



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİNDE EZRİN EKSPRESYONUNUN
ADHEZYON, ANJİOGENEZ VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR
İLE İLİŞKİSİ**

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. SEVGİ BAKARIŞ

DR.ŞULE AĞIRBAŞ

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ / 2011

**2010/7-11D Proje No İle KSÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
Tarafından Desteklenmiştir.**

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitiminin süresince bana verdikleri bilgi ve tecrübe için Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Sevgi BAKARIŞ 'a ve tüm değerli hocalarıma çok teşekkür ederim. Tezimin süresince özverili yardımlarından ve içten dostluklarından dolayı asistan arkadaşlarıma, anabilim dalımız laboratuvarları, sekreterliği çalışanlarına, son olarak bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan aileme ve sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Şule AĞIRBAŞ
K.MARAŞ, 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
SİMGELER VE KISALTMALAR	III
ŞEKİLLER	IV
TABLolar	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolorektal Adenokarsinom	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.2.1. Aberant Kript Odağı	3
2.1.2.2. Adenomatoz Polipler	4
2.1.2.3. Diğer Polipler	5
2.1.2.4. Polipozis Sendromları	6
2.1.2.5. Diyet	8
2.1.2.6. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	8
2.1.2.7. Radyasyon	8
2.1.2.8. Diğer	9
2.1.3. Kolorektal Karsinogenez	9
2.1.4. Kolorektal Adenokarsinomların Lokalizasyonu ve Klinik	11
2.1.5. Kolorektal Adenokarsinomların Makroskopisi	12
2.1.6. Kolorektal Adenokarsinomların Histopatolojisi	12
2.1.7. Kolorektal Adenokarsinomların Varyantları	14
2.1.8. Kolorektal Adenokarsinomlarda Evre ve Derece	15
2.1.9. Kolorektal Adenokarsinomların Yayılımı ve Metastaz	17
2.1.10. Kolorektal Adenokarsinomların Tedavisi	17
2.1.11. Kolorektal Kanserlerde Tedavide kullanılan Biyolojik belirteçler ..	18
2.1.12. Kolorektal Adenokarsinomlarda Prognostik faktörler	18
2.2. İmmunohistokimyasal Belirleyiciler	19
2.2.1. Erzin	19
2.2.2. E-Kadherin	25
2.2.3. MMP-9	26

2.2.4. MMP-7.....	27
III. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması	28
3.2. Histomorfolojik Değerlendirme	28
3.3. İmmunohistokimyasal Yöntem	28
3.4. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	30
3.5. İstatistiksel Yöntem	30
IV. BULGULAR	31
V. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	43
VI. KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC	:Adenomatöz polipozis coli
DCC	:Deleted in colorektal cancer
FAP	:Familyal adenomatöz polipozis
GTP	:Guanosine 5'-triphosphate
ERM	:Ezrin,Radixin,Moesin
HNPCC	:Hereditör nonpolipozis kolorektal karsinom
MMP-9	:Matriks Metalloproteinaz-9
MMP-7	:Matriks Metalloproteinaz-7
MMR	:Mismatch repair
MSI	:Mikrosatellit instabilitesi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kolorektal tumorogenezde adenom-kanser sekansı	10
Şekil 2. ERM Proteinlerinin Mikrovillus Membranında Lokalizasyonu	20
Şekil 3. ERM (Ezrin/ radiksin/ moesin) Proteinlerinin Yapısı	21
Şekil 4. ERM Proteinlerinin fosforilasyonu	22
Şekil 5. Rho sinyal yollarında ve aktinden zengin yüzey yapılarının bağlanmasında Ezrin proteininin rolü	24
Şekil 6. İyi diferansiye kolorektal kanser olgusunda Ezrin ekspresyonu.....	54
Şekil 7. İyi diferansiye kolorektal kanser olgusunda Ezrin ekspresyonu.....	54
Şekil 8.Orta derecede diferansiye kolorektal kanser olgusunda Ezrin ekspresyonu.	55
Şekil 9. Orta derecede diferansiye kolorektal kanser olgusunda Ezrin ekspresyonu	55
Şekil 10. Az diferansiye kolorektal kanser olgusunda Ezrin ekspresyonu.....	56
Şekil 11. Musinöz adenokarsinom olgusunda Ezrin ekspresyonu.....	56
Şekil 12. İyi diferansiye kolorektal kanser olgularında E-Kadherin ekspresyonu....	57
Şekil 13. Orta derecede diferansiye kolorektal kanser olgusunda E-Kadherin ekspresyonu	57
Şekil 14. Az diferansiye kolorektal kanser olgusunda E-Kadherin ekspresyonu	58
Şekil 15. Musinöz adenokarsinom olgusunda E-Kadherin ekspresyonu	58
Şekil 16. Evre I kolorektal kanser olgusunda MMP-9 ekspresyonu.....	59
Şekil 17. Evre II kolorektal kanser olgusunda MMP-9 ekspresyonu	59
Şekil 18. Evre III kolorektal kanser olgusunda MMP-9 ekspresyonu	60
Şekil 19. Evre IV kolorektal kanser olgusunda MMP-9 ekspresyonu	60
Şekil 20. Kolorektal kanser olgusunda MMP-7 ekspresyonu	61

TABLULAR

Tablo 2.1. Kolorektal tumorlerin 2010 WHO (Dünya Sağlık Örgütü) histolojik Sınıflaması	13
Tablo 2.2. “Dukes” Evrelemesi	15
Tablo 2.3. Astler-Coller Evrelemesi	15
Tablo 2.4. TNM Evrelemesi	16
Tablo 4.1 Ezrin ve E-Kadherin ekspresyonu ve prognostik faktörler	34
Tablo 4.2. Adenomatöz polip olgularında Ezrin immun reaksiyonu	35
Tablo 4.3. Kolorektal kanser olgularında Ezrin immun reaksiyonları	35
Tablo 4.4. MMP-9, MMP-7 ekspresyonu ve prognostik faktörler	39
Tablo 4.5. Kolorektal kanser olgularının CD34 immun reaksiyonu	42

ÖZET

Kolorektal karsinomlar gastrointestinal sistemin en çok rastlanan tümörleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kolorektal karsinomlar hem erkeklerde hem de kadınlarda ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almaktadır. Kolorektal kanserlerde tümör gelişimi multifaktoriyel olup, kolonik mukozayı etkileyen genetik ve çevresel faktörlere ikincil olarak gelişir. Tümör hücrelerinin metastaz yapmak için diğer hücrelerden ayrılması, ekstrasellüler matrikse tutunması ve onu parçalayarak ilerlemesi, bunun için yeterli hareket kapasitesine sahip olması gerekir. Bu çalışmaya; 2003 -2011 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 50 adet kolon rezeksiyon materyalleri ile adenom tanısı almış olan 21 olguya ait biopsi materyalleri dahil edilmiştir. Çalışmamızda son yıllarda kolorektal karsinomun progresyonunda ve metastazlarında belirteç olan Ezrin ; neoplastik progresyonla ilişkili adezyon molekülü E-Kadherin; tümör hücrelerinin doku invazyonu için gerekli ekstrasellüler proteinazlardan MMP-9 ve MMP-7 ; anjiogenetik faktör CD34 araştırılmıştır. Kolon adenokarsinom olguları; yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör grade, patolojik evre, pTNM evrelemesi, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve klinikopatolojik parametrelerine göre değerlendirildi. Tümör derecesi artışı ile Ezrin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p=0.001$). Adenom olguları histolojik tip ve displazi dereceleri bakımından Ezrin ile karşılaştırıldığında; displazi derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi ($p=0.001$). Çalışmamızda tümör derecesi, tümör evresi lenfovasküler invazyon ile E-Kadherin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı zıt korelasyon bulundu ($p=0.001$, $p=0.014$, $p=0.028$). Tümör evre ve lenf nodu metastazı ile MMP-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı ($p=0.001$, $p=0.001$). Çalışmamızda MMP-7 protein ekspresyonu ile mikrodamar dansitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p=0.001$). Kolon adenokarsinomlarında spearman korelasyon testine göre Ezrin ile E-Kadherin arasında düşük negatif korelasyon bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlam saptanmadı ($r=-0.20$), ($p=0.015$). Ezrin ile MMP9, MMP7, CD34 arasında istatistiksel olarak korelasyon görülmedi.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda, kolon karsinomunda Ezrin, MMP-9, MMP7 ekspresyonundaki artış; E-Kadherin ekspresyonundaki azalma tümörün artan agresivitesi ve kötü prognozuyla ilişkilidir. Kolon kanser tedavilerinde Ezrin, MMP-9, MMP7 nin hedeflenmesi, tümör metastazının değerlendirilmesi ve sağkalımın uzatılması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal karsinom, Ezrin, E-Kadherin, MMP-9, MMP-7, CD34, immunohistokimya

ABSTRACT

Colorectal carcinomas are the most common form of gastrointestinal tumors. Colorectal carcinomas take the second place for the reasons of death both in men and women in the United States. In colorectal cancers tumor development is multifactor and develops as secondary to genetic and environmental factors. In order to metastases, it is necessary for the tumor cells to separate from the other cells, to cling extracellular matrix and flourish by fragmenting it, and they should have the sufficient movement capability. 50 colon resection materials and 21 biopsy materials which have been diagnosed in Kahramanmaraş Sütçü İmam University between the years 2003 and 2011 have been included in this study. The Ezrin marker which is used in recent years for colorectal carcinoma progression and metastases; adhesion molecule E-Cadherin which associated with neoplastic progression; extra cellular proteinase MMP-9 and MMP-7 which necessary for tissue invasion of tumor cells and angiogenetic factor CD34 was studied . As the parameters were separately evaluated according to the age, sex, tumor location, tumor size, differentiation, pTNM staging system, metastasis of lymph node, angiolymphatic invasion, it has been observed that there is significant correlation of Ezrin with the tumor differentiation ($p=0,001$). Cases of adenoma histological type and degree of dysplasia compared with Ezrin , it has been observed that there is significant correlation between Ezrin and the degree of dysplasia ($p=0.001$). Our study , there was significant contrast correletion of e-cadherin with tumor differentiation, tumor stage and lymphovascular invasion ($p=0,001$, $p=0.014$, $p=0.028$). It has been observed that there is significant association between MMP-9 protein exspression and tumor stage and lymph node metastases ($p=0.001$, $p=0.001$). There was significant correlation of MMP7 with the microvessel density ($p=0,001$). According to the Spearman correlation test there was low negative correlation but statistical no significance correlation between Ezrin and e-cadherin. There is no correlation between Ezrin and MMP9, MMP7 and CD34. As a result, studies show that high expression of Ezrin, MMP-9 and MMP7 associated with poor diagnosis. The targeting of Ezrin, MMP-9, MMP7 in the treatment of colon cancer is important for evaluation of tumor metastasis and prolong survival.

Key Words: Colorectal carcinogenesis, Ezrin, MMP-9, MMP-7, CD34, immunohistochemistry

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler, dünyada tüm kanserler arasında, kadınlarda akciğer ve meme kanseri, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada yer almakta; kanserden ölüm nedenleri arasında ise her iki cinsiyette akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada gözlenmektedir (1). Kolorektal kanserler için risk grubu 60-79 yaş arasında değişmekle birlikte, ortalama görülme yaşı 62'dir (2). Predispozan faktörler olmadıkça 50 yaş altında kolorektal kanser görülme oranı %20'nin altında olup, yaklaşık %75'i ailevi sendromlar olmaksızın sporadik olgular şeklinde ortaya çıkmaktadır

(2). Kolorektal kanserlerde tümör gelişimi multifaktoriyel olup; yüksek oranda MSI ve CpG adacık metilasyonu içeren tümörler sağ kolonda; kromozomal instabilite içeren tümörler sol kolonda yerleşme eğilimindedir (55).

İnsan tümörlerinin çoğu primer neoplazmın etkilerinden dolayı değil, yaygın metastazlar nedeniyle ölüme neden olmakta ve metastaz tedavi yetersizliklerinin önde gelen nedenini oluşturmaktadır.

ERM proteinlerinden Ezrin ilk olarak barsak mikrovillus hücre iskeletinin izolasyonunda küçük bir bileşik olarak tarif edilmiştir (9). Kolorektal karsinogenezde; karsinomun progresyonunda ve metastazlarında üzerinde durulan ve son yıllarda sık olarak çalışılan bir belirleyici olan Ezrin, hücre migrasyon, adezyon üzerine etkisi mevcuttur (9). Ezrin, ince barsakta, midede, akciğerde ve böbreklerde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunurken moesin, akciğer ve dalakta, mezotel hücrelerinde ve ince barsakta bulunmuştur (18,20).

Birçok kanser çeşidinde Ezrin ekspresyonu gösterilmiştir. Kolon (53, 87, 92, 88), meme (54), endometrium (51), akciğer (89), malign melanoma (93), prostat (40), beyin (90), yumuşak doku sarkomu (52), mide (91), osteosarkom (44), ösafagus kanserlerinde (96) çalışmalar mevcuttur ve bazı tümör tiplerinde Ezrin'in yüksek ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Ezrin hücre adezyon molekülü E-Kadherin ile etkileşim halindedir. Ezrin'in overekspresyonu, hücre yüzeyindeki E-Kadherin ayırarak hücrelerin birbirine tutma yeteneğini azaltır ve primer tümörden ayrılmalarını ve çevre dokuya ilerlemesini kolaylaştırır.

Matriks metalloproteinazlar (MMPs), ekstrasellüler matriks komponentlerini ve bazal membranı hasara uğratan proteazların bir sınıfıdır. Normal fizyolojik durumlarda bu enzimler embriyonik büyüme, gelişme, dokunun yeniden şekillenmesi ve morfogenezinde rol oynarlar.

Tümör hücreleri, stromal hücreler ve endoteliyal hücrelerden salınırlar. Bazal membranı aşma, tümör hücrelerinin doku invazyonu için önemlidir ve burada ekstrasellüler proteinazlar önemli rol oynar.

Çalışmamız sonucunda, Ezrin ekspresyonunun kolon karsinomlarında tümör progresyonu, tümör invazyon ve metastazı üzerine etkileri ve prognostik bir kriter olarak kullanılabilmesi konusunda veri elde etmek amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Adenokarsinom

2.1.1. Epidemiyoloji

Kalın barsak tümörleri gastrointestinal traktın en sık tümörleridir. Kolorektal kanser dünyanın her yerinde görülmekte, en çok da ABD, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda ve Batı Avrupa gibi endüstrileşmiş ülkelerde rastlanmaktadır. Kolorektal kanser görülme oranının en düşük olduğu ülkeler Afrika ve Asya'daki gelişmekte olan ülkelerdir. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın yaptığı istatistiklere göre kolorektal kanser, akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4.sırada yer almaktadır (69). Dünyada yıllık 900.000'den fazla yeni vaka bildirilmekte ve yılda yaklaşık 500.000 kişi kolorektal karsinom nedeniyle kaybedilmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserler arasında kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada yer almakta; kanserden ölüm nedenleri arasında ise her iki cinsiyet akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada gözlenmektedir (5). Her yıl yaklaşık 148.300 yeni olgu tespit edilmekte ve 56.600 kişi kolorektal kanser nedeniyle ölmektedir (3). Daha çok ileri yaş grubunu etkileyen kolorektal kanserler, 50 yaşından sonra artmakta ve 60-79 yaşlarında en yüksek düzeye ulaşmaktadır (61). Predispozan faktörler olmadıkça 50 yaş altında kolorektal kanser görülme oranı %20'nin altında gözlenmektedir (61).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %75'i, bu kansere predispozan faktör taşımayan kişilerde ortaya çıkarken, %25'i genel popülasyona kıyasla artmış risk faktörleri taşıyan hastalarda ortaya çıkar ve bu kanserlerin çoğu ailevi sendromlar olmaksızın sporadik olarak gözlenir. Diğer organlardaki kanserlerin çoğunda olduğu gibi, kolorektal kanserlerde de tümör gelişimi ile ilgili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (62).

2.1.2. Etiyoloji

2.1.2.1. Aberan Kript Odağı

Aberan kript odağı, kolorektal epitelyal neoplazmların en erken morfolojik prekürsörü olup, normal kolon mukozası ile adenomatoz polip arasında bir geçiş lezyonunu temsil ettiği düşünülmektedir. Bu terim ilk olarak 1987 yılında Bird tarafından tanımlanmış ve azoksimetan verilen sıçanlarda kromoendoskopi yöntemi ile mukozada normale göre daha genişlemiş, koyu boyanan ve musin içeriği azalmış, "aberran kript" olarak adlandırılan alanlar gösterilmiştir (10).

Mikroskopik olarak yüksek oranda ras mutasyonu içeren hiperplastik polip özelliğinde olan aberran kript odağı ve "adenomatoz polipozis coli" (APC) gen mutasyonu ile ilişkili displastik aberran kript odağı olarak iki ana tip tanımlanmıştır (14).

2.1.2.2. Adenomatoz Polipler

Kolorektal bölgenin neoplastik polipleri, epitelyal proliferasyon ve displazi gelişimi ile karakterize olup, adenomatoz polip veya adenom olarak adlandırılırlar (74). Adenomatoz polipler, gerçek neoplastik lezyonlar olup, karsinom prekürsörüdürler ve kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunun adenomatoz poliplerden geliştiği düşünülmektedir.

Kolorektal adenomlar, epitelyal yapılarına göre tübüler, villoz ve tübülovilloz olmak üzere üç sub tipe ayrılır (74). En sık görülen tipi tubuler adenom olup, görülme sıklığı %65-85'tir; bunu sırasıyla %16-27 ile tübülovilloz adenom ve %3-9 ile villoz adenom takip eder. Karsinom gelişim oranları ise tübüler adenomda %2-3, tübülovilloz adenomda %6-8 ve villoz adenomda %10-18 olarak bildirilmektedir (74).

2.1.2.2.1. Tübüler Adenom

Tübüler adenomların büyük bir kısmı kolonda gözlenmekle birlikte, mide ve ince barsakta da (özellikle ampulla çevresi) görülebilir (58). Kolonda yerleşimlerinin ise %40'ı sağ kolon, %40'ı sol kolon ve %20'si rektumda gözlenir (62). Makroskopik olarak polip büyüklüğü genellikle 1 cm'nin altındadır. Histolojik olarak sap kısmı fibromuskuler doku ve belirgin kan damarlarını içerir ve bu alan nonneoplastik normal mukoza ile kaplıdır (62).

2.1.2.2.2. Villoz Adenom

En sık rektum ve rektosigmoid bölgede yerleşimli olup, diğer poliplere göre daha ileri yaşta izlenir. Genellikle sesil görünümündedir ve 10 cm gibi büyük çaplara ulaşabilir. Çevre mukozadan 1-3 cm kabarık, kadifemsi veya karnıbahar benzeri görünüm oluştururlar (14). Diğer polip tiplerine göre daha sık semptom verir; rektal kanamaya neden olabilir ve nadiren de protein ve potasyumdan zengin mukoid materyal sekresyonuna yol açabilirler (74).

2.1.2.2.3. Tübülovilloz Adenom

Tübüler ve villoz yapıların karışımından oluşmaktadır. %75' den fazla tübüler yapı varsa; tübüler adenom, % 50' den fazla villöz yapı varsa villöz adenom, % 25-50 villöz yapı varsa tübülovillöz adenom denilmektedir (14). Tübülovilloz adenomların %38'i 2 cm'nin üzerinde olup, genellikle 1-2 cm arasında izlenirler (14). Tübülovilloz adenomların %62,5'i proksimal kolonda, %37,5'i ise distal kolonda yerleşimlidir (74).

2.1.2.2.4. "Serrated" Polipler

- Hiperplastik polip - HP
- Sesil "serrated" adenoma/polip – SSA/P
- "Traditional serrated" adenoma – TSA

Hiperplastik polip, serrated poliplerin %75'ini oluşturur. Sıklıkla rektumda görülen benign epitelyal proliferasyonları temsil eder. İnsidansı 40 yaştan sonra artış gösterir (42). Hiperplastik polipler, genellikle 3-6 mm boyutunda sesil poliplerdir (42). Özellikle büyük boyutlarda olanlarda %0,6-9,6 oranında adenomatöz alanlar içermektedir (42).

Hiperplastik polipler, nonneoplastik olarak kabul edilmekle birlikte, bu poliplerde *ras* mutasyonu sık olup, klonalite gösterilmiştir. Üç tip hiperplastik polip tanımlanmıştır: Mikrovesiküler, Goblet hücreli, Musin fakir tip (42, 14). Sesil serrated adenom/polipler tüm serrated poliplerin %15-25 ini oluşturur. “Serrated” adenomlar, çoğu kaynakta mikst hiperplastik adenomatoz polip ile eş anlamlı olarak kullanılmakla birlikte; bunların kolorektal epitelyal neoplazilerin farklı bir subtipi olduğunu ileri sürülmekte ve neoplastik oluşumu vurgulamak amacıyla “serrated” adenom terimi tercih edilmektedir (75). Yapısal görünüşleri hiperplastik polipe, sitolojik görünüşleri adenoma benzer (55). Mikroskopik olarak küçük büyütmede kript epiteline testere dişi benzeri (“serrated”) görünüm dikkati çeker (75). Çoğunda belirgin atipi yoktur ancak bu poliplerin sağ kolonda olma eğilimi, maligniteye dönüşüm riski ve MSI ile birliktelikleri diğer neoplastik poliplere göre yüksektir (55, 14).

2.1.2.2.5. Yassı (“Flat”) Adenom

Genellikle 1 cm altında, yassı ya da hafif kabarık lezyonlar şeklindedir. “Flat” adenomların çoğunun yüksekliği 2 mm'nin altındadır ve makroskopik olarak yüzeysel hafif kabarık plak şeklinde izlenirler. Sağ kolonda daha sıktır. Histolojik görünüm karakteristik olarak tübüler adenoma benzer. Adenomatöz değişiklikler luminal yüzeyde kriptlerde sınırlı olup, altında nonneoplastik epitel bulunur. Bu lezyonlarda % 10 -% 41 oranında displazi görülür (60).

2.1.2.2.6. Deprese (Çökük) Adenom

Deprese adenomlar, makroskopik olarak daha zor tanınan, mukozada kırmızı renk değişikliği gibi doku değişikliklerine yol açan ve özel boyama tekniklerinin uygulandığı endoskopik incelemelerde fark edilebilen lezyonlardır (60). Deprese adenomlar, boyut olarak diğer adenomlara göre daha küçük olmakla (6-10mm) birlikte ciddi displazi riski %40-50'dir (11).

2.1.2.3. Diğer Polipler

2.1.2.3.1. Lenfoid Polip

Her yaş grubunda ve genellikle rektumda izlenen benign lezyonlardır (84). Mukoza ve/veya submukozada lokalize, belirgin germinal merkez içeren lenfoid dokudan oluşurlar (14).

2.1.2.3.2. Juvenil Polip

En sık hayatın ilk 2 dekatında görülür (80). Olguların büyük çoğunluğu rektumda yerleşim gösterir. Sıklıkla tek ve büyük (1-3 cm) olup, genellikle saplıdır. Makroskopik olarak yüzeyi eroze, hafifçe lobuler olabilen, kırmızı renkte, granuler görünüme sahiptir. (80). Histopatolojik olarak musin içeren dilate glandlar arasında granülasyon dokusu görünümünde bol stroma bulunur (83). Nadiren sporadik juvenil polipte intraepitelyal neoplazi (displazi), hatta karsinom odağı bulunabilir (80, 14).

2.1.2.3.3. Peutz-Jeghers Polipleri

Mide, ince barsak ve kolonda gorulen hamartomatoz bir lezyondur. Tek yada Peutz-Jeghers sendromunda olduğu gibi multipl olabilir. Makroskopik boyutu 1 cm'den küçük olabileceği gibi, 3,5 cm'den daha büyük de olabilir (82).

Mikroskopik olarak muskularis mukozadan kaynaklanan, dallanan düz kas ağı ile çevrili glandlardan oluşur. Epitelyal komponenti polipin olduğu intestinal bölgedeki normal barsak epiteline benzer görünümündedir. Hamartomatoz karakterdeki bu polipler, malign potansiyel taşımamaktadır (82).

2.1.2.3.4. İnflamatuvar Polip (psödopolip)

Ülseratif kolitli hastaların %10-20'sinde izlenir. Ayrıca crohn hastalığı, amibiyazis ve sistozomiyazis ile iskemiye bağlı durumlarda görülebilir (83). Morfolojik olarak juvenil polipe benzer reaktif epitel, inflamasyonlu granülasyon dokusu ve fibröz dokudan oluşmaktadır (67).

2.1.2.4. Polipozis Sendromları

2.1.2.4.1. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

Çok sayıda polip ile karakterize otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır (12). 5.kromozomda bulunan APC genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. FAP hastalarındaki tüm kolon epiteli, kriptler boyunca artmış proliferasyon ile karakterizedir. Bu hiperproliferatif epitel, takiben oluşan mutasyonlar ya da gen delesyonları ile neoplastik transformasyona uğrar (61). Sonuç olarak APC gen mutasyonunun geniş bir klinik spektrumu bulunur ve klinik görünümüne göre klasik FAP, yassı FAP, Gardner Sendromu ve Turcot Sendromu olarak sınıflandırılır (76).

2.1.2.4.2. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom (HNPCC) Sendrom

HNPCC, ilk olarak 1913 yılında Warthin ve daha sonra 1971 yılında Lynch ve Krush tarafından tariflenen, kolon ve rektum, endometrium, ince barsak, ureter veya renal pelviste karsinom gelişimi ile karakterize otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır (86). Bu grup içerisinde yer alan karsinomlar tüm kolorektal karsinomların %5-10'unu oluşturmaktadır

(86). Olguların büyük bir çoğunluğunda (%90) mikrosatellit instabilite bulunur ve “germline” mutasyonlar izlenir (14).

2.1.2.4.3. Serrated Polipozis

Tanı kriterleri ; (1) Sigmoid kolonun proksimalinde en az 5 “serrated” polip (≥ 2 çapı $>10\text{mm}$) (2) Sigmoid kolon proksimalinde her sayıda “serrated” polip (1. derece akrabasında SPS olan bir bireyde) (3) Tüm kolonda yaygın >20 adet her çapta “serrated” polip varlığında tanısı konur.

Tip I Serrated polipozis, özellikle proksimal kolonda yerleşen multipl SSA/P ile karakterize ailevi bir sendromdur (42). BRAF mutasyonu sıktır ve kanser riski artmıştır.

Tip II Serrated polipozis, kolon ve rektum boyunca yaygın, özellikle proksimal kolonda yerleşen multipl hiperplastik polip ile karakterize ailevi bir sendromdur (42, 14). K-ras mutasyonu sıktır ancak kanser riski düşüktür.

2.1.2.4.4. Juvenil Polipozis Sendromu

Yaşamın ilk iki dekadında görülen poliplerdir. Tanı kriterleri ; (1) Kolorektal bölgede 5 'ten fazla juvenil polip varlığında (2) gastrointestinal trakt boyunca izlenen juvenil poliplerde (3) juvenil polipozis aile öyküsü ile birlikte herhangi bir sayıda juvenil polip varlığında tanısı konulur (83). Bu hastalarda %30-40 oranında kolorektal karsinom, %10-15 oranında üst gastrointestinal sistem karsinomu gelişmektedir (83).

2.1.2.4.5. Peutz-Jeghers Sendromu

Mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal hamartomatoz polipler ile karakterize , otozomal dominant bir sendromdur (82) . Normal popülasyona göre karsinom insidansı artmış olup; memede %54, kolonda %39, pankreasta %36, midede %29 ve overde %21 oranında karsinom geliştiği bildirilmiştir (82, 14).

2.1.2.4.6. Cowden Sendromu

Üç germ yaprağından gelişen organlardaki multipl hamartomlar ile karakterize, otozomal dominant geçişli sendromdur. Cowden sendromuyla ilişkili klasik hamartom trishilemomadır. Diğer klinik bulguları; mukokutanöz lezyonlar, tiroid anomalileri, memenin fibrokistik hastalığı ve karsinomu, gastrointestinal hamartomlar, çok sayıda erken başlayan uterin leiomyomlar, makrosefali ve mental retardasyondur. Gastrointestinal polipler, vakaların %35 'de görülmektedir. Cowden sendromunun gastrointestinal polipleri malign potansiyel taşımaz (84).

2.1.2.4.6. Cronkhide-Canada Sendromu

Multipl kolorektal polip ve ektodermal anomaliler (tırnak atrofisi, deri pigmentasyonu, alopesi gibi) ile karakterize kalıtsal olmayan bir sendromdur. Bu hastalarda poliplerde adenomatoz değişiklikler ve kolorektal karsinom gelişebilir (84).

2.1.2.5. Diyet

Kolorektal kanser gelişiminde kırmızı et tüketimi, diyetle hayvansal yağlardan zengin yüksek kalorili besin, obezite , sigara ve alkol tüketimi önemli risk faktörleridir (8). Sebzeler, meyveler ve tahıl tüketimi, kalsiyum ve vitamin D, uzayan NSAID alımı, kadınlarda östrojen replasman tedavisi ve fiziksel aktivitede kolorektal karsinom gelişim riskinde zıt korelasyon oluşturmaktadır.

2.1.2.6. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Ülseratif kolit, etiyojisi bilinmeyen, çocukları ve erişkinleri etkileyen yaşamın üçüncü dekatında pik yapan kronik inflamatuvar hastalıktır (14). İnflamatuvar hastalığı 15 yaşından önce başlayan pankolitli hastaların, 30 yaşından sonra kolorektal kanser riski %30 artar. Toplum bazlı çalışmalarda, kolorektal kanser nedeniyle mortalitenin 4.4 kat arttığını fakat klinik çalışmalar bu riskin çok daha yüksek olduğunu, 20 kat arttığını göstermektedir (14). Kolorektumun yarısından fazlasını tutan ülseratif kolitli hastalarda kanser gelişim riski %15 dir. Sola lokalize daha az yaygın olgularda malignensi riski %5 azalmıştır. Fakat ülseratif proktitis artan risk ile ilişkili değildir. Bu risk, çocukluk çağında başlayan, uzun süredir ve aralıksız devam eden, tüm kolonu tutmuş olgularda daha yüksektir (14).

Ülseratif kolit ilişkili kolorektal kanserler genellikle multiple, flat, infiltratif ve musinöz veya tek hücreli tipindedir. Düşük dereceli tübüloglandular adenokarsinomlar yalnız ülseratif kolit veya crohnda görülür, tanısı iyi diferansiye doğasından dolayı zordur (14). Sporadik ve ülseratif kolit ilişkili kanserdeki moleküler değişiklikler benzerdir, sıklığı ve sırası farklıdır. Ülseratif kolit ile ilişkili kanserlerde APC mutasyonu geç ve TP53 mutasyonu erken dönemde meydana gelir. MSI-H kolorektal kanserler sıktır.

Crohn hastalığında, ince ve kalın barsakta karsinom riski artmıştır.Crohn hastalığında, kronik inflamatuvar hastalığı olmayanlara göre kolorektal kanser riski üç kat artmıştır (13). Ülseratif kolitde olduğu gibi hastalığın erken ortaya çıkması ve uzun süreli maruziyet risk faktörleridir. Kolorektal kanser karakteri ülseratif kolite benzerdir fakat perianal fistüllü adenokarsinoma ve anüsün skuamoz hücreli karsinom sıklığı artmıştır (13).

2.1.2.7. Radyasyon

Tedavi amaçlı pelvik kullanılan pelvik radyasyon, kolorektal karsinom gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (23).

2.1.2.8. Diğer Nedenler

Hormonal faktörler, safra asiti artışı ve kolesistektomi, ureterosigmoidostomi, ileostomi ve anastamozlar, mesleki faktörler (asbest ve organik çözücüler) bu grupta yer alır (14).

2.1.3. Kolorektal Karsinogenez

2.1.3.1. Adenom-Karsinom Sekansı

Günümüzde kolon kanseri gelişiminde patogenetik olarak farklı üç yolak tanımlanmıştır. Her üç yolda rol oynayan genler ve mutasyonların oluşum mekanizmaları farklı olsa da benzer şekilde, aşamalar halinde mutasyonlar oluşarak etkileri birikir (70).

2.1.3.1.1. Kromozomal instabilite yolağı: Kolorektal karsinom patogeneğinde sorumlu genomik instabiliteden yaklaşık %75-80 'inde kromozomal instabilite yolağı görülür. Bu yolda bir seri onkogen ve tümör baskılayıcı gende mutasyon birikimi oluşur (65). Başlangıçta kolonda, bölgesel epitel proliferasyon bulunur. Bunu küçük adenomatoz polip gelişimi takip eder, zamanla boyut ve displazi artar ve sonunda invaziv kanser ortaya çıkar. Genetik değişiklikler, bu morfolojik yolağı ile aşağıda belirtildiği gibi bir ilişki gösterirler:

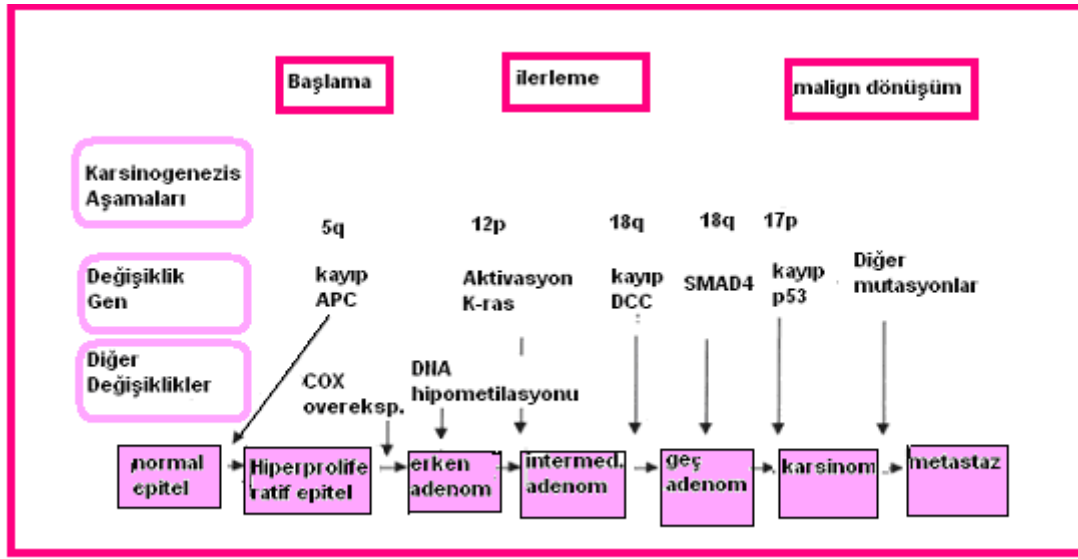
(a) *APC geni kaybı:* APC geni 5q21'de haritalanmıştır ve adenom oluşumunun en erken olayı olduğuna inanılır. Bu tümör baskılayıcı gen, hücre göçü ile adezyonunu kontrol eden bir proteini kodlar. Aynı zamanda β -katenin düzeyini kontrol eden bir bekçi ("gate-keeper") proteini olarak da rol oynar. Bu sinyal yolağı normal kolon epitelinin gelişimi ve kolorektal karsinom oluşumunda etkilidir. Kolorektal karsinomların %80' den fazlasında inaktif APC, APC mutasyonunun olmadığı kanserlerin %50' sinde ise β -katenin mutasyonları vardır. Eğer β -katenin, hücre nükleusuna geçerse bir transkripsiyon faktörü olarak rol oynar ve bazı durumlarda hücre adezyonuna katılır. Bu görevi sırasında GSK-3- β ("glycogen synthase kinase") ve APC ' yi de içeren bir kompleks, β -kateninin bozulmasına yol açar. APC mutasyonunda sitoplazmada β -katenin birikir ve nükleusa geçerek bir transkripsiyon faktörü ailesine bağlanır. Aktive edilen genlerin MMP-7, c-myc ve cyclin-D1 gibi hücre proliferasyonunu ve apoptozu düzenleyen genler olduğu düşünülmektedir (65).

(b) *K-ras mutasyonu:* K-ras geni kolon kanserleri ve adenomlarında en sık görülen aktif onkogendir ve hücre içi sinyal iletiminde rol oynar. Mutasyonu 1 cm' den daha küçük çaplı adenomların %10'undan azında, 1 cm'den büyük adenomların ve karsinomların yaklaşık %50' sinde görülür (32).

(c) *SMAD'ların kaybı:* Kolon kanserlerinde ortak bir özellik de SMAD2 ve 4' u de kodlayan (TGF- β sinyalinde görevli) 18q21'de allel kaybıdır. SMAD4'un eksikliği gastrointestinal kanalda tümör sıklığını artırır (14).

(d) *p53* kaybı: Kolon kanserlerinde geç dönemde %70-80 oranında *p53* geninde kayıp bulunmuştur. Bu durum adenomlarda çok nadirdir (68).

(e) *BRAF* mutasyonu: K-ras mutasyonu içermeyen kolorektal kanser olgularının yaklaşık %14'ünde ve sporadik MSI gösteren olguların hemen tümünde *BRAF* geninde aktive edici mutasyonlar saptanmıştır (49).*BRAF* geni (7q34)18 ekzon içermekte olup, mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağında RAS/RAF/MEK/ERK sinyal iletiminde KRAS'ın primer efektör proteini olarak rol almaktadır. MSS gösteren *BRAF* mutasyonlu olgular, *BRAF* mutasyonu içermeyene göre daha kötü prognoza sahiptir.



Şekil 1. Kolorektal tümörogeneizde adenom-kanser sekansı (70)

2.1.3.1.2. Mikrosatellit instabilite yolağı: Kolorektal tümörogeneizde ikinci yolak, DNA MMR genlerinde oluşan bozukluklar ile dikkati çeker. Kolorektal kanserli olguların %15-17'sinde mikrosatellit instabilite yolağı sorumludur. HNPCC sendromundan gelişen tümörlerin hemen tamamında ve sporadik kolorektal kanserli olguların %10-15' inde MSI yolağı görülür. DNA MMR genlerindeki inaktivasyon sonucu ortaya çıkan DNA onarımındaki bozukluklar temel özelliktir. Genlerin herhangi birindeki kalıtsal mutasyonlar DNA onarımını etkiler (49). İnsandaki bu MMR genleri, hMSH2, hMLH1 , MSH6, hPMS1 ve hPMS2'dir. Mutasyonların %90'ı hMSH2 ve hMLH1'de olur. MSI gösteren tümörler sergiledikleri hata düzeyine göre, düşük ve yüksek düzeyde kararsız (sırasıyla MSI-L, MSI-H) olarak sınıflandırılmaktadır (26, 49).

Mikrosatellitler insan genomunda tekrarlayan sekans fragmanlarıdır ve DNA replikasyonu sırasında yanlış dizilme eğilimleri vardır. Bazı mikrosatellit sekanslar genlerin kodlanmış bölümlerinde veya hücre çoğalmasını düzenleyen genlerin promoter bölgelerinde

bulunur. MMR bozulduğunda hem bu genlerde hem de çoğalmayı düzenleyen diğer genlerde mutasyon birikir ve hepsi topluca kolorektal karsinomun ortaya çıkmasını sağlar. MMR genlerinde homozigot kayıp olduğunda, mutasyon oranı normalden 1000 kat daha fazla gözlenir.(49)

2.1.3.1.3. CpG adacık metilasyon fenotipi

DNA metilasyonu, bir guanin bazına göre 5' konumunda sitozin bazlarının 5 karbon (C5) konumuna bir metil grubunun kovalent bağla bağlanması anlamına gelir. Bu, DNA kodunu değiştirmese de ve DNA molekülünde çok küçük bir kimyasal modifikasyon olsa da, düzenleme açısından sonuçları çok önemli olabilir. Olağandışı DNA metilasyonu çeşitli kanserlerle yakından ilişkilidir. İnsan kanserinde iki anormal DNA metilasyonu vardır: 5-metil-sitozinin tümenden kaybı (genel hipometilasyon) ve gen promotörüyle ilişkili (CpG adasına özgü) hipermetilleme (14,30). Gen promotörleri hipermetillendiklerinde gen ifadesinden sorumlu faktörlere bağlanamazlar. Böylece gen etkin olmayan bir hale gelir. Çok sayıda gen içeren DNA metillemesi üzerine yapılan çalışmalar, bazı kanser tiplerinde kanserle ilişkili gen gruplarının eşzamanlı olarak metillendiği görülmektedir; bu, CpG adası metilleyicisi (CIMP) fenotipi olarak bilinen bir olgudur (30). CIMP li tümörler genellikle MLH1 mismatch geninin metilasyonundan dolayı MSI-H' dırlar. Ancak CIMP karsinomların %50'den fazlası mikrosatellit–stabildirler.

2.1.4. Kolorektal Karsinomların Lokalizasyonu, Klinik

Kolorektal karsinomların yaklaşık %50'si rektosigmoid bölgede, %30'u sağ kolonda, %20'si ise sol kolon ve transvers kolonda yerleşim göstermektedir; ancak son yıllarda MSI-H ve CpG adacık metilasyon mikrosatellit stabil tümörlerin daha çok çekum,çıkan kolon ve transvers kolonda yerleşme eğiliminde olduğu gösterilmiştir.

Sağ kolonda yerleşimli tümörler ileri yaşlarda, bayanlarda sık görülmektedir (55). Kolon karsinomları ilk yıllarda asemptomatik kalsa da sonraki dönemde barsak alışkanlıklarında değişiklikler, rektal kanama, anemi, nonspesifik karın ağrısı gibi semptomlarla belirti verir. İlk ve en sık bulgu ise dışkılamadaki değişmedir(63). Sağ taraf yerleşimli tümörlerde hastalar gizli kanama nedeniyle demir eksikliği anemisi ile kliniğe başvururlar ve genelde daha ileri dönemlerde belirti verirler. Lümen geniş, feçes daha sıvı kıvamlı ve tümör sıklıkla egzofitik büyüme gösterdiğinden obstruktif bulgular nadirdir. Tümör sol kolonda yerleşmiş ise; lümenin darlığı, feçesin sert olması, tümörün daha çok anüler tarzda büyümesi nedeniyle konstipasyon bulguları sık görülür (14). Rektal kanama ikinci sıklıkta bildirilen yakındır. Aşık ya da gizli olabilir. Tümör distale yaklaştıkça kanama kırmızı olur. Karın ağrısı, yemeklerden sonra şişkinlik, hazımsızlık gibi nonspesifik

şikayetler akut apandisit, kolesistit veya peptik ülser ile karıştırılabilir. Rektum tümörlerinde ağrılı dışkılama görülebilmekle birlikte bu geç dönem bulgusudur. Hastaların yaklaşık %5'i kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları ile başvururlar (47).

Hastalarda bu klinik bulguların ve belirtilerin herhangi birisi görüldüğünde rutin fizik muayeneye rektal muayene de eklenmelidir. Rektal muayenede bu bölgedeki tümörler değişik şekillerde ele gelebilir. Kalın barsak tümörlerinin yarısından çoğu rektosigmoidde yer aldığından kolonoskopinin tanıda önemli yeri vardır. Baryumlu kolon grafisi lezyonun barsak içindeki durumunu gösterir. Skiröz veya anüler lezyonlarda elma yeniği görünümü oluşurken , polipoid lezyonlarda lümen içinde kitle görülür. Kalın barsak tümörlerinde CEA (karsino embriyonik antijen) düzeyleri %97 oranında artmıştır (63). Kalın barsağında tümör rastlanan vakalarda metastaz açısından değerlendirilmelidir. Ultrason, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi faydalanılabilecek yöntemlerdir (63).

2.1.5. Kolorektal Karsinomların Makroskopisi

Kolorektal karsinomlarda belirgin intraluminal büyüme ile ekzofitik/fungatif, belirgin intramural büyüme ile endofitik/ülseratif, lüminal daralma ve kolorektal duvarın sirkumferansiyel tutulumuyla anüler ve daha az yaygın olarak diffuz infiltratif/linitis plastica paterninde makroskopik büyüme gösterirler. Proksimal kolonda yerleşen tümörler genellikle ekzofitik kitleler oluştururken, inen kolonda yerleşen tümörler çoğunlukla endofitik ve anüler kitleler oluşturur. Makroskopik olarak nekroz alanları ve musin izlenebilir (57).

2.1.6. Kolorektal Karsinomların Histopatolojisi

Adenokarsinom tanısı için displastik hücrelerle döşeli, farklı büyüklük ve şekildeki glandüler yapılardan oluşan tümörün muskularis mukozayı geçtiğinin görülmesi gereklidir (35, 57). WHO 2010 histolojik sınıflaması Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1.KolorektalTumörlerin WHO Histolojik Sınıflaması 2010 (14)

EPİTELYAL TÜMÖRLER	<ul style="list-style-type: none">•Premalign lezyonlarAdenom<ul style="list-style-type: none">o Tübülero Villozo TübülovillozDüşük dereceli glanduler intrepitelyal neoplaziYüksek dereceli glanduler intraepitelyal neoplaziSerrated lezyonlar<ul style="list-style-type: none">o Hiperplastik polipo Sesil serrated adenoma/polipo Traditional serrated adenomHamartomlar<ul style="list-style-type: none">o Cowden-ilişkili polipo Juvenil polipo Peutz-Jegher polip• KarsinomlarAdenokarsinom<ul style="list-style-type: none">o Musinoz adenokarsinomo Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomo Serrated adenokarsinomo Mikropapillar karsinomao Meduller karsinomo Kribriform komedo-tip adenokarsinomSkuamoz hücreli karsinomAdenoskuamoz karsinomSpindle hücreli karsinomAndiferansiye karsinom•Nöroendokrin neoplazmlarNöroendokrin tümör (NET)<ul style="list-style-type: none">o NET G1(Carcinoid)o NET G2Nöroendokrin karsinoma(NEC)<ul style="list-style-type: none">o Büyük hücreli NECo Küçük hücreli NECMikst adenonöroendokrin karsinomEC hücre, serotonin üreten neoplazmL hücre, glukagon benzeri peptid ve PP/PYY oluşturan NETs
MEZENKİMAL TÜMÖRLER	<ul style="list-style-type: none">LeiomyomLipomGastrointestinal stromal tumorLeiomyosarkomAnjiosarkomKaposi sarkom
LENFOMALAR	<ul style="list-style-type: none">Diffüz büyük B hücreli lenfomaMALT tipi marjinal zon B hücreli lenfomaMantle hücreli lenfomaBurkitt lenfomaBurkitt” benzeri “atipik Burkitt” lenfomaDiğer
SEKONDER TÜMÖRLER	

Kolorektal adenokarsinomun morfolojik kriterlerini taşıyan, epitele sınırlı ya da lamina propriayayı dolduran ancak submukozaya ilerlemeyen lezyonların metastaz yapma kapasitesi yoktur (14).

2.1.7. Kolorektal Karsinomların Histopatolojik Varyantları

Musinoz adenokarsinom: Tümörün %50'den fazlası ekstraselüler musinden oluşuyorsa musinoz adenokarsinom olarak isimlendirilir. Kolorektal karsinomların %15'ini oluşturur ve çoğunluğu rektumda yerleşir (34). Kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinoma oranla, adenomlarla daha sık birliktelik gösterir (33). MSI oranı yüksek olup, lenf nodu metastaz oranı yüksektir ve prognozu daha kötüdür (34).

Taşlı yüzük hücreli karsinom: Genellikle genç erişkinleri etkileyen bir formdur. Makroskopik olarak duvarda diffuz gelişim paterni ve mikroskopik olarak çok az veya hiç gland oluşturmeyen gelişim paterni mevcuttur. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik musin bulunur (14). Lenf nodu, peritoneal yüzey, over ve nadiren de karaciğere metastaz görülür. Peritoneal yayılım esas yayılma paternidir ve prognozu oldukça kötüdür (14).

Adenoskuamoz karsinom: Bu nadir tümör ayrı odaklarda veya karışık skuamoz hücreli karsinom veya adenokarsinom alanlarını içerir. Skuamoz differasyon küçük odak şeklinde izlenmelidir. Kolonun saf skuamoz hücreli karsinomu nadirdir (14).

Meduller karsinom: Nadir görülen bir varyant olup, genellikle kadınlarda çekum ya da sağ kolonda yerleşimlidir. Belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu mevcut olup, MSI-H ile karakterize, prognozu iyidir. (59).

Andiferansiye karsinom: Nadir tümör morfolojik, immunohistokimyasal ve moleküler biyolojik kanıtları ile epitelyal tümör diferansiyasyonunu kaybetmiştir. Bazıları MSI-H özelliği göstermektedir. (14).

Serrated adenokarsinom: 2001 yılında serrated adenomların komşuluğunda tümörler izlenmesi ve bunların yapısal farklılıkların saptanması ile serrated adenokarsinomlar saptanmıştır. Epitelyal saçaksı yapılar bulunan, berrak ya da eozinofilik sitoplazmalı veziküller çekirdekli hücreler izlenmesi, nekroz olmaması ya da nekrozun %10 dan az olması, musin üretimi olması ve musinöz tümör alanlarında papiller rodlar bulunması ile tanınırlar. Bu tümörler MSI, BRAF mutasyonu ve GpG adacık hipermetilasyonuna sahiptirler (41, 57).

Kribriform komedo-tip adenokarsinom: Meme adenokarsinomlarında olduğu gibi geniş kribriform glandların lümeninde nekroz bulunur. Genellikle mikrosetallit stabildirler (27).

Mikropapiller adenokarsinom: Bu nadir varyant vasküler kanallara benzer şekilde, stromada küçük tümör adalarından oluşmaktadır. Meme ve mesane tümörlerinde de tanımlanmıştır. İmmunohistokimyasal olarak karakteristik MUC1 boyanma paterni gösterirler (56).

2.1.8. Kolorektal Karsinomlarda Derece ve Evre

Adenokarsinomlar mikroskopik olarak glanduler görünümlerine göre iyi, orta, az diferansiye veya düşük grade'li (iyi ve orta derecede diferansiye tumor) ve yüksek grade'li (az diferansiye ve "andiferansiye" tumorler) olarak derecelendirilir. Heterojen tümörlerde derecelendirme daha az diferansiye alana göre yapılır (29). Glandüler yapıların oranı %95'ten fazla ise iyi diferansiye (grade 1), %50-95 ise orta derecede diferansiye (grade 2), %5-50 ise az diferansiye (grade 3), %5'ten az ise andiferansiye karsinom (grade 4) olarak adlandırılır (14).

Kolorektal karsinomlarda evreleme için ilk olarak 1937 yılında "Dukes" tarafından tarif edilen, rektal karsinomlarda kullanılmak üzere önerilen sistem kullanılmaktadır (Tablo 2.2). Bu sistem, tümörün penetrasyon derinliği ile lenf nodu metastazının varlığı ya da yokluğuna dayalı olup, prognoz ile direkt ilişkili olduğu için halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha sonra 1954 yılında "Astler ve Coller" tarafından farklı bir evreleme sistemi önerilmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.2. "Dukes" Evrelemesi

Evre A	Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış
Evre B	Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiştir. Lenf nodu tutulumu yok
Evre C	Lenf nodunda metastaz mevcut

Tablo 2.3. Astler-Coller Evrelemesi

Evre A	Tümör mukozada sınırlı
Evre B1	Tümör submukozaya sınırlı, lenf nodu tutulumu yok
Evre B2	Tümör kas tabakasına sınırlı, lenf nodu tutulumu yok
Evre C1	Tümör barsak duvarını aşmadığı halde lenf nodu tutulumu mevcut
Evre C2	Tümör barsak duvarını aşmış ve lenf nodu tutulumu mevcut
Evre D	Uzak metastaz mevcut

TNM Evrelemesi (AJCC/UICC):**T=** Primer tümör**TX:** Primer tümör değerlendirilemedi**T0:** Primer tümör yok**Tis:** Karsinoma insitu**T1:** Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze**T1a:**Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze**T1b:**Tümör submukozaya invaze**T2:** Tümör muskularis propriaya invaze**T3:** Tümör subseroza ya da nonperitonealize perikolik/perirektal dokuya invaze**T4:** Tümör komşu organ ya da yapılara invazyon göstermekte ve/veya visseral peritonu perforasyon etmektedir.**N=** Bölgesel lenf bezleri**NX:** Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemedi**N0:** Lenf bezi metastazı yok**N1:** 1-3 lenf bezi tutulumu mevcut**N2:** 4 veya daha fazla lenf bezi tutulumu mevcut**M=** Uzak metastaz**MX:** Uzak metastaz değerlendirilememekte**M0:** Uzak metastaz yok**M1:** Uzak metastaz mevcut**Tablo 2.4. TNM evrelemesi**

Evre	Tis	N0	M0
Evre 0			
Evre I	T1,T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre II B	T4	N0	M0
Evre III A	Herhangi bir T	N1	M0
Evre III B	Herhangi bir T	N2	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.1.9. Kolorektal Karsinomlarda Yayılım ve Metastaz

Kolon karsinomunun en sık metastaz yaptığı bölgeler bölgesel lenf nodları ve karaciğerdir. Lenf nodu metastazı varlığında tümörün lenf nodu kapsülünü aşip çevreleyen venlere invazyon yapıp yapmadığı önemlidir. Uzak metastaz kötü prognoz göstergesi olmakla birlikte tedavi seçeneklerindeki değişiklikler birçok durumda bunu değiştirmiştir. Örneğin KC metastazı olan ama rezektabl olanlar M0 kadar iyi davranmaktadır. Nispeten sık metastaz görülen diğer alanlar periton, akciğer ve overlerdir. Daha nadir metastazlar ise merkezi sinir sistemi, kemik, testisler, uterus ve oral kavitede görülmektedir (69).

2.1.10. Kolorektal Karsinomlarda Tedavi

Kolorektal karsinomlarda standart tedavi tipi cerrahi rezeksiyon olup, kemoterapi ve radyoterapi yardımcı tedavi yöntemleridir (15). Cerrahi tedavi prensipleri tümörün evresine ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Çekum, çıkan kolon, hepatic fleksura ve transvers kolonun sağ kısmında olan lezyonlarda sağ hemikolektomi uygulanır. Bu sırada terminal ileumda da yaklaşık 10 cm.lik bir kısım rezeksiyona dahil edilir. Rezeksiyon çekum ve çıkan kolon karsinomlarında midkolik arterin sağ dalı, hepatic fleksura ve transvers kolon sağ kısım karsinomlarında midkolik arterin sol dalında içermelidir.

Transvers kolonun ortasındaki lezyonlarda midkolik arterin çıkışına kadar inilerek transvers kolektomi yapılmalıdır. Transvers kolonun sol yarısındaki tümörler ile splenik fleksura ve inen kolon lezyonlarında sol hemikolektomi uygulanmalıdır. Rezeksiyon sınırı midkolik arterin sol dalında içermelidir. Sigmoid kolon karsinomlarında sigmoid rezeksiyon, rektosigmoid lezyonlarda anterior rezeksiyon uygulanmalıdır (15). Rektum karsinomlarında lezyonun anal sınırdan uzaklığına göre anterior rezeksiyon veya abdominoperineal rezeksiyon uygulanır. Klasik olarak anal sınırdan 8 cm'den uzakta olan karsinomlarda anterior, yakın olanlarda ise abdominoperineal rezeksiyon uygulanması önerilmektedir. Ancak stapler kullanımı ile bu sınırların çok aşağısına inilerek aşağı anterior rezeksiyon uygulanabilir (15).

Karaciğer metastazı rezeksiyon için kontraendikasyon değildir. Karaciğerde metastaz sayısı 4'den az ise ve yerleri rezeksiyona segmentektomi veya lobektomi yapılmasıdır.

Kolorektal karsinom için küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık %40- 60 arasındadır. Kolorektal karsinomlarda, tümör muskularis propriayı tamamen penetre etmemiş ise beklenen 5 yıllık sağkalım %95, tamamını penetre etmiş, ancak lenf nodu yayılımı yoksa %80, lenf nodu metastazı varsa %20-40'tır (47).

2.1.11.Kolorektal Kanselerde Tedavide kullanılan Biyolojik belirteçler

Birçok çalışmada anti-EGFR monoklonal antikor (cetuximab, panitumumab) aracılı tedavinin KRAS mutasyonu içermeyen (wild-tip KRAS) metastatik kolorektal kanser olgularında tümörün progresyonun azalttığı ve genel sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Anti-EGFR monoklonal antikor tedavisi adayı olan ve KRAS geni açısından normal (wild tip) olan kolorektal kanserli hastalarda, anti-EGFR tedavisine yanıtın belirlenmesinde rol oynar. BRAF mutasyonu varlığında, KRAS mutasyonu taşıyan kolorektal kanser olgularına benzer şekilde anti-EGFR monoklonal antikor tedavisinden fayda görmesi beklenmez (45). Diğer yandan sorafenib gibi anti-BRAF antikor tedavilerinin kullanılması kararında da BRAF gen mutasyonlarının durumunun belirlenmesi önem kazanmaktadır (64).

MSI-H kolorektal kanser olguları standart 5-Florourasil kemoterapisine cevapsızdır, ancak irinotekan ve mitomisin-C kemoterapilerine ise daha iyi cevap vermektedir(68).

2.1.12. Kolorektal Karsinomlarda Prognostik Faktörler

Prognoz, aşağıda sıralanan klinik ve patolojik parametrelerle ilişkilidir:

- Çok yaşlı ve çok genç hastalarda prognoz daha kötüdür.
- Kadınlar erkeklere göre daha iyi bir prognoza sahiptir (14).
- Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. Kalın barsakta senkron veya metakron malignite bulunan hastaların beklenen yaşam süreleri soliter kolorektal karsinomlu hastalara benzerdir (47).
- Polipte insidental olarak gözlenen, sıklıkla mukoza ve submukoza arasında sınırlı mikroskopik karsinom odağının prognozu mükemmeldir (47).
- Tümör boyutu ve prognoz arasında belirgin bir ilişki olmasına rağmen bunun güvenilir bir belirleyici olmadığına dair kanıtlar vardır. Aynı şekilde tümörün boyutu ve lenf nodu metastazlarının sıklığı arasındaki ilişki zayıftır (63).
- Obstrüksiyon ve perforasyon varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (63). Perfore tümörler T4 olarak kabul edilir. Bu nedenle perforasyonun saptanması ve gösterilmesi önem taşır (14).
- Tümörün derin invazyonu özellikle seroza yüzeyinin tutulumu, infiltratif büyüme paterni ve tümördeki tomurcuklanmalar kötü prognozla ilişkilidir.(14)
- Karsinomun itici sınırlara sahip olması ve peritümöral ve tümör alanı içindeki lenfositlerin varlığı prognozu olumlu etkiler (14).
- Serozal yayılım ve bölgesel lenf nodu metastazı kötü prognoz ile ilişkilidir (63).

• Venoz invazyonu varlığında hastaliksız yaşam süresi en az 5 yıl olmak üzere belirgin derecede azalır. Özellikle ektramural (muskularis proprianın dışında yer alan) damardaki tümörün daha da güçlü bir prognostik faktör olduğu öne sürülmektedir(14). Perinoral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığın işaretidir (50).

• Tümörün tomurcuklanarak büyümesi önemli prognostik faktördür (29).

• Musinoz, taşlı yüzük hücreli ve anaplastik tipin prognozu kötüdür (34).

• Perikolik ve perirektal yağ dokusunda düzensiz tümör depozitleri prognozun kötü olması ile ilişkili saptanmıştır(81).

• Neovaskularizasyon, tümör büyümesinde kritik bir rol oynar ve artışı kötü prognostik faktör olarak yorumlanır. Çok sayıdaki bağımsız çalışmada, tümör anjiogenezinin rekürrensi önceden bildirdiği ve kolorektal karsinomda beklenen yaşam süresini kısalttığı bildirilmiştir (157).

• Tümör lenf nodlarına yayıldığında 5 yıllık sağkalım oranı belirgin bir azalma gösterir. Tutulan lenf nodu sayısının fazla olması, bunların tumor apikalinde ve mezenter damar koklerinde olması ve perikapsuler yayılım içermesi kötü prognoz göstergesidir. İmmunohistokimyasal ya da moleküler tekniklerle saptanan mikrometastazlar da tartışmalı olmakla birlikte, kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (48)

• MSI-H yokluğunda taşlı yüzük hücreli karsinom ve adenokarsinom ile adenoskuamöz karsinom ve küçük hücreli karsinom kötü prognozla ilişkilir.(14)

• Kolorektal karsinomlarda en önemli prognostik faktör evrelemedir (14).

• Yüksek serum CEA düzeyi, tümör evresinden bağımsız olarak prognoz ile ters orantılıdır (72).

•Kısa longitudüenal cerrahi rezeksiyon sınırı (n:2-5 cm) kötü prognozla ilişkilidir.

• Kolorektal karsinomlarda kromozom 18q allelinin kaybı oldukça güçlü bir negatif prognostik faktördür. Evre III kolon karsinomu için mikrosatellit instabilitesi bulunan tümörlerde 18q allelinin tutulması, adjuvan kemoterapi sonrası olumlu sonuca işaret eder (65).

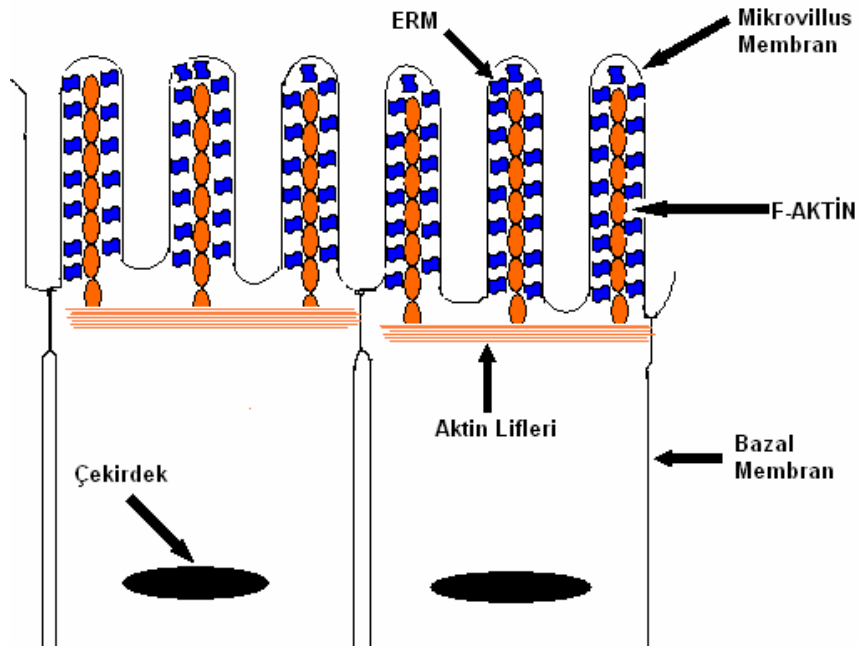
2.2. İmmunhistokimyasal Belirleyiciler

2.2.1. EZRİN

ERM ailesi, birbiri ile yakından ilişkili 3 proteinden oluşur: Ezrin, radiksin, moesin . ERM proteinleri, plazma membran proteinleri ve hücre iskeleti aktin arasında bağlanma sağlar. Hücre içinde ERM, mikrovillus, filopodia ve membran kırılmaları gibi aktinden zengin yüzey yapılarında yoğunlaşmıştır (21). Bu üç proteinin aminoasit sekansları oldukça benzerlik gösterir (%70-85) ve birlikte ERM ailesini oluştururlar. Bu aile ile ilgili ve

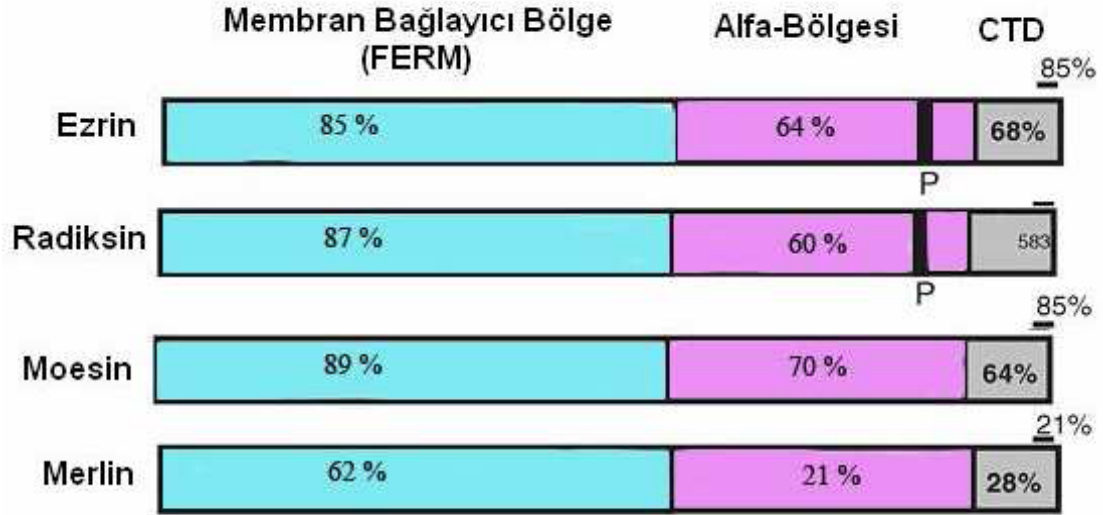
nörofibromatosiz tip II tümör baskılanmasından sorumlu olan diğer molekül ise merlin ya da schwannomindir (6, 7, 21). 66 kDa olan bu protein, %49 oranında Ezrinle benzerlik göstermektedir. ERM proteinlerinden Ezrin ilk olarak hücre kültüründe barsak mikrovillus hücre iskeletinin izolasyonunda küçük bir bileşik olarak tarif edilmiştir (21). İnsan endojen retroviral (erv-1) hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise sitovillin olarak isimlendirilen bir protein bulunmuştur (6, 7). Daha sonra bu proteinin Ezrin ile aynı olduğu gösterilmiştir (21).

Ezrin, ince barsak, mide, akciğer ve böbrek tübül epitelinde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunur (7). İnce barsağın epitel hücrelerinin fırçasmsı kenarlarında (21), insan plasental sinsitiyotroblastların mikrovilluslarında Ezrin'in oldukça yüksek konsantrasyonlarda lokalize olduğu bulunmuştur (22).



Şekil 2: ERM Proteinlerinin Mikrovillus Membranında Lokalizasyonu.

Ezrin, kromozom 6'da lokalizedir. ERM, N-terminal de FERM olarak isimlendirilen ve ~300 aminoasitten oluşan lipid ve membran bağlayıcı bölge, merkezde kıvrılmış formundaki α -helikal bölge ve C-terminalde ~100 aminoasitten oluşan F-aktin bağlayıcı bölge olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır. FERM bölümü F1, F2, F3 olmak üzere üç alt bölgeden ibarettir (21).



Şekil 3: ERM (Ezrin/ radiksin/ moesin) Proteinlerinin Yapısı

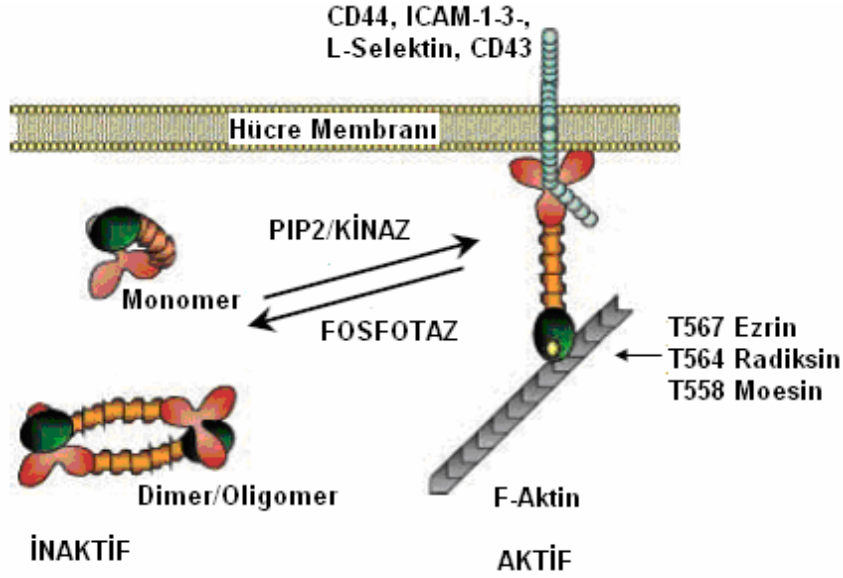
N-terminal FERM bölgesi, C-terminal F-aktin bağlayıcı bölgesiyle (31). Bu iki bölge arasındaki molekül içi etkileşim membran ve hücre iskeleti üyelerinin bağlanan bölgelerini sınırlandırır.

Ezrin ve membran proteinleri arasında iki tip etkileşim söz konusudur: biri adhezyon molekülleri ile direkt etkileşim diğeri ise integral membran proteinleri ile indirekt etkileşimdir.

Ezrin, hücrelerarası adhezyon molekülü ICAM-1, ICAM-2 ile sitoplazmik bölgesini direkt ya da indirekt olarak bağlar (6). Transmembran proteinlerin sitoplazmik uçları ile ilişkilidir (7). EBP50 dokularda yaygındır. EBP50'nin epitel hücrelerin apikal mikrovilluslarında aktin ve Ezrinle kolokalizasyon olduğu gösterilmiştir. Özellikle plasental sinsitiyotrofoblastların mikrovillusları ile ilişkili olduğu ispat edilmiştir. İki bağımsız çalışma Ezrin'in özellikle α -aktinle etkileştiğini göstermiştir (7).

ERM Proteinlerinin Fosfoinositidlerle Aktivasyonu; Fosfatidilinositol 4,5 bifosfat (PIP₂)'ı üreten fosfatidilinositol 4-fosfat 5-kinaz (PI4P5K), bir Rho efektörüdür (31). Rho, PIP₂'nin miktarını artıran PI4P5K'yı aktive eder. Fosfatidilinositol 4,5 bifosfat (PIP₂), ERM proteinlerinin aktivasyonunda olası bir yolaktır(98). Fosfatidilinositol 4,5 bi-fosfat (PIP₂) plazma membranının iç bölgelerinde bulunur ve ERM proteinleri ile membranların etkileşimini, C-terminal fosforilasyonu ya da inaktif monomerlerden biri aracılığıyla sağladığı düşünülmektedir. ERM proteinlerinin FERM bölgesi en az üç fosfoinositid bağlayıcı bölgeyi içerir. PIP₂'nin bağlayıcı bölgesindeki mutasyon, Ezrin ile plazma membranı arasındaki ilişkiyi önler (31, 98).

ERM Proteinlerinin Fosforilasyonu;ERM proteinleri farklı bölgelerde fosforile olmakta ve aktiviteleri düzenlenmektedir. Bu proteinlerin C-terminal aktin bağlayıcı bölgesi ile treonin fosforilasyonu (Ezrinde T567, radiksinde T564,moesinde T558) ERM aktivasyonunun bir özelliği olarak nitelendirilir (31).Fosforilasyonun N-terminal FERM bölgesi ve C-terminal F-aktin bağlayıcı bölgesi arasındaki etkilesiminin önlemesiyle ERM proteinleri stabilize aktif açık yapı kazanmaktadır.



Şekil 4: ERM Proteinlerinin fosforilasyonu

Birkaç kinaz, C-terminal treoninin fosforilasyonu aracılığıyla düzenlenen ERM protein fonksiyonunda yer alır. Protein kinaz C α 'nın in vitro ve in vivo olarak Ezrinle etkileşimi gösterilmiştir. Protein kinaz C α , in vitro T567'de Ezrini fosforile etmektedir (16).

Fakat bu PKC'lerin direk olarak in vivo ERM proteinlerini nasıl fosforile ettikleri hala anlaşılammıştır. Rho'nun substratlarından biri olan Rho kinaz (ROCK), in vitro olarak ERM proteinlerini fosforilemektedir. Fakat in vivo olarak ERM fosforilasyonunda ROCK inhibitörlerinin etkisi farklıdır (17).

Serin/treonin bölgelerinin fosforilasyonunun ERM proteinlerinin aktivasyonu için önemli olduğu gösterilmiştir. Apoptozisin başlaması serin/ treonin defosforilasyonuna neden olur. Bu defosforilasyon, plazma membranından sitoplazmaya Ezrin'in translokasyonu ve mikrovillusun apoptozisle ölümü için gereklidir (25).

Yapılan bir çalışmada Fas ligand (FasL) tarafından indüklenen apoptozisin erken dönemlerinde görülen mikrovillus kırılmalarının ERM proteinleri ile aktin hücre iskeleti ve plazma membran proteinleri arasındaki çapraz bağları yok ettiği bulunmuştur. Buna bağlı olarak ERM proteinlerinin defosforile olarak plazma membranından sitoplazmaya geçtiği gösterilmiştir (43).

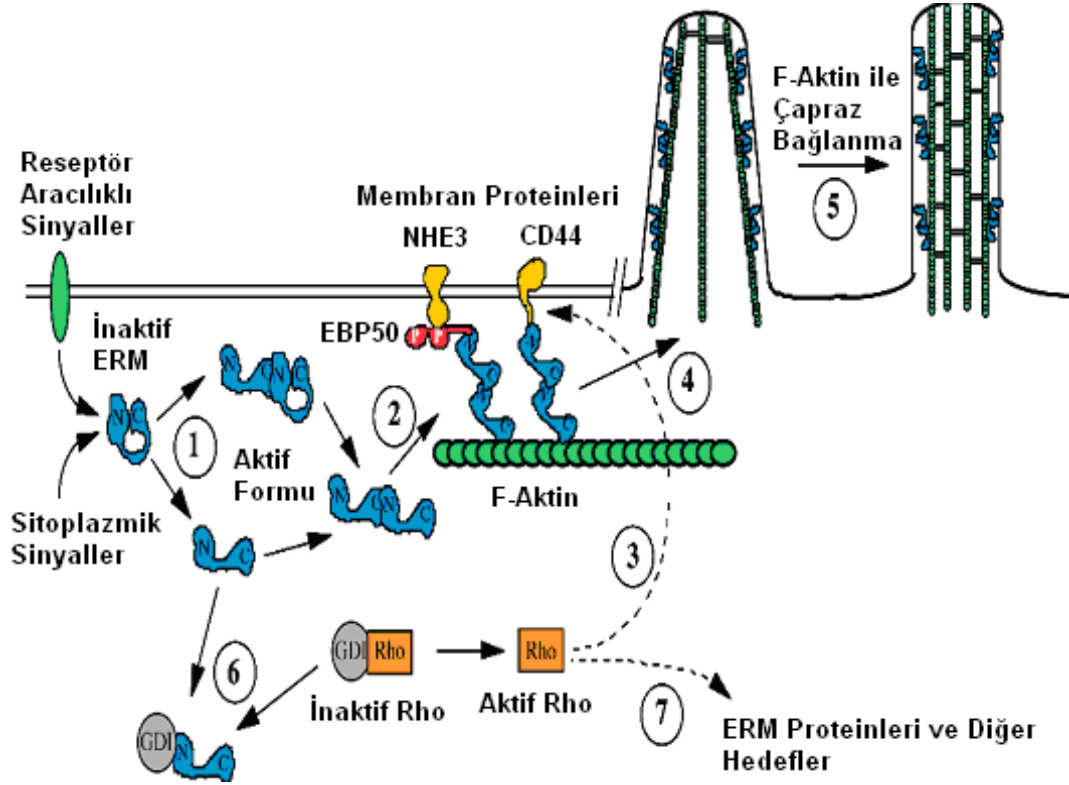
Renal mikrovillus hücre iskeleti ile Ezrin'in ilişkisi serin/treonin bölgesinin fosforilasyonu ile ilişkilidir. Anoksi, Ezrin'in defosforilasyonu ile renal fırçası kenarların bozulmasına neden olabilir. Böylece hücre iskeletinden fırçası kenar membranı ayrılır (9). Ezrin'in aynı davranışı pariyetal gastrik hücrelerde gözlenmiştir.

Mikrovillusda Ezrin'in lokalizasyonu serin/treonin bölgesinin fosforilasyonu ile ilişkilidir ve Ezrin, protein kinaz A (PKA) tarafından Camp seviyelerinin artırılması ile fosforillenir (17).

Ezrin'in, intraselüler kalsiyum tarafından düzenlenen kalpain proteazına duyarlı olduğu gösterilmiştir. Gastrik hücrelerde ya da endotel hücrelerinde kalsiyum seviyesinin artması Ezrin yıkımının oluşmasına neden olur. Transfer olan hücrelerden salgılanan bir kalpain inhibitörü olan kalpastin, Ezrin'in total miktarını artırır (16). İn vivo olarak hücre şekli değişirken kalpain ile Ezrin'in parçalandığı gözlenmiştir. Böylece, Ezrin'in bozulması hücre iskeleti aktinin parçalanmasına neden olur (17). Fosforile olmayan durumlarda ERM proteinleri monomerler gibi durur. Bu yüzden, inaktivasyonun olası bir mekanizması aktif ERM'in defosforilasyonudur. Apoptosis ile serin/treonin bölgesinin defosforilasyonu Ezrin'in inaktif olmasına neden olur.

ERM Aktivasyonunda Rho Sinyal Yolağı; Rho hücrede GTP-bağlı aktif form ile GDP-bağlı inaktif formda bulunur. Rho A, Rho B ve Rho C benzer aminoasit sekanslarına sahip olduğundan hücre içi hedefleri de benzerdir (37). Rho proteinleri gen ekspresyonunu ve hücre iskeleti aktini kontrol eden sinyal yollarında etkilidir (36).

Birçok çalışma ERM aktivasyonunun Rho sinyal yolağıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Küçük GTP bağlayıcı protein olan Rho, plazma membranında ERM'in lokalizasyonu için gereklidir (36). ERM'in RhoA bağımlı fosforilasyonu membrana translokasyonundan önce meydana gelir (36) ve ERM, aktin hücre iskeletinin yeniden yapılanmasında Rho'yu indirger (37). Rho, CD44 ve ERM arasındaki etkileşimle düzenlenir (7). Rho GDP ayrılma inhibitörü (RhoGDI) ERM proteinlerinin amino-terminal bölgesine bağlanır (16). İn vivo olarak ERM'in Rho bağımlı fosforilasyonu ve mikrovillus biçimlenmesi PI4P5K'nın kinaz aktivesine ihtiyaç duyar (37).



Şekil 5: Rho sinyal yollarında ve aktinden zengin yüzey yapılarının bağlanmasında Ezrin proteininin rolü.

1. İnaktif Ezrin'in aktifleşmesi.
2. Aktif Ezrin proteinleri kendileri ile ya da membran ve hücre iskeleti ile birleşirler.
3. Bu birleşmelerin bazılarında aktif Rho'ya ihtiyaç vardır.
4. Ezrin moleküllerinin bazıları hücre iskeleti membranları ile ilişkilidir.
5. Bazıları ise F-aktin ile çapraz bağlar oluşturabilir.
6. Aktif Ezrin indirek olarak RhoGDI'dan Rho'yu ayırır.
7. Serbest Rho membran ile ilişkide olabilir ya da ERM proteinlerine gereksinim duyarak bazı *downstream* olayları başlatabilir

Ezrin'in tümör metastazında rolü; Ezrin hücre reseptörlerinden CD44 ile direkt etkileşim içindedir. CD44 normal T lenfositlerden eksprese edilen ve bu hücreler tarafından lenfoid dokuda seçilmiş bölgelere göç etmekte rol alan moleküldür. Bu molekülün aşırı ekspresyonu metastatik yayılmaya yardımcı olabilir. Ezrin'in hepatosit growth faktör (HGF) ile pozitif ilişkisi gösterilmiştir. HGF için olan reseptör, osteosarkom gibi insan tümörlerinde sıklıkla eksprese edilen c-MET proto-onkogeni ürünüdür. (38)

Ezrin hücre adezyon molekülü E-Kadherin ile zıt etkileşim halindedir. Ezrin'in overekspresyonu, hücre yüzeyindeki E-Kadherini etkileyerek hücrelerin birbirine tutunma

yeteneğini azaltır ve primer tümörden ayrılmalarını ve çevre dokuya ilerlemesini kolaylaştırır. Diğer metastazla ilişkili gen Brm-1 dir ve ürünleri tümör metastazını suprese eder. Brm-1 intersellüler gap-junction fonksiyonunda rol oynar. Son çalışmalar meme kanserinde Brm-1 fonksiyon kaybının metastatik potansiyelini artırdığı görülmüştür. Ezrin ekspresyonu ile Brm-1 negatif etkileşim içinde bulunmuştur. İntegrinler hücrelerle ekstrasellüler matriks arasında adezyona aracılık eder. Son çalışmalarda Ezrin sinyalizasyondaki bozukluk ve neoplastik epitelde daha yüksek integrin ekspresyonu ile tümör hücrelerinin yeni stromal mikroçevre edindiği gösterilmiştir.(6, 7)

Metastazda Rho sinyal iletim yollarının aktivasyonu osteosarkom, rabdomyosarkom gibi tümörlerde gösterilmiştir. Rho C ekspresyonun melanom hücrelerinde metastatik kapasitesini artırmaktadır ve dominant negatif mutantlar metastazı inhibe etmektedir. Bununla birlikte Rho regülatör Rho GDI2 gen kaybı mesane kanserinde metastatik progresyonu iletirmektedir. Ezrin'in aşırı ekspresyonu sinyal iletim yolundaki negatif regülatörleri ayırarak hücrel sinyallerin normal döngüsünü bozarak CD44 gibi hücre yüzey moleküllerinden kaynaklanan prometastatik sinyalleri artırmaktadır (6, 7).

2.2.2. E-KADHERİN

Kalsiyum bağımlı intersellüler transmembran glikoproteini ve adezyon molekülüdür. Embriyonik gelişiminde ve doku organizasyonunda önemlidirler. (109). Kadherinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar alfa, beta, gamma katenindir (104).

Kadherinler, yan yana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlarlar. Adezyon kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar. Bu grupta bulunan dezmosomlar hücre iskeletinin ara flamanları için kutuplaşma noktalarını oluştururlar (109).

Kadherinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır (107).

Kadherinler adherens bölge olarak adlandırılan özelleşmiş hücre-hücre adezyon alanlarına yerleşmişlerdir. Klasik kadherinler E-, N- ve P- kadherinlerdir (107).

E-Kadherin, kalsiyum bağımlı, homotipik etkileşim yoluyla epitelyal hücre-hücre adezyonunun baş mediatörüdür (107). Bu 120 kilo dalton ağırlığındaki transmembran glikoprotein öncelikle lateral hücre duvarında bulunur ve hücre-hücre epitelyal adezyonda ve

epitelin doku bütünlüğünün sağlanmasında kilit rol oynar. Normal epitelyal bütünlüğün devamı için gereklidir (114).

E-Kadherin hücre temasını sağlar ve epitelyal tümör hücre invazivliği ve metastazında önemli bir supresör olarak davranır (113). E-Kadherin molekülleri arasında kalsiyum bağımlı etkileşimler, epitelyal hücre-hücre temasını sürdüren junctional oluşum için önemlidir. E-Kadherinlerin kaybı, benign lezyonlardan invazive (metastatik kanser) geçişte önemlidir. Hüresel adezyon ve motilitenin kontrolü, tümörün başlangıç ve ilerlemesinden sorumlu önemli mekanizmalardan biridir.

N- kadherin, nöroektodermal ve mezodermal dokularda eksprese edilir (111).

P- kadherin, fare plasentası, akciğer epitelyumu, derinin bazal hücreleri ve memenin miyoepitelyal hücrelerinde bulunur (111, 113). Epitelyal dokularda P- kadherin ekspresyonu; proliferatif potansiyele sahip hücre popülasyonunun karakteristik özelliğidir ve hücre diferansiyasyonunu azaltır (114).

2.2.3. Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9)

Matriks metalloproteinazlar (MMPs), ekstrasellüler matriks komponentlerini ve bazal membranı hasara uğratan proteazların bir sınıfıdır. MMPs'lar kollajenaz, stromelisin, membran-tip ve jelatinazlar olarak alt gruplara ayrılırlar Normal fizyolojik durumlarda bu enzimler embriyonik büyüme, gelişme, dokunun yeniden şekillenmesi ve morfogenezinde rol oynarlar (138). Tümör hücreleri, stromal hücreler ve endoteliyal hücrelerden salınırlar. Bazal membranı aşma, tümör hücrelerinin doku invazyonu için önemlidir ve burada ekstrasellüler proteinazlar önemli rol oynar. Bu enzimler, proenzimler ve spesifik inhibitörlerce kontrol edilir. MMPs aktivasyonu endojen olarak üretilen metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) ile baskılanır. MMPs, çinko bağımlı proteaz sınıfına dahildir (138).

Proteazlardan ikisinin jelatinolitik aktivitesi vardır ve jelatinaz veya tip IV kollajenaz ismini alır. Bunlar MMP-2 veya jelatinaz A (72-kDA) ve MMP-9 veya jelatinaz B (92-kDA)'dır. MMP-2 ve MMP-9 jelatinazlar, bazal membranı aşmada önemli rol oynarlar. MMP-9, enflamatuar hücreler, nötrofiller, doku makrofajları uyarılmış bağ dokusu hücrelerince de salınır (138). MMP-9, ekstrasellüler matriksi ve ağırlıklı olarak TipIV kollajen içeren bazal membranı hasara uğratar, ekstrasellüler depolardan VEGF gibi büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınımını uyarır, endotel hücrelerinin infiltrasyonunu ve migrasyonunu artırır. Sonuç olarak, malign tümörlerin invaziv ve metastatik karakter kazanmasını sağlar (142).

2.2.4. Matriks Metalloproteinaz-7 (MMP-7)

En küçük MMP olup moleküler ağırlığı 28-Kda dır. Ekstrasellulermatriks bileşenleri fibronektin, galaktin, proteoglikan, derkin, tenason-c,laminin hidroliz edebilir.Fizyolojik koşullar altında MMP-7 mukoza ve epitelyal hücrelerin ekzokrin gland hücrelerinden sekrete edilmekte ve antibakteriyel peptid alan defensini aktiflemektedir. MMP 7 inaktiv enzim olarak salınmaktadır.Proteinazlar, plazmin gibi MMP 7 nin fizyolojik aktivatörüdür.MMP-7 nin ekspresyonu ve aktivasyonu kolorektal, özefagial, mide, böbrek kanserlerde arttığı bildirilmektedir.

Embriyolojik gelişme sırasında sekrete edilen Wnt proteinleri, reseptörler üzerinden etki ederek bazı fosfoproteinleri ortaya çıkarır.(128) Bu fosfoproteinler glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK 3 beta) fonksiyonunu inhibe eder ve bu mekanizma ile beta-katenin üzerinde inhibitör etki gösterirler. β katenin hücre- hücre adezyonunda ve hücre içi sinyal iletiminde önemli rol oynamaktadır.Yapılan çalışmalarda kolon karsinomunda MMP 7 ile β katenin ekspresyonu yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir (121). Wnt'nin yokluğunda GSK 3 beta, beta-katenini fosforiller, stabilitesini ve miktarını değiştirir.Takiben Beta-katenin nükleusda çoğalır.(129) Kofaktörü olan T hücre faktörü (TCF) ile bağlanarak erken tümör gelişimi sırasındaki etkili olan genlerin transkripsiyonuna neden olur (60, 33).cyclin D1,c-myc,MMP7 wnt sinyal yolunun önemli hedef genlerindedir ve aşırı ekspresyonu birçok malignenside beta- katenin yüksek akumulasyonu ve wtn sinyal yolağındaki mutasyonel değişiklikler ile ilişkilidir. MMP7 , MMP2 gibi latent formdaki MMPleri ve urokinase-tip plasminojen aktivatör (uPA) gibi proteinleri aktive ederek matriksin yeniden şekillenmesinin sağlamaktadır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Çalışma için 2003 -2011 yılları arasında K.Maraş Sütçüimam Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 50 (elli) adet kolon rezeksiyon materyalleri ile adenom tanısı almış olan 21 olguya ait biopsi materyalleri dahil edildi. Retrospektif olarak H&E boyalı preparatlarda adenokarsinom ve adenom tanısı almış olgular incelemeye alındı. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, lezyonun lokalizasyonu gibi veriler tesbit edildi. H&E boyalı preparatlar tekrar incelenerek adenokarsinom olgularında tiplendirme, derecelendirme, TNM evreleme, lenfovasküler invazyon, invazyon derinliği, serozal ve periserozal tutulum, bölgesel lenf nodu metastazı gibi parametreler tekrar değerlendirildi. Her kolorektal karsinom olgusu için tumoru en iyi temsil eden ve grade en yüksek alan seçilerek tümör hücreleri Yanısıra biopsi materyallerindeki adenomlar tubüler, villöz, tubulovilloz , düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi yönüyle değerlendirilip sınıflandırıldı. Ezrin, E-Kadherin , Matriks Metalloproteinaz -7, Matriks Metalloproteinaz-9; vasküler yapılar ise CD34 immunohistokimyasal boyaları ile boyandı.

3.2. Histomorfolojik Değerlendirme

Olgulara ait tüm hematoksilen ve eozin (H&E) boyalı kesitler incelenerek, tümörün histolojik derecelenmesi glanduler yapı temel alınarak; tumorun %95'inden fazlası glanduler yapı içeriyorsa iyi diferansiye (derece 1), %50-95 oranında glanduler yapılar içeriyorsa orta derecede diferansiye (derece 2), %5-50 oranında glanduler yapılar içeriyorsa az diferansiye (derece 3) olarak gruplandırıldı (14). İyi diferansiye ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlar düşük dereceli; az diferansiye ve musinöz adenokarsinomlar yüksek dereceli olmak üzere iki gruba ayrıldı . TNM klasifikasyonune göre, primer tümörün evresi tekrar değerlendirildi. (79).Olgular yaşa göre <50 yaş ve ≥50 yaş , tümör boyutuna göre <5cm ve ≥5 cm olarak ve ayrıca lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, peritümöral lenfosit infiltrasyonuna göre de ' var' ve/veya ' yok' olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Embriyolojik gelişimine göre kolon sağ kolon ve sol kolon olmak üzere ikiye ayrıldı: sağ kolon çekum, çıkan ve transvers kolonu(midgut); sol kolon splenik fleksur, inen kolon, sigmoid ve rektumu (hindgut) içerdi (79).

3.3. İmmunhistokimyasal Boyama

Her olgu için, komşuluğunda normal dokuyu da içeren, derecesi en yüksek tümör alanını temsil eden preparat seçilmiştir. Her antikor için immunhistokimyasal uygulama, tüm olgulara tek seansta uygulanmış ve uygun pozitif ve negatif kontroller ile birlikte çalışılmıştır. İmmunhistokimyasal inceleme, %10'luk formalin solusyonunda fiske edilmiş

olan dokuların parafin bloklarından hazırlanan 3-4 µm kalınlığındaki kesitler, Poly-l-lysinli lamlara alındı. Kesitler bir gece 56 derecelik ısıda etüvde deparafinize edildi. İmmunhistokimyasal çalışma streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemiyle gerçekleştirilmiştir .

1. Etüvde bir gece 56 derecede bekletilip çıkarılan kesitler üç ayrı ksilen banyolarında 5'ar dakika işleme tutularak deparafinize edildi.

2. Gittikçe azalan oranlarda (%100, %80, %60) alkolden 3 kez 5'er dakika işleme tutularak dehidrate edildi ve distile suda yıkandı.

3. Mikrodalga fırında yüksek ısıda ph6, 10mM sitrat buffer tampon solüsyonu bulunan şale içinde 4 kez ve 5'er dakika kaynatıldı.

4. Kesitler oda ısında 20 dakika bekletildi.

5. Distile suda yıkandı.

6. %3' lük Hidrojen peroksida damlatılarak 20 dakika inkübe edildi.

7. Kesitler PBS solüsyonunda 3 defa ayrı şalelerde yıkandıktan sonra kesitlerin etrafi Pap pen ile çizildi.

8. Kesitler PBS solusyonuyla yıkandı.

9. Nonspesifik boyanmaları engellemek amacıyla kesitler üzerinde Ultra V Blok (Lab Vision,Cat;TA-125-UB) solusyonu damlatıldı ve 5 dakika inkübe edildi.

10. GeneTex Mouse Monoclonal Ezrin antibody (GTX18057), GeneTex Mouse Monoclonal MMP-7 antibody (GTX17854), GeneTex Rabbit Polyclonal MMP-9 antibody (GTX15480), Biocare Mouse Monoclonal E –Kadherin antibody ve CD34 antikoları damlatılarak 1saat inkübe edildi.

11. Kesitler PBS solüsyonunda yıkandı.

12. Sekonder antikor UltraTek Anti-polyvalent Biotinylated Antibody (SkytekABN125) damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi.

13. Kesitler PBS solüsyonunda yıkandı.

14. Streptavidin Peroksidaz (SkyTek ABL125) damlatılarak 20 veya 25 dakika inkübe edildi.

15. Kesitler PBS solüsyonunda yıkandı.

16. Kromojen uygulaması için 5 dakika önce hazırlana aminoethyl carbazole (AEC) çözeltisi damlatıldı ve 15-20 dakika inkübe edildi.

17. Kesitler şaleye alınarak distile suda yıkandı.

18. Mayer's hemotoksilen ile zıt boyama yapıldı.

19. Çeşme suyunda yıkanıp kurutuldu.

20. Aqueous-Mount (SkyTek) Su bazlı kapama solüsyonu ile kapatıldı.

3.4. İmmunreaktivitenin Değerlendirmesi

Mikroskopik incelemeler için $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$ ve $\times 100$ objektifler ve $\times 10$ okülerler içeren Olympus BX51 ışık mikroskobu kullanıldı. Kesitlerde derecenin en yüksek olduğu alanlar belirlendi. Ezrin, MMP-7, MMP-9 antikorları ile sitoplazmik pozitif boyanan, E-Kadherin ile membranöz pozitif boyanan neoplastik hücrelerde heterojen görünüm mevcut olup boyanma yüzdesi tespit edildi. Pozitif boyanan hücrelerin oranına göre 0 (<5%), 1 (6-30%), 2 (31-75%), 3 (76-100) olmak üzere 4 kategoriye ayrıldı (71). İntensite ise 0 (yok), 1 (zayıf), 2 (orta), 3 (kuvvetli) olmak üzere 4 kategoride incelendi. Boyanma yüzdesi ve intensite toplamı ile total grade belirlendi. Total grade 0-1 (negatif); 2-3 (zayıf); 4 (orta), 5-6 (kuvvetli) olarak değerlendirildi (71, 93).

Anjiogenesis tümör alanı içi ve tümöre komşu en yakın stromada CD34 immunohistokimyasal boyası ile pozitif reaksiyon veren mikrovasküler yapılar 10 BBA sayılarak ortalaması alındı. Lümen açıklığı izlenen vasküler yapılar çalışmaya dahil edilmedi (157, 158).

3.5. İstatiksel değerlendirmeler

İstatiksel değerlendirmede Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ve Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. 0.05 ve altındaki p değerleri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya kolonda adenokarsinom tanısı almış 50 adet olgu ile adenom tanısı almış 21 adet olgu dahil edildi. Adenokarsinom olgularının yaşları 26 ile 89 arasında; Adenom olgularının ise 28 ile 62 arasında dağılım göstermektedir. Adenokarsinom olgularında ortalama yaş 67.7 iken, adenom olgularında 42.2 olarak saptanmıştır. Olguların cinsiyetlere göre dağılımında ise 50 adet kolon adenokarsinomlu olgularının 21/50 (%42.0) kadın, 29/50(58.0) erkek iken, 21 adet adenomların 8/21'i (38.1) kadın, 13/21'ü (%61.9) erkek olarak izlendi

Adenokarsinom olgularının kolondaki yerleşim yerlerine göre dağılımları; tümörlerin 21/50'i (%42.0) sağ kolonda; 29/50'i (%58.0) sol kolonda izlendi. Toplam 50 adet olguda en küçük tümör boyutu 3 cm, en büyük tümör boyutu ise 10 olup, ortalama tümör boyutu 5.4 cm olarak saptanmıştır. Tümör boyutuna göre dağılımında 24/50'ü (%48.0) 5 cm'in altında, 26/50 'ı(%52.0) 5 cm ve üzerinde olgu belirlenmiştir.

Histomorfolojik olarak 25/50'i (%50.0) düşük dereceli adenokarsinom, 25/50'i (%50.0) yüksek dereceli adenokarsinom olarak izlenmiştir. Patolojik evrelemeye göre dağılımında 1/50'i (%2.0) pT1; 3/50 'ü (%6.0) pT 2; 44/50'ü (%88.0) pT3, 2/50'si (%4.0) pT4 olarak izlenmiştir. Lenf nodu tutulumuna göre ise olguların 32/50' si (%64.0) N0, 11/50'i (%22.0) N1,7/50 'i (%14.0) N2 görülmüştür. Adenokarsinom olgularının TNM evreleme sistemine göre dağılımında; 1/50'i (%2.0) evre I; 26/50 'ı(%52.0) evre II; 21/50'i (%42.0) evre III ve 2/50'si (%4.0) evre IV olarak değerlendirilmiştir. Olguların 17/50'inde (%34.0) lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Peritümöral lenfosit infiltrasyonu ise 14/50 (%28.0) olguda belirlenmiştir.

Adenom olgularının 7/21'i (%33.3) tubuler, 7/21'ı (%33.3) villoz ve 7/21'i (%33.3) tubulovilloz olarak izlendi. Histomorfolojik olarak displazi dereceleri değerlendirildiğinde; 18/21'u (%85.7) düşük dereceli, 3/21'si (%14.3) yüksek dereceli displazi olarak görüldü .

Ezrin antikoru ile 50 olgunun 44'ünde (%88.0) pozitif boyanma; 6'ında (%12.0) negatif boyanma izlendi.E-Kadherin antikoru ile tüm olguların 37'inde (%74) pozitif boyanma izlenmiş olup 13'ünde (%26.0) boyanma görülmedi. MMP-9 antikoru ile 50 olgunun 45'inde (%90) pozitif boyanma, 5'inde (%10) negatif boyanma izlendi .MMP-7 antikoru ile tüm olguların 46 'ında (%92) pozitif boyanma izlenmiş olup 4' ünde (%8) boyanma görülmedi.

Ezrin immünreaktivitesi;

Çalışmamızda 50 adet kolon karsinomunun yaşa göre dağılımında; 17 adet 50 yaş altı adenokarsinomlu olgunun 6'sında (%35.3) şiddetli derecede, 1'inde (%5.9) orta derecede, 7 'sinde (%41.2) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 3'ünde (%17.6) negatif boyanma; 33 adet 50 yaş ve üstü adenokarsinomlu olgunun 14 'ü (%42.4) şiddetli derecede, 6'ında (%18.2) orta derecede, 10'unda (%30.3) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 3'ünde (%9.1) negatif boyanma gözlemlendi. Cinsiyete göre dağılımında; 29 adet erkek adenokarsinomlu olgunun 11'inde (%37.9) şiddetli derecede,, 5'inde (%17.2) orta derecede, 9'unda (%31.0) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 4'ünde (%13.8) negatif boyanma; 21 adet kadın adenokarsinomlu olgunun 9 'u (% 42.9) şiddetli derecede, 2'inde (%9.5) orta derecede, 8'inde (%38.1) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 2'inde (%9.5) negatif boyanma görüldü.

Tümör çapına göre dağılımında; 24 adet 5 cm'nin altındaki adenokarsinomlu olgunun 7'sinde (%29.2) şiddetli derecede, 6'ında (%25.0) orta derecede, 9 'unda (%37.5) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 2'inde (%8.3) negatif boyanma; 26 adet 5 cm ve üzerindeki adenokarsinomlu olgunun 13 'ü (%50.0) şiddetli derecede, 1'inde (%3.8) orta derecede, 8'inde (%30.8) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 4'ünde (%15.4) negatif boyanma gözlemlendi. Tümör lokalizasyonuna göre dağılımında; 21 adet sağa lokalize adenokarsinomlu olgunun 8'inde (%38.1) şiddetli derecede, 2'inde (%9.5) orta derecede, 9'unda (%42.9) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 2'inde (%9.5) negatif boyanma; 29 adet sola lokalize adenokarsinomlu olgunun 12'i (%41.4) şiddetli derecede, 5'inde (%17.2) orta derecede, 8'inde (%27.6) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 4'ünde (%13.8) negatif boyanma görüldü. İstatiksel olarak yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör lokalizasyonu ile Ezrin ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı.

Kolonda, 50 adet adenokarsinomlu olgunun derecesine göre dağılımında; 26 adet düşük dereceli adenokarsinomlu olgunun 1'inde (%3.8) şiddetli derecede, 7'inde (% 26.9) orta derecede, 17'sinde (%65.4) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 1'inde (%3.8) negatif boyanma; yüksek dereceli adenokarsinomlu 24 olgunun 19'u (%79.2) şiddetli derecede, 0 'ında (%0.0) orta derecede, 0'ında (%0.0) zayıf derecede pozitif boyanma saptanırken, 5'inde (%20.8) negatif boyanma gözlemlendi. İstatiksel olarak tümör derecesi ile Ezrin ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p=0.001$) (tablo 4.1).

Lenf nodu metastazına göre dağılımlarında ise; 32 adet lenf nodu metastazı olmayan olgunun 12'inde (%37.5) şiddetli derecede, 4'ünde (%12.5) orta derecede, 13'ünde (%40.6) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 3'ünde (%9.4) negatif boyanma; 18 adet lenf nodu metastazı olan olgunun 8'inde (%44.4) şiddetli derecede, 3 'ünde (%16.7) orta derecede, 4'ünde (%22.2) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 3'ünde (%16.7) negatif boyanma gözlemlendi. 17 adet lenfovasküler invazyon izlenen olgunun 9'unda (%52.9) şiddetli derecede, 3'ünde (%17.6) orta derecede, 4'ünde (%23.5) zayıf derecede sitoplazmik boyanma, 1'inde (%5.9) negatif boyanma; 33 adet vasküler invazyonu olmayan olgunun 11'i (%33.3) şiddetli derecede, 4'ünde (%12.1) orta derecede, 13'inde (%39.4) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 5'inde (%15.2) negatif boyanma görüldü. Patolojik evreleme (pT)'ye göre dağılımı ise; 4 adet pT1 ve pT2 adenokarsinomlu olgunun 1'inde (%25.0) şiddetli derecede, 1'inde (%25.0) orta derecede, 2 'inde (%50.0) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 0'ında (%0.0) negatif boyanma; 46 adet adenokarsinomlu pT3 ve pT4 olgunun 19'u (%41.3) şiddetli derecede, 6 'ında (%13.0) orta derecede, 15'ında (%32.6) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 6'ında (%13.0) negatif boyanma gözlemlendi. TNM evrelemesine göre dağılımlarında ise; 28 adet evre I ve II adenokarsinomlu olgunun 9'unda (%32.1) şiddetli derecede, 4'ünde (%14.3) orta derecede, 13 'ünde (%46.4) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 2'inde (%7.1) negatif boyanma ; 22 adet Evre III ve IV adenokarsinomlu olgunun 11'i (%50.0) şiddetli derecede, 3'ünde (%13.6) orta derecede , 4'ünde (%18.2) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 4'inde (%18.2) negatif boyanma görüldü. İstatiksel olarak patolojik evre, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, evre ile Ezrin ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.1. Ezrin, E-Kadherin Ekspresyonu Ve Prognostik Faktörler

DEĞİŞKENLER	KATEGORİLER	SAYI	YÜZDE	EZRİN				E-KADHERİN			
				GRUP 1*	GRUP 2**	x2	P	GRUP 1*	GRUP 2**	x2	P
YAŞ	50 yaş altı	17	34.0	10	7	1.705	0.192	12	5	0.079	0.778
	50 yaş ve üstü	33	66.0	13	20			22	11		
CİNSİYET	Kadın	21	42.0	10	11	0.038	0.0845	15	6	0.196	0.658
	Erkek	29	58.0	13	16			19	10		
TÜMÖR ÇAPI	5 cm altı	24	48.0	11	13	0.001	0.982	14	10	1.982	0.159
	5 cm ve üstü	26	52.0	12	14			20	6		
LOKALİZASYON	sağ	21	42.0	11	10	0.593	0.441	15	6	0.196	0.658
	sol	29	58.0	12	17			19	10		
LENFOVASKÜLER İNVAZYON	var	17	34.0	5	12	2.853	0.091	15	2	4.847	0.028
	yok	33	66.0	18	15			19	14		
PERİNÖRAL İNVAZYON	var	12	24.0	4	8	1.020	0.313	8	4		1.000***
	yok	38	76.0	19	19			26	12		
PERİTÜMÖRAL LENFOSİT	var	14	28.0	7	7	0.125	0.723	11	3		0.501***
	yok	36	72.0	16	20			23	13		
TÜMÖR DİFERANSİYASYON DERECESESİ	düşük dereceli	26	52.0	18	8	11.768	0.001	12	14	11.880	0.001
	yüksek dereceli	24	48.0	5	19			22	2		
T EVRE	T1 ve T2	4	8.0	2	2	0.028	0.867	1	3		0.091***
	T3 ve T4	46	92.0	21	25			33	13		
N EVRE	No	32	64.0	16	16	0.573	0.449	19	3	3.039	0.081
	N1 ve N2	18	36.0	7	11			15	3		
EVRE	I ve II	28	56.0	15	13	1.469	0.226	15	13	6.088	0.014
	III ve IV	22	44.0	8	14			19	3		

*Grup1:Negatif ve az protein ekspresyonu , **Grup2:Orta ve kuvvetli protein ekspresyonu

*** Fisher'in Kesin Ki-Kare testi uygulandı.

Çalışmamızda 21 adet kolon adenom olgularında, 7 adet tubuler adenomlu olgunun 0'ı (%0.0) şiddetli derecede, 0'ında (%0.0) orta derecede, 0'ında (%0.0) zayıf pozitif olarak izlenirken, 7'inde (% 100.0) negatif boyanma gözlenirken; 14 adet tubulovilloz ve villoz

adenomlu olgunun 0'ı (%0.0) şiddetli derecede, 3'ünde (%21.4) orta derecede, 6'ında (%42.9) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 5'inde (% 35.7) negatif boyanma saptandı. Adenomların displazi derecelerine göre Ezrin reaksiyonunun dağılımında ise; 18 adet düşük derecede displazili olgunun 0'ı (%0.0) şiddetli derecede, 0'ında (%0.0) orta derecede , 6'ında (%33.3) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 12'inde (%66.7) negatif boyanma görülürken; 3 adet yüksek derecede displazili olgunun 0'ı (%0.0) şiddetli derecede, 3'ünde (%100.0) orta derecede, 0'ında (%0.0) zayıf pozitif olarak izlenirken, 0'ında (%0.0) negatif boyanma saptandı. İstatiksel olarak adenom displazi derecesi ile Ezrin ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulundu (p=0.001) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Adenomatöz polip olgularında Ezrin immun reaksiyonu

DEĞİŞKENLER	KATEGORİLER	SAYI	GRUP 1*	GRUP 2**	P***
YAŞ	50 YAŞ ALTI	19	16	3	1.000
	50 YAŞ VE ÜSTÜ	2	2	0	
CİNSİYET	KADIN	8	8	0	0.257
	ERKEK	13	10	3	
DİSPLAZİ	DÜŞÜK DERECELİ	18	18	0	0.001
	YÜKSEK DERECELİ	3	0	3	
T İP POLİP	TUBULER	4	3	1	0.630
	TUBULOVİLLOZ VE VİLLOZ	46	26	20	

*Grup1:Negatif ve az ezrin ekspresyonu , **Grup2:Orta ve kuvvetli ezrin ekspresyonu

*** Fisher'in Kesin Ki-Kare testi uygulandı.

İmmunohistokimyasal olarak, 50 adet kolon adenokarsinomlu olgularının Ezrin ile 44'ünde (%88.0) pozitif, adenokarsinoma komşu normal mukozanın 10'unda (%20.0) pozitif, 21 adet kolon adenomların 9'unda (%42.9) pozitif olarak gözlemlendi (Tablo 4.2). Ezrin immun reaksiyonunun; immun ekspresyonunun tumor komsuluğundaki normal mukoza, adenom, tümör grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0.205) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3.Kolorektal kanser olgularının Ezrin immun reaksiyonları

	NORMAL MUKOZA		ADENOM		TÜMÖR	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
EZRİN	10	20.0	9	42.9	44	88.0

E-Kadherin immünreaktivitesi;

Çalışmamızda 50 adet kolon karsinomunun yaşa göre dağılımında; 17 adet 50 yaş altı adenokarsinomlu olgunun 1'inde (%5.9) şiddetli derecede, 4'ünde (%23.5) orta derecede, 7

'sinde (%41.2) zayıf membranöz pozitif boyanma, 5'inde (%29.4) negatif boyanma; 33 adet 50 yaş ve üstü adenokarsinomlu olgunun 8'i (%24.2) şiddetli derecede, 3'ünde (%9.1) orta derecede, 14'unda (%42.4) zayıf membranöz pozitif boyanma saptanırken, 8'ünde (%24.2) negatif boyanma gözlemlendi. Cinsiyete göre dağılımı; 29 adet erkek adenokarsinomlu olgunun 6'ında (%20.7) şiddetli derecede, 4'ünde (%13.8) orta derecede , 12 'inde (%41.4) zayıf membranöz pozitif boyanma, 7'ünde (%24.1) negatif boyanma; 21 adet kadın adenokarsinomlu olgunun 3'ünde (%14.3) şiddetli derecede, 3'ünde (%14.3) orta derecede, 9'unda (%42.9) zayıf membranöz pozitif olarak izlenirken, 6'ında (%28.6) negatif boyanma görüldü.

Tümör çapına göre dağılımında; 24 adet 5'cm'nin altında adenokarsinomlu olgunun 5'inde (%20.8) şiddetli derecede, 5'inde (%20.8) orta derecede, 10'unda (%41.7) zayıf membranöz pozitif boyanma, 4'ünde (%16.7) negatif boyanma; 26 adet 5 cm ve üzerindeki adenokarsinomlu olgunun 4'ü (%15.4) şiddetli derecede, 2'inde (%7.7) orta derecede, 11'inde (%42.3) zayıf membranöz pozitif boyanma saptanırken, 9'unda (%34.6) negatif boyanma gözlemlendi. Tümör lokalizasyonuna göre dağılımında; 21 adet sağa lokalize adenokarsinomlu olgunun 4'inde (%19.0) şiddetli derecede, 2'inde (%9.5) orta derecede, 11 'inde (%52.4) zayıf membranöz pozitif boyanma, 4'ünde (%19.0) negatif boyanma; 29 adet sola lokalize adenokarsinomlu olgunun 5'i (%17.2) şiddetli derecede, 5'inde (%17.2) orta derecede, 10'inde (%34.5) zayıf membranöz pozitif olarak izlenirken, 9'ünde (%31.0) negatif boyanma görüldü.

İstatiksel olarak yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör lokalizasyonu ile E-Kadherin ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı.

Kolon karsinomunun derecesine göre dağılımında ise; 26 adet düşük dereceli adenokarsinomlu olgunun 9'unda (%34.6) şiddetli derecede, 5'inde (%19.2) orta derecede, 10 'unda (%38.5) zayıf membranöz pozitif boyanma, 2'inde (%7.7) negatif boyanma; 24 adet yüksek dereceli adenokarsinomlu olgunun 0'u (%0.0) şiddetli derecede, 2 'inde (%8.3) orta derecede, 11'inde (%45.8) zayıf membranöz pozitif boyanma saptanırken, 11'inde (%45.8) negatif boyanma gözlemlendi. İstatiksel olarak tümör grade ile E-Kadherin ekspresyonu arasında anlamlı zıt korelasyon bulundu ($p=0.001$). Tümör diferansiyasyon derecesi arttıkça membranöz E-Kadherin ekspresyonunun azaldığı saptandı (tablo 4.1).

Lenf nodu metastazına göre dağılımında ise; 32 adet lenf nodu metastazı olmayan adenokarsinomlu olgunun 8'inde (%25.0) şiddetli derecede, 5'inde (%15.6) orta derecede , 10'unda (%31.3) zayıf membranöz pozitif boyanma, 9'unda (%28.1) negatif boyanma; 18 adet lenf nodu metastazı olan adenokarsinomlu olgunun 1'i (%5.6) şiddetli derecede, 2 'inde

(11.1) orta derecede, 11'inde (%61.1) zayıf membranöz pozitif boyanma saptanırken, 4'ünde (%22.2) negatif boyanma gözlemlendi. 17 adet lenfovasküler invazyon izlenen adenokarsinomlu olgunun 1'inde (%5.9) şiddetli derecede, 1'inde (%5.9) orta derecede, 12 'inde (%70.6) zayıf membranöz pozitif boyanma, 3'ünde (%17.6) negatif boyanma; 33 adet lenfovasküler invazyonu olmayan adenokarsinomlu olgunun 8'i (%24.2) şiddetli derecede, 6'ında (%18.2) orta derecede, 9'unda (%27.3) zayıf membranöz pozitif olarak izlenirken, 10'ünde (%30.3) negatif boyanma görüldü. Patolojik evreleme (pT)'ye göre dağılımı ise; 4 adet pT1 ve pT2 adenokarsinomlu olgunun 1'inde (%25.0) şiddetli derecede, 2'inde (%50.0) orta derecede, 0'ında (%0.0) zayıf membranöz pozitif boyanma, 1'ında (%25.0) negatif boyanma; adenokarsinomlu 46 adet pT3 ve pT4 olgunun 8'i (%17.4) şiddetli derecede, 5 'inde (%10.9) orta derecede, 21'ında (%45.7) zayıf membranöz pozitif boyanma saptanırken, 12'ında (%26.1) negatif boyanma gözlemlendi. Kolon adenokarsinomlu olguların TNM evrelemesine göre dağılımlarında ise; 28 adet evre I ve II olgunun 8'inde (%28.6) şiddetli derecede, 5'inde (%17.9) orta derecede, 10 'unda (%35.7) zayıf membranöz pozitif boyanma, 5'inde (%17.9) negatif boyanma; 22 adet Evre III ve IV adenokarsinomlu olgunun 1'i (%4.5) şiddetli derecede, 2'inde (%9.1) orta derecede, 11'inde (%50.0) zayıf membranöz pozitif olarak izlenirken, 8'inde (%36.4) negatif boyanma görüldü. İstatiksel olarak patolojik evre, lenfnodu tutulumu ile E-Kadherin ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmazken; lenfovasküler invazyon ile E-Kadherin ekspresyonu arasında ($p=0.028$) ve evre ile E-Kadherin ekspresyonu ($p=0.014$) arasında anlamlı zıt korelasyon saptandı. Tümör evresi arttıkça membranöz E-Kadherin ekspresyonunun azaldığı izlendi.

MMP-9 immünreaktivitesi;

Kolon adenokarsinomlu 50 adet olgunun yaşa göre dağılımında; 17 adet 50 yaş altı adenokarsinomlu olgunun 5'inde (%29.4) şiddetli derecede, 4'unda (%23.5) orta derecede, 7 'inde (%41.2) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 1'inde (%5.9) negatif boyanma; 33 adet 50 yaş ve üstü adenokarsinomlu olgunun 8'ü (%24.2) şiddetli derecede, 4'ünde (%12.1) orta derecede, 17'inde (%51.5) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 4'ünde (%12.1) negatif boyanma gözlemlendi. Cinsiyete göre dağılımında; 29 adet erkek adenokarsinomlu olgunun 8'inde (%27.6) şiddetli derecede , 5'inde (%17.2) orta derecede, 12'inde (%41.4) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 4'ünde (%13.8) negatif boyanma; 21 adet kadın adenokarsinomlu olgunun 5'i(%23.8) şiddetli derecede, 3'ünde (%14.3) orta derecede, 12'inde (%57.1) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 1'inde (%4.3) negatif boyanma görüldü.

Tümör çapına göre dağılımında; 24 adet 5 cm'nin altındaki adenokarsinomlu olgunun 6'ında (%25.0) şiddetli derecede, 4'ünde (%16.7) orta derecede, 11'inde (%45.8) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 3'ünde (%12.5) negatif boyanma; 26 adet 5 cm ve üzerindeki adenokarsinomlu olgunun 7 'i (%26.9) şiddetli derecede, 4'ünde (%15.4) orta derecede, 13'ünde (%50.0) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 2'ünde (%7.7) negatif boyanma gözlemlendi. Tümör lokalizasyonuna göre dağılımında; 21 adet sağa lokalize adenokarsinomlu olgunun 5'inde (%23.8) şiddetli derecede, 4'ünde (%19.0) orta derecede, 10 'unda (%47.6) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 2'inde (%9.5) negatif boyanma; 29 adet sola lokalize adenokarsinomlu olgunun 8'i (%27.6) şiddetli derecede, 4'ünde (%13.8) orta derecede, 14'ünde (%48.3) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 3'ünde (%10.3) negatif boyanma görüldü. İstatiksel olarak yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör lokalizasyonu ile MMP-9 arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı.

Kolon adenokarsinomun derecesine göre dağılımı ise; 26 adet düşük dereceli adenokarsinomlu olgunun 7 'i (%26.9) şiddetli derecede, 4'ünde (%15.4) orta derecede, 13'ünde (%50.0) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 2'inde (%7.7) negatif boyanma; 24 adet yüksek dereceli adenokarsinomlu olgunun 6'sında (%25.0) şiddetli derecede, 4'ünde (%16.7) orta derecede, 11'unda (%45.8) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 3'ünde (%12.5) negatif boyanma gözlemlendi. İstatiksel olarak tümör derecesi ile MMP-9 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Lenf nodu metastazına göre dağılımında ise; 32 adet lenf nodu metastazı olmayan adenokarsinomlu olgunun 4'ünde (%12.5) şiddetli derecede, 4'ünde (%12.5) orta derecede, 20 'inde (%62.5) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 4'ünde (%12.5) negatif boyanma; 18 adet lenf nodu metastazı olan adenokarsinomlu olgunun 9'u (%50.0) şiddetli derecede, 4 'ünde (%22.2) orta derecede, 4'ünde (%22.2) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 1'inde (%5.6) negatif boyanma gözlemlendi.

Adenokarsinomlu 17 adet lenfovasküler invazyon izlenen olgunun 6'ında (%35.3) şiddetli derecede, 2'inde (%11.8) orta derecede, 5'inde (%29.4) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 4'ünde (%23.5) negatif boyanma; 33 adet vasküler invazyonu olmayan olgunun 7'i (%21.2) şiddetli derecede, 6'ünde (%18.2) orta derecede, 19'inde (%57.6) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 1'inde (%3.0) negatif boyanma görüldü. Patolojik evreleme (pT)'ye göre dağılımı ise; 4 adet pT1 ve pT2 adenokarsinomlu olgunun 0'inde (%0.0) şiddetli derecede, 1'inde (%25.0) orta derecede , 3 'ünde (%75.0) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 0'ında (%0.0) negatif boyanma; 46 adet pT3 ve pT4 adenokarsinomlu olgunun 13 'ü (%28.3) şiddetli derecede, 7 'inde (%15.2) orta derecede , 21'inde (%45.7) zayıf sitoplazmik pozitif

boyanma saptanırken, 5'inde (%10.9) negatif boyanma gözlemlendi. TNM evrelemesine göre dağılımlarında ise; 28 adet evre I ve II adenokarsinomlu olgunun 3'ünde (%10.7) şiddetli derecede, 3'ünde (%10.7) orta derecede, 19 'ünde (%67.9) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 3'ünde (%10.7) negatif boyanma; 22 adet Evre III ve IV adenokarsinomlu olgunun 10'u (%45.5) şiddetli derecede, 5'inde (%22.7) orta derecede, 5'inde (%22.7) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 2'inde (%9.1) negatif boyanma görüldü. İstatiksel olarak artan evre ile MMP-9 ekspresyonu (p=0.001), lenf nodu tutulumu ile MMP-9 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulundu (p=0.001) (tablo 4.4)

Tablo 4.4. MMP-9, MMP-7 EKSPRESYONU VE PROGNOZİK FAKTÖRLER

DEĞİŞKENLER	KATEGORİLER	SAYI	YÜZDE	MMP-9				MMP-7			
				GRUP 1*	GRUP 2**	x2	P	GRUP 1*	GRUP 2**	x2	P
YAŞ	50 yaş altı	17	34.0	8	9	1.266	0.261	9	8	1.266	0.261
	50 yaş ve üstü	33	66.0	21	12			12	21		
CİNSİYET	Kadın	21	42.0	13	8	0.227	0.634	6	15	2.680	0.102
	erkek	29	58.0	16	13			15	14		
TÜMÖR ÇAPI	5 cm altı	24	48.0	14	10	0.002	0.963	12	12	1.213	0.271
	5 cm ve üstü	26	52.0	15	11			9	17		
LOKALİZASYON	sağ	21	42.0	12	9	0.011	0.917	13	8	5.889	0.015
	sol	29	58.0	17	12			8	21		
LENFOVASKÜLER İNVAZYON	var	17	34.0	9	8	0.271	0.603	6	11	0.475	0.490
	yok	33	66.0	20	13			15	18		
PERİNÖRAL İNVAZYON	var	12	24.0	6	6	0.415	0.520	4	8	1.020	0.313
	yok	38	76.0	23	15			19	19		
PERİTÜMÖRAL LENFOSİT	var	14	28.0	8	6	0.006	0.939	4	10	1.439	0.230
	yok	36	72.0	21	15			17	19		
DİFERANSİYASYON	düşük dereceli	26	52.0	12	14	0.384	0.536	12	14	0.384	0.536
	yüksek dereceli	24	48.0	9	15			9	15		
T EVRE	T1 ve T2	4	8.0	3	1		0.630**	0	4		0.129***
	T3 ve T4	46	92.0	26	20			21	25		
N EVRE	No	32	64.0	24	8	10.54	0.001	12	20	0.739	0.380
	N1 ve N2	18	36.0	5	13			9	9		
EVRE	I ve II	28	56.0	22	6	11.05	0.001	9	19	2.258	0.111
	III ve IV	22	44.0	7	15			5	12		

*Grup1:Negatif ve az protein ekspresyonu , **Grup2:Orta ve kuvvetli protein ekspresyonu

*** Fisher'in Kesin Ki-Kare testi uygulandı.

MMP-7 immünreaktivitesi;

Çalışmamızda 50 adet kolon adenokarsinomlu olguların yaşa göre dağılımında; 17 adet 50 yaş altı adenokarsinomlu olgunun 4'ünde (%23.5) şiddetli derecede, 4'ünde (%23.5) orta derecede, 7'sinde (%41.2) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 2'inde (%11.8) negatif boyanma; 33 adet 50 yaş ve üstü adenokarsinomlu olgunun 11'i (%33.3) şiddetli derecede, 10'unda (%30.3) orta derecede, 10'unda (%30.3) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 2'inde (%6.1) negatif boyanma gözlemlendi. Cinsiyete göre dağılımında; 29 adet erkek adenokarsinomlu olgunun 6'ında (%20.7) şiddetli derecede, 8'inde (%27.6) orta derecede, 13 'ünde (%44.8) zayıf sitoplazmikpozitif boyanma, 2'inde (%6.9) negatif boyanma; 1 adet kadın adenokarsinomlu olgunun 9'u (%42.9) şiddetli derecede, 6'ında (%28.6) orta derecede, 4'ünde (%19.0) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma izlenirken, 2'inde (%9.5) negatif boyanma görüldü.

Tümör çapına göre dağılımında; 24 adet 5 cm'nin altındaki adenokarsinomlu olgunun 7'sinde (%29.2) şiddetli derecede, 5'inde (%20.8) orta derecede, 9'unda (%37.5) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 3'inde (%12.5) negatif boyanma; 26 adet 5 cm ve üzerindeki adenokarsinomlu olgunun 8'i (%30.8) şiddetli derecede, 9'unda (%34.6) orta derecede, 8'inde (%30.8) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 1'inde (%3.8) negatif boyanma gözlemlendi. Tümör lokalizasyonuna göre dağılımında; 21 adet sağa lokalize adenokarsinomlu olgunun 4'ünde (%19.0) şiddetli derecede, 4'ünde (%19.0) orta derecede, 11'inde (%52.4) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 2'inde (%9.5) negatif boyanma; 29 adet sola lokalize adenokarsinomlu olgunun 11'i (%37.9) şiddetli derecede, 10'unda (%34.5) orta derecede, 6'ında (%20.7) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 2'inde (%6.9) negatif boyanma görüldü.

İstatiksel olarak yaş, cinsiyet, tümör çapı ile MMP-7 ekspresyonu arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı. Tümör lokalizasyonu ile MMP-7 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon saptandı (p=0.015). Çalışmamızda sola lokalize tümörlerde MMP7 ekspresyonu, sağa lokalize tümörlerden anlamlı olarak üstün bulundu.

Çalışmamızda 50 adet kolon karsinomunun derecesine göre dağılımında; 26 adet düşük dereceli adenokarsinomlu olgunun 7'inde (%26.9) şiddetli derecede, 7'inde (%26.9) orta derecede, 9 'unda (%34.6) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 3'ünde (%11.3) negatif boyanma; 24 adet yüksek dereceli adenokarsinomlu olgunun 8'i (%33.3) şiddetli derecede, 7 'inde (%29.2) orta derecede, 8'inde (%33.3) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 1'inde (%4.2) negatif boyanma gözlemlendi. İstatiksel olarak tümör derecesi ile MMP-7 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (tablo 4.4).

Lenf nodu metastazına göre dağılımında ise; 32 adet lenf nodu metastazı olmayan adenokarsinomlu olgunun 9'unda (%28.1) şiddetli derecede, 11'inde (%34.4) orta derecede, 11 'inde (%34.4) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 1'ünde (%3.1) negatif boyanma; 18 adet lenf nodu metastazı olan adenokarsinomlu olgunun 6'ı (%33.3) şiddetli derecede, 3 'ünde (%16.7) orta derecede, 6'ünde (%33.3) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma saptanırken, 3'ünde (%16.7) negatif boyanma gözlemlendi. Lenfovasküler invazyon izlenen 17 adet adenokarsinomlu olgunun 7'inde (%41.2) şiddetli derecede, 4'ünde (%23.5) orta derecede, 5 'ünde (%29.4) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 1'inde (%5.9) negatif boyanma; 33 adet lenfovasküler invazyonu olmayan adenokarsinomlu olgunun 8'i (%24.2) şiddetli derecede, 10'unda (%30.3) orta derecede, 12'inde (%36.4) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 3'ünde (%9.1) negatif boyanma görüldü. Patolojik evreleme (pT)'ye göre dağılımı ise; 4 adet pT1 ve pT2 adenokarsinomlu olgunun 2'inde (%50.0) şiddetli derecede, 2'inde (%50.0) orta derecede, 0'ında (%0.0) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 0'ında (%0.0) negatif boyanma; 46 adet pT3 ve pT4 adenokarsinomlu olgunun 13'ü (%28.3) şiddetli derecede, 12 'ında (%26.1) orta derecede , 17'ında (%37.0) zayıf sitoplazmikpozitif boyanma saptanırken, 4'ında (%8.7) negatif boyanma gözlemlendi. TNM evrelemesine göre dağılımında ise; 28 adet evre I ve II adenokarsinomlu olgunun 9'unda (%32.1) şiddetli dercede, 10'ünde (%35.7) orta dercede , 8 'ünde (%28.6) zayıf sitoplazmik pozitif boyanma, 1'inde (%3.6) negatif boyanma; 22 adet Evre III ve IV adenokarsinomlu olgunun 6'i (%27.3) şiddetli derecede, 4'ünde (%18.2) orta derecede, 9'unda (%40.9) zayıf sitoplazmik pozitif olarak izlenirken, 3'inde (%13.6) negatif boyanma görüldü.MMP-7 ekspresyonu görümlerin olguların evre, patolojik evre, lenfnodu tutulumu ve lenfovasküler invazyona göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

CD34 immünreaktivitesi;

Anjiogenesis için CD34 ile yapılan immunohistokimyasal boyamada, tümör alanı içi ve tümör komşuluğundaki stromada medyan değeri, minimum değeri ve maksimum değerleri Tablo 4.5 de gösterildi.Kadınlarda tümör dışı damar sayısı değeri erkeklerden anlamlı olarak üstün bulundu (p=0.010).

Tablo 4.5 Kolorektal kanser olgularının CD34 immunreaksiyonu

DEĞİŞKENLER	KATEGORİLER	CD34 (TÜMÖR İÇİ) Median (minumum- maximum)	CD34 (TÜMÖR dışı) Median(minumum- maximum)
YAŞ	50 yaş altı	59.0(30.0-104.0)	81.0(30.0-128.0)
	50 yaş ve üstü	63.0(0.0-96.0)	73.0(0.0-97.0)
CİNSİYET	Kadın	72.0(30.0-104.0)	84.0(43.0-128.0)
	Erkek	58.0(0.0-96.0)	66.0(0.0-105.0)
TÜMÖR ÇAPI	5 cm altı	60.0(0.0-104.0)	74.5(0.0-128.0)
	5 cm ve üstü	61.0(0.0-92.0)	74.0(0.0-105.0)
LOKALİZASYON	Sağ	58.0(0.0-88.0)	74.0(0.0-105.0)
	Sol	62.0(0.0-104.0)	76.0(0.0-128.0)
LENFOVASKÜLER İNVAZYON	Var	68.0(2.0-104.0)	85.0(4.0-128.0)
	Yok	58.0(0.0-92.0)	72.0(0.0-98.0)
PERİNÖRAL İNVAZYON	Var	65.5(0.0-104.0)	88.0(0.0-128.0)
	Yok	60.0(0.0-96.0)	73.5(0.0-98.0)
PERİTÜMÖRAL LENFOSİT	Var	58.0(0.0-104.0)	77.5(0.0-92.0)
	Yok	65.5(0.0-96.0)	72.5(0.0-128.0)
DİFERANSİYASYON	Düşük dereceli	62.0(0.0-96.0)	75.0(0.0-98.0)
	Yüksek dereceli	58.5(2.0-104.0)	72.0(4.0-128.0)
T EVRE	T1 ve T2	72.5(56.0-84.0)	89.0(59.0-98.0)
	T3 ve T4	59.0(0.0-104.0)	73.5(0.0-128.0)
N EVRE	No	62.0(0.0-96.0)	74.0(0.0-105.0)
	N1 ve N2	59.0(0.0-104.0)	78.0(0.0-128.0)
EVRE	I ve II	63.0(0.0-96.0)	74.0(0.0-105.0)
	III ve IV	57.5(0.0-104.0)	74.5(0.0-128.0)

Ezrin ekspresyonu, E-Kadherin ekspresyonu, MMP-9 ekspresyonu, MMP-7 ekspresyonu boyanma skorları arasındaki ilişki Spearman korelasyon testine göre değerlendirildi. Sadece Ezrin ile E-Kadherin arasında zayıf düzeyde negatif istatistiksel olarak anlamsız korelasyon saptandı ($r=-0.20$), ($p=0.015$). Benzer şekilde tümör içi ve tümör komşuluğundaki CD34 ile boyanan mikrovasküler damar sayıları ile Ezrin, E-Kadherin, MMP-9 ekspresyonu arasındaki ilişki Spearman korelasyon testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak MMP7 ekspresyonu pozitif olanların tümör içi ve dışı damar sayısı değerleri boyanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$).

V.TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Kolon adenokarsinomları yavaş büyüyen tümörlerdir. Sağkalımında en önemli prognostik faktörlerden İnvazyon ve metastaz birden fazla basamakta gerçekleşir. Bu basamakların çoğu iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Bunlardan birisi tümördeki yeni kan damarlarının (anjyogenezis) oluşmasıdır. Artmış vaskülarizasyon tümör hücrelerini primer tümörden başka alanlara taşır. İnvazyon ve metastazda birbirinden ayrılan tümör hücrelerinin kendi aralarındaki etkileşimleri ve/veya matriks proteinleri ile etkileşimlerinde adhezyon molekülleri kilit rol oynar. Metastatik hücreler başka alana taşınıp kolonize olduğunda büyüme faktörlerinin etkisiyle kitlesini büyütmektedir.

ERM proteinlerinin embriyonik gelişmeler sırasındaki rolleri birçok çalışmada incelenmiştir. Ezrin'in implantasyon öncesi embriyo gelişimine aracılık ettiği ve blastosit oluşumunda aktin ile membranlar arasındaki bağlantıyı sağlayan esas protein olduğu gösterilmiştir (22). Normal endometrium (51), özefagus (96), cilt (95) ve kolorektal dokuda (53) çeşitli oranlarda apikal membranöz Ezrin ekspresyonu tespit edilmiştir. Son yıllarda tümörögenizde; tümör progresyonunda ve metastazlarında üzerinde durulan ve araştırılan Ezrinin, hücre migrasyon ve adezyonu üzerine etkisi mevcuttur (7). İmmunohistokimyasal çalışmalarda osteosarkomda %55.7 (44), prostat adenokarsinomda % 70 (40), endometrial karsinomlarda %68.5 (51), beynin glial tümörlerinde %72.3 (90), yumuşak doku sarkomlarında %50 (52) , meme kanserlerinde %58(54) gastrik karsinom %53.2 (91), kütanöz melanomlarda %80 (93) Ezrinin bu etkileri araştırılmıştır. Yanısıra Park ve ark.nın 77 olguda cilt biopsilerinde bowen hastalığı, aktinik keratoz, keratoakontoma olguları ile (95), endomerial atipik hiperplazi (51) ve memenin kistik hiperplazi (54) ve atipik hiperplazileri gibi prekanseröz lezyonlarda da Ezrin ekspresyonun görülmesi Ezrin'in malign transformasyonun erken dönemlerinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (22). Kolon adenokarsinomlu olgularda yapılan çalışmalarda %49.6 ile %83.8 oranında sitoplazmik Ezrin ekspresyonu bulunmuştur (53,87,92,88). Bizim çalışmamızda 50 adet kolon adenokarsinom olgusunun 44' ünde (%88.0) immunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde sitoplazmik Ezrin ekspresyonu izlenmiştir. Tümör komşuluğundaki normal kolon mukozasında ve tubuler adenom epitelinde de apikal membranöz Ezrin protein ekspresyonu görülmüştür.

Elzagheid ve arkın (53)yaptığı çalışmada 74 kolorektal adenokarsinom olgusunda Ezrin protein ekspresyonu ile primer tümörün lokalizasyonu arasında da ilişki gösterilmiş olup Ezrin protein ekspresyonun rektum kanserlerinde kolona göre daha yoğun olduğu bildirilmiştir($p=0.003$). Çalışmamızda tümörün kolondaki lokalizasyonları ile Ezrin ekspresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır. Yanısıra Elzagheid ve ark.ları (53) yaptıkları çalışmada kolonun muskuler tabaka ve serozasını invazive eden tümörün budding hücrelerinin Ezrin ile daha yoğun boyandığına dikkati çekmişlerdir.Ancak budding hücrelerinin tümör alanının küçük bir kısmını oluşturduğu için intensite skorunu etkilemediğini belirtmişlerdir. artmış Ezrin ekspresyonu ile kolorektal kanserlerde hastalığa bağlı kısa sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir ($p=0.001$). Yine bu çalışmada yüksek Ezrin protein ekspresyonu ile tümör ilişkili markerlar; DNA anoplidi, yüksek timidilat sentaz arasında kuvveti ilişki bulmuşlardır($p<0.001$) .

Marcelo Patara ve ark. (87) 250 Kolorektal kanserli olgunun %49.6'unda Ezrin ekspresyonunu tespit etmişlerdir.Bu Ezrin ekspresyonunun tümör differensiasyon derecesi ($p<0.001$), lenf nodu invazyonu($p=0.073$), metastaz ($p<0.001$) ve kısa sağkalımla ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisini saptamışlardır. Bu bulgulara göre yüksek Ezrin ekspresyonun kolon adenokarsinomlarında yeni bir prognostik faktör olabileceği görüşünü savunmuşlardır.

Wang ve ark (92) 80 kolorektal adenokarsinomlu olgunun %75.0'de, normal mukozanın %9.2 'da sitoplazmik Ezrin pozitifliğini bildirmişlerdir. Ezrin ekspresyonunu kolorektal tümöral hücrelerde normal kolorektal mukozaya göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ($p<0.001$)Tümör diferansiyasyon derecesi, lenf nodu metastazı ve pTNM evre ile Ezrin ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır ($p<0.001$). Elzagheid ve ark yaptıkları çalışmaya benzer şekilde yüksek Ezrin ekspresyonlu hastaların daha kısa 5 yıllık sağkalım süresine sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Eun-Joo Jung ve ark (88) nın yaptıkları çalışmada 222 kolorektal karsinomlu olgunun 141'nde (%64) Ezrin protein ekspresyonu bulunmuştur. Bu çalışmada Ezrin ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör derinliği, lenf nodu metastazı , uzak metastaz and TNM evre. arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Marcelo Patara,Wang, ve ark.ları(87,92) kolon tümörleri ile ilgili çalışmalarında Ezrin protein ekspresyonu ile tümör derecesi arasında istatistiksel olarak ($p=0.001$) anlamlı

korelasyon saptamışlardır. Geiger ve ark.nın (90) çalışmalarında, 115 astrositom, ependinom, oligodendriogliom ve glioblastom içeren glial tümörlerde yaptıkları araştırmada beynin glial hücrelerinde Ezrin ekspresyonunu ile grade arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (p=0.0001). Çalışmamızda Ezrin ekspresyonunun tümör derecesine göre dağılımında; 26 adet düşük dereceli adenokarsinomlu olgunun 1'inde (%3.8) şiddetli derecede, 7'inde (% 26.9) orta derecede ,17'sinde (%65.4) zayıf pozitif boyanma izlenirken; 24 adet yüksek dereceli adenokarsinomlu olgunun 19'unda (%79.2) şiddetli derecede pozitif boyanma saptandı. İstatiksel olarak tümör derecesi artışı ile Ezrin ekspresyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur(p=0.001). Bulgularımız Patara ve ark.larının kolorektal karsinom çalışması ile uyumludur.(87).

Ezrin ekspresyonunun ile klinikopatolojik özellikler ve prognostik parametreler arasındaki ilişki tartışma konusudur (53). Kolon adenokarsinomu (53, 88), primer kutanöz melanom (93), osteosarkom (44), endometroid adenokarsinom(51), yumuşak doku tümörlerinde (52) klinikopatolojik parametrelerden yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu ile Ezrin ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da Ezrin ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu arasında korelasyon istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(sırasıyla p=0.192, p=0.845 , p=0.441, p=0.982)

Kolon tümörlerinde lenf nodu metastazı ve evre önemli prognostik kriterlerden dir.(51) Marcelo Patara ve ark. (87) lenf nodu metastazı olan Kolorektal kanserli olgularda Ezrin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı olmayan kolorektal kanserli olgular arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit etmişlerdir(p=0.001). Başka bir çalışmada Wang ve ark.ları da (92) lenf nodu metastazı olan kolorektal karsinomlu olgular ile lenf nodu metastazı olmayan kolorektal karsinom olguları arasında Ezrin ekspresyonunda istatiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlardır.Bizim çalışmamızda ise lenf nodu metastazı izlenen kolorektal karsinomlu 18 olgu ile lenf nodu metastazı izlenmeyen 32 kolorektal karsinomlu olgular arasında Ezrin ekspresyonu yönüyle istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte (p=0.449) pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu durum vaka sayısının artırılmasıyla ilişkili olabilir. Wang ve ark.ları da (92) yaptıkları çalışmada pTNM evre ile Ezrin ekspresyonu arasında da anlamlı korelasyon bulunmuştur (p<0.01).Bizim çalışmamızda olguların TNM evrelemesine göre dağılımlarında ise; 28 adet evre I ve II adenokarsinomlu olgunun 9'unda (%32.1) şiddetli derecede, 4'ünde (%14.3) orta derecede, 13 'ünde (%46.4) zayıf pozitif boyanma; 22 adet Evre III ve IV adenokarsinomlu olgunun 11'i (%50.0) şiddetli derecede, 3'ünde (%13.6) orta

derecede, 4'ünde (%18.2) zayıf pozitif boyanma izlendi. İstatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.226).

Ilmann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (93) 95 primer kütanöz melanomlu ve 12 metastatik melanom olgular arasında Ezrin ekspresyonu ile tümör kalınlığı (Breslow,p=0.008) ve tümör invazyon derecesi (Clark,p= 0.004) arasında Ezrin immunreaktivitesi artışını istatiksel olarak anlamlı bulmuşlardır.Weng ve ark.(52) uzak metastazı olmayan 50 primer yumuşak doku sarkomla olguda Ezrin ekspresyonu ile tümör kapsülü dışına infiltratif büyüme paterni arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bildirmişlerdir(p=0.003).Çalışmamızda invazyon derinliği açısından patolojik evrelemeye göre, submukoza veya muskularis propriaya invaze tümörlerin 2'si (%50.0); subserozaya veya komşu organlara invaze tümörlerin 25'inde (%54.3) pozitif boyanma görüldü. Çalışmamızda invazyon derinliği açısından tümörün lamina propria,muskularis propria, seroza, subserozaya invazyonu ile Ezrin ekspresyonu arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.867).

Ezrin proteinin boyanma özelliklerine bakılacak olursa, Elzagheid ve ark.ları (53) normal kolon mukozasında apikal membranöz boyanma, kolorektal tümöral hücrelerde ise tipik olarak sitoplazmik boyanma tesbit etmişlerdir.Wang, Patara, Jung ve ark.ları(92,87,88) benzer şekilde immunohistokimyasal olarak sitoplazmaya sınırlı kahverengi boyanma tespit etmişlerdir.Masahide ve ark.Ezrin (89) nonneoplastik bronşiolar ve alveolar epitelyum hücrelerinin apikal kısmında membranöz boyanırken akciğer adenokarsinomlarında, lokalizasyonun değiştirip, yoğun sitoplazmik boyandığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, özefagusun skuamoz hücreli karsinomunda Zeng ve ark.(96) nın yaptığı çalışmada; normal özefagial mukozadan özefagial skuamoz hücreli karsinoma progresyonunda Ezrin'in membranöz boyanmadan sitoplazmik boyanmaya yer değiştirdiğini saptamışlardır.Park ve ark.(95) Ezrin proteinin,skuamoz ve bazal hücreli karsinom'lu olgularda yoğun ve diffuz sitoplazmik boyandığını saptamışlardır. Ancak Nowak ve ark.nın (97) Western blot ile hücre kültüründe yaptıkları çalışmada, kolon adenokarsinom hücrelerinde sitoplazmik Ezrin ekspresyonu saptarken; invaziv özellikteki kolon adenokarsinom hücrelerinde,Ezrin'in sitoplazmadan hücre membranına transloke olduğunu tespit etmişlerdir. Elzagheid, Masahide, Ohtoni, Park ark. (53, 89, 51, 95) tümörün invaziv kısımlarındaki, stromada tek tek dağılan tümöral hücrelerinde ve metastatik lezyonlardaki tümör hücrelerinde Ezrin proteinin sitoplazmik daha yoğun boyandığını göstermişlerdir.Ezrin'in sellüler lokalizasyonu ve boyanma yoğunluğundaki farklı paternler, tümörogenesiste hem erken hem geç süreçlerde

etkili olduğu görüşünü savunmuşlardır (51).Bizim çalışmamızda; tümöre komşu normal mukozada apikal membranöz boyanma, tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma paterni izlenmiştir.Tümörün diferansiyasyon derecesi ve tipine göre farklılık izlenmemiştir.Çalışmamızda Ezrin ile pozitif boyanan 44 olgunun 40'sinde (%91.0) sadece sitoplazmik boyanma izlenirken, 4 olguda (%9.0) hem membranöz hem sitoplazmik boyanma görülmüştür.Hem membranöz hem sitoplazmik boyanma izlenen olguların 1 'inde lenfovasküler invazyon,1'inde lenf nodu metastazı,1'i evre II,1'i evre III olarak izlenmiştir.

Uveal melanomda Ezrin immunreaktivitesi ile mikrovasküler dansite arasında anlamlı korelasyon ($p=0.001$) olduğu bildirilmiştir (94). Çalışmamızda ise Ezrin protein ekspresyonu ile angiogenesis arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır($p=0.848$)

Valdman ve arkları 103 radikal prostatektomi materyallerinde Ezrin ekspresyonu ile Gleason skor ($p=0.016$) ve seminal vezikül invazyonu arasında anlamlı korelasyon olduğunu fakat cerrahi sınır arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir (40). Prostat kanserinde ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazide normal prostatik epitele göre Ezrin ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (40). Ezrin benign prostat glandların lüminal kısmında zayıf boyanırken bazal hücrelerinde daha kuvvetli boyandığını bu durum Ezrin'in apoptosiste inhibitör rol oynadığını düşündürdüğü görüşünü savunmuşlardır.Skuamoz metaplazik alanlarda normal glandlarda olduğu gibi bazalde daha fazla boyanma olduğu, metaplazinin daha çok bazal hücrelerden kaynaklandığını belirtmişlerdir .

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda, kolon karsinomunda Ezrin ekspresyonundaki artış tümörün artan agresivitesi ve kötü prognozuyla ilişkilidir.Bizim çalışmamızda da Ezrin ekspresyonundaki artış tümörün artan grade ve lenfovasküler invazyonu ile pozitif korelasyon göztermiştir. Bu durum Ezrin ekspresyonu blokajı ile yapılacak kolon kanserlerinin tedavilerinin planlamasında önemlilik sağlayacaktır. Hastalık metastaz riskinin erken tahmin edilmesi hastaların yaşam sürelerine katkı sağlayabilir.Bu nedenle evreleme sistemine ilave tümör invazyon ve metastazı göstergesi olacak önemli biyolojik ve genetik belirteç olabilir.

E-Kadherin olarak hücre adezyon molekülüdür.Mona A. ve ark.nın (102) 135 adet kolorektal kanserlerde yaptıkları çalışmada membranöz karakterdeki E-Kadherin ekspresyonu ile tümörün artan diferensiyasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı zıt ilişki bildirilmektedir.İlgili çalışmada olguların yaşları, cinsiyetleri , tümörün büyüklüğü ve tümörün lokalizasyonu ile E-Kadherin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki tespit

edilmemiştir. M. Kefeli ve ark. (104) yaptıkları çalışmada, yüziki kolorektal adenokarsinom olgusunun 89'unda (%87) E-Kadherin ekspresyonu saptamışlardır. Bu çalışmada membranöz E-Kadherin ekspresyonu ile artan tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı zıt ilişki gözlenmiş, ancak tümörün evresi, histolojik tipi, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz arasında anlamlı ilişki bulunamamışlardır ($p > 0.05$). Elzagheid ve ark. (116) çalışmalarında, 124 adet kolorektal kanserde tümör hücrelerinde E-Kadherinin hem membranöz, hem sitoplazmik boyandığını ve membranöz E-Kadherin ekspresyonunun primer tümörlerde metastatik tümörlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek ekspresyonunu bulmuşlardır ($p = 0.0001$). Çalışmamızda 50 kolorektal adenokarsinomda membranöz E-Kadherin ekspresyonu ile olguların yaş ve cinsiyet ile, tümör lokalizasyonu ve tümörün boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık. (sırasıyla $p = 0.778$, $p = 0.658$, $p = 0.658$, $p = 0.159$)

Mona A ve ark., Aamodt ve ark., Gagliardi ve ark., M. Kefeli ve ark (101, 103, 104) yaptıkları çalışmada membranöz E-Kadherin ekspresyonunun kolon karsinomlarındaki hücrelerde normal kolon epiteline göre azaldığını saptamışlardır. Loren K. ve ark.nın (119) endometrial karsinomlarda, Paul J Kowalski (118) ark. meme kanserlerinde yaptıkları çalışmalarda tümöral hücrelerde membranöz E-Kadherinin ekspresyonunun normal endometrial epitel ve meme duktus epiteline göre azaldığını bildirmişlerdir. Ancak Elzagheid ve ark. (116) ise normal kolon epiteline membranöz E-Kadherin boyanmasına karşın kolon karsinomunda diferansiyasyonun artmasıyla tümör hücrelerinde E-Kadherin ekspresyonunun hem sitoplazmik hem membranöz boyanma gösterdiğini saptamışlardır. Li ve ark.nın (54) memenin duktal kanserlerinde yaptıkları çalışmada, tümör hücrelerinde sitoplazmik E-Kadherin ekspresyonunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda E-Kadherin ile pozitif boyanan 37 olgunun 34'ünde (% 91.9) membranöz boyanma izlenirken, sadece 3 olguda (% 8.1) sitoplazmik ve membranöz boyanma görülmüştür. Hem sitoplazmik hem membranöz boyanan 3 olgudan 1'inde lenf nodu tutulumu izlenirken, 2'i evre III'dür.

Mona A ve ark., Elzagheid ve ark., M. Kefeli ve ark. (102, 116, 104) kolon karsinomlarında, Loren K. ve ark. (119) endometrial karsinomlarında, Bracham ve ark (K11) derinin skuamöz hücreli karsinomlarında, Choi ve ark (115) mesane tümörlerinde yaptıkları çalışmalarda diferansiyasyonun azalmasıyla birlikte membranöz E-Kadherin ekspresyonunda belirgin bir azalma saptamışlardır. Bizde çalışmamızda kolon karsinomlarında diferansiyasyonun azalmasıyla membranöz E-Kadherin ekspresyonunun azaldığını tespit ettik. Çalışmamızda 50 adet kolon karsinomunun derecesine göre dağılımında; 26 adet düşük

dereceli adenokarsinomlu olgunun 9'inde (%34.6) şiddetli derecede, 5'inde (%19.2) orta derecede, 10 'sinde (%38.5) zayıf membranöz pozitif boyanma; 24 adet yüksek dereceli adenokarsinom olgusunun 2 'ında (%8.3) orta derecede, 11'ında (%45.8) zayıf pozitif boyanma saptanırken şiddetli derecede boyanma görülmedi. Bu verilere göre çalışmamızda tümör derecesi ile E-Kadherin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı zıt korelasyon bulunduğunu ($p=0.001$), tümör derecesi arttıkça membranöz E-Kadherin ekspresyonunun azaldığını saptadık.

Çalışmamızda TNM evrelemesine göre kolorektal kanserli olgunun 28'i (56.0) evre I ve II; 22'i (%44.0) evre III-IV dır. 28 adet evre I ve II adenokarsinomlu olgunun 8'inde (%28.6) şiddetli derecede, 5'inde (%17.9) orta dercede, 10' unda (%35.7) zayıf pozitif membranöz boyanma; 22 adet Evre III ve IV adenokarsinomlu olgunun 1'i (%4.5) şiddetli derecede, 2'ünde (%9.1) orta derecede, 11'ünde (%50.0) zayıf pozitif membranöz olarak izlendi. Literatürde belirtilen çalışmalarda ileri evre tümörlerde E-Kadherin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (116, 118). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tümör evresi ile membranöz E-Kadherin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ($p=0.014$), tümör evresi arttıkça membranöz E-Kadherin ekspresyonunun azaldığını saptadık.

Yapılan çalışmalarda prostat karsinomu (117), tiroid kanseri(105) ve karaciğer kanserlerinde(120) membranöz E-Kadherin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. Loren K. ve arkadaşlarının (119) endometrial karsinomlarda yaptıkları çalışmada, lenfovasküler invazyon varlığı ile E-Kadherin ekspresyonunu arasında anlamlı zıt korelasyon göstermişlerdir ($p=0.001$). Bizde çalışmamızda kolorektal kanserli olgularımızda membranöz E-Kadherin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında korelasyon istatistiksel olarak anlamlı zıt korelasyon bulduk ($p=0.028$).

Paul J Kowalski ark. (118) meme kanserlerinde E-Kadherin eksprese eden tümörlerin ekspansiv büyüme paterni gösterdiği ve E-Kadherin ekspresyonu azalmış olanların infiltratif büyüme paterni oluşturduğunu bildirmektedir.

Literatürlerde Kolon adenokarsinom çalışmalarında Ezrin ile E-Kadherin arasında korelasyonu ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Elzagheid ve ark yaptıkları çalışmada (53) kolon adenokarsinomlarında sitoplazmik Ezrin ve E-Kadherinin ko-ekspresyonu rapor edilmiştir. Benzer sonuçlar Li ve ark (54) tarafında memenin duktal kanserlerinde de belirtilmiştir. Her iki molekülün metastatik karsinomlarda, metastatik olmayanlara göre belirgin olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Akciğerin küçük hücreli dışı kanserleri ile ilgili Li ve ark.nın (99

Yaptıkları çalışmada Ezrin ile E-Kadherin arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır (p=0.029). Bu çalışmada Ezrin ve E-Kadherinin bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (p<0.05). Çalışmamızda kolon adenokarsinomlarında Spearman korelasyon testine göre Ezrin ile E-Kadherin arasında düşük negatif ilişki bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır (r=-0.20), (p=0.015). Matriks metalloproteinazlarının, tümörün invaziv davranış potansiyelini belirlemedeki önemini araştırmak üzere yapılan çalışmalarda, pankreatik duktal adenokarsinomu (154), overin epitelyal karsinomu(152), memenin duktal karsinomu(155), mide adenokarsinomu (150) ve malign astrositomda (139) tümör invaziv ve metastatik özelliği ile tümör hücrelerinin MMP-9 ekspresyonu arasında anlamlı pozitif ilişki rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda küçük hücreli dışı akciğer kanserinde(151), mide adenokarsinomu (150), nasofarinks kanserinde (153) ve memenin duktal kanserinde (155) tümör hücrelerinin MMP9 ekspresyonunun olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Buhmedia ve ark (146) Evre II 202 kolorektal olgunun %48.0'inde MMP-9 protein ekspresyonu bulmuşlardır. Bu çalışmada primer tümörün lokalizasyonu ile MMP-9 ekspresyonu arasında anlamlı ilişkili gösterilmiş; inen kolon ve rektumun karsinomlarında sağ kolon ve transvers kolona göre tümör hücrelerinde daha yoğun sitoplazmik pozitif boyandığını bildirmişlerdir(p=0.01). Tümör lokalizasyonuna göre farklı ekspresyon paternlerini, proksimal ve distal kolondaki tümör biyolojisindeki farklılıkla ilişkili olduğunu savunmuşlardır. MMP-9 ekspresyonu ile histolojik grade (p = 0.03) arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Fakat MMP-9 ekspresyonu ile yaş, invazyon derinliği, ve lenf nodu metastazı gibi diğer prognostik parametreler arasında ilişki bulunamamışlardır. Bizim çalışmamızda,50 adet kolorektal adenokarsinomlu olguda, MMP-9 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerden yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla p=0.261,p=0.634,p=0.917,p=0.963).

Ameliyat öncesi neoadjuvan kemoterapi postoperatif sağkalım süresini uzattığı için birçok batı ülkesinde kolorektal tedavide yerini almıştır. Ameliyat öncesi 5-FU tedavi almış hastalarda MMP9'un prognostik değerini kaybettiğini savunmuşlardır. Kolorektal adenokarsinomda 5-FU ile tedavi edilen hastalarda 5-FU'in etkisi nükleer faktör kappa B (NF- κ B) üzerinden MMP-9'un ekspresyonunu azaltarak regüle olduğu düşünülmektedir. kolorektal kanserlerde tümör hücrelerinde artmış MMP-9 ekspresyonu ile hastalığa bağlı kısa sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir (146, 147,148). Jensen ve ark. (147) Evre II-III-IV kolorektal kanserli ve neoadjuvan 5-fluorouracil tedavisi almış 319

olgudan 29 (%9) 'unda MMP-9 pozitif sitoplazmik boyanma tespit etmişlerdir. Tümörün invaziv kısımlarında MMP-9 proteinin daha yoğun boyandığını göstermişlerdir.

Chu ve ark (144) kolorektal kanserli 192 olguda tümör hücrelerinde ,normal kolon mukozasına göre daha yoğun sitoplazmik MMP-9 ekspresyonu tespit etmişlerdir. MMP-9 protein ekspresyonu ile tümörün invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır ($p>0.05$). Bununla beraber, MMP-9 expressionu ile olguların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu ve differansiyasyonu arasında korelasyon bulunmamışlardır.

Roh ve ark.(145) 92 kolorektal kanserli olguda tümörün invazyonu ve progresyonu ile genetik değişiklikler arasında ilişkiyi incelemişler ve tümör hücrelerinde MMP9'un artan sitoplazmik ekspresyonu ile tümör invazyon ve migrasyonu arasında anlamlı ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Chu ve ark (144) MMP9 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında anlamlı korelasyon bulunurken çalışmamızda Buhmedia ve ark (146) nın çalışmasına benzer şekilde MMP9 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak korelasyon bulunmamıştır ($p=0.630$)

Nasofarinks kanseri (153),endometrium kanseri (156), memenin duktal kansinomunda (155) benzer şekilde evre, lenf nodu metastazı ile MMP9 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda; MMP9 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı olmayan 32 olgunun 4'ünde (%12.5) şiddetli, 4'ünde (%12.5) orta, 20 'ünde (%62.5) zayıf pozitif boyanma;lenf nodu metastazı olan 18 olgunun 9'i (%50.0) şiddetli, 4'ünde (%22.2) orta, 4'ünde (%22.2) zayıf pozitif boyanma saptandı. Lenf nodu metastazı olan olgularda tümör hücrelerinden MMP-9 ekspresyonu lenf nodu metastazı olmayan tümör hücrelerinin ekspresyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışı görüldü ($p=0.001$). TNM evrelemesine göre dağılımlarında ise; 28 adet evre I ve II adenokarsinomlu olgunun 3'ünde (%10.7) şiddetli dercede, 3'ünde (%10.7) orta dercede, 19'unda (%67.9) zayıf pozitif boyanma; 22 adet Evre III ve IV adenokarsinomlu olgunun 10'i (%45.5) şiddetli dercede, 5'inde (%22.7) orta dercede, 5'inde (%22.7) zayıf pozitif boyanma izlendi. Artan evre ile MMP-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.001$).

Buhmedia ve ark nın (146) kolorektal kanserde, Kristina Aglund ve ark (156) endometrium kanserinde, Papathoma (140) ve arkadaşlarının mesane tümörlerinde, Vicente ve arkadaşları ve ark (143) Skuamoz hücreli karsinomlu olgularda yaptıkları çalışmalarda MMP-9 ekspresyonu ile histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır.

Ancak bizim çalışmamızda kolorektal adenokanserde histolojik grade ile tümör hücrelerinden MMP-9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.536).

Aktif MMP-9'un artan ekspresyonunun tümör yayılımını ve anjiyogenezisi uyardığı ve bunu matriksten endotelial büyüme faktörünün salınımını artırarak yaptığı rapor edilmiştir (142). Çalışmamızda MMP-9 protein ekspresyonu ile angiogenesis arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır(p=0.448)

MMP7 epitelyal bazal membranın önemli komponenti laminin-5 in b3 zincirini kırarak, karsinomlarda hücre migrasyonun artırdığı bilinmektedir. Bu durum, tümör progresyonunda metollaproteinazların rolünü güçlendirmektedir (132). Ösefagus skuamoz hücreli kanserinde (123), pankreasın adenokanserinde (127), akciğerin küçük hücreli dışı kanserinde (121), meme duktal karsinomunda (126), endometrium adenokanserinde (137), intraosseous solid ameloblastomlarda (124) yüksek MMP 7 ekspresyonu rapor edilmiş ve artan agresivite ile korele bulmuşlardır .

Gomes ve ark.(130) 82 kolon adenokarsinomlu olgunun %90 'da izlenen sitoplazmik MMP 7 ekspresyonunun lenf nodu metastazı ve uzak metastazlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Hücre differansiyasyonu, evre, hastalıktan bağımsız sağ kalım, rekürrens sağkalım ve spesifik mortalite ile korele edip MMP1, MMP7 ve VEGF profinin birlikte hastalık prognozuyla ilişki olabileceğini savunmuşlardır(p=0.038). Remy L (132) ve Thomas ve ark.nın yaptıkları çalışmada (133) 93 adet kolorektal adenokarsinomunda MMP7 nin ekspresyonun benzer şekilde Dukes' stage ve artmış metastatik potansiyelle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Koskensela ve ark. Yaptıkları çalışmada (136) 545 kolorektal kanserli olgunun 342 'de (%62.8) sitoplazmik pozitif MMP-7 ekspresyonu bulunmuştur. Bu çalışmada MMP-7 ekspresyonu ile tumor diferensiyasyonu ve 5 yıllık sağkalım arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. MMP-7 tümör terapisinde hedef marker olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da MMP-7 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör derece, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, evre arasında korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(sırasıyla p=0.261, p=0.102, p=0.538, p=0.271, p=0.490, p=0.380, p=0.111)

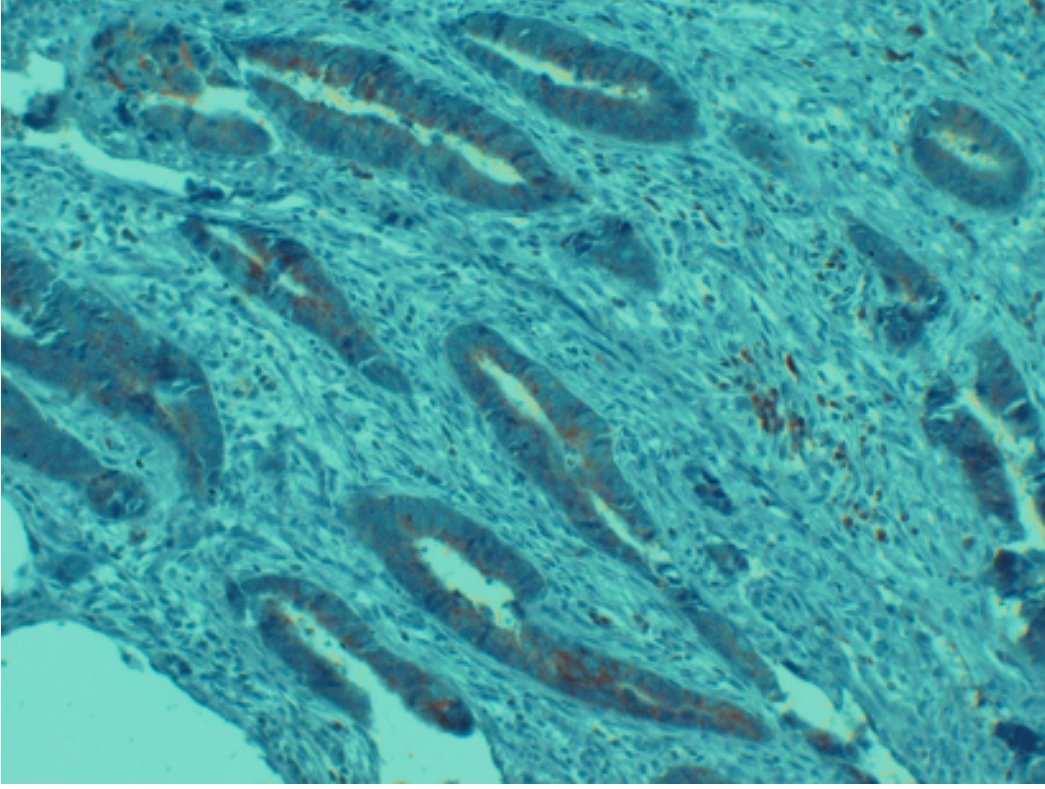
Miyata ve ark.nın yaptıkları çalışmada (125) 150 renal hücreli karsinomlu olguda tümör hücrelerinde sitoplazmik MMP7 ekspresyonunun normal hücrelere oranla belirgin olarak daha fazla eksprese ettiğini bildirmiştir.(p<0.001). invaziv Kanser hücrelerinden

kuvvetli sitoplazmik MMP7 boyandığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada multivariate analizleri ile; tümör hücrelerindeki MMP 7 ekspresyonunun patolojik tümör evresiyle korele iken; MMP7 pozitif damar densitesinin sadece metastaz ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Miyata ve arkının yaptıkları çalışmalarında MMP7 ekspresyonunun renal hücreli karsinoma karşı potansiyel hedef olabileceğini savunmuşlardır.

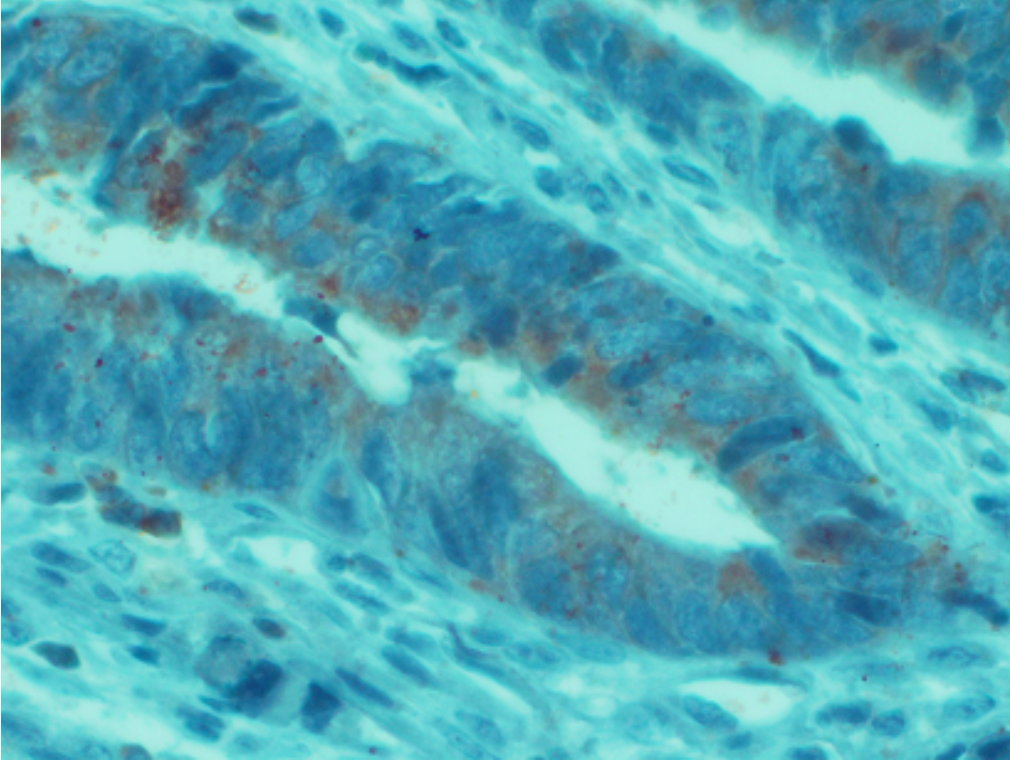
Miyato ve ark.nın yaptıkları bu çalışmada (125) MMP7 pozitif boyanmış damarlar, CD34 pozitivitesi baz alınarak kan damarı olarak düşünülmüş ve tümör alanında artmış damar densitesi olduğunu bildirmişlerdir. MMP7 proteinin, damarların endotelial hücrelerden sekrete edildiğini tespit etmişlerdir. Gomes ve ark.ları (130) kolon adenokarsinom olgularında MMP7 proteinin angiogenesisi indüklediği, vaskuler endotelial hücre proliferasyonunu ve kolorektal komşuluğunda yeni damar oluşumlarını stimule ettiğini göstermişlerdir. Leionen ve ark. (121) akciğerin küçük hücreli dışı karsinomunda yaptıkları çalışmada, pulmoner arter ve ven duvarı endotelinin MMP7 ile pozitif sitoplazmik boyandığını göstermişlerdir. Deneysel çalışmalarda da MMP 7 nin anjiogenesisle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Spesifik MMP7 blokerlar ile yapılan tedavilerde, kan damarı oluşumunun engellendiği saptanmıştır (131). Çalışmamızda da MMP-7 protein ekspresyonu ile mikrodamar dansitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p=0.001$).

Leionen ve ark. (121)195 Nonsmall cell akciğer kanserli olguda, normal bronşial epitelinde MMP 7 ile boyanma olmazken, alveolar duvar, pulmoner arter ve ven duvarı ile tümör hücrelerinin %93' ünde MMP 7 protein ekspresyonu gösterilmiştir. MMP 7 ekspresyonunun diğer tumor tiplerine nazaran adenokarsinomda daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ($p=0.022$).

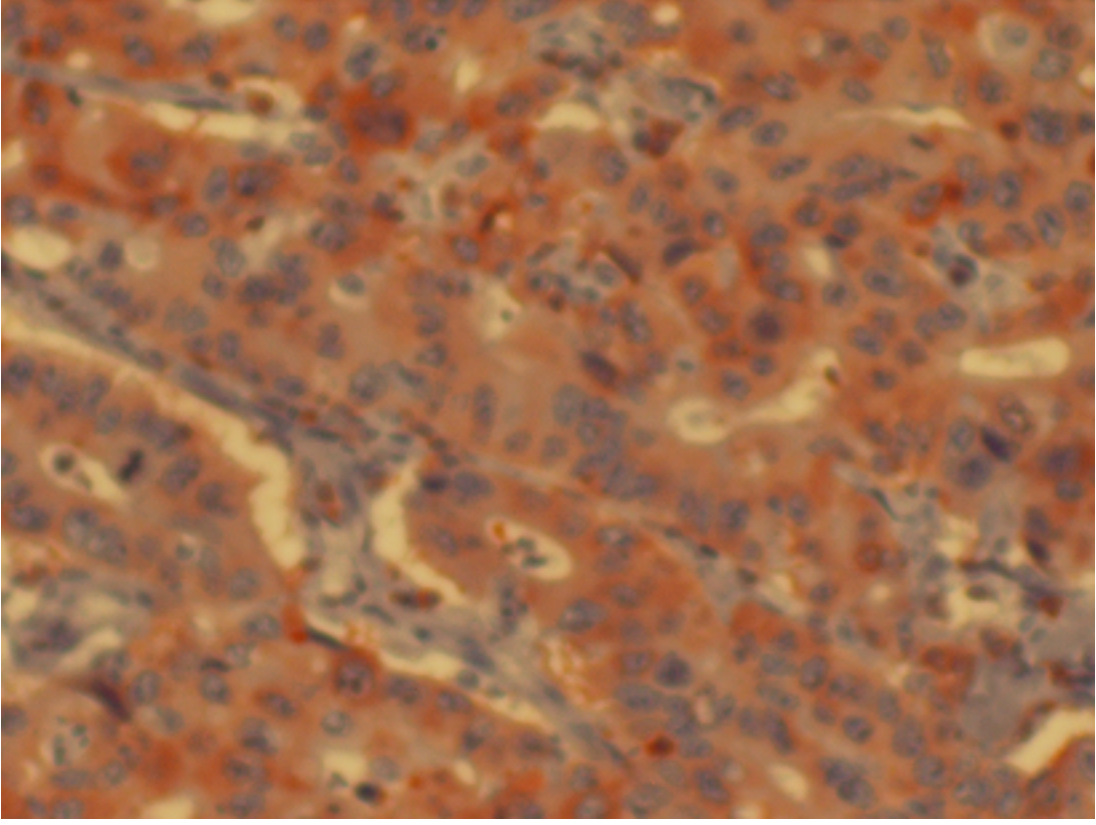
MMP 7 nin tümörogenesisin erken basamağında rol oynadığını bildirilmiştir (121). Kanser oluşumunun engellenmesi ve tedavisinde MMP inhibitörleri üzerinde çalışmalar vardır. Batimastat, marimastat, bryostatin gibi doğal ve sentetik MMP inhibitörleri, birçok prelinik ve klinik çalışmada test edilmiştir (121). İn vitro ve hayvan model çalışmalarında kolon kanserinde metastazın engellenmesinde kullanışlı marker olabilir. Ancak MMP inhibitörlerinin geniş etkilerinden dolayı birçok yan etkiyi ve fizyolojik reaksiyonları indüklemektedir (141) Kanser dokusunda artmış MMP7 kuvvetli ekspresyonu (kanseri hücreleri ve/veya damar hücreleri) prognozdan bağımsız faktördür. Kolon kanserinde tedavilerinde MMP7 nin hedeflenmesi, tümör gelişiminin engellenmesi ve sağkalımın uzatılması açısından önemlidir.



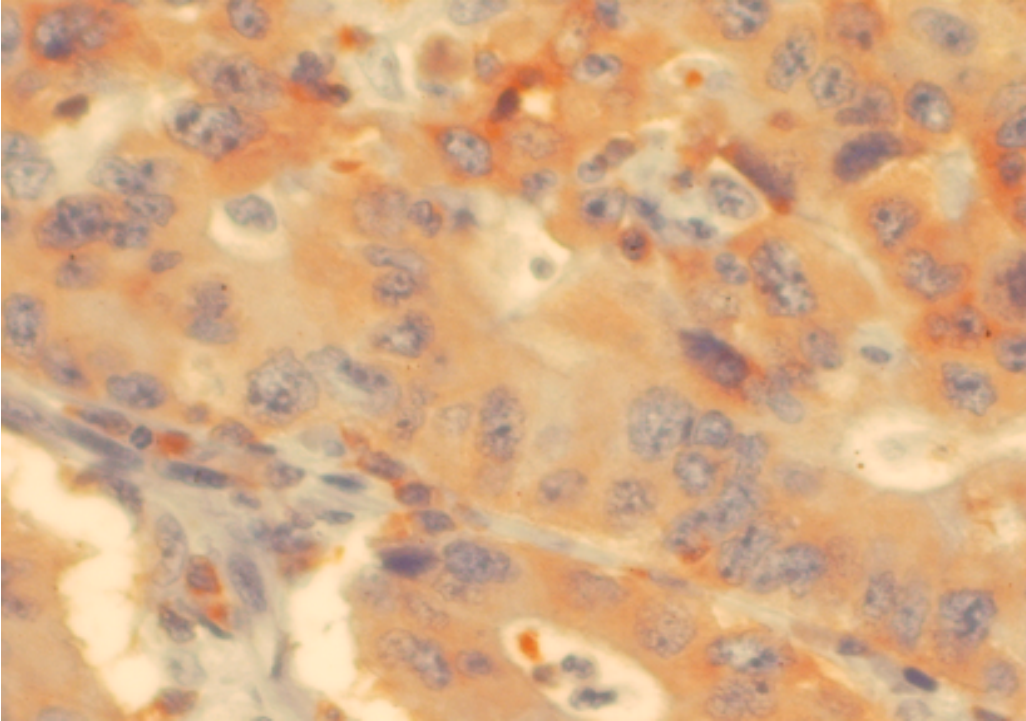
Şekil 6: İyi diferansiye kolorektal kanser olgusunda Ezrin ekspresyonu ($\times 100$)



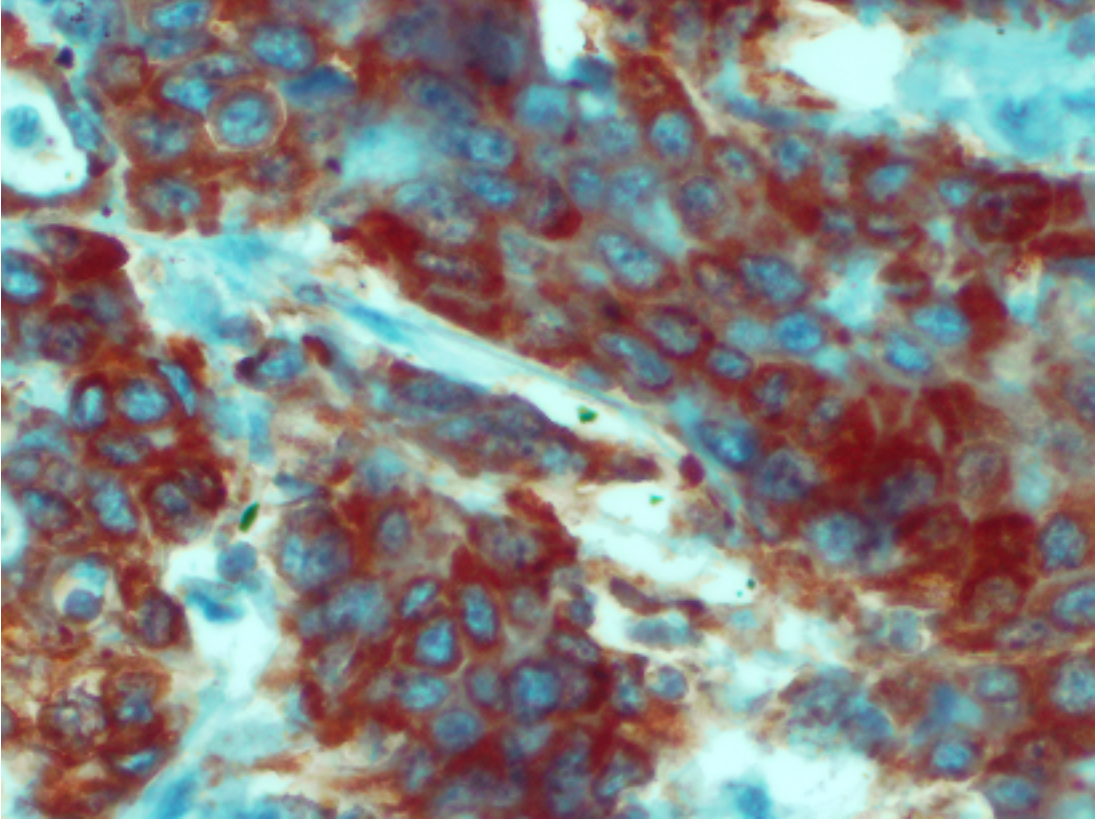
Şekil 7: İyi diferansiye kolorektal kanser olgusunda Ezrin ekspresyonu ($\times 400$)



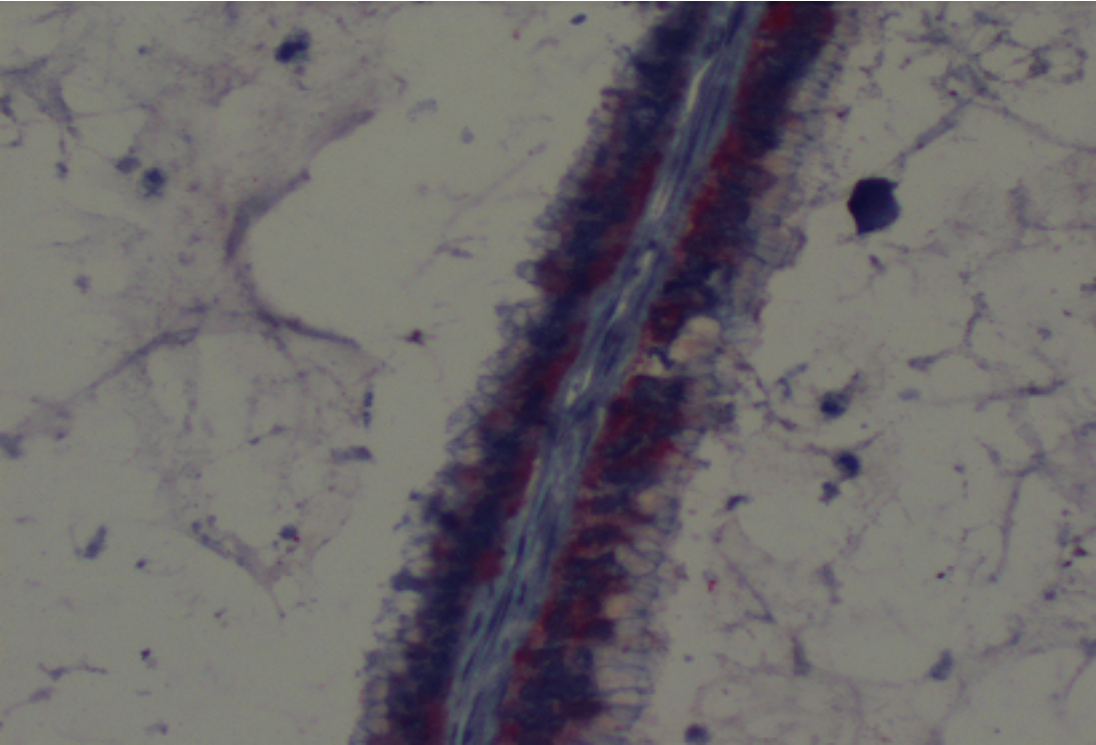
Şekil 8: Orta derecede diferansiye kolorektal kanser olgusunda Ezrin ekspresyonu ($\times 200$)



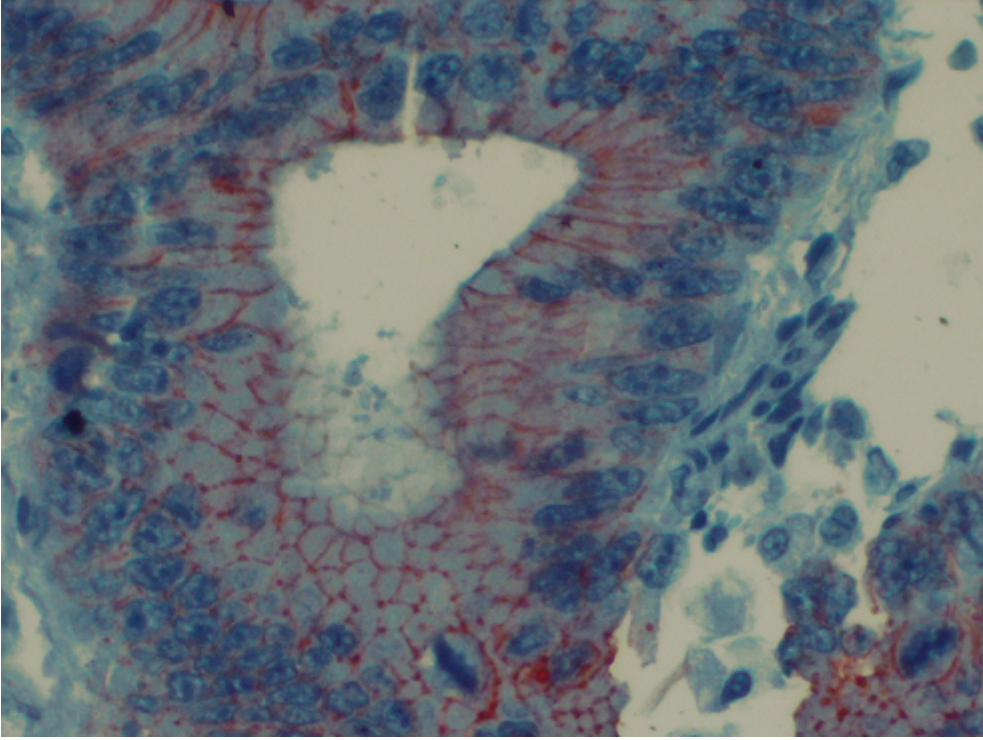
Şekil 9: Orta derecede diferansiye kolorektal kanser olgusunda Ezrin ekspresyonu ($\times 400$)



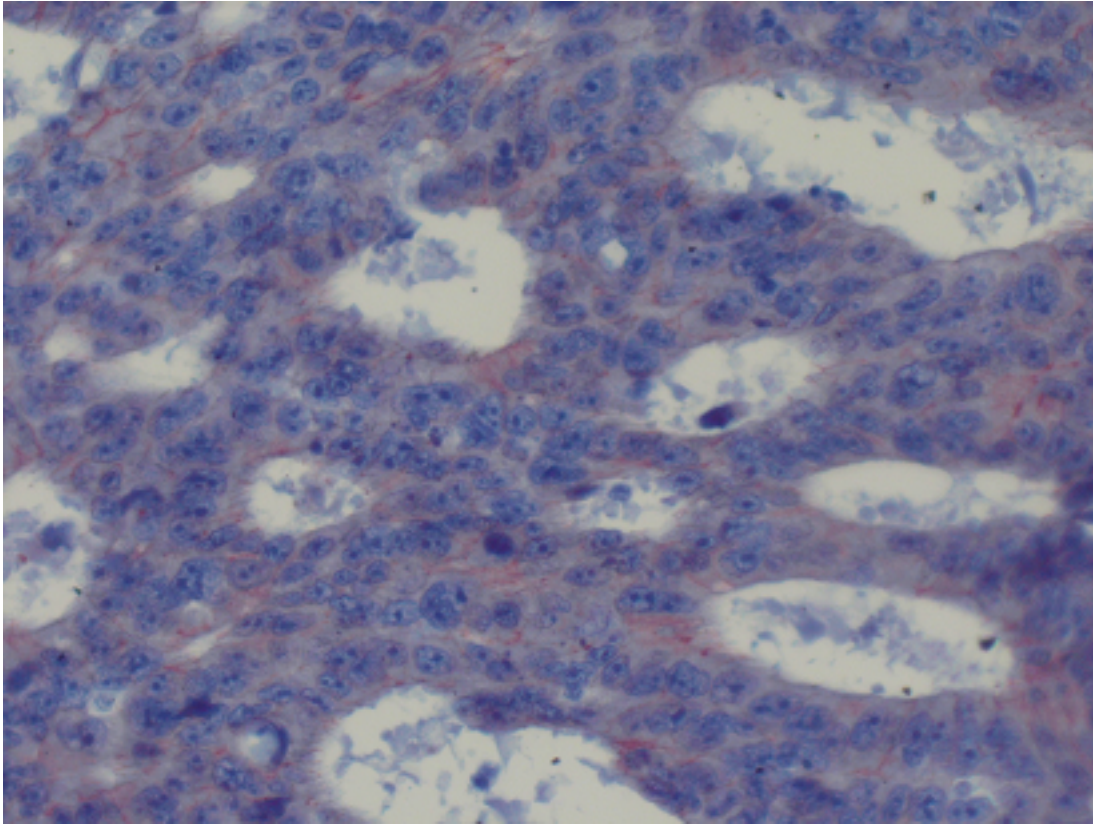
Şekil 10: Az diferansiye kolorektal kanser olgusunda Ezrin ekspresyonu ($\times 400$)



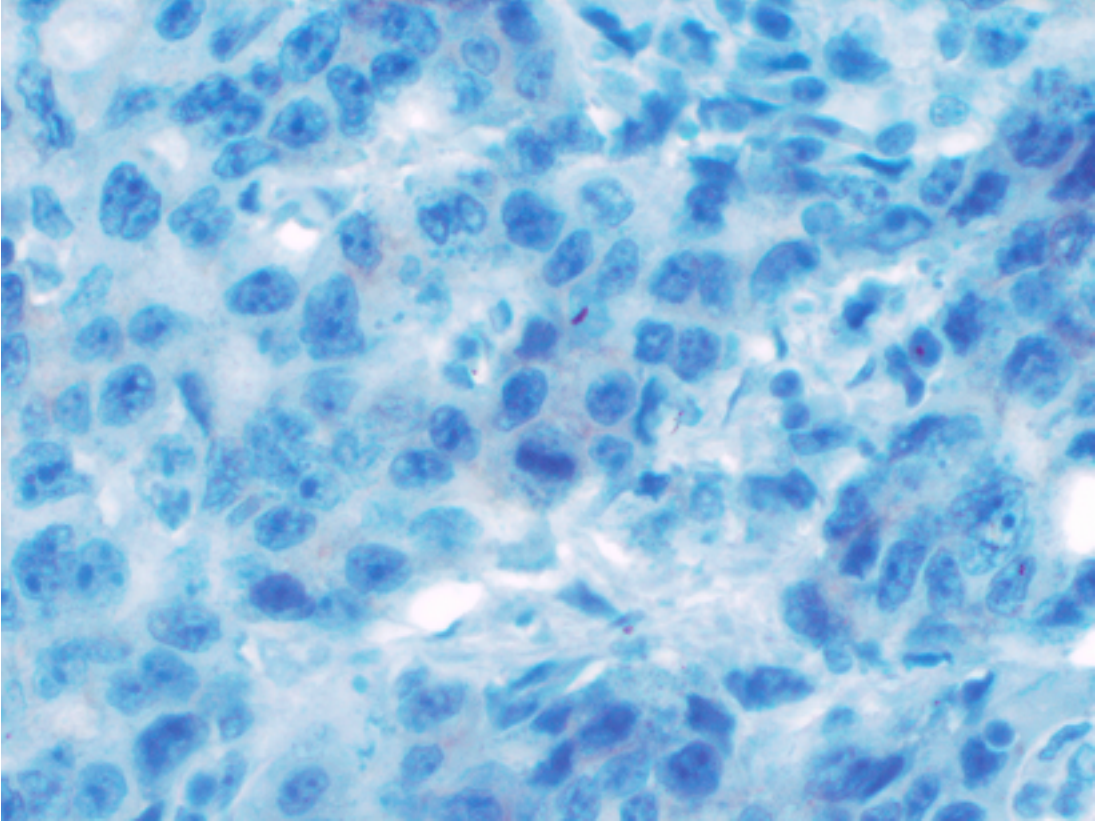
Şekil 11: Musinöz adenokarsinom olgusunda Ezrin ekspresyonu ($\times 200$)



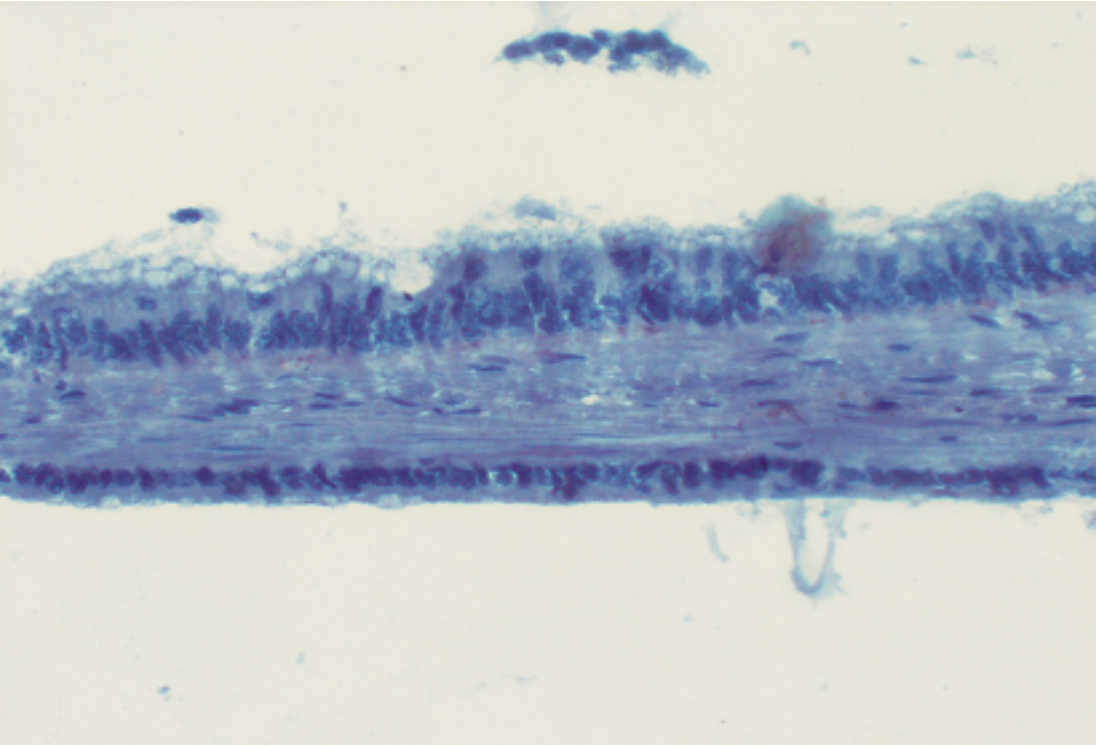
Şekil 12: İyi diferansiye kolorektal kanser olgularında E-Kadherin ekspresyonu ($\times 400$)



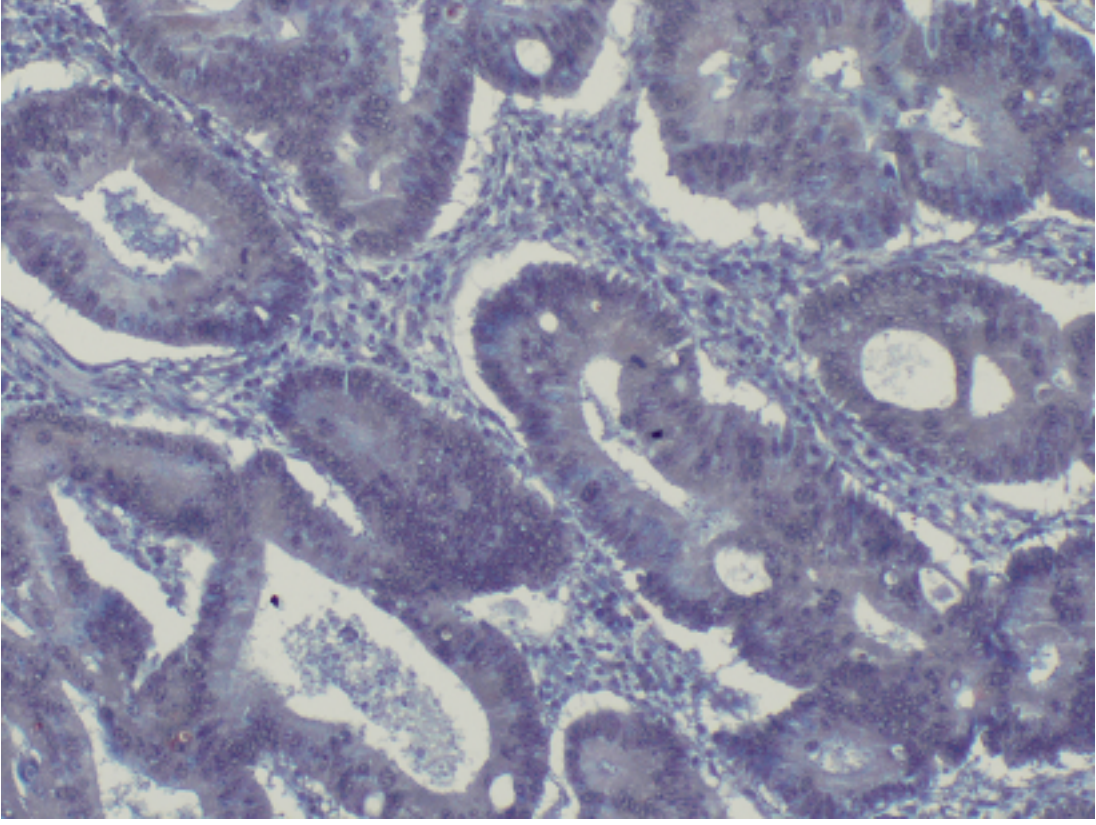
Şekil 13: Orta derecede diferansiye kolorektal kanser olgusunda E-Kadherin ekspresyonu ($\times 200$)



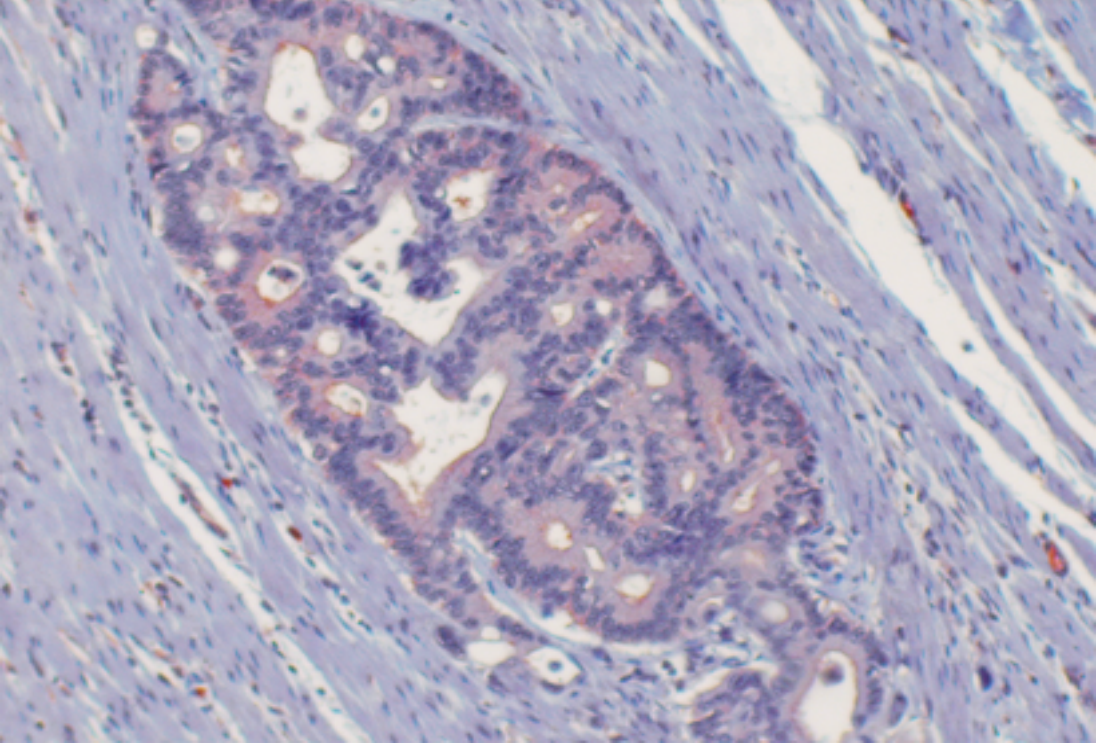
Şekil 14: Az diferansiye kolorektal kanser olgusunda E-Kadherin ekspresyonu ($\times 400$)



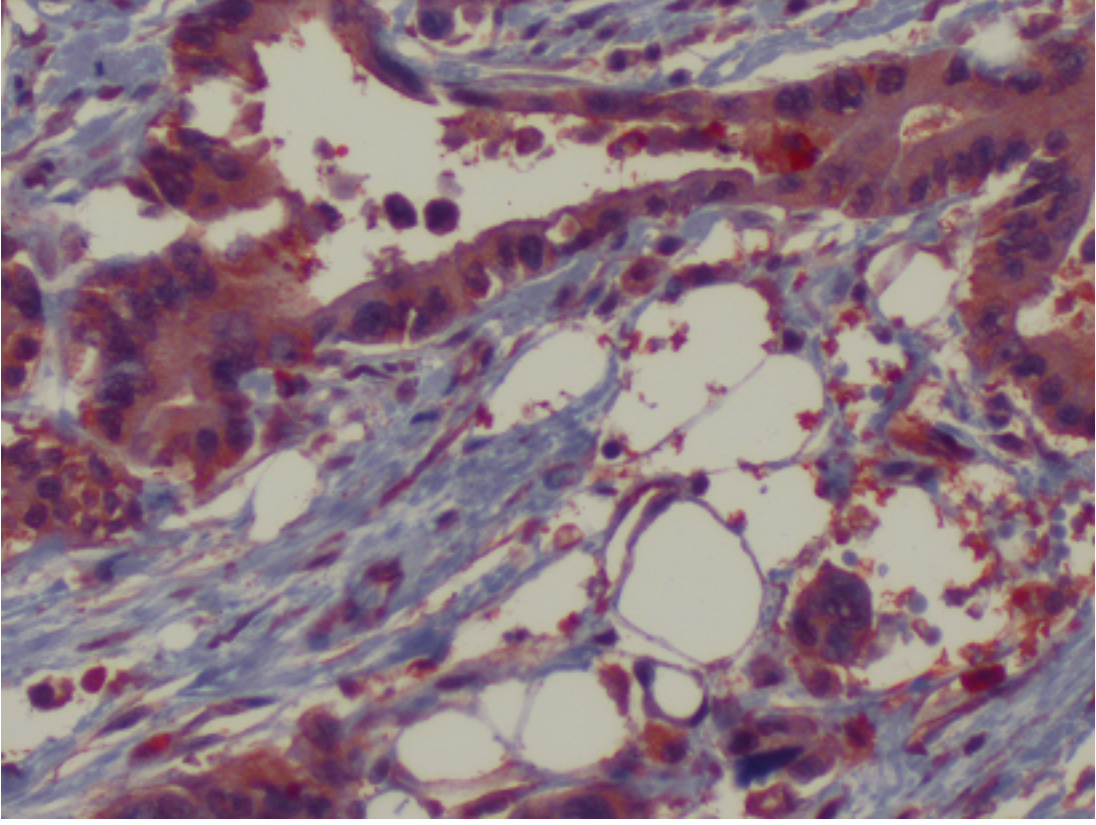
Şekil 15: Mucinöz adenokarsinom olgusunda E-Kadherin ekspresyonu ($\times 200$)



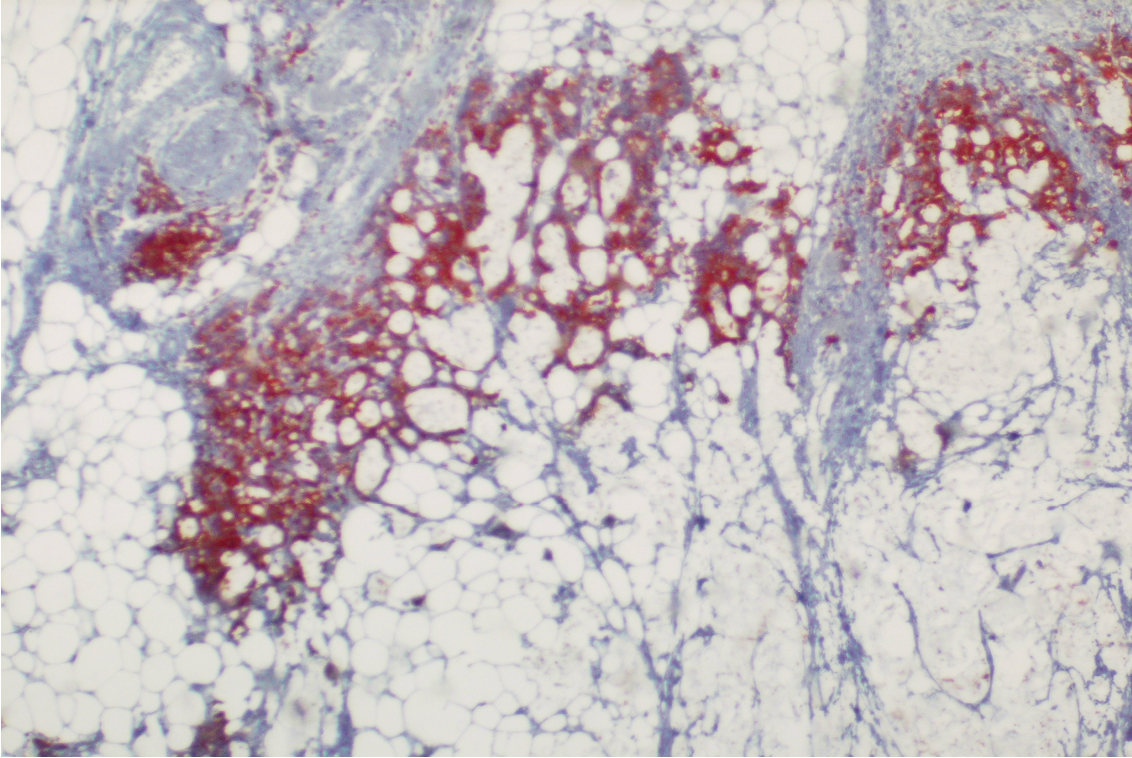
Şekil 16: Evre I kolorektal kanser olgusunda MMP-9 ekspresyonu ($\times 100$)



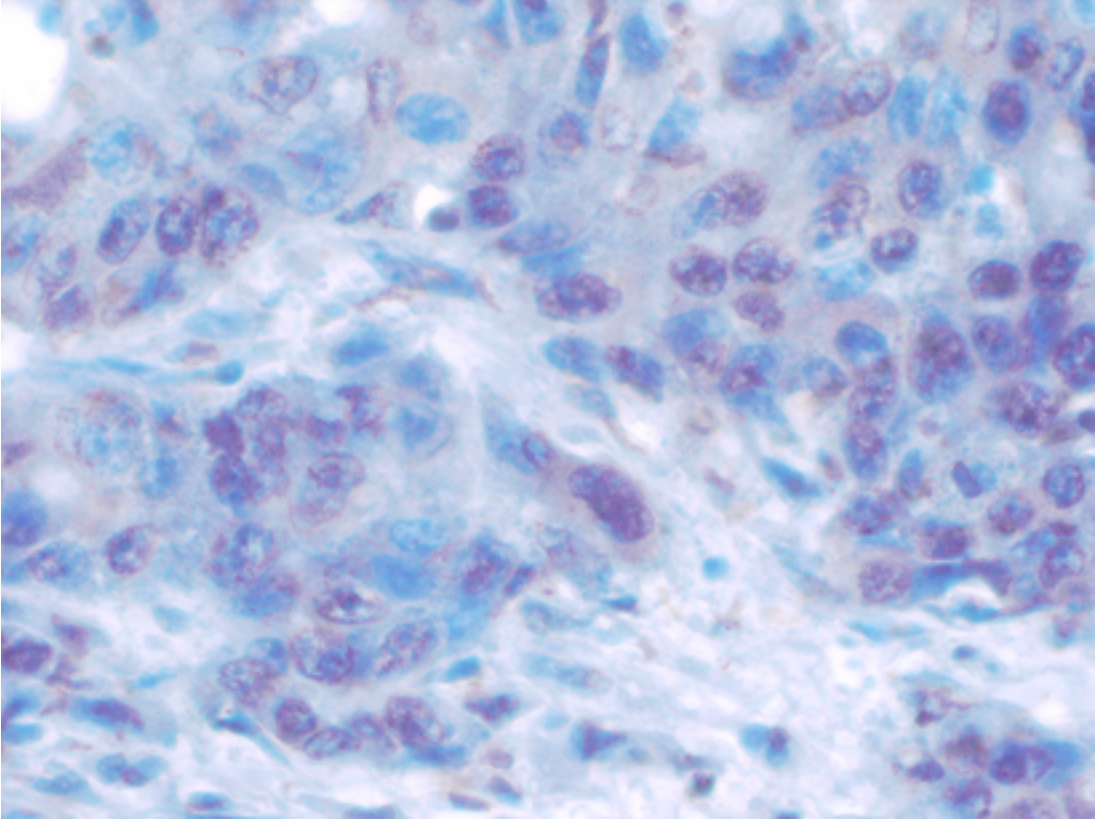
Şekil 17: Evre II kolorektal kanser olgusunda MMP-9 ekspresyonu ($\times 100$)



Şekil 18: Evre III kolorektal kanser olgusunda MMP-9 ekspresyonu ($\times 200$)



Şekil 19: Evre IV kolorektal kanser olgusunda MMP-9 ekspresyonu ($\times 40$)



Şekil 20: Kolorektal kanser olgusunda MMP-7 ekspresyonu (×200)

VI. KAYNAKLAR

- 1- Rex DK, Johnson DA, Anderson JC: American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening . Am J Gastroenterol. 2009 ; 104 (3):739-50.
- 2- Boyle P, Levin B: World Cancer Report 2008; IARC: Lyon, France.
- 3- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al: AJCC Cancer Staging Manual. 2009; Springer: New York.
- 4- Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al : Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. 2004;IARC CancerBase No. 5. IARC, Lyon.
- 5- Ferlay J, Shin H-R, Bray F, et al: Cancer Incidence and Mortality Worldwide IARC CancerBase.2010; No. 10, 1027-5614. IARC, Lyon.
- 6- Kent W, Hunter I: Ezrin, a key component in tumor metastasis . Molecular Medicine 2004 ;10: 5 .
- 7- Tracey A, Martin, Gregory Harrison, Robert E. Mansel, Wen G. The role of the CD44/ ezrin complex in cancer metastasis .Critical Reviews in Oncology / Hematology May 2003;46(2):165-186
- 8- Marshall JR : Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention, and lifestyle. Gastroenterol Clin North Am 2008; 37: 73-82.
- 9- McClatchey, A.L. Fehon, R.G: Merlin and the ERM proteins - regulators of receptor distribution and signaling at the cell cortex. Cell Biol. 2009;19: 5.
- 10-- Cho NL, Redston M, Zabuer AG, Carothers AM, et al. Aberrant crypt foci in the adenoma prevention with celecoxib trial. Cancer Prev Res 2008;1: 21-31.
- 11- B J Rembacken, T Fujii, A Cairns, M F Dixon, S Yoshida: Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. Lancet 2000; 355: 1211-14.
- 12- Galiatsatos P, Foulkes Wd: Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101: 385-398.
- 13- Freeman HJ : Colorectal cancer risk in Crohn's disease. World J Gastroenterol 2008; 14: 1810-1811.

14- Fred t.Bosman, Fatima Carnerio, Ralph H.Hruban: World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System, pp. 131-181, IARC Press, Lyon, France, 2010.

15-Goldberg SM, Nivatvongs S,Rothenberger DA: Colon, Rectum, and Anus.in.Principles of Surgery.SI Schwartz,GT Shires.FC Spencer (Eds) McGraw Hill Book Co.New York.5 Edition.Vol 2S .1225,1988.

16-Hebert M, Potin S, Sebbagh M, Bertoglio J, et al: RhoROCK- dependent Ezrin-Radixin-Moesin phosphorylation regulates Fasmediated apoptosis in jurkat cells. J. Immunol. 2008; 181:5963.

17-Ivetic A,Ridley A: Ezrin/ radixin/ moesin proteins and Rho GTPase signalling in leucocytes. Immunol. 2004;112: 165-176.

18-Yang HS, Hinds PW: Increased ezrin expression and activation by CDK5 coincident with acquisition of the senescent phenotype. Mol Cell 2003; 12: 269.

19-Nikolic M: The role of Rho GTPases and associated kinases in regulating neurite outgrowth. Int J Biochem Cell Biol 2002; 34:731.

20-Brown MJ, Nijhara R, Hallam JA, et al: Chemokine stimulation of human peripheral blood T lymphocytes induces rapid dephosphorylation of ERMs which facilitates loss of microvilli and polarization. Blood 2003; 102:3890-9.

21-Pearson MA, Reczek D, Bretscher A,Karplus P.A: Structure of the ERM protein moesin reveals the FERM domain fold masked by an extended actin binding tail domain. Cell 2000; 101: 259-270.

22- Subharadip Karmakar, Chandan Das: Modulation of ezrin and E-cadherin expression by IL-1 and TGF- 1 in human trophoblasts. Journal of Reproductive Immunology 2004 ;64:9-29.

23-Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Zanetti R, et al: Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. int J Cancer 2008;123: 1141-1145.

24- Forte A, De SR, Leonetti G, Manfredelli S, et al: Dietary Chemoprevention of colorectal cancer. Ann Ital Chir 2008;79: 261-267.

25-Yonemura S, Matsui T, Tsukita Sh, Tsukita S,et al: Rho-dependent and independent activation mechanisms of ezrin/ radixin/ moesin proteins: an essential role for polyphosphoinositides in vivo. J. Cell Sci 2002; 115:2569 -2580.

- 26- Chan AO, Soliman AS, Zhang Q, Rashid A, Bedeir A, Houlihan PS et al : Differing DNA methylation patterns and gene mutation frequencies in colorectal carcinomas from Middle Eastern countries. *Clin Cancer Res* 2005; 11:8281-8287.
- 27- Chirieac LR, Shen L, Catalano PJ, Issa JP, Hamilton Sr: Phenotype of microsatellite-stable colorectal carcinomas with CpG island methylation. *AM J Surg Pathol* 2005; 29: 429-436.
- 28- Hamelin R, Chalastanis A, Colas C, Mercier D, Schreurs AS et al: Clinical and molecular consequences of microsatellite instability in human cancers. *Bull Cancer* 2008; 95: 121-132.
- 29-Ogawa T, Yoshida T, Tsuruta T, Tokuyama W, et al: Tumor budding is predictive of lymphatic involvement and lymph node metastases in submucosal invasive colorectal adenocarcinomas and in non-polypoid compared with polypoid growths. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44: 605-614.
- 30- Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, et al: CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009;58: 90-96.
- 31-Barret C, Roy Montcourrier P, Mangeat P, Niggli V: Mutagenesis of the phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) binding site in the NH2 terminal domain of ezrin correlates with its altered cellular distribution. *J.Cell Biol* 2000;151: 1067-1079.
- 32-Lievre A, Laurent-Puig P: Genetics: Predictive value of KRAS mutations in chemoresistant CRC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 306-307.
- 33- Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, et al: Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J surg Pathol* 2009; 33: 126-133.
- 34- Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, Gabriella DC, Angela LB, Renato C et al. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1429-1439.
- 35-Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2009). *Japanese Classification of Colorectal Carcinoma*. Kanehara: Tokyo.
- 36- Jaffe AB, Hall A: Rho GTPases: biochemistry and biology. *Annu. Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 247-269.

- 37- Takai Y, Sasaki T, Matozaki T. Small GTP-binding proteins. *Physiol Rev* 2001; 81: 153-208
- 38- G.Jiang, S. Hiscox, S.L. Singhrao, et al: Induction of tyrosinephosphorylation and translocation of ezrin by hepatocyte growth factor scatter factor. *Biochem. Biophys Res.Commun*(2005; 217: 1062-1069.
- 39-Hoeflich K.P, Ikura M: Radixin: cytoskeletal adopter and signaling protein. *J. Biochem Cell Biol* 2004; 36: 2131-2136.
- 40- Alexander Valdman, X Fang, See-Tong Pang, Bo Nilsson ,et al: Ezrin Expression in Prostate Cancer and Benign Prostatic Tissue. *European Urology* 2005; 48: 852-857
- 41- Makinen MJ: Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50: 131-150.
- 42- O'Brien MJ: Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36: 947-968.
- 43- Ame' lie Rebillard , Sandrine Jouan-Lanhouet , Elodie Jouan : Cisplatin-induced apoptosis involves a Fas-ROCK-ezrin dependent actin remodelling in human colon cancer cells.. *European Journal Of Cancer* 2010; 46: 1445-1450.
- 44- Chan Kim, Eunah Shin. Soojung Hong : Clinical Value of Ezrin Expression in Primary Osteosarcoma *Cancer Res Treat.* 2009; 41(3):138-144.
- 45-Normanno N, Tejpar S, Morgillo F, De luca A, et al: Imolications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 519-527.
- 46- Tsuji H, Takahashi H: Nuclear localization of beta-catenin in the hair matrix cells and differantiated keratinocytes. *Journal of Dermatological Science* 2001; 27:170-177.
- 47- Galon J, Costes A, Sanchez- Cabo F, Kirilovsky a, et al: Type, density, and lcation of immune cells within human colorecktal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964.
- 48- Govindarajan A, Baxter NN: Lymph node Evaluation in early-stage colon cancer. *Clin colorectal Cancer* 2008;7: 240-246.
- 49- Imai K, Yamamoto H: Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008; 29: 673-680.
- 50- Puppa G, Caneva A, Colombari R: Venous invasion detection in colorectal cancer: which technigue ? . *J Clin Pathol* 2009;62: 102-103.

51- Kaori Ohtania, Hideki Sakamotoa, Thomas Rutherford: Ezrin, a membrane-cytoskeletal linking protein, is highly expressed in atypical endometrial hyperplasia and uterine endometrioid Adenocarcinoma. *Cancer Letters* 2002 ; 179: 79–86.

52- Wen-Hui Weng, Kristina A istrom, Weng-Onn Lui and Catharina Larsson : Prognostic Impact of Immunohistochemical Expression of Ezrin in Highly Malignant Soft Tissue Sarcomas. *Clin Cancer Res* 2005;11(17):6198.

53- Adam Elzagheid , Eija Korkeila , Riyad Bendardaf , Abdelbaset Buhmeida , et al: Intense cytoplasmic ezrin immunoreactivity predicts poor survival in colorectal cancer. *Human Pathology* 2008; 39: 1737-1743.

54-Li Q, Vu MF, Song AP, et al: Expression of ezrin and E-cadherin in invasive ductal breast cancer and their correlations to lymphatic metastasis. *Ai Zheng* 2006; 25: 363-6.

55- Barry Iacopetta : Are there two sides to colorectal cancer? *Int. J. Cancer* 2002; 101:403–408 .

56- Hisamori S, Nagayama s, Kita S, Kawamura J, et al: Rapid progression of submucosal invasive micropapillary carcinoma of the colon in progressive systemic sclerosis: report of a case. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 399-405.

57- Jass JR: Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopatology* 2007;50: 113-130.

58-Jass JR: Gastrointestinal polyposes: clinical, pathological and molecular features. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36: 927-946.

59-Kirchner T, Reu S : Development of molecular-pathologic entities of colorectal cancer. *Pathologe* 2008; 29(2): 264-269.

60-Lambert R,Kudo SE,Vieth M,Allen JI et al: Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:1182-1199.

61- Lepisto A, Kiviluoto T, Halttunen J, Jarvinen HJ: Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009; 41: 504-509.

62- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al: Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American Colloge of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595.

63-Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al: Pathological Assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod pathol* 2007; 20: 843-855.

64- Sartore-Bianchi a, Martini M, Molinari F, et al: PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009;69: 1851-1857.

65- Walther A, Houlston R, Tomlinson I: Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a metaanalysis. *Gut* 2008;57: 941-950.

66-Whittaker MA, Carr NJ, Midwinter MJ, et al: Acinar morphology in colorectal cancer is associated with survival but is not an independent prognostic variable. *Histopathology* 2000; 36: 439-442.

67- Ya da S, Matsumoto T, Kudo T, et al: Colonic obstruction due to giant inflammatory polyposis in a patient with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2005; 40: 536-539.

68-Zaanan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, et al: Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol.* 2010;21(4): 772-780.

69--T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582 Ankara.

70- Leslie A, Carey F.A, Partt NR, et al: The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *R.J.C. British Journal of Surgery* 2002 ;89(7):845-860.

71-Zsuzsanna Pap, Zoltan Pavai, Lorand Denes: An Immunohistochemical Study of Colon Adenomas and Carcinomas: E-cadherin, syndecan 1, Ets1. *Pathol. Oncol.res.* 2009;15:579-587.

72-Jass JR: Tumours of the Small and Large Intestines (Including the Anal Region). In: Fletcher CDM, Livingstone C eds. *Diagnostic Histopathology of Tumours* 2000; 1: 369-409.

73- Wallace K, Baron JA, Karagas MR, et al: The association of physical activity and body mass index with the risk of large bowel polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers* , 2005;14(9): 2082-2086.

74- Burgart LJ: Colorectal polyps and other precursor lesions; need for an expanded view. *Gastroentrol Clin N Am* 2000; 31(4): 959-70, 2002.

75- Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al: Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg pathol* 2003; 27: 65-81.

76- Boland CR: Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. *Fam Cancer* 2005); 4: 211-218.

77-Triantafillidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA: Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res* 2009; 29: 2727-2737.

78-A. van Duijnhoven FJ, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al: Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1441- 1452.

79-. Bakaris S, Cetinkaya A, Ekerbicer H: Expression of homeodomain protein CDX2 in colorectal adenoma and adenocarcinoma. *Histol Histopathol* 2008;23:1043-1047.

80- Wang LC, Lee HC, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB: Gastrointestinal polyps in children. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 196-201.

81-Puppa G, Colombari R, Pelosi G, Ueno H: Pericolonic tumour deposits in colorectal cancer patients: the challenge is on-going. *Histopatology* 2008; 52: 767-768.

82-Jansen M,de Len WW, Baas AF, et al : Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz –Jeghers polyposis.*Gut* ;2006;55:1.

83-Brosens LA, Van Hattem A, Hylind LM, et al: Risk of colorectal cancer in juvenil polyposis.*Gut* 2007;56:965-967.

84- Schreiberman IR, Baker M, Amos C,et al: The hamartomatous polyposis syndrome:clinical and moleculer rewiev. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-490.

85-Pande R,Sunga A,Levea C, et al : Significance of signet-ring cells in patients with colorectall cancer.*Dis Colon Rectum* 2008; 51:50-55.

86-Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al: Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3'exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112-117.

8 7 - Marcelo Patara , Erika Maria ,Monteiro Santos: Ezrin Expression as a Prognostic Marker in Colorectal Adenocarcinoma.*Pathol. Oncol. Res* 2011 ;9389-4.

88- Eun-Joo Jung, Ju-Han Lee, Byung-Wook Min: Clinicopathologic significance of fascin, extracellular matrix metalloproteinases inducer, and ezrin expressions in colorectal adenocarcinoma. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2011 ; 54: 32-36.

89- Masahide Tokunou, Toshiro Niki, Yukihito Saitoh, et al: Altered Expression of the ERM Proteins in Lung Adenocarcinoma., *Laboratory Investigation* .2000; 80: 1643.

90-Geiger KD, Stoldt P, Schlote W, Deroiche A: Ezrin Immunoreactivity is associated with increasing malignancy of astrocytic tumors but is absent in oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2000;157:1785-93.

91-Bal N, Yildirim S, Nursal TZ, Bolat F, Kayaselcuk F: Association of ezrin expression in intestinal and diffuse gastric carcinoma with clinicopathological parameters and tumor type. *World J Gastroenterol* (2007) 13(27):3726–9

92-Wang HJ, Zhu JS, Zhang Q, Sun Q, Guo H: High level of ezrin expression in colorectal cancer tissues is closely related to tumor malignancy. *World J Gastroenterol* (2009) 15(16):2016–9

93-Suvi Ilmonen, Antti Vaheri, Sirpa Asko-Seljavaara : Ezrin in primary cutaneous melanoma. *Modern Pathology* .2005;18:503-510.

94-Makite T, Lassus H, Leminen A: Ezrin as a prognostic indicator and its relationship to tumour characteristics in uveal malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2422-2449.

95- Hye-Rim Park, Soo Kee Min, Kwangseon Min: Differential expression of ezrin in epithelial skin tumors: cytoplasmic ezrin immunoreactivity in squamous cell carcinoma. *International Journal Of Dermatology* 2010;49:48-52.

96- Hongmei Zeng, Liyan Xu, Dawei Xiao, et al: Altered Expression of Ezrin in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2006; 54(8): 889–896.

97- D. Nowak, Joanna Mazur, A. Popow-Woźniak, A. Radwańska: Subcellular distribution and expression of cofilin and ezrin in human colon adenocarcinoma cell lines with different metastatic potential. *European Journal of Histochemistry* 2010; 54:14.

98-Fievet B.T , Gautreau A , Roy C, Del Maestro L, et al: Phosphoinositide binding and phosphorylation act sequentially in the activation mechanism of ezrin. *J. Cell Biol.* 2004; 164:653-659. *tochemistry* 2010; volume 54:e14

99-Li J ,Zhang S, Yu N, Zhou Q,et al: Expression and their significance of ezrin and E-cadherin in non-small cell lung cancer. *Chin J Lung Ca* . 2007 Jun 20;10(3):183-187.

100-Masahide Ikeguchi, Masato Makino, et al : Clinical Significance of E-Cadherin-Catenin Complex Expression in Metastatic Foci of Colorectal Carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2001,;77:201-207.

101- Rolf Aamot, Johan Bondi, Solveig Norheim Andersen: The Prognostic Impact of Protein Expression of E-Cadherin-Catenin Complexes Differs between Rectal and Colon Carcinoma.*Gastroenterology Research and Practice* 2010;10,1155.

102-Mona, A., El-Bahrawy, Ian, C., Talbot, Richard Poulson, et al: The Expression of E-cadherin and catenins in colorectal tumours from familial adenomatous polyposis patients. *J. Pathol* 2002;198, 69–76.

103- J. Bondi, G. Bukholm, J. M. Nesland, et al: An increase in the number of adhesion proteins with altered expression is associated with an increased risk of cancer death for colon carcinoma patients. *International Journal of Colorectal Disease* 2006;21(3): 231–237.

104-Kefeli M, Karagöz F, Barış S, Yıldız L, et al: Kolorektal karsinomlarda E-Cadherin ve Ki-67 ekspresyonunun evre, histolojik tip ve derece ile ilişkisi. *Türk Patoloji Dergisi*, 2005;21(1-2) :008-010 .

105-Rocha AS,(eds): E-cadherin loss rather than beta-catenin alterations is a common feature of poorly differentiated thyroid carcinomas. *Histopathology* 2003; 42:580-7.

106- Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ikura M: Cadherins. *Methods Mol Biol* 2002;172:199-210.

107- Jennifer M. Halbleib and W. James Nelson : Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. *Genes Dev.* 2006 ;20: 3199-3214.

108- Benio Tsuchiya, Yuichi Sato,Toru Kameya: Differential expression of N-cadherin and E-cadherin in normal human tissues .*Arch Histol Cytol* 2006;69(2):135-145.

109- Jennifer L. Sallee, Erika S. Wittchen, and Keith Burridge: Regulation of Cell Adhesion by Protein-tyrosine Phosphatases II. *Cell-Cell Adhesion. J Biolchem Vol.* 2006 , June 16, 281(24):16189–16192 .

110-Alpha S, Yap Matthew, S Crampton , Jeff Hardin: Making and breaking contacts: the cellular biology of cadherin regulation. *Curr Opin Cell Bioly* 2007; 19(5): 508-514.

111-Leo S. Price, Amra Hajdo-Milasinovic, Jun Zhao, et al: Bos Rap1 Regulates E-cadherin-mediated Cell-Cell Adhesion. *The Journal Of Biological Chemistry* 2004; 279(34): 35127–35132,

112-Walter Birchmeier: Cell adhesion and signal transduction in cancer Conference on Cadherins, Catenins and Cancer. *EMBO reports* 2005; 6: 413–417.

113-Emmanuella Delva, Andrew P. Kowalczyk: Regulation of Cadherin Trafficking ..*Traffic* 2009 ;Volume 10, Issue 3, pages 259–267.

114- Takatsugu Okegawa, Rey-Chen Pong, Yingming Li , Jer-Tsong Hsieh: The role of cell adhesion molecule in cancer progression and its application in cancer therapy . *Acta biochemica polonica* 2004; Vol. 51 No. 2/445–457.

115-Jae Woon Choi, Seok Hyung Kim, Yoon-La Choi, Yan Hua Xuan: An Immunohistochemical Study of the Expression of Adhesion Molecules in Gallbladder Lesions. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 591.

116-Adam Elzagheid, Annika Igars, Riyad Bendardaf, et al: E-cadherin expression pattern in primary colorectal carcinomas and their metastases reflects disease outcome *World J Gastroenterol* 2006 July 21;12(27):4304-4309.

117- Rashid MG, Sanda MG, Vallorosi CJ, Rios-Doria J: Posttranslational truncation and inactivation of human Ecadherindistinguishes prostate cancer from matched normal prostate. *Cancer Res* 2001; 61:489-492.

118- Paul J Kowalski, Mark A Rubin , Celina G Kleer: E-cadherin expression in primary carcinomas of the breast and its distant metastase. *Breast Cancer Res* 2003; 5:217-222 .

119-Loren K. Mell, Jeffrey J. Meyer, Maria Tretiakova, et al: Prognostic Significance of E-Cadherin Protein Expression in Pathological Stage I-III Endometrial Cancer *Clin Cancer Res* 2004; 10:5546-5553.

120-Diego F Calvisi, Sara Ladu, Elizabeth A Conner, Valentina M: Factor and Disregulation of E-cadherin in transgenic mouse models of liver cancer .*Thorgeirsson Laboratory Investigation* 2004; 84: 1137–1139.

121-Tero Leinonen, Risto Pirinen, Jan Böhlm, Risto Johansson: Expression of matrix metalloproteinases 7 and 9 in non-small cell lung cancer Relation to clinicopathological factors, catenin and prognosis. *Lung Cancer* 2006. 51: 313—321.

122-Tanioka Y, Yoshida T, Yagawa T, et al: Matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 are associated with unfavourable prognosis in superficial oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2003;89:2116—21.

123- Yamashita K, Mori M, Shiraishi T, Shibuta K: Clinical significance of matrix metalloproteinase-7 expression in esophageal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000 ;6:1169—74.

124- Valéria Souza Freitas, Cristina Ruan Ferreira de Araújo, Pollianna Muniz Alves: Immunohistochemical expression of matrilysins (MMP-7 and MMP-26) in ameloblastomas and adenomatoid odontogenic tumors .*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:417-424.

125-Yasuyoshi Miyata, Takahisa Iwata, Kojiro Ohba, et al: Expression of Matrix Metalloproteinase-7 on Cancer Cells and Tissue Endothelial Cells in Renal Cell Carcinoma: Prognostic Implications and Clinical Significance for Invasion and Metastasis. *Clin Cancer Res* 2006;12:6998-7003.

126-Jiang WG, Davies G, Martin TA, et al: Targeting matrilysin and its impact on tumor growth in vivo: the potential implications in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11:6012- 9.

127-Yu-Jun Li, Zhi-Min Wei, Yun-Xiao Meng, Xiang-Rui Ji: Catenin up-regulates the expression of cyclinD1, c-myc and MMP-7 in human pancreatic cancer: Relationships with carcinogenesis and metastasis. *World J Gastroenterol* 2005;11(14):2117-2123.

128-Polakakis P: Wnt signaling and cancer. *Genes Dev* 2000; 14:1837-1851.

129-Wong SC, Lo ES, Lee KC, et al: Prognostic and diagnostic significance of beta-catenin nuclear immunostaining in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1401-1408.

130-Edmundo Guilherme de Almeida Gomes; Mário Jorge Jucá; Hunaldo Lima de Menezes: Correlation between the immunohistochemical expressions of MMP-1, MMP-7 and VEGF and prognostic factors in colorectal adenocarcinoma. *Acta Cir. Bras.* July/Aug. 2009 ;vol.24 no.4.

131-Rundhaug JE: Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2005;9(2):267-85.

132- Remy L, Trespeuch C, Bachy S, et al: Matrilysin 1 influences colon carcinoma cell migration by cleavage of the laminin-5 β 3 chain. *Cancer Res* 2006;66(23):11228-37.

133-Thomas Brabletz, Andreas Jung, Serpil Dag, et al: Catenin Regulates the Expression of the Matrix Metalloproteinase-7 in Human Colorectal Cancer American Journal of Pathology October 1999,;Vol. 155, No. 4.

134-Mori M, Barnard GF, Mimori K, Ueo H, Akiyoshi T, Sugimachi K: Overexpression of matrix metalloproteinase-7 mRNA in human colon carcinomas. Cancer. 1995;75:1516–1519.

135-Yamamoto H, Itoh F, Hinoda Y, Imai K: Suppression of matrilysin inhibits colon cancer cell invasion in vitro. Int J Cancer 1995;61:218–222.

136- Koskensalo S, Louhimo J, Nordling S, et al: MMP-7 as a prognostic marker in colorectal cancer. Tumour Biol. 2011 Apr; 32(2):259-64.

137-Ueno H, Yamashita K, Azumano I, Inoue M, Okada Y: Enhanced production and activation of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human endometrial carcinomas. Int J Cancer 1999;84: 470—7.

138- Foda HD, Zucker S. Matrix metalloproteinases in cancer invasion, metastasis and angiogenesis. Drug Discov Today 2001; 6(9): 478-482.

139-Friedberg MH, Glantz MJ, Klempner MS, Cole BF, Perides G: Specific matrix metalloproteinase profiles in the cerebrospinal fluid correlated with the presence of malignant astrocytomas, brain metastases, and carcinomatous meningitis. Cancer 1998, 82(5):923-930.

140- Papatoma AS, Petraki C, Grigorakis A, et al: Prognostic significance of matrix metalloproteinases 2 and 9 in bladder cancer. Anticancer Res 2000; 20(3B): 2009-2013.

141- Martin Ilemann, Nigel Bird, Ali Majeed, et al: Colorectal Adenocarcinomas and Their Metastases MMP-9 Is Differentially Expressed in Primary Human cancers. Mol Cancer Res 2006; 4:293-302.

142-Rodriguez-Manzaneque JC, Lane TF, Ortega MA, et al: Thrombospondin-1 suppresses spontaneous tumor growth and inhibits activation of matrix metalloproteinase-9 and mobilization of vascular endothelial growth factor. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98(22): 12485-12490.

143-De Vicente JC, Fresno MF, Villalain L, et al: Expression and clinical significance of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2005; 41(3): 283-293.

144- Dake Chu, Zhengwei Zhao, Yi Zhou, et al: Matrix Metalloproteinase-9 Is Associated with Relapse and Prognosis of Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;1686-3.

145- Seon Ae Roh, Eun Young Choi, Dong Hyung Cho:Growth and Invasion of Sporadic Colorectal Adenocarcinomas in Terms of Genetic Change. *J Korean Med Sci* 2010; 25.

146--Buhmeida A, Bendardaf R, Hilska M, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in stage II colorectal carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2009; 40:91–7.

147- Søren Astrup Jensen , Ben Vainerb, Annette Bartels : Expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) by colorectal cancer cells and adjacent stroma cells – Associations with histopathology and patients outcome. *European Journal Of Cancer* 2 0 1 0 ; 4 6 :3 2 3 3 –3 2 4 2.

148-Bendardaf R, Buhmeida A, Hilska M, et al: MMP-9 (gelatinase B) expression is associated with disease-free survival and disease-specific survival in colorectal cancer patients. *Cancer Invest* 2010; 28:38–43.

149- Kyllönen H, Pasanen AK, Kuittinen O, et al: Lack of prognostic value of MMP-9 expression and immunohistochemically defined germinal center phenotype in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with modern chemotherapy with or without CD20 antibody. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1301–7.

150-Zhao ZS, Wang YY, Ye ZY, Tao HQ: Prognostic value of tumor-related molecular expression in gastric carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2009;15(4):589-596.

151-Sienel W, Hellers J, Morresi-Hauf A, et al: Prognostic impact of matrix metalloproteinase-9 in operable non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2003; 103(5):647-651.

152-Sillanpaa S, Anttila M, Voutilainen K, et al: Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104(2):296-303.

153- Zhen Liu, Lixia Li, Zhixiong Yang, et al: Increased expression of MMP9 is correlated with poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10:270.

154-Tian M, Cui YZ, Song GH, et al: Proteomic analysis identifies MMP-9, DJ-1 and A1BG as overexpressed proteins in pancreatic juice from pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *BMC Cancer* 2008; 8:241.

155- A Scorilas, A Karameri, N Arnogiannaki: Overexpression of matrix-metalloproteinase-9 in human breast cancer: a potential favourable indicator in nodenegative patients. *British Journal of Cancer* 2001; 84(11): 1488–1496.

156- Kristina Aglund, Marita Rauvala, Ulla Puistola et al : Gelatinases A and B (MMP-2 and MMP-9) in endometrial cancer-MMP-9 correlates to the grade and the stage. *Gynecologic oncology* 2004; 94(3): 699-704.

157- Nourich Sharifi, Kamran Ghalfarzagdegan, Hossein Ayatollahi: Evaluation of Angiogenesis in Colorectal Carcinoma by CD34 Immunohistochemistry Method and its Correlation with Clinicopathologic Parameters..*Acta Medica Iranica* 2009; 47(3):161-164.

158- Nobuhiko Tanigawa, Hirokazu Amaya, Mitsuyoshi Matsumura: Tumor Angiogenesis and Mode of Metastasis in Patients with Corectal Cancer. *Cancer Res.*1997;57: 1043-1046.

159- Paola Bossi, Giuseppe Viale: Angiogenesis in Colorectal Tumors:Microvessel Quantitation in Adenomas and Carcinomas with Clinicopathological Correlations. *Cancer Res* 1995; 55: 5049-5053.