

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**KOLON ADENOKARSİNOMU VE PREKANSERÖZ
LEZYONLARINDA
STIP1, BETA-KATENİN VE SİKLİN D1
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. EMİNE SÜMEYYE ATALAY

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2021

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KOLON ADENOKARSİNOMU VE PREKANSERÖZ
LEZYONLARINDA
STIP1, BETA-KATENİN VE SİKLİN D1
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. EMİNE SÜMEYYE ATALAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. TUBA DEVRİM

KIRIKKALE

2021

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TUTANAKTIR

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde Doç. Dr. Tuba Devrim danışmanlığında yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Emine Sümeyye Atalay'ın "Kolon Adenokarsinomu ve Prekanseroz Lezyonlarında STIP1, Beta-katenin ve SiklinD1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi" konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası "Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Emine Sümeyye Atalay uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 11/03/2021

ÜYE

Doç. Dr. Tuba DEVRİM

(Kırıkkale Ü.T.F. Tıbbi Patoloji AD)

ÜYE

Prof. Dr. Sema ZERGEROĞLU

(Kırıkkale Ü.T.F. Tıbbi Patoloji AD)

ÜYE

Prof. Dr. Berna SAVAŞ

(Ankara Ü.T.F. Tıbbi Patoloji AD)

TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmalarım süresince her konuda yardımcı olan, deneyimlerini benimle paylaşan ve değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Tuba Devrim'e; uzmanlık eğitimimde emeği geçen, mesleki bilgi ve tecrübelerini bizle paylaşan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Sema Zergeroğlu'na ve değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Mahi Balcı ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Zengin'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, iyi ve kötü günümde desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Gülhan Özdemir Arslan, Dr. Merve Eryol Şengül'e ve ayrıca tez yazım sürecinde iş yoğunluğumu paylaşan Dr. Merva Aydemir Akkaya ve Dr. Kübra Ataman'a teşekkür ederim. Tezimi hazırlarken teknik konulardaki yardım ve desteklerinden dolayı Uğur Esen, Muharrem Atlı ve diğer laboratuvar çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım dahil yaşamımın her döneminde sevgi ve desteklerini esirgemeyen canım annem Ayşe Acar, babam Ramazan Acar ve başta Ahmet Yasin Acar olmak üzere canım kardeşlerime, tez çalışmam sürecinde yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen Aysel Atalay ve Şaban Atalay'a teşekkür ederim. Bu uzun ve zorlu tıp hayatım süresince her zaman yanımda olan, desteğini ve sevgisini hep üzerimde hissettiğim değerli eşim Enes Atalay'a, neşe ve enerji kaynağım canım oğlum İbrahim'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Atalay, E.S., Kolon adenokarsinomu ve prekanseröz lezyonlarında STIP1, beta-katenin ve siklin D1 ekspresyonunun değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Kırıkkale, 2021.

Kolorektal karsinom (KRK), yılda 1,85 milyon yeni vaka ile dünyada ve Türkiye’de sık görülmektedir. KRK’ların büyük bir kısmı prekanseröz lezyonlar olan adenomlardan gelişmektedir. Adenom-karsinom gelişimindeki çok aşamalı sürecin en erken olayı APC gen mutasyonudur. Mutant APC, beta-kateninin sitoplazmada birikmesine ve nükleusa geçerek TCF/LEF transkripsiyon faktörleri üzerinden hücre proliferasyonunun artmasına neden olur.

KRK’da prognoz; büyük ölçüde tümör evresini belirleyen barsak duvarına invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak metastaz varlığı ve histolojik dereceye bağlıdır. Ancak günümüzde tümörün tekrarlama veya ilerleme riskini öngörebilen güvenilir bir parametre bulunmamaktadır. Bu sebeple hastaların tedavi sonrası bireysel prognozunu tahmin edebilmek için gerçekleştirilecek araştırmalarla moleküler ve immünojenetik belirteçlerin tanımlanması elzemdir.

Bu çalışmada, kolon adenomatöz polipleri ve KRK’da; beta-katenin, siklin D1 ve Stres Kaynaklı Fosfoprotein 1 (STIP1) ekspresyonlarının belirlenmesi, söz konusu belirteçlerin adenom-karsinom sekansındaki potansiyel etkilerinin değerlendirilmesi ve KRK’da klinikopatolojik parametreler ile ilişkilerinin saptanması amaçlandı. Bu kapsamda STIP1 ekspresyonunun beta-katenin ve siklin D1 ekspresyonları ile korelasyonu da değerlendirildi.

Hastanemizde tanı almış 88 adet KRK, 20 adet tübüler adenom (TA), 20 adet villöz adenom (VA) ve 10 adet normal kolon mukozası olmak üzere toplamda 138 vaka patoloji raporları retrospektif taranarak çalışmaya dahil edildi. Olgulara immünohistokimyasal olarak beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 boyaması uygulandı. Beta-katenin ve siklin D1 için nükleer, STIP1 için ise sitoplazmik boyanmalar değerlendirmeye alındı.

Beta-katenin tümör dokusu ve adenomda, normal kolon mukozasına göre daha yüksek seviyede bulundu ($p<0,001$). TA grubunda KRK grubuna göre daha yüksek

beta-katenin ekspresyonu görüldü ($p=0,007$). VA grubunda ise KRK grubuna göre anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Siklin D1 normal kolon mukozasına göre tümör dokusunda ve adenomda daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,013$, $p<0,001$). TA ve VA grubunda, KRK grubuna göre siklin D1 daha yüksek düzeyde eksprese oldu (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,002$). Lenfovasküler invazyon ve tümör depoziti olmayan tümörlerde yüksek düzeyde siklin D1 ekspresyonu saptandı (sırasıyla $p=0,038$, $p=0,048$). Ayrıca siklinD1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel anlam düzeyine yakın ($p=0,067$, $\rho=-0,196$) negatif korelasyon gözlemlendi.

Adenomda normal mukozaya göre daha yüksek bir STIP1 ekspresyon düzeyi saptanmış olmasına rağmen ($p=0,007$), tümör dokusu ile normal mukoza arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). STIP1 ekspresyonu; TA ve VA gruplarında, KRK grubuna göre yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,002$). KRK grubunda beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 ekspresyonu ile diğer klinikopatolojik özellikler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

İmmünohistokimyasal markırların birbirleri ile ilişkileri değerlendirildiğinde; beta-katenin ile siklin D1 ($p=0,025$, $\rho=0,239$), beta-katenin ile STIP1 ($p=0,014$, $\rho=0,261$), siklin D1 ile STIP1 ($p=0,001$, $\rho=0,360$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Siklin D1 ve beta-kateninin birlikte eksprese olduğu vakalarda daha düşük lenfovasküler invazyon ($p=0,006$), daha düşük pT evresi ($p=0,085$) görüldü.

Elde edilen bulgular bir arada değerlendirildiğinde; KRK'da beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 ekspresyonlarının birbiriyle ilişkili olduğu, STIP1'in Wnt/beta-katenin sinyal yolağı üzerinden siklin D1 ekspresyonunu arttırarak adenomatöz dönüşümde rol oynayabileceği ve bu üç markırın tümörün invaziv aşamasında etkisini kaybettiği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, KRK hastaları için prognostik belirteçler olarak siklin D1 ve beta-kateninin birlikte kullanılmasının prognozu tahmin etmede faydalı olabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal karsinom, STIP1, siklin D1, beta-katenin, immünohistokimya.

ABSTRACT

Atalay, E.S., Evaluation of STIP1, beta-catenin and cyclinD1 expression in colon adenocarcinoma and precancerous lesions, Medical Specialty Thesis, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Kırıkkale, 2021.

Colorectal carcinoma (CRC) is common in the world and in Turkey with 1.85 million new cases per year. Majority of CRCs develop from adenomas which are precancerous lesions. The earliest event of the multistep process in adenoma-carcinoma development is the APC gene mutation. Mutant APC causes beta-catenin to accumulate in the cytoplasm and translocate to the nucleus to increase cell proliferation through its interaction with the TCF/LEF transcription factors.

The prognosis in CRC depends largely on the intestinal wall invasion depth, lymph node metastasis, presence of distant metastasis and histological grade which determine the tumor stage. However, today there is no reliable parameter that can predict the risk of recurrence or progression of the tumor. For this reason, it is essential to define molecular and immunological markers with studies to be performed in order to predict the individual prognosis of patients after treatment.

In this study, it was aimed to determine the expressions of beta-catenin, cyclin D1 and Stress-Induced Phosphoprotein 1 (STIP1) in colon adenomatous polyps and CRC, to evaluate the potential effects of these markers on the adenoma-carcinoma sequence and to determine their relationship with clinicopathological parameters in CRC. In this context, the correlation of STIP1 expression with beta-catenin and cyclin D1 expressions was also evaluated.

A total of 138 cases, including 88 CRCs, 20 tubular adenomas (TAs), 20 villous adenomas (VAs) and 10 normal colon mucosae diagnosed in our hospital, were retrospectively screened and included in the study. Immunohistochemically, beta-catenin, cyclin D1 and STIP1 stainings were applied to the cases. Nuclear staining for beta-catenin and cyclin D1 and cytoplasmic staining for STIP1 were evaluated.

Beta-catenin was found at higher levels in tumor tissue and adenoma than normal colon mucosa ($p < 0.001$). Beta-catenin expression was higher in the TA group

than in the CRC group ($p=0.007$). There was no significant difference in the VA group compared to the CRC group ($p>0.05$).

Cyclin D1 was found higher in tumor tissue and adenoma than normal colon mucosa ($p=0.013$, $p<0.001$, respectively). Cyclin D1 was expressed at a higher level in the TA and VA group than in the CRC group ($p=0.008$, $p=0.002$, respectively). A high level of cyclin D1 expression was detected in tumors without lymphovascular invasion and tumor deposits ($p=0.038$, $p=0.048$, respectively). In addition, a negative correlation close to statistical significance ($p=0.067$, $\rho=-0.196$) was observed between cyclin D1 expression and lymph node metastasis.

Although a higher STIP1 expression level was detected in adenoma compared to normal mucosa ($p=0.007$), no significant difference was found between tumor tissue and normal mucosa ($p>0.05$). STIP1 expression was higher in TA and VA groups compared to the CRC group ($p<0.001$, $p=0.002$, respectively). In the CRC group, there was no significant relationship between beta-catenin, cyclin D1 and STIP1 expression and other clinicopathological features ($p>0.05$).

When the relationships between immunohistochemical markers are evaluated, significant positive correlations between beta-catenin and cyclin D1 ($p=0.025$, $\rho=0.239$), beta-catenin and STIP1 ($p=0.014$, $\rho=0.261$), and cyclin D1 and STIP1 ($p=0.001$, $\rho=0.360$) were detected. Less lymphovascular invasion ($p=0.006$) and lower pT stage ($p=0.085$) were observed in cases where cyclin D1 and beta-catenin were co-expressed.

When the obtained findings are evaluated together, it was concluded that beta-catenin cyclin D1 and STIP1 expressions in CRC are interrelated, STIP1 may play a role in adenomatous transformation by increasing cyclin D1 expression through the Wnt/beta-catenin signaling pathway and these three markers lost their effect in the invasive phase of the tumor. In conclusion, it was evaluated that the concomitant use of cyclin D1 and beta-catenin which are prognostic markers for CRC patients may be beneficial for predicting prognosis.

Keywords: Colorectal carcinoma, STIP1, cyclin D1, beta-catenin, immunohistochemistry.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
RESİMLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji.....	3
2.2. Anatomi	4
2.3. Histoloji	6
2.4. Kolorektal Karsinomlar	9
2.4.1. Epidemiyoloji	9
2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	9
2.5. Genetik Faktörler.....	10
2.6. En Erken Prekürsör Lezyonlar	14
2.7. Prekürsör Lezyonlar	15
2.7.1. Kolorektal Adenomlar	15
2.7.2. Serrated Lezyon ve Polipler.....	19
2.8. Kolorektal Karsinogenez	20
2.8.1. Kromozomal İnstabilite Yolağı	21
2.8.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı.....	24
2.9. Kolorektal Karsinomların Patolojisi.....	25
2.9.1. Kolorektal Karsinomların Lokalizasyonu ve Kliniğı	25
2.9.2. Kolorektal Karsinomların Makroskopisi ve Mikroskopisi	27
2.9.3. Kolorektal Karsinomların Histolojik Tipleri	27
2.9.4. Kolorektal Karsinomlarda Derece ve Evre.....	29
2.9.5. Kolorektal Karsinomlarda Yayılım ve Metastaz	29
2.10. Kolorektal Karsinomlarda Tedavi	31
2.11. Kolorektal Karsinomlarda Prognostik Faktörler	31

2.12. Kolorektal Karsinomlarda Tumor Markırları	35
2.13. Beta-katenin.....	35
2.14. Siklin D1.....	36
2.15. STIP1	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER.....	89
8.1. Etik Kurul Kararı.....	89

KISALTMALAR

ACF: Aberan kript odağı

Adenokarsinom, NOS: Konvansiyonel adenokarsinom

AFAP: Attenuated familyal adenomatöz polipozis

AJCC (American Joint Committee on Cancer): Amerikan Birleşik Kanser Komitesi

APC geni: Adenomatöz polipozis koli geni

BBA: Büyük büyütme alanı

BRAF: Serine/threonine protein kinaz B-Raf

CDH17: Cadherin-17

CDK: Siklin bağımlı kinazlar

CDX2: Kaudal tip homeobox 2

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CIN: Kromozomal instabilite

CK-1: Kazein kinaz 1

CK7: Sitokeratin 7

CK20: Sitokeratin 20

DCC (Deleted in colon cancer): Kolon kanserlerinde delesyona uğrayan gen

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü

FAP: Familyal adenomatöz polipozis

GSK3-beta: Glikojen sentez kinaz 3

H&E: Hematoksilen&Eozin

HSP70: Isı şok proteini 70

HSP90: Isı şok proteini 90

İHK: İmmünohistokimya

KRAS: Kirsten RAS onkogen homolog

KRK: Kolorektal karsinom

LS: Lynch sendromu

LVİ: Lenfovasküler invazyon

MAK: Müsinöz adenokarsinom

MAP: MUTYH ile ilişkili polipozis

MLH1: MutL homolog1

MMR (mismatch repair): Yanlış eşleşme onarım

MSI: Mikrosatellit instabilite

MSI-H: Yüksek seviyede mikrosatellit instabilite

MSI-L: Düşük seviyede mikrosatellit instabilite

MSH2: MutS homolog 2

MSH6: MutS homolog 6

MUC: Müsin

PAS: Periodic acid schiff

PIK3CA: Fosfitidilinositol-4,5-Bifosfat 3-Kinaz katalitik subunit alfa

PJS: Peutz-Jeghers sendromu

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2

Rb: Retinoblastoma proteini

PNİ: Perinöral invazyon

PTEN: Fosfataz ve tensin homolog

SATB2 (Special AT-rich sequence-binding protein 2): Özel Adenin-Timin bakımından zengin sekans bağlayıcı protein 2

SSL: Sesil serrated lezyon

STIP1: Stres Kaynaklı Fosfoprotein1

TA: Tübüler adenom

TCF/LEF (T-cell factor/lymphoid enhancer factor): T hücre transkripsiyon faktörü/lenfoid uyarıcı faktör

TGF-beta: Transforme edici büyüme faktörü beta

TMD: Tümör depoziti

UICC (International Union Against Cancer): Uluslararası Kanser Birliği

VA: Villöz adenom

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Kolon ve rektuma ait anatomik görünüm	4
Şekil 2.2. Kalın bağırsağa ait tam kat H&E kesiti	6
Şekil 2.3. Kolorektal karsinogenezde adenom-karsinom sekansı.....	21
Şekil 2.4. Wnt/beta-katenin sinyal yolağı	22
Şekil 2.5. STIP1'in aracılık ettiği HSP70/HSP90 şaperon etkileşimi	37
Şekil 4.1. Çalışma gruplarının yaş dağılımı	42
Şekil 4.2. Grupların kalın bağırsakta yerleşim yerine göre dağılımı	43
Şekil 4.3. KRK grubunda pN evresine göre siklin D1 ekspresyon dağılımı.....	53
Şekil 4.4. KRK grubunda beta-katenin ve siklin D1 koekspresyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı.....	57

RESİMLER DİZİNİ

Resim 4.1. Tübüler adenom ve Villöz adenom (H&E, x40).....	44
Resim 4.2. Grade 1, grade 2 ve grade 3 KRK olguları (H&E; x40)	45
Resim 4. 3. Gruplara ait immünohistokimyasal beta-katenin ekspresyonu	47
A. Normal mukozada düşük beta-katenin ekspresyonu (x40)	
B. Normal mukozada düşük beta-katenin ekspresyonu (x100)	
C. Tübüler adenomda yüksek beta-katenin ekspresyonu (x100)	
D. Villöz adenomda yüksek beta-katenin ekspresyonu (x100)	
E. KRK'da yüksek beta-katenin ekspresyonu (x40)	
F. KRK'da yüksek beta-katenin ekspresyonu (x100)	
Resim 4.4. Gruplara ait immünohistokimyasal siklin D1 ve STIP1 ekspresyonu	48
A. Normal mukozada düşük siklin D1 ekspresyonu (x40)	
B. Normal mukozada düşük STIP1 ekspresyonu (x40)	
C. Tübüler adenomda yüksek siklin D1 ekspresyonu (x40)	
D. Tübüler adenomda yüksek STIP1 ekspresyonu (x40)	
E. Villöz adenomda yüksek siklin D1 ekspresyonu (x40)	
F. Villöz adenomda yüksek STIP1 ekspresyonu (x40)	
G. KRK'da yüksek siklin D1 ekspresyonu (x40)	
H. KRK'da yüksek STIP1 ekspresyonu (x40)	
Resim 4.5. KRK grubunda immünohistokimyasal ekspresyonların karşılaştırılması	56
A-B. Yüksek beta-katenin (A) ve yüksek siklin D1 (B) ekspresyonu saptanan olgu (x40)	
C-D. Yüksek beta-katenin (C) ve yüksek STIP1 ekspresyonu (D) saptanan olgu (x40)	
E-F. Yüksek siklin D1 (E) ve yüksek STIP1 ekspresyonu (F) saptanan olgu (x40)	

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kolorektal tümörlerin DSÖ (2019) sınıflandırması	26
Tablo 2.2. Kolorektal tümörlerin derecelendirmesi	29
Tablo 2.3. Kolorektal tümörlerin TNM Sınıflaması	30
Tablo 4.1. KRK, VA ve TA gruplarının yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri ile ilişkisi	43
Tablo 4.2. KRK lokalizasyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki....	44
Tablo 4.3. KRK grubunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı.....	46
Tablo 4.4. İmmünohistokimyasal markırların çalışma gruplarına göre dağılımı	49
Tablo 4.5. KRK ve normal mukozanın immünohistokimyasal markırlar ile ilişkisi .	49
Tablo 4.6. KRK grubu ile TA ve VA grubu arasında immünohistokimyasal markırların ilişkisi	50
Tablo 4.7. Prekanseroz lezyonlar (TA+VA) ve normal mukoza arasında immünohistokimyasal markırların ilişkisi	50
Tablo 4.8. KRK grubunda beta-katenin ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisi	51
Tablo 4.9. KRK grubunda siklin D1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisi	52
Tablo 4.10. KRK grubunda STIP1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisi	54
Tablo 4.11. VA ve TA grubunda siklin D1 ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri arasındaki ilişki	55
Tablo 4.12. KRK grubunda beta-katenin ve siklin D1 ekspresyonları arasındaki ilişki	55
Tablo 4.13. KRK grubunda beta-katenin ve STIP1 ekspresyonları arasındaki ilişki	55
Tablo 4.14. KRK grubunda STIP1 ve siklin D1 ekspresyonları arasındaki ilişki	55
Tablo 4.15. KRK grubunda beta-katenin ve siklin D1 koekspresyonunun pT evresi ve LVİ ile ilişkisi	57

1. GİRİŞ

Kolorektal karsinom (KRK), dünyada akciğer ve meme karsinomundan sonra üçüncü sıklıkta görülmekte olup kansere bağlı ölümlerde ise %9,2 ile ikinci sırada yer almaktadır [1]. Son zamanlarda KRK insidansı ve mortalite oranlarının, düşük gelirli ve orta gelirli birçok ülkede hızla artmakta olduğu, yüksek gelirli ülkelerde ise durağanlık ya da azalma eğilimi gösterdiği bildirilmektedir [2]. KRK, sıklıkla 6. ila 7. dekatta görülmekle birlikte, 40 yaşın altında olgular da bildirilmektedir [3].

KRK gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörlerin etkisi vardır [4]. İşlenmiş ve kırmızı et tüketimi, alkol kullanımı ve diyetle artmış yağ alımı önemli çevresel risk faktörleri arasında bulunmaktadır [5], [6]. Mukozal hücreler, diyetleki değişikliklere hızla adapte olarak epigenetik ve genetik değişiklikleri biriktirmektedirler. Bu durum kanser oluşumu için bir ön koşul olan genom dengesizliğine neden olmaktadır [6]. Genetik olarak yüksek yatkınlık oluşturan nedenler ise Lynch sendromu (LS) ve çoklu kolorektal poliplerin varlığı ile karakterize olan polipozis sendromlarıdır [7].

Çoğu KRK'nın genetik değişikliklerin akümüasyonu ile adenom-karsinom sekansının sonucu olan çok aşamalı bir süreci takip ederek geliştiği bildirilmektedir. KRK oluşumunda prekürsör lezyon sıklıkla adenomatöz poliplerdir [8]. Kolon poliplerin yaklaşık %60-70'ini adenomatöz poliplerin oluşturduğu bildirilmektedir [9]. Ancak adenomların yaklaşık %1,5-9,4' ü gibi küçük bir kısmının malign bir lezyona dönüştüğü ifade edilmektedir [8].

KRK'nın karsinogenezinde ve ilerlemesinde APC, KRAS ve TP53 dahil olmak üzere bazı genlerin rol oynadığı bildirilmektedir [10]. APC proteini ile ilişkili olan beta-katenin, APC veya CTNNB1 gen mutasyonu sonucu hücre içinde birikerek çekirdeğe transloke olur ve nükleer beta-kateninin, TCF/LEF transkripsiyon faktörlerine bağlanarak siklin D1'in de aralarında bulunduğu hücre proliferasyonunu düzenleyen birçok hedef genin aktivasyonuna neden olduğu ifade edilmektedir [11], [12]. Bu kompleksin hedef genlerinden biri olan siklin D1, retinoblastoma proteini (Rb)'nin fosforilasyonunu artırarak, hücre siklusunun G1'den S fazına ilerlemesinde rol almakta ve hücre proliferasyonunun pozitif regülatörü olarak hareket etmektedir [13]. Beta-katenin ve siklin D1 ekspresyonunun, KRK'nın da dahil olduğu çeşitli

tümör tiplerinde arttığı bildirilmektedir [14], [15]. Birçok çalışmada, siklin D1 overekspresyonunun KRK hastalarında prognostik önemini araştırılmış ancak bu konuda halen fikir birliğine varılamadığı ifade edilmektedir [14], [16]–[18].

HSP70/HSP90 düzenleyici protein olarak da bilinen *Stres Kaynaklı Fosfoprotein 1 (STIP1)*, ısı şok protein ailesi üyeleriyle etkileşime girerek ATP ve ADP arasındaki karşılıklı dönüşümü hidrolize eden bir multiprotein kompleksi oluşturmaktadır. Bu multiprotein kompleksi, RNA ekleme, transkripsiyon, protein katlanması, translokasyon, viral replikasyon, sinyal iletimi ve hücre siklus regülasyonunun dahil olduğu bir dizi farklı hücresel aktivitede yer almaktadır [19], [20]. KRK'nın da içinde bulunduğu birçok malign tümörde STIP1 overekspresyonu bildirilmektedir. STIP1 ekspresyonunun tümörün oluşumu ve invazyonu yanı sıra metastazında da önemli bir rol aldığı literatürlerde ifade edilmektedir [21], [22].

KRK'da oluşum, büyüme ve ilerleme mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, yeni terapötik stratejiler geliştirilmesine yardımcı olabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca hastaların bireysel prognozunu tahmin etmek için de moleküler ve immünolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır [23]. Bu nedenle çalışmamızda KRK ve prekanseröz lezyonlarında STIP1, siklin D1 ve beta-katenin ekspresyonu değerlendirilerek; bu markırların KRK progresyonundaki rolleri ve birbirleriyle olan ilişkilerini saptamayı ayrıca klinikopatolojik parametrelerle de bu markırları karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Primitif bağırsak, embriyonun sefalokaudal ve lateral katlanmasını takiben yolk kesesinin endodermal çatısından kaynaklanmaktadır [24], [25]. Primitif bağırsak gelişimi; faringeal bağırsak, ön bağırsak, orta bağırsak ve son bağırsak olmak üzere 4 bölümde incelenmektedir [26]. Primitif bağırsağın ön bağırsak, orta bağırsak ve son bağırsak olarak bölünmesi gebeliğin 3. haftasının başlangıcında gerçekleşmektedir [27].

Çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3'ü orta bağırsaktan gelişmektedir [27]. Gebeliğin 6. haftasında orta bağırsağın hızla uzaması ile karın boşluğunun dışına fitiklaşma gerçekleşmekte (fizyolojik herniasyon) ve gebeliğin 10. haftasında karın içindeki son halini almaktadır [28]. Gebeliğin 6. haftasında orta bağırsak distalinde dilatasyon gelişerek çekum oluşmaktadır [29]. Gebeliğin 8. haftasında ise appendiks çekum duvarında küçük bir divertikül şeklinde belirlemektedir [29].

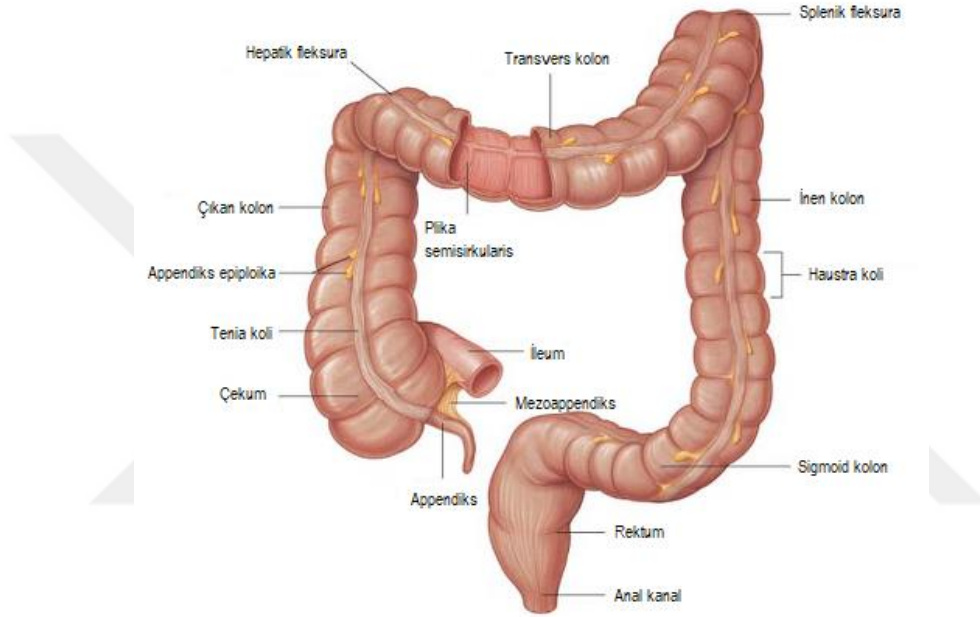
Embriyolojik gelişim sırasında (6. hafta) transvers membran, kloaka içinde aşağıya doğru yönelerek önde allantois, arkada ise son bağırsak kalacak şekilde kloakayı ikiye ayıran ürorektal septumu oluşturmaktadır. Oluşan ürorektal septumun önünde ürogenital sinüs, arkasında ise anorektal kanal gelişmektedir [26]. Gebeliğin 7. haftası sonunda, kloakal membran rüptüre olarak, son bağırsak için anal açıklık ve ürogenital sinüs için ventral açıklık oluşmaktadır [24], [26].

Transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, rektum ve anal kanalın üst kısmı son bağırsaktan, anal kanalın distal kısmı ektodermden gelişmektedir [27]. Gastrointestinal sistemi döşeyen epitel tabakası endodermden, bezlerin stroması, bağırsak duvarının kas ve bağ dokuları ile periton ise visseral mezodermden meydana gelmektedir [30]

Bağırsak kanalının diferansiyasyon süreci bağırsağın değişik bölgelerinden salgılanan transkripsiyon faktörleriyle gerçekleştirilmektedir. SHH (sonic hedgehog) ekspresyonu ile bağırsak kanalının mide, duodenum, ince ve kalın bağırsak şeklinde farklılaşmasını belirleyen faktörler aracılığıyla düzenlendiği ifade edilmektedir [27].

2.2. Anatomi

Gastrointestinal kanalın son 100-150 cm'ini oluşturan kolon, ileoçekal valvden başlayıp çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olarak adlandırılan bölümlere ayrılarak anal kanal olarak sonlanmaktadır (Şekil 2.1). Çekum, appendiks, hepatic fleksura, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3'ü sağ kolonu oluştururken; transvers kolonun distal 1/3 'ü, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum ise sol kolonu oluşturmaktadır [31].



Şekil 2. 1. Kolon ve rektuma ait anatomik görünüm [32].

Çekum ortalama 10 cm uzunluğunda ve 7,5 cm çapında, tamamen peritonla örtülü olup kalın bağırsağın en geniş yeridir [25]. Çekumun geniş bir lümenine sahip olması ve duvarının ince olması, onu distal intestinal obstrüksiyonlarda perforasyona yatkın hale getirmektedir. Bu nedenle çekum yerleşimli tümörler, obstrüksiyon semptomları oluşturmadan büyük boyutlara ulaşabilmektedir [33]. Çekum ayrıca 7-10 cm uzunluğunda appendiks olarak adlandırılan dışa doğru açılan kör bir kese içermektedir. Çekumun serozal yüzeyinde bulunan 3 tenia coli appendiks üzerinde birleşmektedir [34].

Çıkan kolon yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda, çekumdan karaciğer sağ alt lobunun alt yüzüne kadar uzanmakta ve burada hepatic fleksurayı yapmaktadır. Çıkan kolonun anterior ve her iki lateral yüzü bireylerin yaklaşık %75'inde peritonla örtülü

olduğundan, çıkan kolon retroperitoneal yerleşimli olarak kabul edilmektedir [24]. Transvers kolon, ortalama 50 cm uzunluğunda olup hepatic fleksuradan sol hipokondriyuma kadar uzanmakta ve burada splenic fleksurayı yapmaktadır. Transvers kolon intraperitoneal yerleşimli ve daha mobil olup mezenteri aracılığı ile pankreas ve böbrek ön yüzüne asılı bulunmaktadır. İnen kolon, ortalama 25-30 cm uzunluğunda ve splenic fleksuradan sol iliak kreste kadar uzanmaktadır. İnen kolon, en kalın kas tabakasına sahip kolon bölümü olup anterior ve her iki lateral yüzü peritonla örtülüdür [34].

Sigmoid kolon, iliak krest hizasından rektumun başlangıcı olan üçüncü sakral vertebra seviyesine kadar devam etmektedir [34]. Sigmoid kolon intraperitoneal yerleşimli olup kolonun en dar ve en mobil kısmıdır. Sigmoid kolonun hareketliliği, onu volvulusa yatkın hale getirmektedir. Sigmoid kolonun dar olması, bu bölgede lokalize tümörlerde erken obstrüktif semptomlara neden olmaktadır [24].

Rektum uzunluğu yaklaşık 15 cm'dir ve alt kısmı genişleyerek ampulla rektiye oluşturmaktadır. Levator ani kasları içinde seyreden 3-4 cm'lik kısmı anal kanal olarak tanımlanmaktadır. Kolonun diğer bölümlerinden farklı olarak appendiks epiploika ve tenia coli içermemektedir. Rektumun üst 1/3'ünde anterior ve lateral yüzler ile orta 1/3 kısmında sadece anterior yüz periton ile örtülüdür. Rektum alt 1/3 kısmında ise periton bulunmamaktadır [35].

Kolonun arteryal kan akımı; çekumdan splenic fleksuraya kadar olan kısım süperior mezenterik arterden ve splenic fleksuradan rektumun üst 2/3 parçasına kadar olan kısım inferior mezenterik arterden sağlanmaktadır. Rektumun alt 1/3 kısmı ise internal iliak arterin dalları olan medial ve inferior rektal arterler tarafından kanlanmaktadır [27], [35]. Kolonun venöz dönüşü ise bu arterlere paralel eşlik eden venler ile olmaktadır. Superior ve inferior mezenterik venler, vena lienalis ile birleşerek portal sistemi oluşturmakta ve portal sistem aracılığıyla kan karaciğere ulaşmaktadır. Bu nedenle kolon tümörlerinde metastazlar ilk olarak karaciğere ulaşmaktadır. Venöz sistemin diğer bir kısmı ise hemoroidal pleksus aracılığıyla kaval sisteme geçiş yapmaktadır [36].

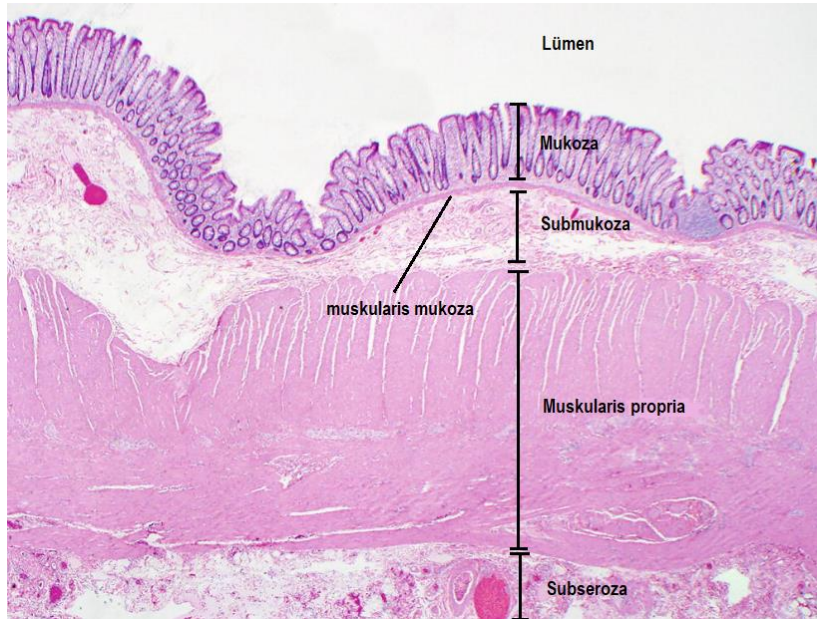
Kolonun lenfatik damarları ve lenf nodları, arterler boyunca yer almaktadır. Lenf nodları genellikle buldukları yere göre; bağırsak duvarındaki epikolik lenf nodları, marjinal arter boyunca yer alan parakolik lenf nodları, üst ve alt mezenterik

arterlerin ana dalları boyunca yer alan ara (intermedier) lenf nodları ve superior mezenterik arter/inferior mezenterik arterin aortadan çıktıkları yere yakın ana (main) lenf nodları olarak dört seviyeye ayrılmaktadır [25]. Rektumun lenfatik drenajı ise inferior mezenterik arter nodları, süperior hemoroidal zincir, hipogastrik ve common iliak lenf nodlarıdır [31].

Kolonun innervasyonu otonom sinir sistemi ile olmaktadır. Sağ kolonun parasempatik innervasyonunu nervus vagus, sempatik innervasyonunu superior mezenterik gangliyon; sol kolonun parasempatik innervasyonunu nervi erigentes, sempatik innervasyonunu inferior mezenterik gangliyon; rektumun alt bölümünün ise parasempatik innervasyonu nervi erigentes, sempatik innervasyonunu hipogastrik pleksus vasıtası ile sağlanmaktadır. Parasempatik sistem kolon üzerinde uyarıcı etki gösterirken; sempatik sistem kolon hareketlerini ve sekresyonunu inhibe etmektedir [37].

2.3. Histoloji

Kalın bağırsak duvarı histolojik olarak dört tabakadan oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olarak adlandırılır (Şekil 2.2). Mukoza epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılmaktadır [38], [39].



Şekil 2.2. Kalın bağırsağa ait tam kat H&E kesiti [39].

2.3.1. Tunika mukoza

Kolon mukozası, çok sayıda kriptin açıldığı tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşeli olup absorbtif hücreler ile goblet hücrelerini içermektedir [31]. Yüzey epitelinin çoğunluğunu oluşturan absorbtif hücreler, apikalde müsün vezikülleri içeren hafif eozinofilik sitoplazmaya sahip olup bu hücrelerin bazalde lokalize nükleusları oval, uniform ve düzgün kontürlüdür [38]. Goblet hücreleri ise, apikal yüzeyde yerleşmiş olup çok sayıda müsünöz granüllerden kaynaklanan kadeh görünümünden dolayı absorbtif hücrelerden kolay bir şekilde ayırt edilmektedir. Goblet hücrelerinin sitoplazması Hematoksilen&Eozin (H&E) boyamada şeffaf izlenirken [38] nükleusları komşu absorbtif hücrelerle karşılaştırıldığında daha hiperkromatik, dens ve düzensiz görünmektedir [40]. Goblet hücrelerinin müsün içeriği histokimyasal olarak Müsikarmin, Alcien blue ve PAS boyamaları ile belirlenebilmektedir [41].

Lamina propria, yüzey epitel hücrelerinin altında devamlılık gösteren bazal membran ile muskularis mukoza arasındaki kısım olarak ifade edilmektedir. Lamina propria'da, test tüpü benzeri şekle sahip birbirine paralel olarak dizilmiş Lieberkühn kriptleri adı verilen uzun tübüler bez yapıları bulunmaktadır [31]. Kript epiteli, yüzey epitelindekine benzer matür absorbtif hücreler ve goblet hücreleri yanı sıra immatür ve farklılaşmamış öncü hücreler, endokrin hücreler ve Paneth hücreleri içermektedir. Bu öncü hücreler ve endokrin hücreler kriptlerin tabanında baskın bulunmaktadır [42]. Mitotik aktivite, kriptlerin bazal 1/5'inde sıklıkla izlenmektedir [38]. Paneth hücreleri ise yoğun eozinofilik sitoplazmik granüller içeren piramidal şekilli hücreler olup bu granüller ve sitoplazmada defensin-a, lizozim, TNF- α , epidermal büyüme faktörü ve birçok başka maddenin bulunduğu bildirilmektedir [43]. Paneth hücreleri, sadece çekum ve proksimal sağ kolonda bulunmaktadır. Kolonun başka bir yerinde bu hücrelerin bulunması, genellikle kronik mukozal yaralanmaya ikincil bir metaplaziyi göstermektedir [31]. İmmünohistokimyasal (İHK) olarak normal kolon mukozasındaki epitel hücreleri Sitokeratin 8, 18, 19 ve 20 eksprese etmektedir [44].

Lamina propria içerisinde; kollajen lifler, düz kas demetleri, damarlar, sinirler, az sayıda lenfosit, plazma hücreleri, histiyositler ve mast hücreleri yer almaktadır [31]. Plazma hücreleri lamina propria'da en fazla bulunan hücrelerdir makrofajlar ise dağınık halde bulunmaktadır. En sık görülen makrofaj tipi, goblet hücrelerinden sızan

müsini fagosite eden, müsino fajlardır [38]. Müsin içeren bu makrofajların varlığında, Whipple hastalığı ve taşlı yüzük hücreli kanser ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmalıdır. Müsino fajlar grup oluşturur ise ‘kolonik histiyositozis’ olarak adlandırılmaktadır [31]. Lamina propria’da normalde nötrofil bulunmamaktadır. Nötrofiller sadece hemoraji alanlarında ve damar içinde saptanabilmektedir [38]. Eozinofil ve mast hücreleri ise normalde lamina propria’da bulunmaktadır. Eozinofil sayısı biyopsinin alındığı kolon bölgesine ve hastanın yaşadığı coğrafik bölgeye göre belirgin farklılık göstermektedir [45]. Lamina propria’daki normal eozinofil sayısı 0-8/BBA (büyük büyütme alanı) olarak ifade edilmektedir [38]. Mast hücreleri ise lamina propria’da eozinofillere göre daha az olup özellikle ileoçekal bölgede daha yoğun bulunmaktadır [46].

Kolonda lamina propria derinlerinde bulunan kript epitelinin çevreleyen lenfoid folliküllerin yoğunlaşması, lenfoglândüler kompleks olarak adlandırılmaktadır. Bu kompleks lamina propria’dan submukoza kadar uzanabilmektedir [47]. Ayrıca lamina propria’da kriptlerin çevresinde bulunan fibroblast veya myofibroblast popülasyonları ‘perikriptal fibroblast kılıf’ olarak adlandırılmakta olup en fazla lamina propria’nın yüzeysel kısmında bulunmaktadır [31]. Muskularis mukoza, lamina propria’nın hemen altında lenfoglândüler kompleks, vasküler boşluklar ve nöral yapıların içinden geçtiği ince bir düz kas tabakası olarak adlandırılmaktadır [38].

2.3.2. Tunika submukoza

Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında yerleşim gösteren düz kas lifleri submukoza olarak adlandırılmaktadır. Tunika submukoza, fibroelastik doku ve adipöz dokudan oluşan lamina propria ile benzer hücresel içeriğe sahip bir tabakadır. Submukoza içerisinde arterioller, venüller, lenfatikler ve Meissner nöral pleksusu bulunmaktadır [31].

2.3.3. Tunika muskularis

İçte sirküler, dışta longitudinal uzanım gösteren kas lifleri ve bu ikisi arasında yerleşmiş olarak bulunan Auerbach myenterik pleksusu muskularis propriayı oluşturmaktadır. Bu pleksusun içinde pacemaker görevi gören Cajal interstisyel hücreleri bulunmaktadır. Bu hücreler CD117 ve CD34 İHK’sal boyaması ile pozitif boyanmaktadır [48].

2.3.4. Tunika seroza ve subserozal alan

Kolorektal mukozada bulunan damarlar ve lenfatikler, muskularis propriadan geçerek subserozal adipöz dokuya girmektedir. Seroza tabakası ise tek sıralı yassılaştırmış veya küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli periton ve fibroelastik dokudan oluşmaktadır [31].

2.4. Kolorektal Karsinomlar

2.4.1. Epidemiyoloji

KRK, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın son istatistiklerine göre dünya genelinde akciğer ve meme kanserlerinden sonra üçüncü sıklıkta görülen kanser olarak bildirilmektedir. KRK yeni tanı almış kanserlerin ise %10,2'sini oluşturmaktadır. KRK, dünya genelinde erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden sonra üçüncü sıklıkla ve kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkla görülen kanser olarak ifade edilmektedir. Kansere bağlı ölümlerde ise KRK %9,2 ile ikinci sırada yer almaktadır. [1]. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığının 2016 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre, KRK kadınlarda (meme ve tiroid kanserlerinden sonra) ve erkeklerde (akciğer ve prostat kanserlerinden sonra) en sık görülen kanserler sıralamasında 3. sırada yer almaktadır [49]. KRK insidansı ve mortalite oranlarının, devam eden toplumsal ve ekonomik gelişmeyle bağlantılı olarak, düşük gelirli ve orta gelirli birçok ülkede hızla artmakta olduğu, buna karşılık yüksek gelirli ülkelerde ise durağan ya da azalma eğiliminde bulunduğu bildirilmektedir [2]. KRK'nın sıklıkla 60-79 yaşları arasında görülmekte olduğu ayrıca insidansın yaşla birlikte arttığı ve gelişmiş ülkelerde ortalama tanı alma yaşının ise 70 olduğu bildirilmektedir [3], [50]. KRK, 40 yaşın altında daha nadir saptanmakta olup 40 yaş altında görülen olgularda tümör genelde distal kolon ve rektum yerleşimlidir. Bu olgularda ayrıca tümörün daha agresif davranış sergilediği ya da kolonda herediter geçişli sendromlarından birine sahip olma eğiliminde olduğu ifade edilmektedir [3].

2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KRK gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörlerin etkisi bulunmaktadır [4]. Yüksek gelire sahip olan ülkelerde, hayvansal yağdan zengin yüksek kalorili diyet

tüketimi ve sedanter yaşam tarzına sahip popülasyonların varlığı ile KRK insidansı arasında artan oran varlığı bildirilmektedir [5]. KRK gelişiminde; işlenmiş ve kırmızı et tüketimi, alkol kullanımı, diyetle artmış yağ alımı ve obezite risk faktörleri olarak ifade edilmektedir [5], [6]. Bazı çalışmalarda tütün kullanımının da KRK gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilmektedir [6], [10]. Lifli gıdalardan ve süt ürünlerinden zengin beslenme, egzersiz, uzun süreli non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı ve kadınlarda östrojen replasman tedavisinin KRK sıklığını azalttığı ifade edilmektedir [5]. Sağlıklı yaşam tarzına sahip olmanın, bireylerin genetik risklerinden bağımsız olarak KRK riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir [4].

Başta ülseratif kolit olmak üzere inflamatuvar barsak hastalığı olan bireylerde KRK gelişimine kesin bir yatkınlık olduğu bildirilmektedir, ancak bu hastalar KRK hastalarının küçük bir bölümünü oluşturmaktadır [51]. KRK gelişme riski, ülseratif kolit vakalarında 2,4-2,7 kat, Crohn hastalığında ise 1,9-2,6 kat fazla olduğu ifade edilmektedir [52]. Bu hastalarda kanser gelişme riski hastalığın süresi, tutulan bölgenin genişliği, primer sklerozan kolanjit varlığı, ailede KRK öyküsü olması, hastalığın erken başlangıç yaşı ve endoskopik ve histolojik inflamasyonun şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [5].

Pelvik radyoterapinin geç komplikasyonu olarak ve nadiren de üreterokolik anastomoz alanlarından KRK geliştiği bildirilmektedir [31]. İleostomi, anastomozlar, kolesistektomi, şistozomiyazis, akromegali, insülin direnci ve kistik fibrozis ise KRK gelişiminde diğer nadir risk faktörleri olarak ifade edilmektedir [5], [36].

2.5. Genetik faktörler

Hereditör KRK, tüm KRK vakalarının %3-6'sını oluşturmaktadır [53], [54]. Hereditör KRK sendromları, hereditör nonpolipozis kolorektal kanserler (Lynch sendromu) ve çoklu kolorektal poliplerin varlığı ile karakterize polipozis sendromlar (hereditör polipozis kolorektal kanserler) olmak üzere iki gruba ayrılırlar [7]. Gastrointestinal polipozis sendromları da baskın polip tipine göre; adenomatöz polipler, hamartomatoz polipler (juvenil veya Peutz-Jeghers polipleri) veya serrated polipler gibi alt sınıflara ayrılmaktadır [7].

2.5.1. Lynch sendromu (Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser sendromu)

LS, tüm KRK'ların %2-4'üne neden olan otozomal dominant geçişli en yaygın KRK sendromu olarak ifade edilmektedir [7]. LS, çok çeşitli kanserlere yatkınlık ile karakterizedir ve bunların genellikle genç yaşta ortaya çıktığı bildirilmektedir. LS'de ortaya çıkan organ kanserleri arasında; kolorektal bölge, endometrium, mide, ince bağırsak, over, safra kesesi, hepatobilier sistem, pankreas, üriner sistem, böbrek, beyin, prostat ve sebasöz deri tümörleri bulunmaktadır [5], [54].

LS' de yaşam boyu KRK gelişme riskinin %50-80 arasında olduğu ifade edilmekte ayrıca olgularda KRK gelişme yaşı ise ortalama 45 olarak belirtilmektedir [7]. Lynch ile ilişkili KRK'ların çoğu sağ kolon yerleşimli olarak bildirilmekte olup bu tümörler histolojik olarak daha sık müsinöz ve taşlı yüzük hücreli özellik, kötü diferansiyasyon ve medüller büyüme paterni göstermektedir. Bu tümörler genellikle nekroz içermeyen homojen bir morfoloji göstermekte ayrıca tümörü infiltrate eden ve/veya peritümöral lenfositlerin bulunduğu da bildirilmektedir. Bu sendromu bulunan bazı tümör vakalarında ise "Crohn benzeri", nodüler lenfoid agregatlardan oluşan inflamatuvar yanıt görüldüğü ifade edilmektedir [31], [53]. LS en sık MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 olmak üzere yanlış eşleşme onarım ("mismatch repair", MMR) genlerinden birinin, yüksek oranda mikrosatellit instabilitesi (MSI) ile sonuçlanan "germline" mutasyonlardan kaynaklanmaktadır [5], [6]. MSI tümörleri tanımlamak için DNA yanlış eşleşme onarım gen proteinlerinin (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) İHK ile analizi ve/veya MSI testi uygulanabilir. Tümör hücreleri MSH6, PMS2 veya MSH2 kaybı gösteriyorsa, LS olasılığı yüksek olarak bildirilmektedir. MLH1 ekspresyon kaybı olduğu durumda, LS'yi sporadik MSI KRK'dan ayırma için BRAF V600E mutasyonları ve/veya MLH1 hipermetilasyon testi gerekli olduğu ifade edilmektedir. LS'de, MLH1 promotor hipermetilasyonu ve BRAF mutasyonu bulunmadığı literatürde bildirilmektedir [7], [53], [55].

2.5.2. Familial Adenomatöz Polipozis

KRK'ların yaklaşık %1'ini oluşturan, ikinci sıklıkta izlenen kalıtsal KRK sendromu, *Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)* olarak ifade edilmektedir [7]. FAP, geç çocukluk veya erken ergenlik (adelenan) döneminde bağırsakta ortaya çıkan yüzlerce veya binlerce adenomatöz polip varlığı ile karakterize, otozomal dominant

bir kalıtsal kanser sendromudur. FAP, KRK için "(gatekeeper) bekçi" tümör süpresör gen olarak bilinen kromozom 5q21 üzerinde yer alan Adenomatöz Polipozis Coli (APC) geninin heterozigot "germline" mutasyonun söz konusu olmasıyla kendini göstermektedir [7], [53]. Kalıtsal KRK sendromu bulunan vakalarda gelişen polipler, genellikle yaşamın ikinci dekadında bulunduğu bildirilmektedir [31]. FAP zemininden ortaya çıkan karsinom vakalarının ise, genellikle 3. dekadın başında bulunduğu, sendrom bulunmayan KRK vakalarına göre de yaklaşık 20 yıl önce ortaya çıktığı ifade edilmektedir. Bu nedenle sendrom bulunan olgulara 20-25 yaş civarında profilaktik kolektomi önerilmektedir [56]. Profilaktik kolektomi yapılmayan FAP hastalarının çoğunda, ortalama 45 yaşında KRK geliştiği bildirilmektedir [53].

2.5.3. "Attenuated" Familial Adenomatöz Polipozis

"Attenuated" familial adenomatöz polipozis (AFAP), klasik FAP olgularına kıyasla daha hafif belirtilere sahip olan FAP'ın bir alt grubu olarak ifade edilmektedir. AFAP, klasik FAP'tan farklı olarak; daha az sıklıkta (20 ile 100 arasında) kolorektal adenom varlığı, daha düşük yaşam boyu KRK riski (%80) ve daha geç olan KRK başlangıcı (ortalama 56 yaş) bulunmaktadır [5], [53]. AFAP hastalarının yaklaşık %10'unda APC mutasyonu ve %7'sinde MUTYH geninde bir mutasyon bildirilmektedir [57].

2.5.4. MUTYH ilişkili polipozis

KRK'ların %0,3-0,8'ini *MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP)* oluşturmaktadır [5]. MAP'ın, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu DNA hasarını onaran baz eksizyon onarım yolağının bir parçası olan MUTYH genindeki "germline" mutasyonların (homozigot veya bileşik heterozigot) neden olduğu otozomal resesif bir hastalık olduğu belirtilmektedir. MAP, kolorektal yerleşimli 10-100 adenom gelişimi ile karakterize, ortalama 48 yaşında %43-100 oranında KRK gelişme riski olan bir hastalık olarak ifade edilmektedir [7].

2.5.5. Peutz-Jeghers sendromu

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal hamartomatöz polipler ile karakterize olan otozomal dominant bir

hastalıktır. PJS'si bulunan hastaların %90'ından fazlasında, 19. kromozom üzerinde bulunan STK11/LKB1 geninde "germline" mutasyon varlığı bildirilmektedir [53]. Hamartomatöz polipler çoğunlukla ince bağırsakta (%60-90) bulunmasına rağmen, kolorektal bölgede (%50-60), midede (%15-30) ve nadir olarak safra kesesinde, solunum ve idrar yolunda da görülebilmektedir [53]. PJS'si bulunan hastalarda ortalama 65-70 yaşında, yaklaşık %39 oranında KRK gelişme riskinin bulunduğu ifade edilmektedir [5].

2.5.6. Juvenil Polipozis Sendromu

Çoğunlukla kolonda ve daha az sıklıkla mide ve ince bağırsakta bulunan *Juvenil polipozis sendromu*, çok sayıda juvenil polip varlığı ile karakterize olan otozomal dominant bir hastalıktır [5]. Bu vakalarda saptanan poliplerin sıklıkla yaşamın ilk ve ikinci dekadında geliştiği, polip sayısının ise birkaç adet ile yüzlerce olabileceği bildirilmektedir [53]. Juvenil polipozis sendromu bulunan hastalarda, artmış KRK riski (%39-68) bildirilmekte ve bu durumun juvenil polip içinde bulunan adenomatöz yapıdan kaynaklandığı ifade edilmektedir [58].

2.5.7. Cowden Sendromu

Cowden sendromu meme, tiroid, endometriyal, kolorektal, renal karsinom ve melanom sıklığı artmış olan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Bu sendromda fasiyal trikilemmoma, akral keratoz, papillomatöz papül ve mukokutanöz lezyonların varlığı ile karakterize gastrointestinal polipozisin de dahil olduğu benign hamartomatöz aşırı büyüme ve makrosefali bulunmaktadır [5]. Altta yatan genetik anomali, Cowden sendromu vakalarının yaklaşık %85'inde bulunan, PTEN (10q23.3) genindeki "germline" mutasyon olarak ifade edilmektedir [5].

2.5.8. Serrated polipozis

Daha önce hiperplastik polipozis sendromu olarak bilinen *serrated polipozis*, kolorektal bölgede çok sayıda serrated polip varlığı ve artmış KRK riski ile karakterize olan ve etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalık olarak ifade edilmektedir [5]. Serrated polipozisi bulunan hastaların birinci derece akrabalarında KRK insidansının, genel popülasyona göre beş kat daha fazla olduğu bildirilmektedir [59].

2.6. En Erken Prekürsör Lezyonlar

KRK gelişimi sırasında ortaya çıkan erken histolojik değişiklikler; aberan kript odakları (“Aberrant Crypt Foci”, ACF), müsin-deplese odaklar ve beta-katenin-birikimli kriptler olarak bildirilmektedir [60]. ACF terimi, ilk olarak 1987 yılında Bird tarafından tanımlanmış ve azoksimetan verilen farelerde kromoendoskopi yöntemi ile metilen mavisi boyanan mukoza alanlarında gösterilmiştir [60], [61]. Gözlemlenen 1 ila 30 aberan kript odağının, insan normal kolon kriptlerine göre 3 kat daha büyük çapta ayrıca lümen açıklıklarının oval ila yarık şeklinde olduğu bildirilmiştir. ACF, hiperplastik (genişlemiş ve uzamış) veya displastik lezyonlar olarak sınıflandırılabilir. Mikroadenom olarak da adlandırılan displastik ACF, genişlemiş hiperkromatik nükleus, değişen derecelerde nükleer stratifikasyon, polarite kaybı, nükleus/sitoplazmik oranda artma ve nükleer kalabalıklaşma gibi tübüler adenom (TA) ve villöz adenom (VA)’da görülen neoplastik epiteyal değişiklikler olarak bildirilmektedir. Ayrıca bu lezyonlar artmış mitotik aktivite de sergilemektedir. Displastik ACF’de, hiperplastik ACF ve normal mukozanın aksine, İHK’sal olarak Ki67 ve PCNA ile proliferasyonun epitel yüzeyine kadar uzandığı bildirilmektedir. Displastik ACF sıklıkla nükleer beta-katenin birikimi ve/veya müsin depleyonu sergilemektedir [61].

Yamada ve ark. tarafından ilk olarak 2000 yılında azoksimetan ile tedavi edilen ratlarda tanımlanan beta-katenin-birikimi bulunan kriptler, normal membranöz ekspresyonunun aksine, sitoplazmik ve nükleer beta-katenin birikimi olan odaklar olarak ifade edilmiştir. Bu tür beta-katenin protein birikiminin, ratlarda ve insan ACF’sinde displazi derecesi ile orantılı olduğu araştırmacılar tarafından gösterilmiştir [60]. Klasik ACF ile karşılaştırıldığında beta-katenin biriken kriptlerin neoplaziye ilerleme olasılığı, beta-katenin mutasyonlarının artmış sıklığı ve artmış proliferatif aktivitesine bağlı olarak daha yüksek olarak bildirilmektedir [61].

Müsin deplese odak, 2003 yılında Caderni ve ark. tarafından ilk olarak azoksimetan ile tedavi edilen kemirgen kolonunda tanımlanmıştır. Bunlar, MUC2 ekspresyon kaybı nedeni ile müsin içermeyen veya az miktarda müsin içeren, eleve veya flat şekilde bulunan ≥ 3 displastik kript odağı olarak tanımlanmaktadır [60]. İnsanlarda müsin deplese kriptlerin varlığı ise, ilk olarak Femia ve ark. tarafından yüksek KRK riski olan bireylerden cerrahi olarak çıkarılan kolon örneklerinde

bildirilmektedir. Tespit edilen tüm müsin deplese kriptlerin bir dereceye kadar displazi içerdiği, ayrıca KRK'ya komşu olan normal kolon mukozasında daha sık bulunduğu ifade edilmektedir [60], [61].

2.7. Prekürsör lezyonlar

Güncel DSÖ sindirim sistemi tümörleri sınıflandırmasına [5] göre KRK'ların öncü lezyonları; konvansiyonel adenomlar, serrated lezyonlar ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili displazi olarak tanımlanmaktadır. KRK olgularının %95'inden fazlası kolon poliplerinden kaynaklandığı, adenomların yaklaşık %1,5-%9,4'ü gibi küçük bir kısmının 8 ila 10 yıllık bir aralık içinde malign bir lezyona dönüştüğü bildirilmektedir [8], [62]. Adenom-adenokarsinom aralığının uzunluğunun, adenomun boyutuna, morfolojik özelliklerine ve patolojik tipine bağlı olduğu ifade edilmektedir [63].

KRK gelişiminde kromozomal instabilite (CIN) ve serrated yolağı olmak üzere iki ana moleküler yolak bulunmaktadır [64], [65]. Konvansiyonel adenomların, CIN yolağı üzerinden APC, KRAS, SMAD4 ve p53 gibi çeşitli genlerde ortaya çıkan bir dizi progresif mutasyon yoluyla KRK geliştirdiği bildirilmektedir. Bu yol, KRK'ların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır [10], [63]. Kolorektal karsinogenezin serrated yolağı ise, KRK vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Bu yolda gelişen KRK'ların, sesil serrated adenom/polip prekürsör lezyonlarının malign dönüşümü yoluyla geliştiği bildirilmektedir [63].

2.7.1. Konvansiyonel kolorektal adenomlar

Adenomatöz polipler displastik epitel içeren, premalign proliferasyon olarak bilinmektedir. Bu polipler, %60-70 oranında bulunan en sık izlenen kolon polibidir [9]. Yaşamın ilk 50 yılında adenomatöz polip görülme sıklığı yaklaşık %12 olup yaşam boyu bu oran %50 olarak ifade edilmektedir. Ayrıca adenomların, erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü bildirilmektedir [66]–[68]. Bu poliplerin kalın bağırsakta tek veya birden fazla bulunabileceği, birden fazla olduğu durumlarda ise genetik bir sendrom ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir [31]. Adenomların genç hastalarda distal kolonda daha sık görüldüğü, 50 yaş üstü bireylerde ise proksimal kolonda lokalize olan vakalara daha fazla rastlandığı bildirilmektedir. Sporadik

adenomun ise, en sık rektosigmoid bölge yerleşimli olduğu ifade edilmektedir [69], [70].

Adenomatöz polip genellikle asemptomatik olarak sıklıkla kolonoskopi taramaları sırasında saptanmaktadır. Semptomatik olduklarında ise, en sık görülen semptomu rektal kanamadır. Bazı hastalarda ise ishal veya kabızlık şeklinde bağırsak hareketlerinde değişiklik, kilo kaybı, iştahsızlık, karın ağrısı, kısmi bağırsak tıkanma semptomları veya kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi öyküsü olabileceği ifade edilmektedir [62].

Adenomlar boyutlarına (dimunitif: 1- 5 mm; küçük: 6- 9 mm; büyük: ≥ 10 mm), makroskopik görünümüne, yapısal oranlarına ve displazi derecelerine göre sınıflandırılmaktadır [63], [65], [71]. Dimunitif polipler, kolonoskopide saptanan poliplerin yaklaşık %60-80'ini temsil etmektedir ve bu vakaların yaklaşık yarısının adenomatöz polip olduğu bildirilmektedir. Bu poliplerde, yüksek dereceli displazi, villöz yapı veya invaziv karsinom riski son derece düşük olarak ifade edilmektedir [72]. Sadece dimunitif lezyonları olan hastaların %0,8'inde advanced adenom (yüksek dereceli displazi veya villöz yapı) ve %0,04'ünde ise invaziv karsinom varlığı bildirilmiştir [73].

Adenomlar makroskopik olarak; pedinküle (saplı), sesil (sapsız) ve flat/deprese olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır. Bunların çoğu, polipoid görünümde geniş tabanlı sesil bir lezyon ya da pedinküle şekilde izlenmektedir. Daha az bir kısmı ise flat/deprese görünümündedir [71]. Flat/deprese adenomların diğer adenomlara kıyasla daha yüksek malignite riski gösterdiği bildirilmektedir [74].

Morfolojik olarak adenomlar içerdikleri villöz yapı komponentine göre; TA, tübülovillöz (TVA) ve VA olmak üzere 3 sınıfa ayrılmaktadır. VA, polibin %75'ten fazlasınının parmak veya yaprak benzeri epitel projeksiyonlarından oluşan, villöz özelliklerle karakterizedir. TVA'da %25-75 arasında villöz özellikler bulunmaktadır. TA ise %25'ten az olmakla birlikte villöz özellikler içerebilir [5], [9], [63].

Adenomlarda displazi, sitolojik ve yapısal özelliklerine bağlı olarak düşük veya yüksek dereceli olarak ikiye ayrılmaktadır [5]. Adenomlarda en azından düşük dereceli displazi bulunmaktadır [36].

Düşük dereceli displazide iğsi veya elonge nükleuslar, nükleer hiperkromazi, kalabalıklaşma ve psödostratifikasyon bulunmaktadır. Mitotik aktivite ve hafif polarite

kaybı izlenebilmektedir. Kriptler ise glandüler kalabalıklaşma, kribriformite veya kompleks mimari yapı içermeyen normal kolona yakın morfolojide olduğu ifade edilmektedir [9].

Sitolojik olarak artmış nükleer-sitoplazma oranı, belirgin polarite kaybı bulunan, belirgin nükleolli olan nükleuslar yüksek dereceli displazi olarak ifade edilmektedir. Yüksek dereceli displazide, düşük dereceli displaziden farklı olarak belirgin pleomorfizm, yuvarlak nükleuslar ve atipik mitozlar yer almaktadır. Mitotik figürler daha sık izlenmektedir. Kompleks glandüler kalabalıklaşma, yan yana sıkışık glandlar, kribriform mimari ve intralüminal nekroz, yüksek dereceli displaziyi destekleyen morfolojik özellikler olarak bilinmektedir [5], [9].

Adenomların neoplastik natürü ve potansiyelinin boyut, histolojik yapı ve epitel displazi derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [63], [65], [67], [70]. Villöz bileşene ve yüksek derecede displaziye sahip olan büyük boyutta izlenen adenomun, malignite potansiyeli daha fazla olarak ifade edilmektedir [66]. Adenom boyutu ile malignite potansiyeli de artmaktadır [65], [70]. İki cm'den büyük adenomlarda karsinom riski %10–20, 1-2 cm boyutundaki adenomlarda karsinom riski %5 ve 1 cm'den küçük adenomlarda ise karsinom görülmesi nadir olarak bildirilmektedir [63].

En yaygın kolon adenomu, %80'den fazla prevalans ile TA'dır [9], [68]. TA makroskopik olarak lobülasyonu bulunmayan, nispeten düzgün yüzeye sahip lezyon olarak bilinmektedir [36]. TA %40 sağ kolonda, %40 sol kolonda ve %20 rektumda olmak üzere tüm kalın bağırsak boyunca saptanabilmektedir [31]. TA'nın yaklaşık %1'inde yüksek dereceli displazi bulunduğu, TVA/VA'nın ise yaklaşık %14'ünde yüksek dereceli displazi saptandığı bildirilmektedir [75]. Ayrıca TA, VA'dan farklı olarak daha küçük boyutta (<1 cm) ve daha nadir yüksek dereceli displazi içermektedir [63].

VA sıklıkla rektosigmoid bölgede görülme eğiliminde olup tüm adenomların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Bu adenom çoğunlukla 2 cm'den büyük boyutta bulunmaktadır [68]. VA makroskopik olarak sesil, lobüle, düz, kadifemsi ve pedinküle yapıda olabilmektedir. Mikroskopik olarak ise muskularis mukozadan kolon lümenine doğru uzanan, elonge, parmak benzeri, dallanma yapmayan displastik epitel uzantılarından oluşmaktadır. Villus uzunluğunun, normal kolorektal mukoza kalınlığının en az iki katı olması VA tanısı için gerekli bir kriterdir [36].

Tübüler ve villöz komponent bir arada bulunduğu zaman, TVA olarak tanımlanmaktadır. TVA boyutu %30 vakada 2 cm'nin üzerinde olup, genellikle 1-2 cm arasında izlenmektedir [66]. Lezyon, 1 cm veya daha büyük boyutta ya da %25'den fazla oranda villöz yapı bulunduruyorsa ya da yüksek dereceli displazi bulunduruyorsa "advanced adenom" olarak adlandırılmaktadır [76].

Adenomlar; endokrin hücreler, paneth hücreleri, skuamöz diferansiyasyon, osseoz metaplazi, melanositik metaplazi ve berrak hücre değişikliği gibi özellikler bulundurabilmektedir [36]. Ayrıca son zamanlarda mikrokarsinoid içeren adenomlar da literatüre ilave edilmiştir. Mikrokarsinoid bileşen, glandüler komponentten net bir sınır ile ayrılmayan genellikle polibin merkezinde, ortalama 4,7 mm boyutu olan lezyon olarak ifade edilmektedir. Bu hücreler İHK'sal olarak Sinaptofizin ile pozitif boyanır ve bu alandaki Ki-67 proliferasyon indeksi düşük (<%1) olarak bildirilmektedir [77].

Kolorektal adenomlarda bulunan adenomatöz epitelin, torsiyon ve lümen içi travmaya bağlı olarak submukozaya taşınması psödoinvazyon olarak adlandırılmaktadır ve bu durum invaziv adenokarsinom ile tanısal zorluk oluşturabilmektedir [78]. Psödoinvazyon gösteren poliplerin yaklaşık %85'inin sigmoid kolonda ve %10'unun inen kolonda izlendiği; rektumda ise daha önce uygulanan endoskopik veya cerrahi müdahale bulunulmadığında, psödoinvazyon gösteren polipler için alışılmadık bir lokalizasyon olduğu bildirilmektedir [79]. Psödoinvazyon gösteren poliplerin sigmoid kolonda sık görülmesinin nedenleri olarak bu lokalizasyonun belirgin peristaltik aktivite göstermesi, dar bağırsak lümenine sahip olması ve bu bölgenin muskularis propria hipertrofisini sıklıkla içermesine bağlı olarak sık travmaya maruz kalmasından kaynaklandığı ifade edilmektedir [80].

KRK'da psödoinvazyon varlığını destekleyici özellik olarak aranması gereken bazı kriterler bulunmaktadır. Bunlar arasında submukozada normal kolon epiteli ile adenomatöz glandların birlikte saptanması, lamina propria'da ve glandları çevreleyen fibrotik stromada hemosiderin varlığı, yer değiştirmiş adenomatöz glandlara lamina propria'nın eşlik etmesi ve invaziv karsinomdaki desmoplastik yanıtın olmaması bulunmaktadır [36], [80]. Öte yandan lamina propria'nın eşlik etmediği izole glandlar, tek hücre infiltrasyonu, vasküler invazyon ve kötü diferansiyasyon, açıkça adenokarsinomu destekleyen özelliklerdir [79], [80].

Yüksek dereceli displazi gösteren glandların yer değiştirdiği durumlarda ve glandların rüptürüne sekonder gelişen inflamatuvar değişikliklerde görülen stromal reaksiyon varlığında, psödoinvazyon ile adenokarsinom arasında ayırım yapmak oldukça zordur [79]. Psödoinvazyon yapan glandlar, invaziv adenokarsinomda izlenen açı oluşturan atipik glandların aksine, yuvarlak lobüler kontura sahip olma eğiliminde bulunmaktadır. Müsin gölleri psödoinvazyonda keskin sınırlı ve aselüler iken, invaziv adenokarsinomda submukozayı ayırmakta ve müsin içinde yüzen malign hücreler içermektedir [80].

2.7.2. Serrated Lezyon ve Polipler

DSÖ tarafından kolorektal bölgede bulunan serrated lezyonlar; mikroveziküler ve goblet hücreden zengin tip olarak iki alt gruba ayrılan *hiperplastik polip*, *sesil serrated lezyon*, *displazi içeren sesil serrated lezyon* ve *geleneksel serrated adenom* olarak sınıflandırılmaktadır [5]. Morfolojik olarak bu lezyonlar, kript epitelinde testere dişi benzeri (“serrated”) veya yıldız şeklinde görünüm ile karakterize, heterojen bir grubu oluşturmaktadır [71].

Hiperplastik polip, en sık görülen serrated lezyon olup tüm serrated lezyonların %70-95'ini oluşturmaktadır. Hiperplastik polipler genellikle küçük (<5 mm), sesil olarak bulunmaktadır ayrıca distal kolon ve rektumda daha sık olarak izlenmektedir [81]. Hiperplastik polipler mikroveziküler ve goblet hücreden zengin olmak üzere iki subtipte ayrılır. Mikroveziküler hiperplastik polipde bulunan kriptler, eşit aralıklarla yerleşmiş huni şeklinde olup kriptlerin üst üçte ikisinde sınırlı serrasyon içeren epitel bulunmaktadır. Goblet hücreden zengin hiperplastik poliplerin ise daha büyük boyutta bulunan kriptleri, normale daha yakın morfolojide çok az serrasyon içermektedir. Her iki subtipde de proliferatif zon, kript tabanında sınırlı ve kript epitelinde bulunan nükleuslar küçük, yuvarlak/oval ve bazal yerleşimlidir [82].

Sesil serrated lezyon (SSL), sesil serrated adenom/polipin yerini alan yeni bir tanı terminolojisidir. DSÖ güncel tanı kriterinde SSL, tek bir serrated kript varlığı yeterli olarak revize edilmiştir [83]. Serrated kript, kriptin muskularis mukoza boyunca yatay büyüme (L-şekilli veya ters T-şekilli kript), kript tabanında genişleme, kript tabanına uzanan serrasyon ve asimetric proliferasyon varlığını içeren histolojik özelliklerden en az birini gösteren kript olarak tanımlanmaktadır [82], [83]. SSL, tüm

kolon poliplerinin %2-15'ini oluşturmakta olup sıklıkla proksimal kolon yerleşimli ve > 5-10 mm boyutunda bulunmaktadır [75].

SSL'larda, karsinoma ilerleme sırasında displazi gelişebileceği bildirilmektedir. Displazi içeren sesil serrated polipler nadir görülen lezyonlar olup tüm sesil serrated poliplerin %2-5'ini ve tüm kolorektal poliplerin ise %0,5'inden azını temsil etmektedir [84]. Displazi içeren sesil serrated lezyonlarda bulunan displazi paternleri; intestinal (adenomatöz) ve serrated olarak bildirilmektedir [5], [81]. İntestinal tip displazi, morfolojik olarak adenomlarda bulunan düşük dereceli displaziye benzer şekilde olan elonge, psödostratifide, hiperkromatik nükleus ve bazofilik sitoplazma gibi tipik sitolojik özelliklerle karakterizedir. Serrated displazi ise morfolojik olarak küboidal hücreler, eozinofilik sitoplazma, sık mitoz ve belirgin nükleole sahip veziküler nükleus ile karakterize edilmektedir [5]. Displazi derecesinin düşük veya yüksek dereceli olarak ayrılmasının önemi günümüzde hala netlik kazanmamıştır [81], [83].

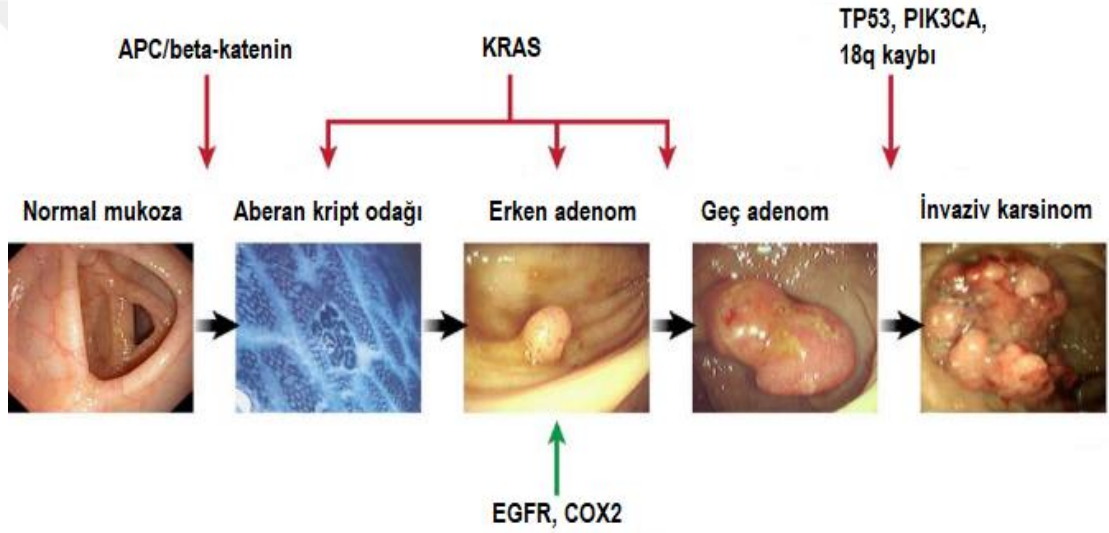
Geleneksel serrated adenom nadir olup kolorektal poliplerin %0,5 ila %1,9'unu oluşturmaktadır. Bu adenom ortalama 10 mm büyüklüğünde ve sıklıkla distal kolon yerleşimlidir [36]. Elonge nükleusu bulunan yoğun eozinofilik hücreler, yarık benzeri serrasyon ve ektopik kript odakları geleneksel serrated adenomun karakteristik özelliği olarak ifade edilmektedir. Böylece bu lezyon diğer serrated lezyonlardan veya adenomlardan ayrılabilir [82], [83].

2.8. Kolorektal Karsinogenez

Karsinom gelişiminde, kanserojenlere uzun süre maruz kalmanın yanı sıra onkojenlerde ve/veya tümör baskılayıcı genlerde çeşitli mutasyonların birikmesinin de gerektiği ifade edilmektedir. [6]. KRK iyi karakterize edilmiş genetik ve epigenetik değişikliklerin aşamalı olarak birikmesi yoluyla gelişen heterojen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [6], [85]. KRK'nın başlıca genetik yolları, kromozomal instabilite (CIN) yolağı ve MSI yolağı olarak bildirilmektedir [6], [54].

2.8.1. Kromozomal İnstabilite Yolağı

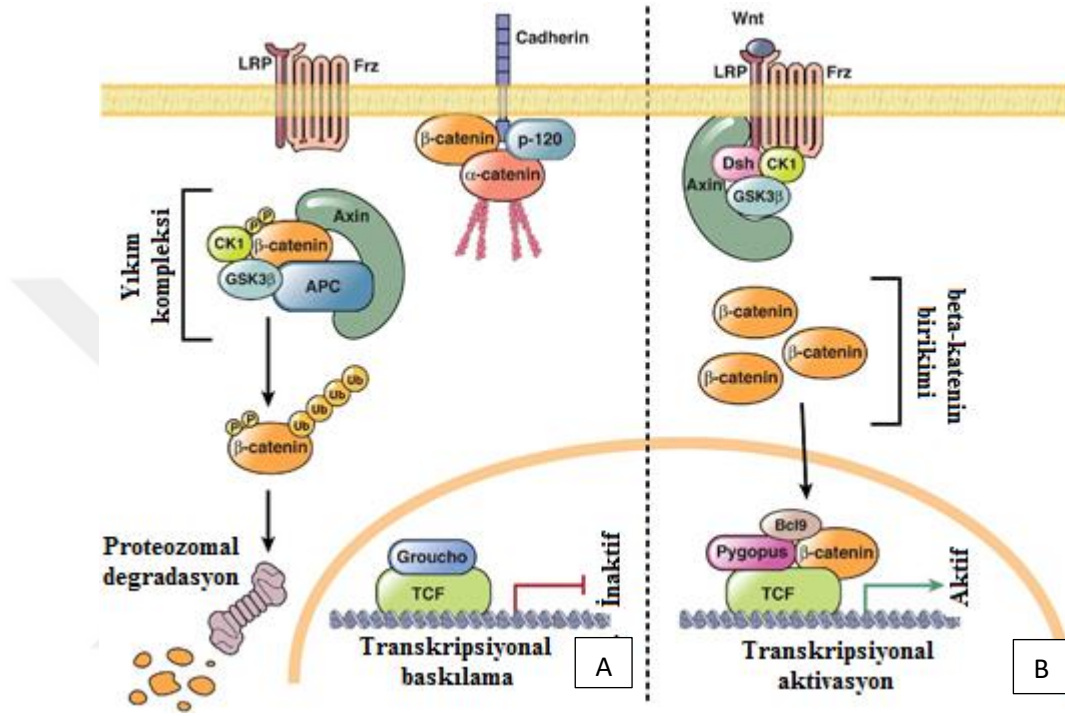
CIN yolağı, ilk defa Vogelstein ve ark. tarafından adenom-karsinom sekansı (Şekil 2.3) olarak tanımlanan çok aşamalı bir kolorektal karsinogenez modeli olarak ifade edilmiştir [71]. Sporadik KRK'ların %65-70'inde gözlenen CIN yolağı; anöploidi, delesyon, insersiyon, amplifikasyon veya heterozigosite kaybının neden olduğu somatik kopya sayısı değişikliklerini içeren kromozom anormallikleri ile karakterize edilmektedir. Bu karyotipik anormallikler tümör baskılayıcı genlerden olan APC, P53 ve SMAD'nın mutasyonları ve onkogen olan KRAS ve PIK3CA'daki aktive edici mutasyonları ile birleştirilerek gerçekleşmektedir [85].



Şekil 2.3. Kolorektal karsinogenezde adenom-karsinom sekansı [12].

CIN tümörlerinin tamamına yakınında, Wnt sinyal yolu ile aktive edildiği (Şekil 2.4) ve bu tümörlerin yaklaşık %80'inde APC mutasyonlarının bulunduğu tanımlanmaktadır [86]. Yapılan bir çalışmada displastik aberran kript odaklarının %5'inde, sporadik adenomların %30-70'inde ve sporadik KRK'ların %72'sinde somatik APC mutasyonlarının varlığı bildirilmiş ve bu durum araştırmacılar tarafından APC fonksiyon kaybının tümör gelişimi erken aşamasında rol aldığı şeklinde yorumlanmıştır [12]. Beta-kateninin, Wnt sinyali yokluğunda Axin, APC, kazein kinaz 1 (CK-1) ve glikojen sentez kinaz 3-beta (GSK3-beta) proteinlerinden oluşan bir komplekse bağlandığı bildirilmektedir. Bu kompleks aracılığıyla beta-katenin fosforillenerek, yıkıma uğradığı böylece beta-katenin sitoplazmik stabilitesinde Wnt sinyal yolunun önemli olduğu ifade edilmektedir [87], [88]. Mutant APC'nin

multi-protein yıkım kompleksi için azalmış bağlanma afinitesine sahip olduğu bildirilmektedir. Bu durumda beta-katenin sitoplazmada birikerek nükleusa geçmektedir. Nükleer beta-katenin TCF/LEF ailesi aracılığıyla c-myc, siklin D1 ve VEGF'nin de içinde bulunduğu hücre proliferasyonunu düzenleyen birçok hedef genin transkripsiyonuna yol açtığı ifade edilmektedir [88].



Şekil 2.4. Wnt/beta-katenin sinyal yolağı. Wnt sinyali inaktif (A), Wnt sinyali aktif (B) [12].

APC tümör baskılayıcı gen inaktivasyonundan sonra KRAS mutasyonları aktive olmaktadır. Malign transformasyonun ise TGF-beta, PIK3CA ve TP53 yollarındaki ek mutasyonlar ile gerçekleştiği ifade edilmektedir [12].

K-ras gen ürünleri (K-ras proteini), G proteini aracılığıyla mitojenik sinyallerin hücre yüzeyindeki epidermal büyüme faktörü reseptöründen (EGFR) hücre nükleusuna aktarılmasında rol oynamaktadır. K-ras hücre proliferasyonunun yanı sıra hücre farklılaşmasında ve apoptozda da önemli bir rol oynayan guanozin trifosfat (GTPaz) aktivitesine sahip olduğu ifade edilmektedir [8], [89]. KRK'ların %30-50'sinde K-ras mutasyonu bulunduğu bildirilmektedir [6], [12], [89]. Bu mutasyon ile GTPaz aktivitesi azalmakta ve K-ras-GTP yapısında sürekli aktif olarak kalabilmektedir [12]. Aktive K-ras, Raf-mitojenle aktive olan protein kinaz (MEK)-

hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) efektör yolu başta olmak üzere farklı efektörler ile hücre işlevleri düzenlemektedir. Raf ailesindeki proteinler, MEK1 ve MEK2'yi aktive eden serin/treonin kinazlar olarak bildirilmektedir. MEK1 ve MEK2 sırasıyla ERK1 ve ERK2'yi fosforile etmektedir. ERK'nın, daha sonra hücre siklus ilerlemesinin kontrolünde yer alan siklin D1 gibi enzimleri düzenleyen sitozolik ve nükleer substratları fosforile ettiği ifade edilmektedir [90].

Birincil bir K-ras mutasyonu, genellikle kendi kendini sınırlayan hiperplastik veya borderline bir lezyona yol açmaktadır. K-ras mutasyonunun tek başına malign transformasyon için yeterli olmadığı ifade edilmektedir ancak APC mutasyonundan sonra bir K-ras mutasyonu meydana gelmesi durumunda displastik lezyonun genellikle karsinoma ilerlediği bildirilmektedir [6]. K-ras mutasyon analizi, bu mutasyonun EGFR sinyal yolağındaki anahtar rolü nedeniyle, anti-EGFR tedavi yanıtını öngörmeye kullanılabilecek bir parametre olarak bildirilmektedir [10], [89].

Tümör baskılayıcı özellikte olan TP53, karsinomda en sık mutasyona uğrayan gen olarak bilinmektedir. Bu gen 17. kromozomun kısa kolunda lokalizedir [91]. Genomun koruyucusu olarak tanımlanan TP53; DNA metabolizması, apoptoz, hücre siklus kontrolü, yaşlanma, anjiyogenezis, immün cevap, hücre farklılaşması ve migrasyon ile ilgili yüzlerce genin transkripsiyonunu kontrol eden ana düzenleyici olarak ifade edilmektedir [92]. TP53'ün DNA hasarının yanı sıra oksidatif stres, anormal proliferatif sinyaller, ultraviyole radyasyon, bazı onkogenik proteinler, kimyasallar ve virüsler gibi birçok faktör tarafından aktive edildiği de bildirilmektedir [6], [12]. p53, replikasyon hatası veya mutasyon varlığında, önce hücre döngüsünü G1'den S fazına geçişte durdurmakta veya yavaşlatmakta sonra ise onarım genlerinin transkripsiyonunu arttırarak hareket ettiği bildirilmektedir. DNA hasarı tamir edilemeyecek kadar geniş ise kaspaz yolağı ile apoptozu indüklediği ifade edilmektedir [93].

Karsinogenezde non-invaziv durumdan invazyona geçişte TP53 mutasyonunun çok önem taşıdığı bilinmektedir. TP53 mutasyonun adenomlarda (%5), malign poliplerde (%50) ve invaziv KKK'da (%75) bulunduğu ayrıca bu mutasyonun malignite derecesi ile arttığı bildirilmektedir [94]. TP53 mutasyon sıklığı ve lezyon aşaması ile ilişkisinden dolayı, tümör gelişiminde TP53'ün mutant formlarının karsinogenezin geç aşamasında rol aldığı ifade edilmektedir [8].

İleri evre KRK'ların %70 kadarında, özellikle kromozom 18q'daki heterozigosite kaybından bahsedilmektedir [95]. Bu bölgede, kolorektal tümör supresör genleri olarak da bilinen "Deleted in Colorectal Cancer"(DCC), SMAD2 ve SMAD4 bulunmaktadır [96]–[98]. Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozun düzenlenmesinde rol oynayan TGF-beta yolağının hücre içi aracısının SMAD2 ve SMAD4 genleri olduğu bildirilmektedir [97], [98]. Bu genlerde bulunan mutasyonların, insanlarda görülen KRK'da nadir olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca deneysel modellerde bu genlerin kaybının KRK oluşumu ile olan ilişkisi halen netlik kazanmamıştır [85].

PIK3CA'daki aktive edici mutasyonlar, adenom karsinom sekansında geç ortaya çıktığı ve KRK'ların %10-20'sinde saptandığı bildirilmektedir. PIK3CA, apoptozu teşvik eden proteinleri inaktive ederek hücre çoğalmasını ve hayatta kalmasını düzenlediği ifade edilmektedir [85].

2.8.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı

KRK'ların CIN yolağı yanı sıra somatik DNA baz çifti mutasyonları ile karakterize edilen MSI yolağı üzerinden de gelişebildiği ifade edilmektedir [85]. MSI'nın, sporadik KRK hastalarının %15'inde izlenirken LS'de ortaya çıkan KRK'ların ise tamamında görüldüğü bildirilmektedir [54], [99].

DNA yanlış eşleşme onarım genlerindeki (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) veya EPCAM'deki (MSH2'yi düzenleyen bir proteini kodlayan) mutasyonların, mikrosatellit bölgelerinde kararsızlığa neden olduğu ifade edilmektedir. DNA mikrosatellitleri; mononükleotit, dinükleotit veya daha fazla sıralı nükleotit tekrarlarından oluşan tekrarlı ardışık diziler olarak sıralanmaktadır [85]. DNA polimeraz bu tekrarlayan genom dizilerini doğru bir şekilde eşleştirmeye çalışsa da bu alanların hataları biriktirmeye devam etmekte olduğu ifade edilmektedir. Yanlış eşleşme onarım sistemi, bu hataları tanıyarak yeni iplik replikasyonundan önce DNA eksizyon onarımını gerçekleştirmektedir. MSI fenotipine sahip tümörlerdeki hücreler, MMR genlerindeki mutasyonlar sonucu, yanlış eşleşmeye sahip DNA'yı doğru şekilde saptayıp onaramamaktadır. Bu durumun onların mutasyonlarını sürdürmelerine, kopyalanmalarına ve ek mutasyonlar kazanmalarına neden olduğu bildirilmektedir [8], [85].

MSI'nin en yaygın nedeni, MLH1 geninin promotör hipermetilasyon yoluyla epigenetik susturulması olarak ifade edilmektedir. MSI gösteren KRK'lar, sitozin/guanin (CpG) ada metilatör fenotipi (CIMP) dahil olmak üzere genom boyunca düzenleyici bölgelerde genellikle yüksek metilasyona sahip olmaktadır [85]. MSI gösteren tümörler sergiledikleri hata düzeyine göre, düşük ve yüksek düzeyde kararsız (sırasıyla MSI-L, MSI-H) olarak sınıflandırılmaktadır [6]. Sporadik KRK ve LS'de; MSI-H varlığı, diploid DNA içeriği, erken evre, proksimal kolon yerleşimi, uzamış sağkalım, müsinöz diferansiyasyon ve Crohn benzeri inflamatuvar infiltrat varlığının anlamlı olduğu bildirilmektedir [8], [54].

2.9. Kolorektal Karsinomların Patolojisi

Displastik glandların muskularis mukozayı geçip submukozaya girmesi KRK olarak tanımlanmaktadır. KRK'ların %90'dan fazlasını adenokarsinomlar oluşturmaktadır [5]. Güncel DSÖ'de kolorektal tümör histopatolojik sınıflaması Tablo 2.1' de gösterilmiştir.

2.9.1. Kolorektal Karsinomların Lokalizasyonu ve Kliniği

Yerleşim yerine göre KRK'lar rektal, sağ ve sol taraf kolon karsinomları olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Proksimal veya sağ taraf kolon karsinomları çekum, çıkan kolon ve transvers kolonu; sol taraf kolon karsinomları ise inen kolon ve sigmoid kolonu içermektedir. [5]. Çoğu KRK, sol taraf veya rektal yerleşimli olmakla birlikte son birkaç dekada tümörlerin proksimal kolon yerleşimindeki artışından dolayı, sol tarafta izlenen sıklığın göreceli olarak düştüğü belirtilmektedir [100]. KRK'larda tümör yerleşim yerinin tarama uygulamaları, çevresel ve genetik faktörler, cinsiyet ve ırksal farklılıklar yanı sıra hastanın yaşını da yansıttığı bildirilmektedir [36]. Sağ kolon yerleşimli tümörlerin, sol kolon ve rektal yerleşimli tümörlere göre artmış invazyon derinliği ve kötü diferansiyasyon ile ilişkili olduğu ayrıca daha ileri yaş hastalarda görüldüğü de ifade edilmektedir [101].

Tablo 2.1. Kolorektal tümörlerin DSÖ (2019) sınıflandırması [5].

Malign epitelyal tümörler
Adenokarsinom,NOS
Müsinöz adenokarsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom
Medüller karsinom
Serrated adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom
Adenoma benzeri adenokarsinom
Adenoskuamöz karsinom
Sarkomatoid komponentli karsinom
Undiferansiye karsinom
Nöroendokrin tümör, NOS
Nöroendokrin tümör, grade 1
Nöroendokrin tümör, grade 2
Nöroendokrin tümör, grade 3
L-hücreli tümör
Glukagon benzeri peptit üreten tümör
PP/PYY üreten tümör
Enterokromaffin hücreli karsinoid
Serotonin üreten tümör
Nöroendokrin karsinom, NOS
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Miks nöroendokrin-non nöroendokrin neoplazm (MiNEN)

KRK'lar, rektal kanama, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik (dönüşümlü ishal ve kabızlık gibi), anemi ve karın ağrısı gibi semptomlara neden olabilmektedirler. İntestinal obstrüksiyon sol taraf yerleşimli tümörlerde daha sık iken, sağ taraf yerleşimli tümörlerde nadir bulunduğu bildirilmektedir [31]. Rektosigmoid yerleşimli tümörlerde tıkanmaya bağlı distansiyonun bir sonucu olarak, karsinom bölgesinde

veya çekumda perforasyon meydana gelebilmektedir [24], [31]. Tümörde endoskopik görünüm karakteristiktir ancak bazen inflamatuvar lezyonların karsinomu taklit edebileceği ve bazı undiferansiye karsinomların ise masum bir görüntüye sahip olabileceği bildirilmektedir [31].

2.9.2. Kolorektal Karsinomların Makroskopisi ve Mikroskopisi

Makroskopik olarak KRK'ların çoğu polipoid veya ülser/infiltran olarak tanımlanmaktadır. KRK'ların yaklaşık üçte ikisinde ülser görünüm bulunmaktadır [36]. Polipoid KRK'lar sınırları belirgin, yuvarlak şekilli iri kitleler olarak ortaya çıkarken ülser/infiltran KRK'lar santrali ülser, kenarları hafif kabarık kitleler şeklinde bulunmaktadır [31].

Tümör kesit yüzü KRK'ların büyük kısmında gri-beyaz renkte iken, müsinoz tümörlerde ise jelatinöz bir görünüm izlenebilmektedir. Makroskopik incelemede tümörün barsak duvarına sınırlı olup olmadığı, perikolik dokulara yayılıp yayılmadığı, makroskopik damar invazyon varlığı ve kolonda başka polip veya karsinom varlığı mutlaka belirtilmelidir [31].

Kalın bağırsağın en sık görülen malign tümörü değişen miktarlarda müsini salgılayan, sıklıkla iyi ile orta derecede diferansiyasyon gösteren adenokarsinomlar olarak bilinmektedir [5], [31], [36]. KRK'da, özellikle tümörün kenarlarında, inflamatuvar ve desmoplazik reaksiyon bulunabildiği ifade edilmektedir. İnflamatuvar hücrelerin çoğu T-lenfositlerden oluşmakla birlikte B- lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler ve S-100 pozitif dendritik hücreler de bulunabilmektedir [54].

KRK mikroskopik olarak incelendiğinde, yüzeyinde papiller veya villöz morfoloji bulunabilmektedir. Ayrıca tümör kenarında rezidü bir polip odağına da rastlanabilmektedir [31]. Tümör etrafındaki glandlar normal mukozadan daha uzun, daha kıvrımlı ve daha fazla goblet hücresi içeren reaktif bir hiperplastik değişiklik gösterdiğinde, bu durum transizyonel mukoza olarak tanımlanmaktadır [102].

2.9.3. Kolorektal Karsinomların Histolojik Tipleri

Müsinoz adenokarsinom (MAK) KRK'da en sık görülen histolojik tip olup %1,6 ila %25,4 arasında değişen sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir [5], [103]. DSÖ'ye göre MAK, tümörün %50'sinden fazlasında ekstrasellüler müsini gölcükleri

içerisinde asiner yapılar, tabakalar ya da bir kısmı taşlı yüzük morfolojisinde olabilen tek hücreler halinde dağılan neoplastik hücreler içeren tümör için kullanılmaktadır. Müsinöz alanlar %50'nin altında ise *lezyon müsinöz komponente sahip adenokarsinom* olarak tanımlanır [5]. MAK, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve LS'li hastalarda sıklıkla görülmektedir. Radyoterapiye bağlı gelişen KRK 'da da artmış bir MAK oranı bildirilmektedir [103].

KRK'ların nadir (%1) bir tipi *taşlı yüzük hücreli karsinom*'dur Bu tümörde, tümör hücrelerinin %50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin ve tipik olarak kenara itilmiş nukleus bulunmaktadır [5], [104]. Makroskopik olarak bu tümör duvarda diffüz gelişim paternine sahip olup mikroskopik olarak ise çok az veya hiç gland yapısı oluşturmamaktadır [31], [36]. Taşlı yüzük hücreli karsinom sıklıkla lenf nodları, peritoneal yüzey ve karaciğere metastaz yapmaktadır. Ayrıca diğer KRK'lardan farklı olarak daha sık over metastazı da bulunmaktadır [31]. Kolorektal taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı verilmeden önce, başta mide ve meme olmak üzere, diğer organlardan metastaz olasılığı mutlaka ekarte edilmelidir. İHK'sal olarak CK20, MUC2, MUC5AC ve CDX2 pozitifliği kolorektal taşlı yüzük hücreli karsinom tanısında yardımcı markırlar olabilmektedir [105].

MAK ve taşlı yüzük hücreli karsinomların sıklıkla sağ kolon yerleşimli olma eğiliminde olduğu bildirilmektedir. Klasik adenokarsinomlara göre her iki tümörde de daha ileri tümör evreleri ve histolojik dereceleri yanı sıra daha düşük beş yıllık sağkalım olduğu bildirilmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada, aynı tümör evresine sahip klasik adenokarsinom ve MAK arasında sağkalım açısından anlamlı ölçüde farklılık saptanmamıştır [104].

KRK diğer histolojik tipleri medüller karsinom, mikropapiller adenokarsinom ve serrated adenokarsinom olarak bilinmektedir. Medüller karsinom intraepitelyal lenfositlerle infiltre olan belirgin nükleolü veziküler nükleusu bulunan, geniş eozinofilik sitoplazmalı malign hücre tabakalarından oluşmaktadır. Vasküler kanallara benzeyen stromal alanları infiltre eden küçük tümör kümeleriyle karakterizasyon mikropapiller adenokarsinom için spesifik iken, yapısal olarak serrated poliplere benzeyen ve ayrıca müsinöz alanlar içeren atipik hücrelerde ise serrated adenokarsinom öncelikle düşünülmelidir [5].

2.9.4. Kolorektal Karsinomlarda Derece ve Evre

Literatürde birçok KRK histolojik derecelendirme sistemi bulunsa da kesin kabul görmüş bir sistem halan bulunmamaktadır. Çoğu derecelendirme sistemi KRK'ları en fazla 3 veya 4 dereceye (Tablo 2.2) ayırmaktadır [106].

Tablo 2.2. Kolorektal tümörlerin derecelendirmesi [106].

Grade 1	İyi diferansiye (%95'ten fazla gland formasyonu)
Grade 2	Orta derecede diferansiye (%50-95 gland formasyonu)
Grade 3	Az diferansiye (%50'den az gland formasyonu)
Grade 4	İndiferansiye

Güncel DSÖ'ye göre iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörlerin “düşük dereceli”; az diferansiye tümörlerin ise “yüksek dereceli” olarak derecelendirilmesi önerilmektedir. Derece açısından heterojenite gösteren olgularda ise derecelendirmenin daha az diferansiye olan alan üzerinden yapılması ve histolojik varyantlar için derecelendirme yapılmaması önerilmektedir [5]. İndiferansiye (grade 4) karsinom ise gland formasyonu, müsin üretimi ya da nöroendokrin veya skuamöz diferansiyasyon göstermeyen epitelyal tümörler için kullanılması tavsiye edilmektedir [106].

KRK'larda, yaygın olarak AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (İnternational Union Against Cancer) tarafından yapılan TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflaması ve evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.3). TNM siteminde “T”, tanı anında herhangi bir tedavi almamış tümörün lokal yayılımını tanımlamaktadır. “N” terimi bölgesel lenf nodu metastazını ve “M” terimi ise bölgesel olmayan lenf nodu metastazının da dahil olduğu metastatik hastalığı tanımlamaktadır [106].

2.9.5. Kolorektal Karsinomlarda Yayılım ve Metastaz

KRK'lar perinöral, lenfatik ve/veya venöz invazyon ile yayılım göstermektedir. Ayrıca bu tümörün direk ekstansiyon ile bitişik yapılara yayılım, ekilme ile periton ve serozal membranlara, dökülme ve implantasyon ile cerrahi yaralara ve anastomoz alanlarına uzanım gösterebildiği de bildirilmektedir [36].

Tablo 2.3. Kolorektal tümörlerin TNM Sınıflaması (AJCC-UICC, 2017).

	Primer tümör (pT)
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör saptanmadı
Tis	Karsinoma-in situ, intramukozal karsinom (tümör lamina propria'da, muskularis mukozaya uzanım yok)
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör muskularis propriayı geçerek subserozal/perikolorektal dokulara invaze
T4	Tümör diğer organ ve yapılara direkt invazyon gösteriyor ve/veya visseral peritona penetre
T4a	Tümör visseral peritona (seroza) penetre
T4b	Tümör diğer organ ve yapılara direk invazyon gösterir
	Bölgesel lenf nodları (N)
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1a	1 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1b	2-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1c	Subseroza veya peritonize olmayan perikolik ya da perirektal yumuşak dokuda lenf nodu metastazı olmaksızın satellit tümör nodülleri
N2	4 adet ya da üzeri bölgesel lenf nodunda metastaz
N2a	4-6 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N2b	7 adet ya da üzeri bölgesel lenf nodunda metastaz
	Uzak metastaz (M)
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın bir organda sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodları)
M1b	Birden fazla organda metastaz
M1c	Organ tutulumu olan ya da olmayan peritoneal metastaz

KRK'lar en sık bölgesel lenf nodları, karaciğer ve akciğere metastaz yapmaktadır [31]. KRK'da nodal metastaz genellikle küçük lenf nodlarına (<5 mm çapında) olduğundan, rezeksiyon örneklerinin makroskopik incelemesinde lenf nodları için özenli bir araştırma yapılması gerekmektedir [107]. Metastatik KRK teşhisi konan bireylerde yapılan bir çalışmada farklı tümör bölgesine sahip olan hastaların, farklı bölgelere metastaz yapma eğiliminde olduğu bildirilmektedir [108]. Rektum yerleşimli KRK'ların, akciğerlere yayılma olasılığının karaciğere göre daha yüksek olduğu çeşitli makalelerde ifade edilmektedir [100], [109]. KRK'ların diğer metastaz yerlerinin periton ve over olduğu nadiren de santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavitenin de metastaz bölgeleri arasında bulunabileceği bildirilmektedir [31], [108].

2.10. Kolorektal Karsinomlarda Tedavi

KRK'ların standart primer tedavisi cerrahi olup tekniği tümörün tipi ve yerleşim yerine göre değişmektedir [31], [36]. Cerrahiye ek olan tedavi ise hastalığın evresine, patolojik özelliklerine, MSI durumuna, genomik özelliklerine, tedavinin olası yan etkilerine, hastanın yaşına, performansına, komorbidite durumuna ve hasta tercihinine bağlı olarak değişmektedir [110]. Ayrıca metastatik KRK'ların tedavisinin; primer tümör lokalizasyonu, etkilenen organ sayısı, mikrosatellit durumu ve esas olarak KRAS, NRAS, BRAF ve Her2'deki değişiklikleri içeren genomik testlerin de dahil olduğu birçok faktörden etkilendiği bildirilmektedir [110].

2.11. Kolorektal Karsinomlarda Prognostik Faktörler

KRK'nın prognozunu birçok faktör etkilemektedir. Tümör evresinin, yeni tanı alan KRK'larda hala en önemli prognostik faktör olduğu bilinmektedir [31], [107]. Barsak duvarına invazyon derecesi, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı prognozu olumsuz etkileyen faktörler olarak ifade edilmektedir [31], [36], [107].

Prognozu etkileyen diğer faktörler;

1. Yaş ve cinsiyet: Çok genç ve çok ileri yaşlarda saptanan KRK'ların daha kötü prognozlu olduğu bildirilmektedir. Ayrıca prognozun kadınlarda erkeklerden daha iyi olduğu ifade edilmektedir [31].
2. Histolojik derece ve tip: Düşük ve yüksek dereceli olarak ikili sistem kullanıldığında prognoz ile derece arasında kesin bir ilişki saptanmadığı

bildirilmektedir [31]. Histolojik derecenin T evresi ve lenf nodu metastaz riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Yüksek dereceli KRK vakalarının %44'ünde lenf nodu metastazı, düşük dereceli KRK vakalarında ise daha az lenf nodu metastazı (%17'sinde) saptandığı bildirilmektedir [111]. Ayrıca müsinöz adenokarsinom, küçük hücreli karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomun klasik adenokarsinomdan daha kötü prognoza sahip olduğu ifade edilmektedir [103], [104].

3. Tümör lokalizasyonu: Sağ taraf yerleşimli tümörlerin, sol taraf ve rektal yerleşimli tümörlere göre ileri T evresi, kötü diferansiyasyon ve düşük sağkalım oranı ile ilişkili olduğu ve bildirilmektedir [78], [101].
4. Tümör boyutu: Tümör boyutu ile prognoz ve metastaz sıklığı arasındaki ilişki tartışmalı olmakla birlikte artan tümör boyutunun, artmış lenf nodu metastaz varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [112].
5. Makroskopik yapı: Ülser olan KRK'ların, polipoid ve ekzofitik tümörlere göre daha kötü prognoza sahip olduğu ayrıca bu tümörlerin lokal yayılım ve uzak metastaz olasılıklarının da daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu durumun, ekzofitik tümörlerde ülserli tümörlere kıyasla daha düşük duvar penetrasyonu bulunmasından kaynaklandığı ifade edilmektedir [113].
6. Tümör multifokalitesi: KRK'lar multifokal şekilde bulunabilmektedir. Kalın bağırsakta eş ya da farklı zamanlı maligniteleri bulunan hastalarda beklenen yaşam sürelerinin, soliter KRK'lı hastalara benzer olduğu ifade edilmektedir [31].
7. Tümör kenarları: Düzgün şekilde yuvarlak kontürlü ekspansif sınıra sahip tümörler, infiltratif sınıra sahip olanlara göre daha az agresif klinik seyir göstermektedir [5], [114]. Ayrıca ekspansif sınıra sahip olan tümörlerin MSI-H ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir [31].
8. Tümör tomurcuklanması: Tümörün invaziv sınırında ayrılarak desmoplazik stroma içine sızan beş veya daha az tümör hücresi olarak tanımlanan tümör tomurcuklanması, kötü prognoz göstergesi olarak bilinmektedir [31]. Yüksek tümör tomurcuklanması, lenf nodu metastazı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmektedir. Ayrıca tümör tomurcuklanması varlığının evre II hastalarda

kemoterapi kararı vermek için yüksek bir risk faktörü olarak kabul edilmesi önerilmektedir [115].

9. Rezeksiyon genişliği/cerrahi sınırlar: Cerrahi eksizyonun yeterliliği de önemli bir prognostik faktör olarak ifade edilmektedir. Sadece proksimal ve distal rezeksiyon sınırları değil, aynı zamanda KRK'larda radyal cerrahi sınır da klinik açıdan önem teşkil etmektedir [31], [36]. Rektal karsinomda radyal cerrahi sınır tutulumunun, lokal nüksü öngörmede en kritik faktör olduğu bildirilmektedir [116].
10. Lenfovasküler invazyon: Lenfatikler, kapillerler, postkapiller venüller gibi küçük damar invazyonunun, venöz büyük damar invazyondan ayrı olarak rapor edilmesi önerilmektedir [107], [117]. KRK'lı hastalarda venöz ve lenfatik invazyonun önemli prognostik değişkenler olduğu kanıtlanmakla birlikte ekstramural venöz invazyonun karaciğer metastazı için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir [118].
11. Perinöral invazyon: KRK'da perinöral invazyon, yüksek tümör derecesi ve evresi ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir [107]. Ayrıca perinöral invazyon varlığının artmış lokal rekürrens ve düşük sağkalım ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir [119].
12. Lenf nodu metastazı: Bölgesel lenf nodu metastazı (N) önemli bir prognostik faktör olarak bilinmektedir [31]. Bir ila 4 lenf nodu metastazı bulunan KRK'larda sağkalım %60 iken, 5'ten fazla lenf nodu metastazı olan hastalarda bu oran %20'ye düşmektedir [36]. Metastazı tespit etme olasılığı, incelenen lenf nodlarının sayısı ile artmaktadır. Her vaka için toplam lenf nodu minimum 12 olarak hedeflenmesi ayrıca tüm olası lenf nodlarının örneklenerek incelenmesi önerilmektedir [120].
13. Lenf nodu reaksiyonu: İmmunolojik reaksiyon sonucu oluşan reaktif lenf nodları varlığının KRK'da sağ kalımı artırdığı bildirilmektedir [36].
14. Peritümöral lenfositik infiltrasyon: Peritümöral lenfoid agregatlar konakçı lenfoid yanıtın olumlu bir prognostik faktör olduğu gösterilmektedir [107]. Ayrıca artan peritümöral lenfositik reaksiyon ile lenf nodu metastazı arasında negatif ilişki bildirilmektedir [112].

15. Perforasyon ve obstrüksiyon: Tümör perforasyonu, KRK'nın nadir bir komplikasyonu olarak ifade edilmektedir. Perforasyon varlığı, yüksek hastane içi mortalite ve morbiditenin de dahil olduğu kötü prognozla ilişkili olarak bildirilmektedir [121]. Tıkayıcı bir tümöre yakın lokalizasyonda kolon perforasyonunun yaygın peritonit ve sepsis nedeniyle yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [36].
16. Ekstrakapsüler lenf nodu invazyonu: Lenf nodunda ekstrakapsüler tümör invazyonu bulunan KRK hastalarının sağkalım ve nüks oranlarının, olmayan hastalara göre daha kötü olduğu ifade edilmektedir. Böylece ekstrakapsüler invazyon varlığının, lenf nodu metastazı olan KRK hastaları için hastaliksız ve genel sağkalımda bağımsız prediktör faktör olabileceği bildirilmektedir [122].
17. Tümör depoziti: Perikolonik/perirektal yağ dokusunda bulunan tümör nodülleri, rezidü lenf noduna ait herhangi bir histolojik bulgu içermiyorsa tümör depoziti (peritümöral depozit veya satellit nodül) olarak adlandırılmaktadır ve bu durum kötü prognozla ilişkili olarak bildirilmektedir. Bölgesel lenf nodu metastazı yokluğunda tümör depozitlerinin varlığı N1c olarak kategorize edilmektedir [106].
18. Peritoneal tutulum: Lokal peritoneal tutulumun yüksek tümör derecesi, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve infiltratif tümör sınırı ve yüksek intraperitoneal nüks ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [107].
19. Anjiogenezis: Tümör içinde yeni kan damarlarının oluşması ve yeni gelişen bu damarların zayıf bazal membran içermesi, tümör hücrelerinin kan dolaşımına kolay şekilde geçmesine yol açarak tümörün ikincil bölgeleri kolonize etme olasılığının arttığı bildirilmektedir [36].
20. MSI durumu: KRK'larda MSI-H varlığının daha düşük tümör evresi, artmış sağkalım ve peritümöral lenfositik infiltrasyon ile anlamlı şekilde korele olduğu bildirilmektedir [8]. Ayrıca MSI durumu, 5-florourasil bazlı kemoterapiye yanıtı ön görmede kullanılabilir bir parametre olarak, sağkalımın prognostik bir belirteci olduğu ifade edilmektedir [107].

2.12. Kolorektal Karsinomlarda Tümör Markırları

Malign neoplazileri benign durumlardan ayırmada, organ kökenlerini belirlemede, morfolojik ve biyolojik olarak heterojen olan neoplazileri sınıflandırmada İHK markırlar kullanılabilir. KRK'lar için en yaygın olarak kullanılan İHK markırların sitokeratin 7 (CK7), sitokeratin 20 (CK20) ve CDX2 olduğu bilinmektedir. Özel Adenin-Timin'den zengin sekans bağlayıcı protein 2 (Special AT-rich sequence-binding protein 2, SATB2) ve cadherin-17 (CDH17) kullanılan yeni markırlar olarak ifade edilmektedir. Müsinlerin (MUC) KRK'da kullanımını ise sınırlıdır [123].

CK7- / CK20+ fenotipi KRK için ifade edilmektedir ve bu durum CDX2'den daha spesifik olarak bildirilmektedir [124]. CDX2 ekspresyonu, üst gastrointestinal ve pankreatikobiliyer kanal gibi çeşitli adenokarsinomlarda da görülebilmektedir [105], [124]. Bununla birlikte, KRK'daki CK7-/CK20+ fenotipinin sensitivitesi CDX2'den daha düşüktür. KRK'ların yaklaşık %10'u CK7'yi ekspresse edebilmektedir [124].

SATB2, geniş bir biyolojik fonksiyon spektrumunda yer alan nükleer matriks ile ilişkili bir transkripsiyonel regülatör olarak ifade edilmektedir. "Liver-intestine cadherin" olarak da bilinen CDH17 ise cadherin süper ailesinin bir üyesi olarak bildirilmektedir [123]. Bir çalışmada KRK'ların %97'sinde SATB2 ve %98'inde CDH17 ekspresyonu saptandığı ifade edilmiştir. Araştırmacılar gastrointestinal dışı tümörlerde bu markırların sırasıyla %3,6 ve %3,3 oranında ekspresyonun bulunduğunu ve bu markırların KRK için oldukça sensitif ve spesifik belirteçler olabileceğini bildirilmiştir [125].

2.15. Beta-katenin

Beta-katenin, Armadillo ailesinin bir proteini olup hücrel lokalizasyonuna bağlı olarak çok sayıda işlevi bulunduğu bildirilmektedir. Bunun ise hem hücre membranında hem de sitoplazma ve nükleustaki diğer hücrel proteinlerle etkileşimlerinden kaynaklandığı ifade edilmektedir [126]. Beta-katenin, kadherinlerin sitoplazmik alanına ve alfa-katenin aminoterminal ucuna bağlanmaktadır. Ayrıca beta-katenin, kadherinleri hücre iskeletine bağlayarak hücreler arası adezyonda da görev almaktadır [15]. Beta-kateninin membran lokalizasyonunun yanı sıra ekstraselüler mikroçevre ile nükleus arasında hızlı bağlantı görevi gören sitoplazmik beta-katenin havuzu da bulunmaktadır. Wnt sinyali inaktif olduğunda beta-katenin destrüksiyon

kompleksi olarak adlandırılan Aksin, APC, CK-1 ve GSK3-beta proteinlerinden oluşan bir komplekse bağlanarak ubiquitin aracılı proteozomal yolla yıkıma uğramaktadır [87]. Wnt sinyali aktive olduğunda ise sitoplazmadaki beta-katenin nükleusa transloke olarak burada TCF/LEF ailesi transkripsiyon faktörlerine bağlanmakta böylece c-myc ve siklin D1 gibi hedef genler yanı sıra matrix metalloproteinase-7, fibronektin, CD44, ve uPAR gibi invaziv büyüme için gerekli birçok genin transkripsiyonu gerçekleşmektedir [11], [127].

Sitoplazmik beta-katenin birikimi, başta APC olmak üzere Aksinin veya beta-kateninin kendisinin genetik mutasyonundan kaynaklandığı bildirilmektedir. Beta-katenin'in sitoplazma ve/veya nükleusta overekspresyonu kalın bağırsağın da aralarında bulunduğu çeşitli organ kanserlerinde bildirilmektedir [15], [128], [129].

2.14. Siklin D1

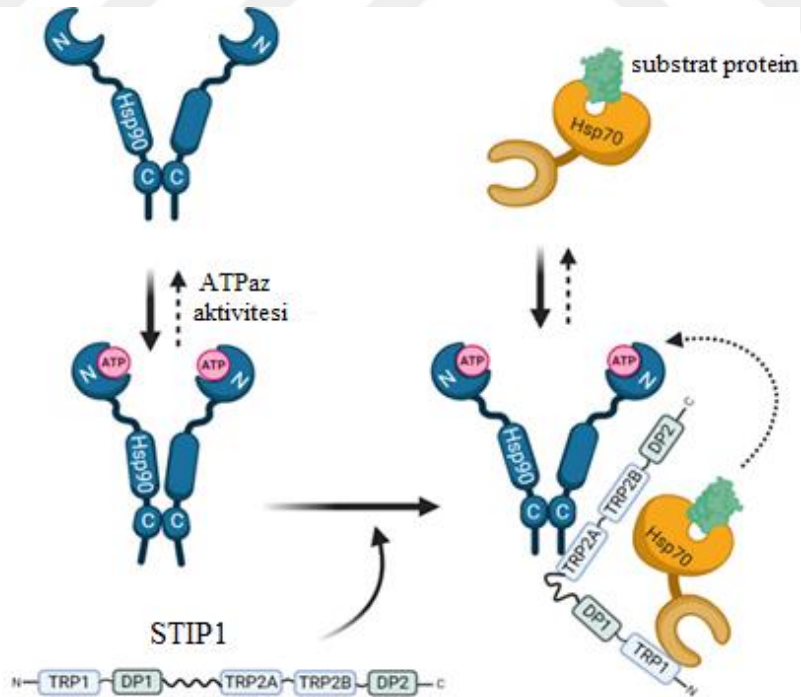
Hücre siklusu, siklin ve siklin bağımlı kinazlar (CDK) aracılığıyla farklı kontrol noktaları tarafından düzenlenmektedir [13]. D siklinlerinden biri olan siklin D1 proteini, 295 amino asitten oluşmaktadır ve 11q13 kromozomu üzerinde bulunan CCND1 geni tarafından kodlanmaktadır [130]. Siklin D1, G1 fazında amplifiye olup CDK4/6'ya bağlanarak siklin/CDK kompleksini oluşturmakta ve bu kompleksi aktive etmektedir. Bu aktive kompleks, Rb fosforilasyonunu arttırarak hücre siklusunda G1'den S fazına geçişi ve DNA sentezini düzenlemektedir. Defosforillenmiş Rb, E2F ailesindekiler de dahil olmak üzere, transkripsiyon faktörlerini düzenler ve fonksiyonlarını inhibe ederken; hiperfosforile Rb, E2F'den ayrılır ve G1'den S fazına geçişe izin vermektedir [13]. Siklin D1'in, hücre siklusunda, Rb inaktive edici fonksiyonuna ek olarak, transkripsiyon regülasyonunda rol oynadığı, hücre göçünü teşvik ettiği, farklılaşmayı inhibe ettiği ve enerji dengesini kontrol ettiği ve sonuç olarak tüm bunların birlikte kanser oluşumunu destekleyebileceği bildirilmektedir [131].

Siklin D1 aşırı ekspresyonu, arasında KKK'ların da bulunduğu oral kavite, baş-boyun, akciğer, meme, mesane ve özofagus kanserlerinin de dahil olduğu birçok tümörde bildirilmektedir [129], [130], [132], [133]. Siklin D1 geninin, malign tümörlerin yaklaşık %22-58'inde amplifiye olduğu, bu amplifikasyonun hücre

siklusunun bozulmasına, büyümenin artmasına ve karsinogeneze yol açtığı ayrıca genel sağkalımla da yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. [130].

2.13. STIP1

İlk olarak *Saccharomyces cerevisiae*'de tanımlanan HHSP70/HSP90 düzenleyici protein olarak da bilinen STIP1, moleküler ağırlığı 62.6 kDa olan 589 amino asitlik bir koşapron proteini olarak ifade edilmektedir [19], [134]. STIP1 geni, kromozom 11q13.1 üzerinde, kanserle ilişkilendirilen bir dizi genin komşuluğunda bulunmakta ve STIP1 proteinini kodlayan bu gen yaklaşık 14 eksondan oluşmaktadır [19], [22]. STIP1, aspartik asit ve prolin kalıntıları açısından zengin iki alana (DP1 ve DP2) ek olarak üç tetratrikopeptid tekrar alanı (TPR) içermektedir. Bu TPR alanları aracılığıyla, ısı şok proteinleri HSP70 ve HSP90 ile ATP ve ADP arasındaki karşılıklı dönüşümü hidrolize eden bir kompleks oluşturmaktadır (Şekil 2.5) [19], [20], [135], [136]. Bu multiprotein kompleks RNA ekleme, transkripsiyon, protein katlanması, translokasyon, viral replikasyon, sinyal iletimi ve hücre siklus regülasyonunun da dahil olduğu bir dizi farklı hücresel aktivitede yer almaktadır [19], [20].



Şekil 2.5. STIP1'in aracılık ettiği HSP70/HSP90 şapron etkileşimi [137].

KRK'nın da içinde yer aldığı birçok malign tümörde STIP1 yüksek ekspresyonu bildirilmektedir [23], [136], [138], [139]. STIP1 ekspresyonunun tümör

oluşumu, invazyonu ve metastazda önemli bir rol aldığı düşünülmektedir [21]. Ayrıca son zamanlarda STIP1'in KRK'da bir onkogen görevi gördüğü, bu nedenle KRK'lı hastaların prognozu için bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesine dair bir çalışma da literatürde bulunmaktadır [23].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 29.04.2020 tarihinde, 2020.03.10 karar numarası ile Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. Ayrıca 2020/051 proje numarası ile Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmesi uygun bulunmuştur.

Bu çalışmada, 2014-2020 yılları arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KKÜTF) Hastanesi Patoloji laboratuvarına gönderilen endoskopik polipektomi ve kolorektal rezeksiyon arşiv materyalleri kullanılmıştır. Bu vakalar arasından 20 adet TA, 20 adet VA, 88 adet KRK tanılarına sahip olgular ile birlikte 10 adet rezeksiyon materyallerinden alınan normal kolon mukozası çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Vakalara ait H&E boyalı preparatlar çıkarılarak uzman patolog tarafından gözden geçirilmiş ve histolojik tip, grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör depoziti, pT, pN ve M'nin de dahil olduğu klinikopatolojik parametreler tekrar değerlendirilmiştir.

Adenom ve KRK tanıları ve tiplendirilmeleri için güncel DSÖ kriterleri; KRK diferansiyasyon derecesi için AJCC'nin önerdiği 4 aşamalı derecelendirme sistemi kullanıldı [5], [106]. Buna göre tümörler; iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye olarak gruplandırılmıştır. Patolojik tümör evrelemede AJCC ve UICC tarafından yapılan TNM sınıflaması kullanıldı [106]. Tümör kalın bağırsaktaki lokalizasyonuna göre çekum, çıkan kolon ve transvers kolonda ise sağ yerleşimli; inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda olanlar ise sol yerleşimli tümörler olarak belirtilmiştir [140]. Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümör depoziti varlığı incelenerek var ya da yok olarak iki gruba ayrılmıştır. Metastatik lenf nodu olması halinde lenf nodu pozitif, incelenen lenf nodunun tamamının reaktif olması halinde ise negatif olarak belirtilmiştir. Olgulara ait yaş ve cinsiyet bilgileri patoloji raporlarından elde edilmiştir.

Her vaka için mikroskop altında lezyonu en iyi temsil eden alan H&E preparatlarından seçilmiş ve bu preparata ait olan doku bloğu üzerinde, bu alana karşılık gelen bölge işaretlenerek belirlenmiştir. İşaretli alandan "tissue microarray"

(doku mikrodizi, TMA) enstrümanı yardımıyla 1 mm çapında kor doku biyopsisi alınarak hazırlanan blok kılavuzunun ilgili alıcı gözeneğine yerleştirilmiştir. Alıcı bloktaki kor biyopsilerin koordinatları, tablo halinde kaydedilerek hazırlanan bloklar 40 °C’de 15 dakika ısıtılmış ve blok yüzeyi düzleştirilmiştir. Bu bloklardan, Thermo Fisher Scientific mikrotom cihazıyla, 4 mikron kalınlığında Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara kesitler alınmıştır. Alınan kesitler 65 °C’de 1 saat etüvde deparafinize edildikten sonra otomatik Ventana Benchmark XT İHK boyama cihazında STIP1 (ab126724), beta-katenin (ab32572) ve siklin D1 (ab16663) antikolarıyla boyanmıştır. Doku pozitif kontrolü için STIP1’de testis dokusu, beta-katenin ve siklin D1’de ise meme karsinomu kullanılmıştır. Boyanan preparatlar Leica DM LS2 marka, ışık mikroskopunda uzman patolog tarafından değerlendirilmiştir. İHK’sal değerlendirme pozitif hücrelerin yüzdesi ve boyanma yoğunluğu esas alınarak gerçekleştirilmiştir.

Beta-katenin ile yapılan İHK’sal boyamada, tümör veya adenomatöz epitel hücre nükleusunda %10 ve üzeri ekspresyon olduğunda, sonuç yüksek ekspresyon olarak kabul edilmiştir. Tümör veya adenomatöz epitelde nükleer boyanma oranı %10’dan az ise sonuç düşük ekspresyon olarak belirtilmiştir [141].

İHK’sal olarak siklin D1 için nükleer boyanma varlığı değerlendirmeye alınmış, pozitif boyanmış tümör veya adenomatöz epitel hücrelerinin yüzdesine göre 0 ila 3 arasında puanlama yapılmıştır; 0 (boyanma olmaması), 1 (%1-25), 2 (%26-75), 3 (%76–100). Siklin D1 boyanma yoğunluğu ise; 0 (boyanma yok), 1 (zayıf) ve 2 (orta-güçlü) olarak puanlanmıştır. Elde edilen puanlar çarpılarak her vaka için 0-6 arasında genel bir skor (0,1,2,3,4,6) hesaplandı. İstatistiksel olarak değerlendirme kapsamında skor 2 ve üzeri yüksek ekspresyon, skor 0 ve 1 ise düşük ekspresyon olarak kabul edilmiştir.

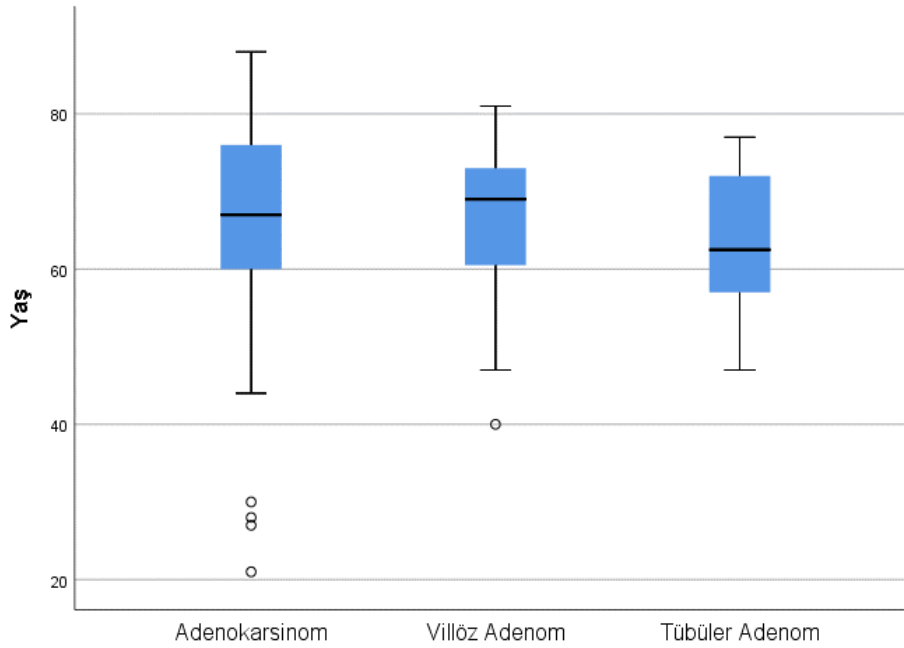
STIP1 İHK’sal boyamasında tümör veya adenomatöz epitel hücrelerindeki sitoplazmik immünreaktivite esas alınarak pozitif boyanmış hücrelerin yüzdesi; %0 ise 0, %1-50 ise 1, %51-100 ise 2 olarak gruplandırılmıştır. STIP1 boyanma yoğunluğu ise; yok (0), zayıf (1), orta-güçlü (2) olarak değerlendirilmiştir. İmmün boyama skoru için; boyanma yüzdesi ve yoğunluk skorları çarpılarak 0-4 arasında bir değer (0,1,2,4)

elde edildi. Her vaka için bu genel skor 2 veya daha az ise düşük ekspresyon; 4 ise yüksek ekspresyon olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics, Version 23.0 programı kullanılmıştır. Gruplara ait tanımlayıcı istatistikler, frekanslar ve grup içindeki yüzde oranları (n, %) şeklinde raporlanmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi analiz edilmeden önce, gruplardaki örnek sayısı göz önünde bulundurularak, Kolmogorov-Smirnov testi ile normallik analizlerine tabi tutulmuştur. Normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırmalarında *Kruskal Wallis testi* ve ikili grup karşılaştırmalarında ise *Mann Whitney U Testi* kullanıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin dağılımı *Ki-kare testi* ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık için kategorilerdeki hasta sayısı göz önünde bulundurularak *Pearson Ki-Kare* ya da *Fisher's Exact Test p* değerleri kullanılmıştır. Gruplar arasındaki ilişkiyi incelemek için *Spearman* korelasyon analizi yapılarak *rho* korelasyon katsayıları raporlanmıştır. Grup içi değerlendirmeler için 0,5 test oranı baz alınarak *Binomial test* kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma 2014-2020 yılları arasında KKÜTF Hastanesi Patoloji bölümünde tanı almış 88 KRK, 20 TA, 20 VA ve 10 normal kolon mukoza olguları ile yapılmıştır. Olguların yaş dağılımları; KRK'da 21-88, TA'da 47-77, VA'da 40-81 arasındadır. KRK olgularında ortalama yaş $65,82 \pm 13,77$, VA'da ortalama yaş $65,6 \pm 11,12$ ve TA'da $63,45 \pm 9,24$ 'tür. Tanı sırasında KRK olgularının 37'si (%42) 65 yaş ve/veya altında, 51'i (%58) 65 yaş üstünde, VA'nın 7'si (%35) 65 yaş ve/veya altında, 13'ü (%65) 65 yaş üstünde ve TA'ların 12'si (%60) 65 yaş ve/veya altında, 8'i (%40) 65 yaş üstündedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının yaş dağılımı.

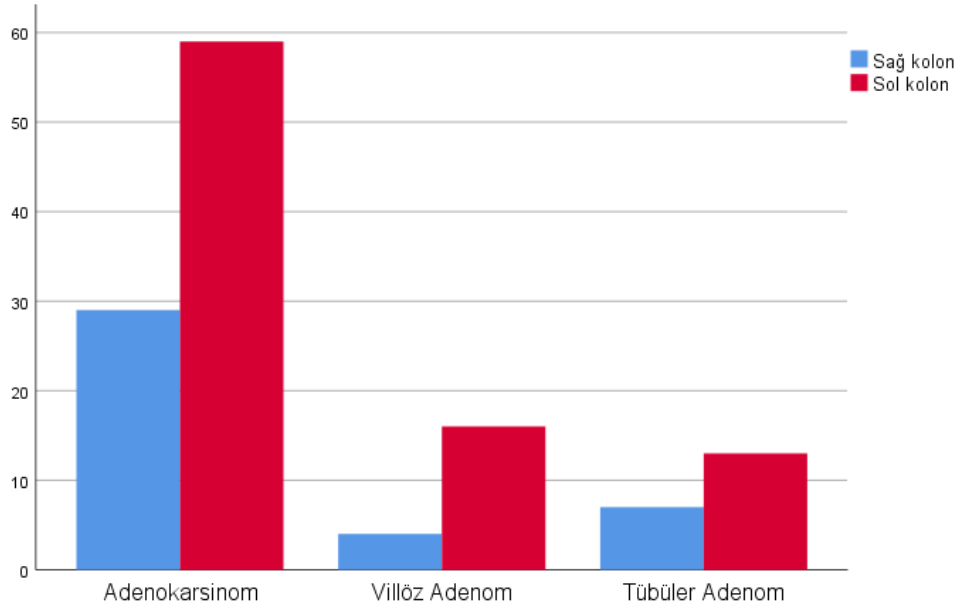
Olguların cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde KRK'nın 50'si (%56,8) erkek, 38'i (%43,2) kadın; VA'nın 14'ü (%70) erkek, 6'sı (%30) kadın, TA'nın 13'ü (%65) erkek, 7'si (%35) kadındır. Olgular yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde; KRK olgularının %33'ü (29) sağ kolon, %67'si (59) sol kolon; VA'nın %20'si (4) sağ kolon, %80'i (16) sol kolon; TA'nın ise %35'i (7) sağ kolon, %65'i (13) sol kolon yerleşimlidir. KRK, VA ve TA grupları karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.1). Hasta gruplarının her biri kendi içerisinde yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde, KRK ve VA grubu

yerleşiminin anlamlı şekilde sol kolon olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,012$). Ayrıca istatistiksel olarak anlam saptamasak da TA grubunun da sol kolonda lokalize olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 4.2).

Tablo 4.1. KRK, VA ve TA gruplarının yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri ile ilişkisi.

		KRK n (%)	VA n (%)	TA n (%)	p
Yaş	≤65	37 (42)	7 (35)	12 (60)	0,241
	>65	51 (58)	13 (65)	8 (40)	
Cinsiyet	Erkek	50 (56,8)	14 (70)	13 (65)	0,496
	Kadın	38 (43,2)	6 (30)	7 (35)	
Yerleşim yeri	Sağ kolon	29 (33)	4 (20)	7 (35)	0,492
	Sol kolon	59 (67)	16 (80)	13 (65)	

KRK: Kolorektal karsinom; VA: Villöz adenom; TA; Tübüler adenom



Şekil 4.2. Grupların kalın bağırsakta yerleşim yerine göre dağılımı.

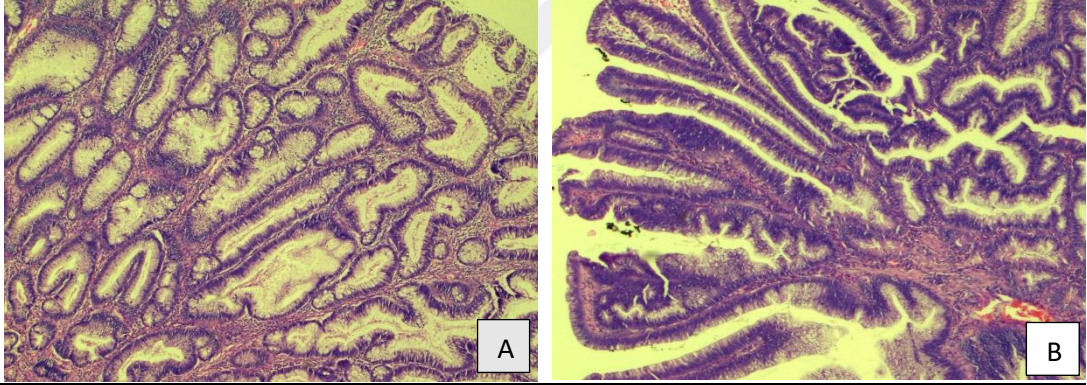
Sağ ve sol kolon yerleşimli KRK olgularının klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Tümör depositi varlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde sol taraf yerleşimli tümör grubunda sağa göre fazla saptanmıştır ($p=0,018$). Ayrıca sol kolon yerleşimli tümörlerde perinöral invazyonu istatistiksel olarak anlamlı bulmasak da yakın olacak şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,052$). Ayrıca istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmasa da sağ kolon yerleşimli KRK’ların yaş ortalaması sol kolon yerleşimli tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 4.2. KRK lokalizasyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki.

		Sağ kolon n (%)	Sol kolon n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	14 (48,3)	36 (61)	0,257
	Kadın	15 (51,7)	23 (39)	
Yaş	≤65	9 (31)	28 (47,5)	0,142
	>65	20 (69)	31 (52,5)	
PNİ	yok	26 (89,7)	42 (71,2)	0,052
	var	3 (10,3)	17 (28,8)	
TMD	yok	26 (89,7)	39 (66,1)	0,018*
	var	3 (10,3)	20 (33,9)	

KRK: Kolorektal karsinom; PNİ: Perinöral invazyon;
TMD:Tümör depoziti * p <0,05

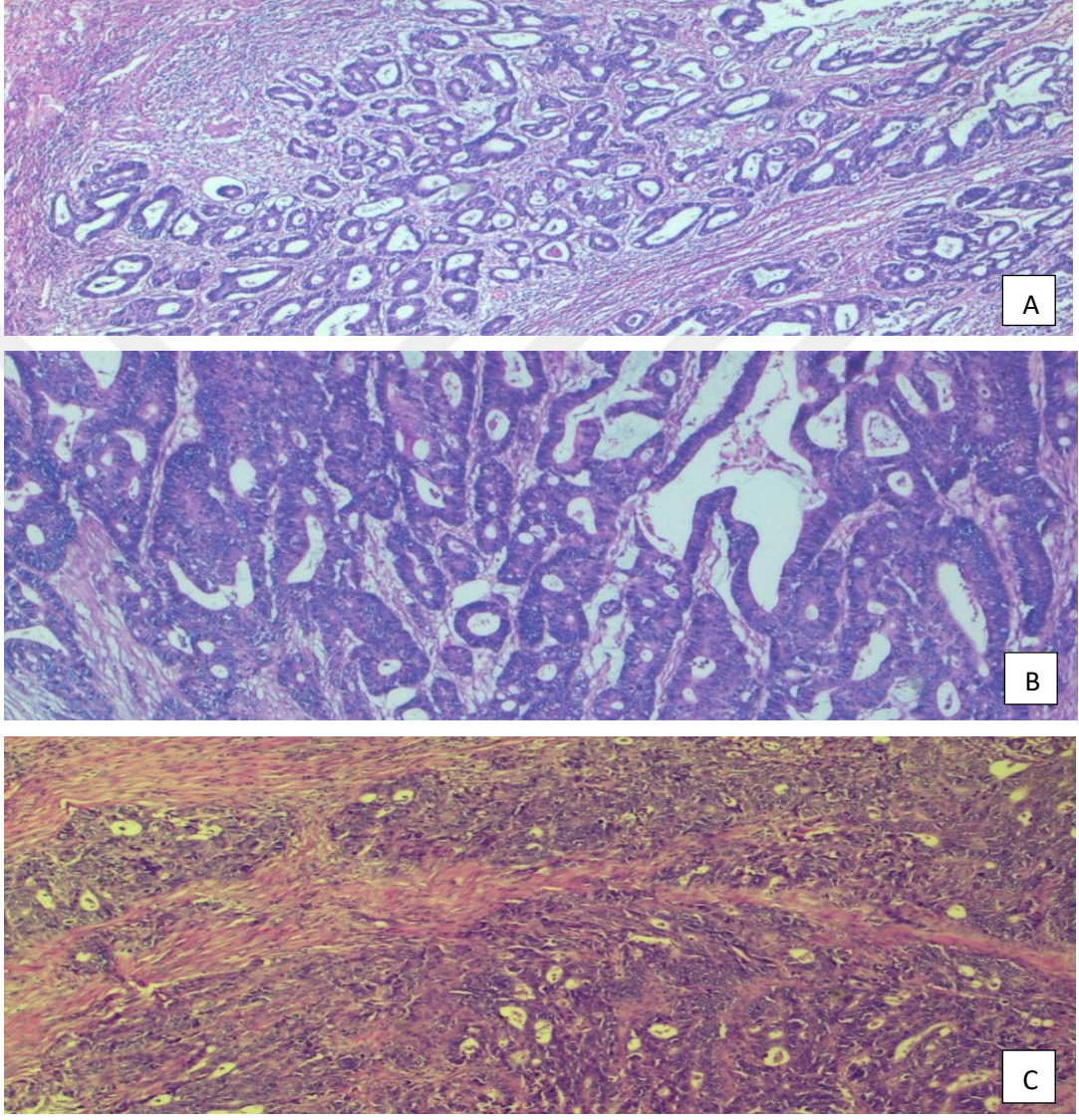
Çalışma kapsamına alınan TA ve VA gruplarının tamamı düşük derecede displazi içermekteydi (Resim 4.1). KRK grubu histomorfolojik olarak; 20'si (%22,7) iyi diferansiye, 60'ı (%68,2) orta derecede diferansiye ve 8'i (%9,1) az diferansiye olgulardan oluşmaktaydı (Tablo 4.3) (Resim 4.2).



Resim 4.1. Tübüler adenom (A) ve Villöz adenom (B) (H&E, x40).

KRK grubunun pT, pN, M, evre ve diğer klinikopatolojik parametre göre dağılımı Tablo 4.3'de özetlenmiştir. KRK grubu patolojik evrelemeye göre incelendiğinde patolojik invazyon derinliğine göre pT1 tümörler 5 adet (%5,7), pT2 tümörler 11 adet (%12,5), pT3 tümörler 49 adet (%55,7) ve pT4 tümörler 23 adet (%26,1) olarak tespit edilmiştir. KRK grubunda diseke edilen ortalama lenf nodu sayısı ise 19 olarak saptanmıştır. Metastatik lenf nodu sayısı, en fazla saptanan olguda, 12 idi. Lenf nodu metastazı varlığına göre 45 vakada (%51,1) lenf nodu pozitif; 43 vakada (%48,9) ise lenf nodu negatif olarak belirlenmiştir. Pozitif lenf nodlarının 27'si (%60) N1, 18'i (%40) N2 olarak saptanmıştır. Uzak organ metastazına göre KRK

grubu değerlendirildiğinde ise 80'inde (%90,9) metastaz yokken (M0), 8 (%9,1) vakada metastaz bulunduğu (M1) tespit edilmiştir. Metastazı bulunan olguların metastaz bölgelerine bakıldığında; 3'ü karaciğer, 2'si deri, 1'i akciğer, 1'i periton ve 1'i dalak olarak saptanmıştır.



Resim 4.2. Grade 1 (A), grade 2 (B) ve grade 3 (C) KRK olguları (H&E; x40).

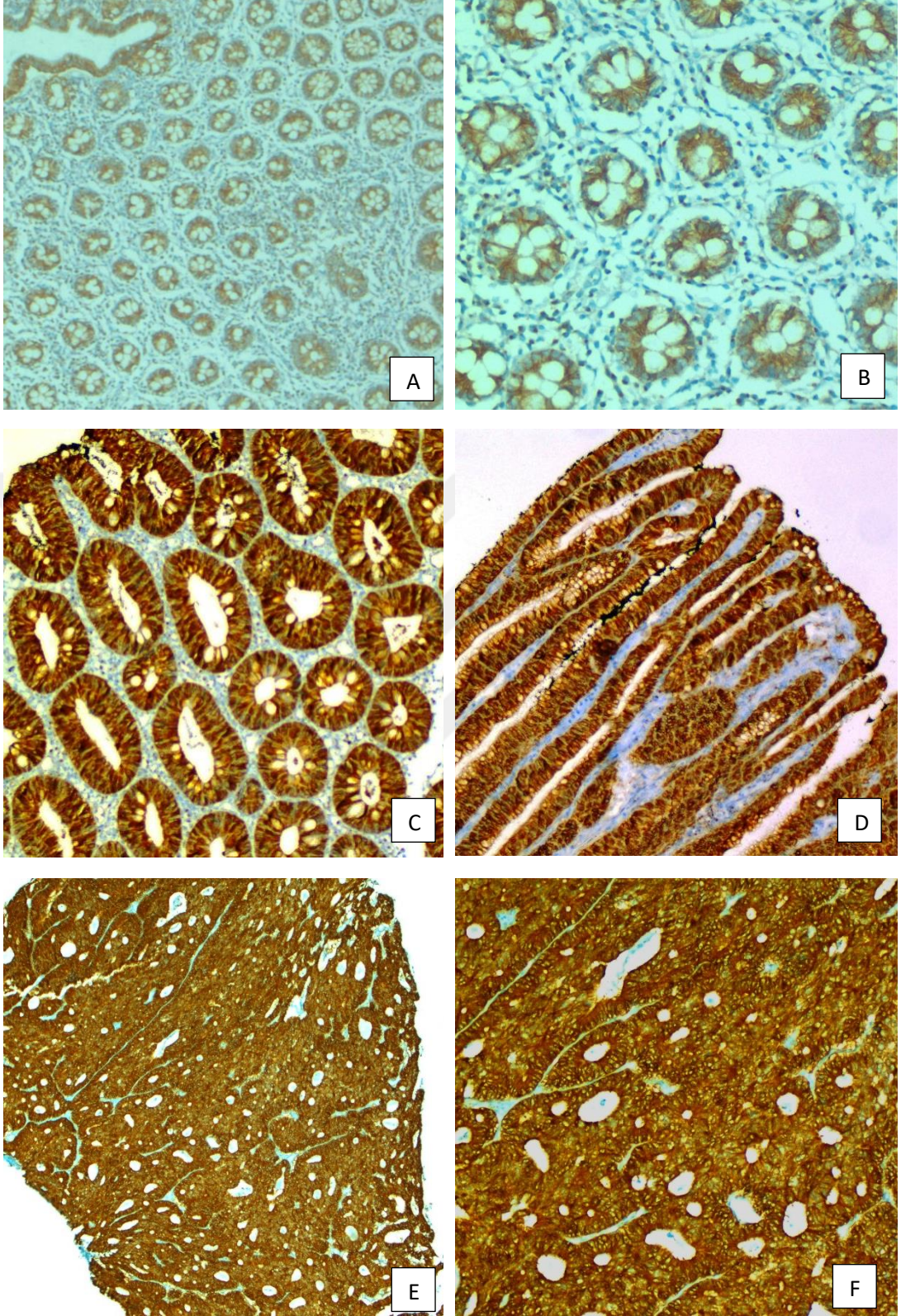
KRK grubu evrelerine göre sınıflandırıldığında; olguların 13'ü (%14,8) evre I, 28'i (%31,8) evre II, 39'u (%44,3) evre III ve 8'i (%9,1) evre IV olarak saptanmıştır. Bu olgulara ait prognostik parametreler incelendiğinde ise 25'inde (%28,4) lenfovasküler invazyon, 20'sinde (%22,7) perinöral invazyon ve 23'ünde (%26,1) tümör depoziti varlığı mevcuttu.

Tablo 4.3. KRK grubunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı.

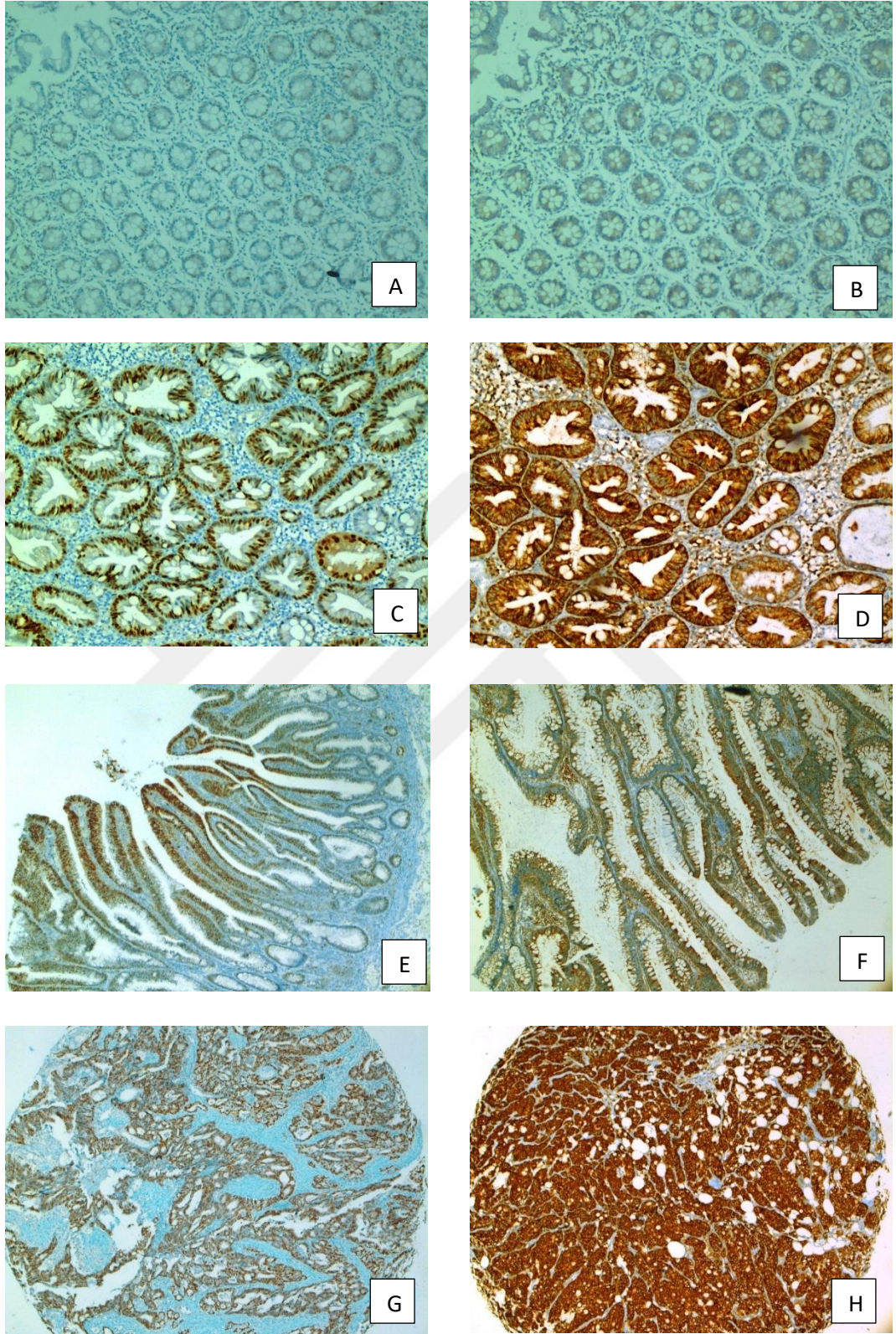
		n (%)
Grade	İyi diferansiye	20 (22,7)
	Orta derecede diferansiye	60 (68,2)
	Az diferansiye	8 (9,1)
T	T1	5 (5,7)
	T2	11 (12,5)
	T3	49 (55,7)
	T4	23 (26,1)
N	N0	43 (48,9)
	N1-N2	45 (51,1)
M	yok	80 (90,9)
	var	8 (9,1)
Evre	I	13 (14,8)
	II	28 (31,8)
	III	39 (44,3)
	IV	8 (9,1)
LVİ	yok	63 (71,6)
	var	25 (28,4)
PNİ	yok	68 (77,3)
	var	20 (22,7)
TMD	yok	65 (73,9)
	var	23 (26,1)

KRK: Kolorektal karsinom; LVİ: Lenfovasküler invazyon; PNİ: Perinöral invazyon; TMD: Tümör depoziti

Çalışma kapsamındaki gruplara ait beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 İHK ekspresyonları değerlendirildiğinde; KRK grubunun %58'inde yüksek beta-katenin ekspresyonu, %64,8'inde yüksek siklin D1 ekspresyonu ve %36,4'ünde yüksek STIP1 ekspresyonu saptanmıştır (Resim 4.3-Resim 4.4). Çalışma kapsamındaki normal mukoza örneklerinde, yüksek beta-katenin ekspresyonu gösteren olgu saptanmamıştır. Çalışma gruplarına ait beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 İHK ekspresyonları Tablo 4.4'de özetlenmiştir.



Resim 4. 3. Gruplara ait immünohistokimyasal beta-katenin ekspresyonu. Normal mukozada düşük beta-katenin ekspresyonu (A-B) (x40 ; x100). Tübüler adenomda yüksek beta-katenin ekspresyonu (C) (x100). Villöz adenomda yüksek beta-katenin ekspresyonu (D) (x100). KRK'da yüksek beta-katenin ekspresyonu (E-F) (x40; x100).



Resim 4.4. Gruplara ait immünohistokimyasal siklin D1 ve STIP1 ekspresyonu. Normal mukozada düşük siklin D1 (A) ve düşük STIP1(B) ekspresyonu (x40). Tübüler adenomda yüksek siklin D1 (C) ve yüksek STIP1 (D) ekspresyonu (x40). Villöz adenomda yüksek siklin D1 (E) ve yüksek STIP1 (F) ekspresyonu (x40). KRK'da yüksek siklin D1 (G) ve yüksek STIP1 (H) ekspresyonu (x40).

Tablo 4.4. İmmünohistokimyasal markırların çalışma gruplarına göre dağılımı.

		KRK n (%)	VA n (%)	TA n (%)	Normal n (%)
Beta-katenin	düşük	37 (42)	7 (35)	2 (10)	10 (100)
	yüksek	51 (58)	13 (65)	18 (90)	0 (0)
Siklin D1	düşük	31 (35,2)	0 (0)	1 (5)	8 (80)
	yüksek	57 (64,8)	20 (100)	19 (95)	2 (20)
STIP1	düşük	56 (63,6)	5 (25)	1 (5)	6 (60)
	yüksek	32 (36,4)	15 (75)	19 (95)	4 (40)

KRK: Kolorektal karsinom; VA:Villöz adenom; TA;Tübüler adenom

Çalışma kapsamında bulunan gruplar arasında İHK'sal boyanma ekspresyonları karşılaştırıldığında, beta-katenin ve siklin D1 ekspresyonu KRK'da normal kolon mukozaya göre anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,013$) (Tablo 4.5). KRK ve normal kolon mukoza örnekleri arasında STIP1 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. KRK ve normal mukozanın immünohistokimyasal markırlar ile ilişkisi.

		KRK n (%)	Normal n (%)	p
Beta-katenin	düşük	37 (42)	10 (100)	$<0,001^*$
	yüksek	51 (58)	0 (0)	
Siklin D1	düşük	31 (35,2)	8 (80)	0,013*
	yüksek	57 (64,8)	2 (20)	
STIP1	düşük	56 (63,6)	6 (60)	1,000
	yüksek	32 (36,4)	4 (40)	

KRK: Kolorektal karsinom

* $p<0,05$

Prekanseroz lezyonların her birini KRK grubu ile İHK'sal boyanmasına göre karşılaştırılırsa beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 ekspresyonu TA grubunda KRK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek düzeyde bulunmuştur (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,008$, $p<0,001$). VA grubunda KRK grubuna göre STIP1 ve siklin D1'in anlamlı şekilde daha yüksek oranda eksprese olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,002$). Ancak VA ile KRK grubu arasında beta-katenin ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0,563$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. KRK grubu ile TA ve VA grubu arasında immünohistokimyasal markırların ilişkisi.

		KRK n (%)	TA n (%)	p	VA n (%)	p
Beta-katenin	düşük	37 (42)	2 (10)	0,007*	7 (35)	0,563
	yüksek	51 (58)	18 (90)		13 (65)	
Siklin D1	düşük	31 (35,2)	1 (5)	0,008*	0 (0)	0,002*
	yüksek	57 (64,8)	19 (95)		20(100)	
STIP1	düşük	56 (63,6)	1 (5)	<0,001	5(25)	0,002*
	yüksek	32 (36,4)	19 (95)		15(75)	

KRK: Kolorektal karsinom; TA: Tübüler adenom; VA: Villöz adenom

*p<0,05

Prekanseröz lezyonlar bir arada (TA+VA) değerlendirilerek karşılaştırıldığında ise prekanseröz lezyonun normal kolon mukoza örneklerine göre her üç markırla da çok anlamlı şekilde yüksek oranda eksprese olduğu saptanmıştır (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p=0,007) (Tablo 4.7). VA ve TA grubu birbirleri ile karşılaştırıldığında ise beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,127, p=1,000, p=0,182).

Tablo 4.7. Prekanseröz lezyonlar (TA+VA) ve normal mukoza arasında immünohistokimyasal markırların ilişkisi.

		PKL n (%)	Normal n (%)	P
Beta-katenin	düşük	9 (22,5)	10 (100)	<0,001*
	yüksek	31 (77,5)	0 (0)	
Siklin D1	düşük	1 (2,5)	8 (80)	<0,001*
	yüksek	39 (97,5)	2 (20)	
STIP1	düşük	6 (15)	6 (60)	0,007*
	yüksek	34 (85)	4 (40)	

PKL: Prekanseröz lezyon; TA: Tübüler adenom; VA: Villöz adenom

*p <0,05

KRK grubuna ait beta-katenin ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi Tablo 4.8’de özetlendi. Sol kolon yerleşimli tümörlerde beta-katenin anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır (p=0,008). KRK grubunda beta-katenin ekspresyonu ile cinsiyet, yaş, tümör diferansiyasyonu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümör

depoziti varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Beta-katenin ekspresyonu arttıkça tümör diferansiyasyon derecesi ve lenf nodu metastazı azalma eğiliminde olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. KRK grubunda beta-katenin ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisi.

		Beta-katenin ekspresyonu		
		Düşük n(%)	Yüksek n(%)	p
Yaş	≤65	12 (32,4)	25 (67,6)	0,120
	>65	25 (49)	26 (51)	
Cinsiyet	Erkek	22 (44)	28 (56)	0,670
	Kadın	15 (39,5)	23 (60,5)	
Yerleşim yeri	Sağ kolon	18 (62,1)	11 (37,9)	0,008*
	Sol kolon	19 (32,2)	40 (67,8)	
Grade	İyi diferansiye	7 (35)	13 (65)	0,410
	Orta derecede diferansiye	25 (41,7)	35 (58,3)	
	Az diferansiye	5 (62,5)	3 (37,5)	
T	T1	2 (40)	3 (60)	0,305
	T2	2 (18,2)	9 (81,8)	
	T3	24 (49)	25 (51)	
	T4	9 (39,1)	14 (60,9)	
N	N0	16 (37,2)	27 (62,8)	0,369
	N1-N2	21 (46,7)	24 (53,3)	
M	yok	33 (41,3)	47 (58,8)	0,716
	var	4 (50)	4 (50)	
Evre	I	4 (30,8)	9 (69,2)	0,743
	II	11 (39,3)	17 (60,7)	
	III	18 (46,2)	21 (53,8)	
	IV	4 (50)	4 (50)	
LVİ	yok	24 (38,1)	39 (61,9)	0,233
	var	13 (52)	12 (48)	
PNİ	yok	27 (39,7)	41 (60,3)	0,412
	var	10 (50)	10 (50)	
TMD	yok	28 (43,1)	37 (56,9)	0,742
	var	9 (39,1)	14 (60,9)	

KRK: Kolorektal karsinom; LVİ: Lenfovasküler invazyon; PNİ: Perinöral invazyon; TMD: Tümör depoziti

* $p < 0,05$

KRK grubuna ait siklin D1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 4.9'da verilmiştir. KRK grubunda, lenfovasküler invazyonu ve tümör

depoziti bulunmayan vakalarda, lenfovasküler invazyonu ve tümör depoziti bulunan vakalara göre siklin D1 ekspresyonunun, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, daha yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur (sırasıyla p=0,038, p=0,048).

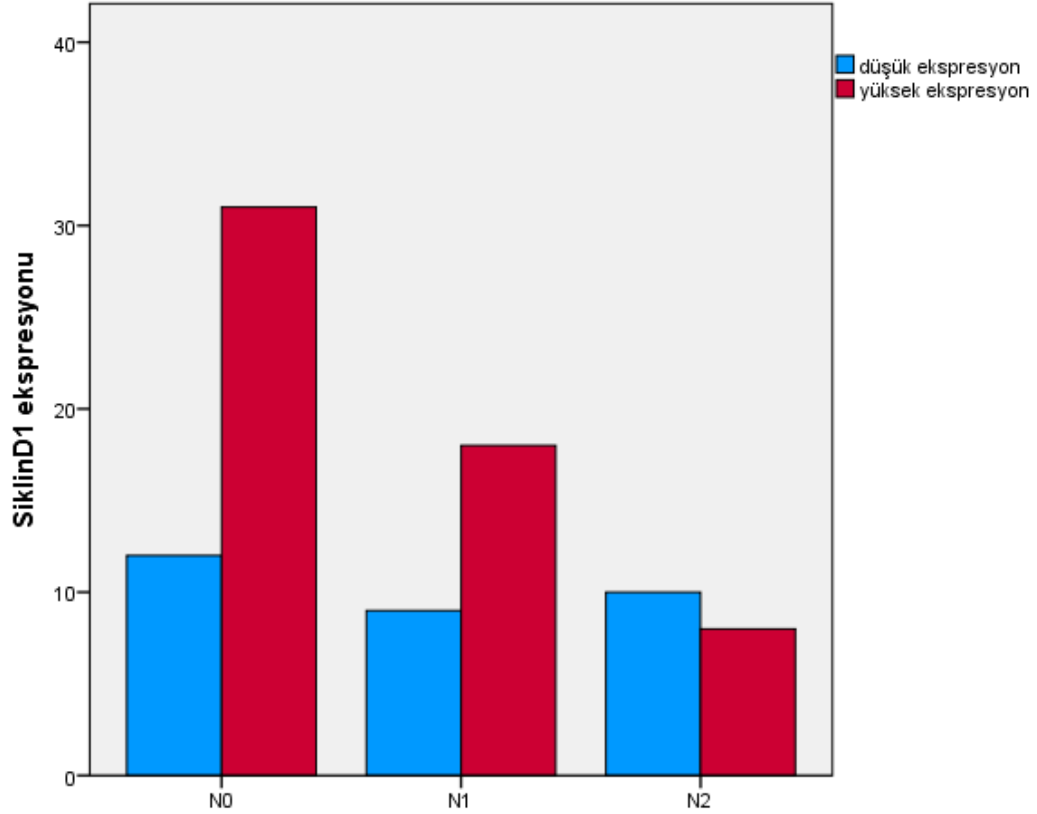
Tablo 4.9. KRK grubunda siklin D1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisi.

		Siklin D1 ekspresyonu		p
		Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
Yaş	≤65	12 (32,4)	25 (67,6)	0,640
	>65	19 (37,3)	32 (62,7)	
Cinsiyet	Erkek	21 (42)	29 (58)	0,127
	Kadın	10 (26,3)	28 (73,7)	
Yerleşim yeri	Sağ kolon	8 (27,6)	21 (72,4)	0,293
	Sol kolon	23 (39)	36 (61)	
Grade	İyi diferansiye	7 (35)	13 (65)	0,990
	Orta derecede diferansiye	21 (35)	39 (65)	
	Az diferansiye	3 (37,5)	5 (62,5)	
T	T1	1 (20)	4 (80)	0,781
	T2	3 (27,3)	8 (72,7)	
	T3	19 (38,8)	30 (61,2)	
	T4	8 (34,8)	15 (65,2)	
N	N0	12 (27,9)	31 (72,1)	0,160
	N1-N2	19 (42,2)	26 (57,8)	
M	yok	27 (33,8)	53 (66,3)	0,445
	var	4 (50)	4 (50)	
Evre	I	3 (23,1)	10 (76,9)	0,593
	II	9 (32,1)	19 (67,9)	
	III	15 (38,5)	24 (61,5)	
	IV	4 (50)	4 (50)	
LVİ	yok	18 (28,6)	45 (71,4)	0,038*
	var	13 (52)	12 (48)	
PNI	yok	22 (32,4)	46 (67,6)	0,298
	var	9 (45)	11 (55)	
TMD	yok	19 (29,2)	46 (70,8)	0,048*
	var	12 (52,2)	11 (47,8)	

KRK: Kolorektal karsinom; LVİ: Lenfovasküler invazyon; PNI: Perinöral invazyon; TMD: Tümör depoziti *p <0,05

Siklin D1 ekspresyonu ile cinsiyet, yaş, yerleşim yeri, tümör diferansiyasyonu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve perinöral invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Ancak siklin D1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yakın olacak şekilde negatif korelasyon gösterdiği izlenmiştir (p=0,067, rho=-0,196). Ancak 4'den daha az lenf nodu metastazı bulunan (N1+N0) olgular bir arada gruplandırıldığında, 4 ve daha fazla lenf nodu metastazı bulunan (N2) olgulara göre

istatistiksel olarak daha yüksek siklin D1 ekspresyonu saptanmıştır (p=0,043). KRK olgularının siklin D1 ekspresyonu pN durumuna göre dağılımı Şekil 4.3’de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. KRK grubunda pN evresine göre siklin D1 ekspresyon dağılımı.

KRK grubunda STIP1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler incelendiğinde, serozal invazyonu bulunan KRK vakalarında (T4) daha düşük invazyon derinliğine sahip olan vakalara göre anlamlı ve daha yüksek STIP1 ekspresyonu saptanmıştır (p=0,019). KRK’da STIP1 ekspresyonu ile tümör diferansiyasyonu ve uzak metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da (p>0,05) tümörün derecesinin artması ve uzak metastaz varlığıyla STIP1 ekspresyon düzeyinin arttığı gözlenmiştir. KRK grubunda STIP1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, tümörün diferansiyasyonu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümör depositi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0,05). KRK grubuna ait STIP1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 4.10’da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. KRK grubunda STIP1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle olan ilişkisi.

		STIP1 ekspresyonu		P
		Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
Yaş	≤65	26 (70,3)	11 (29,7)	0,271
	>65	30 (58,8)	21 (41,2)	
Cinsiyet	Erkek	33 (66)	17 (34)	0,597
	Kadın	23 (60,5)	15 (39,5)	
Yerleşim yeri	Sağ kolon	21 (72,4)	8 (27,6)	0,230
	Sol kolon	35 (59,3)	24 (40,7)	
Grade	İyi diferansiye	16 (80)	4 (20)	0,192
	Orta derecede diferansiye	36 (60)	24 (40)	
	Az diferansiye	4 (50)	4 (50)	
T	T1	3 (60)	2 (40)	0,059
	T2	6 (54,5)	5 (45,5)	
	T3	37 (75,5)	12 (24,5)	
	T4	10 (43,5)	13 (56,5)	
N	N0	29 (67,4)	14 (32,6)	0,468
	N1-N2	27 (60)	18 (40)	
M	yok	53 (66,3)	27 (33,8)	0,134
	var	3 (37,5)	5 (62,5)	
Evre	I	8 (61,5)	5 (38,5)	0,373
	II	20 (71,4)	8 (28,6)	
	III	25 (64,1)	14 (35,9)	
	IV	3 (37,5)	5 (62,5)	
LVİ	yok	42 (66,7)	21 (33,3)	0,348
	var	14 (56)	11 (44)	
PNİ	yok	42 (61,8)	26 (38,2)	0,501
	var	14 (70)	6 (30)	
TMD	yok	43 (66,2)	22 (33,8)	0,409
	var	13 (56,5)	10 (43,5)	

KRK: Kolorektal karsinom; LVİ: Lenfovasküler invazyon;
PNİ: Perinöral invazyon; TMD: Tümör depoziti

KRK grubuna ait İHK'sal ekspresyonlar yaş, cinsiyet ve yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde, siklin D1 ekspresyonu sol kolon yerleşimli VA grubunda sağa göre yüksek oranda saptanmıştır (p=0,012). Ancak VA grubunda beta-katenin ve STIP1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). TA grubunda beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.11). TA ve VA gruplarının tamamı düşük derecede displazi içerdiğinden, displazi derecesi ile beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 ekspresyonları arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Tablo 4.11. VA ve TA grubunda siklin D1 ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri arasındaki ilişki.

		VA			TA		
		Siklin D1 n (%)		p	Siklin D1 n (%)		p
		Düşük	Yüksek		Düşük	Yüksek	
Yaş	≤65	0 (0)	7 (100)	0,263	1 (8,3)	11 (91,7)	1,000
	>65	0 (0)	13 (100)		0 (0)	8 (100)	
Cinsiyet	Erkek	0 (0)	14 (100)	0,115	1 (7,7)	12 (92,3)	1,000
	Kadın	0 (0)	6 (100)		0 (0)	7 (100)	
Yerleşim yeri	Sağ kolon	0 (0)	4 (100)	0,012*	0 (0)	7 (100)	1,000
	Sol kolon	0 (0)	16 (100)		1 (7,7)	12 (92,3)	

VA: Villöz adenom; TA; Tübüler adenom *p <0,05

Çalışma kapsamına alınan İHK markırlar karşılıklı değerlendirildiğinde; KRK grubunda beta-katenin ile siklin D1 (p=0,025, rho=0,239), beta-katenin ile STIP1 (p=0,014, rho=0,261), siklin D1 ile STIP1 (p=0,001, rho=0,360) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Resim 4.5). KRK grubunda anlamlı olarak saptanan İHK'sal ekspresyonların dağılımı Tablo 4.12, Tablo 4.13 ve Tablo 4.14' de özetlenmiştir.

Tablo 4.12. KRK grubunda beta-katenin ve siklin D1 ekspresyonları arasındaki ilişki.

		Beta-katenin		Toplam	rho	p
		düşük	yüksek			
Siklin D1	düşük	18	13	31	0,239	0,025*
	yüksek	19	38	57		
Toplam		37	51	88		

KRK: Kolorektal karsinom * p <0,05

Tablo 4.13. KRK grubunda beta-katenin ve STIP1 ekspresyonları arasındaki ilişki.

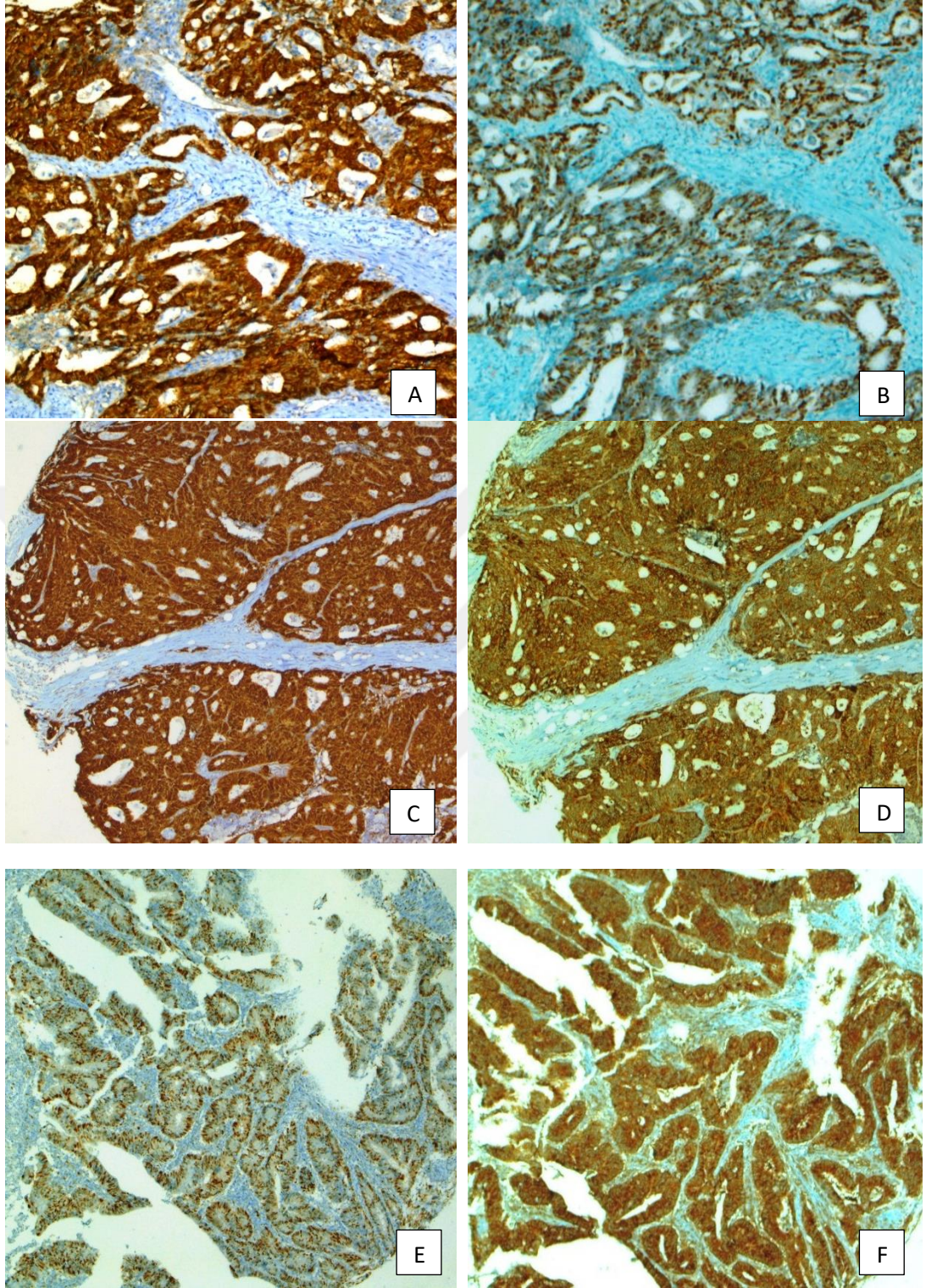
		Beta-katenin		Toplam	rho	p
		düşük	yüksek			
STIP1	düşük	29	27	56	0,261	0,014*
	yüksek	8	24	32		
Toplam		37	51	88		

KRK: Kolorektal karsinom * p <0,05

Tablo 4.14. KRK grubunda STIP1 ve siklin D1 ekspresyonları arasındaki ilişki.

		STIP1		Toplam	rho	p
		düşük	yüksek			
Siklin D1	düşük	27	4	31	0,360	0,001*
	yüksek	29	28	57		
Toplam		56	32	88		

KRK: Kolorektal karsinom * p <0,05



Resim 4.5. KRC grubunda immünohistokimyasal ekspresyonların karşılaştırılması. Yüksek beta-katenin (A) ve yüksek siklin D1 (B) ekspresyonu saptanan olgu (x40). Yüksek beta-katenin (C) ve yüksek STIP1 ekspresyonu (D) saptanan olgu (x40). Yüksek siklin D1 (E) ve yüksek STIP1 ekspresyonu (F) saptanan olgu (x40).

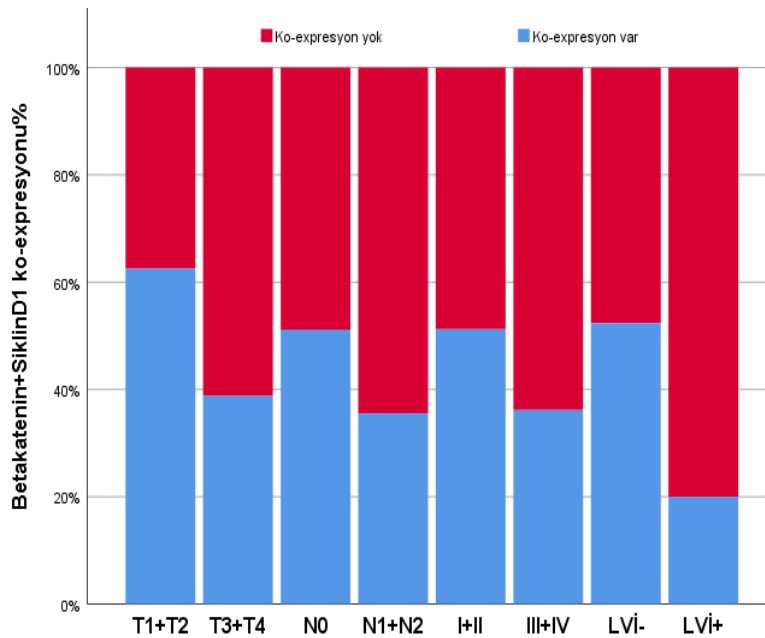
Çalışmamızda İHK belirteçlerin koekspressyonu ile KRK grubunun klinikopatolojik parametreleri arasında ilişki değerlendirildiğinde; beta-katenin ve siklin D1'in birlikte eksprese olduğu olgularda lenfovasküler invazyonun anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0,006). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0,05). Ancak siklin D1 ve beta-kateninin birlikte eksprese olduğu KRK olgularının, daha düşük pT evresi gösterme eğiliminde olduğu dikkat çekmiştir (Tablo 4.15) (Şekil 4.4).

Tablo 4.15. KRK grubunda beta-katenin ve siklin D1 koekspressyonunun pT evresi ve LVİ ile ilişkisi.

		Beta-katenin ve Siklin D1 koekspressyon		p
		Koekspressyon yok	Koekspressyon var	
		n (%)	n (%)	
T	T1-T2	6 (12)	10 (26,3)	0,085
	T3-T4	44 (88)	28 (73,7)	
LVİ	yok	30 (60)	33 (86,8)	0,006*
	var	20 (40)	5 (13,2)	

KRK: Kolorektal karsinom; LVİ: Lenfovasküler invazyon

* p <0,05



Şekil 4.4. KRK grubunda beta-katenin ve siklin D1 koekspressyonunun klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı.

5. TARTIŞMA

KRK dünya genelinde üçüncü sıklıkta görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer almaktadır. Bu tümör yeni tanı almış kanserlerin ise %10,2'sini oluşturmaktadır [1]. Ülkemizde ise KRK, Sağlık Bakanlığının 2016 yılı kanser istatistiklerine göre, kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen kanserler arasında 3. sırada bulunmaktadır [49]. KRK'ların çoğunun prekürsör lezyonlar olan adenomlardan kaynaklandığı, ancak adenomların küçük bir kısmının, 8-10 yıllık bir süre içinde malign transformasyona uğradığı ifade edilmektedir [4], [8], [62].

Cekodhima ve ark. [68] 276 adenom olgusu içeren çalışmalarında cinsiyete göre olguların 191'inin erkek, 85'inin kadın olduğunu ve adenomların anlamlı olarak erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Aynı çalışmada yaş arttıkça TA görülme sıklığının düştüğü, VA görülme sıklığının ise arttığı ifade edilmiştir [68]. Çalışmamıza dahil edilen 20 adet TA olgusunun %65'i erkek, %35'i kadın olup olguların %60'ı 65 yaş ve altında, %40'ı 65 yaş üstündedir. Ayrıca 20 adet VA olgusunun ise %70'i erkek, %30'u kadın idi ve bu vakaların %35'inin 65 yaş ve altında, %65'inin 65 yaş üstündedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak erkeklerde adenom görülme sıklığının daha fazladır. Ancak adenomlar ile yaş ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun, çalışmamızın epidemiyolojik bir çalışma olarak planlanmamış; retrospektif olarak, 40 adenom olgusu üzerinden değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Adenomların, sıklıkla rektosigmoid yerleşimli olduğu bildirilmiştir [66]–[68], [70], [142]. Toru ve ark. [142] 24 TA ve 24 VA olgusu içeren bir çalışmada TA'ların %75'i, VA'ların %79,2'si olmak üzere adenomların sol kolonda yerleşme eğiliminde olduğunu ifade etmiştir. Ayrıca TA ve VA olguları arasında yerleşim yeri açısından fark olmadığını da bildirmiştir [142]. Çalışmamızda ise TA'ların %35'i sağ kolon, %65'i sol kolon ve VA'ların %20'si sağ kolon, %80'i sol kolon yerleşimli olarak saptanmıştır. Adenom vakaları literatür ile uyumlu olarak sol kolonda lokalize

idi. Bu durumun etiyolojide rol oynayan genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

KRK'nın erkek ve kadın cinsiyette eşit oranda görüldüğü ve sıklıkla 6. ila 7. dekatta saptandığı ifade edilmiştir [3]. Literatürde 602 olguluk bir KRK çalışmasında, vakaların ortalama yaşı 66.5 ± 8.3 ve cinsiyete göre olguların %43'ü erkek %57'si kadın olarak bildirilmiştir [17]. Daha geniş olgu serisi bulunan (n:1239) başka bir çalışmada ise, KRK yaş dağılımı 61-78 ve olguların %50,5'i erkek, %49,5'i kadındır [111]. Çalışmamızda ise KRK'nın %56,8'i erkek, %43,2'si kadın ve olguların yaş ortalaması $65,8 \pm 13,77$ 'dir. Çalışmamızda Derwinger ve ark. [111] ile benzer şekilde erkeklerde KRK daha sık saptanmıştır. KRK vakalarının ileri yaşta ve erkek cinsiyette daha yüksek oranda görülmesinin, etiyolojide rol oynayan diyet, sigara ve alkol kullanımını sonucu zamanla biriken DNA hasarlarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

KRK'nın sıklıkla, sol kolon ve rektum yerleşimli olduğu bildirilmektedir [100], [143]. KRK'da yerleşim yerinin kanser taramalarında önem taşıdığı ve bu tümörde yaş, cinsiyet, ırksal farklılıklar, çevresel ve genetik faktörleri de yansıttığı bildirilmiştir [36]. Powell ve ark. [101] sağ kolon yerleşimli tümörlerin, sol kolon ve rektal yerleşimli tümörlere göre daha ileri yaş hastalarda görüldüğünü, ileri T evresi ve kötü diferansiyasyon ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Pugh ve ark. [100] %33,5'i sağ kolon, %37,2'si sol kolon, %29,3'ü rektum yerleşimli KRK'ları içeren bir çalışmasında, tümör yerleşim yeri ile metastaz bölgesi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Araştırmacılar KRK'da pulmoner metastazın en fazla rektal tümörlerde olduğunu ve sağ kolon tümörlerinde ise diğer metastaz bölgeleri ve multiple metastaz odakları arasında anlamlı ilişki saptadıklarını ifade etmişlerdir [100]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak KRK sol kolonda (%67) sağa göre (%33) daha fazla idi [100], [143]. Bu durum çalışma kapsamına alınan adenom vakaları ile de uyum göstermektedir. Ayrıca sol kolon yerleşimli tümörlerde, kötü prognostik faktörlerden olan, tümör depoziti varlığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Perinöral invazyon varlığı ise anlamlılık oranına yakın şekilde sol kolon yerleşimli tümörlerde yüksek idi. Sağ kolon yerleşimli KRK olgularının yaş ortalamasının daha yüksek izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tümör yerleşim yeri ile pT, pN, M ve lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. KRK çalışma grubumuzun sol kolonda daha fazla bulunmasına bağlı olarak, tümörde sol

lokalizasyonun tümör depoziti ve perinöral invazyon bakımından fazla olabileceği düşünülmüştür.

Lee ve ark. [141] 367 olgu içeren KRK çalışmasında, vakaların %15,8'i pT1+pT2, %84,2'si pT3+pT4 patolojik tümör evresinde olarak bildirmektedir. Utsunomiya ve ark. [15] 70 KRK vakasını dahil ettikleri çalışmada vakaların %42,9'u pT1+pT2, %57,1'i pT3+pT4 evresinde olarak bildirmişlerdir. Zhang ve ark.'nın [23] 144 KRK vaka içeren çalışmasında olguların %2,1'i pT1, %15,3'ü pT2, %77,1'i pT3, %5,5'i pT4 evresindedir. Bizim çalışmamızda KRK grubunun %5,7'si pT1, %12,5'i pT2, %55,7'si pT3, %26,1'i pT4 olarak saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak pT3 ve pT3+pT4 olan vakalar, çalışma kapsamında daha yüksek olarak tespit edilmiştir [15], [23], [141]. Literatürdeki pT oranları tek başına değerlendirildiğinde olan farkların ise çalışma kapsamına alınan vaka sayılarına, ülkeler arasındaki kanser tarama programlarındaki değişikliklere ve kişisel uyum farklılıklarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

KRK en sık bölgesel lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedir [31]. Literatüre bakıldığında lenf nodu pozitif olgular Zhang ve ark.'nın [23] çalışmasında KRK'nın %39,5'ini; Palaiologos ve ark.'nın [143] çalışmasında KRK'nın %39,2'sini oluşturmuştur. Lee ve ark. [141] 367 olguluk KRK çalışmasında, olguların %54,2'sinde lenf nodu metastazı saptadıklarını ve her bir KRK için diseke edilen lenf nodu sayısının 20'den fazla olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda, Lee ve ark. [141] ile benzer şekilde, KRK grubunda %51,1 lenf nodu pozitifliği bulunmuştur. Lenf nodun'da metastaz tespit etme olasılığının, örneklenen lenf nodu sayısı ile arttığı bildirilmekte ve toplam diseke edilen lenf nodu sayısının minimum 12 olarak hedeflenmesi önerilmektedir [120]. Çalışmamızda diseke edilen ortalama lenf nodu sayısı 19 olarak saptanmıştır. Bu da Lee ve ark. [141] ile yakın lenf nodu metastazı sonuçları bulmamızı destekler niteliktedir. Örnekleme sırasında diseke edilen lenf nodu tespitinin artırılması ile prognozda önemli bir yer tutan pN daha doğru yansıtılabilir.

KRK'da uzak organ metastazı, en fazla karaciğer ve akciğer olarak bildirilmiştir [31], [100]. Ogino ve ark. [17] KRK'nın %13'ünde; Zhang ve ark. da [23] benzer şekilde KRK'nın %13,2'sinde uzak metastaz bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 3'ü karaciğer 1'i akciğer olmak üzere KRK'nın 8'inde (%9,1) uzak metastaz izlenmiş olup bu oran literatürden [17], [23] biraz daha düşük bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi olarak çalışma kapsamına alınan olgularımızın yakın tarihli tanı alan hastalardan oluşması ve operasyon sonrası takiplerinin düzgün olmamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Adenom-karsinom geçişinde anahtar faktör, APC gen mutasyonu olarak ifade edilmektedir. APC, WNT sinyal yolağının bir komponenti olan, beta-kateninin negatif düzenleyicisidir. APC proteini, beta-katenine bağlanarak onun yıkımını sağlar. APC'de fonksiyon kaybı olduğunda beta-katenin sitoplazmada birikerek nükleusa geçer ve burada hücre proliferasyonunu düzenleyen siklin D1'in de içinde bulunduğu birçok transkripsiyon geninin aktivasyonuna neden olduğu bildirilmektedir [86]–[88].

Hao ve ark. [144] KRK'yı <60 yaş ve ≥60 yaş olarak grupladığı çalışmalarında; 60 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek sitoplazmik/nükleer beta-katenin ekspresyonu saptadıklarını ancak cinsiyetler arasında bir fark bulunmadığını ifade etmişlerdir. Mojarad ve ark. [145] da benzer şekilde cinsiyet ile beta-katenin ekspresyonu arasında fark saptamadıklarını ancak daha genç (<50 yaş) KRK hastalarında daha yüksek beta-katenin ekspresyonu bulunduğunu bildirmişlerdir. Lee ve ark. [141] ise beta-katenin ekspresyonu ile hem yaş hem de cinsiyet arasında anlamlı fark saptamadıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda ≤65 yaş KRK vakalarında daha yüksek nükleer beta-katenin ekspresyonu saptansa da literatürle uyumlu [141] şekilde yaş ve cinsiyet ile KRK grubu arasında beta-katenin ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Pozitif beta-katenin ekspresyonu olan hastalarda tümörlerin ağırlıklı olarak distal kolon yerleşimli olduğu, ayrıca betatakenin ile MSI durumu arasında anlamlı ilişki saptandığı bildirilen çalışmalar bulunmaktadır [141], [145], [146]. Bu çalışmalarda beta-katenin negatif grubun yüksek oranla proksimal kolon yerleşimli olduğu ve bu grubun anlamlı bir şekilde MSI-H veya MLH-1 eksikliği gösterdiği ifade edilmiştir [141], [145], [146]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sol kolon yerleşimli tümörlerde, sağ kolon yerleşimli olanlara göre daha yüksek beta-katenin ekspresyonu saptanmıştır [141], [145], [146]. Bu durumun genetik farklılıklara bağlı olabileceği ve prognoza da etki edebileceği düşünülmektedir.

Wang ve ark. [147] kolonda normal mukoza epitelinin hücre membranında beta-katenin ekspresyonu saptadıklarını, farklı derecelerde displazi içeren TA ve TA zemininde gelişmiş intramukozal karsinomda ise nükleus ve sitoplazmada beta-katenin ekspresyonu bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar normal mukoza, TA ve intramukozal karsinom içeren çalışma gruplarında sırasıyla %13, %60,5 ve %79,2 oranında sitoplazmik/nükleer beta-katenin ekspresyonu saptayarak, normal mukozadan karsinoma doğru nükleer beta-katenin ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde giderek arttığını ifade etmişler [147]. Yang ve ark. [148] ile Bourroul ve ark. [149] da adenom ve karsinom olgularında, normal mukoza örneklerine göre nükleer beta-katenin ekspresyonunu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduklarını bildirmişlerdir.

Literatürde adenom ve karsinom vakaların sitoplazmik ve/veya nükleer beta-katenin ekspresyon düzeylerini karşılaştıran çalışmalarda farklılıklar bulunmaktadır. Wong ve ark. [150] karsinomda adenomlara göre daha yüksek nükleer beta-katenin ekspresyonu izlendiğini bildirmiştir. Duan ve ark. [127] beta-katenin ekspresyonunu, malign transformasyonlu adenomlarda (%35,9) sporadik adenom (%16,7) ve adenokarsinomdan (%19,7) anlamlı olarak yüksek saptadıklarını ifade etmişlerdir. Literatürdeki daha yakın tarihli Yang ve ark. [148] ile Hao ve ark. [144] adenom ve karsinom arasında beta-katenin ekspresyonu açısından anlamlı fark saptamadıklarını ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda KRK'ların %58'inde, VA'ların %65'inde, TA'ların %90'ında yüksek nükleer beta-katenin ekspresyonu saptanmıştır. Normal kolon mukoza örneklerinin tamamında ise nükleer beta-katenin ekspresyonu izlenmemiştir. Bulgularımız literatür ile uyumlu [147]–[151] şekilde KRK ve adenomlarda, normal mukozaya göre anlamlı yüksek nükleer beta-katenin ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda farklı olarak adenomlarda (TA+VA) karsinomlara göre daha yüksek nükleer beta-katenin ekspresyonu mevcuttur [144], [148], [151]. Tek başına TA ile KRK arasındaki fark anlamlı iken, VA ile KRK arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Veriler bir arada değerlendirildiğinde Duan ve ark. [127] beta-katenin ekspresyonunu, malign transformasyonlu adenomlarda sporadik adenom ve adenokarsinoma göre yüksek saptamaları da göz önüne alınarak nükleer beta-katenin ekspresyonunun adenomların oluşumunda ve adenom-karsinom sekansının erken aşamalarında yer

aldığı; özellikle invazyon aşamasında nükleer beta-katenin ekspresyonunun azalabileceği sonucuna varıldı. Bu bulgularla beta-kateninin, kolorektal adenom oluşumunda önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Senkron veya metakron karsinomlarla ilişkili adenomlarda, senkron veya metakron karsinomlarla ilişkili olmayan adenomlara göre anlamlı olarak daha yüksek nükleer beta-katenin ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca adenomlarda beta-katenin ekspresyon düzeyleri ile malignite potansiyelleri arasında ilişki olabileceği de iddia edilmiştir [152]. Ancak biz, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da malignleşme potansiyeli daha yüksek olan VA'larda, TA'lara göre daha düşük nükleer beta-katenin ekspresyonu izledik. Anlam saptamamızın nedeni çalışma kapsamına alınan TA ve VA olgularımızın çoğunluğunun düşük dereceli displazi tanısı almasından kaynaklanmış olabilir.

KRK'da beta-kateninin prognostik değeri hala netlik kazanmamıştır. Beta-katenin iyi prognostik belirteç olduğunu bildiren çalışmaların [132], [141], [153] aksine daha kötü klinik gidişle ilişkili olduğunu bildirilen yayınlar da bulunmaktadır [145], [150], [152]. Lee ve ark. [141] 331 düşük dereceli displazi, 36 yüksek dereceli displazi içeren KRK olgularında tümör diferansiyasyonu ve boyutu ile nükleer beta-katenin arasında anlamlı ilişki saptadıklarını ifade etmişler. Düşük dereceli displazili ve küçük boyutlu tümörlerde nükleer beta-katenin ekspresyonunun daha yüksek olduğunu bildirmişler [141]. Benzer şekilde Hao ve ark. [144], Jang ve ark. [132] da düşük diferansiyasyon derecesine sahip KRK'da daha yüksek nükleer beta-katenin ekspresyonu saptadıklarını ancak tümör boyutu ile anlamlı ilişki görülmediğini bildirmişler. Wong ve ark. [152] ise KRK'da yüksek nükleer beta-katenin ile diferansiyasyon derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulmadıklarını ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda 20 adet iyi diferansiye KRK'ların %65'inde, 60 adet orta derecede diferansiye KRK'ların %58,3'ünde ve 8 adet kötü diferansiye KRK'ların ise %37,5'inde nükleer beta-katenin ekspresyonu izlenmiştir. Çalışmamızda tümör diferansiyasyon derecesi ile nükleer beta-katenin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamasak da, diferansiyasyon derecesi arttıkça nükleer beta-katenin ekspresyonunun azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Bu sonuç, çalışmamıza dahil

edilen iyi ve kötü diferansiye vaka sayısının orta diferansiye vakalara göre az olmasına bağlı olabilir.

Horst ve ark.'nın [153] tümörün santralinden ve tümör invazyon sınırından aldıkları materyallerde nükleer beta-katenin ekspresyonu değerlendirdikleri 142 adet evre IIA KRK olgusu içeren çalışmalarında; tümörün hem santralinde hem de invazyon sınırında nükleer beta-katenin ekspresyonu bulunmayan KRK vakalarının daha kötü prognoza sahip olduklarını ifade etmişlerdir. Sadece tümör invazyon sınırında pozitif nükleer beta-katenin ekspresyonu olan vakaların ise daha iyi prognoza sahip olduğunu bildirmişler [153]. Yakın zamanda Yang ve ark. [148] tarafından yapılan bir çalışmada ise KRK olgularında serozal katman invazyonu bulunan vakalarda, daha düşük seviyedeki (mukoza, submukoza, muskularis propria) invazyona göre önemli ölçüde artmış nükleer beta-katenin ekspresyonu saptadıklarını bildirmişlerdir. Horst ve ark. [153] ile Yang ve ark. [148] beta-katenin ekspresyonunun tümör santralinde ve invazyon sınırında ayrı ayrı değerlendirdikleri çalışmalarında beta-kateninin heterojen boyanma paterni gösterdiğini bildirmişler. Pancione ve ark. [146] hem tümör santralinde hem de tümör invazyon sınırında izlenen immün boyanmaları birlikte değerlendirdikleri çalışmada, beta-katenin ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki olduğunu, daha ileri pT tümörlerde azalmış nükleer beta-katenin ekspresyonu saptadıklarını ifade etmişler. Bizim çalışmamızda pT1 tümörlerin %60'ında, pT2'lerin %81,8'inde, pT3'lerin %51'inde ve pT4'lerin %60,9'unda yüksek nükleer beta-katenin ekspresyonu tespit ettik ve pT evresi ile nükleer beta-katenin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumun çalışmamızda tüm pT gruplarında %50'den fazla yüksek beta-katenin boyanması izlenmiş olmasından ve değerlendirmeye alınan tümör dokusunun daha çok tümörün santraline yakın yerinden seçilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Jang ve ark. [132] yüksek beta-katenin ekspresyonuna sahip tümörlerde lenf nodu metastaz görülme oranının daha düşük olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca Pancione ve ark. [146] %27'sinde lenf nodu metastazı bulunan KRK olgularının dahil edildiği çalışmada negatif beta-katenin ekspresyonu gösteren tümörlerin artmış lenf nodu metastazı ile anlamlı olarak ilişkili bulunduğunu bildirmişlerdir. Lee ve ark. [141] ise %54,2 lenf nodu pozitif olgusu olan bir çalışmada beta-katenin ekspresyonu ve lenf nodu metastazı arasında ilişki saptamadıklarını ifade etmiştir. Çalışmamızda

tümörlerin %51,1' inde lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Yüksek beta-katenin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda diğer iki çalışmanın [132], [146] aksine Lee ve ark. [141] ile benzer şekilde %50'den fazla lenf nodu metastazı içeren olgu bulunması, beta-katenin ile lenf nodu metastazı arasında ilişki olmadığı kanısını kuvvetlendirmektedir.

Wu ve ark. [154] uzak metastaz bulunan (n:24) KRK vakalarının tamamına yakınında (n:23) pozitif beta-katenin ekspresyonu ifade etmiş ayrıca beta-katenin ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı ilişki saptadıklarını bildirmiştir. Tümör lokalizasyonuna göre değerlendirilen başka bir çalışmada, rektum yerleşimli adenokarsinomda pozitif nükleer beta-katenin ekspresyonu gösteren tümörlerin negatif olgulara göre metastaz riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu ancak diğer lokalizasyonlu tümörlerde pozitif nükleer beta-katenin ile metastaz riski arasında ilişki saptamadıklarını ifade etmişlerdir [155]. Çalışmamızda yüksek beta-katenin ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun metastaz saptanan vaka sayımızın az olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Youssef ve ark. [156] 13'ü evre I, 19'u evre II, 26'sı evre III, 14'ü evre IV KRK olgusu içeren çalışmalarında, beta-katenin ekspresyonu ile ileri TNM evresi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda TNM evresine göre olgularımızın 13'ünü evre I, 28'ini evre II, 39'unu evre III ve 8'ini evre IV olarak tespit ettik. Beta-katenin ekspresyonu ile TNM evresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun, KRK grubunda evre IV olgu sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Lee ve ark. [141] lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon ile nükleer beta-katenin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada da lenfovasküler invazyonu bulunan tümörler ile bulunmayan tümörler arasında nükleer beta-katenin ekspresyon düzeylerinin anlamlı ölçüde farklılık göstermediği ifade edilmiştir [132]. Fang ve ark. [157] ise pozitif nükleer beta-katenin ekspresyonu bulunan tümörlerin daha yüksek oranda lenfatik ve venöz invazyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatür [141] ile uyumlu olarak nükleer beta-katenin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon

arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca nükleer beta-katenin ile tümör depoziti arasındaki ilişkiye de baktık ancak anlam saptanmamıştır.

Siklin D1'in, siklin ve siklin bağımlı kinazlar (CDK) aracılığıyla Rb fosforilasyonunu arttırarak, hücre siklusunda G1'den S fazına geçişi ve DNA sentezini düzenlediği bildirilmiştir [13]. Ayrıca Siklin D1'in hücre siklusunda, transkripsiyon regülasyonunda rol oynadığı, hücre göçünü teşvik ettiği, farklılaşmayı inhibe ettiği ve tüm bunların birlikte kanser oluşumunu destekleyebileceği de bildirilmiştir [131].

Siklin D1 ekspresyonunun kadın cinsiyette ve sol kolon yerleşimli adenom ve karsinomlarda anlamlı olarak daha fazla saptandığı ancak yaş ve lezyonun boyutu ile anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir [140]. Ayrıca daha geniş olgu serilerine sahip Ogino ve ark. [17] ile Jang ve ark. [132] yüksek siklin D1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri arasında anlamlı ilişki bulmadıklarını ifade etmişlerdir. Biz de çalışmamızda literatür [17], [132] ile uyumlu olarak hem adenomlar (TA+VA) hem de KRK'da siklin D1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Ancak adenom grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde siklin D1 ekspresyonu sol kolon yerleşimli VA grubunda sağa göre yüksek oranda saptanmıştır. Bu durumun VA'ların tamamında siklin D1 ekspresyonunun yüksek olması ve VA grubunun yüksek oranda sol kolon yerleşimli olmasından kaynaklandığı varsayılmıştır.

Albasri ve ark. [16] 324 KRK, 40 adenom ve 20 normal kolon mukozası ile yaptığı çalışmada; KRK ve adenomlarda yüksek siklin D1 ekspresyonu olduğunu, normal mukoza örneklerinin tamamında ise ekspresyon bulunmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar çalışma sonunda normal-adenom-karsinom sekansında siklin D1 ekspresyonunun kademeli olarak anlamlı şekilde arttığını ifade etmişlerdi [16]. Başka bir çalışmada da, siklin D1 ekspresyonu, adenomlarda normal mukozaya göre artmış olarak ifade edilmiş, ancak VA ve TA olguları arasında siklin D1 ekspresyonu açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir [142]. Çalışmamız kapsamında VA'ların tamamında, TA'ların %95'inde ve normal mukoza örneklerinin %40'ında yüksek siklin D1 ekspresyonu saptanmıştır. Literatür [16], [142] ile benzer şekilde adenomlarda normal mukozaya göre yüksek siklin D1 ekspresyonu bulunmuştur; KRK'da ise adenomlara kıyasla daha düşük oranda artmış siklin D1 ekspresyonu saptanmıştır. Bu çalışmada Toru ve ark. [142] ile uyumlu olarak VA ve TA olguları

arasında siklin D1 ekspresyonu açısından fark saptanmamıştır. Bulgularımız bir arada değerlendirildiğinde siklin D1 protein ekspresyonunun adenom oluşumunda önemli olduğu ancak karsinoma dönüşte ekspresyon kaybının olacağı kanısına varılmıştır.

Tümörün diferansiyasyonu ile siklin D1 ekspresyon düzeyi incelendiğinde; Almagrabi ve ark. [18], Noshu ve ark. [158], Oginu ve ark. [17] ile Palaiologos ve ark. [143] çalışmalarında siklin D1 ile tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Literatürde aksine tümörün diferansiyasyon derecesi arttıkça siklin D1 ekspresyon düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildiren yayınlara da rastladık [16], [159]. Çalışmamızda siklin D1 ekspresyon düzeyi ile tümör diferansiyasyonu arasında çoğu çalışma [17], [18], [143], [158] ile uyumlu şekilde anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Jang ve ark. [132] 120'si TNM evre I-II, 98'i TNM evre III-IV olan olguları içeren çalışmasında KRK olgularının %59,4'ünde pozitif siklin D1 ekspresyonu saptadıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar TNM evresi ile siklin D1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamadıklarını ancak pozitif siklin D1 ekspresyonu olan hastaların daha uzun sağkalım gösterdiklerini ifade etmişlerdir [132]. Çalışmamızda evre I olguların %76,9'unda, evre II olguların %67,9'unda, evre III olguların %61,5'inde, evre IV olguların ise %50'sinde yüksek siklin D1 ekspresyonu saptamamıza rağmen siklin D1 ekspresyonu ile TNM evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak Jang ve ark.[132] ile benzer şekilde TNM evresi arttıkça siklin D1 ekspresyon düzeyi azalma eğiliminde idi.

Albasri ve ark. [16] KRK olgularının %44,8'inde lenf nodu metastazı tespit ettiklerini ve yüksek siklin D1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Ancak Jang ve ark. [132] lenf nodu metastazı ile siklin D1 ekspresyonu arasında anlamlı farkın olmadığını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda ise 4 ya da daha fazla lenf nodu metastazı olan vakalarda, daha az lenf nodu metastazı olan ve lenf nodu metastazı olmayan vakalara göre anlamlı olarak daha düşük siklin D1 ekspresyonu saptanmıştır. Bulgularımız, düşük siklin D1 ekspresyonuna sahip hastaların artmış lenf nodu metastaz riski taşıdığı görüşünü kuvvetlendirmiştir.

Jang ve ark. [132] yüksek siklin D1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında negatif korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Belt ve ark. [160] düşük siklin D1 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve düşük siklin D1'in anlamlı olmamakla birlikte artmış metastaz eğilimi gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, uzak metastaz bulunan 8 olgunun %50'sinde yüksek siklin D1 ekspresyonu, diğer yarısında da düşük siklin D1 ekspresyonu izlenmiştir. Siklin D1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında ilişki saptanamamıştır. Bu durum metastazı bulunan vaka sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabileceği varsayımını güçlendirmektedir.

Kamposioras ve ark. [161] 106 olgu içeren KRK çalışmasında tümörlerin %33'ünde lenfatik invazyon, %16'sında venöz invazyon ve %22,6'sında perinöral invazyon tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca tümörün invazyon sınırında siklin D1 ekspresyonu ile lenfatik, venöz ve perinöral invazyon arasında negatif korelasyon saptadıklarını ifade etmişlerdir [161]. Al-maghrabi ve ark. [18] ile Albasri ve ark.'nın [16] çalışmasında ise lenfovasküler invazyon bulunan tümörlerde, lenfovasküler invazyonu olmayan tümörlere göre daha yüksek siklin D1 ekspresyonu saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda Kamposioras ve ark. [161] ile uyumlu olarak lenfovasküler invazyonu olan olgularda, siklin D1'in anlamlı olarak daha düşük düzeyde eksprese olduğunu saptanmıştır. Bulgularımız siklin D1 ekspresyon kaybı olan tümörlerin, lenfovasküler invazyon aracılığıyla daha agresif olabileceği düşüncesini kuvvetlendirmektedir.

KRK'larda önemli prognostik faktörler arasında bulunan tümör depositi ile siklin D1 arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda tümör depositi bulunmayan olgularda siklin D1'in anlamlı olarak daha yüksek düzeyde eksprese olduğu saptanmıştır. Bu durum da siklin D1 ekspresyon kaybı olan tümörlerin, daha agresif olabileceği kanımızı desteklemiştir.

KRK'larda siklin D1 ekspresyonunun prognozla ilişkisi günümüzde netlik kazanmamıştır. Literatür taramasında yüksek siklin D1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkisi olduğunu bildiren yayınların [16], [143] yanı sıra bu durumun prognostik bir değeri olmadığı ifade edildiği yayınlar da [18], [162] mevcuttur. Ancak çoğu çalışmada yüksek siklin D1 ekspresyonunun iyi prognozla ilişkili olduğu

gösterilmiştir [17], [158]–[160]. MSI bulunan KRK'ların, MSS bulunan KRK'lara göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmektedir [54]. Ayrıca araştırmacılar siklin D1'in MSI bulunan KRK'larda sıklıkla aşırı eksprese olduğunu ifade etmişler [17], [158], [160]. Çalışmamızda ise, tümör depoziti olmayan olgularda siklin D1'in istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek düzeyde eksprese olduğu, lenfovasküler invazyonu olan olgularda siklin D1'in anlamlı olarak daha düşük düzeyde eksprese olduğu ve yüksek lenf nodu metastazı bulunan olgularda da anlamlı olarak daha düşük siklin D1 ekspresyonunun görüldüğü saptanmıştır. Bulgular, bir arada değerlendirildiğinde siklin D1 ekspresyonunun iyi bir prognostik markır olabileceği kanısını güçlendirmektedir.

STIP1, hücrel dengenin sürdürülmesinde gerekli olan, doğru protein katlanması için HSP70 ve HSP90 şaperonları ile hareket eden, ATP ve ADP arasındaki karşılıklı dönüşümü hidrolize eden bir yardımcı şaperon olarak bildirilmiştir [19]. Çoğu dokuda hücrelerin sitoplazma, Golgi, hücre membranı veya nükleusunda STIP1'in eksprese edildiği ifade edilmiştir [137].

Kolorektal adenomlarda STIP1 ekspresyonunu değerlendiren bir çalışmaya literatür taramalarında rastlanmamıştır. Bertram ve ark.'nın [163] intrahepatik kolanjiokarsinom ve safra duktus adenomunda STIP1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada, tümör dokusu ile safra duktus adenomu arasında STIP1 ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar her iki dokuda da diffüz sitoplazmik boyanma izlenmekle birlikte tümör dokusunda orta-kuvvetli; safra duktus adenomunda ise zayıf-orta yoğunlukta boyanma olduğunu ifade etmişlerdir [163]. Biz çalışmamızda kolorektal adenomlarda, normal mukozaya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek STIP1 ekspresyonu saptanmıştır. Bulgularımız STIP1'in adenom oluşumunda etkili olabileceği tezini güçlendirmektedir.

Mide, karaciğer ve akciğer tümörleri yanı sıra melanomda da yüksek STIP1 ekspresyonu gözlemlendiği bildirilmiştir [22], [136], [164], [165]. STIP1'in hepatoselüler karsinom ve gastrik karsinomlarda Wnt /beta-katenin sinyal yolağının hedef genlerini artırarak bu yolağın aktivasyonu üzerinden tümör hücre proliferasyonu ve migrasyonunu arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [22], [164]. Gastrik

karsinomlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, STIP1'in fosfolipaz C γ -1 ve ERK sinyal yolunu indükleyerek tümör hücre proliferasyonu ve metastaz yeteneğini arttırdığı; kaspaz-3, kaspaz-9 ve Bcl2 aktivitelerini artırarak ise apoptoz inhibisyonuna neden olduğu ifade edilmiştir [138]. Ayrıca akciğer adenokarsinomu ve melanomda ise STIP1'in JAK2/STAT3 sinyal yolağı aktivasyonu ile tümör hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonundan sorumlu olduğu öne sürülmüştür [136], [165]. Ayrıca tümör hücrelerinin rekombinant STIP1 ile tedavisinin, tümör hücre proliferasyonu ve migrasyonunu arttırdığı, ancak anti-STIP1 antikoları ile birlikte tedavinin ise bu etkiyi ortadan kaldırdığı da bildirilmiştir [166].

Kubota ve ark. [167] ile Zhang ve ark. [23] KRK'da STIP1 ekspresyonunun tümör hücrelerinde komşu epitel ve bağ dokularını içeren normal hücrelerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hepatoselüler karsinom ve over tümörleri üzerine yapılmış iki ayrı çalışmada da tümörlerin artmış STIP1 ekspresyonu gösterdiği ayrıca kanserli hastalarda serum STIP1 protein seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandığı bildirilmiştir; STIP1'in karaciğer ve over tümörlerinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği ifade edilmiştir [168], [169]. Mide ve tiroid kanserleri üzerinde yapılan çalışmalarda ise STIP1'in esas olarak sitoplazmada ve kısmen de nükleusta eksprese olduğu bildirilmiştir [138], [170]. Bizim çalışmamızda da tümör hücrelerinde STIP1'in esas olarak sitoplazmada ve kısmen nükleusta eksprese idi, ancak tümör dokusu ile normal mukoza arasında STIP1 ekspresyon farkı saptanmamıştır.

KRK'da tümör diferansiyasyon derecesi ile STIP1 ekspresyonunu değerlendiren Zhang ve ark. [23] ile Kubota ve ark. [167] anlamlı ilişki bulunmadığını bildirmişler. Ancak Zhai ve ark. [138] gastrik karsinomda tümör diferansiyasyon derecesi ile yüksek STIP1 ekspresyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda STIP1 ekspresyonu ile tümör diferansiyasyonu arasında literatür [23] ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Zhang ve ark. [23] 144 olguluk KRK çalışmasında ayrıca Zhai ve ark. [138] 117 olguluk gastrik karsinom çalışmasında; ileri pT evresi ile artmış STIP1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulduklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca Chen ve ark.

[168] hepatoselüler karsinomda, çok sayıda tümör odağı içeren olguların yüksek STIP1 ekspresyonu gösterdiğini saptamıştır. Papiller tiroid karsinomu üzerinde yapılan bir çalışmada ise kapsül invazyonu ve ekstratiroidal yayılım ile yüksek STIP1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir [170]. Çalışmamızda serozal invazyonu olan vakalarda, daha düşük invazyon derinliğine sahip vakalara göre anlamlı olarak daha yüksek STIP1 ekspresyonu saptanmıştır. Bu durum, STIP1 ekspresyonunun tümörün invazyon kapasitesini artırarak kötü bir prognostik gösterge olabileceği tezini güçlendirmektedir.

Zhang ve ark. [23] KRK vakalarında pN1 tümörlerin 19'unda (n:19/38), pN2 tümörlerin 14'ünde (n:14/19) yüksek STIP1 ekspresyonu saptamış ve lenf nodu metastazı bulunan tümörlerin, lenf nodu metastazı olmayan tümörlere göre anlamlı şekilde daha yüksek STIP1 ekspresyonu gösterdiğini bildirmişlerdir. Gastrik karsinom üzerinde yapılan bir çalışmada, lenf nodu metastazı olan tümörlerin 40'ında (n:40/96) ve lenf nodu metastazı olmayan tümörlerin 4'ünde (n:4/21) yüksek STIP1 ekspresyonu saptandığını ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir [138]. Ayrıca literatürde akciğer ve tiroid kanserlerinde de yüksek STIP1 ekspresyonu gösteren tümörlerin anlamlı olarak lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bildirilen çalışmalara da rastladık [136], [139]. Çalışmamızda ise STIP1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumun çalışma kapsamına alınan olgu sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Zhang ve ark. [23] metastaz saptadıkları 19 KRK olgusunun 14'ünde yüksek STIP1 ekspresyonu saptadıklarını ve istatistiksel olarak uzak metastaz yapan tümörlerin anlamlı şekilde yüksek STIP1 ekspresyonu gösterdiklerini bildirmiştir. Ayrıca mide ve tiroid kanserlerinde de uzak metastaz bulunan olgularda, metastaz bulunmayan olgulara göre daha yüksek STIP1 ekspresyonu saptandığı da ifade edilmiştir [138], [170]. Çalışmamızda ise metastaz yapan 8 KRK olgusunun 5'inde (%62,5) ve metastaz yapmayan olguların ise %33,8'inde yüksek STIP1 ekspresyonu saptanmış; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun çalışma kapsamındaki olgularımızda metastaz oranının az olmasından kaynaklanmış olabileceği varsayılmıştır.

Kubota ve ark. [167] KRK çalışmasında STIP1 ekspresyonu ile TNM evresi arasında anlamlı ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Ancak daha geniş olgu serisi içeren Zhang ve ark. [23] ileri TNM evresi bulunan KRK'da daha yüksek STIP1 ekspresyonu bulduklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca Yuan ve ark. [139] papiller tiroid karsinomunda, Zhai ve ark. [138] gastrik karsinomda ve Chao ve ark. [166] over karsinomunda ileri TNM evresi ile yüksek STIP1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptadıklarını bildirmişler. Biz çalışmamızda TNM evresi ile STIP1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Chen ve ark. [168] hepatoselüler karsinomda, Fouad ve ark. [170] papiller tiroid karsinomunda vasküler invazyon ile yüksek STIP1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise STIP1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümör depoziti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Siklin D1 proteinin aşırı ekspresyonu genellikle CCND1 geninin amplifikasyonu ile ilişkili olmakla birlikte KRK'da sıklıkla CCND1 geninde amplifikasyon bulunmadığı ve siklin D1'in transkripsiyonel düzeyde aşırı eksprese edildiği öne sürülmüştür [171], [172]. Beta-katenin, nükleusta TCF/LEF transkripsiyon faktörlerine bağlanarak siklin D1'in protein sentezini indüklediği yönünde çalışmalar bulunmaktadır [88], [173]. Bu nedenle, beta-katenin ve siklin D1 nükleer ekspresyonlarının benzer bir davranış gösterebileceği düşünülmektedir.

Jang ve ark. [132], KRK olgularında siklin D1 ve beta-katenin arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu bildirmiş ve pozitif beta-katenin ekspresyonunun iyi-orta derecede diferansiye tümörler ile lenf nodu negatif olgularda daha yüksek oranda görüldüğünü ayrıca metastaz bulunmayan olgularda siklin D1 ekspresyonunun anlamlı olarak daha yüksek saptandığını ifade etmişlerdir. Utsunomiya ve ark. [15] siklin D1 ve beta-katenin ekspresyonlarının her ikisinin de negatif olduğu KRK vakalarında, diğer ekspresyon kombinasyonlarına göre anlamlı olarak daha düşük tümör invazyon derecesi saptadıklarını ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda siklin D1 ile beta-katenin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Siklin D1 ve beta-kateninin koekspresyonu gösteren olguların, diğer ekspresyon kombinasyonlarını gösteren tümörlere göre anlamlı olarak daha düşük

lenfovasküler invazyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca siklin D1 ve beta-kateninin birlikte eksprese olduğu tümörlerin, daha düşük pT evresi gösterme eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. Verilerimiz, KRK'larda beta-kateninin ve siklin D1 koekspresyonunun KRK'da iyi prognoz göstergesi olabileceğini kuvvetle muhtemel düşündürmektedir.

Literatür taramalarında, STIP1 ekspresyonu ile beta-katenin ve siklin D1 ekspresyonu korelasyonunu İHK yöntemi ile değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Moleküler yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda ise; Huang ve ark. [22] gastrik karsinomlarda STIP1 ekspresyonunun düşürülmesi ile tümör hücrelerinin nükleusunda azalmış beta-katenin tespit edildiği ve aşırı STIP1 ekspresyonu ile tümör hücre nükleusunda artmış beta-katenin saptandığı bildirmişlerdir. Hepatoselüler karsinom ve gastrik karsinomda STIP1, Wnt /beta-katenin sinyal yolağı hedef genlerinden c-myc ve siklin D1 ekspresyonunu artırarak tümör hücre proliferasyonu ve migrasyonunu arttırdığı öne sürülmüştür [22], [164]. Ayrıca Wang ve ark.'nın [174] 2020 yılında yaptığı çalışmada pankreas duktal adenokarsinomunda siRNAs kullanılarak STIP1 düzeyinin düşürülmesi ile tümör hücrelerinde siklin D1 protein seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını bildirilmiştir. Ayrıca Li ve ark. [175] da yakın zamanda servikal karsinomda yaptıkları çalışmada, STIP1 ekspresyonu düşürülmesi etkisinin, beta-katenin aşırı ekspresyonu ile tersine döndüğü ve STIP1'in p-GSK3-beta aktivitesini dolaylı yoldan modüle ederek Wnt/beta-katenin yolağını düzenlediğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda yüksek STIP1 ekspresyonu gösteren KRK'ların %75'inde yüksek beta-katenin ekspresyonu ve %87,5'inde yüksek siklin D1 ekspresyonu saptanmış ve literatür [22], [164], [174] ile uyumlu olarak, KRK'da STIP1 ekspresyonu ile beta-katenin ve siklin D1 ekspresyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak STIP1'in Wnt/beta-katenin sinyal yolağı üzerinden siklin D1 ile bağlantısı olabileceği düşünülmüş; Her üç markırın da özellikle adenomatöz dönüşümde yüksek oranda eksprese olup tümörün invaziv aşamasında etkisini kaybettiği saptanmıştır. Siklin D1 ile beta-katenin koekspresyonunun KRK hastaları için prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Beta-katenin,

siklin D1 ve STIP1 ekspresyonlarının kolorektal karsinogenezdeki rolleri ve aralarındaki etkileşimin daha iyi aydınlatılmasını daha geniş olgu serileri ile yapılan ve moleküler yöntemlerle de desteklenen çalışmaların sağlayabileceği düşüncesindeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kolon adenomatöz polipleri ve KRK'da beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 ekspresyonlarının, adenom-karsinom sekansındaki yeri, KRK'da klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi ve söz konusu immün belirteçlerin birbirleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. KRK'da beta-katenin, siklin D1 ve STIP1 ekspresyonlarının adenom-karsinom sekansında erken aşamalarda görev aldığı ve invaziv tümör aşamasında ise bu üç markırda ekspresyon kaybı olduğu belirlenmiştir.
2. Beta-katenin ve siklin D1 koekspresyonunun olumlu klinikopatolojik değişkenlerle ilişkili olduğu saptanmıştır. KRK hastaları için beta-katenin ve siklin D1'in birlikte kullanılmasının prognozu öngörmeye yardımcı olabileceği değerlendirilmiştir.
3. STIP1 ekspresyonu ile beta-katenin ve siklin D1 ekspresyonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. STIP1'in Wnt/beta-katenin sinyal yolağında siklin D1 ekspresyonunu artırarak adenomatöz dönüşümde rol oynayabileceği değerlendirilmiştir. Tez çalışmamız ile elde edilen bu hipotezin yapılacak yeni çalışmalarla incelenmesinin ve mekanizmanın aydınlatılmasına yönelik araştırmaların faydalı olabileceği kanısına varılmıştır.
4. Çalışmamız kapsamında incelenen beta-katenin ekspresyonu sol kolon yerleşimli KRK'larda daha yüksek bulunmuştur. Literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde; farklı lokalizasyondaki KRK'ların farklı moleküler özellikler gösterebileceği ve ileri çalışmalarla bu durumun aydınlatılması halinde KRK hastaları için izlem ve takipte faydalı olacak sonuçlara ulaşılabileceği değerlendirilmiştir.
5. KRK, yılda toplam 1,85 milyon yeni vaka sayısı ile dünyada ve Türkiye'de sık görülmektedir. Beta-katenin, siklin D1 ve STIP1'in kolorektal karsinogenezdeki rolleri ve aralarındaki etkileşimin daha iyi anlaşılması, KRK hastaları için gelecekte yeni terapötik ajanların geliştirilmesine de katkı sağlayabilir. Bu nedenle daha geniş olgu serileri ile yapılan ve moleküler yöntemlerle de desteklenen çalışmaların yapılmasının aydınlatıcı olabileceği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

- [1] “International Agency for Research on Cancer. Cancer Fact Sheets”. [Çevrimiçi]. Available at: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf. [Erişim: 20-Tem-2020].
- [2] M. Arnold, M. S. Sierra, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, ve F. Bray, “Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality”, *Gut*, c. 66, sayı 4, ss. 683–691, Nis. 2017.
- [3] R. K. Yantiss *vd.*, “Clinical, Pathologic, and Molecular Features of Early-onset Colorectal Carcinoma”, *Am. J. Surg. Pathol.*, c. 33, sayı 4, ss. 572–582, Nis. 2009.
- [4] Y. A. Cho *vd.*, “Genetic risk score, combined lifestyle factors and risk of colorectal cancer”, *Cancer Res. Treat.*, c. 51, sayı 3, ss. 1033–1040, 2019.
- [5] F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban, ve N. D. Theise, Ed., *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, 5. baskı. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
- [6] H. Raskov, H. C. Pommergaard, J. Burcharth, ve J. Rosenberg, “Colorectal carcinogenesis-update and perspectives”, *World J. Gastroenterol.*, c. 20, sayı 48, ss. 18151–18164, Ara. 2014.
- [7] H. Ma, L. A. A. Brosens, G. J. A. Offerhaus, F. M. Giardiello, W. W. J. de Leng, ve E. A. Montgomery, “Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer”, *Pathology*, c. 50, sayı 1, ss. 49–59, 2018.
- [8] A. Leslie, F. A. Carey, N. R. Pratt, ve R. J. C. Steele, “The colorectal adenoma-carcinoma sequence”, *Br. J. Surg.*, c. 89, sayı 7, ss. 845–860, 2002.
- [9] D. J. Myers ve K. Arora, “Villous Adenoma”, içinde *StatPearls[Internet]*, Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020.
- [10] W. M. Grady, S. D. Markowitz, ve F. Hutchison, “The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening William”, *Dig Dis Sci.*, c. 60, sayı 3, ss. 762–772, 2015.
- [11] T. Brabletz *vd.*, “Variable β -catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, c. 98, sayı 18, ss. 10356–10361, 2001.
- [12] M. S. Pino ve D. C. Chung, “The Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer”, *Gastroenterology*, c. 138, sayı 6, ss. 2059–2072, 2010.
- [13] W. Chen *vd.*, “Cryptotanshinone inhibits cancer cell proliferation by suppressing mammalian target of rapamycin - Mediated cyclin D1 expression and Rb phosphorylation”, *Cancer Prev. Res.*, c. 3, sayı 8, ss. 1015–1025, Ağu. 2010.
- [14] Y. Li, J. Wei, C. Xu, Z. Zhao, ve T. You, “Prognostic significance of cyclin

- D1 expression in colorectal cancer: A meta-analysis of observational studies”, *PLoS One*, c. 9, sayı 4, ss. 20–25, 2014.
- [15] T. Utsunomiya *vd.*, “Correlation of beta-catenin and cyclin D1 expression in colon cancers”, *Oncology*, c. 61, sayı 3, ss. 226–233, 2001.
- [16] A. M. Albasri, M. A. Elkablawy, I. A. Ansari, ve A. S. Alhujaily, “Prognostic Significance of Cyclin D1 Over-expression in Colorectal Cancer: An Experience from Madinah, Saudi Arabia”, *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, c. 20, sayı 8, ss. 2471–2476, Ağu. 2019.
- [17] S. Ogino *vd.*, “A Cohort Study of Cyclin D1 Expression and Prognosis in 602 Colon Cancer Cases”, *Clin. Cancer Res.*, c. 15, sayı 13, ss. 4431–4438, Tem. 2009.
- [18] J. Al-Maghrabi, S. Mufti, W. Gomaa, A. Buhmeida, M. Al-Qahtani, ve M. Al-Ahwal, “Immunoexpression of cyclin D1 in colorectal carcinomas is not correlated with survival outcome”, *J. Microsc. Ultrastruct.*, c. 3, sayı 2, ss. 62–67, Haz. 2015.
- [19] O. O. Odunuga, V. M. Longshaw, ve G. L. Blatch, “Hop: More than an Hsp70/Hsp90 adaptor protein”, *BioEssays*, c. 26, sayı 10, ss. 1058–1068, Eki. 2004.
- [20] C. L. Tsai *vd.*, “Stress-induced phosphoprotein-1 maintains the stability of JAK2 in cancer cells”, *Oncotarget*, c. 7, sayı 31, ss. 50548–50563, 2016.
- [21] S. Zhang, J. Shao, ve F. Su, “Prognostic significance of STIP1 expression in human cancer: A meta-analysis”, *Clin. Chim. Acta*, c. 486, sayı 41, ss. 168–176, 2018.
- [22] L. Huang *vd.*, “Stress-inducible Protein-1 promotes metastasis of gastric cancer via Wnt/ β -catenin signaling pathway”, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, c. 37, sayı 1, ss. 1–11, 2018.
- [23] Z. Zhang *vd.*, “Aberrant expression of stress-induced phosphoprotein 1 in colorectal cancer and its clinicopathologic significance”, *Hum. Pathol.*, c. 79, ss. 135–143, 2018.
- [24] L. M. Bass ve B. K. Wershil, “Small and large intestine”, içinde *Sleisenger and Fordtran’s gastrointestinal and liver disease*, 10. baskı, M. Feldman, L. . Friedman, ve L. Brandt, Ed. Philadelphia,PA: Elsevier, Inc, 2016, ss. 1649–1662.
- [25] N. N. Mahmoud, J. I. S. Bleier, C. B. Aarons, E. C. Paulson, S. Shanmugan, ve R. D. Fry, “Colon and rectum”, içinde *Sabiston textbook of surgery*, 20. baskı, C. M. Townsend, R. D. B. Jr, B. M. Evers, ve K. L. Mattox, Ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc, 2017, ss. 1312–1320.
- [26] T. W. Sadler, “Digestive System”, içinde *Langman’s medical embryology*, 12. baskı, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012, ss. 208–229.
- [27] A. Kostouros, I. Koliarakis, K. Natsis, D. A. Spandidos, A. Tsatsakis, ve J.

- Tsiaoussis, “Large intestine embryogenesis: Molecular pathways and related disorders (Review)”, *Int. J. Mol. Med.*, c. 46, sayı 1, ss. 27–57, Tem. 2020.
- [28] R. Metzger, U. Metzger, H. C. Fiegel, ve D. Kluth, “Embryology of the midgut”, *Semin. Pediatr. Surg.*, c. 20, sayı 3, ss. 145–151, Ağu. 2011.
- [29] V. Schumpelick, B. Dreuw, K. Ophoff, ve A. Prescher, “Appendix and cecum: Embryology, anatomy, and surgical applications”, *Surg. Clin. North Am.*, c. 80, sayı 1, ss. 295–318, 2000.
- [30] D. J. Roberts, “Molecular mechanisms of development of the gastrointestinal tract”, *Dev. Dyn.*, c. 219, sayı 2, ss. 109–120, 2000.
- [31] J. R. Goldblum, “Large Bowel”, içinde *Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology*, 11. baskı, J. Rosai, Ed. Elsevier, 2017, ss. 648–687.
- [32] R. Drake, A. W. Vogl, A. Mitchell, R. Tibbitts, ve P. Richardson, Ed., *Gray’s Atlas of Anatomy*, 1. baskı. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008.
- [33] J. S. Toledo, M. M. Correia, R. R. Coutinho, E. F. Kifer, ve D. de F. M. Torres, “Perforation of the cecum resulting from a closed-loop obstruction in a patient with an adenocarcinoma of the sigmoid colon: a case report”, *Int. J. Surg. Case Rep.*, c. 36, ss. 143–146, 2017.
- [34] P. J. Luniss, “Large intestine”, içinde *Gray’s Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 41. baskı, S. Standring, Ed. Elsevier, 2016, ss. 1136–1153.
- [35] J. M. Lee ve N. K. Kim, “Essential anatomy of the anorectum for colorectal surgeons focused on the gross anatomy and histologic findings”, *Annals of Coloproctology*, c. 34, sayı 2. Korean Society of Coloproctology, ss. 59–71, 01-Nis-2018.
- [36] A. Noffsinger, *Fenoglio-Preiser’s Gastrointestinal Pathology*, 4. baskı. Wolters Kluwer, 2017.
- [37] P. Gervaz, P. Bucher, ve P. Morel, “Two colons-two cancers: Paradigm shift and clinical implications”, *J. Surg. Oncol.*, c. 88, sayı 4, ss. 261–266, Ara. 2004.
- [38] J. Dahl ve J. K. Greenson, “Alimentary tract, Colon”, içinde *Histology for Pathologists*, 4. baskı, S. E. Mills, Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012, ss. 673–686.
- [39] V. S. Chandan, “Normal Histology of Gastrointestinal Tract”, içinde *Surgical Pathology of Non-neoplastic Gastrointestinal Diseases*, L. Zhang, V. S. Chandan, ve T.-T. Wu, Ed. Cham: Springer International Publishing, 2019, ss. 3–18.
- [40] D. R. Halm ve S. T. Halm, “Secretagogue response of goblet cells and columnar cells in human colonic crypts”, *Am. J. Physiol.*, c. 278, sayı 1 PART 1, Oca. 2000.
- [41] R. D. Nikumbh, D. B. Nikumbh, ve B. N. Umarji, “Mucin Histochemical

- Study of the Colon in Normal and Malignant Lesions”, *Int. J. Heal. Sci. Res.*, c. 2, sayı 7, ss. 20–32, 2012.
- [42] K. J. Lewin, “The endocrine cells of the gastrointestinal tract. The normal endocrine cells and their hyperplasias. Part I.”, *Pathology annual*, c. 21 Pt 1, ss. 1–27, 1986.
- [43] T. Ayabe, T. Ashida, Y. Kohgo, ve T. Kono, “The role of Paneth cells and their antimicrobial peptides in innate host defense”, *Trends in Microbiology*, c. 12, sayı 8. Trends Microbiol, ss. 394–398, 01-Ağu-2004.
- [44] M. Osborn, G. van Lessen, K. Weber, G. Klöppel, ve M. Altmannsberger, “Differential diagnosis of gastrointestinal carcinomas by using monoclonal antibodies specific for individual keratin polypeptides”, *Lab. Investig.*, c. 55, sayı 4, ss. 497–504, 1986.
- [45] M. E. Rothenberg, A. Mishra, E. B. Brandt, ve S. P. Hogan, “Gastrointestinal eosinophils”, *Immunological Reviews*, c. 179, sayı 1. ss. 139–155, Şub-2001.
- [46] J. A. Boyce, “Mast cells: Beyond IgE”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 111, sayı 1, ss. 24–32, Oca. 2003.
- [47] A. D. O’leary ve E. C. Sweeney, “Lymphoglandular complexes of the colon: structure and distribution”, *Histopathology*, c. 10, sayı 3, ss. 267–283, 1986.
- [48] G. Radenkovic ve M. Abramovic, “Differentiation of interstitial cells of cajal in the human distal colon”, *Cells Tissues Organs*, c. 196, sayı 5, ss. 463–469, Eki. 2012.
- [49] “TC. Sağlık Bakanlığı 2016 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri”. [Çevrimiçi]. Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2016-yili-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>. [Erişim: 20-Tem-2020].
- [50] H. Brenner, M. Kloor, ve C. P. Pox, “Colorectal cancer”, *Lancet*, c. 383, sayı 9927, ss. 1490–1502, Nis. 2014.
- [51] J. D. Feuerstein ve A. S. Cheifetz, “Ulcerative colitis: Epidemiology, diagnosis, and management”, *Mayo Clinic Proceedings*, c. 89, sayı 11. Elsevier Ltd, ss. 1553–1563, 01-Kas-2014.
- [52] C. N. Bernstein, J. F. Blanchard, E. Kliewer, ve A. Wajda, “Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study”, *Cancer*, c. 91, sayı 4, ss. 854–862, Şub. 2001.
- [53] C. P. E. Spoto, I. Gullo, F. Carneiro, ve E. A. Montgomery, “Hereditary gastrointestinal carcinomas and their precursors : An algorithm for genetic testing”, *Semin. Diagn. Pathol.*, c. 35, sayı 3, ss. 170–183, 2018.
- [54] L. De Smedt vd., “Microsatellite instable vs stable colon carcinomas: Analysis of tumour heterogeneity, inflammation and angiogenesis”, *Br. J. Cancer*, c. 113, sayı 3, ss. 500–509, Tem. 2015.
- [55] K. B. Geiersbach ve W. S. Samowitz, “Microsatellite instability and colorectal cancer”, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, c. 135, sayı 10, ss. 1269–1277, Eki. 2011.

- [56] S. Syngal, R. E. Brand, J. M. Church, F. M. Giardiello, H. L. Hampel, ve R. W. Burt, “ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes”, *Am. J. Gastroenterol.*, c. 110, sayı 2, ss. 223–262, Şub. 2015.
- [57] S. Grover *vd.*, “Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas”, *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, c. 308, sayı 5, ss. 485–492, Ağu. 2012.
- [58] T. D. Kidambi, D. R. Kohli, N. J. Samadder, ve A. Singh, “Hereditary Polyposis Syndromes”, *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, c. 17, sayı 4, ss. 650–665, 2019.
- [59] A. K. Win *vd.*, “Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis”, *Am. J. Gastroenterol.*, c. 107, sayı 5, ss. 770–778, May. 2012.
- [60] B. Gupta *vd.*, “Identification of High-Risk Aberrant Crypt Foci and Mucin-Depleted Foci in the Human Colon With Study of Colon Cancer Stem Cell Markers”, *Clin. Colorectal Cancer*, c. 16, sayı 3, ss. 204–213, 2017.
- [61] M. L. Clapper, W. C. L. Chang, ve H. S. Cooper, “Dysplastic aberrant crypt foci: Biomarkers of early colorectal neoplasia and response to preventive intervention”, *Cancer Prev. Res.*, c. 13, sayı 3, ss. 229–239, 2020.
- [62] M. Taherian, S. Lotfollahzadeh, A. Daneshpajouhnejad, ve K. Arora, “Tubular Adenoma”, içinde *StatPearls[Internet]*, Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020.
- [63] J. A. Gibson ve R. D. Odze, “Pathology of premalignant colorectal neoplasia”, *Dig. Endosc.*, c. 28, sayı 3, ss. 312–323, Nis. 2016.
- [64] J. Gibson, J. Lacy, E. Matloff, ve M. Robert, “Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: A practical guide”, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, c. 12, sayı 2, 2014.
- [65] W. B. Strum, “Colorectal adenomas”, *N. Engl. J. Med.*, c. 374, sayı 11, ss. 1065–1075, 2016.
- [66] N. G. Ünal ve A. Ozturk, *Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer*. Switzerland: Springer International, 2015.
- [67] D. A. Lieberman, D. K. Rex, S. J. Winawer, F. M. Giardiello, D. A. Johnson, ve T. R. Levin, “AGA Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer”, *YGAST*, c. 143, ss. 844–857, 2012.
- [68] G. Cekodhima, A. Cekodhima, A. Beqiri, M. Alimehmeti, ve G. Sulo, “Demographic and histopathological characteristics of colorectal polyps: A Descriptive study based on samples obtained from symptomatic patients”, *Zdr. Varst.*, c. 55, sayı 2, ss. 118–123, 2016.
- [69] Z. Chen *vd.*, “Location of colorectal adenomas and serrated polyps in patients under age 50”, *Int. J. Colorectal Dis.*, c. 34, sayı 12, ss. 2201–2204, 2019.

- [70] D. A. Lieberman *vd.*, “Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals”, *Gastroenterology*, c. 147, sayı 2, ss. 351–358, 2014.
- [71] C. Langner, “Serrated and non-serrated precursor lesions of colorectal cancer”, *Dig. Dis.*, c. 33, sayı 1, ss. 28–37, 2014.
- [72] S. Paggi, F. Radaelli, A. Repici, ve C. Hassan, “Advances in the removal of diminutive colorectal polyps”, *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, c. 9, sayı 2, ss. 237–244, 2015.
- [73] C. Hassan *vd.*, “Systematic review: Distribution of advanced neoplasia according to polyp size at screening colonoscopy”, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, c. 31, sayı 2, ss. 210–217, Oca. 2010.
- [74] E. Kaku *vd.*, “Proportion of Flat- and Depressed-Type and Laterally Spreading Tumor Among Advanced Colorectal Neoplasia”, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, c. 9, ss. 503–508, 2011.
- [75] R. H. Lash, R. M. Genta, ve C. M. Schuler, “Sessile serrated adenomas: Prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients”, *J. Clin. Pathol.*, c. 63, sayı 8, ss. 681–686, Ağu. 2010.
- [76] A. H. Calderwood, K. E. Lasser, ve H. K. Roy, “Colon Adenoma Features and Their Impact on Risk of Future Advanced Adenomas and Colorectal Cancer”, *World J. Gastrointest. Oncol.*, c. 8, sayı 12, ss. 826–834, Ara. 2016.
- [77] M. J. Kim, E. J. Lee, D. S. Kim, D. H. Lee, E. G. Youk, ve H. J. Kim, “Composite intestinal adenoma-microcarcinoid in the colon and rectum: A case series and historical review”, *Diagn. Pathol.*, c. 12, sayı 1, Kas. 2017.
- [78] H. E. Lee, V. S. Chandan, C. T. Lee, ve T. T. Wu, “Squamoid morules in the pseudoinvasive foci of colonic polyp morphologically mimic invasive carcinoma”, *Hum. Pathol.*, c. 68, ss. 54–60, Eki. 2017.
- [79] N. A. Shepherd ve R. K. L. Griggs, “Bowel cancer screening-generated diagnostic conundrum of the century: pseudoinvasion in sigmoid colonic polyps”, *Mod. Pathol.*, c. 28, sayı S1, ss. S88–S94, Oca. 2015.
- [80] M. B. Loughrey ve N. A. Shepherd, “The pathology of bowel cancer screening”, *Histopathology*, c. 66, sayı 1. Blackwell Publishing Ltd, ss. 66–77, 01-Oca-2015.
- [81] D. K. Rex *vd.*, “Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel”, *American Journal of Gastroenterology*, c. 107, sayı 9. ss. 1315–1329, Eyl-2012.
- [82] R. K. Pai, M. Bettington, A. Srivastava, ve C. Rosty, “An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas”, *Mod. Pathol.*, sayı 32, ss. 1390–1415, 2019.
- [83] J. H. Kim ve G. H. Kang, “Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum”, *J. Pathol. Transl. Med.*, c. 54, sayı 4, ss. 276–289, 2020.
- [84] M. Bettington *vd.*, “Clinicopathological and molecular features of sessile

- serrated adenomas with dysplasia or carcinoma”, *Gut*, c. 66, sayı 1, ss. 97–106, Oca. 2017.
- [85] L. H. Nguyen, A. Goel, ve D. C. Chung, “Pathways of Colorectal Carcinogenesis”, *Gastroenterology*, c. 158, sayı 2, ss. 291–302, 2020.
- [86] J. Guinney *vd.*, “The consensus molecular subtypes of colorectal cancer”, *Nat. Med.*, c. 21, sayı 11, ss. 1350–1356, Kas. 2015.
- [87] B. T. MacDonald, K. Tamai, ve X. He, “Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases”, *Developmental Cell*, c. 17, sayı 1. ss. 9–26, 21-Tem-2009.
- [88] B. Mann *vd.*, “Target genes of β -catenin-T cell-factor/lymphoid-enhancer-factor signaling in human colorectal carcinomas”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, c. 96, sayı 4, ss. 1603–1608, Şub. 1999.
- [89] M. Dobre, M. Comănescu, D. Arsene, C. Iosif, ve G. Bussolati, “K-ras gene mutation status in colorectal cancer: Comparative analysis of pyrosequencing and PCR-RFLP”, *Rom. J. Morphol. Embryol.*, c. 54, sayı 3, ss. 567–574, 2013.
- [90] K. Pruitt ve C. J. Der, “Ras and Rho regulation of the cell cycle and oncogenesis”, *Cancer Letters*, c. 171, sayı 1. Cancer Lett, ss. 1–10, 28-Ağu-2001.
- [91] B. Vogelstein, D. Lane, ve A. J. Levine, “Surfing the p53 network”, *Nature*, c. 408, sayı 6810, ss. 307–310, 2000.
- [92] D. Menendez, A. Inga, ve M. A. Resnick, “The expanding universe of p53 targets”, *Nature Reviews Cancer*, c. 9, sayı 10. Nat Rev Cancer, ss. 724–737, Eki-2009.
- [93] J. D. Amaral, J. M. Xavier, C. J. Steer, ve C. M. Rodrigues, “The role of p53 in apoptosis.”, *Discovery medicine*, c. 9, sayı 45. Discov Med, ss. 145–152, 2010.
- [94] A. A. Bahnassy *vd.*, “Differential expression of p53 family proteins in colorectal adenomas and carcinomas: Prognostic and predictive values”, *Histol. Histopathol.*, c. 29, sayı 2, ss. 207–216, Şub. 2014.
- [95] E. R. Fearon ve B. Vogelstein, “A genetic model for colorectal tumorigenesis”, *Cell*, c. 61, sayı 5. Cell, ss. 759–767, 01-Haz-1990.
- [96] P. Mehlen ve E. R. Fearon, “Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis”, *J. Clin. Oncol.*, c. 22, sayı 16, ss. 3420–3428, 2004.
- [97] Y. Takagi *vd.*, “Somatic alterations of the SMAD-2 gene in human colorectal cancers”, *Br. J. Cancer*, c. 78, sayı 9, ss. 1152–1155, 1998.
- [98] Y. Takagi *vd.*, “Somatic alterations of the DPC4 gene in human colorectal cancers in vivo”, *Gastroenterology*, c. 111, sayı 5, ss. 1369–1372, 1996.
- [99] C. R. Boland *vd.*, “A National Cancer Institute workshop on microsatellite

instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer”, içinde *Cancer Research*, 1998, c. 58, sayı 22, ss. 5248–5257.

- [100] S. A. Pugh, B. Shinkins, A. Fuller, J. Mellor, D. Mant, ve J. N. Primrose, “Site and stage of colorectal cancer influence the likelihood and distribution of disease recurrence and postrecurrence survival data from the FACS randomized controlled trial”, *Ann. Surg.*, c. 263, sayı 6, ss. 1143–1147, 2016.
- [101] A. G. M. T. Powell *vd.*, “The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer”, *Color. Dis.*, c. 14, sayı 12, ss. 1493–1499, 2012.
- [102] H. Zhang *vd.*, “Glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes in normal mucosa, transitional mucosa and colorectal adenocarcinoma”, *Int. J. Cancer*, c. 84, sayı 2, ss. 135–138, Nis. 1999.
- [103] N. Hugen, J. J. P. Van Beek, J. H. W. De Wilt, ve I. D. Nagtegaal, “Insight into mucinous colorectal carcinoma: Clues from etiology”, *Ann. Surg. Oncol.*, c. 21, sayı 9, ss. 2963–2970, Nis. 2014.
- [104] U. Nitsche *vd.*, “Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis”, *Ann. Surg.*, c. 258, sayı 5, ss. 775–783, Kas. 2013.
- [105] P. G. Chu ve L. M. Weiss, “Immunohistochemical Characterization of Signet-Ring Cell Carcinomas of the Stomach, Breast, and Colon”, *Am. J. Clin. Pathol.*, c. 121, sayı 6, ss. 884–892, Haz. 2004.
- [106] M. Amin, S. Edge, ve F. Greene, Ed., *AJCC Cancer Staging Manual*, 8. baskı. New York: Springer, 2017.
- [107] M. K. Washington, “Colorectal Carcinoma Selected Issues in Pathologic Examination and Staging and Determination of Prognostic Factors”, *Arch Pathol Lab Med*, c. 132, sayı 10, ss. 1600–1607, Eki. 2008.
- [108] M. Qiu, J. Hu, D. Yang, D. P. Cosgrove, ve R. Xu, “Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study”, *Oncotarget*, c. 6, sayı 36, ss. 38658–38666, Kas. 2015.
- [109] J. R. Robinson, P. A. Newcomb, S. Hardikar, S. A. Cohen, ve A. I. Phipps, “Stage IV colorectal cancer primary site and patterns of distant metastasis”, *Cancer Epidemiol.*, c. 48, ss. 92–95, Haz. 2017.
- [110] K. Mody, C. Baldeo, ve T. Bekaii-Saab, “Antiangiogenic therapy in colorectal cancer”, *Cancer J. (United States)*, c. 24, sayı 4, ss. 165–170, 2018.
- [111] K. Derwinger, K. Kodeda, E. Bexe-Lindskog, ve H. Taflin, “Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer”, *Acta Oncol. (Madr.)*, c. 49, sayı 1, ss. 57–62, 2010.

- [112] O. Rössler, J. Betge, L. Harbaum, K. Mrak, J. Tschmelitsch, ve C. Langner, “Tumor size, tumor location, and antitumor inflammatory response are associated with lymph node size in colorectal cancer patients”, *Mod. Pathol.*, c. 30, sayı 6, ss. 897–904, Haz. 2017.
- [113] A. M. Cohen, W. C. Wood, L. L. Gunderson, ve M. Shinnar, “Pathological studies in rectal cancer”, *Cancer*, c. 45, sayı 12, ss. 2965–2968, 1980.
- [114] J. R. Jass, S. B. Love, ve J. M. A. Northover, “A new prognostic classification of rectal cancer”, *Lancet*, c. 329, sayı 8545, ss. 1303–1306, Haz. 1987.
- [115] F. Petrelli *vd.*, “Tumour Budding and Survival in Stage II Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled Analysis”, *Journal of Gastrointestinal Cancer*, c. 46, sayı 3. Humana Press Inc., ss. 212–218, 01-Eki-2015.
- [116] K. F. Birbeck *vd.*, “Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery”, *Ann. Surg.*, c. 235, sayı 4, ss. 449–457, 2002.
- [117] “Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum”. [Çevrimiçi]. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-resection-20-4100.pdf>. [Erişim: 27-Eki-2020].
- [118] J. Betge *vd.*, “Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer”, *Cancer*, c. 118, sayı 3, ss. 628–638, Şub. 2012.
- [119] H. Ueno *vd.*, “Characterization of Perineural Invasion As a Component of Colorectal Cancer Staging”, *Am. J. Surg. Pathol.*, c. 37, sayı 10, ss. 1542–1549, Eki. 2013.
- [120] G. Cserni, V. Vinh-Hung, ve T. Burzykowski, “Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas?”, *J. Surg. Oncol.*, c. 81, sayı 2, ss. 63–69, Eki. 2002.
- [121] M. A. Anwar, F. D’Souza, R. Coulter, B. Memon, I. M. Khan, ve M. A. Memon, “Outcome of acutely perforated colorectal cancers: Experience of a single district general hospital”, *Surg. Oncol.*, c. 15, sayı 2, ss. 91–96, Ağu. 2006.
- [122] A. Resch ve C. Langner, “Lymph node staging in colorectal cancer: Old controversies and recent advances”, *World J. Gastroenterol.*, c. 19, sayı 46, ss. 8515–8526, Ara. 2013.
- [123] H. L. Wang *vd.*, “Practical Immunohistochemistry in Neoplastic Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas”, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, c. 141, sayı 9, ss. 1155–1180, Eyl. 2017.
- [124] R. Bayrak, H. Haltas, ve S. Yenidunya, “The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: Cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody”, *Diagn. Pathol.*, c. 7, sayı 1,

Oca. 2012.

- [125] F. Lin *vd.*, “Cadherin-17 and SATB2 are sensitive and specific immunomarkers for medullary carcinoma of the large intestine”, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, c. 138, sayı 8, ss. 1015–1026, Ağu. 2014.
- [126] M. A. González-Moles, I. Ruiz-Ávila, J. A. Gil-Montoya, J. Plaza-Campillo, ve C. Scully, “ β -Catenin in oral cancer: An update on current knowledge”, *Oral Oncol.*, c. 50, sayı 9, ss. 818–824, Eyl. 2014.
- [127] G.-J. Duan, X.-C. Yan, X.-W. Bian, J. Li, ve X. Chen, “[The significance of beta-catenin and matrix metalloproteinase-7 expression in colorectal adenoma and carcinoma].”, *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese J. Pathol.*, c. 33, sayı 6, ss. 518–22, Ara. 2004.
- [128] R. AO, D.-R. ZHANG, Y.-Q. DU, ve Y. WANG, “Expression and significance of Pin1, β -catenin and cyclin D1 in hepatocellular carcinoma”, *Mol. Med. Rep.*, c. 10, sayı 4, ss. 1893–1898, Eki. 2014.
- [129] Y. HE, Z. LIU, C. QIAO, M. XU, J. YU, ve G. LI, “Expression and significance of Wnt signaling components and their target genes in breast carcinoma”, *Mol. Med. Rep.*, c. 9, sayı 1, ss. 137–143, Oca. 2014.
- [130] M. Moradi Binabaj *vd.*, “The prognostic value of cyclin D1 expression in the survival of cancer patients: A meta-analysis”, *Gene*, c. 728, s. 144283, 2020.
- [131] S. Jirawatnotai ve G. Sittithumcharee, “Paradoxical roles of cyclin D1 in DNA stability”, *DNA Repair (Amst.)*, c. 42, ss. 56–62, Haz. 2016.
- [132] K. Y. Jang *vd.*, “Expression of Cyclin D1 Is Associated with β -Catenin Expression and Correlates with Good Prognosis in Colorectal Adenocarcinoma”, *Transl. Oncol.*, c. 5, sayı 5, ss. 370–378, Eki. 2012.
- [133] M. Nazar, I. Naz, M. K. Mahmood, ve S. N. Hashmi, “Immunohistochemical Expression of Cyclin D1 and Ki-67 in Primary and Metastatic Oral Squamous Cell Carcinoma”, *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, c. 21, sayı 1, ss. 37–41, Oca. 2020.
- [134] C. M. Nicolet ve E. A. Craig, “Isolation and Characterization of STI1, a Stress-Inducible Gene from *Saccharomyces cerevisiae*”, *Mol. Cell. Biol.*, c. 9, sayı 9, ss. 3638–3646, 1989.
- [135] S. N. Kituyi ve A. L. Edkins, “Hop/STIP1 depletion alters nuclear structure via depletion of nuclear structural protein emerin”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, c. 507, sayı 1–4, ss. 503–509, 2018.
- [136] X. Guo, Z. Yan, G. Zhang, X. Wang, Y. Pan, ve M. Huang, “STIP1 regulates proliferation and migration of lung adenocarcinoma through JAK2/STAT3 signaling pathway”, *Cancer Manag. Res.*, c. 11, ss. 10061–10072, 2019.
- [137] A. C. C. da Fonseca *vd.*, “The multiple functions of the co-chaperone stress inducible protein 1”, *Cytokine Growth Factor Rev.*, Haz. 2020.
- [138] E. Zhai *vd.*, “HSP70/HSP90-Organizing Protein Contributes to Gastric Cancer

Progression in an Autocrine Fashion and Predicts Poor Survival in Gastric Cancer”, *Cell. Physiol. Biochem.*, c. 47, sayı 2, ss. 879–892, Haz. 2018.

- [139] M.-H. Yuan, R.-S. Zhou, B. She, H.-F. Xu, J.-Y. Wang, ve L.-X. Wei, “Expression and clinical significance of STIP1 in papillary thyroid carcinoma”, *Tumor Biol.*, c. 35, sayı 3, ss. 2391–2395, Mar. 2014.
- [140] K. Noshō vd., “Overexpression of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in the early stage of colorectal carcinogenesis”, *Eur. J. Cancer*, c. 42, sayı 14, ss. 2374–2381, Eyl. 2006.
- [141] K. S. Lee vd., “Favorable prognosis in colorectal cancer patients with co-expression of c-MYC and β -catenin”, *BMC Cancer*, c. 16, sayı 1, s. 730, Ara. 2016.
- [142] S. Toru ve B. Bilezikçi, “Early Changes in Carcinogenesis of Colorectal Adenomas”, *West Indian Med. J.*, c. 61, sayı 1, ss. 10–16, Oca. 2012.
- [143] P. Palaiologos, D. Chrysikos, S. Theocharis, ve G. Kouraklis, “The prognostic value of G1 cyclins, p21 and Rb protein in patients with colon cancer”, *Anticancer Res.*, c. 39, sayı 11, ss. 6291–6297, 2019.
- [144] L. Hao vd., “Expression and clinical significance of SALL4 and β -catenin in colorectal cancer”, *J. Mol. Histol.*, c. 47, sayı 2, ss. 117–128, Nis. 2016.
- [145] E. Nazemalhosseini Mojarad vd., “Prognostic Significance of Nuclear β -Catenin Expression in Patients with Colorectal Cancer from Iran”, *Iran. Red Crescent Med. J.*, c. 17, sayı 7, s. 22324, Tem. 2015.
- [146] M. Pancione vd., “Prognostic role of β -catenin and p53 expression in the metastatic progression of sporadic colorectal cancer”, *Hum. Pathol.*, c. 41, sayı 6, ss. 867–876, Haz. 2010.
- [147] L. Wang vd., “Expression of RUNX3 and β -catenin in the carcinogenesis of sporadic colorectal tubular adenoma”, *Tumor Biol.*, c. 35, sayı 6, ss. 6039–6046, Haz. 2014.
- [148] B. Yang vd., “ β -catenin, leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 and GATA-binding factor 6 are associated with the normal mucosa-adenoma-adenocarcinoma sequence of colorectal tumorigenesis”, *Oncol. Lett.*, c. 15, sayı 2, ss. 2287–2295, Şub. 2018.
- [149] G. M. Bourroul vd., “The destruction complex of beta-catenin in colorectal carcinoma and colonic adenoma”, *Einstein (Sao Paulo)*, c. 14, sayı 2, ss. 135–142, Nis. 2016.
- [150] S. C. C. Wong, E. S. F. Lo, A. K. C. Chan, K. C. Lee, ve W. L. Hsiao, “Nuclear catenin as a potential prognostic and diagnostic marker in patients with colorectal cancer from Hong Kong”, *Mol. Pathol.*, c. 56, sayı 6, ss. 347–352, Ara. 2003.
- [151] M. Iwamoto, “Expression of beta-catenin and full-length APC protein in normal and neoplastic colonic tissues”, *Carcinogenesis*, c. 21, sayı 11, ss. 1935–1940, Kas. 2000.

- [152] S. C. C. Wong, E. S. F. Lo, K. C. Lee, J. K. C. Chan, ve W. L. W. Hsiao, “Prognostic and Diagnostic Significance of β -Catenin Nuclear Immunostaining in Colorectal Cancer”, *Clin. Cancer Res.*, c. 10, sayı 4, ss. 1401–1408, Şub. 2004.
- [153] D. Horst, S. Reu, L. Kriegl, J. Engel, T. Kirchner, ve A. Jung, “The intratumoral distribution of nuclear β -catenin is a prognostic marker in colon cancer”, *Cancer*, c. 115, sayı 10, ss. 2063–2070, May. 2009.
- [154] Q. Wu *vd.*, “Evaluation of the correlation of KAI1/CD82, CD44, MMP7 and β -catenin in the prediction of prognosis and metastasis in colorectal carcinoma”, *Diagn. Pathol.*, c. 10, sayı 1, s. 176, Ara. 2015.
- [155] L. Tóth *vd.*, “Investigation of β -catenin and E-cadherin expression in dukes B2 stage colorectal cancer with tissue microarray method. Is it a marker of metastatic potential in rectal cancer?”, *Pathol. Oncol. Res.*, c. 18, sayı 2, ss. 429–437, Nis. 2012.
- [156] N. S. Youssef ve W. M. Osman, “Relationship between osteopontin and β -catenin immunohistochemical expression and prognostic parameters of colorectal carcinoma.”, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, c. 8, sayı 2, ss. 1503–14, 2015.
- [157] Q.-X. Fang, L.-Z. Lü, B. Yang, Z.-S. Zhao, Y. Wu, ve X.-C. Zheng, “L1, β -catenin, and E-cadherin expression in patients with colorectal cancer: Correlation with clinicopathologic features and its prognostic significance”, *J. Surg. Oncol.*, c. 102, sayı 5, ss. 433–442, Eki. 2010.
- [158] K. Nosho *vd.*, “Cyclin D1 is frequently overexpressed in microsatellite unstable colorectal cancer, independent of CpG island methylator phenotype”, *Histopathology*, c. 53, sayı 5, ss. 588–598, Eki. 2008.
- [159] T. A. Holland *vd.*, “Subcellular localisation of cyclin D1 protein in colorectal tumours is associated with p21WAF1/CIP1 expression and correlates with patient survival”, *Int. J. Cancer*, c. 95, sayı 5, ss. 302–306, 2001.
- [160] E. J. T. Belt *vd.*, “Cell Cycle Proteins Predict Recurrence in Stage II and III Colon Cancer”, *Ann. Surg. Oncol.*, c. 19, sayı S3, ss. 682–692, Tem. 2012.
- [161] K. Kamposioras *vd.*, “The Prognostic Significance of WNT Pathway in Surgically-treated Colorectal Cancer: β -Catenin Expression Predicts for Disease-free Survival”, *Anticancer Res.*, c. 33, ss. 4573–4584, 2013.
- [162] E. Ioachim, “Expression patterns of cyclins D1, E and cyclin-dependent kinase inhibitors p21waf1/cip1, p27kip1 in colorectal carcinoma: correlation with other cell cycle regulators (pRb, p53 and Ki-67 and PCNA) and clinicopathological features”, *Int. J. Clin. Pract.*, c. 62, sayı 11, ss. 1736–1743, Eki. 2008.
- [163] S. Bertram *vd.*, “Novel immunohistochemical markers differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from benign bile duct lesions”, *J. Clin. Pathol.*, c. 69, sayı 7, ss. 619–626, Tem. 2016.

- [164] X. Luo *vd.*, “STIP1 is over-expressed in hepatocellular carcinoma and promotes the growth and migration of cancer cells”, *Gene*, c. 662, ss. 110–117, 2018.
- [165] X. Sun, N. Cao, L. Mu, ve W. Cao, “Stress induced phosphoprotein 1 promotes tumor growth and metastasis of melanoma via modulating JAK2/STAT3 pathway”, *Biomed. Pharmacother.*, c. 116, sayı May, s. 108962, Ağu. 2019.
- [166] A. Chao *vd.*, “Tumor Stress-Induced Phosphoprotein1 (STIP1) as a Prognostic Biomarker in Ovarian Cancer”, *PLoS One*, c. 8, sayı 2, ss. 1–9, 2013.
- [167] H. Kubota *vd.*, “Increased expression of co-chaperone HOP with HSP90 and HSC70 and complex formation in human colonic carcinoma”, *Cell Stress Chaperones*, c. 15, sayı 6, ss. 1003–1011, Kas. 2010.
- [168] Z. Chen *vd.*, “Autocrine STIP1 signaling promotes tumor growth and is associated with disease outcome in hepatocellular carcinoma”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, c. 493, sayı 1, ss. 365–372, 2017.
- [169] T. H. Wang *vd.*, “Stress-induced phosphoprotein 1 as a secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation”, *Mol. Cell. Proteomics*, c. 9, sayı 9, ss. 1873–1884, 2010.
- [170] E. M. Fouad, O. A. Harb, R. A. Salem, O. M. El Faragy, F. M. Habib, ve L. M. Gertallah, “The expression of FOXE-1 and STIP-1 in papillary thyroid carcinoma and their relationship with patient prognosis”, *Iran. J. Pathol.*, c. 13, sayı 2, ss. 256–271, 2018.
- [171] D. Toncheva *vd.*, “Tissue microarray analysis of cyclin D1 gene amplification and gain in colorectal carcinomas”, *Tumor Biol.*, c. 25, sayı 4, ss. 157–160, 2004.
- [172] R. Aamodt, K. Jonsdottir, S. N. Andersen, J. Bondi, G. Bukholm, ve I. R. K. Bukholm, “Differences in protein expression and gene amplification of cyclins between colon and rectal adenocarcinomas”, *Gastroenterol. Res. Pract.*, c. 2009, 2009.
- [173] A. Herbst *vd.*, “Comprehensive analysis of β -catenin target genes in colorectal carcinoma cell lines with deregulated Wnt/ β -catenin signaling”, *BMC Genomics*, c. 15, sayı 1, s. 74, Oca. 2014.
- [174] K. Wang *vd.*, “GOLPH3 Promotes Cancer Growth by Interacting With STIP1 and Regulating Telomerase Activity in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma”, *Front. Oncol.*, c. 10, s. 575358, Eki. 2020.
- [175] R. Li, P. Li, J. Wang, ve J. Liu, “STIP1 down-regulation inhibits glycolysis by suppressing PKM2 and LDHA and inactivating the Wnt/ β -catenin pathway in cervical carcinoma cells”, *Life Sci.*, c. 258, 2020.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Kararı

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi: 29/04/2020

Toplantı Sayısı: 2020/05

Karar No: 2020.03.10

Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu 29/04/2020 tarihinde Çarşamba günü saat 11.00'de Prof. Dr. Berkant ÖZPOLAT' ın başkanlığında toplanmıştır.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Gör. Tuba DEVRİM'in danışmanlığında yürütülecek olan Araş. Gör. Dr. Emine Sümeyye ATALAY'ın uzmanlık tezi "**Kolon Adenokarsinomu ve Prekanseroz Lezyonlarında STIPI, Beta Katenin ve Siklin D1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi**" isimli başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkeleri gereğince değerlendirilmiştir.

KARAR : Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Gör. Tuba DEVRİM'in danışmanlığında yürütülecek olan Araş. Gör. Dr. Emine Sümeyye ATALAY'ın uzmanlık tezi "**Kolon Adenokarsinomu ve Prekanseroz Lezyonlarında STIPI, Beta Katenin ve Siklin D1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi**" isimli başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Berkant ÖZPOLAT
Başkan

Prof. Dr. Ali Ahmet DOĞAN
Başkan Vekili
Üye

Prof. Dr. Teoman Zafet AYAN
Üye

Prof. Dr. Murat DİRMİRBAŞ
Üye

Doç. Dr. Oktay AYDIN
Üye

Doç. Dr. Mehmet Zabit
ADIŞEN
Üye

Doç. Dr. Meral ŞERTEL
Üye

(Katılmadı)
Dr. Öğr. Üyesi Funda
ERDUGAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Birhan OKTAŞ
Üye