarmaktadır.

### 2.3.1. Folik Asit Reseptör Alfa ve Kanser İlişkisi

FRα'nın aşırı ekspresyonu birçok kanser türü ile ilişkilidir. Özellikle epitelyal over kanseri, meme kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanser ve bazı diğer solid tümörlerde FRα'nın yüksek düzeyde eksprese olduğu rapor edilmiştir(104,106,123).

**Over Kanseri**: Over kanserlerinin yaklaşık %90'ında FRα aşırı eksprese edilmektedir. Yüksek FRα ekspresyonu, özellikle yüksek dereceli seröz over kanserlerinde gözlemlenmiş olup, bu durum kanserin ilerlemesi ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(6). 213 hasta ile yapılan çalışmada over kanserli hastalardan alınan doku örneklerinde immünohistokimyasal yöntemle bakılan FRα ekspresyonu primer tümörlerin %72; nüks tümörlerin %81.5'inde pozitif saptanmış(106). Başka bir çalışmada ise serum FRα düzeyinin over kanserli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ayrıca over kanserli hastalarda serum FRα düzeyinin tümör FRα ekspresyonu ile körele olduğu gösterilmiş(124). FRα'ya karşı geliştirilen hedefe yönelik Mirvetuximab Soravtansine platin dirençli seröz over kanserli hastalarda kemoterapi grubu (paklitaksel, doxorubisin veya topotekan) ile yapılan çalışmada genel sağkalım Mirvetuximab kolunda 16,46 ay (%95 CI, 14,46-21,57); kemoterapi grubunda 12,75 ay (%95 CI, 10,91-14,36) olarak görülmüştür. Progresyonsuz

sağkalım ise Mirvetuximab kolunda 5,62 ay (%95 CI, 4,34-5,95); kemoterapi gurubunda 3,98 ay (%95 CI, 2,86-4,47) olarak görülmüştür (123,125).

**Meme Kanseri**: Meme kanserlerinde FRα'nın ekspresyonu, özellikle üçlü negatif meme kanseri (TNBC) alt grubunda yaygındır ve yüksek FRα düzeyleri, hastaların daha kötü klinik sonuçlarla karşılaşabileceğini göstermektedir(6,104). FRα pozitif meme kanserlerinde folik asit aracılığıyla hücre proliferasyonunun JAK-STAT3 yolakları üzerinden desteklendiği belirlenmiştir(104). FOLR1 yüksek ekspresyonu, hastalıksız sağkalım üzerinde olumlu bir etki gösterdi, ancak genel sağkalım üzerinde anlamlı bir fark saptanmadı. (P = 0.01); yüksek FOLR1 ekspresyonu TNBC hastalarında daha iyi hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulundu, ancak genel sağkalımda fark gözlenmedi(126).

**Akciğer Kanseri**: FRα, özellikle EGFR mutant adenokarsinomlarda yüksek düzeyde eksprese edilmektedir(127). Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde (NSCLC) FRα'nın yüksek ekspresyonu, antifolat ilaçlara (örneğin, pemetrexed) daha iyi yanıt verme potansiyeline sahiptir(104). NSCLC'de FOLR1 ekspresyonu %14-74 oranında değişmektedir. FOLR1 ekspresyonunun yüksek olduğu hastalarda daha iyi progresyonsuz sağkalım oranları gözlenmiştir. Genel sağkalım üzerinde belirgin bir etki bildirilmemiştir. Ancak, adenokarsinom gibi alt gruplarda FOLR1 ekspresyonu daha yaygın olduğu için bu tür hastalarda potansiyel hedeflenebilir bir biyomarker olarak değerlendirilmektedir(127).

#### 2.3.1.1. Folik Asit Reseptör Alfa ve Kolon Kanseri

Kolorektal kanser ve FRα ile ilgili yapılan çalışmada 177 primerk kolorektal karsinom, 52 metastatik karsinom, 42 kolorektal adenom ve 152 normal doku örnekleri immünohistakimyasal boyama yöntemi ile değerlendirilmiş. FRα ekspresyonu, primer kolorektal karsinomlarda %33, metastatik tümörlerde %44 oranında pozitif bulunmuş. Normal mukozada (%7) ve adenomalarda (%7) ise ekspresyon oldukça sınırlı($p < 0.001$) olduğu görülmüş(123). Kolorektal kanserlerde FRα ekspresyonu, mikrosatellit instabil tümörler (MSI) ve metastatik evrede artış göstermektedir. FRα ekspresyonunun, genç yaşta tanı alan ve kötü prognoz gösteren hastalarda daha yaygın olduğu belirtilmiştir(104,123,127). FRα'nın MSI durumuyla ilişkisinin, DNA metilasyonu ve folat metabolizması üzerindeki etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir(104). Kolorektal kanser ve FOLR1 expresyonu ile yapılan çalışmada

yüksek FOLR1 expresyonu ile tedavi sonrası ileri tümör ve nodal durumu (T3-4; N1-2, P=.001), vasküler invazyon (P=.042), perinöral invazyon (P=.012) ve kemoradyoterapi sonrası kötü regresyon değişikliği (P=.001) ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, sağkalım analizlerinde, FOLR1 ekspresyonu daha düşük hastalığa özgü sağkalım ve metastazsız sağkalım ile de ilişkilendirilmiştir(128). Ayrıca 160 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada karaciğer metastatik kolon kanserlerinde, karaciğer metastaz rezeksiyon materyalleri immünohistokimyasal olarak incelendiğinde FRα düzeylerinin operasyon sonrası ilk 2 yılda hayatını kaybeden hastalar ile 10 yıldan fazla yaşayan hastalar karşılaştırıldığında FRα ekspresyonu, erken ölüm grubunda (%32) uzun süreli sağ kalanlara (%13) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.03)(123).

### 2.3.2. Folik Asit Bazlı Tedaviler

Folik Asit bazlı kemoterapötik ilaçlar, klasik antifolatlar ve FR hedefli yeni nesil konjugatlar olarak iki ana gruba ayrılabilir. Aşağıda, bu ilaçlar ve etki mekanizmaları özetlenmiştir:

Klasik Antifolat İlaçlar:

**Metotreksat (MTX)**: Klasik bir antifolat olan metotreksat, dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimini inhibe ederek DNA sentezini engeller. DHFR'nin inhibisyonu, tetrahidrofolat (THF) üretimini durdurarak pürin ve timidin sentezini kısıtlar, bu da kanser hücrelerinin çoğalmasını engeller. MTX, akut lenfoblastik lösemi, lenfoma, osteosarkom ve meme kanseri gibi birçok kanser türünde yaygın olarak kullanılmaktadır(129).

**Pemetreksed**: Pemetreksed, DHFR'nin yanı sıra timidilat sentaz ve glycinamid ribonükleotid formiltransferaz (GARFT) gibi birden fazla enzimi inhibe eden çok hedefli bir antifolattır. Özellikle mezotelyoma ve non-skuamöz hücreli akciğer kanserinde etkili bir tedavi ajanıdır. Pemetreksed, bu kanser türlerinde genellikle platin bazlı ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır(129,130)

**Raltitrexed**: DHFR yerine doğrudan timidilat sentazı hedef alan raltitrexed, DNA sentezinde kritik bir adımı inhibe ederek hücrelerin çoğalmasını engeller. Özellikle metastatik kolorektal kanserde kullanımı onaylanmış bir ilaçtır. Raltitrexed, 5-fluorouracil (5-FU) intoleransı olan hastalarda alternatif bir seçenek olarak kullanılır(131)

**Pralatrexate**: Özellikle periferik T-hücreli lenfoma (PTCL) tedavisinde kullanılan bu antifolat, metotreksata benzer şekilde DHFR inhibisyonu üzerinden etki gösterir. Pralatrexate'in benzersiz özelliği, hücre içinde daha yüksek düzeyde birikim göstermesi ve böylece lenfoma hücrelerine karşı daha etkili olmasıdır(129).

**FR Hedefli Yeni Nesil Folik Asit-Konjugat İlaçlar**: Folik asit bazlı kemoterapilerde, folat reseptörlerinin (FR) aşırı eksprese edildiği kanser hücrelerini hedeflemek için folik asit veya türevleri kullanılır. (130,131). Bu mekanizmada, folik asit veya folat-konjugat ilaçlar FR ile bağlanarak, FR aracılığıyla hücre içine alınır. Bu süreç, endositoz yoluyla gerçekleşir ve ilaç yüklü veziküller hücre içine taşınır. Endozomal pH değişimleri ile folat-konjugatın serbest bırakılması sağlanır ve serbest kalan kemoterapötik ajan hücrede aktif hale gelerek sitotoksik etkisini gösterir(130).

Yeni nesil folat-konjugat kemoterapi ajanları, FR'ye spesifik olarak bağlanarak kanser hücrelerine daha hedeflenmiş bir tedavi sağlamayı amaçlar. Bu ilaçlar, düşük sistemik toksisite ile kanser hücrelerine yüksek konsantrasyonlarda taşınarak, yan etkileri azaltmayı ve etkinliği artırmayı hedefler. FRα'ya yönelik geliştirilen tedaviler, folat-konjugat ilaçlar, antikor ilaç konjugatları ve radyolabelled folatlar gibi çeşitli yaklaşımları içermektedir(6).

**Vintafolide (EC145)**: Vinblastin türevi olan bu ilaç, folik asit ile konjugat bir yapıya sahiptir ve FR pozitif tümörlere spesifik olarak hedeflenir. Özellikle over kanseri ve akciğer kanserinde etkinliği araştırılmıştır. Preklinik çalışmalarda, FR pozitif tümör hücrelerine daha spesifik olarak bağlanarak bu hücrelerin yok edilmesini sağladığı gösterilmiştir(131)

**Mirvetuximab Soravtansine**: Bu ajan, FRα'yı hedef alan bir monoklonal antikor ilaç konjugatıdır. Mirvetuximab özellikle folat reseptör alfa'nın yüksek düzeyde eksprese edildiği platine dirençli seröz over kanseri hastalarında kullanılmaktadır. FR aracılığıyla hücre içine alındıktan sonra, konjugatın içeriğindeki maytansinoid DM4 sitotoksik ajan serbest kalarak kanser hücrelerini yok eder(7,130). DM4, mikrotübül yapılarına bağlanarak hücre bölünmesi sırasında gerekli olan mikrotübüllerin polimerizasyonunu ve depolimerizasyonunu inhibe eder ve hücre apopitoz sürecine girer. Mirvetuximab daha önceki FRα hedefli tedavilere göre daha iyi antijen özgüllüğü, uzamış yarı ömür ve hücresel FRα ekspresyonu yokluğunda bile komşu hücrelere toksik aktivitesi gibi potansiyel avantajlara sahiptir(125).

**Farletuzumab**: FRα'yı hedefleyen IgG1 kappa yapısında insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Antikor bağımlı hücresel sitotoksisite, kompleman aracılı sitotoksisite ve FOLR1 ile lyn kinazın etkileşimini engelleyerek büyüme sinyalini baskılar. Her üç mekanizma ile kanserli hücrenin yıkımını sağlar(132,133).

Erken evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde FRα ekspresyonu iyi prognoz ile ilişkilendirilmiş, çalışmalarda, farletuzumab tek başına ve kemoterapi ile kombinasyon halinde iyi tolere edildiği gözlenmiştir(132).

Platin duyarlı over kanserinde hastalığın ilerlemesi ve sağkalım üzerinde etkinliği gösterilmiş fakat mide bulantısı, anemi ve nötropeni gibi yan etkilere karşı dikkatli olunması, tedavi rejimini iyileştirmek, güvenlik ve yan etki profilini dengelemek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir(133).

**FRα-CAR T Hücreleri**: Modifiye edilmiş T hücreleriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Over kanseri üzerinde yapılan çalışmada FRα hedef alan CAR T hücrelerinin over kanseri hücrelerini in vitro ortamda etkin bir şekilde öldürdüğü ve in vivo ortamda tümör büyümesini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür(134). Osteosarkom üzerinde yapılan fare deneylerinde ise FRα -CAR T hücrelerinin lokal ve pulmoner metastazda tam regresyon sağladığı, anlamlı derecede daha iyi genel sağkalım gözlenmiştir(135).

**Folik Asit Bazlı Kemoterapilerin Avantajları ve Kısıtlamaları:** Folik Asit bazlı kemoterapilerin en önemli avantajı, FR'nin kanser hücrelerinde aşırı ekspresyon göstermesi sayesinde, sağlıklı hücrelere daha az zarar vererek kanser hücrelerini hedef alabilmesidir. Bu durum, özellikle over kanseri, meme kanseri ve akciğer kanseri gibi FR pozitif tümörlerde daha etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine imkan tanır (129,130)**.** Ancak, bu tedavi yöntemlerinin bazı sınırlamaları da mevcuttur. Özellikle FR ekspresyonunun heterojen olması, bazı hastalarda hedefleme etkinliğini azaltabilir. Ayrıca, folat bazlı ilaçların hücre içi dağılımı ve etkinliği, endozomal kaçış mekanizmalarına ve hücre içi pH değişikliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir(130).

### 2.4. Kolon Kanserinde İnflamatuar Belirteçler

**Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR)**: Kolon kanseri hastalarında sistemik inflamasyonun prognostik etkileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır. NLR inflamatuvar durumun bir göstergesi olarak kabul edilen, tam kan sayımı ile kolayca

hesaplanabilen bir biyobelirteçtir. Yüksek NLR seviyeleri, artmış tümör progresyonu, kötü prognoz ve düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir(136). NLR'nin prognostik değerini belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalarda farklı cut-off değerleri kullanılmıştır(137,138). Literatürde en sık kullanılan cut-off değerleri 2.0 ile 5.0 arasında değişmekle birlikte, yapılan çalışmalarda kolon kanseri hastalarında NLR ≥ 3.0 değerinin kötü sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu gösterilmiş, preoperatif NLR'nin 3'ün üzerinde olmasının 5 yıllık genel sağkalımı anlamlı olarak düşürdüğünü rapor edilmiştir(137,138).

**CRP-Albümin-Lenfosit (CALLY) İndeksi**: Kanser hastalarında inflamasyon, beslenme durumu ve immün yanıtın prognostik önemi giderek daha fazla vurgulanmaktadır. CALLY indeksi, sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilen C-reaktif protein (CRP), serum albümin ve lenfosit sayısını içeren bir parametredir. Kolorektal kanser dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde CALLY indeksinin düşük olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(139–141).

CALLY indeksinin prognostik değerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda, optimal cut-off değeri genellikle ROC eğrisi analizi kullanılarak hesaplanmaktadır. Yang ve ark. (2023) çalışmasında, CALLY indeksi için optimal cut-off değeri 1.47 olarak belirlenmiş ve bu değerin altındaki hastaların daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir(141). Zhu ve ark. (2024) tüm kanser türleri üzerine yaptığı çalışmasında ise, CALLY indeksinde bir birimlik artışın tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %18 oranında azalttığı rapor edilmiştir(140).

**Albümin-Nötrofil-Lenfosit Skoru (ANS)**: Kanser hastalarında inflamasyon ve beslenme durumu, tedavi yanıtı ve prognoz üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. ANS, beslenme durumu göstergesi olan serum albümin seviyesi ile inflamasyon göstergesi olan Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR) kombinasyonuna dayalı bir prognostik belirteçtir. Özellikle, albümin seviyesi düşük ve NLR yüksek olan hastaların daha kötü klinik sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir(142).

Çalışmalarda ANS, hastaları üç gruba ayıracak şekilde kategorize edilmiştir:

ANS 0: Yüksek albümin (≥4.2 g/dL) ve düşük NLR (<2.6)

ANS 1: Düşük albümin (<4.2 g/dL) veya yüksek NLR (≥2.6)

ANS 2: Düşük albümin (<4.2 g/dL) ve yüksek NLR (≥2.6)

Yüksek ANS değerine sahip hastaların kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

**C-Reaktif Protein / Albümin Oranı (CAR):** Kolorektal kanserde sistemik inflamasyon ve beslenme durumu, hastalığın ilerleyişini ve prognozunu belirlemede önemli rol oynar. C-Reaktif Protein / Albümin Oranı (CAR), inflamatuvar yanıtın ve hastanın beslenme durumunun bir göstergesi olarak önerilmiş ve birçok çalışmada kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. CAR'ın yüksek olması, artmış tümör progresyonu, düşük genel sağkalım ve kötü hastalıksız sağkalım ile ilişkilendirilmiştir(137,143).

CAR, kolorektal kanser hastalarında preoperatif dönemde değerlendirilmiş ve yüksek CAR seviyelerinin genel sağkalımı anlamlı şekilde kötüleştirdiği gösterilmiştir. CAR ≥ 0.1 olan hastaların düşük CAR seviyesine sahip olanlara kıyasla 2.18 kat daha kötü genel sağkalım (HR: 2.18, %95 CI: 1.70-2.78, $p < 0.001$) ve 2.36 kat daha kötü hastalıksız sağkalım (HR: 2.36, %95 CI: 1.40-3.98, $p < 0.001$) gösterdiği belirtilmiştir(144). Çalışmalarda CAR için farklı cut-off değerleri kullanılmıştır ve genellikle ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlenmektedir.

# 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

## 3.1. Materyal ve Metot

Araştırmanın örneklemi: 80 kolon kanseri tanısı anında serumları alınan ve 81 sağlıklı gönüllü.

Kolon kanserli olgulara SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Polikliniklerine başvuran yeni tanı almış kolon kanserli hastalardan dahil olma kriterlerini karşılayanlar, sağlıklı gönüllüler grubuna ise SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerine başvuran dahil olma kriterlerini karşılayan gönüllülerden ulaşılacaktır. Gönüllülerin yaş aralığı 18-65 yaş aralığı olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya dahil olma / dışlama kriterleri:

Dahil olma kriterleri:

-18 yaş üstü

-Yeni tanı kolon kanseri olguları

-Son 6 ay içerisinde folik asit tedavisi almamış olmak

Dışlama kriterleri:

-Son 6 ay içinde folik asit replasman tedavisi almış olmak

-Gastrointestinal emilim bozukluğu olmak

-İleum ve jejenum rezeksiyonu olanlar

-Kronik alkol kullanımı olanlar

-Gebelik ve laktasyon döneminde olmamak

-Folik asit düzeyi ve metabolizmasını etkileyen ilaç (Metotreksat, Trimetoprim, Primetamin, Fenitoin, Karbamezepin, Fenobarbital, Primidon ve Valproik asit) kullanmak.

Araştırma kesitsel, tanımlayıcı tipte prospektif çalışma.

Kitlerin karşılanması 2024/090 proje numarası ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Prorojeleri Koordinatörlüğü tarafından karşılanmıştır.

### 3.2. Örneklerin Toplanması ve Çalışılması

**Folik Asit Çalışılması**: Folik asit testi için venöz kan örnekleri 5.0 ml hacimli jelli pıhtı aktivatörlü (Vacusera, İzmir/Türkiye) tüplere alındı. Numuneler 5-6 kez alt üst edilip pıhtılaşması için oda sıcaklığında 20 dk bekletildi ve ardından 3000 rpm'de 6°C de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorf tüplere ayrıldı ve çalışılıncaya kadar -80°C buzdolabına kaldırıldı.

**Folik Asit Ölçümü:** Folik asit ölçümü SNIBE(Shenzhen New Industries Biomedical Engineering) Diagnostic (Shenzhen, China) MAGLUMI X3 cihazında Maglumi Folic acid (CLIA) (Kat. No. 130213001M, Maglumi, Shenzhen, China) kiti kullanılarak ölçüldü.

Folik asit testi ölçümünde yarışmalı kemilüminesans immunoassay tekniği kullanılmıştır.

Bu ölçümde saflaştırılmış FA antijenini etiketlemek için aminobenzoinidazole ve manyetik mikroboncukları kaplamak için folik asit bağlayıcı protein antikoru kullanılır. Manyetik mikroboncuk çözeltisindeki folik asit bağlayıcı protein, manyetik mikroboncuklar üzerindeki folik asit bağlayıcı protein antikoruyla reaksiyona girer. Numune, seyreltici, tampon eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra aminobenzoinidazole etiketi ve manyetik mikroboncuklar eklenerek kompleksler oluşturulur; manyetik alanda çökeltildikten sonra, üstteki sıvı boşaltılır ve ardından bir yıkama döngüsü gerçekleştirilir. Ardından, flaş kemilüminesans reaksiyonunu başlatmak için başlatıcı 1+2 eklenir.

Işık sinyali, test numunesinde bulunan FA konsantrasyonuyla ters orantılı olan bağıl ışık birimleri olarak bir foto çoğaltıcı tarafından ölçülür.

Testin spesifik kalibratörleri, bağıl ışık birimleri değerlerini belirlenen ana eğriyi ayarlamak için kullanır. Sonuçlar, cihaz spesifik olarak 2 noktalı kalibrasyon ve reaktif radyo frekansı tanımlama çipi aracılığıyla sağlanan ana eğri (10 kalibrasyon) ile oluşturulan kalibrasyon eğrisi üzerinden belirlenir.

Folik asit düzeyi, Maglumi Folic acid (CLIA) (Katalog. No. 130213001M, Maglumi, Shenzhen, China) kiti kullanılarak ölçüldü.

Kitin ölçüm aralığı 0.375-24 ng/mL, analitik duyarlılığı 0.5 ng/mL idi. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli FA içeren 5 numune( 2.108 , 20.766, 4.145, 10.216, 16.864 ng/mL) 'de çalışma içi varyasyon katsayıları (%CV) sırasıyla %4.89, %1.22, %4.56, %3.94, %2.06; toplam %CV ise sırasıyla %8.82, %5.07, %8.28, %5.21 ve %5.56 idi.

**Human Folate Receptor Alpha Çalışılması:** FRα testi için venöz kan örnekleri 5.0 ml hacimli jelli pıhtı aktivatörlü tüplere (Vacusera, İzmir/Türkiye) alındı. Numuneler 5-6 kez alt üst edilip pıhtılaşması için oda sıcaklığında 20 dk bekletildi ve ardından 3000 rpm'de 6°C de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorf tüplere ayrıldı ve çalışılıncaya kadar -80°C buzdolabına kaldırıldı. Human folate receptor alpha ölçümü ETİMAX 3000 cihazında (DiaSorin, İtalya) SEA885Hu Enzyme-linked immunosorbent assay kit (Wuhan USCN Business Co., Ltd.)kullanılarak ölçüldü.

**Human folate receptor alpha Ölçümü**: Bu testin ölçümünde yarışmalı enzim immunoassay tekniği kullanılmıştır. Bu kit, bir Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA) kitidir. Testin ölçümü yapılan kitte sağlanan mikroplaka, Human folate receptor alpha 'ya özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Hazır halde bulunan biyotinle işaretlenmiş Human folate receptor alpha ve numuneler mikroplakalardaki kuyucuklara eklenir.

Daha sonra Horseradish Peroxidase ile konjuge edilmiş streptavidin her mikroplaka kuyusuna eklendi ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. tetrametilbenzidin substrat solüsyonu eklenir ve 37 °C'de 10 dakika inkübe edilir.

Substrat çözeltisinin eklenmesinden sonra oluşan rengin yoğunluğu numunedeki Human folate receptor alpha konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

İnkübasyon süresi enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Kuyucuklarda oluşan renk değişimi 450nm ± 10nm dalga boyunda ELİSA yöntemiyle Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ETİ-MAX 3000 cihazında (DiaSorin S.p.A., İtalya) ölçüldü.

Numunelerdeki Human folate receptor alpha konsantrasyonu daha sonra numunelerin optik dansitesinin standart eğriyle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Human folate receptor alpha düzeyi ölçümünde, Cloud-clone corp Human folate receptor alpha ELISA kiti (Katalog No: E5300Hu 96 Tests, Cloud-clone corp Wuhan, China) kullanıldı.

Kitin ölçüm aralığı 70- 15000 ng/L, analitik duyarlılığı 32.19 ng/L idi. Sonuçlar ng/L olarak ifade edildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli Human folate receptor alpha içeren 3 numune'de çalışma içi CV<% 8, çalışmalar arası CV<%10 idi. ELISA'lar için kullanılan standart eğri konsantrasyonlan 16000 ng/L, 8000 ng/L, 4000 ng/L, 2000 ng/L, 1000 ng/L, 500 ng/mL idi.

### 3.3. Verilerin Toplanması

Hastane veri tabanı kullanılarak sağlıklı ve kolon kanserli grubun demografik verileri, hemogram parametreleri, albümin, C-Reaktif Protein (CRP), folik asit ve FRα parametreleri; kolon kanserli grubun ayrıca CEA, primer tümör alanı, metastaz durumu, metastaz yeri, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), MSI durumu, BRAF, KRAS, NRAS mutasyon durumları toplandı. Kolon kanseri grubu Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) evreleme sistemi(98) kullanılarak evrelemesi yapılmış ve not edilmiştir.

İnflamatuvar belirteçler;

-NLR: tam kan sayımı sonuçlarından elde edilen nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle (NLR= Nötrofil Sayısı/Lenfosit Sayısı) hesaplanmıştır. Cut-off literatüre uygun şekilde 3 olarak belirlenmiş, NLR < 3: Düşük inflamasyon grubu, NLR ≥ 3: Yüksek inflamasyon grubu oluşturulmuştur. İki grup arasında kolon kanserli hastaların FRα düzeyi istatiksel olarak karşılaştırılmıştır.

- CALLY indeksi: Serum albümin seviyesinin (g/L) lenfosit sayısı ($10^9$/L) ile çarpılıp, elde edilen değerin C-reaktif protein (CRP) seviyesinin (mg/L) 10 katına bölünmesiyle hesaplanmıştır. Literatürde prognostik öneme sahip cut-off değerleri

esas alınarak FRα düzeyleri iki grup arasındaki FRα düzeyleri istatiksel olarak karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda FRα düzeyi ile korelasyon hesaplaması yapılmıştır.

- ANS: hesaplaması şu şekilde yapılmıştır:

Albümin düzeyi (g/dL) ≥4.2 ise 0 puan, <4.2 ise 1 puan

NLR <2.6 ise 0 puan, ≥2.6 ise 1 puan

ANS değeri = Albümin puanı + NLR puanı şeklinde hesaplanmıştır.

Çalışmamızda, ANS'ye göre hastalar düşük (ANS 0), orta (ANS 1) ve yüksek (ANS 2) risk grupları olarak sınıflandırılmıştır. Folik asit ve FRα düzeyinin gruplar arasında farkına istatiksel olarak bakılmıştır.

-CAR: Serum C-reaktif protein (mg/L) seviyesinin serum albümin (g/L) seviyesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Literatürde prognostik öneme sahip cut-off değerleri esas alınarak FRα düzeyleri iki grup arasındaki FRα düzeyleri istatiksel olarak karşılaştırılmıştır.

### 3.4. İstatiksel Analiz

Veri setinde yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Analiz kapsamında yaş, folik asit, FRα düzeyi, CEA, Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), Albümin-Nötrofil Skoru (ANS), CRP-Albümin-Lenfosit İndeksi (CALLY) ve CRP/Albümin Oranı (CAR), CRP, beyaz küre, lenfosit, nötrofil ve trombosit değişkenleri için normallik testi uygulanmıştır.

Shapiro-Wilk testi sonuçlarına göre, tüm değişkenlerde p-değeri 0,05 anlamlılık düzeyinin altında bulunmuştur. Yaş ve albümin değişkeninde p≥0,05 bulunmuş ve normal dağılım gösterdiği kabul edilmiştir. Diğer tüm değişkenler için normal dağılım varsayımı reddedilmiştir. Bu nedenle, sürekli değişkenlerin merkezi eğilim ölçütü olarak genellikle medyan (IQR) kullanılmış ve iki grup arasındaki karşılaştırmalarda parametrik olmayan testler tercih edilmiştir. Buna uygun olarak, iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenine yönelik karşılaştırmalarda ise parametrik testler bağımsız örneklem t-testi ve ANOVA kullanılacaktır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için

normal dağılıma uyanlarda Pearson testi, normal dağılmayan değişkenler arasında Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Bir bağımsız değişkenin bir bağımlı değişkeni tahmin etme gücünü değerlendirmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanılmıştır.

Verilerin analizinde $p<0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.27.0 programı kullanılmıştır.

# 4. BULGULAR

## 4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya toplam 158 birey dahil edilmiştir. Bu bireylerin 81'i (%51,3) kontrol grubunda, 77'si (%48,7) kolon kanseri grubunda yer almaktadır. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı incelendiğinde, kontrol grubunda 45 kadın (%55,6), 36 erkek (%44,4) yer alırken, kolon kanseri grubunda 39 kadın (%50.6), 38 erkek (%49,4) bulunmaktadır (Tablo 4).

Kontrol grubunda bireylerin yaş ortalaması 61,7 ± 9,4 yıl iken, kolon kanseri grubunda yaş ortalaması 67,4 ± 11,2 yıl olarak saptanmıştır. Genel çalışma grubunda ise yaş ortalaması 64,4 ± 10,7 yıl olarak belirlenmiştir (Tablo 5).

**Tablo 4. Grupların cinsiyete göre dağılımı**

| Grup | Kolon Kanseri Grubu n(%) | Kontrol Grubu n(%) |
|---|---|---|
| Kadın | 39 (%50,6) | 45 (%55,6) |
| Erkek | 38 (%49,4) | 36 (%44,4) |

**Tablo 5. Grupların toplam ve cinsiyete göre yaş ortalama ve standart sapmaları**

| | Kolon Kanseri Ortalama (±SS) | Kontrol Grubu Ortalama (±SS) |
|---|---|---|
| Grup | 67.4 (±11,21) | 61.7 (±9,43) |
| Kadın | 65.74 (±11,08) | 59,62 (±8,78) |
| Erkek | 69.03 (±11,25) | 64.25 (±9,71) |

## 4.2. Kolon Kanserli Hastaların Evre ve Metastaz Durumu

**Kolon Kanseri Grubunda T, N, M Evre Dağılımı:** Kolon kanseri tanısı alan 77 hastanın T, N ve M evre dağılımları incelenmiştir. T evresi açısından hastaların 6'sı (%7,8) T1-2, 58'i (%75,3) T3 ve 13'ü (%16,9) T4 evresinde saptanmıştır. N evresi

dağılımında, 32 hasta (%41,6) N0, 45 hasta (%58,4) N1-2 evresinde bulunmuştur; N3 evresinde herhangi bir hasta saptanmamıştır. M evresine göre ise 54 hasta (%70,1) M0, 23 hasta (%29,9) M1 evresinde yer almıştır (Tablo 6).

**Tablo 6. Kolon kanserli grupta hastaların TNM Evreleme sistemine göre dağılımı**

| **T Evre** | **Hasta Sayısı n(%)** |
|---|---|
| **T1-2** | 6 (%7,8) |
| **T3** | 58 (%75,3) |
| **T4** | 13 (%16,9) |
| **N Evre** | **Hasta Sayısı n(%)** |
| **N0-1** | 73 (%95) |
| **N2** | 4 (%5) |
| **M Evre** | **Hasta Sayısı n(%)** |
| **M0** | 54 (%70,1) |
| **M1** | 23 (%29,9) |
| **Lokalizasyon** | Hasta Sayısı n(%) |
| **Sağ** | 35 (45,5) |
| **Sol** | 42 (54,5) |
| **Klinik Evre** | Hasta Sayısı (%) |
| Evre 1-2 | 34 (44,2) |
| Evre 3-4 | 43 (55,8) |

**Kolon Kanseri Grubunda Klinik Evre Dağılımı**: Kolon kanseri tanısı alan 77 hastanın evre dağılımları şu şekildedir; hastaların 5'i (%6,5) Evre 1 (I), 29'u (%37,7) Evre 2 (IIA, IIB, IIC), 20'si (%26) Evre 3 (IIIB, IIIC) ve 23'ü (%29,9) Evre 4 (IVA, IVB, IVC) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 6).

**Kolon Kanseri Grubunda Primer Tümör Alanına Göre Dağılımı**: Kolon kanseri grubunda hastaların tümör lokalizasyonları Tablo 6 ile paylaşılmıştır.

**Kolon Kanseri Grubunda Metastaz Varlığı ve Metastaz Yerine Göre Dağılım**: Kolon kanseri tanısı alan 77 hastanın metastaz durumuna ilişkin değerlendirme yapılmıştır. Bu hastaların 54'ünde (%70,1) metastaz bulunmazken, 23'ünde (%29,9) metastaz tespit edilmiştir.

Metastaz saptanan 23 hastada metastaz yerleri incelendiğinde, en sık metastaz bölgesinin karaciğer olduğu belirlenmiştir. Karaciğer metastazı 13 hastada (%56,5) saptanırken, akciğer metastazı 6 hastada (%26,1) izlenmiştir. Diğer lokalizasyonlara

metastaz dağılımı ise şu şekildedir: 1 hastada (%4,3) diğer organlara metastaz, 1 hastada (%4,3) karaciğer ve diğer organlara metastaz, 1 hastada (%4,3) akciğer ve periton metastazı, 1 hastada (%4,3) akciğer ve karaciğer metastazı saptanmıştır (Tablo 7).

**Tablo 7. Kolon kanseri grubunda metastaz bölgesi dağılımı**

| Metastaz Yeri | Hasta Sayısı n(%) |
|---|---|
| **Akciğer** | 6 (26,1) |
| **Karaciğer** | 13 (56,5) |
| **Periton** | 0 |
| **Diğer** | 1 (4,3) |
| **Karaciğer + Diğer** | 1 (4,3) |
| **Akciğer + Periton** | 1 (4,3) |
| **Akciğer + Karaciğer** | 1 (4,3) |

**Kolon Kanseri Grubunda LVI, PNI, MSI, BRAF, KRAS ve NRAS Durumlarına Göre Tanımlayıcı İstatistikler:** Kolon kanseri tanısı alan 77 hastada lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), mikrosatellit instabilite (MSI) durumu ve BRAF, KRAS, NRAS mutasyon durumları incelenmiştir (Tablo 8).

LVI değerlendirmesi yapılan 51 hastanın 27'sinde (%52,9) lenfovasküler invazyon pozitif iken, 24'ünde (%47,1) negatif olarak saptanmıştır. PNI açısından değerlendirme yapılan 51 hastanın 22'sinde (%43,1) PNI görülmüş, 29'unda (%56,9) görülmemiştir bulunmuştur.

MSI durumuna bakıldığında, 60 hastada değerlendirme yapılmış olup, 53 hasta (%88,3) mikrosatellit stabil (pMMR, MSI-low) olarak sınıflandırılmışken, 7 hastada (%11,7) mikrosatellit instabilite (dMMR, MSI-high) tespit edilmiştir.

BRAF mutasyon durumu değerlendirilen 37 hastanın 35'inde (%94,6) wild tip, 2'sinde (%5,4) mutant tip olduğu saptanmıştır. KRAS mutasyon analizi yapılan 37 hastanın 22'sinde (%59,5) wild tip, 15'inde (%40,5) mutant tip saptanmıştır. NRAS mutasyon durumu değerlendirilen 37 hastanın tamamında (%100) wild tip olup, mutant tip saptanmamıştır.

**Tablo 8. Kolon kanseri grubunda LVI, PNI, MSI, BRAF, KRAS ve NRAS durumlarına göre dağılımı.**

| Değişken | Hasta Sayısı n(%) |
|---|---|
| **LVI - Var** | 27 (52,9) |
| **LVI - Yok** | 24 (47,1) |
| **PNI - Var** | 22 (43,1) |
| **PNI - Yok** | 29 (56,9) |
| **MSS** | 53 (88,3) |
| **MSI - H** | 7 (11,7) |
| **BRAF - Wild** | 35 (94,6) |
| **BRAF - Mutant** | 2 (5,4) |
| **KRAS - Wild** | 22 (59,5) |
| **KRAS - Mutant** | 15 (40,5) |
| **NRAS - Wild** | 37 (100) |
| **NRAS - Mutant** | 0 |

**Kolon Kanseri ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Parametrelerinin Medyan (IQR) Değerleri**: Kolon kanseri ve kontrol grubunun laboratuvar Tablo 9; inflamatuar parametrelerin Tablo 10 ile medyan (IQR) değerleri özetlenmiştir.

**Tablo 9. Kolon Kanseri ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Parametrelerinin Medyan (IQR) Değerleri**

| Laboratuvar Parametresi | Kolon Kanseri Medyan (IQR) | Kontrol Medyan (IQR) |
|---|---|---|
| **CEA** | 3,41 (11,79) | |
| **Folik Asit** | 2,40 (1,81) | 4,33 (4,17) |
| **CRP** | 8,80 (16,10) | 3,20 (5,80) |
| **Albümin** | 3,60 (0,80) | 4,10 (0,43) |
| **Beyaz Küre** | 7420 (3600) | 6900 (2400) |
| **Lenfosit** | 1840 (910) | 2150 (810) |
| **Nötrofil** | 4940 (2600) | 3880 (1700) |
| **MCV** | 83 (8,30) | 86,80 (6,00) |
| **MPV** | 10,30 (1,20) | 10,30 (1,20) |
| **Platelet** | 297000 (136000) | 244000 (76000) |

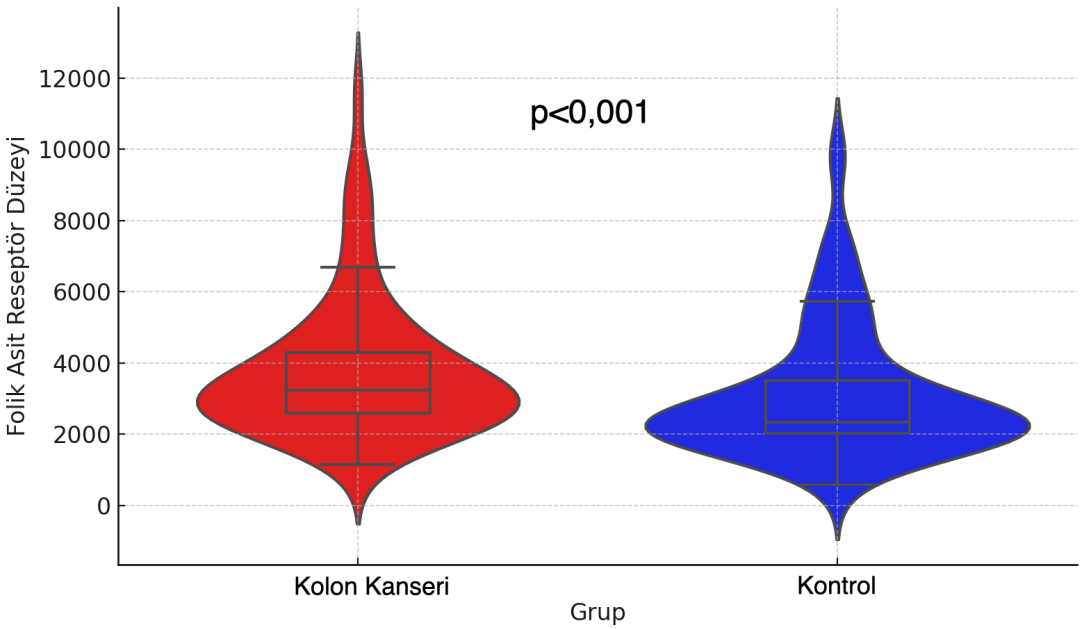
**Tablo 10. Kolon Kanseri ve Kontrol Grubunda İnflamatuar Parametrelerinin Medyan (IQR) Değerleri**

| Laboratuvar Parametresi | Kolon Kanseri Medyan (IQR) |
|---|---|
| **NLR** | 2,60 (2,04) |
| **ANS** | 1,00 (1,00) |
| **CALLY** | 0,78 (2,08) |
| **CAR** | 2,46 (4,63) |

### 4.3. Folik Asit ve FRα Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı ve İstatiksel Olarak Karşılaştırılması

Folik asit düzeyi kontrol grubunda medyan 4,33 ng/mL (IQR: 4,17) iken, kolon kanseri grubunda medyan 2,40 ng/mL (IQR: 1,81) olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0.001). FRα düzeyi kontrol grubunda medyan 2340 pg/mL (IQR: 1491) iken, kolon kanseri grubunda medyan 3244 pg/mL (IQR: 1697) olarak tespit edilmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 11).

Sonuç olarak, kolon kanseri grubunda folik asit düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük, FRα düzeylerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 1).

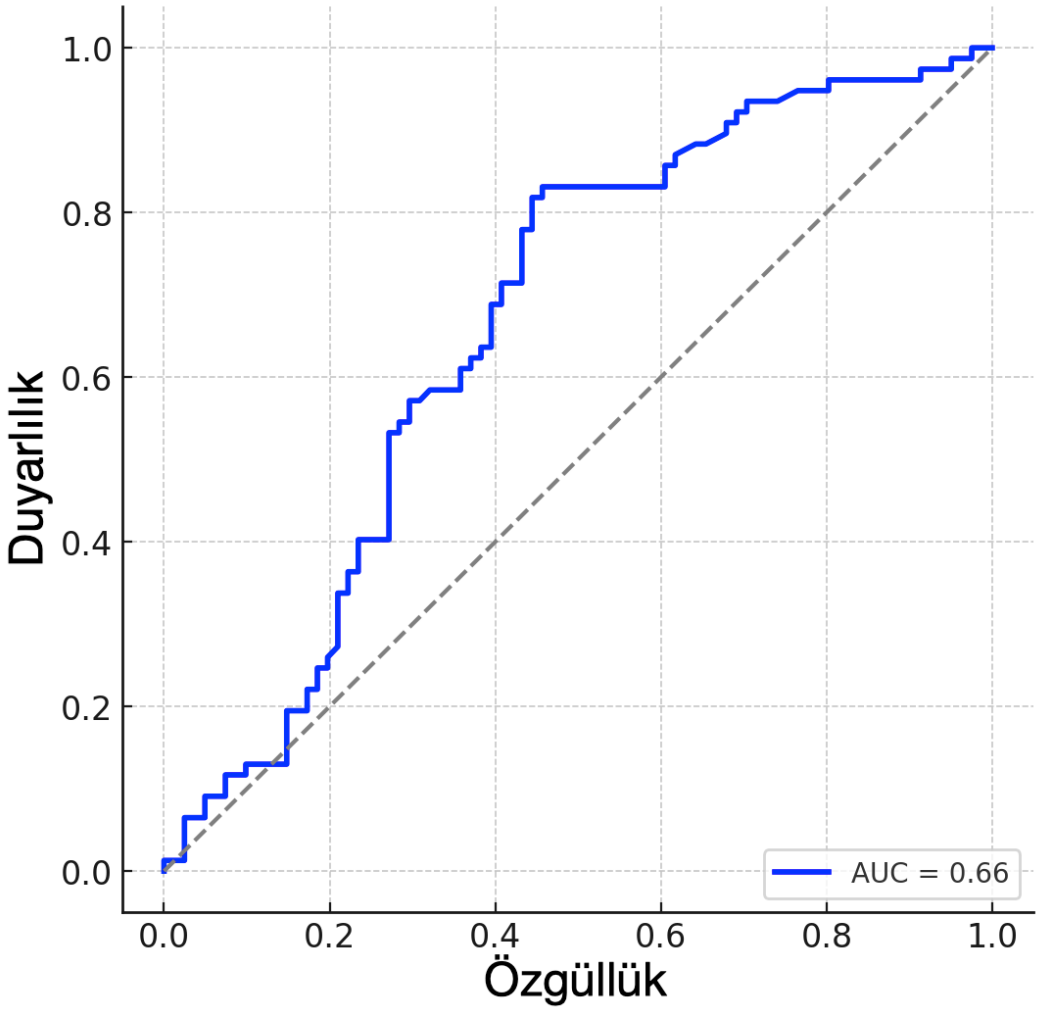



**Şekil 1. Kolon kanserli grup ve kontrol grubu FRα düzeyi karşılaştırmasının kutu grafiği gösterimi**

**Tablo 11. Kontrol Grubu ile Kolon Kanseri Grubu Arasında Folik Asit ve FRα Düzeyleri Karşılaştırması**

| Değişken | Kontrol Medyan (IQR) | Kolon Ca Medyan (IQR) | p-değeri |
|---|---|---|---|
| **Folik Asit (ng/mL)** | 4,33 (4,17) | 2,40 (1.81) | <0.001* |
| **FRα (pg/mL)** | 2340 (1491) | 3244 (1697) | <0.001* |

**FRα Düzeyinin Kolon Kanseri Tanısındaki Tanısal Değeri: ROC Analizi**: Kolon kanseri tanısı açısından FRα düzeyi değerlendirildiğinde, ROC analizinde AUC = 0.665 bulunmuştur. En iyi kesim noktası 2414 pg/mL olarak belirlenmiş olup, bu değerin üzerinde bir FRα düzeyi kolon kanseri tanısı için %83,1 duyarlılık ve %54,3 seçiciliğe sahiptir (p<0.001) (Şekil 2). Bu bulgular, FRα düzeyinin kolon kanseri tanısında istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olabileceğini göstermektedir.




**Şekil 2. FRα düzeylerinin kolon kanseri tanı koymadaki gücü: ROC analizi**

### 4.4. Folik Asit ve FRα Düzeyinin Kolon Kanserli Hasta Grubunda Evre, Metastaz ve Primer Tümör Alanı ile İlişkisi

Folik asit düzeyleri açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamışken (p = 0,936), FRα düzeyleri açısından evreler arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (p = 0,005).

**Kolon Kanseri Grubunda Evreler Arasında FRα Düzeyine İlişkin Post-hoc Karşılaştırmalar**: Evre 2 ile Evre 4 arasında FRα düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p = 0,021). Evre 4 grubunda medyan FRα düzeyi 4213 pg/mL (IQR: 1883), Evre 2 grubunda ise 3112 pg/mL (IQR: 1408) olarak tespit edilmiştir. Evre 3 ile Evre 4 arasında FRα düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Evre 3 grubunda medyan FRα düzeyi 2680 pg/mL (IQR: 1154) (Tablo 12).

**Tablo 12. Evreler Arasında FRα Düzeyi İçin İkili Karşılaştırma Sonuçları**

| Evre | Medya (IQR) | p | Post-Hoc |
|---|---|---|---|
| **Evre 1[a]** | 2656 pg/mL (IQR: 2694) | p = 0,005 | d>c<br>d>b |
| **Evre 2[b]** | 3112 pg/mL (IQR: 1408) | | |
| **Evre 3[c]** | 2680 pg/mL (IQR: 1154) | | |
| **Evre 4[d]** | 4213 pg/mL (IQR: 1883) | | |

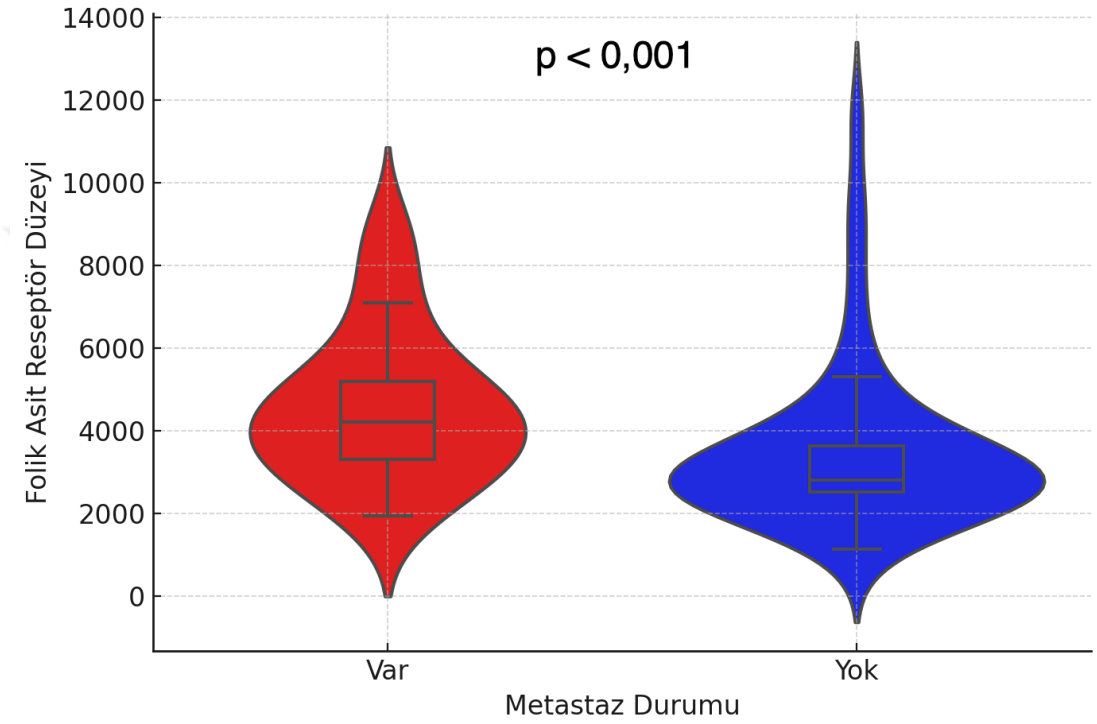
Not: Harfler post-hoc farkları göstermek için kullanılmıştır.

**Metastaz Var/Yok Durumuna Göre Folik Asit ve FRα Düzeylerinin Karşılaştırılması**: Metastaz bulunmayan hastalarda folik asit düzeyi medyan 2,33 ng/mL (IQR: 1,89) iken, metastaz bulunan hastalarda medyan 2,50 ng/mL (IQR: 1,28) olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak karşılaştırma sonucunda bu fark anlamlı bulunmamıştır (p = 0,991).

FRα düzeyi açısından değerlendirildiğinde, metastaz bulunmayan hastalarda medyan 2819 pg/mL (IQR: 1132) iken, metastaz bulunan hastalarda medyan 4213 pg/mL (IQR: 1883) olarak saptanmıştır (Tablo 13). Metastaz varlığına göre FRα düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p = 0,001) (Şekil 3).

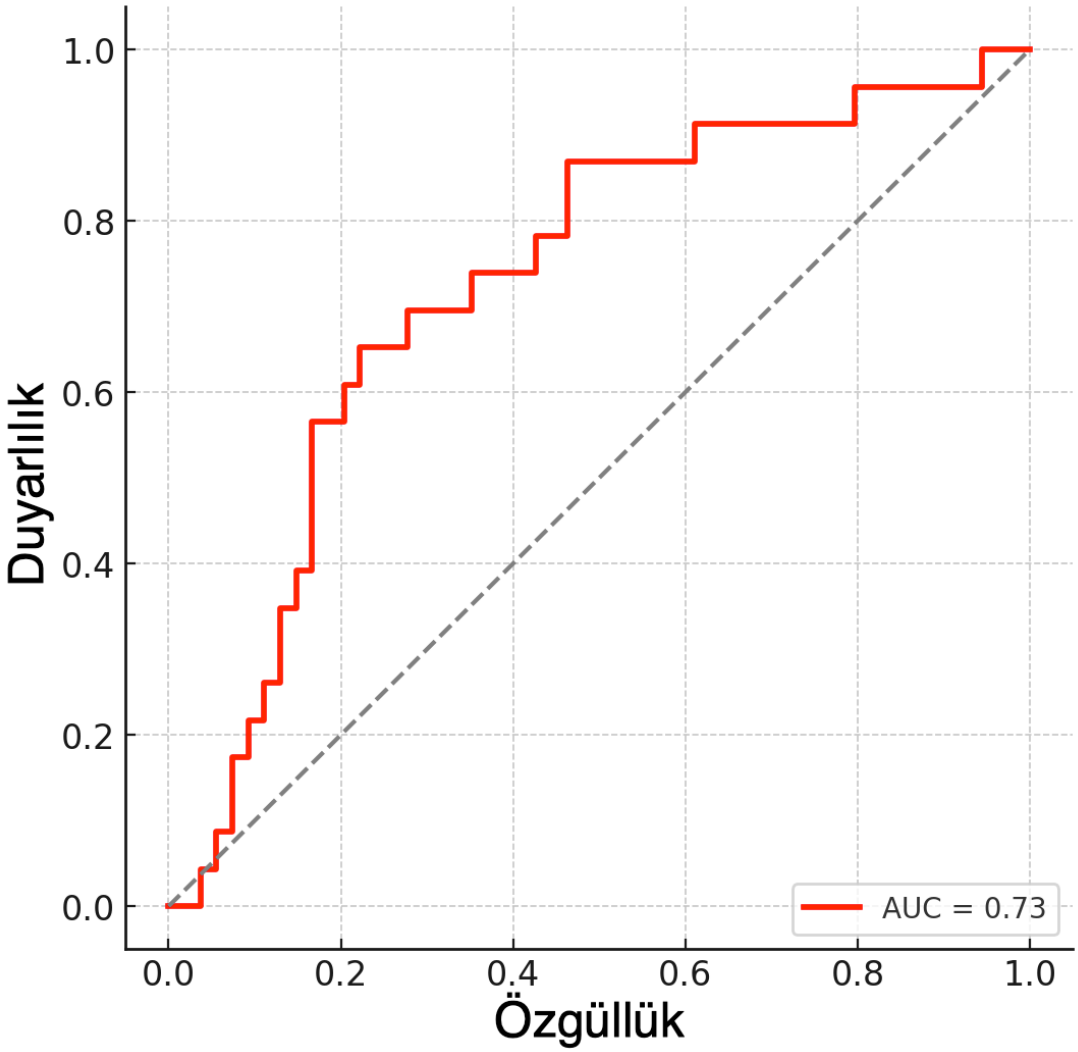
**Tablo 13. Metastaz Var/Yok Durumuna Göre Folik Asit ve FRα Düzeyleri Karşılaştırması**

| Değişken | Metastaz Yok Medyan (IQR) | Metastaz Var Medyan (IQR) | p-değeri |
|---|---|---|---|
| **Folik Asit (ng/mL)** | 2,33 (1,89) | 2,50 (1,28) | 0,991 |
| **FRα (pg/mL)** | 2819 (1132) | 4213 (1883) | 0,001* |




**Şekil 3. Metastaz durumuna göre FRα düzeyinin karşılaştırılmasının kutu grafiği**

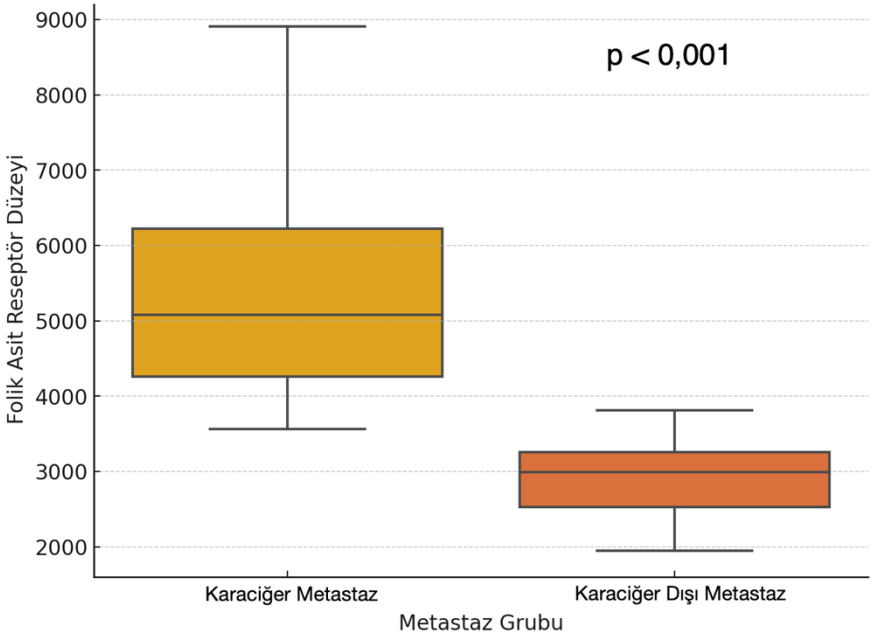
**FRα Düzeyinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Değeri: ROC Analizi**: Metastaz tahmini açısından FRα düzeyi değerlendirildiğinde, metastatik hastalar ile metastazı olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (AUC = 0.727, p = 0,001). En iyi kesim noktası 3814 pg/mL olarak belirlenmiş olup, bu eşik değeri metastatik hastaları saptamada %65,2 duyarlılık ve %77,8 seçiciliğe sahiptir (Şekil 4). Bu bulgular, FRα düzeyinin metastatik hastalığı ayırt etmede tanısal değere sahip olabileceğini göstermektedir.




**Şekil 4. FRα düzeyinin metastazı ön görmedeki tanısal değeri: ROC analizi**

**Metastaz Yerine Göre (Karaciğer vs. Karaciğer Dışı) Folik Asit ve FRα Düzeylerinin Karşılaştırılması**: Kolon kanseri hastalarında metastaz yeri ile folik asit ve FRα düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla, metastaz olan hastalar iki ana gruba ayrılmıştır. Karaciğer metastaz grubu (karaciğer, karaciğer + diğer, akciğer + karaciğer) ve karaciğer dışı metastaz (akciğer, periton, diğer, akciğer + periton) grubu oluşturulmuştur. Karaciğer içeren metastaz grubunda folik asit düzeyi medyan 2,30 ng/mL (IQR: 2,47), diğer metastaz yerlerinde medyan 2,50 ng/mL (IQR: 1,65) olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.401$).

FRα düzeyi açısından değerlendirildiğinde, karaciğer metastaz grubunda medyan 5076 pg/mL (IQR: 1962), karaciğer dışı metastaz grubunda medyan 2992 pg/mL (IQR: 736) olarak belirlenmiştir. İki grubun karşılaştırılması sonucunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Şekil 5).




**Şekil 5. Karaciğer vs. Karaciğer Dışı FRα düzeylerinin karşılaştırılmasının kutu grafiği**

Kolon Kanseri Grubunda Primer Tümör Alanına Göre Tanımlayıcı İstatistikler ve Folik Asit ile FRα Düzeylerinin Karşılaştırılması: Sağ kolon tümörü olan hastalarda folik asit düzeyi medyan 2,60 ng/mL (IQR: 2,74), sol kolon tümörü olan hastalarda ise medyan 2,29 ng/mL (IQR: 1,26) olarak belirlenmiştir. Sağ ve sol kolon tümörü olan hastalar arasında folik asit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.955$).

FRα düzeyi açısından değerlendirildiğinde, sağ kolon tümörü olan hastalarda medyan 2958 pg/mL (IQR: 1286), sol kolon tümörü olan hastalarda medyan 3371 pg/mL (IQR: 1987) olarak tespit edilmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,449$).

**Kolon Kanseri Grubunda LVI, PNI, MSI, BRAF, KRAS ve NRAS Durumlarına Göre Folik Asit ve FRα Düzeylerinin Karşılaştırılması**: LVI pozitif hastalarda folik asit düzeyi medyan 2,62 ng/mL (IQR: 2,52), negatif hastalarda medyan 2,62 ng/mL (IQR: 1,52) olarak saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,46). LVI pozitif hastalarda FRα düzeyi medyan 2992 pg/mL (IQR: 1302), negatif hastalarda medyan 3417 pg/mL (IQR: 1445) olarak belirlenmiş, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,21).

PNI pozitif hastalarda folik asit düzeyi medyan 1,95 ng/mL (IQR: 1,72), negatif hastalarda medyan 2,67 ng/mL (IQR: 1,81) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,08). PNI pozitif hastalarda FRα düzeyi medyan 3244 pg/mL (IQR: 1438), negatif hastalarda medyan 3261 pg/mL (IQR: 1271) olarak saptanmış, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0,87).

MSI durumuna göre yapılan değerlendirmede, MSI-low (pMMR) hastalarda folik asit düzeyi medyan 2,50 ng/mL (IQR: 1,78), MSI-high (dMMR) hastalarda medyan 2,60 ng/mL (IQR: 1,21) olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,85). FRα düzeyi açısından MSI-low hastalarda medyan 3494 pg/mL (IQR: 1895), MSI-high hastalarda medyan 3218 pg/mL (IQR: 943) olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,62).

KRAS mutasyonu olan hastalarda folik asit düzeyi medyan 2,29 ng/mL (IQR: 1,82), wild tip olan hastalarda medyan 2,40 ng/mL (IQR: 1,67) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0.620). Ancak FRα düzeyi açısından KRAS mutasyonu olan hastalarda medyan 3260 pg/mL (IQR: 1610), wild tip olan hastalarda medyan 3472 pg/mL (IQR: 2223) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,54).

BRAF mutasyonu olan iki hasta olması ve NRAS mutasyonu olan hasta bulunmadığından bu mutasyon için karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 14).

**Tablo 14. Kolon kanseri grubunda LVI, PNI, MSI, BRAF, KRAS ve NRAS durumlarına göre folik asit ve FRα düzeylerinin karşılaştırılması**

| Grup | n | Folik Asit | FRα |
|---|---|---|---|
| **LVI Yok** | 24 | 2,625 (1.52) | 3417(1445) |
| **LVI Var** | 27 | 2,02 (1.96) | 3026 (1277) |
| **PNI Yok** | 29 | 2,65 (1.74) | 3305 (1204) |
| **PNI Var** | 22 | 1,96 (1.79) | 3233 (1492) |
| **MSS** | 53 | 2,5 (1.78) | 3494 (1895) |
| **MSI-H** | 7 | 2,6 (1.21) | 3218 (943) |
| **BRAF Wild** | 35 | 2,8 (1.605) | 3384 (2437) |
| **BRAF Mutant** | 2 | 3,86 (2.59) | 3426 (585) |
| **KRAS Wild** | 22 | 2,92 (3.1) | 3472 (2223) |
| **KRAS Mutant** | 15 | 2.61 (1.25) | 3260 (1610) |
| **NRAS Wild** | 37 | 2,8 (1.78) | 3384 (2409) |
| **NRAS Mutant** | 0 | | |

Not: Gruplar arası folik asit ve FRα düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır

### 4.5. Laboratuvar Parametrelerinin Folik Asit ve FRα Düzeyi ile Karşılaştırılması

Kolon kanseri hastalarında CEA düzeyi ile folik asit düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, korelasyon katsayısı (r) 0,014 olarak hesaplanmış ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p = 0,903).

CEA düzeyi ile FRα düzeyi arasındaki ilişki ise pozitif yönde zayıf düzeyde bulunmuştur (r = 0,232, p = 0.042). Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 15).

**Tablo 15. Kolon Kanseri Grubunda CEA ile Folik Asit ve FRα Düzeyleri Arasındaki Korelasyon**

| Değişken Çifti | Spearman Korelasyon Katsayısı (r) | p-değeri |
|---|---|---|
| **CEA – Folik Asit** | 0,014 | 0,903 |
| **CEA – FRα** | 0,232 | 0,042 |

Kolon kanseri hastalarında bazı laboratuvar parametreleri için klinik laboratuvar alt sınırları cut-off değerleri esas alınarak FRα düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu amaçla beyaz küre, lenfosit , nötrofil , trombosit , albümin, folik asit ve CRP

düzeyleri için belirlenen eşik değerler kullanılarak gruplar oluşturulmuş ve iki grup arasındaki FRα düzeyleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Beyaz küre düzeyleri için 4000/mm³ cut-off değeri kullanıldığında, beyaz küre <4000/mm³ olan grupta FRα düzeyi medyan 2953 pg/mL (IQR: 1132), beyaz küre ≥4000/mm³ olan grupta medyan 3039 pg/mL (IQR: 1233) olarak belirlenmiş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,922).

Lenfosit düzeyleri için 850/mm³ cut-off değeri esas alındığında, lenfosit <850/mm³ olan grupta FRα düzeyi medyan 3064 pg/mL (IQR: 1233), lenfosit ≥850/mm³ olan grupta medyan 3039 pg/mL (IQR: 1186) olarak saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.826).

Nötrofil düzeyleri için 1820/mm³ cut-off değeri dikkate alındığında, nötrofil <1820/mm³ olan grupta FRα düzeyi medyan 3005 pg/mL (IQR: 1207), nötrofil ≥1820/mm³ olan grupta medyan 3039 pg/mL (IQR: 1262) olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,897).

Platelet düzeyleri için 150000/mm³ cut-off değeri kullanılarak yapılan değerlendirmede, platelet <150000/mm³ olan grupta FRα düzeyi medyan 3039 pg/mL (IQR: 1224), platelet ≥150000/mm³ olan grupta medyan 3005 pg/mL (IQR: 1262) olarak saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.966).

Albümin düzeyleri için 3,5 g/dL cut-off değeri alındığında, albümin <3.5 g/dL olan grupta FRα düzeyi medyan 3170 pg/mL (IQR: 1186), albümin ≥3.5 g/dL olan grupta medyan 2929 pg/mL (IQR: 1233) olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0.207).

Folik asit düzeyi için 3,1 ng/mL cut-off değeri esas alındığında, folik asit <3,1 ng/mL olan grupta FRα düzeyi medyan 2953 pg/mL (IQR: 1132), folik asit ≥3,1 ng/mL olan grupta medyan 3124 pg/mL (IQR: 1295) olarak saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0,528).

CRP için 5 mg/L cut-off değeri kullanılarak yapılan analizde, CRP <5 mg/L olan grupta FRα düzeyi medyan 2897 pg/mL (IQR: 1087), CRP ≥5 mg/L olan grupta medyan 3064 pg/mL (IQR: 1285) olarak belirlenmiş, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,422).

Kolon Kanseri Grubunda İnflamatuvar Parametrelerin FRα Düzeylerinin Karşılaştırılması:

CALLY için literatürde kullanılan ≥1 ve ≥2 cut-off değerlerine göre ayrı ayrı yapılan analizlerde, CALLY <1 olan grupta FRα düzeyi medyan 3005 pg/mL (IQR: 1224), CALLY ≥1 olan grupta medyan 3064 pg/mL (IQR: 1186) olarak bulunmuş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.854). CALLY ≥2 cut-off değeri dikkate alındığında ise CALLY <2 olan grupta FRα düzeyi medyan 3064 pg/mL (IQR: 1224), CALLY ≥2 olan grupta medyan 2929 pg/mL (IQR: 1186) olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,670).

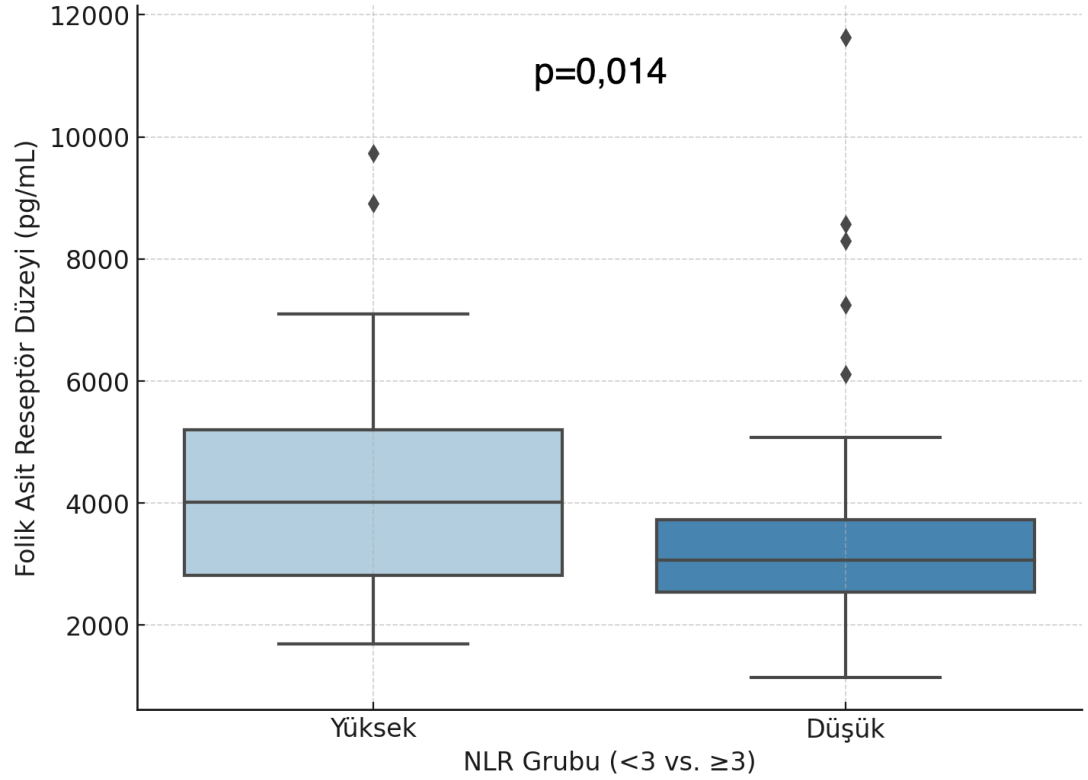
Korelasyon analizi sonucunda, CALLY ve FRα düzeyi arasında negatif yönde zayıf, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r= -0,269, p = 0,024).

CAR için ≥0,5 ve ≥1 cut-off değerlerine göre yapılan değerlendirmelerde, CAR <0,5 olan grupta FRα düzeyi medyan 2953 pg/mL (IQR: 1186), CAR ≥0.5 olan grupta medyan 3064 pg/mL (IQR: 1186) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,702). CAR için ≥1 cut-off değeri alındığında ise CAR <1 olan grupta medyan 3005 pg/mL (IQR: 1186), CAR ≥1 olan grupta medyan 3039 pg/mL (IQR: 1295) olarak belirlenmiş, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0.819).

ANS gruplarına göre folik asit düzeyi: ANS 0 grubunda medyan 2,34 ng/mL (IQR: 0,97), ANS 1 grubunda medyan 2,50 ng/mL (IQR: 1,17), ANS 2 grubunda medyan 2,30 ng/mL (IQR: 3,40) olarak hesaplanmıştır. Üç grup karşılaştırıldığında folik asit düzeyleri açısından ANS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0.787).

ANS gruplarına göre FRα düzeyi: ANS 0 grubunda medyan 3351 pg/mL (IQR: 1886), ANS 1 grubunda medyan 3069 pg/mL (IQR: 1036), ANS 2 grubunda medyan 3814 pg/mL (IQR: 2489) olarak hesaplanmıştır. FRα düzeyleri açısından ANS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,210).

NLR < 3 grubunda medyan FRα düzeyi 3241 pg/mL (IQR: 1510) olarak hesaplanmıştır. NLR ≥ 3 grubunda medyan FRα düzeyi 3987 pg/mL (IQR: 1935) olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p = 0.014), NLR ≥3 grubundaki hastaların FRα düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 6).




**Şekil 6. Yüksek ve düşük NLR gruplarının FRα düzeylerini karşılaştırılması kutu grafiği**

# 5. TARTIŞMA

Çalışma örneklem büyüklüğü ve demografik verilerin karşılaştırıldı**;** Çalışmamızda toplam 158 birey değerlendirilmiş olup, 81'i (%51,3) kontrol grubunda, 77'si (%48,7) kolon kanseri grubunda yer almaktadır. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında dengeli bir dağılım gözlenmiş, yaş açısından ise kolon kanseri grubunun anlamlı derecede daha yaşlı olduğu belirlenmiştir (61,7 ± 9,4 yıl vs. 67,4 ± 11,2 yıl, $p < 0.05$).

Benzer metodolojiye sahip over kanserinde serum FRα düzeyini inceleyen, Basal ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada toplam 60 birey (30 over kanseri, 30 sağlıklı kontrol) incelenmiş ve yaş ortalaması hasta grubunda 60,6 ± 3 yıl, kontrol

grubunda ise 61 ± 3 yıl olarak saptanmıştır(145). Bu çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir yaş farkı gözlenmemiştir. Örneklem büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde, bu çalışma daha büyük bir hasta ve kontrol grubu içermekte olup istatistiksel gücü daha yüksektir

Çalışmamızda, yaşın FRα düzeyi üzerindeki etkisini incelemek amacıyla kontrol ve kolon kanseri grupları ayrı şekilde analiz edilmiştir. Kontrol grubunda ($p = 0.427$) ve kolon kanseri grubunda ($p = 0.937$) yaş ile FRα düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, yaş değişimi ile FRα düzeyinde belirgin bir değişim olmadığını göstermektedir.

Benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında, Basal ve ark. (2009) tarafından yapılan over kanseri çalışmasında da yaşın FRα ekspresyonuna anlamlı bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir ($p=0.05$)(145). Çalışmamızdaki, literatürdeki benzer gözlemleri desteklemekte ve FRα seviyelerinin yaş gibi demografik değişkenlerden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca yaş ve FRα düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin olmaması, özellikle çalışmanın gruplar arasındaki yaş farkının FRα düzeyi üzerindeki etkisini minimalize ettiğini gösterebilir. Bu nedenle, yaş farklılığının çalışmanın ana bulguları üzerinde yanlılık oluşturmadığı düşünülebilir.

Kolon kanseri grubunda hastaların evre ve metastaz dağılımı değerlendirildiğinde; çalışmamızda alan 77 kolon kanseri tanılı hastanın %6,5'inin Evre 1, %37,7'sinin Evre 2, %26'sının Evre 3 ve %29,9'unun Evre 4 olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, kolon kanserinin erken evrede tanı alma oranının düşük olduğunu ve çoğu hastanın ileri evrelerde teşhis edildiğini göstermektedir. İleri evrede 5 yıllık sağkalım %5,7 düştüğü bilinen bu hastalık için erken tanı amacıyla tarama yöntemi ve belirteç gereklidir.

Metastaz değerlendirmesinde ise, hastaların %70,1'inde metastaz saptanmazken, %29,9'unda metastatik hastalık varlığı tespit edilmiştir. Metastazın en sık gözlendiği organ karaciğer (%56,5) olup, bunu akciğer (%26,1) ve diğer organlara metastaz (%17,4) takip etmiştir.

Amerikan Kanser Cemiyeti raporlarına göre, kolon kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %40'ı Evre 1-2, %35'i Evre 3 ve %25'i Evre 4 olarak tanı almaktadır(146). Bu oranlar, mevcut çalışmadaki evre dağılımıyla benzerlik

göstermektedir, ancak çalışmamızda Evre 4 hasta oranı literatüre göre bir miktar yüksek görünmektedir. Bu farklılık, hasta popülasyonundaki tanı anındaki başvuru zamanlaması, hastalık progresyonu veya tarama programlarının etkisine bağlı olabilir.

Metastatik yayılım açısından yapılan geniş çaplı çalışmalarda, karaciğer metastazı kolon kanserinde en sık görülen uzak metastaz bölgesi olarak rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, metastaz saptanan hastaların %50-60'ında karaciğer, %20-25'inde akciğer, %10-15'inde periton metastazı bildirilmiştir(147). Çalışmamızda metastaz oranlarının benzer şekilde karaciğer ağırlıklı olduğu ve akciğer metastaz oranının da literatürle benzer seviyelerde olduğu gözlenmiştir. Küçük örneklem büyüklüğü, coğrafi ve genetik farklılıklar bu oranlardaki değişkenliği açıklayabilecek faktörler arasındadır.

Gruplar arası folik asit ve FRα alfa düzeyi farklılıkları incelendiğinde; çalışmamızda kolon kanseri grubunda folik asit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Buna karşılık, FRα düzeyi kolon kanseri grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$).

Bu sonuç, Shia ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmayla paralellik göstermektedir, çalışmada kolon kanseri tümör dokularında immünhistokimyasal incelemede FRα seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir(123). Benzer şekilde, O'Shannessy ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada akciğer kanserinde, Nawaz ve ark. 2021 yaptığı çalışmada epitel kaynaklı meme, over, endometrium kanserlerinde FRα düzeyinin arttığı tespit edilmiştir(5,148). Kolon kanserinin epitel kaynaklı bir tümör olması elde edilen bu bulgularla biyolojik bir tutarlılık sergilemektedir.

Ayrıca çalışmamız güncel bilgilerimize göre literatürde epitel kökenli kolon kanseri hastalarının periferik serum örneklerinden ELİSA yöntemiyle ile FRα'nın arttığını gösteren ilk çalışmadır.

Folik asit, DNA sentezi, metilasyon ve hücre bölünmesi gibi temel biyolojik süreçlerde önemli bir rol oynayan bir vitamindir. Folik asit metabolizmasındaki değişikliklerin kanser gelişimi üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kolon kanseri grubunda folik asit düzeyinin anlamlı derecede düşük bulunması, kanser hücrelerinin artan proliferatif kapasitesine bağlı olarak folik asit tüketiminin artmasıyla açıklanabilir. Literatürde de benzer şekilde, folat eksikliğinin

DNA metilasyon bozuklukları ve genomik instabiliteye yol açarak karsinogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir(101).

Öte yandan, çalışmamızda kolon kanseri hastalarında serum FRα düzeyinin anlamlı derecede yüksek bulunması, bu reseptörün kanser hücrelerinde artmış ekspresyondan kaynaklandığını düşündürmektedir. Shia ve ark. (2008) çalışmasında da tümör patoloji örneklerinde FRα seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. FRα hücre içi folat alımını düzenleyen proteinler olup, özellikle hızla bölünen tümör hücrelerinde enerji ve besin ihtiyacını karşılamak amacıyla yüksek ekspresyon göstermektedir. Bu durum, FRα'nın potansiyel bir biyobelirteç ve hedefe yönelik tedavi ajanı olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular, folik asit metabolizmasının kolon kanseri gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini ve FRαünün kanser biyolojisinde kritik bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, ilerleyen çalışmalarda folik asit metabolizmasını hedefleyen tedavi yaklaşımlarının etkinliği araştırılmalı ve FRαünün prognostik ve prediktif bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı daha detaylı analiz edilmelidir.

FRα düzeyinin kolon kanseri tanısındaki tanısal değeri ROC analizi ile değerlendirildi. Kolon kanseri tanısı açısından FRα düzeyi değerlendirildiğinde, ROC analizinde AUC = 0.665 bulunmuştur. En iyi kesim noktası 2414 pg/mL olarak belirlenmiş olup, bu değerin üzerinde bir FRα düzeyi kolon kanseri tanısı için %83,1 duyarlılık ve %54,3 seçiciliğe sahiptir ($p<0.001$). Bu bulgular, FRα düzeyinin kolon kanseri tanısında istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

ROC analizi sonuçlarına göre, FRα düzeyinin tanısal doğruluğunun orta seviyede olduğu görülmektedir. Ancak, duyarlılığın yüksek olması, FRα düzeyinin erken tanıda yardımcı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında, farklı kanser türlerinde de benzer tanısal değerlerin rapor edildiği görülmektedir.

Literatürdeki çalışmalar ROC analizi bağlamında değerlendirildiğinde literatürde benzer çalışma olmadığı için FRα-pozitif dolaşımdaki tümör hücreleri ile karşılaştırılmıştır. Xu ve ark. (2023) çalışmasında akciğer kanseri hastalarında FRα pozitif dolaşımdaki tümör hücrelerinin tanısal değerini incelemiş ve benzer şekilde AUC = 0.746 (%95 CI, $p=0.001$) olarak bulunmuştur(149). Xu ve ark. (2024) yaptığı

çalışmada ise baş-boyun kanserlerinde FRα-pozitif dolaşımdaki tümör hücrelerinin tanısal değeri incelenmiş ROC analizleriyle değerlendirilmiş AUC: 0.942（95%CI, P<0.001), sensitivite 90,7% ve spesifite 89,74% saptanmıştır(150). Çalışmamızda kullanılan ELISA yöntemi, FRα pozitif dolaşımdaki tümör hücrelerini izole etmeye yönelik tekniklere kıyasla daha düşük maliyetli ve uygulanabilirliği daha kolay bir yöntemdir. Buna rağmen, ROC analizinde elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri, daha kompleks ve maliyetli olan dolaşımdaki tümör hücre bazlı yöntemlere yakın bulunmuştur. Bu durum, FRα düzeyinin klinik pratiğe entegre edilerek tanısal bir biyobelirteç olarak kullanım potansiyelinin artırılması gerektiğini göstermektedir. Gelecekteki çalışmalar, bu yöntemin erken tanı, hastalık progresyonunun izlenmesi ve prognostik değerinin belirlenmesi açısından daha kapsamlı değerlendirilmesini sağlayabilir.

Bununla birlikte, Cheng ve ark.(2022) ile Cao ve ark. (2024) FRα-pozitif dolaşımdaki tümör hücrelerinin düzeylerinin yüksek olmasının tanı için tek başına yeterli olmadığı ve spesifitesinin diğer biyobelirteçlerle kombine edildiğinde arttığı gösterilmiştir(151,152). FRα düzeylerinin bağımsız bir tanı aracı olmaktan çok, diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğu artırabileceğini düşündürmektedir.

Bu sonuçlar, FRαünün kolon kanserinin erken teşhisinde önemli bir rol oynayabileceğini ancak tek başına ve diğer diğer biyomarkerlarla kombine edilerek daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini göstermektedir.

Folik asit ve FRα düzeyinin kolon kanserli hasta grubunda evre, metastaz ve primer tümör alanı ile ilişkisi değerlendirildiğinde; Çalışmamızda, kolon kanseri hastalarında evre ilerledikçe FRα ekspresyonunun arttığı (p = 0,005), ancak folik asit düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmadığı (p = 0,936) tespit edilmiştir. Post-hoc analizlerde, Evre 4 hastalarda Evre 2 ve Evre 3 hastalara göre FRα düzeyi belirgin yüksek saptanmıştır (p = 0,021, p <0,001).

Metastaz açısından değerlendirildiğinde, folik asit düzeyleri metastaz bulunan ve bulunmayan hastalar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (p = 0.991). Ancak FRα düzeyi açısından metastaz varlığına göre anlamlı bir fark bulunmuştur (p =

0,001). Özellikle karaciğer metastatik grupta FRα seviyeleri diğer metastaz grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Kolon kanserinde FRα ekspresyonu ile evre ve metastaz arasındaki ilişki literatürde de desteklenmektedir. Shia ve ark. (2008) çalışmalarında immünhistokimyasal analizlerle kolon kanserinde ileri evre ve metastatik örneklerinde dokuda FRα seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir(123). Benzer şekilde over kanseri ile yapılan çalışmada serum FRα düzeyi ileri evre hastalarda (evre 3-4) serum FRα seviyeleri erken evre (evre 1-2) hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (6974 pg/mL vs. 2575 pg/mL, $p<0.001$)(153). Bu bulguların aksine Basal ve ark. (2009) immunoblot analiziyle over kanserli hastalarda serum FRα düzeyi çalışmış erken ve ileri evre tümörlerde FRα ekspresyonunun değişmediği belirtilmiştir.

Leone ve ark. (2015) meme kanseri üzerine yaptığı çalışmada beyin metastazlarında primer tümöre oranla daha fazla FRα ekspresyonu görüldüğü (%21, %7,7) bazı hastalarda primer tümör dokusunda FRα eksprese edilmezken metastazında görülmesi FRα metastatik süreçle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, FRα ekspresyonunun artışı, agresif tümör fenotipi ve metastatik potansiyel ile ilişkilendirilmiştir. Pankreas kanseri ile yapılan çalışmada; FRα pozitif tümör hücre seviyeleri, erken ve uzak metastaz riskini artıran bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı ($p=0,014$ ve $p=0,013$)(151).

Literatürde FRα düzeyinin kanser evresi ve metastaz ile ilişkisi üzerine farklı sonuçlar bildirilmiş olsa da, genel eğilim, ileri evre ve metastatik hastalarda ekspresyonun arttığı yönündedir. Özellikle dolaşımdaki tümör hücre bazlı çalışmalarda, FRα pozitif tümör hücrelerinin erken ve uzak metastaz riskini öngören bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu durum, FRα düzeyinin kolon kanserinde prognostik ve prediktif bir belirteç olarak değerlendirilmesi için ileri ve geniş ölçekli çalışmaları güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Kolon kanseri grubunda LVI, PNI, MSI, BRAF, KRAS ve NRAS durumlarına göre folik asit ve FRα düzeyleri değerlendirildiğinde, kolon kanserinde tümör biyolojisini belirleyen moleküler ve histopatolojik değişkenlerin FRα düzeyleri ile ilişkisi literatürde farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Shia ve ark. (2008) çalışmalarında, FRα ekspresyonunun tümörün invazif özellikleri ile ilişkili

olabileceğini öne sürmüş, ancak çalışmamızda LVI ve PNI ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(123). Çalışmamızda farklı bir sonucun elde edilmesi, yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşılamaması, olguların birden fazla patolog tarafından değerlendirilmesi veya tümör mikromimarisindeki heterojenitenin biyobelirteç ekspresyonunda değişkenliğe yol açması gibi faktörlerle açıklanabilir. Bu nedenle, daha geniş hasta gruplarında, standart patolojik kriterlerle yapılan ileri çalışmalar, FRα ekspresyonunun invazyon belirteçleri ile ilişkisini daha iyi anlamak açısından gereklidir. MSI durumu ve FRα düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde D'Angelica ve ark. (2011) çalışmasında, MSI-high tümörlerde FRα ekspresyonunun daha düşük olduğu gösterilmiştir. Shia ve ark. (2008) çalışmasında da, FRα ekspresyonunun MSI-low tümörlerde daha yüksek olduğu, MSI-high tümörlerde ise anlamlı şekilde daha düşük seviyelerde bulunduğu rapor edilmiştir(123,154). Çalışmamızda ise MSI-low ve MSI-high hastalar arasında reseptör seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,62$). KRAS, BRAF, NRAS gen aktivasyonu RAS-RAF-MEK-ERK sinyal yolu ve PI3K/AKT/mTOR yolağını destekler hücre döngüsünü ilerletir ve hücre sağkalımını sağlar(63,64). Jia ve ark. (2024) yaptığı çalışmada glioblastoma multiforme (GBM) hastalarında FRα'nın aşırı ekspresyonun ERK fosforilasyonunu artırarak RAS-RAF-MEK-ERK sinyal yolunu aktive ettiğini, FRα'nın susturulmasıyla fosforilasyon seviyesinin azaldığı, tümörde hücre büyümesi ve invazyonun azaldığı gözlenmiştir. Nawaz ve ark.(2021) yaptığı çalışmada aynı şekilde FRαünün aşırı ekspresyonun ERK fosforilasyonunu artırarak RAS-RAF-MEK-ERK sinyal yolunu aktive ettiği gösterilmiştir(5,155).

Kolon kanseri patofizyolojisi göz önüne alındığında MSI, KRAS, BRAF, NRAS değerlendirmelerinde literatüre paralel bir sonuç beklenmektedir. Fakat bu noktada çalışmamızın zayıflığı örneklem sayısının azlığı ve gruplarda homojen dağılım olmamasıdır. Bu nedenle objektif bir değerlendirme açısından daha büyük örneklem grubuyla çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Laboratuvar parametrelerinin folik asit ve FRα düzeyi ile karşılaştırılmasını inceleyecek olursak; kolon kanseri hastalarında CEA düzeyi ile folik asit düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, korelasyon katsayısı (r) 0,014 olarak hesaplanmış ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p = 0,903$). Bu sonuç,

CEA düzeyi ile folik asit düzeyi arasında herhangi bir anlamlı ilişki olmadığını göstermektedir.

CEA düzeyi ile FRα düzeyi arasındaki ilişki ise pozitif yönde zayıf düzeyde bulunmuştur ($r = 0,232$, $p = 0,042$). Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0.05$). Elde edilen bu sonuç, CEA düzeyi arttıkça FRα düzeyinde de artış olabileceğini düşündürmektedir.

CEA, kolon kanserinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirteci olup, hastalık progresyonu ve metastatik süreçlerin izlenmesinde klinik olarak önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda CEA'nın preoperatif ve postoperatif takipte tümör varlığını belirlemek için kullanıldığı ve yüksek CEA düzeylerinin metastatik hastalığı işaret ettiği bildirilmiştir(96,97). Benzer şekilde, Bagaria ve ark. (2013) çalışmasında CEA'nın kolon kanseri tanısında yüksek duyarlılık gösterdiği ve CA19-9 ile kombine edildiğinde tanısal doğruluğunun arttığı ifade edilmiştir(156).

Çalışmamızda, CEA ile FRα düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptanmıştır ($p = 0,042$). Bu bulgu, CEA'nın tümör yükü ile ilişkili olduğu yönündeki literatürle uyumlu olabilir, ancak FRα düzeyinin bu süreçte nasıl bir rol oynadığı konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

CEA'nın tümör hücrelerinin yapışma ve metastaz potansiyelini artırabileceği hipotezi öne sürülmektedir, çünkü CEA, hücre adezyon molekülü olarak işlev görebilen bir glikoproteindir Ma ve ark. (2024)(157). Bu bağlamda, FRα ekspresyonunun CEA ile artışı, tümör invazyonuna katkıda bulunan biyolojik süreçlerle bağlantılı olabilir.

Ayrıca, çalışmamızda metastatik hastalarda FRα düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, CEA, CA19-9 ve FRα düzeylerinin kombine kullanımıyla tanısal doğruluğun artırılabileceğini ve prognostik amaçlı kullanım potansiyelini ortaya koymaktadır. CEA'nın postoperatif dönemde hastalık rekürrensinin izlenmesinde kullanıldığı göz önünde bulundurulduğunda, FRα düzeylerinin de postoperatif takiplerde ek bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Bu ilişkiyi desteklemek adına CEA düzeyi yüksek hastalarda FRα düzeylerinin klinik seyirle ilişkisini daha büyük bir hasta popülasyonunda araştırmak

gerekmektedir. Özellikle, CEA'nın postoperatif takibinde FRα ekspresyonunun ek prognostik değer taşıyıp taşımadığı ileri çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

Kolon kanseri grubunda inflamatuvar parametreler için kesim noktasına göre FRα düzeyleri karşılaştırıldı. CALLY, kolon kanseri ve diğer malignitelerde sistemik inflamasyonun prognostik göstergesi olarak değerlendirilmekte ve hastalık progresyonu ile ilişkilendirilmektedir. Zhuang ve ark. (2024) çalışmasında, CALLY'nin daha yüksek değerlerinin iyi prognozla, düşük değerlerinin ise kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(139). Çalışmamızda da CALLY ve FRα düzeyi arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki bulunması, FRαünün prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Benzer şekilde, Zhu ve ark. (2024), CALLY'nin metastatik kolon kanseri hastalarında hastalık progresyonunu öngördüğü gösterilmiş, CALLY'nin düşük olması kötü prognozla, yüksek olması daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur(140). Yang ve ark. (2024), yaptığı çalışmada CALLY indeksinin CRC'li hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini ve klasik prognostik faktörlerden daha iyi prognoz tahmini sağlayabileceğini öne sürmektedir(141). Çalışmamızda da bu bulguya paralel olarak, FRα düzeylerinin CALLY düşükken artış göstermesi, kötü prognostik göstergeler ile FRα düzeyi arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Albümin-Nötrofil-Lenfosit Skoru (ANS), inflamasyon ve beslenme durumunun prognostik bir göstergesi olarak kullanılan bir skorlama sistemidir. Çalışmamızda, ANS'nin farklı kategorilerinde folik asit ve FRα düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Folik asit ve FRα düzeyleri açısından ANS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,787$, $p = 0,210$).

ANS, inflamatuvar süreçler ve beslenme durumu ile ilişkili olup, birçok çalışmada kötü prognoz ile bağlantılı bulunmuştur. Hsu ve ark. (2022) çalışmasında, baş-boyun kanserli hastalarda ANS'nin tedaviye yanıtı ve prognozu tahmin etmede güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir(94). Benzer şekilde, Yamamoto ve ark. (2021) çalışmasında, inflamatuvar belirteçlerin kolorektal kanser prognozu üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve düşük ANS skoru olan hastalarda sağkalım oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir(55).

Çalışmamızda ANS grupları arasında folik asit ve FRα düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu farkın gözlenmemesinin nedeni olarak gruplar arası hasta dağılımının homojen olmaması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması düşünülebilir. Literatürde ANS ve inflamatuvar belirteçler ile kötü prognoz arasındaki ilişki güçlü olsa da, FRα düzeyinin bu süreçteki rolünü anlamak için daha geniş popülasyonlar üzerinde çalışılması gerekmektedir.

Bu bağlamda, gelecekteki çalışmalar daha büyük hasta gruplarında FRα düzeyi ile ANS arasındaki ilişkiyi değerlendirmeli ve bu ilişkinin klinik anlamını aydınlatmalıdır.

NLR: Çalışmamızda, yüksek NLR (≥3) grubundaki hastaların FRα düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p = 0,014).

Nötrofil-lenfosit oranının (NLR) kanser progresyonu ve inflamatuvar yanıt ile olan ilişkisi geniş çapta araştırılmıştır. Literatürde yer alan birçok çalışma, yüksek NLR düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Mazaki ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, NLR'nin kolon kanserinde relapssız sağkalım ve genel sağkalım için önemli bir prognostik faktör olduğu ve NLR ≥3 olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir(138). Benzer şekilde, Li ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada da dinamik NLR değişimlerinin klinik sonuçları etkilediği ve preoperatif yüksek NLR'nin kolon kanserinde prognozu olumsuz etkilediği belirtilmiştir(137).

Bizim çalışmamızda, yüksek inflamatuvar yanıtı temsil eden NLR ≥3 grubunda FRα düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, yüksek inflamatuvar yanıt ile FRα ekspresyonu arasındaki olası biyolojik mekanizmaların önemini ortaya koymaktadır. İnflamasyonun tümör mikroçevresinde anjiyogenez ve proliferasyonu desteklediği, immün kaçış mekanizmalarını kolaylaştırdığı bilinmektedir(158,159). Nötrofiller tümör mikroçevresinde hipoksi yanıtlarını aktive ederek FRα ekspresyonunu artırabilir(160). Hipoksi ve nötrofillerin tümör mikroçevresindeki rolü, immünoterapi ve anti-anjiyogenik tedavilerle kombinasyon stratejileri için yeni fırsatlar sunabilir. NLR'nin, inflamatuvar yanıttaki değişiklikleri yansıtan basit ve erişilebilir bir biyobelirteç olması, klinik uygulamada FRα düzeyi ile kullanımını gündeme getirebilir. Daha önceki çalışmalarda, FRα

ekspresyonunun metastatik kanserlerde arttığı gösterilmiş olup, inflamatuvar belirteçler ile FRα düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi, kolon kanseri yönetiminde prognostik ve prediktif bir rol oynayabilir.

# 6. SONUÇ

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk defa kolon kanseri hastalarında serum FRα düzey farklılıklarını inceleyen bir çalışmadır. Elde edilen bulgular, kolon kanserinde folik asit reseptör düzeylerinin hastalığın tanı, evreleme ve prognostik değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Ana hipotezimiz, kolon kanseri hastalarında serum folik asit reseptör düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve metastatik hastalarda olmayanlara göre daha fazla artış gösterdiği yönündeydi. Bulgularımız, bu hipotezi desteklemektedir. Literatürde, kolon kanseri hastalarında tümöral dokudan elde edilen ve immünhistokimyasal yöntemle yapılan çalışmalarda da benzer şekilde FRα ekspresyonunun sağlıklı bireylere göre artış gösterdiği gösterilmiştir. Ayrıca karaciğer metastazı olan hastalarda, sadece karaciğer dışı metastazı olan hastalara göre folik asit reseptör düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, kolon kanserinde FRα ekspresyonunun metastatik yayılım ve hastalığın ilerleyişi ile ilişkili olabileceğini düşünmektedir.

Over, akciğer ve gastrik kanserlerde folik asit reseptör ekspresyonu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup, benzer ve bazen zıt sonuçlar rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda CALLY ile ters korelasyon gözlenmesi ve NLR (Nötrofil-Lenfosit Oranı) yüksek olan hastalar ile düşük olan hastalar arasında anlamlı fark bulunması, folik asit reseptör düzeylerinin prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmektedir.

Over kanserinde yapılan çalışmalar, folik asit reseptörünü hedefleyen antikor aracılı tedavilerin (Mirvetuximab gibi) kullanım alanının giderek arttığını göstermektedir. Gastrik, baş-boyun ve akciğer kanserlerinde dolaşımdaki folik asit reseptör pozitif tümör hücrelerinin prognostik önemi, progresyonsuz sağkalım ve metastaz tahminindeki rolü de göz önüne alındığında, bu çalışmanın kolon kanseri açısından umut vadeden potansiyel taşıdığı değerlendirilmektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlayıcı yönleri de bulunmaktadır. Hasta sayısının görece az olması, mutasyonel heterojenite nedeniyle alt gruplar arasındaki farklılıkların belirginleştirilememesi ve belirli moleküler biyomarkerlar ile korelasyonun detaylı değerlendirilmemesi, çalışmanın güç sınırlarını oluşturmaktadır. Ancak, literatürdeki ilk serum tabanlı FRα değerlendirmesi olması, elde edilen bulguların diğer kanser türlerindeki çalışmalarla benzerlik göstermesi ve prognostik potansiyeli işaret eden veriler ortaya koyması, çalışmanın güçlü yönleri arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız kolon kanserinde folik asit reseptörü üzerine yapılan ilk serum bazlı araştırma olup, FRα'nin tanı, prognostik belirteç ve hedefe yönelik tedavi açısından önemli bir potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir. Özellikle karaciğer metastazı olan hastalarda FRα ekspresyonunun belirgin artış göstermesi, antikor aracılı tedaviler, CAR-T hücre tedavileri ve dolaşımdaki tümör hücreleri tabanlı erken tanı yöntemleri gibi yeni yaklaşımlar için umut verici olabilir. Gelecekteki daha geniş hasta serileri ile yapılacak prospektif çalışmalar, FRα'nin kolon kanserindeki kesin klinik rolünü belirlemek adına gereklidir.

# 7. KAYNAKLAR


1. Santucci C, Mignozzi S, Malvezzi M, Boffetta P, Collatuzzo G, Levi F, vd. European cancer mortality predictions for the year 2024 with focus on colorectal cancer. Ann Oncol. 01 Mart 2024;35(3):308-16.

2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025;75(1):10-45.

3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, vd. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.

4. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2024 Apr 17. [cited 2024 Jun 19]. Available from: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/. Data source(s): SEER Incidence Data, November 2023 Submission (1975-2021), SEER 22 registries.

5. Nawaz FZ, Kipreos ET. Emerging roles for folate receptor FOLR1 in signaling and cancer. Trends Endocrinol Metab. 01 Mart 2022;33(3):159-74.

6. Scaranti M, Cojocaru E, Banerjee S, Banerji U. Exploiting the folate receptor α in oncology. Nat Rev Clin Oncol. Haziran 2020;17(6):349-59.

7. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H, vd. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. Obstet Gynecol Surv. Haziran 2023;78(6):343.

8. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):12-49.

9. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, vd. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. [a.yer 05 Nisan 2024];n/a(n/a). Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21834

10. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyer J, vd. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. Mayo Clin Proc. Şubat 2014;89(2):216-24.

11. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, Dimaio MA, Limaye M, Jayachandran P, vd. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. Ağustos 2012;25(8):1128-39.

12. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, vd. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 01 Kasım 2015;33(31):3544-9.

13. O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, Chow K, Fan J, Forbes N, vd. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. Haziran 2022;20(6):1229-1240.e5.

14. Zhang R, Boakye D, Yang N, Zhou X, Zhou Y, Jiang F, vd. Field Synopsis of Environmental and Genetic Risk Factors of Sporadic Early-Onset Colorectal Cancer and Advanced Adenoma. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 01 Ağustos 2023;32(8):1048-60.

15. Sinicrope FA. Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer. N Engl J Med. 21 Nisan 2022;386(16):1547-58.

16. Park JH, Hong JY, Shen JJ, Han K, Park JO, Park YS, vd. Increased Risk of Young-Onset Digestive Tract Cancers Among Young Adults Age 20-39 Years With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Nationwide Cohort Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 Haziran 2023;41(18):3363-73.

17. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. JAMA. 17 Aralık 2008;300(23):2765-78.

18. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. J Natl Cancer Inst. 15 Şubat 1995;87(4):265-73.

19. T M, M I, K W, C N, T S, I T, vd. Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. Am J Epidemiol [Internet]. 15 Haziran 2008 [a.yer 19 Haziran 2024];167(12). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18420544/

20. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical Activity and Risks of Proximal and Distal Colon Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 17 Ekim 2012;4(20):1-14.

21. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, vd. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. J Natl Cancer Inst. 03 Ekim 2007;99(19):1471-83.

22. Lee JE, Chan AT. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. Gastroenterology. Temmuz 2011;141(1):16-20.

23. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, vd. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. J Natl Cancer Inst. 06 Aralık 1995;87(23):1760-6.

24. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, vd. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ. 10 Kasım 2011;343:d6617.

25. Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet Lond Engl. 12 Mayıs 2007;369(9573):1603-13.

26. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic

comparison of evidence from observational studies versus randomised trials - PubMed [İnternet]. [a.yer 21 Haziran 2024]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22440112/

27. Benson AB, Venook AP, Adam M, Chang G, Chen YJ, Ciombor KK, vd. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 01 Haziran 2024 [a.yer 21 Ekim 2024];22(2D). Erişim adresi: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/22/2D/article-e240029.xml

28. Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier Limited; 2016. 1562 s.

29. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology [Internet]. 2019 [a.yer 22 Haziran 2024]. Erişim adresi: https://shop.elsevier.com/books/histology-and-cell-biology-an-introduction-to-pathology/kierszenbaum/978-0-323-67321-1

30. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal Cancer: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution and Tumor-Initiating Cells. Med Sci. Haziran 2018;6(2):31.

31. Cappell MS. From Colonic Polyps to Colon Cancer: Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. Clin Lab Med. 01 Mart 2005;25(1):135-77.

32. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? J Gen Intern Med. Şubat 2003;18(2):128-37.

33. Khalid O, Radaideh S, Cummings OW, O'Brien MJ, Goldblum JR, Rex DK. Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. World J Gastroenterol. 14 Ağustos 2009;15(30):3767-70.

34. Noffsinger AE. Serrated Polyps and Colorectal Cancer: New Pathway to Malignancy. Annu Rev Pathol Mech Dis. 28 Şubat 2009;4(Volume 4, 2009):343-64.

35. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease [Internet]. 2020 [a.yer 08 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://shop.elsevier.com/books/robbins-and-cotran-pathologic-basis-of-disease/kumar/978-0-323-53113-9

36. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 09 Kasım 2024]. Erişim adresi: https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20170010261

37. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, vd. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Gastroenterology. Şubat 1990;98(2):371-9.

38. Carlsson G, Petrelli NJ, Nava H, Herrera L, Mittelman A. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. Arch Surg Chic Ill 1960. Kasım 1987;122(11):1261-3.

39. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. Aralık 2009;7(12):1272-8.

40. Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. J Clin Pathol. Ağustos 1982;35(8):830-41.

41. Wieszczy P, Kaminski MF, Franczyk R, Loberg M, Kobiela J, Rupinska M, vd. Colorectal

Cancer Incidence and Mortality After Removal of Adenomas During Screening Colonoscopies. Gastroenterology. Mart 2020;158(4):875-883.e5.

42. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Bräiutigam T, vd. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. Dis Colon Rectum. Kasım 2004;47(11):1789-96; discussion 1796-1797.

43. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, vd. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 01 Şubat 2022;65(2):148-77.

44. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, Robertson DJ, Anderson JC, Cruise M, vd. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology. Kasım 2020;159(5):1916-1934.e2.

45. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, vd. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. Am J Gastroenterol. Eylül 2012;107(9):1315-29; quiz 1314, 1330.

46. Provenzale D, Garrett JW, Condon SE, Sandler RS. Risk for colon adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps. Ann Intern Med. 15 Kasım 1990;113(10):760-3.

47. Bensen SP, Cole BF, Mott LA, Baron JA, Sandler RS, Haile R. Colorectal hyperplastic polyps and risk of recurrence of adenomas and hyperplastic polyps. Polyps Prevention Study. Lancet Lond Engl. 27 Kasım 1999;354(9193):1873-4.

48. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. Histopathology. Temmuz 2005;47(1):32-40.

49. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. Am J Surg Pathol. Haziran 1990;14(6):524-37.

50. Guarinos C, Sánchez-Fortún C, Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Egoavil C, Juárez M, vd. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. Haziran 2013;11(6):705-11; quiz e46.

51. Deng G, Bell I, Crawley S, Gum J, Terdiman JP, Allen BA, vd. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 01 Ocak 2004;10(1 Pt 1):191-5.

52. Wong JJL, Hawkins NJ, Ward RL. Colorectal cancer: a model for epigenetic tumorigenesis. Gut. Ocak 2007;56(1):140-8.

53. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle - PubMed [İnternet]. [a.yer 23 Eylül 2024]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20010923/

54. Renaut AJ, Douglas PR, Newstead GL. Hyperplastic polyposis of the colon and rectum. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. Mayıs 2002;4(3):213-5.

55. Muller C, Yamada A, Ikegami S, Haider H, Komaki Y, Komaki F, vd. Risk of Colorectal Cancer in Serrated Polyposis Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. Mart 2022;20(3):622-630.e7.

56. Chow E, Lipton L, Lynch E, D'Souza R, Aragona C, Hodgkin L, vd. Hyperplastic polyposis

syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. Gastroenterology. Temmuz 2006;131(1):30-9.

57. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst. 15 Temmuz 1998;90(14):1039-71.

58. Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, Sanderson SO, Smyrk TC, Chari ST, vd. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity. Dig Dis Sci. Şubat 2012;57(2):496-502.

59. Zori RT, Marsh DJ, Graham GE, Marliss EB, Eng C. Germline PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. Am J Med Genet. 04 Aralık 1998;80(4):399-402.

60. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. Eylül 2007;4(9):492-502.

61. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 01 Haziran 1990;61(5):759-67.

62. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, vd. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med. 23 Şubat 2012;366(8):687-96.

63. Wagener C, Stocking C, Müller O. Cancer Signaling - From Molecular Biology to Targeted Therapy. 2017.

64. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular Origins of Cancer. N Engl J Med. 17 Aralık 2009;361(25):2449-60.

65. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, vd. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol. 01 Ekim 2008;9(10):962-72.

66. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med. Ağustos 2004;10(8):789-99.

67. Croce CM. Oncogenes and cancer. N Engl J Med. 31 Ocak 2008;358(5):502-11.

68. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, vd. Colorectal cancer. Lancet Lond Engl. 20 Mart 2010;375(9719):1030-47.

69. Li Q, Geng S, Luo H, Wang W, Mo YQ, Luo Q, vd. Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. Signal Transduct Target Ther. 07 Ekim 2024;9(1):266.

70. Joyce C, Rayi A, Kasi A. Tumor-Suppressor Genes. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 18 Şubat 2025]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532243/

71. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell. 18 Ekim 1996;87(2):159-70.

72. Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. Nat Rev Cancer. Nisan 2011;11(4):289-301.

73. Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 13 Nisan 1999;96(8):4240-5.

74. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. Nature. 02 Temmuz 1992;358(6381):15-6.

75. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. Gastroenterology. 01 Mayıs 2010;138(6):2073-2087.e3.

76. Mojarad EN, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2013;6(3):120-8.

77. Nusse R. Wnt signaling in disease and in development. Cell Res. Ocak 2005;15(1):28-32.

78. Goessling W, North TE, Loewer S, Lord AM, Lee S, Stoick-Cooper CL, vd. Genetic interaction of PGE2 and Wnt signaling regulates developmental specification of stem cells and regeneration. Cell. 20 Mart 2009;136(6):1136-47.

79. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. Nat Rev Cancer. Temmuz 2002;2(7):489-501.

80. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. Cell. 29 Haziran 2007;129(7):1261-74.

81. Bellam N, Pasche B. TGF-β Signaling Alterations and Colon Cancer. Içinde: Pasche B, editör. Cancer Genetics [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2010 [a.yer 08 Ekim 2024]. s. 85-103. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6033-7_5

82. TGF-beta signalling in colon carcinogenesis - ScienceDirect [İnternet]. [a.yer 08 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030438351100601X

83. Villalba M, Evans SR, Vidal-Vanaclocha F, Calvo A. Role of TGF-β in metastatic colon cancer: it is finally time for targeted therapy. Cell Tissue Res. 01 Ekim 2017;370(1):29-39.

84. Thompson SL, Bakhoum SF, Compton DA. Mechanisms of Chromosomal Instability. Curr Biol. Mart 2010;20(6):R285-95.

85. Chromosomal instability by β-catenin/TCF transcription in APC or β-catenin mutant cells | Oncogene [İnternet]. [a.yer 09 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://www.nature.com/articles/1210141

86. Loss of p53 and MCT-1 Overexpression Synergistically Promote Chromosome Instability and Tumorigenicity | Molecular Cancer Research | American Association for Cancer Research [İnternet]. [a.yer 09 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://aacrjournals.org/mcr/article/7/4/536/90423/Loss-of-p53-and-MCT-1-Overexpression

87. Weng J, Li S, Zhu Z, Liu Q, Zhang R, Yang Y, vd. Exploring immunotherapy in colorectal cancer. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 16 Temmuz 2022;15(1):95.

88. Hughes LAE, Melotte V, de Schrijver J, de Maat M, Smit VTHBM, Bovée JVMG, vd. The CpG Island Methylator Phenotype: What's in a Name? Cancer Res. 01 Ekim 2013;73(19):5858-68.

89. Moiel D, Thompson J. Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? Perm J. 2011;15(4):30-8.

90. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, vd. Colorectal

Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. Clin Colorectal Cancer. Mart 2016;15(1):67-73.

91. Mr T, Dp O, K F, A A, Bg E, A S. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). Br J Surg [Internet]. Eylül 2017 [a.yer 14 Ekim 2024];104(10). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634990/

92. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 07 Mayıs 2015;372(19):1832-43.

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

94. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, vd. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. JAMA Oncol. 01 Mart 2018;4(3):309-15.

95. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, Roberts NW, James TJ, Mallett S, vd. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 10 Aralık 2015;2015(12):CD011134.

96. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, Mahan M, Pragatheeshwar KD, Pingpank JF, vd. C-stage in Colon Cancer: Implications of Carcinoembryonic Antigen Biomarker in Staging, Prognosis, and Management. JNCI J Natl Cancer Inst. 20 Nisan 2011;103(8):689-97.

97. Gao Y, Wang J, Zhou Y, Sheng S, Qian SY, Huo X. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. Sci Rep. 09 Şubat 2018;8(1):2732.

98. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, vd. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. Mart 2017;67(2):93-9.

99. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, vd. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 13 Kasım 2019;76(2):182.

100. Bailey LB, Gregory JF. Folate Metabolism and Requirements12. J Nutr. 01 Nisan 1999;129(4):779-82.

101. Yang C, Zhang J, Liao M, Yang Y, Wang Y, Yuan Y, vd. Folate-mediated one-carbon metabolism: a targeting strategy in cancer therapy. Drug Discov Today. 01 Mart 2021;26(3):817-25.

102. Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. Food Nutr Bull. Haziran 2008;29(2 Suppl):S5-16; discussion S17-19.

103. Chen C, Ke J, Zhou XE, Yi W, Brunzelle JS, Li J, vd. Structural basis for molecular recognition of folic acid by folate receptors. Nature. 01 Ağustos 2013;500(7463):486-9.

104. Young O, Ngo N, Lin L, Stanbery L, Creeden JF, Hamouda D, vd. Folate Receptor as a Biomarker and Therapeutic Target in Solid Tumors. Curr Probl Cancer. 01 Şubat 2023;47(1):100917.

105. Cheung A, Bax HJ, Josephs DH, Ilieva KM, Pellizzari G, Opzoomer J, vd. Targeting folate receptor alpha for cancer treatment. Oncotarget. 27 Mayıs 2016;7(32):52553-74.

106. Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, Christianson TJH, Low PS, Knutson KL, vd. Folate receptor

alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 01 Mart 2008;108(3):619-26.

107. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology [Internet]. 2020 [a.yer 09 Ocak 2025]. Erişim adresi: https://shop.elsevier.com/books/guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology/hall/978-0-323-59712-8

108. Patel KR, Sobczyńska-Malefora A. The adverse effects of an excessive folic acid intake. Eur J Clin Nutr. 01 Şubat 2017;71(2):159-63.

109. Sauer J, Mason JB, Choi SW. Too much folate – a risk factor for cancer and cardiovascular disease? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. Ocak 2009;12(1):30-6.

110. null null. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. N Engl J Med. 13 Nisan 2006;354(15):1567-77.

111. Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B, vd. Unmetabolized Folic Acid in Plasma Is Associated with Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity among Postmenopausal Women1. J Nutr. 01 Ocak 2006;136(1):189-94.

112. Chen P, Li C, Li X, Li J, Chu R, Wang H. Higher dietary folate intake reduces the breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 01 Nisan 2014;110(9):2327-38.

113. Choi SW, Mason JB. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. J Nutr. Ağustos 2002;132(8 Suppl):2413S-2418S.

114. Pieroth R, Paver S, Day S, Lammersfeld C. Folate and Its Impact on Cancer Risk. Curr Nutr Rep. 01 Eylül 2018;7(3):70-84.

115. Tomita LY. Folate and Cancer: Is There Any Association? J Inborn Errors Metab Screen. 01 Ocak 2016;4:2326409816661357.

116. Antony A. The biological chemistry of folate receptors. Blood. 01 Haziran 1992;79(11):2807-20.

117. Kelemen LE. The role of folate receptor α in cancer development, progression and treatment: Cause, consequence or innocent bystander? Int J Cancer. 2006;119(2):243-50.

118. Boshnjaku V, Shim KW, Tsurubuchi T, Ichi S, Szany EV, Xi G, vd. Nuclear localization of folate receptor alpha: a new role as a transcription factor. Sci Rep. 2012;2:980.

119. Mohanty V, Shah A, Allender E, Siddiqui MR, Monick S, Ichi S, vd. Folate Receptor Alpha Upregulates Oct4, Sox2 and Klf4 and Downregulates miR-138 and miR-let-7 in Cranial Neural Crest Cells. Stem Cells. 01 Kasım 2016;34(11):2721-32.

120. Qin S, Jiang J, Lu Y, Nice EC, Huang C, Zhang J, vd. Emerging role of tumor cell plasticity in modifying therapeutic response. Signal Transduct Target Ther. 07 Ekim 2020;5(1):1-36.

121. Krausova M, Korinek V. Wnt signaling in adult intestinal stem cells and cancer. Cell Signal. Mart 2014;26(3):570-9.

122. Hansen MF, Greibe E, Skovbjerg S, Rohde S, Kristensen ACM, Jensen TR, vd. Folic acid mediates activation of the pro-oncogene STAT3 via the Folate Receptor alpha. Cell Signal. 01 Temmuz 2015;27(7):1356-68.

123. Shia J, Klimstra DS, Nitzkorski JR, Low PS, Gonen M, Landmann R, vd. Immunohistochemical expression of folate receptor α in colorectal carcinoma: patterns and biological

significance. Hum Pathol. 01 Nisan 2008;39(4):498-505.

124. Bax HJ, Chauhan J, Stavraka C, Santaolalla A, Osborn G, Khiabany A, vd. Folate receptor alpha in ovarian cancer tissue and patient serum is associated with disease burden and treatment outcomes. Br J Cancer. Ocak 2023;128(2):342-53.

125. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D, vd. Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med. 06 Aralık 2023;389(23):2162-74.

126. Norton N, Youssef B, Hillman DW, Nassar A, Geiger XJ, Necela BM, vd. Folate receptor alpha expression associates with improved disease-free survival in triple negative breast cancer patients. Npj Breast Cancer. 04 Şubat 2020;6(1):1-9.

127. Gonzalez T, Muminovic M, Nano O, Vulfovich M. Folate Receptor Alpha—A Novel Approach to Cancer Therapy. Int J Mol Sci. Ocak 2024;25(2):1046.

128. Chen CI, Li WS, Chen HP, Liu KW, Tsai CJ, Hung WJ, vd. High Expression of Folate Receptor Alpha (FOLR1) is Associated With Aggressive Tumor Behavior, Poor Response to Chemoradiotherapy, and Worse Survival in Rectal Cancer. Technol Cancer Res Treat. 2022;21:15330338221141795.

129. Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis. Cancer Manag Res. 19 Kasım 2010;2:293-301.

130. Xu L, Bai Q, Zhang X, Yang H. Folate-mediated chemotherapy and diagnostics: An updated review and outlook. J Controlled Release. 28 Nisan 2017;252:73-82.

131. Leamon CP, Reddy JA. Folate-targeted chemotherapy. Adv Drug Deliv Rev. 29 Nisan 2004;56(8):1127-41.

132. Thomas A, Maltzman J, Hassan R. Farletuzumab in lung cancer. Lung Cancer. 01 Nisan 2013;80(1):15-8.

133. Fayoud AM, Darwish MY, Nada EA, Helal AA, Mohamed NS, Elrashedy AA, vd. Efficacy and Safety of Farletuzumab in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. Cureus [Internet]. 12 Kasım 2024 [a.yer 10 Ocak 2025];16(11). Erişim adresi: https://www.cureus.com/articles/294152-efficacy-and-safety-of-farletuzumab-in-ovarian-cancer-a-systematic-review-and-single-arm-meta-analysis

134. Daigre J, Martinez-Osuna M, Bethke M, Steiner L, Dittmer V, Krischer K, vd. Preclinical Evaluation of Novel Folate Receptor 1-Directed CAR T Cells for Ovarian Cancer. Cancers. 12 Ocak 2024;16(2):333.

135. Kirkey D, Ries RE, Hylkema T, Menashe SJ, Davis LE, Wagner MJ, vd. Preclinical testing of FOLR1-CAR T cells against osteosarcoma (OS). J Clin Oncol [Internet]. 01 Haziran 2023 [a.yer 10 Ocak 2025]; Erişim adresi: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2555

136. Naszai M, Kurjan A, Maughan TS. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med. Eylül 2021;10(17):5983-97.

137. Li Z, Zhao R, Cui Y, Zhou Y, Wu X. The dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio

can predict clinical outcome in stage I-III colon cancer. Sci Rep. 21 Haziran 2018;8(1):9453.
138. Mazaki J, Katsumata K, Kasahara K, Tago T, Wada T, Kuwabara H, vd. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic factor for colon cancer: a propensity score analysis. BMC Cancer. 25 Eylül 2020;20(1):922.
139. Zhuang J, Wang S, Wang Y, Wu Y, Hu R. Prognostic Value of CRP-Albumin-Lymphocyte (CALLY) Index in Patients Undergoing Surgery for Breast Cancer. Int J Gen Med. 2024;17:997-1005.
140. Zhu D, Lin YD, Yao YZ, Qi XJ, Qian K, Lin LZ. Negative association of C-reactive protein-albumin-lymphocyte index (CALLY index) with all-cause and cause-specific mortality in patients with cancer: results from NHANES 1999-2018. BMC Cancer. 05 Aralık 2024;24(1):1499.
141. Yang M, Lin SQ, Liu XY, Tang M, Hu CL, Wang ZW, vd. Association between C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index and overall survival in patients with colorectal cancer: From the investigation on nutrition status and clinical outcome of common cancers study. Front Immunol. 2023;14:1131496.
142. Hsu CC, Chou WC, Hung YS, Lin SY, Hung CY, Yeh KY, vd. Predictive Value of Albumin and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Score for Treatment Completeness and Safety Profiles in Patients With Head and Neck Cancer Receiving Definitive Concurrent Chemoradiotherapy. Vivo Athens Greece. 2022;36(6):2875-83.
143. Liao CK, Yu YL, Lin YC, Hsu YJ, Chern YJ, Chiang JM, vd. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 01 Mayıs 2021;19(1):139.
144. Zhou QP, Li XJ. C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Prognostic Value. Dose-Response Publ Int Hormesis Soc. 2019;17(4):1559325819889814.
145. Basal E, Eghbali-Fatourechi GZ, Kalli KR, Hartmann LC, Goodman KM, Goode EL, vd. Functional folate receptor alpha is elevated in the blood of ovarian cancer patients. PloS One. 20 Temmuz 2009;4(7):e6292.
146. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(3):233-54.
147. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 01 Eylül 2014;25:iii1-9.
148. O'Shannessy DJ, Yu G, Smale R, Fu YS, Singhal S, Thiel RP, vd. Folate Receptor Alpha Expression in Lung Cancer: Diagnostic and Prognostic Significance. Oncotarget. 29 Nisan 2012;3(4):414-25.
149. Xu Y, Li Q, Lin Z, Lin Y. The value of folate receptor-positive circulating tumor cells in the diagnosis of lung cancer and its correlation with clinical characteristics. Clin Respir J. Mayıs 2023;17(5):374-83.
150. Xu ZL, Lyu KX, Fang RH, Huang BX, Zhang MJ, Chen LF, vd. [Application value of folate receptor-positive circulating tumor cells in the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 09 Temmuz 2024;104(26):2445-8.

151. Cheng H, Yang J, Fu X, Mao L, Chu X, Lu C, vd. Folate receptor-positive circulating tumor cells predict survival and recurrence patterns in patients undergoing resection for pancreatic cancer. Front Oncol. 2022;12:1012609.
152. Cao B, Liu L, Zhang R, Dong H, Shen J. Sensitivity and specificity of folate receptor α-positive circulating tumour cells in gastric cancer. Postgrad Med J. 01 Şubat 2024;100(1180):112-9.
153. Kurosaki A, Hasegawa K, Kato T, Abe K, Hanaoka T, Miyara A, vd. Serum folate receptor alpha as a biomarker for ovarian cancer: Implications for diagnosis, prognosis and predicting its local tumor expression. Int J Cancer. 15 Nisan 2016;138(8):1994-2002.
154. D'Angelica M, Ammori J, Gonen M, Klimstra DS, Low PS, Murphy L, vd. Folate receptor-α expression in resectable hepatic colorectal cancer metastases: patterns and significance. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. Eylül 2011;24(9):1221-8.
155. Jia X, Liang W, Yang J, Chen X, Bin Y, Cao Z, vd. FOLR1 Regulates the Malignant Progression of Glioblastoma through the SRC/ERK1/2 Axis. Comb Chem High Throughput Screen. 20 Ocak 2025;
156. Bagaria B, Sood S, Sharma R, Lalwani S. Comparative study of CEA and CA19-9 in esophageal, gastric and colon cancers individually and in combination (ROC curve analysis). Cancer Biol Med. Eylül 2013;10(3):148-57.
157. Ma RX, Wei JR, Hu YW. Characteristics of Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecules and Their Relationship to Cancer. Mol Cancer Ther. 02 Temmuz 2024;23(7):939-48.
158. Gonda TA, Tu S, Wang TC. Chronic inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis. Cell Cycle. 01 Temmuz 2009;8(13):2005-13.
159. Multhoff G, Molls M, Radons J. Chronic Inflammation in Cancer Development. Front Immunol [Internet]. 12 Ocak 2012 [a.yer 22 Şubat 2025];2. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2011.00098/full
160. Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. Nat Rev Immunol. Ekim 2021;21(10):653-67.