



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**Kolorektal Kansерlerde Yapay Zekâ ile Belirlenen Vücut Kompozisyonunun
Prognostik Etkisinin Değerlendirilmesi**

Dr. Mustafa GÜLDAL

Tıpta Uzmanlık Tezi

ALANYA - 2025



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**Kolorektal Kansерlerde Yapay Zekâ ile Belirlenen Vücut Kompozisyonunun
Prognostik Etkisinin Değerlendirilmesi**

Dr. Mustafa GÜLDAL

Tıpta Uzmanlık Tezi

**Danışman
Doç. Dr. İsmail BEYPINAR**

ALANYA-2025

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Mustafa Güldal’a ait “Kolorektal Kanserlerde Yapay Zekâ ile Belirlenen Vücut Kompozisyonunun Prognostik Etkisinin Değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Şakir Özgür Keşkek

Üye Prof. Dr. Zehra Eren

Üye Doç. Dr. İsmail Beypınar

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 26.02.2025 tarih ve 04-08 sayılı kararı ile yürütülmüştür.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yalnızca klinik ve akademik bilgisiyle değil, aynı zamanda duruşu, çalışma ahlakı ve vizyoner bakışıyla bana yol gösteren, Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK'e; asistanlık sürecimin her döneminde esirgemediği desteği, bilimsel düşüncemi teşvik eden tutumu ve yetişmeme sunduğu katkılar nedeniyle en içten teşekkürlerimi ve derin minnet duygularımı sunarım.

Hekimlik mesleğinin yalnızca bilimsel yönünü değil, insani ve etik boyutlarını da içselleştirmemde büyük payı olan; bilgi ve deneyimleriyle mesleki bakış açımı zenginleştiren değerli hocalarım Nefroloji Bilim Dalı hocamız Prof. Dr. Zehra EREN, Gastroenteroloji Bilim Dalı hocamız Prof. Dr. Aşkın ERDOĞAN ve Onkoloji Bilim Dalı hocalarımız Doç. Dr. İsmail BEYPINAR ile Dr. Öğr. Üyesi Onur Yazdan BALÇIK'a, eğitim sürecime sundukları kıymetli katkılar ve destekleri için içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın fikir aşamasından sonuçlanmasına kadar geçen tüm süreçte bilgi birikimi, tecrübesi ve yapıcı geri bildirimleriyle yönümü belirlememde büyük katkısı olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. İsmail BEYPINAR'a; her zaman ulaşılabilir olması, yol gösterici tutumu ve sağladığı sürekli destek nedeniyle içten teşekkürlerimi ve saygılarımı ayrıca sunarım.

Rotasyonum süresince ve asistanlık eğitimim boyunca verdiği katkı, gösterdiği ilgi ve destek için Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hocamız Prof. Dr. Haluk ERDOĞAN'a,

Birlikte geçirdiğimiz süre boyunca hem akademik hem de manevi desteği ile bir abla olarak yanımda olan kıymetli hematoloğumuz Uzm. Dr. Fadime Nurcan ALHAN'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, başta yol arkadaşlarım olan eşkıdem asistan arkadaşlarım olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarım, değerli sekreterlerimiz, poliklinik personeli ve servis hemşirelerine,

Asistanlığımın tüm aşamalarında yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana dostlukları ile değer katan sevgili arkadaşlarım Gizem YILDIZ ve Tuğçe ERDOĞAN'a,

Ve en önemlisi, bugün olduğum insan olmamı sağlayan; sevgileri, emekleri ve fedakârlıklarıyla hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan annem Nermin GÜLDAL, babam Mehmet GÜLDAL, abim Serdar GÜLDAL ve dedem Kemal ŞAHİN'e,

Sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimle...

Dr. Mustafa GÜLDAL
Alanya, 2025

ÖZET

KOLOREKTAL KANSERLERDE YAPAY ZEKÂ İLE BELİRLENEN VÜCUT KOMPOZİSYONUNUN PROGNOSTİK ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa GÜLDAL

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kasım, 2025

Kolorektal kanser (KRK) dünya genelinde en sık görülen maligniteler arasında yer almakta ve yüksek mortalite oranlarıyla önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar vücut kompozisyonu parametrelerinin kanser prognozu üzerinde belirleyici olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak manuel yöntemlerle yapılan ölçümler zaman alıcı ve gözlemciye bağımlı olduğundan, bu parametrelerin rutin klinik uygulamalara entegrasyonu sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda yapay zekâ (YZ) tabanlı otomatik segmentasyon yöntemi kullanılarak kolorektal kanserli hastalarda visseral adipoz doku (VAT) ve subkutan adipoz doku (SAT) hacimleri hesaplanmıştır. Bu parametrelerin sağkalım üzerindeki prognostik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya, 2022–2025 yılları arasında Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniğinde kolorektal kanser tanısı alan 113 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinden elde edilen VAT ve SAT hacimleri, RECOMIA platformu kullanılarak derin öğrenme tabanlı otomatik segmentasyon yöntemiyle abdominal BT'nin tüm kesitleri üzerinden ölçülmüştür. Elde edilen veriler ROC, Kaplan–Meier ve Cox regresyon analizleri ile değerlendirilmiştir.

Analizler sonucunda yüksek SAT düzeyinin hem genel sağkalım (OS) hem de progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından anlamlı biçimde koruyucu bir faktör olduğu saptanmıştır (OS HR=0,17, p=0,005; PFS HR=0,46, p=0,042). Çok değişkenli analizde de yüksek SAT bağımsız bir sağkalım avantajı göstermiştir. Buna karşılık VAT hacmi ve VKİ değerlerinin OS ve PFS üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak, yapay zekâ destekli hacimsel analizle ölçülen SAT miktarı kolorektal kanserli hastalarda önemli bir prognostik belirteç olarak öne çıkmaktadır. YZ tabanlı

otomatik segmentasyon, manuel ölçümlere kıyasla çok daha hızlı, tekrarlanabilir ve gözlemciden bağımsız sonuçlar sağlayarak klinik uygulamalara entegrasyon açısından önemli avantaj sunmaktadır. Bu sayede hasta risk sınıflamasının iyileştirilmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Kolorektal kanser, yapay zekâ, vücut kompozisyonu, subkutan adipoz doku, sağkalım



ABSTRACT

EVALUATION OF THE PROGNOSTIC IMPACT OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE–BASED BODY COMPOSITION ASSESSMENT IN COLORECTAL CANCER

Dr. Mustafa GÜLDAL

Department of Internal Medicine

Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine

November, 2025

Colorectal cancer remains one of the most common malignancies worldwide and represents a major public health concern due to its high mortality rates. Recent studies have suggested that body composition parameters may have a significant impact on cancer prognosis. However, manual quantification methods are time-consuming and observer-dependent, limiting their integration into clinical practice. Therefore, this study aimed to evaluate the prognostic significance of visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT) volumes measured using artificial intelligence (AI)–based automatic segmentation in patients with colorectal cancer.

A total of 113 patients diagnosed with CRC between 2022 and 2025 at Alanya Alaaddin Keykubat University Faculty of Medicine, Department of Oncology, were included in this retrospective study. VAT and SAT volumes were quantified from abdominal CT scans using the RECOMIA platform, which employs a deep learning–based automatic segmentation algorithm. The relationships between body composition parameters and survival outcomes were analyzed using ROC, Kaplan–Meier, and Cox regression models.

The analyses revealed that higher SAT levels were significantly associated with improved overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) (OS HR=0.17, p=0.005; PFS HR=0.46, p=0.042). Multivariate Cox analysis confirmed that elevated SAT was an independent favorable prognostic factor. In contrast, VAT and BMI values showed no statistically significant associations with OS or PFS.

In conclusion, the amount of subcutaneous adipose tissue (SAT) measured through artificial intelligence (AI)–assisted volumetric analysis emerges as an important prognostic

marker in patients with colorectal cancer. AI-based automatic segmentation provides substantially faster, more reproducible, and observer-independent results compared with manual measurements, offering a significant advantage for clinical integration. This approach may contribute to improved patient risk stratification and the development of personalized treatment strategies.

Keywords: Colorectal cancer, artificial intelligence, body composition, subcutaneous adipose tissue, survival



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRK.....	3
2.1.1. KRK epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri.....	3
2.1.3. Herediter durumlar	6
2.1.4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve KRK.....	9
2.1.5 KRK karsinogenezi	10
2.1.6 KRK yolakları.....	10
2.1.7. KRK karsinogenezisinde rol oynayan genler	12
2.1.8. KRK’de klinik bulgular ve tedavi.....	13
2.2. Vücut Kompozisyonu ve Kanser.....	18
2.2.1. SAT ,VAT ve KRK arasındaki ilişki	19
2.2.2. SAT ve VAT ölçümlerinin yapılması	19
2.2.3. Vücut kompozisyonu ölçümlerinde YZ kullanımı	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Olguların Seçimi.....	24
3.2. Etik Kurul Onayı	24
3.3. Araştırmanın Tipi	24
3.4. Verilerin Toplanması	24
3.5. İstatistiksel Analiz	26
4.BULGULAR	28

4.1. Vücut Kompozisyonu Parametrelerinin (SAT, VAT ve VKİ) ROC Analizi ile OS ve PFS Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi	31
4.2. SAT, VAT ve VKİ ile Klinikopatolojik Faktörlerin Tek Yönlü Varyans Analizleri	32
4.3. Cox Regresyon Analizi (Tek Değişkenli).....	34
4.3.1. SAT	35
4.3.2. VAT.....	36
4.3.3. VKİ.....	39
4.4. Cox Regresyon Analizi (Çok Değişkenli)	40
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	50
KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	65
Ek 1: ÖZGEÇMİŞ.....	65

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 İnsan DNA MMR sistemi	9
Şekil 2.2 Görüntü segmentasyon yöntemleri	21
Şekil 2.3 Derin öğrenme tabanlı vücut fare taramalarında çoklu organ segmentasyonu	21
Şekil 2.4 CNN çalışma sistemi.....	22
Şekil 3.1 RECOMIA sisteminde SAT ölçümü.	25
Şekil 3.2 RECOMIA sisteminde VAT ölçümü.	26
Şekil 4.1 Çalışmaya katılan hastaların vücut kompozisyonuna göre dağılımı.....	30
Şekil 4.2 SAT düzeyine göre OS Kaplan–Meier eğrisi.....	35
Şekil 4.3 SAT düzeyine göre PFS Kaplan–Meier eğrisi	36
Şekil 4.4 VAT düzeyine göre OS Kaplan–Meier eğrisi	37
Şekil 4.5 VAT düzeyine göre PFS Kaplan–Meier eğrisi	38
Şekil 4.6 VKİ düzeyine göre OS Kaplan–Meier eğrisi	39
Şekil 4.7 VKİ düzeyine göre PFS Kaplan–Meier eğrisi	40
Şekil 4.8 OS için çok değişkenli cox regresyon analizine ait forest plot	41
Şekil 4.9 PFS için çok değişkenli cox regresyon analizine ait forest plot	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 TNM evrelemesi (AJCC 8) (83)	15
Tablo 2.2 TNM evrelemesi	15
Tablo 4.1 Tüm hastaların kategorik veri değişkenleri.....	29
Tablo 4.2 Hastaların Antropometrik ve Vücut Kompozisyonu Ölçümleri	31
Tablo 4.3 Vücut kompozisyonu parametrelerinin OS ve PFS'yi öngörmedeki ROC analizi bulguları.....	32
Tablo 4.4 Kruskal-wallis testi ile klinik ve patolojik değişkenlere göre SAT, VAT ve VKİ'nin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.5 DSCF ikili karşılaştırma sonuçları.....	34
Tablo 4.6 SAT, VAT ve VKİ düzeylerine göre OS ve PFS için cox regresyon analizi sonuçları	38
Tablo 4.7 Çok değişkenli cox regresyon analizi	43

KISALTMALAR

AAP: Ailevi Adenomatöz Polipozis
AJCC: American Joint Committee on Cancer
APK: Adenomatöz Polipozis Koli
AUC: Eğri Altında Kalan Alan
BER: Baz Eksizyon Tamiri
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9: Karbonhidrat Antijen 19-9
CEA: Karsinoembriyonik Antijen
CH: Crohn Hastalığı
CIMP: Serrated Yolağı
CIMP-0: Serrated Yolağı-Negatif
CIMP-H: Serrated Yolağı-Yüksek
CIMP-L: Serrated Yolağı-Düşük
CIN: Kromozomal İnstabilite
CNN: Konvolüsyonel Sinir Ağı
ÇRS: Çevresel Rezeksiyon Sınırı
FOLFIRI: İrinotekan+Fluorourasil+Folinik Asit
FOLFOX: Oksaliplatin+Fluorourasil+Folinik Asit
HNPCK: Herediter nonpolipozis KRK
HU: Hounsfield Birimi
IIB: İmmün-İnflamatuvar Biyobelirteçler
İHK: İmmünohistokimya
KRAS: Kirsten Rat Sarkoma
KRK: Kolorektal Kanser
KRT: Kemoradyoterapi
LS: Lynch Sendromu
LVI: Lenfovasküler İnvazyon
MAP: MUTHY İlişkili Polipozis
MMR: Mismatch Repair
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI: Mikrosatellit İnstabilitesi

MSI-H: Mikrosatellit İnstabilitesi-Yüksek
MSI-L: Mikrosatellit İnstabilitesi-Düşük
NPV: Negatif Prediktif Değer
OS: Genel Sağkalım
PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PFS: Progresyonsuz Sağkalım
PIV: Pan İmmün İnflamasyon Değeri
PNI: Perinöral İnvazyon
PPV: Pozitif Prediktif Değer
RECOMIA: The Research Consortium for Medical Image Analysis
ROC: Receiver Operating Characteristic
ROT: Reaktif Oksijen Türleri
SAT: Subkutan Adipoz Doku
TD: Tümör Depozitleri
TME: Total Mezorektal Eksizyon
TNM: Tümör, Nod, Metastaz
UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
ÜK: Ülseratif Kolit
VAT: Visseral Adipoz Doku
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
XELOX: Oksaliplatin+Kapesitabin
YZ: Yapay Zekâ

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Son yıllarda dünya genelinde KRK vakaları artış göstermektedir (3). KRK, dünya genelinde hem kadınlarda hem de erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser tipidir (4). Verilere baktığımızda bu durumun yıllar içinde daha da artacağını görmekteyiz. Bu durumda hastalığın artan küresel yükünü ele almak için geliştirilmiş önleme stratejilerine, erken teşhis programlarına ve daha etkili tedavi yaklaşımlarına duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

KRK prognozunun değerlendirilmesinde, American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından geliştirilen Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evreleme sistemi on yıllardır altın standart olarak kabul edilmektedir (5,6). TNM evrelemesi prognozun anatomik iskeletini oluştururken, tümörün gerçek biyolojik davranışı ve agresifliği, mikroskop altında görülebilen morfolojik özelliklerinde saklıdır (7). Aynı TNM evresindeki hastaların farklı klinik sonuçlar sergilemesinde genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimini anlamak kritik bir rol oynar.

KRK'li hastalarda prognozu belirlemeye yönelik arayışlar geleneksel prognostik faktörlerin ötesine geçerek vücut kompozisyonu analizine yönelmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar vücut kompozisyonu parametrelerinin prognostik bir belirteç olarak kullanılmasının önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, bilgisayarlı tomografi (BT) gibi rutin görüntüleme yöntemlerinden elde edilen kantitatif ölçümlerle; visseral adipoz doku (VAT), subkutan adipoz doku (SAT), iskelet kas kütlesi ve intramüsküler yağ dokusu gibi çeşitli metrikler değerlendirilmektedir (8–14).

Vücut kompozisyonu parametrelerinin BT görüntülerinden manuel olarak ölçülmesi zaman alıcı ve zahmetli bir süreç olup, gözlemciler arası değişkenliğe açık olması nedeniyle klinik pratikte yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. Bu kısıtlılıkların üstesinden gelmek amacıyla, Yapay zekâ (YZ) tabanlı, özellikle de derin öğrenme algoritmalarına dayalı otomatik segmentasyon yöntemleri geliştirilmiştir (15,16). Bu yenilikçi yaklaşımlar vücut dokularını saniyeler içinde yüksek doğruluk ve tutarlılıkla otomatik olarak tanımlayıp ölçerek, manuel ölçümün getirdiği zaman kaybını ve değişkenliği ortadan kaldırmaktadır. YZ'nin bu yeteneği tanı ve evreleme amacıyla rutin olarak çekilen BT taramalarını analiz eder. Hastaya ek bir maliyet veya radyasyon yükü getirirmeden değerli prognostik veriler elde edilmesine olanak tanımaktadır. Dolayısıyla YZ ile otomatikleştirilmiş vücut kompozisyonu

analizi bu önemli prognostik belirtecin araştırma alanından çıkarılıp günlük onkoloji pratiğine entegre edilmesi sağlayabilir. Böylece hasta risk sınıflamasının iyileştirilmesi ve tedavi kararlarının kişiselleştirilmesi açısından umut vadetmektedir.

Çalışmamızda, derin öğrenme tabanlı YZ kullanılarak tanı anındaki BT görüntüleri incelendi. SAT ve VAT ölçümlerinin prognoza olan katkısı değerlendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRK

2.1.1. KRK epidemiyolojisi

KRK küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunudur. 2020 yılı verilerine göre dünya genelinde en sık teşhis edilen üçüncü kanser türü ve kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir (4). 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 1,9 milyon yeni KRK vakası teşhis edilmiş ve 935 binin üzerinde kişi bu hastalık nedeniyle yaşamını yitirmiştir (17).

KRK insidansı ve mortalitesi coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Genel olarak gelişmiş ülkelerde (ör. Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Avustralya/Yeni Zelanda) hastalık görülme ve ölüm oranları, gelişmekte olan bölgelere kıyasla daha yüksektir (17). Bu doğrultuda yaşa standardize insidans hızları, yüksek gelirli ülkelere düşük gelirli ülkelere oranla yaklaşık dört kat daha fazladır (18). Bu küresel farklılıkların nedenleri arasında, yaşam tarzına bağlı risk faktörlerinin prevalans farkları, tarama programlarına erişim ve kullanım oranları ve sağlık altyapısındaki eşitsizlikler yer almaktadır (17).

KRK insidansı yaşla birlikte belirgin artış gösterir. Vakaların %90'ından fazlası 50 yaşın üzerinde tanı almıştır (18). Bununla birlikte, son yıllarda özellikle yüksek gelirli bazı ülkelerde 50 yaş altı genç erişkinlerde KRK sıklığının arttığı bildirilmektedir (19). Erken başlangıçlı KRK insidansındaki bu artış gelişmiş ülkelerde dahi dikkat çeken güncel bir epidemiyolojik eğilimdir.

Ayrıca cinsiyetler arasında belirgin farklılıklar mevcuttur. Erkeklerde KRK gelişme riski kadınlara kıyasla daha yüksek olup, dünya genelinde insidans yaklaşık %40 daha fazladır (erkek/kadın oranı $\approx 1,4$) (18). Türkiye özelinde bakıldığında KRK her iki cinsten de en sık görülen üçüncü kanser tipi olup 2020 yılı istatistiklerine göre kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (20). Tüm bu bulgular KRK'nin hem küresel ölçekte hem de Türkiye'de ciddi bir halk sağlığı yükü oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Sporadik KRK için en önemli risk faktörü yaştır. Bununla birlikte, KRK gelişme riskini etkileyen birçok başka faktör de bulunmaktadır. Bazı kalıtsal yatkınlık oluşturan

formlar ilerleyen bölümlerde açıklanacaktır. Ayrıca belirli bir gen ile ilişkilendirilemeyen ailesel sendromlar da mevcuttur. Birinci derece akrabasında KRK öyküsü bulunan bir kişide hastalık riski yaklaşık iki kat artar. Birden fazla akrabada hastalık öyküsü olması durumunda ise risk yaklaşık dört katına çıkar (21).

2.1.2.1. Modifiye risk faktörleri

KRK yaşam tarzı faktörleriyle yakından ilişkili bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde çeşitli çevresel ve davranışsal etmenlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Artmış beden kitle indeksi, yüksek miktarda kırmızı et tüketimi, sigara kullanımı, düşük fiziksel aktivite düzeyi ve yetersiz sebze-meyve tüketimi KRK riskinde anlamlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir (22). Dolayısıyla bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması ve yaşam tarzına yönelik koruyucu müdahalelerin uygulanması, KRK insidansının azaltılmasında önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

2.1.2.2. Obezite

Aşırı kilo ve obezite, birçok kanser türü için iyi tanımlanmış ve önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (23). KRK patogeneğinde obezitenin rolü epidemiyolojik çalışmalarla giderek daha fazla netlik kazanmaktadır. Yapılan bir meta-analiz, yüksek Vücut Kitle İndeksi'nin (VKİ) hem erkeklerde hem de kadınlarda KRK gelişim riskini artırdığını göstermiştir. Bu geniş çaplı analizin sonuçları, obezitenin birincil risk faktörü olarak önemini pekiştirmekle kalmamış aynı zamanda erkeklerde ilişkinin daha güçlü olduğunu ortaya koyarak cinsiyete özgü farklılıkları da vurgulamıştır (24). Genel obezitenin (VKİ ile değerlendirilen) KRK riskini artırdığı ve normal VKİ'ye sahip bireylerle karşılaştırıldığında obez bireylerde riskin %33 oranında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca merkezi obezitenin (bel çevresi ile ölçülen) de bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmış. En yüksek bel çevresi kategorisindeki bireylerde KRK riskinin en düşük kategoriye kıyasla %45 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (25).

Obezitenin kansere nasıl yol açtığına dair mekanizmalar karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Çeşitli biyolojik yolların bu ilişkide rol oynadığı düşünülmektedir. Yağ dokusu kendisi de başlı başına organ olarak değerlendirildiğinde kimyasal sitokin ve enzimleri vardır. Androjenlerden aromataz enzimi aracılığıyla östradiol sentezini artırır-r. Östrojenin haddinden fazla üretimi çeşitli kanser tiplerinin artışına neden olur (26,27). Bir diğer mekanizma ise obeziteye bağlı olarak artan insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-

1 (IGF-1) aktivitesidir. Bu durum hücrel proliferasyonu uyarak kanser gelişimine zemin hazırlamakta ve aynı zamanda kanser hücrelerinin artan glukoz gereksiniminin karşılanmasına katkıda bulunmaktadır (28). Obezitede artan leptin gibi proinflamatuvar adipokinlerin salınımı ve adiponektin gibi antiproliferatif hormonların azalması kronik inflamatuvar bir ortam yaratarak genel kanser riskini artırır. Bu durum artan oksidatif stres, tümör immünitesinin azalması ve kanser hücrelerinin metastazını destekleyen çeşitli mekanizmalarla da ilişkilidir (29,30).

2.1.2.3. Diyet

Kolon ve rektum diyetin doğrudan temas ettiği ilk bariyerlerden biri olması nedeniyle beslenme alışkanlıklarının etkisine özellikle duyarlıdır. Genel olarak değerlendirildiğinde çok sayıda çalışmada diyetin KKK gelişimi üzerindeki etkisi ortaya konulmuştur. En sık araştırılan beslenme ve yaşam tarzı bileşenleri arasında; kırmızı ve işlenmiş et, alkol, sebze ve meyve, lifli gıdalar, tahıl, sigara, süt ürünleri, vitamin ve mineral takviyeleri yer almaktadır (31–33).

2.1.2.4. Kırmızı ve işlenmiş et

Kırmızı et batı tipi beslenme alışkanlıklarının temel bileşenlerinden biridir. Özellikle tuzlama, kürlleme, fermentasyon veya tütsüleme gibi yöntemlerle işlenmiş formu beslenme düzeninde önemli bir yer tutmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın raporları, diğer bilimsel çalışmalar ve meta analizler kırmızı etin yüksek vitamin ve demir içeriği ile beslenme açısından önemli bir kaynak olduğunu ortaya koymakla birlikte özellikle işlenmiş formunun kanserojen etkisi unutulmamalıdır (34,35).

Kırmızı ve işlenmiş etin karsinojenik etkilerinin ortaya çıkış mekanizması tam olarak aydınlatılamamış, bu süreçte rol oynayabileceği düşünülen çeşitli biyolojik faktörler tanımlanmıştır. Bunlar arasında N-nitroso bileşikler, heterosiklik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, kırmızı etten kaynaklanan hem demiri, çoklu doymamış yağ asitleri, safra asitleri, sialik asitler ve bazı enfeksiyöz ajanlar da yer almaktadır (36).

KKK riskini artırdığı düşünülen bileşikler birden fazla kaynaktan oluşmaktadır. Özellikle işlenmiş etlerde kullanılan koruyucu kimyasallardan, işlenmemiş etin yüksek sıcaklıklarda pişirilmesiyle ortaya çıkan ürünlerden ve bağırsak mikrobiyotasının bu bileşiklerle etkileşimi sonucunda meydana gelmektedir (38,39,40). Ek olarak, kırmızı etin

yapısında doğal olarak bulunan hem demiri de farklı biyolojik mekanizmalar aracılığıyla bu kanserojen sürece katkı sağlamaktadır (41).

2.1.2.5. Sigara

Sigara kullanımı, pek çok kanser türünün gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Karsinogenezde rol oynayan çeşitli mekanizmalar aracılığıyla hem doğrudan kanser oluşumuna katkıda bulunmakta hem de organizmanın kansere karşı savunma mekanizmalarını zayıflatmaktadır (37).

Sigara kullanımı epigenetik modifikasyonlar ve DNA metilasyonu aracılığıyla gen ekspresyonunu değiştirerek KRK gelişim riskini artırmaktadır (38,39). Bunun yanında sigaranın içeriğinde bulunan bileşikler doğrudan karsinogenik etki göstererek DNA hasarına yol açmaktadır. Moleküler patolojik yolları bozarak hücrel proliferasyon ve apoptoz dengesini etkilemektedir. Böylece tümör oluşumunu tetiklemektedir (40). Bu etkiler karsinogenezin hem erken hem de geç evrelerinde kritik rol oynamaktadır (40).

2.1.2.6. Alkol

Alkol tüketiminin KRK gelişiminde rolü kesin olarak açığa kavuşturulamamasına karşın oynadığı çeşitli biyolojik mekanizmalar tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar arasında alkolün metaboliti olan asetaldehid aracılığıyla DNA hasarı oluşumu, folat metabolizmasının bozulması, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretiminin artması, karaciğer hasarı ve detoksifikasyon süreçlerindeki bozulmalar yer almaktadır (41,42).

Alkol tüketim miktarı ile KRK riski arasındaki ilişkiyi inceleyen, 14.276 vaka ve 15.802 kontrolün değerlendirildiği, 16 çalışmadan oluşan bir meta-analizde, alkol tüketim düzeyi ile KRK riski arasında J-şeklinde bir ilişki gösterilmiştir (43). Bu bulgular düşük ve orta düzeyde alkol tüketiminin KRK riskinde belirgin bir artışla ilişkili olmadığını, ancak yüksek düzeyde alkol tüketiminin risk artışına yol açabileceğini ortaya koymaktadır (43).

2.1.3. Herediter durumlar

2.1.3.1.MUTHY ilişkili polipozis (MAP)

MAP, Baz Eksizyon Tamiri (BER) yolak genlerinden MUTYH'deki biallelik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve KRK riskini belirgin şekilde artıran bir polipozis predispozisyon sendromudur. MUTYH proteini BER'de görev alır ve replikasyon sırasında guanin veya sitozinde uygunsuz eşleşme meydana geldiğinde, DNA'dan adenin bazlarını

uzaklaştırır (44). Klinik olarak çoğunlukla sayısı on ile birkaç yüz arasında değişen kolonik adenomatöz poliplerle karakterizedir. Bazı olgulara polipozis gelişmeden de KRK görülebilmektedir. Adenomatöz poliplerin yanı sıra serrated adenomlar, hiperplastik veya sessil serrated polipler ve karma yapıli polipler de ortaya çıkabilmektedir. MAP hastalarında duodenal adenomlar sık görülmekte olup duodenal kanser gelişme riski de artmıştır (45,46).

2.1.3.2. Ailevi adenomatöz polipozis (AAP)

AAP kalıtsal bir sendrom olup kolorektumda çok sayıda adenomun gelişimi, yüksek KRK riski ve ekstrakolonik bulgular ile karakterizedir. Bu hastalığa kromozom 5'te yer alan adenomatöz polipozis koli (APK) genindeki otozomal dominant olarak kalıtılan mutasyonlar neden olmaktadır. İlk olarak 1991 yılında tanımlanmıştır (47,48). APK geninin kolorektal karsinogenezdeki temel etkisinin, Wnt sinyal yolundaki düzenleyici rolünden kaynaklandığı düşünülmektedir (49). Bununla birlikte mutasyona uğramış APK proteini, hücreler arası adezyonu ve hücre iskeletinin stabilitesini bozarak tümör progresyonuna da katkıda bulunabilir (49).

AAP her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülmekte olup genellikle ergenlik döneminin sonlarında veya yirmili yaşlarda ortaya çıkmaktadır (50). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda AAP insidansı; 1/8.300, 1/7.645 ve 100.000'de 3–10 vaka olarak sunulmuştur (51,52). AAP'nin KRK gelişimine katkısı %1'in altında olarak bildirilmektedir (51).

AAP'li hastaların yaklaşık %50'sinde 15 yaşına, %95'inde ise 35 yaşına kadar adenom oluşumu izlenmektedir (53). Poliplerin ortaya çıkmasından yaklaşık on yıl sonra kanser gelişmeye başlamaktadır. Kolon korunduğu takdirde AAP'li olguların büyük çoğunluğunda 40–50'li yaşlara kadar KRK gelişmektedir. Bununla birlikte nadir de olsa çocukluk çağında veya ileri yaşlarda KRK görülebileceği akılda olmalıdır (50).

Attenüe AAP, klasik AAP'nin daha hafif bir formudur. Daha geç dönemde başlar, adenom sayısı daha azdır ve polipler AAP'ye kıyasla daha proksimal yerleşimlidir. Bu durum kimi zaman sporadik adenomlarla karışmasına yol açabilmektedir. KRK gelişimi ise klasik AAP'ye göre daha ileri yaşlarda başlamaktadır (54,55).

2.1.3.3. Hiperplastik polipozis

Hiperplastik polipozis etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, kolonda çok sayıda veya büyük hiperplastik poliplerin varlığı ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bu durum, serrated poliplerle ilişkili olup endoskopik takiplerde artmış KRK riski saptanmıştır (56).

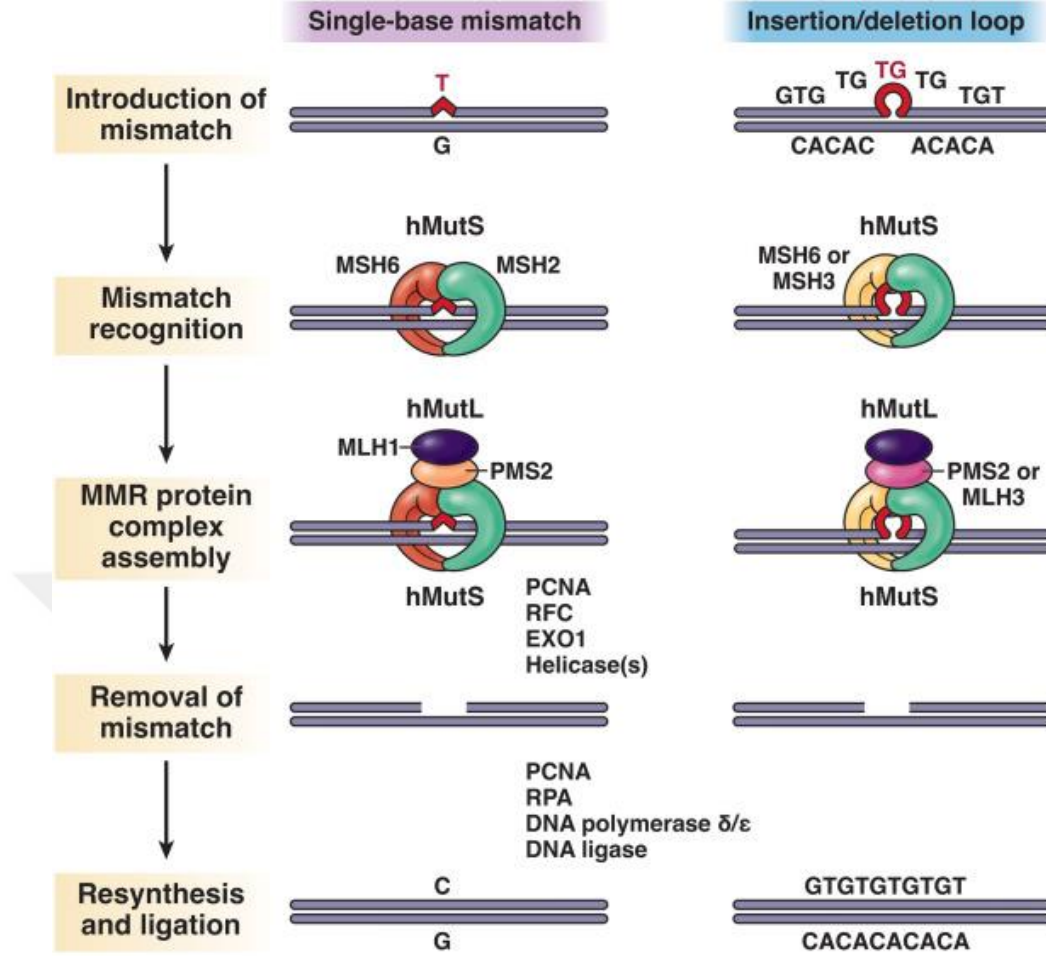
2.1.3.4. Hamartamatöz durumlar

Peutz-Jeghers sendromu ve juvenil poliposis sendromunda temel lezyonlar hamartomatöz poliplerdir. Her iki sendrom da KRK ve diğer maligniteler açısından artmış risk ile ilişkilidir (57).

2.1.3.5. Lynch sendromu (LS)

Hereditör nonpoliposis KRK (HNPCK), diğer adıyla LS, KRK ile ilişkili en sık görülen genetik sendrom olup otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Temel olarak DNA mismatch repair (MMR) genlerinden MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2'deki mutasyonlardan kaynaklanır. Daha nadir olarak ise EPCAM genindeki delesyon sonucu MSH2'nin epigenetik inaktivasyonu ile ortaya çıkabilmektedir (58). HNPCK tüm kolorektal karsinomların yaklaşık %3'ünden ve benzer şekilde endometriyal kanserlerin de önemli bir kısmından sorumludur (59). Bu yüksek insidans nedeniyle HNPCK kalıtsal KRK'lerin en sık görülen nedeni olarak kabul edilir.

LS'de MMR genlerindeki işlev kaybına yol açan mutasyonlar, DNA replikasyonu sırasında oluşan baz eşleşme hatalarının düzeltilmesini engelleyerek genom genelinde mutasyonların birikimine neden olur (59). Mikrosatellit instabilitesi (MSI), LS'nin karakteristik bir özelliği olup çeşitli organlarda görülen sporadik kanserlerin yaklaşık %30'unda saptanabilmektedir (60). Bireysel MMR proteinlerinin farklı substrat tercihleri MMR genlerindeki defektlerden kaynaklanan farklı MSI fenotiplerini açıklayabilir (61).



Şekil 2.1 İnsan DNA MMR sisteminin tek baz uyumsuzluklarının (G→T) ve insersiyon-delesyon döngülerinin (TG insersiyonu) düzeltilmesindeki işlevi. Yeni sentezlenen zincir kırmızı ile gösterilmiştir (58)
Bu görsel Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) lisansı kapsamında kullanılmıştır

MMR sistemindeki defektler immünohistokimya (İHK) veya MSI testi ile gösterilebilmektedir. İHK yöntemi dört MMR proteininden birinin yokluğunu doğrulayabilmektedir. Mikrosatellitler ise DNA'da hata oluşumuna yatkın kısa tekrar dizileridir. Eksik MMR varlığında MSI fenotipi ortaya çıkar. MSI polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanabilir.

2.1.4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve KRK

İnflamatuvar barsak hastalığı olan bireylerde kronik intestinal inflamasyonun pro-neoplastik etkilerine bağlı olarak KRK gelişme riski belirgin şekilde artmıştır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) esas olarak gastrointestinal sistemin lümenini etkileyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Uzun süreli ÜK ve Crohn koliti olan bireylerde KRK riski

yaklaşık 2–3 kat artmıştır. Bu riskin düzeyi incelenen zaman dilimine ve bireysel risk faktörlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (62).

2.1.5 KRK karsinogenezi

KRK karsinogenezi iyi karakterize edilmiş genetik ve epigenetik değişikliklerin adım adım birikmesiyle gelişen heterojen bir hastalıktır. Bu hastalık sağlıklı kolonda başlayan ve zamanla kansere dönüşebilen prekanseröz poliplerden (adenomlar veya serrated lezyonlar) ilerler (63). Genellikle 10 ila 15 yıl gibi uzun bir süreçte normal epitel hücrelerinin bir dizi genetik ve epigenetik değişikliğe uğramasıyla başlar. Bu değişiklikler hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına yol açar (64). Hızla çoğalan bu hücreler başlangıçta benign bir adenom oluşturmaktadır. Ancak zamanla ilerleyerek kansere dönüşebilmekte ve metastaz yapabilmektedir. MSI’de kromozomal instabilite (CIN) ve serrated neoplazi gibi farklı moleküler yollar rol oynamaktadır (65,66). Adenoma-karsinoma sekansı kanser progresyonunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu geleneksel yol sporadik KRK vakalarının büyük çoğunluğundan sorumlu olup, küçük bir adenomdan başlayarak zamanla büyük boyutlara ulaşan adenom haline gelir ve nihayetinde karsinom gelişir. Bu yol ile CIN-pozitif alt tipin gelişimi arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır.

2.1.6 KRK yolları

2.1.6.1. CIN

CIN yolu KRK patogenezinde en sık görülen mekanizma olup olguların yaklaşık %70’inde izlenmektedir (67). Bu yol kromozom sayısında dengesizlik, delesyonlar, insersiyonlar, amplifikasyonlar ve heterozigotluk kaybı gibi somatik kopya sayısı farklılıklarını içeren kromozom değişiklikleri ile karakterizedir. CIN tümörleri sıklıkla Kirsten Rat Sarkoma (KRAS), BRAF, APC, PIK3CA, SMAD4 veya TP53 gibi spesifik onkogenlerde ve/veya tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlar gösterir.

2.1.6.2 MSI

MSI sporadik kolorektal tümörlerin yaklaşık %15’inde saptanmakta olup DNA MMR genlerindeki germline mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Ayrıca en sık görülen herediter kolon kanseri sendromu olan LS olgularında ise tümörlerin neredeyse tamamında izlenmektedir.

DNA mikrosatellitleri; mononükleotid, dinükleotid veya daha yüksek düzeyde nükleotid tekrarlarından oluşan dizilerden meydana gelmektedir. DNA polimerazının bu tekrarlayan genom bölgelerine etkin bir şekilde bağlanmakta zorlanması sonucu bu alanlarda hataların birikmesi ile ortaya çıkar.

MSI, bu bölgelerdeki kararsızlığı ifade eder. MMR genlerindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan hipermutasyonlu fenotipin primer mekanizmasıdır. Bu hatalar normalde MMR sistemi tarafından tanınır ve onarılır. Ancak MSI fenotipine sahip tümörlerdeki hücreler, yanlış eşleşen DNA'yı düzgün bir şekilde tespit edip onarım yapamaz. Bu da mutasyonlarını sürdürmelerine ve çoğaltmalarına olanak tanır.

MSI durumu Ulusal Kanser Enstitüsü/Bethesda konsensüs kılavuzları tarafından tanımlanan standart mikrosatellit belirteç paneli kullanılarak değerlendirilmektedir. Belirteç genlerinin %30'undan fazlasında mutasyon saptanan tümörler MSI-yüksek (MSI-H) olarak sınıflandırılırken, %30'dan daha azında bu mutasyonların izlendiği tümörler MSI-düşük (MSI-L) olarak kabul edilmektedir (68). MSI gelişimi ve DNA replikasyon hatalarının onarılamaması durumunda kolorektal karsinogenez, CIN yoluna kıyasla çok daha hızlı ilerler. Bu süreç yaklaşık 1–3 yıl içerisinde gerçekleşirken, CIN yolunda 10 yıl veya daha uzun bir süre almaktadır (69).

2.1.6.3 Serrated yolağı (CIMP)

DNA metilasyonu gen ifadesini düzenleyen epigenetik mekanizmalardan biri ve anormal DNA hiper/hipo-metilasyonu kanser gelişimi ile sonuçlanır. Bu süreç DNA metiltransferazlar tarafından katalizlenen biyokimyasal bir modifikasyondur. Gen promotör bölgelerinde bulunan CpG adacıklarının (Sitozin-Guanin dinükleotid grubu) sitozin halkasının 5. karbonuna kovalent olarak bir metil grubunun eklenmesiyle gerçekleşir. Bir genin promotör bölgesindeki bir CpG bölgesi metillendiğinde o genin transkripsiyonu engellenir. Anormal DNA hiper/hipo-metilasyonu kanser gelişimi ile ilişkilidir.

Tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgesine yakın birçok CpG adasında meydana gelen eşzamanlı hipermetilasyonların derecesi CIMP'in düşük (CIMP-L), yüksek (CIMP-H) veya negatif (CIMP-0) olarak sınıflandırılmasını belirlemektedir (70). CIMP-H moleküler düzeyde sıklıkla MSI tümörü olup, düşük TP53 mutasyon oranları, yüksek BRAF mutasyonları ve WNT/ β -katenin yolunun inaktivasyonu ile karakterizedir. Buna karşılık CIMP-0 çok sayıda TP53 mutasyonu ile tanımlanır. CIMP-L ise KRAS mutasyonları ile ilişkilidir (71,72).

Serrated yolağı sessil serrated adenomlar ve tradisyonel serrated adenomlar gibi serrated poliplerin KRK'ye ilerlemesini tanımlamaktadır. KRK'lerin yaklaşık %15–30'unun kaynağını neoplastik serrated polipler oluşturmaktadır. Heterojen özellik gösteren bu lezyon grubu histolojik açıdan üç morfolojik alt tipe ayrılmaktadır: hiperplastik polipler, sessil serrated adenom/polipler ve tradisyonel serrated adenom/polipler (73).

2.1.7. KRK karsinogenezisinde rol oynayan genler

2.1.7.1. KRAS

KRK olgularının yaklaşık %40'ında hastalığın patogeneğinde en sık mutasyona uğrayan onkogenlerden biri olan KRAS geninde mutasyon saptanmaktadır. KRAS proteinini membrana lokalize bir moleküler anahtar olarak işlev görerek birden fazla sinyal iletim yolunu düzenler. KRAS genellikle hücre döngüsün devamını destekler. Anormal seviyelere yükseldiğinde büyümenin durmasını, apoptozu ve replikatif yaşlanmayı tetikler. Terapötik ajanlar özellikle metastatik KRK olgularında bu sinyal yolunu hedef alır.

2.1.7.2. BRAF

BRAF, serin/treonin kinazlardan oluşan RAF ailesinin bir üyesi olup tirozin kinaz aracılı RAS–RAF–MEK–ERK büyüme faktörü sinyal yolunun (RAS/MAPK yolakları) temel bileşenlerinden biridir. RAS/MAPK sinyal iletimi hücre yüzeyi reseptörlerinden çekirdeğe uzanan sinyal akışına aracılık ederek hücre proliferasyonunu teşvik eder. Bu yolağın; hücresel çoğalma, farklılaşma, hayatta kalma ve apoptozda temel rol oynadığı bilinmekte olup düzensiz aktivasyonu tümör oluşumuna katkıda bulunur (74). BRAF mutasyonları, KRK hastalarının yaklaşık %10'unda mevcuttur ve bunların yaklaşık %80'ini V600E mutasyonu oluşturmaktadır. Bulgular, BRAF mutasyonunun anti-EGFR monoklonal antikor tedavisi alan metastatik KRK olgularında, özellikle KRAS mutasyonu olmayanlarda (KRAS WT), kötü prognozun prognostik bir biyobelirteci olduğunu göstermektedir (75-77). BRAF-V600E mutasyonunun en önemli özelliği, anti-EGFR tedavisine karşı bir direnç göstergesi olmasıdır.

2.1.7.3. TP53

Kromozom 17 üzerinde yer alan TP53 geni DNA onarımı, hücre döngüsü kontrolü, senesens, apoptoz, hücresel farklılaşma ve metabolizma gibi birçok temel biyolojik süreci düzenleyen p53 transkripsiyon faktörünü kodlayan kritik bir tümör baskılayıcı gendir.

KRK’de TP53 mutasyonları en sık gözlenen genetik değişikliklerden biri olup, bu mutasyonlar p53’ün tümör baskılayıcı işlevlerinin kaybına yol açmaktadır. Ayrıca hücre sel kök hücre benzeri özelliklerin, proliferasyonun, invazyonun ve metastazın artışıyla ilişkili onkojenik kazanımlar da sağlayarak tümör progresyonuna katkıda bulunur (75). CIN alt tipindeki tümörlerde TP53 geninde yaklaşık %60 oranında inaktive edici mutasyon saptanmaktadır. Bunun yanı sıra TP53’teki germline değişikliklerin 50 yaşın altında tanı alan erken başlangıçlı KRK olguları ile ilişkili bulunması bu hastaların bir kısmında kalıtsal bir genetik yatkınlık olabileceğine işaret etmektedir (76).

2.1.7.4. PIK3CA

PIK3CA lipid kinaz ailesine ait bir hücre sinyal molekülüdür. PIK3CA mutasyonları KRK’lerde önemli sıklıkta gözlenen moleküler değişiklikler arasında yer almaktadır. Tümör biyolojisi ile tedavi yanıtını etkileyebilecek potansiyele sahiptir. Çalışmalar bu mutasyonların özellikle ekzon 9 ve ekzon 20 bölgelerinde yoğunlaştığını ve RAS wild-type olgularda olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir (77).

2.1.7.5. CDX-2

CDX-2, 17q12-q21 bölgesinde yer alan ve bağırsak epitel hücrelerinin farklılaşması ile homeostazında kritik rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (78). KRK’lerde genellikle eksprese edilir. Yaklaşık %10–20 oranında özellikle sağ kolon yerleşimli ve MSI gösteren tümörlerde CDX-2 kaybı izlenmektedir ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (79).

2.1.8. KRK’de klinik bulgular ve tedavi

2.1.8.1. Semptomlar

KRK’lerin büyük bir kısmı halen tarama programlarından ziyade semptomlar aracılığıyla tanı almaktadır. Çeşitli tedavi yöntemlerine rağmen KRK’lerin yaklaşık %85’inin başvuru sırasında semptomatik olduğu ve sıklıkla rektal kanama, abdominal ağrı ve barsak alışkanlıklarında değişiklik gibi semptomlarla ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu semptomlar çoğunlukla nonspesifik olup hemoroid, irritabl barsak sendromu gibi benign gastrointestinal hastalıklarla karışabilmektedir. Ayrıca literatürde belirtilen önemli bir bulgu semptomların süresinin tümör evresi ile doğrudan bir ilişki göstermemesidir. Bazı erken evre olgular uzun süreli semptomlarla tanı alırken ileri evre olguların kısa süreli yakınmalarla

başvurabildiği saptanmıştır. Bu nedenle semptomların varlığı ve sürekliliği erken tanıda kritik olmakla birlikte, evreleme açısından tek başına belirleyici değildir. Klinik değerlendirme, ayrıntılı öykü alma ve fizik muayene halen KRK tanısında temel unsur olarak önemini korumaktadır.

2.1.8.2. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri

Rektum kanserinden şüphelenilen olgularda dijital rektal muayene önerilmektedir. Ayrıca diğer tanısal yöntemler gaitada gizli kan testi, tümör belirteçleri, endoskopi, ultrasonografi, BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) başlıca kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır. BT lezyonların boyutunun, komşu doku ve organlarla ilişkilerinin, abdominal lenf nodlarının ve diğer patolojik durumların gösterilmesinde yüksek tanısal değere sahiptir. Klinik evrelemede önemli katkılar sağlar. MRG, BT'ye benzer şekilde kullanılmakla birlikte daha yüksek doku çözünürlüğü sunar. Özellikle rektum kanseri gibi pelvik lezyonların preoperatif değerlendirilmesinde büyük klinik değer taşır (80,81). Tümör belirteçleri arasında ise özellikle karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9), KRK ile en sık ilişkilendirilen biyobelirteçlerdir. Hem tanısal süreçte hem de tedavi yanıtının ve nüks riskinin izlenmesinde klinik açıdan önem taşımaktadır.

2.1.8.3. Evreleme

KRK evrelemesi tümörün bağırsak duvarına invazyon derinliği (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz varlığı (M) temel alınarak yapılır. Günümüzde en sık kullanılan sistem AJCC/UICC tarafından geliştirilen TNM evrelemesidir. Bu sınıflama hem tanı anında hastalığın yayılımını belirlemede hem de prognozu öngörmeye en güçlü parametrelerden biridir. Ayrıca evreleme adjuvan tedavi gerekliliğinin belirlenmesinde ve farklı tedavi stratejilerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde temel rol oynamaktadır (82).

Tablo 2.1 TNM evrelemesi (AJCC 8) (83)

Primer Tümör: T Evresi		
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör bulgusu yok	
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina propria invazyonu	
T1	Tümör submukozaya invaze	
T2	Tümör muskularis propriaya invaze	
T3	Tümör muskularis propria boyunca perikolorektal dokulara invaze	
T4	T4a	Tümör visceral periton yüzeyine nüfuz etmiştir
	T4b	Tümör direkt olarak diğer organ ve yapılara invaze ya da yapışık
Bölgesel Lenf Nodları : N Evresi		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	N1a	1 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N1b	2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokuda tümör depozit(ler)I
N2	N2a	4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak Metastaz: M Evresi		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	M1a	Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır (örneğin; karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan nod)
	M1b	Periton metastazı olmadan birden fazla organ/bölge metastaz
	M1c	Peritoneal yüzeyde metastaz

Tablo 2.2 TNM evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik Gruplar) (AJCC 8) (85)

Evre		T	N	M
0		Tis	N0	M0
I		T1–T2	N0	M0
II	II A	T3	N0	M0
	II B	T4a	N0	M0
	II C	T4b	N0	M0
III	III A	T1–T2	N1	M0
		T1	N2a	M0
	III B	T3–T4a	N1	M0
		T2–T3	N2a	M0
		T1–T2	N2b	M0
	III C	T4a	N2a	M0
		T3–T4a	N2b	M0
		T4b	N1–N2	M0
IV	IV A	Herhangi T	Herhangi N	M1a
	IV B	Herhangi T	Herhangi N	M1b
	IV C	Herhangi T	Herhangi N	M1c

2.1.8.4. KRK prognostik faktörler

2.1.8.4.1. Histolojik tip

KRK'lerin histolojisinde çoğunluğu adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Müsinöz ve yüzük hücreli adenokarsinom varyantları daha kötü prognoza sahiptir (7). Müsinöz tip metastatik KRK'li hastalar yalnızca kötü prognoza sahip olmakla kalmaz aynı zamanda kemoterapi ve hedefe yönelik ajanlara da daha düşük yanıt gösterirler (84).

2.1.8.4.2. Peritoneal invazyon

Peritoneal tutulum önemli ve bağımsız bir patolojik prognostik parametresidir. KRK prognozunda mevcut diğer parametrelerin üzerinde belirleyici bir rol oynayabilir. Bu hastalarda sağkalım genellikle 18,1 aydan 6,7 aya kadar düşer ve tanı anında performans durumunun kötü olması, asit varlığı ve kilo kaybı sık gözlenir (85).

2.1.8.4.3. Lenfovasküler invazyon (LVI)

KRK'de LVI, evreden bağımsız güçlü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. LVI ile kötü prognoz arasındaki ilişkinin coğrafi farklılıklar, LVI pozitiflik oranı, uygulanan tedavi yöntemi, tümör lokalizasyonu ya da çalışmanın metodolojik kalitesi gibi faktörlerden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda LVI'nın evre I/II KRK'li hastalarda bağımsız bir prognostik belirteç olarak kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (86,87). LVI, yüksek riskli evre II kolon kanseri tanımında yer alan klinikopatolojik faktörlerden biridir ve bu durum adjuvan kemoterapi gerekliliğine ilişkin karar sürecinde dikkate alınmaktadır (88).

2.1.8.4.4. Perinöral invazyon (PNI)

PNI tümörler ile sinirler arasındaki en güçlü etkileşimlerden biridir. PNI tümöral hücrelerin sinirlerin içine, çevresine veya içinden ilerlemesi olarak ifade edilmektedir. Kolon ve rektum yoğun sinir ağıyla donatılmış olmasına rağmen KRK'de PNI prevalansı düşüktür. Bu durumun nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (89).

2.1.8.4.5. Tümör regresyon derecesi (TRG)

TRG, neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) sonrası küratif rezeksiyon uygulanan rektum kanserli hastalarda tedavi yanıtını öngörmede önemli bir göstergedir. Ancak öznel sınıflandırmalara dayanan farklı TRG sistemleri önerilmiş olup, bu durum gözlemciler arası

değişkenliğe yol açmaktadır (90). TRG'nin, KRK'deki prognostik değeri tartışmalıdır. Klinik kullanımda standardizasyonu ve kesin rolünü belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (90,91).

2.1.8.4.6. Çevresel rezeksiyon sınırı (ÇRS)

ÇRS radyal rezeksiyon hattı ile tümör dokusu arasındaki en kısa mesafeyi ifade eder. Bu mesafe doğrudan tümör invazyonu, sinir/vasküler invazyon alanları ve en yakın tutulmuş lenf nodu ile belirlenebilir (92). ÇRS rektum kanserinde bağımsız bir prognostik faktördür. Cerrahlar ÇRS'yi mümkün olduğunca geniş tutmaya çalışmalıdır (93). ÇRS'nin geniş olmasının sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiş olup bu bulgu cerrahi sınırın genişliğinin prognoz açısından kritik bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır (94,95).

2.1.8.4.7. Tümör depozitleri (TD)

TD, KRK hastalarında olumsuz klinik seyir ile ilişkili histopatolojik bir prognostik faktördür (96). TD, mezokolon/mezorektum içerisinde görülen ve tümörün kesintili yayılımını temsil eden yapılardır. KRK'lerin yaklaşık %20'sinde saptanır.

2.1.8.4.8. Pan immün inflamasyon değeri (PIV)

İmmün-inflamatuvar biyobelirteçlerin metastatik KRK hastalarında prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. PIV birinci basamak tedavi alan metastatik KRK hastalarında sağkalım sonuçlarını öngörmeye güçlü bir belirteçtir. Diğer iyi bilinen inflamatuvar biyobelirteçlere göre daha üstün performans göstermektedir (97).

2.1.8.4.9. Moleküler etkenler

Morfolojik özelliklerin yanı sıra klinik uygulamada önerilen prognostik faktörler arasında CEA, MSI, KRAS/NRAS ve BRAF yer almaktadır.

2.1.8.5. KRK Tedavisi

Evre 1 tümörlerde endoskopik rezeksiyon mümkündür (98). Ancak LVI, düşük diferansiasyon, derin submukozal invazyon gibi risk faktörleri varsa lenf nodu diseksiyonunu içeren cerrahi rezeksiyon önerilmektedir (99).

Evre 2-3 lokal ileri kolon kanserlerinde total mezorektal eksizyon (TME) ve santral vasküler ligasyon önerilmektedir (100,101). Adjuvan tedavi açısından evre III ve yüksek riskli evre II hastalarda ise oksaliptin+kapesitabin (XELOX) veya

oksaliplatin+fluorourasil+folinik asit (FOLFOX) tedavisi uygulanabilir. Düşük riskli evre II'de adjuvan tedavi genellikle gerekmez.

Evre 2-3 Rektum kanserinde TME temel cerrahi yaklaşımdır. Neoadjuvan KRT ve sonrasında adjuvan kemoterapi batı ülkelerinde standart yaklaşımdır (102).

Metastatik KRK'de birinci basamak tedavide irinotekan+fluorourasil+folinik asit (FOLFIRI) veya FOLFOX ile birlikte uygulanmaktadır. Bu rejimlere anti-VEGF ajanı bevacizumab eklenmesi OS'u anlamlı biçimde uzatmaktadır. Ayrıca, RAS wild-type tümörlerde anti-EGFR ajanları (cetuximab, panitumumab) da etkinlik göstermektedir. İkinci basamak tedavi ilk basamakta kullanılan rejime göre şekillenir. İrinotekan bazlı tedavi alan hastalarda FOLFOX + bevacizumab, oksaliplatin bazlı tedavi alan hastalarda ise FOLFIRI + bevacizumab veya aflibercept tercih edilmektedir (103,104).

2.2. Vücut Kompozisyonu ve Kanser

Vücut kompozisyonu ile kanser sağkalımı arasındaki ilişkinin anlaşılmasına yönelik ilgi yıllardır güçlü bir şekilde devam etmektedir ve bu konuda çok sayıda sistematik inceleme yapılmıştır. Geleneksel olarak bu alandaki araştırmaların büyük bir kısmı, antropometrik ölçümlerden türetilen metriklerle (örneğin VKİ) değerlendirilen fazla adipoziteye odaklanmıştır. Özellikle VKİ, zayıf kas sağlığı veya aşırı yağlanma nedeniyle olumsuz sağlık sonuçları riski altında olan hastaları belirlemek için yeterli olmadığı ve VKİ'nin yağlanma dağılımını doğru bir şekilde sınıflandırmadığı giderek daha fazla kabul görmektedir. Yapılan çalışmalar, kas ve yağ dokusu dağılımının kanser hastalarında postoperatif komplikasyonlar, kemoterapiye bağlı toksisite ve genel sağ kalım gibi klinik sonuçlar için risk faktörü olduğunu göstermektedir (105).

Obezite-kanser etkileşiminde yağ doku inflamasyonu temel bir belirleyicidir. Aşırı adipoz doku birikimiyle birlikte doku perfüzyonu görece yetersiz kalır; bu durum hipoksiye, adipositlerde stres yanıtına ve sonuçta hücre ölümüne zemin hazırlar (106). Bu süreçle eşzamanlı olarak, yara iyileşmesiyle ilişkili medyatörlerin salınımı artar; bunlar arasında MCP-1, PDGF, TGF- β ve IL-1 yer alır (107). Sonuç olarak kronik inflamasyon oluşur. İnflamasyonun ikincil sonucu olarak artan ROT, proliferan hücrelerde DNA hasarını yükseltir ve DNA onarım mekanizmalarını bozar; bu süreç karsinogenez için elverişli bir ortam oluşturur.

Kanser hastalarında tanı anında BT kullanılarak ölçülen düşük abdominal kas kesit alanı da kötü prognozla ilişkili olarak görülmüştür (108).

Bu veriler ışığında, vücut kompozisyonunun kanser prognozunda önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Yağ dokusunun dağılımını doğru ve ayrıntılı biçimde değerlendirebilmek için özellikle SAT ve VAT ölçümleri kritik öneme sahiptir. Bu parametreler yalnızca total yağ miktarını değil, aynı zamanda metabolik ve prognostik açıdan farklı etkiler yaratabilecek yağ dokusu alt tiplerini de yansıtarak hasta sağkalımı üzerinde belirleyici olabilmektedir (109).

2.2.1. SAT, VAT ve KRK arasındaki ilişki

Güncel literatürde, vücut kompozisyonunun KRK prognozundaki rolüne ilişkin kanıtlar giderek güçlenmektedir. Nitekim son dönemde yayımlanan bir meta-analizde 22 çalışma ve toplam 11.954 KRK hastası değerlendirilmiş; SAT'ın daha yüksek düzeylerinin OS (HR=0,77; p<0,05) ve hastalıksız sağkalım (PFS) (HR=0,61; p<0,05) açısından olumlu bir prognostik gösterge olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşın VAT ile OS veya PFS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (110).

Ayrıca SAT'ın sarkopeni ile yakından ilişkili olduğunu ve evre II–III KRK'de rezeksiyon sonrası nüks riskinin öngörülmesinde klinik değer taşıdığını göstermektedir (111). Yüksek SAT, KRK'li hastalarda daha iyi PFS ile ilişkilidir. SAT, klinik karar alma sürecine dahil edildiğinde ek öngörü yeteneğine sahip olabilir (112).

VAT ölçümleri ile yapılan çalışmalarda ise visceral yağın göreceli hacmi ve metabolik aktivitesi cinsiyete özgü bir şekilde KRK'de sağkalımı öngörmektedir. Özellikle kadınlarda risk sınıflandırmasında ek değer sunmaktadır (113). Bir diğer çalışmada ise VAT ile KRK varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (114).

Bu bulgular, yalnızca toplam yağ kütlesini (ör. VKİ) esas alan ölçümlerin ötesine geçerek yağ dokusunun bölgesel dağılımının (SAT ve VAT) dikkate alınmasının, KRK'de risk sınıflaması ve prognoz tahmini açısından daha anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

2.2.2. SAT ve VAT ölçümlerinin yapılması

Tanı anında, kanser hastaları genellikle primer tümörü karakterize etmek ve uzak metastatik odakları belirlemek için BT veya MRG gibi radyolojik ölçümler gereklidir. BT ve MRG, vücut kompozisyonunu ölçmek için altın standart tekniklerdir ve bu yöntemlerin onkolojideki güçlü ve zayıf yönleri incelenmiştir (115). Üçüncü bel omurunda tek bir karın

kesitsel BT görüntüsü, tüm vücut iskelet kası ($R^2 = 0,855$; $P < 0,001$) ve yağ dokusu ($R^2 = 0,927$; $P < 0,001$) hacimlerinin doğru bir tahminini sağlar (116).

Çalışmalar genellikle L3 vertebra düzeyinden elde edilen tek kesitsel alan üzerinden yapılmış olup, bu yaklaşımın pratik uygulanabilirlik, yüksek tekrarlanabilirlik ve literatürde görece iyi standardizasyon sağlaması önemli bir avantaj olarak görülmektedir (117–121)

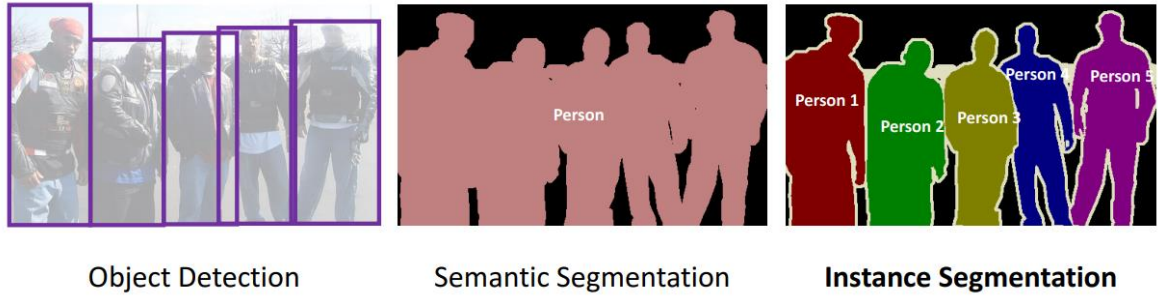
SAT ve VAT ölçümünde birden fazla kesit kullanımı literatürde çok rastlanan bir durum olarak görülmemiştir. Az sayıda çalışmada ölçümler radyolog tarafından belli kesit arasındaki hacim hesaplanarak yapılmıştır (122) (123).

2.2.3. Vücut kompozisyonu ölçümlerinde YZ kullanımı

Geleneksel yöntemlerle yapılan ölçümler genellikle tek kesit BT görüntülerine veya manuel segmentasyona dayanmakta, bu da zaman alıcı ve gözlemciye bağımlı sonuçlara yol açabilmektedir. Son yıllarda YZ ve derin öğrenme tabanlı algoritmalar, tıbbi görüntülerin otomatik segmentasyonu ve hacimsel analizinde önemli bir ivme kazanmıştır. Bu yöntemler sayesinde VAT ve SAT ile iskelet kas kütlelerinin hızlı, tekrarlanabilir ve yüksek doğrulukla ölçülmesi mümkün hale gelmiştir.

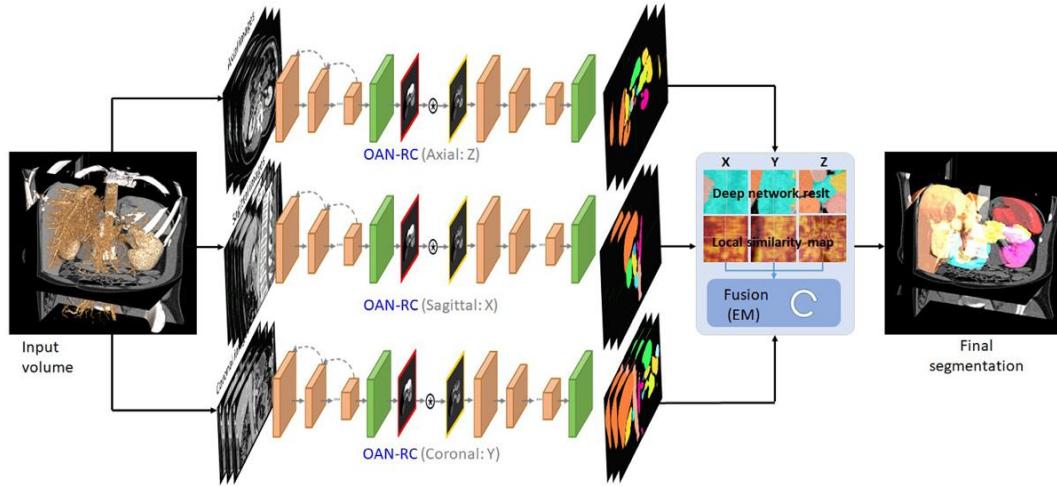
Görüntü segmentasyonu birçok görsel algılama sisteminin temel bileşenlerinden biridir. Bu işlem görüntülerin birden fazla bölgeye veya nesneye ayrılmasını içerir. Segmentasyon tıbbi görüntü analizi (örneğin tümör sınırlarının belirlenmesi, doku hacimlerinin ölçümü), otonom araçlar, video gözetimi ve artırılmış gerçeklik gibi çok sayıda uygulama alanında merkezi bir rol oynamaktadır. Son yıllarda derin öğrenme (Deep Learning, DL) modelleri görüntü segmentasyonunda olağanüstü performans artışları sağlamıştır. DL tabanlı segmentasyon modelleri popüler veri kümelerinde en yüksek doğruluk oranlarına ulaşarak alandaki standartları yeniden tanımlamıştır. Örneğin, DeepLabv3 modeli, farklı örnekler üzerinde yüksek doğrulukta segmentasyon sonuçları elde etmiştir (124).

Görüntü segmentasyonu piksellerin belirli sınıflara atanması (semantik segmentasyon) ya da görüntüdeki her bir nesnenin ayrı ayrı tanımlanması (örnek/instance segmentasyon) şeklinde gerçekleştirilebilir. Semantik segmentasyon bir görüntüdeki tüm pikselleri insan, araç, ağaç veya gökyüzü gibi belirli kategorilere göre etiketler. Örnek segmentasyon ise bu yöntemi bir adım öteye taşıyarak aynı sınıfa ait birden fazla nesneyi birbirinden ayırır ve her birinin sınırlarını ayrıntılı biçimde belirler (125).

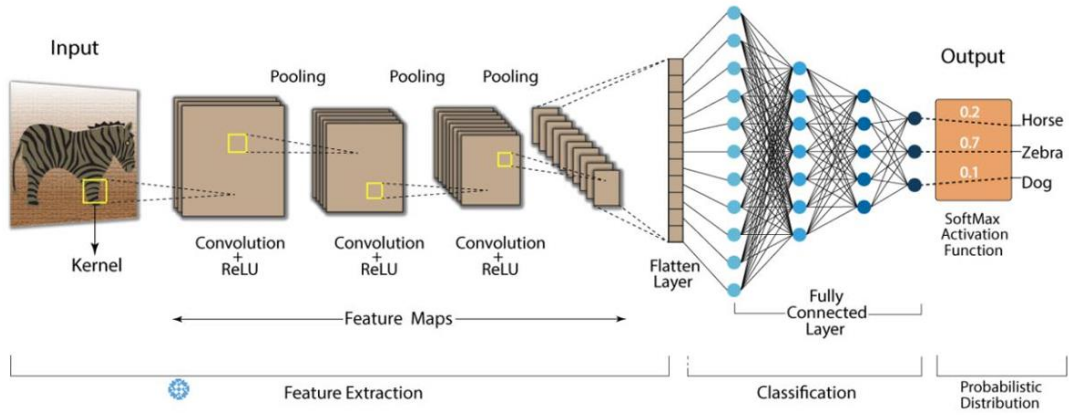


Şekil 2.2 Görüntü segmentasyon yöntemleri

Semantik segmentasyon yöntemi olan konvolüsyonel sinir ağı (CNN) tabanlı organ segmentasyonu BT görüntülerinde halihazırda standart bir yöntem haline gelmiştir. Görsel verideki uzamsal düzeni (örneğin pikseller arasındaki ilişkileri) koruyarak, insan beyninin görsel algı sistemine benzer biçimde hareket ederek otomatik olarak anlamlı özellikleri öğrenmektedir.



Şekil 2.3 Derin öğrenme tabanlı vücut fare taramalarında çoklu organ segmentasyonu (126)
Bu görsel Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) lisansı kapsamında kullanılmıştır



Şekil 2.4 CNN çalışma sistemi (127)

Bu görsel Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) lisansı kapsamında kullanılmıştır

BT, abdominal yağ dokusunu ölçmede yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Derin öğrenme tabanlı algoritmalar, özellikle L3 vertebra düzeyindeki kesitlerde VAT ve SAT'ın segmentasyonu için geliştirilmiştir. Yüksek hacimli verilerle eğitilmiş bir konvolüsyonel sinir ağı modeli karın BT görüntülerinde VAT ve SAT'ı otomatik olarak ayırt ederek visseral yağ alanı ve subkutan yağ alanı ölçümleri yapabilmektedir. Van Dijk ve ark. tarafından sunulan böyle bir model, manuel yöntemle karşılaştırıldığında VAT için medyan Dice benzerlik skoru $\sim 0,98$, SAT için $\sim 0,95$ olarak rapor edilmiştir. Otomatik ve manuel segmentasyonlar arasında mükemmel uyum saptanmıştır (128). Bu derin öğrenme algoritması bağımsız dış kohortlarda da doğrulanmış ve büyük hasta gruplarında vücut kompozisyonunu hızlıca değerlendirebileceği gösterilmiştir (128,129). Benzer şekilde Shen ve ark. geliştirdikleri bir U-Net türevi ağ ile kontrastlı/kontrastsız BT verilerinde SAT ve iskelet kasını yüksek doğrulukla segment etmiş, ancak VAT segmentasyonunda kontrastlı çekimlerde biraz daha düşük performans (Dice $\sim 0,87$) gözlemlendiğini rapor etmişlerdir (130).

Tek kesit değil ancak çoklu kesitlerle yapılan bir çalışma, tek L3 kesidine dayalı geleneksel yaklaşımların aksine, abdominal bölgenin tamamındaki ardışık BT kesitlerini (T12–L5) kullanarak toplam VAT ve SAT hacmini derin öğrenme ile otomatik segmentasyon üzerinden ölçmektedir. Yazarlar, obez bireylerde yağ dağılımının belirgin heterojenlik göstermesi nedeniyle “bir-kaç kesit” yaklaşımının toplam yağ miktarı ve dağılımını temsil etmede yetersiz kalabileceğini, bu yüzden tüm kesitlerin dahil edilmesinin zaman içindeki değişimleri tespit etmede duyarlılık ve kesinliği artırdığını vurgulamaktadır (131–133).

BT ile hesaplanan yağ dokusu metriklerinin klinik prognostik değeri taşıdığı da ortaya konmaktadır. Örneğin, 6654 hastayı içeren bir çalışmada abdominal BT'den derin öğrenme ile ölçülen visseral yağ alanının artması, ileri dönemde divertikülit gelişme riskini anlamlı düzeyde yükseltmiştir (visseral yağ alanı en yüksek çeyreklik grupta, en düşüğe kıyasla HR $\approx 2,09$, $p < 0,0001$). Buna karşın aynı çalışmada SAT alanı divertikülit riskiyle anlamlı bir ilişki göstermemiştir (134). Bu bulgular vücut yağ dağılımının yapay zeka ile BT üzerinden nicel olarak değerlendirilmesinin, geleneksel VKİ ölçümlerine ek olarak bireylerin risk belirlenmesinde değerli bilgiler sağladığını göstermektedir. Nitekim, BT görüntülerinden otomatik segmentasyonla elde edilen yağ dağılımı parametreleri CH ve ÜK gibi enflamatuvar bağırsak hastalıklarının alt tiplerini ayırt etmede de kullanılabilmektedir (135). Tüm karın BT taramasını kullanarak VAT hacmi ve dağılımını ölçmek, tek kesit alan ölçümlerine göre daha hassas bulunmuş; derin öğrenme algoritmaları yardımıyla bu tam hacim ölçümleri ~1 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleştirilerek büyük popülasyonlarda uygulanabilir hale gelmiştir

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Çalışmamıza, 26 Ocak 2022 ile 1 Eylül 2025 tarihleri arasında Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğine başvuran ve patolojik olarak KRK tanısı doğrulanan hastalar dahil edilmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri

- 1-KRK patolojik tanısı olması
- 2-Tanı anında abdominal BT tetkikinin bulunması ve hastanemizde çekilmiş olması
- 3-Çalışma ile ilgili verilere merkezimizde ulaşılabilir olması
- 4-18 yaşından büyük olması

Dışlanma Kriterleri

- 1-Takip verilerine ulaşılamaması
- 2-BT görüntülemelerine ulaşılamaması veya değerlendirmeye uygun olmaması

Belirtilen dönemde kliniğimize KRK tanısı ile başvuran toplam 389 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Eksik görüntüleme verisi bulunan, uygun teknikle elde edilmemiş ya da artefakt ve hata içeren BT görüntülerine sahip hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Belirlenen kriterler doğrultusunda 113 hasta analize dâhil edilmiştir.

3.2. Etik Kurul Onayı

Tez çalışmamız, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26/02/2025 tarihli ve 04-08 dosya numaralı kararı ile etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Tipi

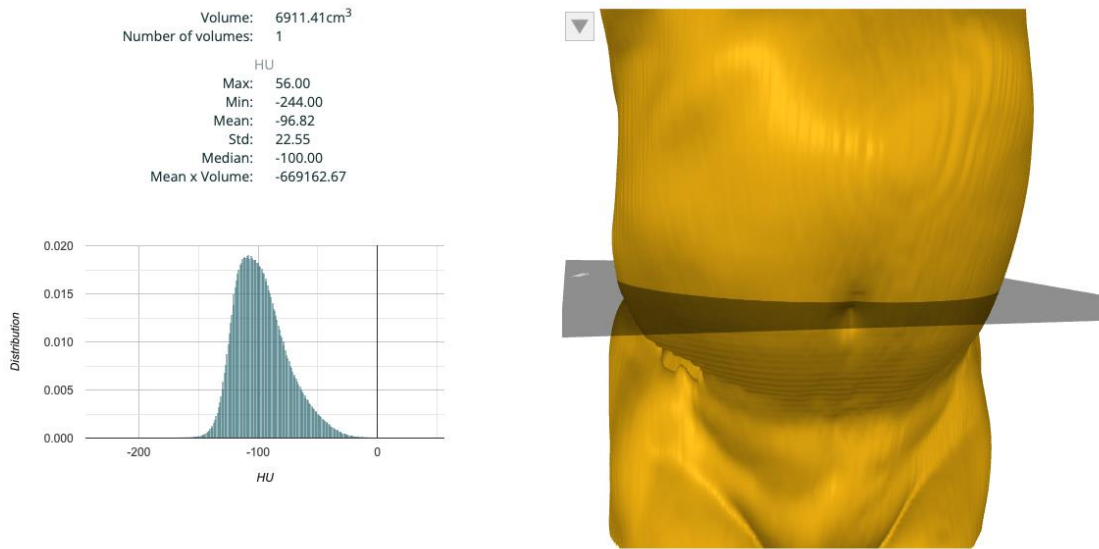
Bu araştırma, retrospektif, tek merkezli bir kohort çalışmasıdır.

3.4. Verilerin Toplanması

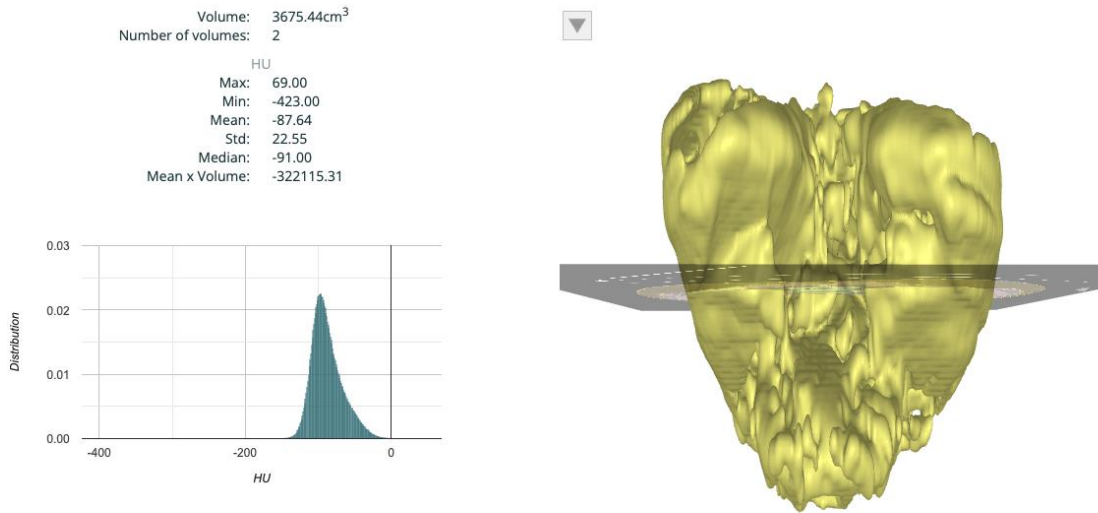
Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), klinik verileri (tanı tarihi, tümör histolojisi, tümör lokalizasyonu, tümör prezentasyonu, mutasyon verisi, tanı anındaki evresi,

T/N/M durumu, metastaz bölgeleri ile sağ kalımla ilgili tarihleri), poliklinik muayenesinde ölçülerek kaydedilmiş olan boy (m), kilo (kg) ve komorbiditeleri hasta takip dosyaları taranarak kaydedildi.

Antropometrik ölçümlerden boy ve kilo değerleri kullanılarak VKİ hesaplandı. Ayrıca BT görüntülerinden ölçülen VAT ve SAT değerleri kaydedildi. VAT ve SAT ölçümleri, yapay zekâ tabanlı otomatik segmentasyon algoritması kullanan The Research Consortium for Medical Image Analysis (RECOMIA) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirildi (15,16). Bu platformda CNN tabanlı organ segmentasyon yöntemleri kullanılmaktadır. RECOMIA tıbbi görüntüleme verilerinin yapay zekâ tabanlı analizini kolaylaştırmak amacıyla geliştirilmiş araştırmacılara açık ve araştırmacılarla iş birliğine dayalı bir platformdur. BT görüntüleri RECOMIA sistemine aktararak SAT ve VAT ölçümleri abdominal BT'nin tüm kesitleri kullanılarak YZ desteği ile ölçüldü. Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (DICOM) verileri aktarım öncesi kimlikten arındırıldı. RECOMIA üzerinde GDPR/HIPAA uyumlu depolama sağlandı. Yerel kopyalar şifreli sunucularda saklandı; yalnızca yetkilendirilmiş araştırmacılar erişebildi.



Şekil 3.1 RECOMIA sisteminde SAT ölçümü. SAT'ın üç boyutlu hacimsel rekonstrüksiyonu ve Hounsfield Birimi (HU) değerlerinin dağılım grafiği
Görselde hastanın abdominal bölgesinde segmentasyonu yapılmış SAT sarı renkle gösterilmiştir



Şekil 3.2 RECOMIA sisteminde VAT ölçümü. VAT'ın üç boyutlu hacimsel rekonstrüksiyonu ve HU değerlerinin dağılım grafiği
Görselde hastanın abdominal bölgesinde segmentasyonu yapılmış VAT sarı renkle gösterilmiştir.

Tedaviye ilişkin olarak kemoterapi basamakları, başlama ve bitiş tarihleri, kullanılan rejimler ve progresyon tarihleri dosya kayıtlarından elde edildi. Ayrıca hastaların son kontrol tarihi, sağ kalım durumu (yaşıyor/exitus) ve progresyonsuz sağ kalım süreleri hesaplandı. Birincil sonlanım OS olup tanı tarihi ile ölüm arasındaki süre olarak tanımlandı. İkincil sonlanım PFS olup tanı tarihi ile radyolojik/klinik progresyon veya ölüm arasındaki süre olarak tanımlandı.

Çalışmaya eksik görüntüleme verisi olan, uygunsuz veya hatalı çekilmiş tomografi raporları bulunan olgular dahil edilmedi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Jamovi (The Jamovi Project, Version 2.6.44) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tanımlayıcı istatistiklerle özetlendi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) değerleri ile ifade edildi.

Hastaların VAT, SAT ve VKİ değerleri ile klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişkiler non-parametrik yöntemlerle değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal–Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda ise uygun post-hoc analizler uygulandı.

KRK'li hastalarda mortaliteyi öngörebilecek biyobelirteçlerin belirlenmesi klinik yönetim açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda vücut kompozisyonu parametrelerinden SAT, VAT ve VKİ değerlerinin OS ve PFS üzerindeki etkileri değerlendirildi. Her bir OS ve PFS'yi ayırt edici gücünü incelemek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapılarak eğri altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplandı. Youden indeksine göre optimal eşik değer noktaları belirlendi ve bu eşiklere göre duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV) ve tanısal doğruluk oranları incelendi. Elde edilen eşik değerlerine göre oluşturulan gruplar Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım açısından karşılaştırıldı.

Çalışmada toplam hasta sayısının 113 olması nedeniyle, Cox regresyon modeline dahil edilecek faktör sayısı istatistiksel uygunluk açısından sınırlandırılmış ve optimal düzeye indirgenmiştir. Bu kapsamda cinsiyet, metastaz varlığı, karaciğer metastazı, tümör lokalizasyonu, KRAS mutasyon durumu, SAT, VAT, VKİ grupları ve yaş değişkeni modele dahil edilmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon analizi OS ve PFS için ayrı ayrı uygulanarak değerlendirilmiştir.

Cinsiyet grupları arasında yaş dağılımlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler için parametrik olmayan yöntemler tercih edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda 113 KRK hastası değerlendirildi. Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde %57,5'i erkek (n=65), %42,5'i 48 (n=48) kadındı.

Hastaların yaş dağılımı değerlendirildiğinde erkeklerin yaş ortalaması 65.6 ± 10.1), kadınların yaş ortalaması $64,2 \pm 12,1$ olarak görüldü. Cinsiyetten bağımsız tüm grubun yaş ortalaması ise 65 olarak görüldü.

Hastalar evrelerine göre değerlendirildiğinde hastaların %5,7'si (n=6) evre 1, %30,5'i (n=32) evre 2, %31,4'ü (n=33) evre 3, %32,4'ü (n=34) evre 4 olarak görüldü.

KRK'li hastaların evrelere göre dağılımı. Hastaların %5,7'si evre 1, %30,5'i evre 2, %31,4'ü evre 3 ve %32,4'ü evre 4 olarak saptanmıştır.

Hastalar metastatik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, toplam %32'sinde (n=33) metastaz saptandı. Metastazların dağılımı incelendiğinde, hastaların %22'sinde (n=24) karaciğer, %10,1'inde (n=11) akciğer, %2,8'inde (n=3) kemik ve %5,5'inde (n=6) diğer bölgelerde metastaz bulundu. Tek organ tutulumu olan hastalarda 16'sında sadece karaciğer, 5'inde sadece akciğer ve 2'sinde sadece diğer bölgeler etkilenmişti. Çoklu organ metastazı görülen hastalar arasında ise 3 hastada karaciğer ve akciğer, 2 hastada karaciğer ve diğer bölgeler, 1 hastada akciğer ve diğer bölgeler, 2 hastada karaciğer–akciğer–kemik ve 1 hastada karaciğer–kemik–diğer birlikteliği izlendi.

Histolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğunda adenokarsinom (%91,7, n=100) saptanırken, daha az bir kısmında müsinöz karsinom (%8,3, n=9) izlenmiştir.

Tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde, hastaların %41,5'inde (n=44) sol kolon, %37,7'sinde (n=40) rektum, %17,0'ında (n=18) sağ kolon ve %3,8'inde (n=4) transvers kolon yerleşimi saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı. Tümörlerin %37,7'si rektumda (n=40), %41,5'i sol kolonda (n=44), %3,8'i transvers kolonda (n=4) ve %17,0'ı sağ kolonda (n=18) saptanmıştır.

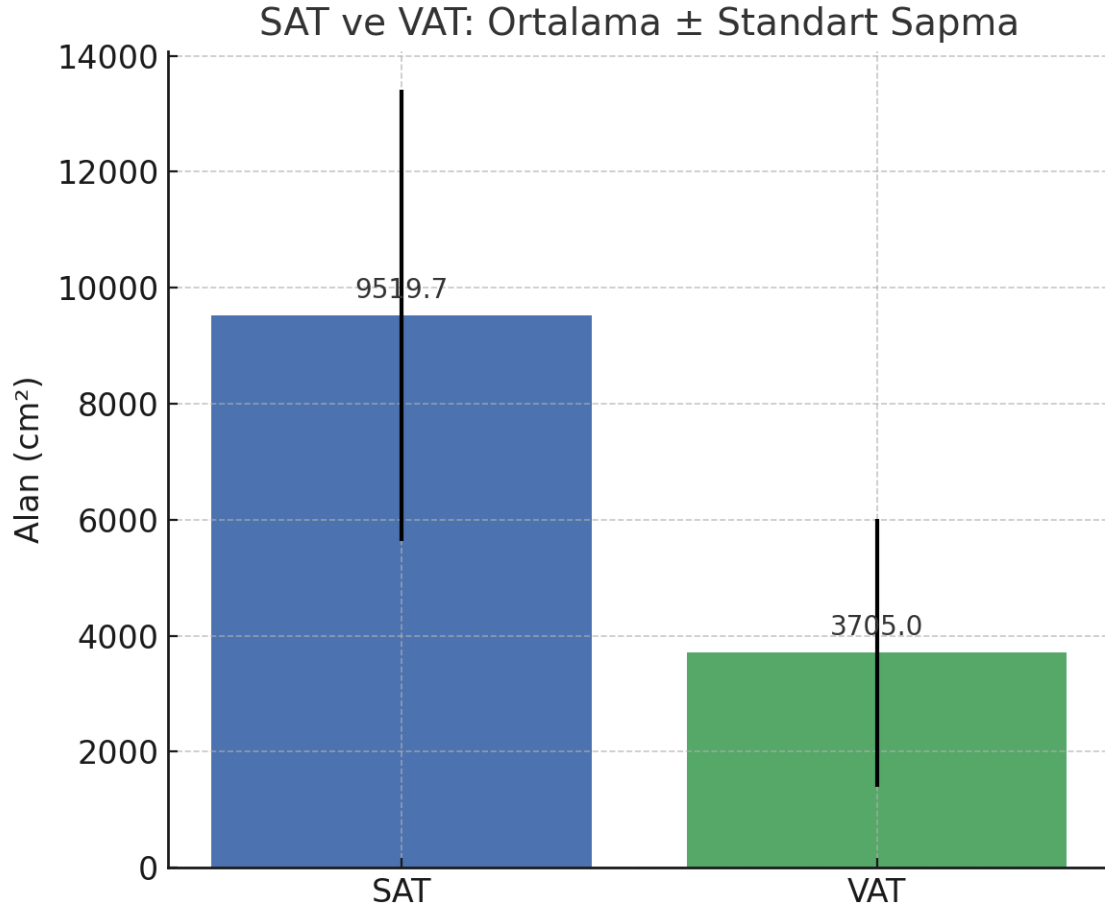
Hastalar moleküler özelliklerine göre değerlendirildiğinde, 9 hastada KRAS, 2 hastada NRAS mutasyonu ve 12 hastada MSI pozitifliği saptandı. Bu hastaların içinde 3 hastada KRAS ve MSI ortak mutasyonu, ayrıca 1 hastada NRAS ve MSI ortaklığı izlendi.

Tablo 4.1 Tüm hastaların kategorik veri değişkenleri

Kategorik Değişkenler	Alt Grup	n	%
Cinsiyet	Erkek	65	57,5
	Kadın	48	42,5
Evre	Evre 1	6	5,7
	Evre 2	32	30,5
	Evre 3	33	31,4
	Evre 4	34	32,4
Metastaz Türü	Karaciğer	24	22,0
	Akciğer	11	10,1
	Kemik	3	2,8
	Diğer	6	5,5
Metastaz Bölge Sayısı	1	23	21,1
	2	6	5,5
	3	3	1,8
	4	0	0
Histolojik Tür	Adenokarsinom	100	91,7
	Müsinöz	9	8,3
Moleküler Özellik	KRAS mutasyonu	9	40,9
	NRAS mutasyonu	2	9,1
	BRAF mutasyonu	0	0
	MSI pozitifliği	12	54,5
Tümör Lokalizasyonu	Sol Kolon	44	41,5
	Rektum	40	37,7
	Sağ Kolon	18	17,0
	Transvers Kolon	4	3,8

Hastaların antropometrik özellikleri değerlendirildiğinde, ortalama boy uzunluğu $163.77 \pm 9,57$ cm, ortalama vücut ağırlığı $73.63 \pm 14,50$ kg ve ortalama VKİ $27.19 \pm 5,66$ kg/m² olarak hesaplandı.

Hastaların abdominal yağ dokusu dağılımları incelendiğinde ortalama SAT miktarı 9519.66 ± 3891.54 cm³, ortalama VAT miktarı ise 3704.99 ± 2308.17 cm³ olarak hesaplandı.



Şekil 4.1 Çalışmaya katılan hastaların vücut kompozisyonuna göre dağılımı (SAT ve VAT ortalama $\pm$ standart sapma değerleri, cm³)

Tablo 4.2 Hastaların Antropometrik ve Vücut Kompozisyonu Ölçümleri

Sayısal Değişkenler	Ortalama	Standart Sapma
Boy (cm)	163,77	9,57
Kilo (kg)	73,63	14,50
VKİ (kg/m ²)	27,19	5,66
SAT (cm ³)	9519,66	3891,54
VAT (cm ³)	3704,99	2308,17

4.1. Vücut Kompozisyonu Parametrelerinin (SAT, VAT ve VKİ) ROC Analizi ile OS ve PFS Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

SAT'ın OS'yi öngörme performansı da düşüktür ($p=0,631$). En uygun eşik değeri 6165 cm³ olarak hesaplanmıştır. Özgüllüğün görece yüksek olmasına rağmen düşük duyarlılık ve AUC'nin 0,5'e yakın oluşu, klinik olarak güçlü bir ayırım sağlamadığını göstermektedir. SAT'ın PFS'yi öngörmedeki ayırt edici gücü zayıftır. En uygun eşik değeri 8502,5 cm³ olarak hesaplanmıştır.

VAT'ın OS'yi öngörme performansı sınırlıdır. En uygun eşik değeri 5217,5 cm³ olarak hesaplanmıştır. AUC'nin 0,5'e yakın oluşu ve özgüllük ile PPV'nin düşük olması, klinik olarak güçlü bir ayırım sağlamadığını göstermektedir. VAT'ın PFS'yi öngörme gücü de zayıftır. En uygun eşik değeri 5603,5 cm³ bulunmuştur. Bu bulgular, PFS için negatif öngörü değerinin nispeten yararlı, pozitif öngörünün ise sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır.

VKİ'nin OS'yi öngörme performansı sınırlıdır. En uygun eşik değeri 30,3 kg/m² olarak hesaplanmıştır. VKİ'nin PFS için ayırt edici gücü de sınırlıdır. En uygun eşik değeri 27,0 kg/m² bulunmuştur.

Tüm bunlar Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Vücut kompozisyonu parametrelerinin OS ve PFS'yi öngörmedeki ROC analizi bulguları

	Eşik Değeri	AUC (%95 GA)	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
SAT OS	6165 cm ³	0,543 (0,367–0,720)	0,631	30,8	87,5	6,7	9,5
SAT PFS	8502,5 cm ³	0,524 (0,402–0,646)	0,703	57,1	60,3	4,0	9,7
VAT OS	5217,5 cm ³	0,576 (0,432–0,720)	0,302	100,0	22,0	6,5	00,0
VAT PFS	5603,5 cm ³	0,537 (0,420–0,654)	0,532	96,7	21,0	1,2	4,4
VKİ OS	30,3 kg/m ²	0,512 (0,323–0,702)	0,899	38,5	76,9	1,7	8,2
VKİ PFS	27,0 kg/m ²	0,512 (0,377–0,647)	0,859	60,0	53,6	1,9	8,7

SAT: Subkutan Adipoz Doku, VAT: Visseral Adipoz Doku, OS: Genel Sağkalım, PFS: Progresyonsuz Sağkalım, AUC: Eğri Altında Kalan Alan, GA:Güven Aralığı, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

4.2. SAT, VAT ve VKİ ile Klinikopatolojik Faktörlerin Tek Yönlü Varyans Analizleri

Vücut kompozisyonu parametreleri ile klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, metastaz ve karaciğer metastazı varlığı, tümör lokalizasyonu, histolojik tip, tümör prezantasyonu ve KRAS mutasyon durumu açısından SAT, VAT ve VKİ değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Buna karşılık, cinsiyetler arasında SAT ($p=0,020$) ve VAT ($p<0,001$) değerlerinde belirgin farklılıklar saptanmış, VKİ açısından ise fark bulunmamıştır ($p=0,159$). Hastalık evreleri değerlendirildiğinde yalnızca SAT değerlerinde anlamlı bir farklılık izlenmiş ($p=0,032$) ve özellikle evre II ile evre III arasında sınırda bir ayrışma dikkati çekmiştir ($p=0,082$). Ayrıca, rektum ve transvers kolon yerleşimli tümörler arasında SAT açısından anlamlılığa yakın bir eğilim bulunmuştur ($p=0,092$). Histolojik alt tiplere göre belirgin bir fark izlenmemekle birlikte, müsinöz adenokarsinom olgularında VAT değerlerinde anlamlılık göstermeyen bir eğilim dikkati çekmiştir (Tablo 4.3- Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Kruskal-wallis testi ile klinik ve patolojik değişkenlere göre SAT, VAT ve VKİ'nin karşılaştırılması

	Deęişken	p
Cinsiyet	SAT	0.020
	VAT	<0.001
	VKİ	0.201
Evre	SAT	0.032
	VAT	0.817
	VKİ	0.072
Metastaz	SAT	0.775
	VAT	0.802
	VKİ	0.380
Karaciğer metastazı	SAT	0.726
	VAT	0.971
	VKİ	0.968
Tümör prezentasyonu	SAT	0.202
	VAT	0.497
	VKİ	0.553
Tümör lokasyonu	SAT	0.104
	VAT	0.953
	VKİ	0.956
Tümör histolojisi	SAT	0.147
	VAT	0.110
	VKİ	0.595

Tablo 4.5 DSCF ikili karşılaştırma sonuçları

	Gruplar	SAT (p)	VAT (p)	VKİ (p)
Cinsiyet	Kadın – Erkek	0.020	<0.001	0.201
Evre	Evre 1 – 2	0.445	0.854	0.122
	Evre 1 – 3	0.129	0.787	0.075
	Evre 1 – 4	0.254	0.820	0.121
	Evre 2 – 3	0.082	0.995	1.000
	Evre 2 – 4	0.857	0.999	0.744
	Evre 3 – 4	0.589	0.995	0.809
Metastaz	Yok – Var	0.775	0.802	0.380
Karaciğer metastazı	Yok – Var	0.726	0.971	0.968
Tümör Prezantasyonu	Erken Evre – Nüks	0.196	0.479	0.551
	Erken Evre – Metastatik	0.990	1.000	0.878
	Nüks – Metastatik	0.266	0.580	0.851
Tümör Lokasyonu	Rektum – Sol Kolon	0.641	1.000	0.979
	Rektum – Transvers Kolon	0.092	0.988	0.999
	Rektum – Sağ Kolon	0.546	1.000	0.979
	Sol Kolon – Transvers Kolon	0.296	0.963	0.989
	Sol Kolon – Sağ Kolon	0.957	0.984	0.999
	Transvers Kolon – Sağ Kolon	0.632	0.870	0.965
Tümör Histolojisi	Adenokarsinom – Müsinöz	0.147	0.110	0.595

SAT: Subkutan Adipoz Doku, VAT:Visseral Adipoz Doku

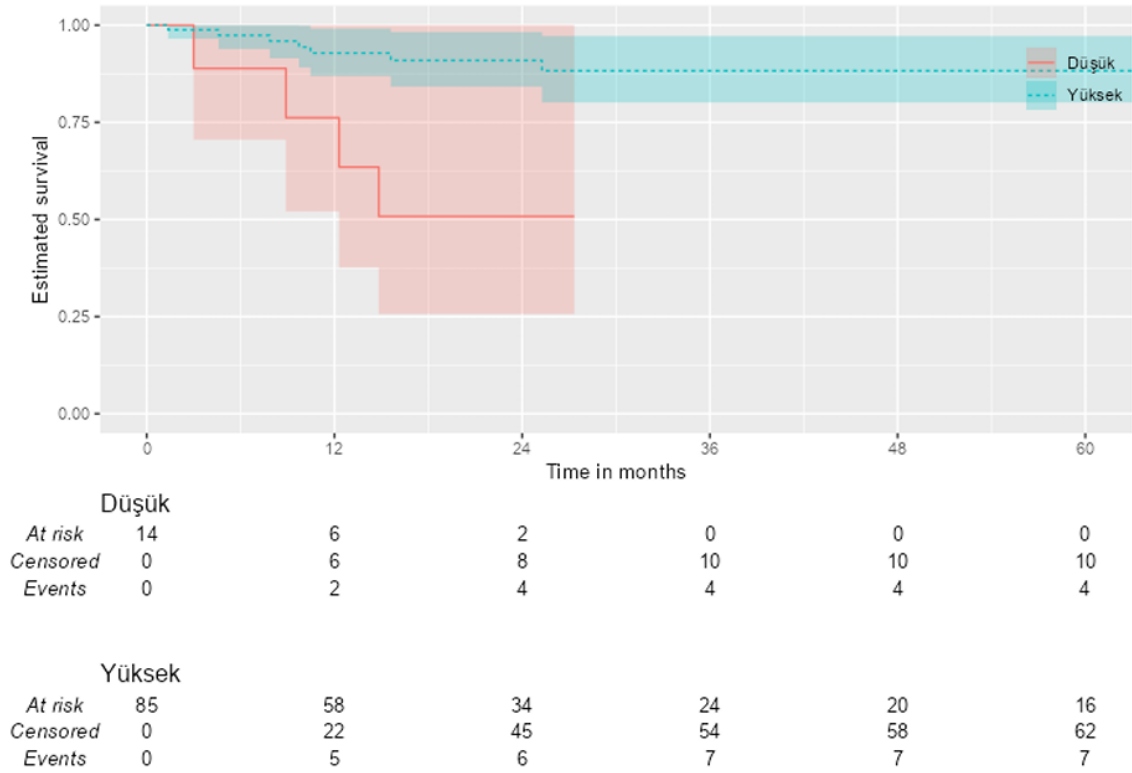
4.3. Cox Regresyon Analizi (Tek Değişkenli)

ROC analizi ile belirlenen eşik değerler dikkate alınarak hastalar VKİ, SAT ve VAT açısından düşük ve yüksek gruplara ayrılmıştır. Bu gruplar, OS ve PFS üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla Cox regresyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 4.6). Böylece VKİ, SAT ve VAT'ın sağkalım sonuçlarıyla ilişkisi eşik değer temelinde ortaya konulmuştur.

4.3.1. SAT

Eşik değere göre kategorilendirilen hem düşük hem de yüksek SAT gruplarında sağkalım eğrileri gözlem süresi boyunca %50'nin altına düşmediğinden medyan OS süresi hesaplanamadı (Şekil 4.2).

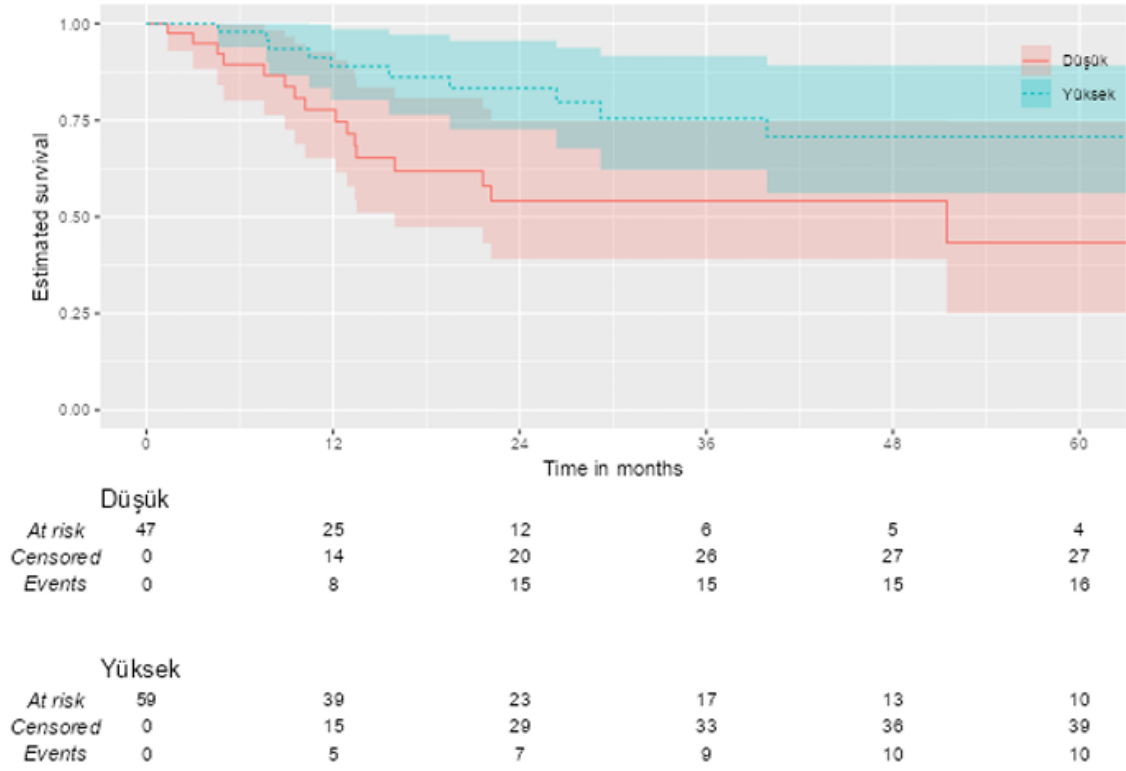
Yüksek SAT grubunda olay riskinin düşük SAT grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu izlendi.



Şekil 4.2 SAT düzeyine göre OS Kaplan–Meier eğrisi

Eşik değere göre kategorilendirilen SAT grupları karşılaştırıldığında, düşük SAT grubunda medyan PFS 51,5 ay olarak hesaplanırken, yüksek SAT grubunda sağkalım eğrisi %50'nin altına düşmediği için medyan PFS hesaplanamamıştır (Şekil 4.3).

Yüksek SAT grubunda progresyon riski düşük gruba kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

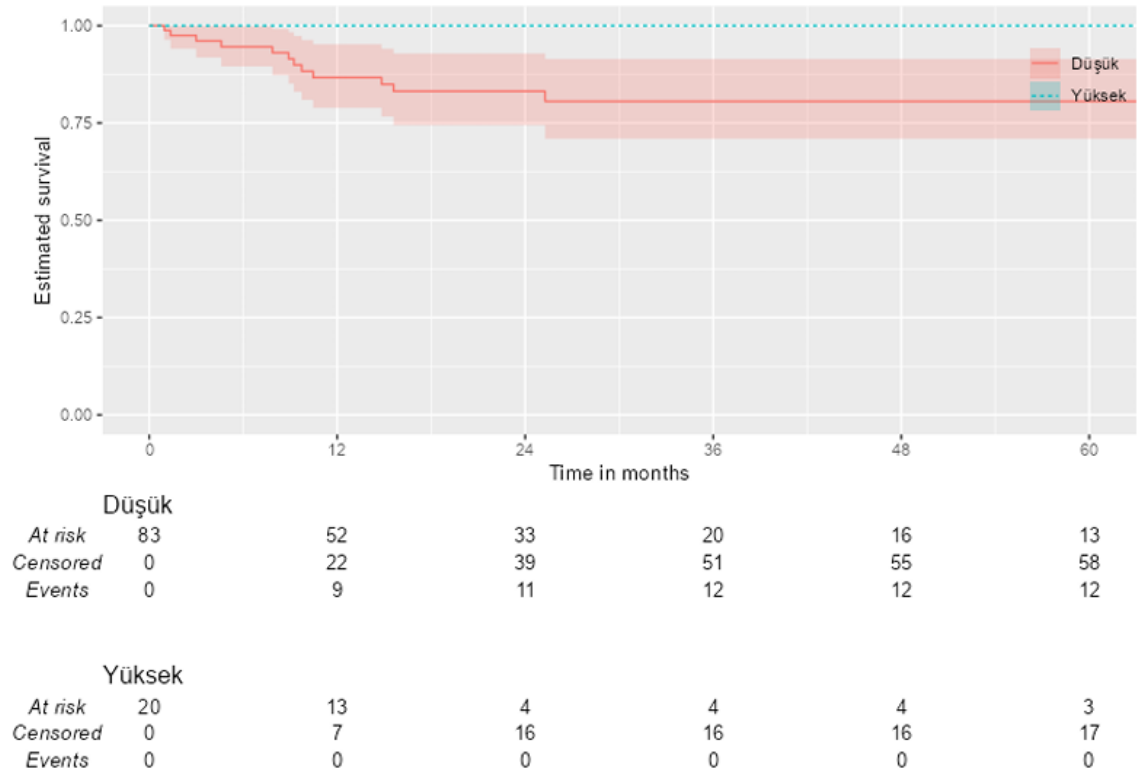


Şekil 4.3 SAT düzeyine göre PFS Kaplan–Meier eğrisi

4.3.2. VAT

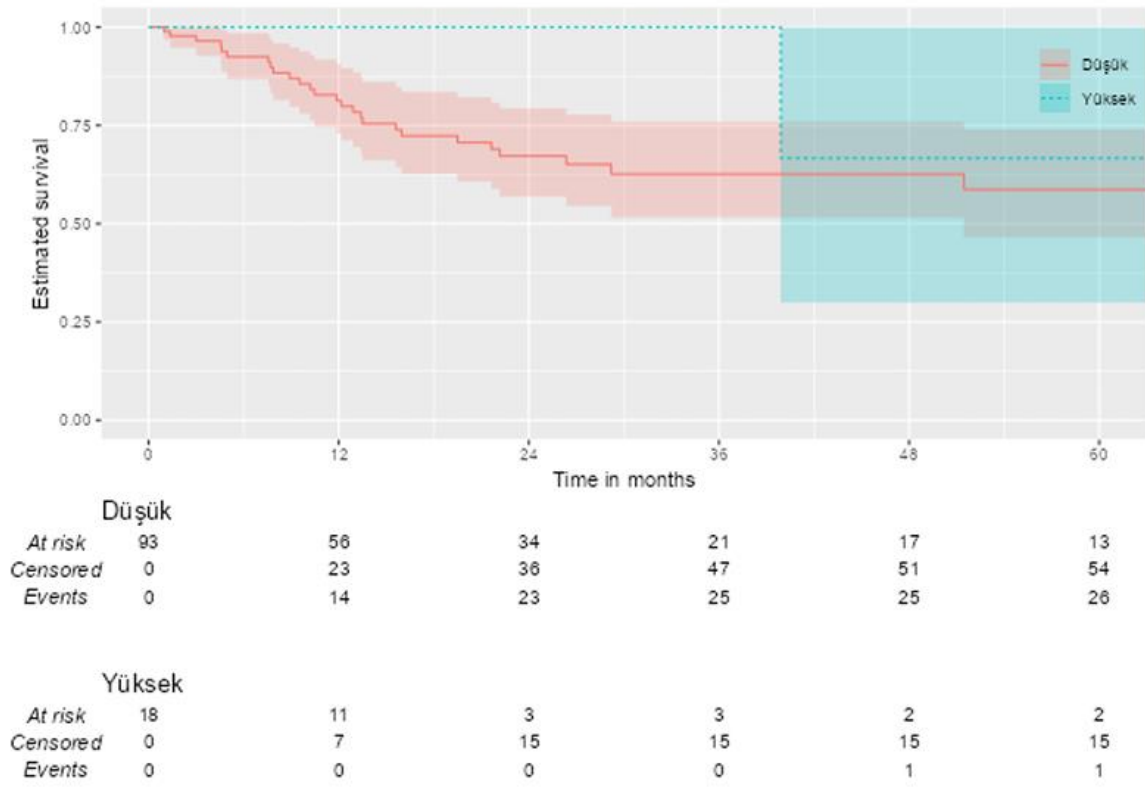
Düşük ve yüksek VAT gruplarında median sağkalım süreleri gözlem süresi boyunca %50'nin altına düşmediği için hesaplanamadı (Şekil 4.4).

Yüksek VAT grubunda hiç olay gerçekleşmediğinden hazard oranı hesaplanamadı.



Şekil 4.4 VAT düzeyine göre OS Kaplan–Meier eğrisi

Yüksek VAT düzeyine sahip hastalarda PFS eğilimsel olarak daha uzun olmakla birlikte, Cox regresyon analizinde elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 VAT düzeyine göre PFS Kaplan–Meier eğrisi

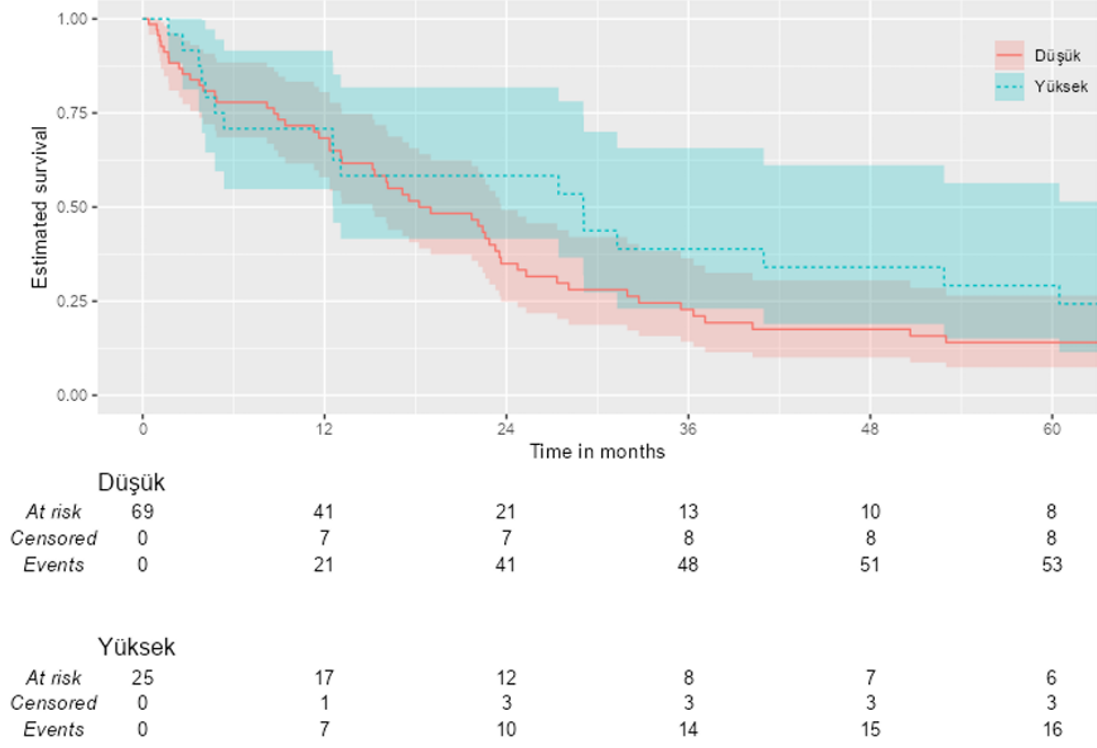
Tablo 4.6 SAT, VAT ve VKİ düzeylerine göre OS ve PFS için cox regresyon analizi sonuçları

	Alt grup	HR (95% GA)	p
SAT OS	Düşük	-	-
	Yüksek	0,17 (0,05–0,60)	0,005
SAT PFS	Düşük	-	-
	Yüksek	0,46 (0,22–0,97)	0,042
VAT OS	Düşük	-	-
	Yüksek	N / A	0,998
VAT PFS	Düşük	-	-
	Yüksek	0,22 (0,03–1,19)	0,133
VKİ OS	Düşük	-	-
	Yüksek	1,22 (0,37–4,08)	0,745
VKİ PFS	Düşük	-	-
	Yüksek	1,06 (0,47–2,36)	0,889

SAT: Subkutan Adipoz Doku, VAT: Visseral Adipoz Doku, OS: Genel Sağlıkım; PFS: Progresyonsuz Sağlıkım; HR: Hazard Ratio; GA: Güven Aralığı; N/A: Mevcut Değil.

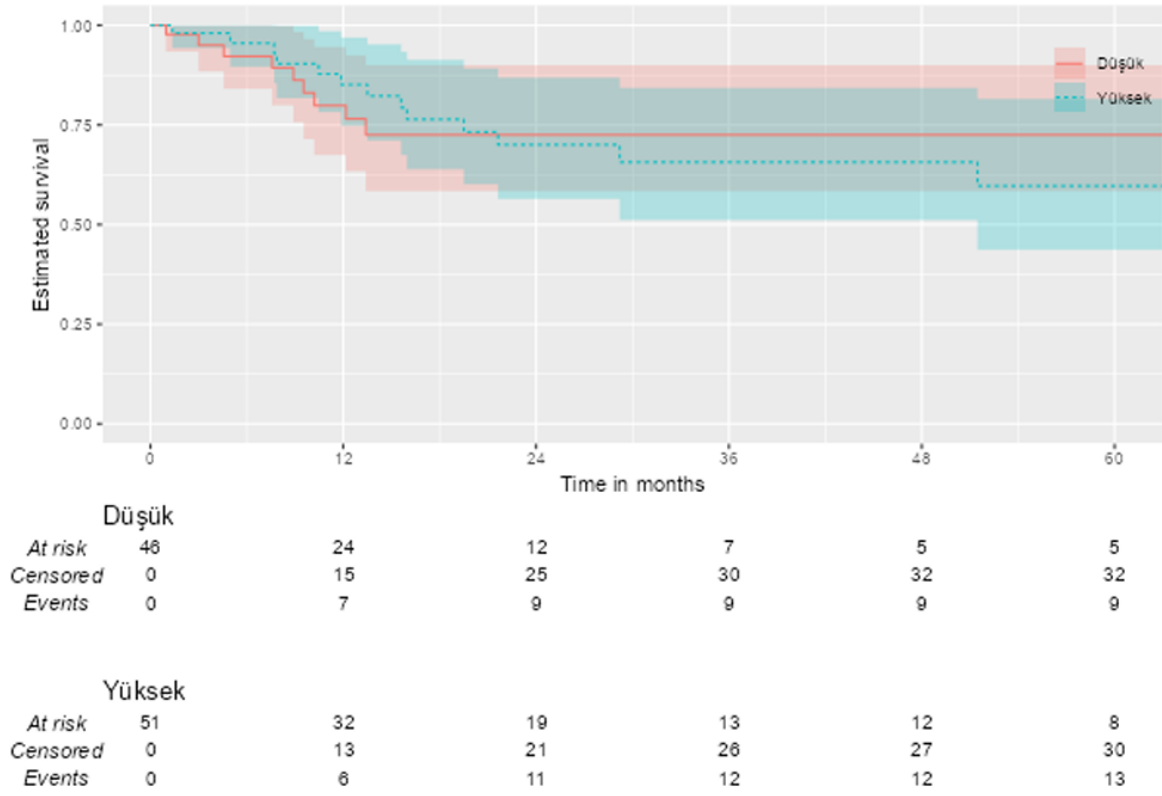
4.3.3. VKİ

Düşük VKİ grubunda median sağkalım 18,2 ay, yüksek VKİ grubunda ise 29,1 ay olarak hesaplandı. Yüksek VKİ grubunda olay riskinde %25 oranında azalma izlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 VKİ düzeyine göre OS Kaplan–Meier eğrisi

VKİ düzeyinin PFS üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Yüksek VKİ grubunda medyan PFS daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 4.7).



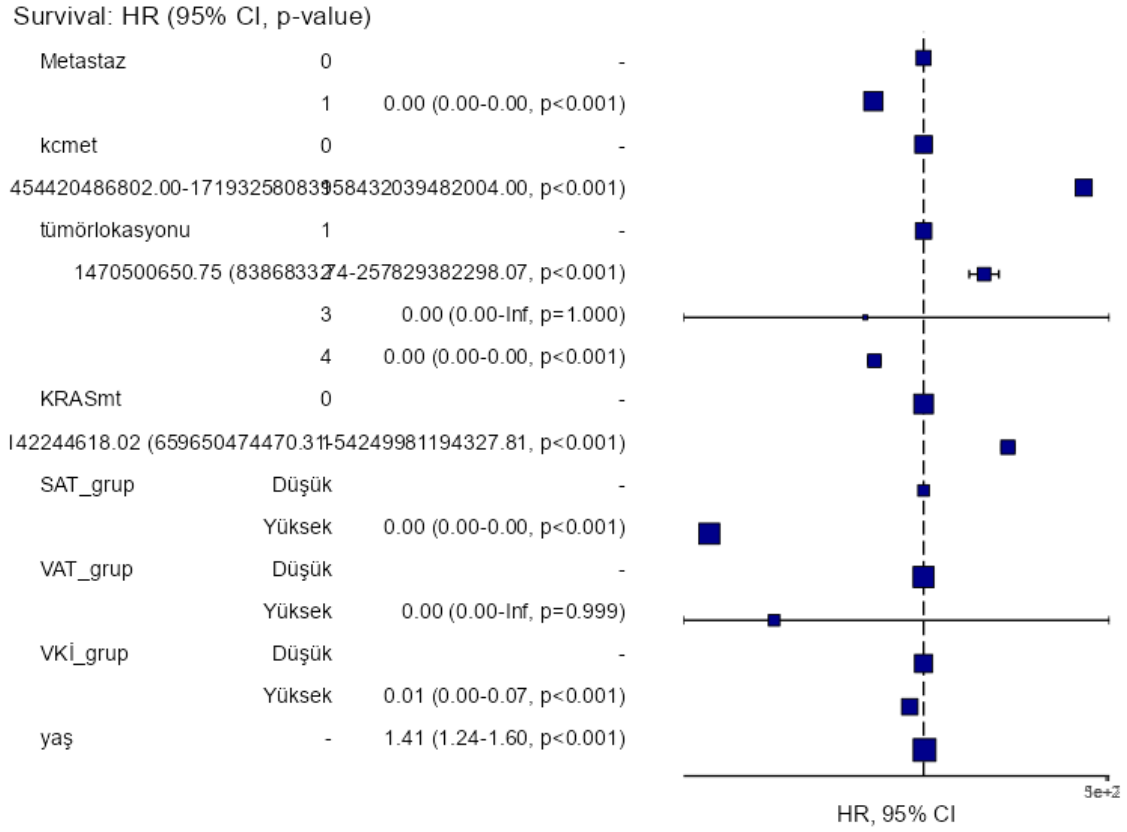
Şekil 4.7 VKİ düzeyine göre PFS Kaplan–Meier eğrisi

4.4. Cox Regresyon Analizi (Çok Değişkenli)

OS ve PFS üzerine etkili faktörlerin değerlendirildiği çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları Tablo 4.7’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Analiz sonucunda yaş artışının OS’u olumsuz etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. VKİ yüksek olan hastalarda ise düşük gruba göre belirgin sağkalım avantajı gözlenmiştir. SAT açısından yüksek gruptaki hastalar, düşük gruba kıyasla daha düşük mortalite riski taşımış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. VAT grupları arasında sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Metastaz, karaciğer metastazı, tümör lokalizasyonu ve KRAS mutasyonu değişkenleri modelde yer almakla birlikte, elde edilen uç HR değerleri ve geniş güven aralıkları nedeniyle bu bulguların dikkatli yorumlanması gerekmektedir.



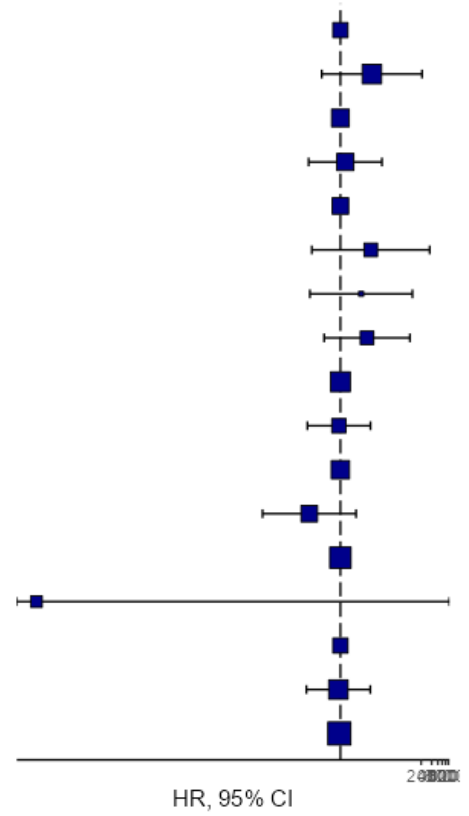
Şekil 4.8 OS için çok değişkenli cox regresyon analizine ait forest plot

Metastaz (0: Yok, 1: Var); Karaciğer metastazı (0: Yok, 1: Var); Tümör lokalizasyonu (1: Rektum, 2: Sol kolon, 3: Transvers kolon, 4: Sağ kolon); KRASmt (0: Yok, 1: Var); SAT/VAT/VKİ grupları (Düşük/Yüksek).

Analiz sonucunda değişkenlerden hiçbirinin PFS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilememiştir. Metastaz ve karaciğer metastazı varlığında progresyon riskinde artış, yüksek SAT düzeyinde ise azalma eğilimi gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu bulgular anlamlılığa ulaşmamıştır. VAT ve VKİ grupları arasında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yaş değişkeni için de benzer şekilde progresyon riskinde artış eğilimi izlenmiş, ancak anlamlı bulunmamıştır.

Survival: HR (95% CI, p-value)

Metastaz	0	-
	1	7.91 (0.29-212.50, p=0.218)
kcmct	0	-
	1	1.38 (0.12-15.28, p=0.794)
tümörlokasyonu	1	-
	2	7.35 (0.15-352.11, p=0.312)
	3	3.91 (0.14-113.10, p=0.427)
	4	5.74 (0.34-96.03, p=0.224)
KRASmt	0	-
	1	0.91 (0.11-7.20, p=0.928)
SATPFS	Düşük	-
	Yüksek	0.13 (0.01-2.79, p=0.192)
VATPFS	Düşük	-
	Yüksek	0.00 (0.00-Inf, p=0.999)
VKİPFS	Düşük	-
	Yüksek	0.87 (0.11-7.12, p=0.900)
yaş	-	0.93 (0.85-1.02, p=0.124)



Şekil 4.9 PFS için çok değişkenli cox regresyon analizine ait forest plot

Metastaz (0: Yok, 1: Var); Karaciğer metastazı (0: Yok, 1: Var); Tümör lokalizasyonu (1: Rektum, 2: Sol kolon, 3: Transvers kolon, 4: Sağ kolon); KRASmt (0: Yok, 1: Var); SAT/VAT/VKİ grupları (Düşük/Yüksek)

Tablo 4.7 Çok değişkenli cox regresyon analizi

	Alt Grup	OS HR (95% GA)	OS p	PFS HR (95% GA)	PFS p
Metastaz	Yok	-	-	-	-
	Var	N/A	<0.001	7.91 (0.29–212.50)	0.218
Karaciğer Metastazı	Yok	-	-	-	-
	Var	N/A	<0.001	1.38 (0.12–15.28)	0.794
Tümör Lokasyonu	Rektum	-	-	-	-
	Sol Kolon	N/A	<0.001	7.35 (0.15–352.11)	0.312
	Transvers Kolon	N/A	1.000	3.91 (0.14–113.10)	0.427
	Sağ Kolon	N/A	<0.001	5.74 (0.34–96.03)	0.224
KRAS Mutasyonu	Yok	-	-	-	-
	Var	N/A	<0.001	0.91 (0.11–7.20)	0.928
SAT (cm ²)	Düşük	-	-	-	-
	Yüksek	N/A	<0.001	0.13 (0.01–2.79)	0.192
VAT (cm ²)	Düşük	-	-	-	-
	Yüksek	N/A	0.999	0.00 (0.00–Inf)	0.999
VKİ (kg/m ²)	Düşük	-	-	-	-
	Yüksek	0.01 (0.00–0.07)	<0.001	0.87 (0.11–7.12)	0.900
Yaş	Sürekli Deęişken	1.41 (1.24–1.60)	<0.001	0.93 (0.85–1.02)	0.124

OS: Genel Sağkalım; PFS: Progresyonsuz Sağkalım; HR: Hazard Ratio; GA: Güven Aralığı; N/A: Mevcut Değil

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda KRK'li 113 hasta değerlendirilmiştir. Abdominal BT görüntülerinden YZ tabanlı otomatik segmentasyon yöntemleri ile elde edilen hacimsel SAT, VAT ayrıca VKİ değerlerinin klinikopatolojik özellikler ve sağkalım sonuçlarıyla olan ilişkisi incelenmiştir. Bulgularımıza göre SAT ve VAT değerleri erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca hastalık evreleri arasında SAT düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. ROC analizi sonucunda VAT, SAT ve VKİ'nin OS ve PFS öngörme performanslarının sınırlı olduğu görülmüştür. ROC analizi zaman-bağımsız ve eşik değere duyarlı olduğundan sürekli ve zaman-bağımlı etkileri modelleyen Cox'a kıyasla performansı olduğundan düşük yansıtabilir. Zaman-bağımlı AUC/C-index ile duyarlılık analizleri bu farkı daha doğru yansıtabilir. Bununla birlikte tek değişkenli Cox regresyon analizinde yüksek SAT düzeyine sahip hastalarda hem OS hem de PFS açısından anlamlı düzeyde daha iyi sağkalım elde edilmiştir. Çok değişkenli analizde ise yaşın OS üzerinde bağımsız olumsuz etkisi olduğu -VKİ ve SAT'ın yüksek olduğu- hastalarda daha iyi sağkalım izlendiği belirlenmiştir. VAT düzeyleriyle sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bu bulgular son yıllarda gelişen YZ tabanlı otomatik segmentasyon yöntemlerinin klinik kullanıma uygunluğunu destekler niteliktedir. Yapılan bir çalışmada abdominal SAT ve VAT hacimsel ölçümü için 3B U-Net ve nnU-Net tabanlı derin öğrenme modelleri kullanılmıştır. Longitudinal MRI verileriyle yapılan analizde her iki model de yüksek doğruluk göstermiştir. Ayrıca bu işlemlerde çok kısa işlem süresi izlenmiştir (136). Bir diğer çalışmada BT tabanlı vücut kompozisyon analizinde kas ve yağ dokusunun otomatik segmentasyonu için geliştirilen bir yapay zekâ modeli ile SAROS veri setindeki 900 BT görüntüsü değerlendirilmiştir (137). Özelleştirilmiş derin öğrenme modellerinin vücut kompozisyon analizinde, diğer araçlara göre daha yüksek doğruluk sunduğu gösterilmiştir. Abdominal BT görüntülerinde kas ve yağ dokusunun otomatik segmentasyonu için SECAUNet modeli geliştirilmiştir. Model 43 akciğer kanserli hastadan elde edilen verilerle test edilmiş ve yüksek doğruluk göstermiştir (130). Sonuçlar YZ tabanlı modellerin vücut kompozisyonunun hızlı ve güvenilir biçimde değerlendirilmesini mümkün kıldığını göstermektedir. Rektum kanseri hastalarında cerrahi sonrası 3 yıllık mortaliteyi öngörmek için BT temelli vücut kompozisyon verileri kullanılarak yedi adet makine öğrenimi modeli geliştirilmiştir. Bulgular YZ tabanlı modellerin rektum kanserinde sağkalım tahmininde etkili olduğunu göstermektedir (138). Yine bir diğer çalışmada Evre I–III KRK hastalarında

vücut kompozisyonunun prognostik önemi incelenmiş ve yüksek VAT/SAT oranı PFS'yi, düşük kas indeksi ise OS'u olumsuz etkilemiştir. Bu etkiler özellikle ileri evre (TNM III) ve lenf nodu pozitif hastalarda belirgindir. (10). Tüm bu çalışmalar bütünsel olarak değerlendirildiğinde otomatik YZ temelli ölçümlerin radyologlar tarafından yapılan manuel ölçümlerle yüksek düzeyde uyum gösterdiği bildirilmiştir. Bu sistemlerin hem doğruluk hem de tekrarlanabilirlik açısından güvenilir olduğu ayrıca ölçüm süresini belirgin biçimde kısaltarak daha hızlı ve standart analizler sağladığı vurgulanmıştır. Böylece gözlemciye bağlı farklılıklar azalmakta, insan hatası minimize edilmekte ve klinik iş akışı önemli ölçüde hızlanmaktadır. Bu durum otomatik yöntemlerin, klinik uygulamalarda rutin kullanıma geçiş potansiyelini güçlendirmektedir. YZ tabanlı otomatik segmentasyonun doğruluğu ve tekrarlanabilirliği artarken kullanılan ölçüm stratejisi (tek kesit vs. hacimsel) sonuçların klinik yorumunu belirgin etkileyebilmektedir.

Çalışmamızda SAT ve VAT ölçümleri abdominal BT kesitlerinin tümü kullanılarak toplam hacimsel değerlendirme ile hesaplanmıştır. Oysa literatürdeki birçok çalışma genellikle L3 vertebra düzeyinden alınan tek kesit ölçümlerine dayanmaktadır. Her iki yöntem de SAT ve VAT'ı yansıtmakla birlikte, metodolojik farklılıkların sonuçlarda gözlenen değişkenliğe sebep olabileceği unutulmamalıdır. Daha önceki çalışmalarda L3 düzeyindeki BT kesitinin genel vücut kompozisyonunu yansıtmaması açısından altın standart yöntemlerden biri olduğu bildirilmiştir. Tek kesitten elde edilen yağ ve kas dokusu ölçümlerinin, tüm vücut yağ kütlesi ve yağsız kütle ile yüksek korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (139). Ayrıca 2004 yılında yapılan bir çalışmada tek bir abdominal kesitin tüm vücut kas ve yağ dokusu hacimlerini güvenilir şekilde tahmin edebildiği gösterilmiştir (116). Yakın dönemde Anyene ve ark. (2022), tek kesit ve çoklu kesit ölçümleri arasında yüksek düzeyde korelasyon bulunduğunu ve iki yöntemin birbirine eşdeğer sonuçlar verdiğini bildirmiştir (140). Bu nedenle tek kesit yöntemi hem yağ dokusu (visseral, subkutan, intramüsküler) hem de iskelet kası kütlesinin pratik ve kolay erişilebilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte Van Vugt ve arkadaşlarının çalışmasında, aynı hasta grubunda iki farklı gözlemci tarafından yapılan ölçümlerde kas dokusu için yüksek uyum gözlenirken, yağ dokusu ölçümlerinde belirli farklılıklar bulunmuştur. Bu durum kesitsel yağ dokusu analizlerinin tam anlamıyla objektif olmayabileceğini göstermektedir (141). Bizim çalışmamızda ise abdominal bölgedeki tüm kesitler üzerinden hacimsel ölçüm yapılmıştır. Bu yöntem literatürde yalnızca sınırlı sayıda çalışmada kullanılmıştır. Bu yönüyle

çalışmamız tek kesit temelli analizlere dayanan çalışmalarla karşılaştırıldığında metodolojik açıdan daha bütüncül bir yaklaşım sunmakta ve özgünlük taşımaktadır.

Literatürde KRK hastalarında otomatik segmentasyon yöntemi ile vücut kompozisyonunun hacimsel olarak değerlendirilip prognoz ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Şimdiye kadar yalnızca birkaç araştırma abdominal BT'nin tamamını kullanarak otomatik segmentasyon yöntemiyle hacimsel analiz gerçekleştirmiştir. Bu çalışmalar arasında Bimurzayeva ve ark. (2023), otomatik derin öğrenme tabanlı segmentasyon yöntemi ile L1–L5 aralığından elde edilen kas ve SAT hacimlerinin, KRK'li hastalarda OS ve PFS ile güçlü ilişkisi görülmüştür. Buna karşılık VAT hacminin yalnızca postoperatif komplikasyonlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir (142). Benzer şekilde Jeong ve ark. (2025) otomatik segmentasyon yöntemi ile ölçülen tek kesit ve hacimsel BT ölçümlerini karşılaştırmıştır. Her iki yöntemin OS açısından benzer prognostik değer taşıdığını, hacimsel VAT/SAT oranının yüksekliğinin ise daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (122).

Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde kadınlarda SAT görece fazladır ve yağlanma paterni çoğunlukla gynoid (armut tipi) dağılım ile karakterizedir. Erkeklerde ise VAT daha baskındır ve android (elma tipi) abdominal yağlanma daha sık görülür (143). Nitekim çalışmamızda da cinsiyete göre SAT ve VAT dağılımlarının anlamlı biçimde farklılaştığı gösterilmiştir. Adipoz doku yalnızca enerji deposu olarak değil aynı zamanda metabolik aktif bir endokrin organ gibi davranarak tümör biyolojisini etkileyebilmektedir. Çeşitli adipokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılamaktadır. Bu biyolojik mekanizmalar VKİ'nin ve yağ dokusu dağılımının kanser prognozu üzerindeki etkisini açıklamada önemli olabilir. Adipoz dokunun kanserle olan ilişkisinde hala netleşen bir durum yoktur. Kimi yayınlarda adipoz dokuda gelişen kronik inflamasyonun genotoksik strese yol açarak karsinogenez ve kanser başlangıcına katkıda bulunabileceği görülmüştür (144). Ancak bazı kanser tiplerinde tam tersi olarak yağ dokusu yüksek olanlarda mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (145,146).

Bir meta-analiz ve sistematik derlemede VKİ'nin kanser prognozu üzerindeki etkisini inceleyen 73 kohort çalışma değerlendirmiştir. Obezite ve fazla kilonun prognoz üzerine etkisi kanser türüne göre değişmektedir. Meme kanserinde obezite olumsuz bir prognostik faktör iken özellikle mide, KRK ve akciğer kanserlerinde obezite koruyucu etki gösterebilmektedir (147). Bizim çalışmamızda VKİ tek değişkenli analizlerde OS ve PFS

üzerinde anlamlı etki göstermemiştir. Ancak çok değişkenli analizde yüksek VKİ'nin OS için bağımsız koruyucu bir faktör olduğu saptanmıştır. PFS açısından ise VKİ'nin belirgin bir prognostik rolü bulunmamıştır. Bu alanda ileri değerlendirmelere ihtiyaç olduğu açıktır. VKİ, yağ dağılımını ayırt edemediğinden subkutan ve visseral yağ etkilerini bir arada değerlendirir. VKİ'nin tek başına vücut kompozisyonunu yansıtmaması visseral ve subkutan adipozitenin farklı etkilerinin göz önünde bulundurulmasının önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle gelecekte yapılacak araştırmalarda yağ dağılımı ve kas kütlesi gibi parametrelerin daha kapsamlı şekilde değerlendirilmesi sonucunda kanser hastalarının bireyselleştirilmiş takip ve tedavisi mümkün olabilecektir.

Çalışmamızda SAT düzeyinin hem OS hem de PFS açısından koruyucu ve anlamlı bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Özellikle çok değişkenli analizde yüksek SAT'ın bağımsız olarak sağkalımı olumlu etkilediği saptanmıştır. SAT ve sağkalım arasındaki ilişkiyi ayrıntılı olarak inceleyen 2021 tarihli geniş kohort çalışmasında 987 evre I–III KRK hastası değerlendirilmiştir. Yüksek SAT düzeyinin bağımsız olarak daha uzun PFS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (112). Metastatik KRK hastalarında yapılan bir çalışmada ise yüksek SAT hem OS hem de PFS ile bağımsız olarak daha iyi sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (114). Ayrıca 3262 evre I–III KRK hastasında gerçekleştirilen geniş ölçekli bir kohort analizinde SAT'ın tüm nedenlere bağlı mortalite ile J-şekilli bir ilişkisi olduğu görülmüştür (117).

Bizim çalışmamızın sonuçları önceki çalışmalarla uyumlu olarak SAT'ın koruyucu rolünü desteklemektedir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde SAT'ın KRK prognozunda koruyucu bir rol üstlenebileceği düşünülmektedir. Özellikle düşük SAT düzeyinin olumsuz sonuçlarla ilişkili olması, bu parametrenin klinik pratikte prognostik sınıflamaya dâhil edilebileceğini göstermektedir. Bizim de kullandığımız YZ tabanlı görüntüleme analiz yöntemleri sayesinde SAT ölçümleri hızlı, otomatik ve yüksek doğrulukla yapılabilmektedir. Bütüncül bakıldığında tüm bu özellikler, tedavi planlamasında risk gruplarının belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Ziller ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde VAT ile KRK prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen 15 makale değerlendirilmiştir. Yüksek VAT düzeylerinin çoğunlukla hem OS hem de PFS üzerinde olumsuz etki gösterdiği ancak çalışmalar arası heterojenite nedeniyle sonuçların kesinlik kazanmadığı bildirilmiştir (148). Metastatik KRK'li 71 hastayı kapsayan başka bir çalışmada, yüksek VAT düzeyleri bağımsız olarak daha kötü OS ile

ilişkili bulunmuş olup PFS açısından ise tek değişkenli analizde anlamlı olan ilişkinin çok değişkenli analizde kaybolduğu belirtilmiştir (149). Çalışmamızda VAT'ın gerek OS gerekse PFS açısından bağımsız bir prognostik değeri olmadığı saptanmıştır. ROC analizleri de VAT'ın öngörü gücünün zayıf olduğunu göstermiştir. Kaplan–Meier ve Cox regresyon analizlerinde yüksek VAT grubunda, OS ve PFS aralıkları düşük gruba göre daha kısa olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamızdaki bulgular tek kesit temelli ölçüm yöntemleriyle elde edilen sonuçlarla genel olarak karşılaştırılabilir niteliktedir. Ancak kullanılan metodolojik farklılıkların göz önünde bulundurulması gerekir. Bu farklılık, özellikle literatürde bildirilen prognostik sonuçlardaki heterojenitenin (kontrast kullanımı, kesit aralığı, HU eşikleri vb.) olası nedenlerinden biri olabilir. Mevcut bulgular VAT'ın tek başına güvenilir bir prognostik belirteç olmadığını ancak özellikle ileri evre hastalarda uzun dönem sağkalımı ve tedaviye yanıt süresini olumsuz etkileyebilecek bir faktör olarak araştırılmaya değer olduğunu göstermektedir. Klinik uygulamaya entegrasyonu için daha geniş, prospektif ve standardize görüntüleme yöntemleriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri retrospektif tasarıma sahip olmasıdır. Ayrıca tomografi görüntülerinin geriye dönük olarak toplanması ve farklı teknik özelliklere sahip çekimlerin analiz için uygun hale getirilmesi sürecinde karşılaşılan güçlükler değerlendirmelerin standardizasyonunu kısmen sınırlandırmıştır. Bununla birlikte toplam hasta sayımızın 113 ile sınırlı kalması da istatistiksel gücü azaltan bir diğer faktördür. Öte yandan ölçüm metodolojimizin literatürde sınırlı sayıda çalışmada kullanılmış olması ve yalnızca KRK'li hasta grubunun dahil edilmesi çalışmamızın özgün ve güçlü yönleri arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda abdominal BT görüntülerinin tamamı kullanılarak hacimsel bir analiz gerçekleştirilmiş olup bu yaklaşım ile vücut kompozisyonunun daha bütüncül ve doğru bir biçimde değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bununla birlikte literatürde hacimsel ölçümlere ilişkin klinik olarak doğrulanmış ve yaygın kabul görmüş kesin eşik değerler henüz tanımlanmamıştır. Bu eksiklik prognozun öngörülmesi ve risk gruplarının belirlenmesinde standardizasyonun sağlanmasının önünde önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Dolayısıyla daha geniş hasta kohortlarını içeren ve metodolojik açıdan homojen prospektif çalışmaların yapılması gereklidir. Bu tür çalışmalar hacimsel ölçümlerin prognostik değerini daha güçlü

bir şekilde ortaya koyacaktır. Ayrıca klinik uygulamalarda kullanılabilecek güvenilir eşik değerlerin tanımlanmasına önemli katkı sağlayacaktır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

KRK hastalarında YZ destekli hacimsel analiz yöntemiyle ölçülen SAT miktarının OS ve PFS üzerinde anlamlı biçimde koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Buna karşın VAT ve VKİ'nin prognostik değerinin sınırlı olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlar SAT ölçümünün YZ tabanlı analizlerle klinik değerlendirmelere entegre edilmesinin hasta risk sınıflamasını ve tedavi planlamasını iyileştirebileceğini göstermektedir. Daha geniş hasta serileriyle ve prospektif tasarımla yapılacak çalışmalar bu yöntemin klinik kullanıma geçişinde yol gösterici olacaktır.



KAYNAKLAR

1. Brink M. K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis*. 2003 Apr 1;24(4):703–10.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar 1;55(2):74–108.
3. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023 Feb;72(2):338–44.
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May;74(3):229–63.
5. Schmoll HJ. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition. *Ann Oncol*. 2003 Feb;14(2):345.
6. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. 309 p.
7. Mekenkamp LJM, Heesterbeek KJ, Koopman M, Tol J, Teerenstra S, Venderbosch S, et al. Mucinous adenocarcinomas: Poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):501–9.
8. Li L, Li W, Xu D, He H, Yang W, Guo H, et al. Association Between Visceral Fat Area and Cancer Prognosis: A Population-Based Multicenter Prospective Study. *Am J Clin Nutr*. 2023 Sept 1;118(3):507–17.
9. Abaza H, Taqash A, Shattal MA, Abuhijla F, Abdel-Khaleq H, Awadallah O, et al. Association between muscle mass and overall survival among colorectal cancer patients at tertiary cancer center in the Middle East. *Sci Rep*. 2024 Sept 6;14(1):20836.
10. Zhou H, Tian L, Wu Y, Liu S. Computed tomography-measured body composition can predict long-term outcomes for stage I-III colorectal cancer patients. *Front Oncol*. 2024;14:1420917.
11. Zheng K, Liu X, Li Y, Cui J, Li W. CT-based muscle and adipose measurements predict prognosis in patients with digestive system malignancy. *Sci Rep*. 2024 June 6;14(1):13036.

12. Yamamoto T, Ito T, Mizuno K, Yokoyama S, Yamamoto K, Imai N, et al. Impact of BMI and Body Composition on First-line Systemic Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 2024 Sept;44(9):4101–11.
13. Miranda AL, Da Costa Pereira JP, De Sousa IM, Ferreira GMC, De Oliveira Bezerra MR, Chaves GV, et al. Impact of body composition and muscle health phenotypes on survival outcomes in colorectal cancer: a multicenter cohort. *Sci Rep.* 2024 Dec 30;14(1):31816.
14. Anjanappa M, Corden M, Green A, Roberts D, Hoskin P, McWilliam A, et al. Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2020 Nov 9;16:50–7.
15. Borrelli P, Kaboteh R, Enqvist O, Ulén J, Trägårdh E, Kjölhede H, et al. Artificial intelligence-aided CT segmentation for body composition analysis: a validation study. *Eur Radiol Exp.* 2021 Dec;5(1):11.
16. Trägårdh E, Borrelli P, Kaboteh R, Gillberg T, Ulén J, Enqvist O, et al. RECOMIA—a cloud-based platform for artificial intelligence research in nuclear medicine and radiology. *EJNMMI Phys.* 2020 Dec;7(1):51.
17. Mohammadain A, Kheiri S, Darmadi D. Global Disparities in Colorectal Cancer: Unveiling the Present Landscape of Incidence and Mortality Rates, Analyzing Geographical Variances, and Assessing the Human Development Index. *J Prev Med Hyg.* 2025 Jan 10;E499 Pages.
18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49.
19. Eng C, Hochster H. Early-Onset Colorectal Cancer: The Mystery Remains. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2021 Nov 29;113(12):1608–10.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri 2020 [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2025. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2020.pdf
21. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001 Oct;96(10):2992–3003.
22. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control.* 2013 June;24(6):1207–22.

23. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9612):569–78.
24. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sept;86(3):556–65.
25. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. Gorlova OY, editor. *PLoS ONE*. 2013 Jan 17;8(1):e53916.
26. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015 Aug;15(8):484–98.
27. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Aug;10(8):455–65.
28. Perry RJ, Shulman GI. Mechanistic Links between Obesity, Insulin, and Cancer. *Trends Cancer*. 2020 Feb;6(2):75–8.
29. Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S, Scheau C, Baz RO, Caruntu A, et al. The Interplay between Obesity and Inflammation. *Life*. 2024 July 8;14(7):856.
30. Artemniak-Wojtowicz D, Kucharska A, Pyrżak B. Obesity and chronic inflammation crosslinking. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(4):461–8.
31. Papier K, Bradbury KE, Balkwill A, Barnes I, Smith-Byrne K, Gunter MJ, et al. Diet-wide analyses for risk of colorectal cancer: prospective study of 12,251 incident cases among 542,778 women in the UK. *Nat Commun*. 2025 Jan 8;16(1):375.
32. Vallis J, Wang PP. The Role of Diet and Lifestyle in Colorectal Cancer Incidence and Survival. In: Cellular and Molecular Oncobiology Program, Cellular Dynamic and Structure Group, National Cancer Institute-INCA, Rio de Janeiro, Brazil, Andres Morgado-Diaz J, editors. *Gastrointestinal Cancers* [Internet]. Exon Publications; 2022 [cited 2025 Aug 17]. p. 13–24. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/gastrointestinal-cancers-diet-colorectal-cancer>
33. Veettil SK, Wong TY, Loo YS, Playdon MC, Lai NM, Giovannucci EL, et al. Role of Diet in Colorectal Cancer Incidence: Umbrella Review of Meta-analyses of Prospective Observational Studies. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 16;4(2):e2037341.

34. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, editors. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 114 ; red meat and processed meat. Lyon: IARC Press; 2018. 506 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
35. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. Tomé D, editor. PLoS ONE. 2011 June 6;6(6):e20456.
36. Aykan NF. Red meat and colorectal cancer. *Oncol Rev* [Internet]. 2015 Dec 28 [cited 2025 Aug 21]; Available from: <https://www.frontierspartnerships.org/articles/10.4081/oncol.2015.288>
37. United States, United States, editors. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. Rockville, MD Washington, DC: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of Surgeon General; 2010. 1 p.
38. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, et al. Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Risk by Molecularly Defined Subtypes. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2010 July 21;102(14):1012–22.
39. Amitay EL, Carr PR, Jansen L, Roth W, Alwers E, Herpel E, et al. Smoking, alcohol consumption and colorectal cancer risk by molecular pathological subtypes and pathways. *Br J Cancer*. 2020 May 26;122(11):1604–10.
40. Cheng J, Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Gong G, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev*. 2015 Jan;24(1):6–15.
41. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Aug;7(8):599–612.
42. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006 Feb;7(2):149–56.
43. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2020 Feb;146(3):861–73.

44. Takao M, Zhang QM, Yonei S, Yasui A. Differential subcellular localization of human MutY homolog (hMYH) and the functional activity of adenine:8-oxoguanine DNA glycosylase. *Nucleic Acids Res.* 1999 Sept 1;27(18):3638–44.
45. Nielsen M, Morreau H, Vasen HFA, Hes FJ. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 July;79(1):1–16.
46. Poulsen M, Bisgaard M. MUTYH Associated Polyposis (MAP). *Curr Genomics.* 2008 Sept 1;9(6):420–35.
47. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell.* 1991 Aug;66(3):589–600.
48. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, et al. Mutations of Chromosome 5q21 Genes in FAP and Colorectal Cancer Patients. *Science.* 1991 Aug 9;253(5020):665–9.
49. Fearnhead NS. The ABC of APC. *Hum Mol Genet.* 2001 Apr 1;10(7):721–33.
50. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 Dec;4(1):22.
51. Alm T. Surgical treatment of hereditary adenomatosis of the colon and rectum in Sweden during the last 20 years. Part II. Patients with prophylactic operations, primary and late results. Discussion and summary. *Acta Chir Scand.* 1975;141(3):228–37.
52. Reed TE, Neel JV. A genetic study of multiple polyposis of the colon with an appendix deriving a method of estimating relative fitness. *Am J Hum Genet.* 1955 Sept;7(3):236–63.
53. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology.* 1991 June;100(6):1658–64.
54. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP) a phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer.* 1995 Dec 15;76(12):2427–33.
55. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): a review of the literature. *Fam Cancer.* 2003 Apr;2(1):43–55.
56. Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, Nagengast FM, Van Leerdam M, Van Noesel CJM, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with

- hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut*. 2010 Aug 1;59(8):1094–100.
- 57.Campos FG. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(3):25.
 - 58.Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. *Gastroenterology*. 2023 Apr;164(5):783–99.
 - 59.Jiricny J. Postreplicative Mismatch Repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Apr 1;5(4):a012633–a012633.
 - 60.Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016 Nov;22(11):1342–50.
 - 61.Carethers JM. HEREDITARY, SPORADIC AND METASTATIC COLORECTAL CANCER ARE COMMONLY DRIVEN BY SPECIFIC SPECTRUMS OF DEFECTIVE DNA MISMATCH REPAIR COMPONENTS. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2016;127:81–97.
 - 62.Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*. 2022 Mar;162(3):715-730.e3.
 - 63.Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):291–302.
 - 64.Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal Cancer: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution and Tumor-Initiating Cells. *Med Sci*. 2018 Apr 13;6(2):31.
 - 65.Nguyen H, Duong H. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy (Review). *Oncol Lett* [Internet]. 2018 May 9 [cited 2025 Aug 27]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.8679>
 - 66.Malki A, ElRuz RA, Gupta I, Allouch A, Vranic S, Al Moustafa AE. Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 24;22(1):130.
 - 67.Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer Genome Landscapes. *Science*. 2013 Mar 29;339(6127):1546–58.
 - 68.Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle ADL, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2004 Feb 18;96(4):261–8.

- 69.Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004 Feb;4(2):153–8.
- 70.Yagi K, Akagi K, Hayashi H, Nagae G, Tsuji S, Isagawa T, et al. Three DNA Methylation Epigenotypes in Human Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Jan 1;16(1):21–33.
- 71.Ogino S. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut*. 2006 Feb 16;55(7):1000–6.
- 72.Hawkins N, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku S, Meagher A, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology*. 2002 May;122(5):1376–87.
- 73.De Palma F, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri M, Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers*. 2019 July 20;11(7):1017.
- 74.Burotto M, Chiou VL, Lee J, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: A new perspective. *Cancer*. 2014 Nov 15;120(22):3446–56.
- 75.Liebl MC, Hofmann TG. The Role of p53 Signaling in Colorectal Cancer. *Cancers*. 2021 Apr 28;13(9):2125.
- 76.Yurgelun MB, Masciari S, Joshi VA, Mercado RC, Lindor NM, Gallinger S, et al. Germline *TP53* Mutations in Patients With Early-Onset Colorectal Cancer in the Colon Cancer Family Registry. *JAMA Oncol*. 2015 May 1;1(2):214.
- 77.Cathomas G. PIK3CA in Colorectal Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Sept 13];4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00035/abstract>
- 78.Badia-Ramentol J, Gimeno-Valiente F, Duréndez E, Martínez-Ciarpaglini C, Linares J, Iglesias M, et al. The prognostic potential of CDX2 in colorectal cancer: Harmonizing biology and clinical practice. *Cancer Treat Rev*. 2023 Dec;121:102643.
- 79.Bodmer N, Uth K, Mehmeti R, Demir CS, Stroka D, Ghaffari-Tabrizi-Wizsy N, et al. CDX2 loss in colorectal cancer cells is associated with invasive properties and tumor budding. *Sci Rep*. 2025 July 6;15(1):24113.
- 80.Bénard F, Barkun AN, Martel M, Renteln DV. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol*. 2018 Jan 7;24(1):124–38.

81. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Nov 5;1(1):15065.
82. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 June;25(6):1454–5.
83. Colorectal Cancer Stages | Rectal Cancer Staging | Colon Cancer Staging [Internet]. [cited 2025 Sept 13]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html>
84. Yamaguchi T, Taniguchi H, Fujita S, Sekine S, Yamamoto S, Akasu T, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of advanced colorectal mucinous adenocarcinoma. *Histopathology*. 2012 Aug;61(2):162–9.
85. Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic Factors of Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer following Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy. Bartlett D, Ceelen WP, Levine E, editors. *Sci World J*. 2013 Jan;2013(1):978394.
86. Yuan H, Dong Q, Zheng B, Hu X, Xu JB, Tu S. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 July 11;8(28):46565–79.
87. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, Lauwers GY, Srivastava A, Shyr Y, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study. *Am J Surg Pathol*. 2008 Dec;32(12):1816–21.
88. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1291–305.
89. Wang H, Huo R, He K, Cheng L, Zhang S, Yu M, et al. Perineural invasion in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical relevance. *Cell Oncol*. 2024 Feb;47(1):1–17.
90. Kim SH, Chang HJ, Kim DY, Park JW, Baek JY, Kim SY, et al. What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy? *Cancer Res Treat*. 2016 July;48(3):998–1009.
91. Bujko K, Kolodziejczyk M, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Kepka L, Chmielik E, et al. Tumour regression grading in patients with residual rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Radiother Oncol*. 2010 June;95(3):298–302.

92. Kelly SB, Mills SJ, Bradburn DM, Ratcliffe AA, Borowski DW. Effect of the circumferential resection margin on survival following rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2011 Feb 24;98(4):573–81.
93. Liu Q, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study. *Cancer Med*. 2018 Aug;7(8):3673–81.
94. Manisundaram N, DiBrito SR, Hu CY, Kim Y, Wick E, Palis B, et al. Reporting of Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer Surgery. *JAMA Surg*. 2023 Nov 1;158(11):1195.
95. Tang XY, Huang MX, Han SQ, Chang Y, Li ZP, Kao XM, et al. The Circumferential Resection Margin Is a Prognostic Predictor in Colon Cancer. *Front Oncol*. 2020 June 26;10:927.
96. Alonso MD, Moreno FM, Mansilla CV, Matías B, Jimenez R, Allaoua Y, et al. Prognostic Value of Tumor Deposits in Patients with Colorectal Cancer. *J Cancer*. 2024;15(15):4789–800.
97. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer*. 2020 Aug 4;123(3):403–9.
98. Toyonaga T, Ohara Y, Baba S, Takihara H, Nakamoto M, Orita H, et al. Peranal endoscopic myectomy (PAEM) for rectal lesions with severe fibrosis and exhibiting the muscle-retracting sign. *Endoscopy*. 2018 Aug;50(08):813–7.
99. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jan;25(1):1–42.
100. Kobayashi H, West NP. CME versus D3 Dissection for Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020 Nov;33(06):344–8.
101. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009 May;11(4):354–64.
102. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2010 Mar;375(9719):1030–47.

103. Stintzing S. Management of colorectal cancer. F1000Prime Rep [Internet]. 2014 Nov 4 [cited 2025 Sept 20];6. Available from: <https://facultyopinions.com/prime/reports/m/6/108/>
104. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):678–700.
105. Hopkins JJ, Sawyer MB. A review of body composition and pharmacokinetics in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Sept 2;10(9):947–56.
106. Rosen ED, Spiegelman BM. What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell*. 2014 Jan;156(1–2):20–44.
107. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and Cancer: Local and Systemic Mechanisms. *Annu Rev Med*. 2015 Jan 14;66(1):297–309.
108. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer*. 2016 Apr;57:58–67.
109. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH. The Importance of Body Composition in Explaining the Overweight Paradox in Cancer—Counterpoint. *Cancer Res*. 2018 Apr 15;78(8):1906–12.
110. Gao C, Chen M, Tong YX, Zhu L, Zhang S. Unlocking the fat factor: How adiposity shapes survival in colorectal cancer—A comprehensive meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2025 Aug;68:477–87.
111. Fujimoto T, Tamura K, Nagayoshi K, Mizuuchi Y, Okada Y, Osajima S, et al. Prognostic impact of subcutaneous fat quality and sarcopenia on the survival outcomes in patients with colorectal cancer. *Surg Today*. 2025 Aug;55(8):1032–42.
112. Kim JM, Chung E, Cho ES, Lee JH, Shin SJ, Lee HS, et al. Impact of subcutaneous and visceral fat adiposity in patients with colorectal cancer. *Clin Nutr*. 2021 Nov;40(11):5631–8.
113. Lee JH, Kim S, Lee HS, Park EJ, Baik SH, Jeon TJ, et al. Different prognostic impact of glucose uptake in visceral adipose tissue according to sex in patients with colorectal cancer. *Sci Rep*. 2021 Nov 3;11(1):21556.
114. Bahadır Ülger FE, Akyüz Ü. The Relationship Between Colorectal Cancer and Abdominal Adipose Tissue Distribution. *J Contemp Med*. 2021 May 24;11(3):288–93.

- 115.Di Sebastiano KM, Mourtzakis M. A critical evaluation of body composition modalities used to assess adipose and skeletal muscle tissue in cancer. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012 Oct;37(5):811–21.
- 116.Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004 Dec;97(6):2333–8.
- 117.Brown JC, Caan BJ, Prado CM, Cespedes Feliciano EM, Xiao J, Kroenke CH, et al. The Association of Abdominal Adiposity With Mortality in Patients With Stage I–III Colorectal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2020 Apr 1;112(4):377–83.
- 118.Van Baar H, Winkels RM, Brouwer JGM, Posthuma L, Bours MJL, Weijenberg MP, et al. Associations of Abdominal Skeletal Muscle Mass, Fat Mass, and Mortality among Men and Women with Stage I–III Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 May 1;29(5):956–65.
- 119.Shirdel M, Andersson F, Myte R, Axelsson J, Rutegård M, Blomqvist L, et al. Body composition measured by computed tomography is associated with colorectal cancer survival, also in early-stage disease. *Acta Oncol*. 2020 July 2;59(7):799–808.
- 120.Tokunaga R, Nakagawa S, Miyamoto Y, Ohuchi M, Izumi D, Kosumi K, et al. The clinical impact of preoperative body composition differs between male and female colorectal cancer patients. *Colorectal Dis*. 2020 Jan;22(1):62–70.
- 121.Charette N, Vandeputte C, Ameye L, Bogaert CV, Krygier J, Guiot T, et al. Prognostic value of adipose tissue and muscle mass in advanced colorectal cancer: a post hoc analysis of two non-randomized phase II trials. *BMC Cancer*. 2019 Dec;19(1):134.
- 122.Jeong D, Richards AR, Jean-Baptiste E, Gomez MF, Thomas KL, Mo Q, et al. Comparison of volumetric and single-slice computed tomography body composition metrics for colorectal cancer survival. *Eur J Radiol*. 2025 Sept;190:112241.
- 123.Department of Radiology, University of Health Sciences, Gulhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, Akay S, Urkan M, Department of General Surgery, University of Health Sciences, Gulhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, Balyemez U, Department of Radiology, University of Health Sciences, Gulhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, et al. Is visceral obesity associated with colorectal cancer? The first volumetric study using all CT slices. *Diagn Interv Radiol*. 2019 Oct 7;25(5):338–45.

- 124.Chen LC, Papandreou G, Schroff F, Adam H. Rethinking Atrous Convolution for Semantic Image Segmentation [Internet]. arXiv; 2017 [cited 2025 Oct 5]. Available from: <https://arxiv.org/abs/1706.05587>
- 125.Minaee S, Boykov Y, Porikli F, Plaza A, Kehtarnavaz N, Terzopoulos D. Image Segmentation Using Deep Learning: A Survey [Internet]. arXiv; 2020 [cited 2025 Oct 5]. Available from: <https://arxiv.org/abs/2001.05566>
- 126.Schoppe O, Pan C, Coronel J, Mai H, Rong Z, Todorov MI, et al. Deep learning-enabled multi-organ segmentation in whole-body mouse scans. *Nat Commun.* 2020 Nov 6;11(1):5626.
- 127.Haque KN. What is Convolutional Neural Network — CNN (Deep Learning) [Internet]. Medium. 2023 [cited 2025 Oct 5]. Available from: <https://nafizshahriar.medium.com/what-is-convolutional-neural-network-cnn-deep-learning-b3921bdd82d5>
- 128.Van Dijk DPJ, Volmer LF, Brecheisen R, Martens B, Dolan RD, Bryce AS, et al. External validation of a deep learning model for automatic segmentation of skeletal muscle and adipose tissue on abdominal CT images. *Br J Radiol.* 2024 Dec 1;97(1164):2015–23.
- 129.Anderson BM, Rigaud B, Lin YM, Jones AK, Kang HC, Odisio BC, et al. Automated segmentation of colorectal liver metastasis and liver ablation on contrast-enhanced CT images. *Front Oncol.* 2022 Aug 11;12:886517.
- 130.Shen H, He P, Ren Y, Huang Z, Li S, Wang G, et al. A deep learning model based on the attention mechanism for automatic segmentation of abdominal muscle and fat for body composition assessment. *Quant Imaging Med Surg.* 2023 Mar;13(3):1384–98.
- 131.Grainger AT, Krishnaraj A, Quinones MH, Tustison NJ, Epstein S, Fuller D, et al. Deep Learning-based Quantification of Abdominal Subcutaneous and Visceral Fat Volume on CT Images. *Acad Radiol.* 2021 Nov;28(11):1481–7.
- 132.Lee YS, Hong N, Witanto JN, Choi YR, Park J, Decazes P, et al. Deep neural network for automatic volumetric segmentation of whole-body CT images for body composition assessment. *Clin Nutr.* 2021 Aug;40(8):5038–46.
- 133.Pu L, Gezer NS, Ashraf SF, Ocak I, Dresser DE, Dhupar R. Automated segmentation of five different body tissues on computed tomography using deep learning. *Med Phys.* 2023 Jan;50(1):178–91.

134. Ha J, Bridge CP, Andriole KP, Kambadakone A, Clark MJ, Narimiti A, et al. Visceral Fat Quantified by a Fully Automated Deep-Learning Algorithm and Risk of Incident and Recurrent Diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2025 June;68(6):726–35.
135. Xiong Z, Wu P, Zhang Y, Chen J, Shen Y, Kamel I, et al. Radiological biomarkers reflecting visceral fat distribution help distinguish inflammatory bowel disease subtypes: a multicenter cross-sectional study. *Insights Imaging*. 2024 Mar 13;15(1):70.
136. Kafali SG, Shih SF, Li X, Kim GHJ, Kelly T, Chowdhury S, et al. Automated abdominal adipose tissue segmentation and volume quantification on longitudinal MRI using 3D convolutional neural networks with multi-contrast inputs. *Magn Reson Mater Phys Biol Med*. 2024 Feb 1;37(3):491–506.
137. Hou B, Mathai TS, Liu J, Parnell C, Summers RM. Enhanced muscle and fat segmentation for CT-based body composition analysis: a comparative study. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2024 May 17;19(8):1589–96.
138. Li X, Zhou Z, Zhang X, Cheng X, Xing C, Wu Y. Predicting 3-year all-cause mortality in rectal cancer patients based on body composition and machine learning. *Front Nutr*. 2025 Mar 3;12:1473952.
139. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. 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*. 2017 Mar;67(2):93–9.
140. Anyene I, Caan B, Williams GR, Popuri K, Lenchik L, Giri S, et al. Body composition from single versus multi-slice abdominal computed tomography: Concordance and associations with colorectal cancer survival. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Dec;13(6):2974–84.
141. Van Vugt JLA, Levolger S, Gharbharan A, Koek M, Niessen WJ, Burger JWA, et al. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Apr;8(2):285–97.
142. Bimurzayeva A, Kim MJ, Ahn J, Ku GY, Moon D, Choi J, et al. Three-dimensional body composition parameters using automatic volumetric segmentation allow accurate prediction of colorectal cancer outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024 Feb;15(1):281–91.

- 143.Chang E, Varghese M, Singer K. Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. *Curr Diab Rep*. 2018 Sept;18(9):69.
- 144.Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, Kolonin MG. Cancer as a Matter of Fat: The Crosstalk between Adipose Tissue and Tumors. *Trends Cancer*. 2018 May;4(5):374–84.
- 145.Dahlberg SE, Schiller JH, Bonomi PB, Sandler AB, Brahmer JR, Ramalingam SS, et al. Body Mass Index and Its Association with Clinical Outcomes for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Enrolled on Eastern Cooperative Oncology Group Clinical Trials. *J Thorac Oncol*. 2013 Sept;8(9):1121–7.
- 146.Gupta A, Majumder K, Arora N, Mayo HG, Singh PP, Beg MS, et al. Premorbid body mass index and mortality in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2016 Dec;102:49–59.
- 147.Wen H, Deng G, Shi X, Liu Z, Lin A, Cheng Q, et al. Body mass index, weight change, and cancer prognosis: a meta-analysis and systematic review of 73 cohort studies. *ESMO Open*. 2024 Mar;9(3):102241.
- 148.Ziller SG, Standage-Beier CS, Okwor UE, McClelland DJ, Bakhshi B, Coletta DK, et al. Adiposity associations with risk of colorectal cancer: a systematic review. *Obesity*. 2025 Aug;33(8):1416–31.
- 149.Basile D, Bartoletti M, Polano M, Bortot L, Gerratana L, Di Nardo P, et al. Prognostic role of visceral fat for overall survival in metastatic colorectal cancer: A pilot study. *Clin Nutr*. 2021 Jan;40(1):286–94.

EKLER

Ek 1: ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Mustafa GÜLDAL

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- Bursa Anadolu Lisesi - Nilüfer/Bursa, 2012
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi – İstanbul, 2013
- Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi - Bursa, 2019
- Pavol Jozef Safarik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erasmus+ Programı - Kosice/Slovakya, 2019
- CHU Hédi Chaker Hastanesi, IFMSA Değişim Programı – Sfax/Tunus, 2019
- Hınıs Şehit Yavuz Yürekseven Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim - Hınıs/Erzurum, 2020
- Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Asistan Doktor - Alanya/Antalya, 2025
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano Onkoloji Hastanesi, Erasmus+ Programı – Milan/İtalya, 2025

Çalışmalar ve Bildiriler:

- Mart 2022 / Akademik İç Hastalıkları Derneği Kongresi / Sözlü Sunum
- Haziran 2023 / Akademik İç Hastalıkları Kongresi / Sözlü Sunum
- Erdoğan, H., Arslan-Akdağ, B., Güldal, M., & Erdoğan, A. (2025). Alanya’da saptanan ağır seyirli Akdeniz benekli ateşi: Bir olgu sunumu. Klimik Dergisi, 38(3), 193–197. DOI: 10.36519/kd.2025.5083
Yayın türü: Olgu sunumu

Yabancı Dil Bilgisi:

- İngilizce