



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

**KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMLARDA  
ALDH1 (ALDH1A1 izoformu) EKSPRESYONUNUN  
TÜMÖR DERECE Sİ VE EVRE İLE İLİŞKİ Sİ**

**Dr. VELİ NASİROV  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. MEHMET YALDIZ**

**MERSİN 2019**



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

**KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMLARDA  
ALDH1 (ALDH1A1 izoformu) EKSPRESYONUNUN  
TÜMÖR DERECE Sİ VE EVRE İLE İLİŞKİ Sİ**

**Dr. VELİ NASİROV  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. MEHMET YALDIZ**

**Bu tez, BAP 2018-2-TP3-3020 kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir**

**MERSİN 2019**

## TEŐEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde bana destek olan başta tez danışmanlığımı yapan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet YALDIZ olmak üzere, Doç. Dr. Yasemin YUYUCU KARABULUT ve Doç. Dr. Tuba KARA' ya ve yetişmemde büyük emekleri olan tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, özellikle tezimin hazırlık aşamasında destek aldığım başta Funda BOZKURT olmak üzere, Pınar ERGEN YILDIRIM, Emre ÇAĞATAY KÖSE' ye ve çalışmamızın istatistiksel analizini yapan Asena AYÇA ÖZDEMİR' e,

Çalışmamızın teknik kısmında destek olan Gözde BÜYÜKEKİZ'e, Abdülkadir ÖZCOŐKUN'a ve Yücel OKATALI'ya,

Birlikte çalıştığım, bana her zaman yardımcı olan tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Benim eğitim hayatımda büyük katkıları olan ailem ve tüm öğretmenlerime sonsuz teşekkürler...

Dr. Veli NASİROV

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>ÖZET</b> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	7
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	9
2.1. Kalın Bağırsak Embriyolojisi .....	9
2.2. Kalın Bağırsak Anatomisi .....	9
2.2.1. Kalın bağırsağın genel anatomik yapısı, periton ve faysa ilişkileri .....	9
2.2.2. Vaskularizasyon .....	11
2.2.3. Lenfatik Drenaj .....	12
2.2.4. İnnervasyon .....	12
2.3. Kalın Bağırsak Histolojisi .....	12
2.4. Kalın Bağırsak Fizyolojisi.....	14
2.5. Etyoloji .....	15
2.5.1. Aberan Kript Odağı .....	15
2.5.2. Klasik Adenomlar .....	15
2.5.2.1. Tübüler Adenom .....	16
2.5.2.2. Villöz Adenomlar.....	16
2.5.2.3. Tübülovillöz Adenomlar.....	17
2.5.3. Kolorektal Serrated Polipler .....	17
2.5.3.1. Hiperplastik Polipler (HP) .....	17
2.5.3.2. Sesil serrated adenomlar/polipler (SSA/P) .....	17
2.5.3.3. Geleneksel (Traditional) Serrated Adenom ) .....	18
2.5.3.4. Serrated Polipozis Sendromu (SPS) .....	18
2.5.4. Hamartomatöz Polipler.....	19
2.5.4.1. Peutz-Jegers Polipleri .....	19

2.5.4.2. Cronkhite-Canada Polipleri (CCP) .....	19
2.5.4.3. Jüvenil Polipler (JP) .....	19
2.5.5. İnflamatuar Polipler .....	19
2.5.6. Lenfoid Polip .....	20
2.5.7. Polipozis Sendromları .....	20
2.5.7.1. Familyal adenomatöz polipozis (FAP) .....	20
2.5.7.2. Hereditar yassı adenom sendromu .....	20
2.5.7.3. Turcot sendromu .....	20
2.5.7.4. Gardner sendromu .....	20
2.5.7.5. Hiperplastik/"serrated" polipozis sendromu.....	21
2.5.7.6. Jüvenil polipozis .....	21
2.5.7.7. Cronkhite-Canada sendromu.....	21
2.5.7.8. Cowden sendromu .....	21
2.5.8. Diyet.....	21
2.5.9. Kronik inflamasyon.....	22
2.5.10. Diğer risk faktörleri .....	22
2.6. Kolorektal Karsinogenez.....	22
2.6.1. Klasik adenom-karsinom sekans yolu .....	22
2.6.2. K-RAS mutasyonu .....	23
2.6.3. 18q21 delesyonu .....	24
2.6.4. P53 kaybı .....	24
2.6.5. Mikrosatellit instabilite yolu (MSİ yolu) .....	24
2.6.6. Diğer nadir yolaklar .....	24
2.7. Klinik Özellikler .....	25
2.8. Yerleşimi ve Makroskopik Özellikler .....	25
2.9. Mikroskopik Özellikler .....	26
2.10. Kolon Karsinomları ve Alt tipleri .....	26
2.10.1. Adenokarsinomlar .....	26
2.10.2. Adenoskuamöz karsinom.....	27
2.10.3. İğsi hücreli karsinom .....	27
2.10.4. Andiferansiye karsinom .....	27
2.10.5. Diğer nadir varyantlar.....	27
2.11. Kolorektal Karsinomlarda Derece ve Evre .....	28

2.12. Kolorektal Karsinomların Tedavisi .....	30
2.13. Prognoz .....	31
2.14. Tümör Heterogenite Modelleri, Kök Hücreler ve Kanser Kök Hücreleri .....	33
2.15. ALDH1A1 Molekülü .....	36
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>40</b>
3.1. Olguların Seçimi. ....	40
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama .....	40
3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	41
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	45
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>46</b>
4.1. Klinikopatolojik Parametreler .....	46
4.2. ALDH1A1 Ekspresyonu ve KPP'le İlişkisi .....	49
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>58</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>65</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>67</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>	<b>76</b>
<b>ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ .....</b>	<b>78</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>79</b>

## ÖZET

Kolorektal adenokarsinom (KRAK) insidansı yaşla artan hastalık olup, dünya genelinde 3. en sık görülen kanser tipidir. Hastalığın tedavisi tümörün evresine bağlı olarak değişmektedir. Mevcut tedavi yöntemlerine rağmen bu kanserlerde nüks yaygındır. Mortalitenin azaltılması ve sağkalım oranının artırılmasının anahtarı erken tanı ve tedavidir. Bu nedenle sağkalımı etkileyen nükslerin, tedaviye direncin mekanizmalarının açıklanması hayati önem arz etmektedir. Bu açıdan kanserin gelişiminde kanser kök hücre (KKH) modeli, KKH'lerinin özellikleri, KKH belirteçlerinin geliştirilmesi ve değişik tümörler üzerinde nasıl ekspresyon göstereceği geniş araştırma konusu olmaktadır. Aldehit dehidrogenaz'lar (ALDH) doku kök hücreleri (DKH) ve KKH'lerini belirlemek için kullanılan biyobelirteçlerdendir. Birçok çalışmalar ALDH ailesinin önemli izoformlarından olan ALDH1A1'in ekspresyonunun KRAK, meme kanseri, akciğer kanseri ve diğer malign tümörler için bir KKH belirteci olarak kullanılabilceğini gösterse de hala insan kanserlerinde ALDH1A1 proteininin ekspresyonunun klinikopatolojik önemi belirsizliğini korumaktadır.

Bu çalışmada diferansiyasyon derecesine göre %30'u iyi, %40'ı orta, %30'u az diferansiye, evreye göre ise %9'u evre I, %30'u evre II, %47'si evre III, %14'ü evre IV olan toplam 100 KRAK olgusunda immünohistokimyasal yöntem kullanılarak ALDH1A1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler (KPP) arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Sonuç olarak tümör diferansiyasyon derecesi ile boyanma yoğunluğu arasında ( $p=0.009$ ) ve tümördeki boyanma yoğunluğuyla normal bitişik mukozanın boyanma yoğunluğu arasında ( $p=0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Elde ettiğimiz veriler ALDH1A1 ekspresyonunun KRAK'larda prognostik değerini desteklememektedir.

**Anahtar Kelimeler:** ALDH1A1 ekspresyonu, immünohistokimya (İHK), kolorektal adenokarsinom

## ABSTRACT

### **The Relationship Between ALDH1 (ALDH1A1 isoform) Expression and Tumor Grade, and Stage in Colorectal Adenocarcinomas**

The incidence of colorectal adenocarcinoma (CRAC) increases with age and is the third most common type of cancer worldwide. Treatment of the disease varies depending on the stage of the tumor. Despite current treatment methods, recurrence is common in these cancers. Early diagnosis and treatment is the key to reducing mortality and increasing survival. For this reason, it is vital to explain the mechanisms of survival-related recurrence and treatment resistance. In this respect, cancer stem cell (CSC) model, characteristics of CSCs, development of CSC markers and expression on different tumors are the subject of extensive research. Aldehyde dehydrogenases (ALDHs) are biomarkers used to determine tissue stem cells and CSC. Although many publications have shown that the expression of ALDH1A1, one of the important isoforms of the ALDH family, can be used as a CSC marker for CRAC, breast cancer, lung cancer, and other malignant tumors, the clinicopathological significance of ALDH1A1 protein in human cancers remains unclear.

In this study, the relationship between ALDH1A1 expression and clinicopathological parameters was evaluated in 100 CRAC cases, using immunohistochemistry. Differentiation of these cases were categorized as 30% good, 40% moderate, 30% poorly differentiated, whereas stages were classified as 9% stage I, 30% stage II, 47% stage III and 14% stage IV.

As a result, a statistically significant relationship was found between tumor differentiation degree and staining intensity ( $p = 0.009$ ) and between tumor staining intensity and normal adjacent mucosal staining intensity ( $p = 0.001$ ). There was no statistically significant relationship with other parameters. Our data does not support the prognostic value of ALDH1A1 expression in CRACs.

**Keywords:** ALDH1A1 expression, colorectal adenocarcinoma, immunohistochemistry



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

KRAK'lar tüm dünyada 3. en sık görülen kanser tipidir ve kanser nedenli ölümlerin 4. en sık nedenidir<sup>1</sup>.

KRAK'lar, kolorektal mukozadaki epitel hücrelerinden köken alan, çoğunlukla adenokarsinom morfolojisindeki karsinomlardır ve kanser ilişkili ölümlerin önemli bir sebebidir. Bu kanserler, genellikle ileri yaş hastalığı olup, insidansı 50 yaş üstü kişilerde belirgin olarak artar. Tümörler çoğunlukla öncül adenomatöz poliplerden köken alırlar. Gelişmeleri için uzun zaman gerektiğinden kolonoskopi ile erken tanı ve erken evre olguların tedavileri mümkündür. Genetik yatkınlık olanlarda erken yaşlarda KRAK gelişebilir. Temel tedavi stratejisi etkilenen segmentin cerrahi rezeksiyonudur. İleri evre olgularda cerrahiye ek olarak adjuvan kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), immünoterapi ve hedefe yönelik yeni tedavi yaklaşımları mevcuttur.

KRAK'lar temelde sporadik ve kalıtsal kanser sendromu ilişkili form olarak iki ayrı gruba ayrılabilir. Sporadik formdaki KRAK'lar 6-7. dekadlarda görülmektedir. Hastaların yaklaşık %95'i bu gruptadır. Adenomatöz poliplerden karsinoma dönüşüm sürecinde pek çok genetik ve epigenetik değişiklikler rol almaktadır. Genetik olarak protoonkogenleri aktive eden, tümör baskılayıcı genlerin ise fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar bu süreçte oldukça önemlidir. Özellikle son zamanlardaki hızlı ve yüksek çıktılı sekanslamalarla tüm egzom ve genom sekanslamalarıyla çok sayıda yeni somatik mutasyonlar tanımlanmaktadır. Bu somatik mutasyonların bir kısmı kilit mutasyonlar olmakla beraber, çoğu karsinogenez sürecinde kritik rol oynamamaktadır<sup>2</sup>.

Son zamanlarda kanserin patogenezinde KKH modeli önem kazanmaktadır. KKH'leri proliferasyon, tümörün büyümesi, diferansiyasyon, kendini yenileme kapasitesi ve kemoradyoterapiye dirençle karakterizedir. Özellikle tümör gelişiminde rolü ve nükslerden dolayı KKH belirteçleri büyük ilgi görmeye başlamıştır<sup>3</sup>.

ALDH'lar bu anlamda araştırılan belirteçlerden biridir. NAD(P)+ bağımlı enzim grubu olarak ALDH'lar genellikle büyük miktarda aldehitlerin zayıf asitlere oksidasyonunda rol alarak hücreyi aldehitlerin zararlı etkilerinden korur. Bu nedenle detoksifikasyon enzimi olarak da isimlendirilirler. ALDH geni süper ailesinin üyeleri retinoik asit, betain ve gama-aminobütirik asit gibi sellüler

proçeslerde önemli moleküllerin sentezinde rol alır<sup>4</sup>. ALDH1A1, ALDH ailesinin bir izoformudur. Bu molekul sitozolda yerleşmiş olup, hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonunun düzenlenmesinde de yer alır. Bunun yanında ALDH1A1 hem DKH, hem de KKH'leri için belirteçtir<sup>5</sup>. Yapılan araştırmalarda ALDH1A1 izoformunun memeli dokularında predominant olduğu bildirilmektedir.

Bazı çalışmalarda ALDH1A1 over karsinomları, hepatosellüler karsinom (HCC) ve pankreas karsinomlarında iyi prognoz göstergesi olsa da, KRAK akciğer, özofagus, mide, meme, karsinomlarında ALDH1A1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur<sup>6</sup>. Çalışmamızın amacı KRAK'larda İHK'sal olarak ALDH1A1 izoformunun ekspresyonunun araştırılması, klinikopatolojik özelliklerle ilişkisinin değerlendirilmesi, KKH'lerinin tümörün patogenezi nasıl etkileyeceğini ve dolayısıyla bu belirtecin gelecekte tedavi için yeni hedef olup olamayacağının araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalın Bağırsak Embriyolojisi

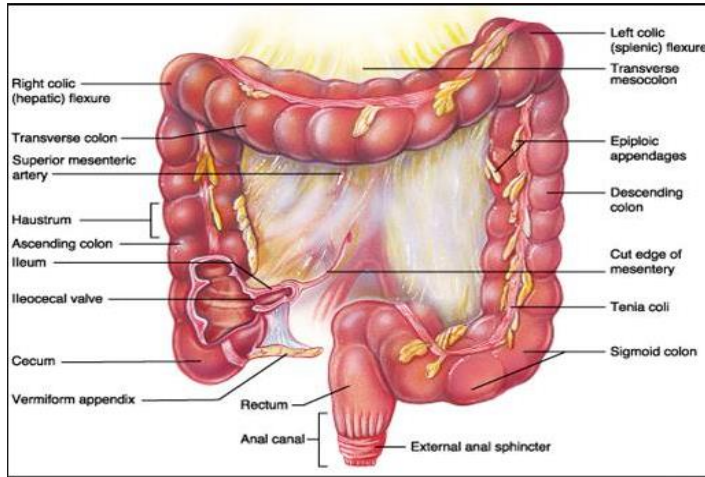
Bağırsak taslağı, dördüncü haftada saccus vitellinustan gelişir. Embriyonun sefalik-kaudal yönde katlanması sonucu ön bağırsak ve son bağırsak, lateral katlanması sonucu orta bağırsak gelişir. Duodenumun büyük kısmı, diğer ince bağırsaklar, çekum, apendiks vermiformis, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısı orta bağırsaktan gelişir.

Son bağırsaktan ise transvers kolonun sol 1/3 kısmından ortasına kadar olan parçası, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın üst kısmıyla mesane epiteli gelişir. Gastrointestinal sistemin epiteli ve türevlerinin parankimi endodermal kökenliken, peritoneal ve müsküler komponentleri mezodermal kökenlidir. Bukkofaringeal membrandan kloakal membrana kadar uzanan bu sistem ön bağırsak, orta bağırsak ve son bağırsak bölümlerine ayrılır<sup>7,8,9</sup>.

### 2.2. Kalın Bağırsak Anatomisi

#### 2.2.1. Kalın bağırsağın genel anatomik yapısı, periton ve faysa ilişkileri

Kalın bağırsak ileumun son kısmından başlayıp anüse kadar uzanır. Gastrointestinal sistemin son 1-1.5 metrelik kısmını oluşturur ve çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektumdan oluşmaktadır<sup>10</sup> (Şekil 1).



**Şekil 1:** Kalın bağırsağın bölümlerinin şematik gösterimi.

Çekum, kalın bağırsağın başlangıç kısmıdır ve boyu 6 cm, genişliği 7.5 cm'dir.

Çıkan kolon ortalama 15 cm uzunluğunda olup, çekumdan daha dar bir yapıdadır ve çekumdan başlayarak karaciğer sağ lobunun alt yüzeyine, flexura colica dextra'ya kadar uzanır. Transvers kolon ortalama 50 cm uzunluğa sahiptir ve kalın barsağın en uzun ve en hareketli kısmıdır. Sağ flexura colica'dan dalağın alt ucundaki flexura colica sinistraya kadar uzanır. İnen kolon 25 cm uzunluğunda olup, sol böbrek dış yüzü boyunca aşağı doğru iner<sup>10,11</sup>.

Sigmoid kolon 40 cm kadar uzunluktadır ve "S" şeklinde kıvrılmış görünümündedir. Apertura pelvis ile başlar ve 3. sakral vertebranın ön yüzünde rektum ile sonlanır. Rektum 3. sakral vertebradan itibaren sakrum eğikliğini takip ederek aşağı iner ve anal kanalda sonlanır. Rektum ortalama 12 cm uzunluğundadır, sonuna doğru genişleyerek ampulla rectalisi yapar ve haustraları yoktur. Çekum, transvers kolon ve sigmoid kolon intraperitoneal, inen ve çıkan kolonların bir bölümü ise retroperitonealdir<sup>10</sup>.

Rektumun 1/3 üst bölümünün ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Arkada sadece ince bir mezorektum bölümü peritonsuzdur. Rektumun 1/3 orta bölümünün sadece ön yüzü peritonla kaplıdır. Yanları ve arka duvarı peritonsuzdur. Periton erkekte rektovezikal çukuru atlayarak vezikula seminalisler ve mesaneyi sarar, kadında ise rektouterin çukuru oluşturup vagina ve uterus üzerine uzanır. Bu nedenle rektumun 1/3 alt bölümü peritonsuzdur. Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü yere peritoneal refleksiyon adı verilir. Bu bölge erkekte anal verjden 8-9 cm, kadında ise 5-8 cm yukarıda yer alır.

Perirektal fasya rektumu çepeçevre sarar. Rektumun arkasında ve yanlarında yer alan yağ dokusu, damarlar ve lenf düğümleri bu kılıfla sarılıdır ve mezorektumu oluştururlar. Presakral fasya (Waldeyer fasyası), endopelvik fasyanın paryetal yaprağının kalınlaşmasından oluşur. Presakral fasya sakrumu, koksiksi, sinirleri ve presakral venleri örter. Bu iki fasya arasında avasküler bir plan vardır ("kutsal plan"). Rektum diseksiyonunun bu plandan yapılması, ameliyat sırasında gerçekleşebilecek komplikasyonların önlenmesi ve onkolojik yeterli diseksiyon yapılması açısından önemlidir. Waldeyer fasyasından ayrılan bazı fasya yaprakları 4. sakral vertebra hizasında aşağı ve

öne doğru ilerleyerek anorektal halkanın hemen üzerinde perirektal fasyaya karışır. Bu yapıya rektosakral fasya (sakrorektal ligaman) adı verilir. Rektumun ve perirektal fasyanın önünde yer alan ve peritoneal refleksiyondan ürogenital diafragma doğru uzanan Denonvillier fasyası, erkekte rektum ile prostat ve vezikula seminalisler, kadında ise rektum ile vajen arasında yer alır<sup>12</sup>.

### 2.2.2. Vaskularizasyon

**Arteriyel dolaşım:** Rektumun orta ve alt kısmı hariç bağırsakların tamamını süperior ve inferior mezenterik arterler besler. Bu arterlerin dağılım alanları için sınır splenik fleksuradır. Üst ve alt mezenterik arterin dallarından çıkan yan dallar çekumdan rektosigmoid köşeye kadar kolon boyunca uzanan Drummondun marjinal arterini oluşturur. Marjinal arterlerden bağırsakları besleyen vaza rektalar çıkmaktadır<sup>13,14,15</sup>. Kolona dik olarak çıkan kısa dalcıklar, bağırsağın mezoya yakın 2/3'lük bölümünü, uzun dalcıklarsa antimezenterik kısımda kalan 1/3'lük bölümünü beslerler<sup>16</sup>. Orta kolik arter ile sol kolik arter arasındaki kollateral ise Riolan arkusu olarak adlandırılır<sup>16, 17</sup>.

Üst rektum; inferior mezenterik arterin uç dalı olan superior rektal arter tarafından, orta rektum; arteria iliaca interna yan dalı olan orta rektal arter tarafından, alt rektum ise internal iliak arterin dalı olan arteria pudendalis internadan çıkan inferior rektal arter tarafından kanlandırılır<sup>18</sup>.

**Venöz dolaşım:** Kalın bağırsağın venöz drenajı temel olarak arteriyel damarları izler. Sağ kolonun venöz dönüşü vena mezenterika süperior aracılığıyla, sol kolonun venöz dönüşü ise vena mezenterika inferior aracılığıyla portal sisteme olur. Vena mezenterika inferior Treitz ligamanının komşuluğunda yukarı doğru ilerleyerek dalak venine ulaşır. Dalak veni de vena mezenterika süperior ile birleşerek portal veni oluşturur<sup>14,17,19</sup>.

Rektumdaysa üst rektal ven; inferior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme dökülür. Orta ve alt rektal ven; internal iliak ven aracılığıyla inferior vena kavaya dökülür<sup>18</sup>.

### **2.2.3. Lenfatik Drenaj**

Kolonun lenfatik drenajı vasküler yapıları takip eder. Kolon ve rektumun submuköz ve subseröz tabakaları, lenf kanalları ve nodlarının oluşturduğu eksternal sisteme drene olan zengin bir lenfatik yapıya sahiptir. Kolorektal lenf yolları klasik olarak epikolik, parakolik, intermediate ve ana lenf yolları olmak üzere 4 gruba ayrılır. Epikolik grup periton altındaki bağırsak duvarında ve apendiks epiploikada bulunur. Intermediate grup üst ve alt mezenterik arterlerin ana dallarını takip eder. Parakolik nodlar süperior kolik damarlar üzerinde, ana nodlar ise superior ve inferior mezenterik damarlar üzerinde yer alırlar <sup>17,14</sup>.

Üst ve orta rektum lenfatikleri; inferior mezenterik lenf düğümlerine, 1/3 distal bölümün lenfatikleri; hem inferior mezenterik lenf düğümlerine hem de internal iliak lenf düğümlerine drene olurlar. Distal veya perirektal olarak da adlandırılan distal lenfatikler mezorektum içinde yer alırlar. Anal kanalın lenfatik drenajı ise inguinal lenf düğümlerine doğrudur <sup>18</sup>.

### **2.2.4. İnnervasyon**

Kolon otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. T7–12'den çıkan sempatik lifler submukozal (Meissner) ve myenterik (Auerbach) sinir uçlarında sonlanır. Sağ vagus ile sağ kolonun ve L1-3'ten gelen liflerle ise, sol kolonun parasempatik innervasyonu sağlanır. Sekresyon ve hareketler sempatik sistem ile inhibe olurken, parasempatik sistem ile aktive olur. Rektum ve anal kanalın sempatik innervasyonunu sempatik trunkusun lomber kısmı ve süperior hipogastrik plexus sağlarken, parasempatik innervasyonu pelvik splanknik sinirler aracılığı ile olur. Alt kısımların ise sempatik innervasyonu hipogastrik sinir yoluyla olurken, parasempatik innervasyonunu S2-4'ten çıkan lifler sağlar<sup>14,20</sup>.

## **2.3. Kalın Bağırsak Histolojisi**

Kalın bağırsak çekum, çekumun uzantısı olan vermiform apendiksten, kolondan, rektumdan ve anal kanaldan oluşmaktadır. Kolon anatomik yerleşimi temel alınarak çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon olmak üzere alt kısımlara ayrılır. Sindirim sisteminin karakteristik 4 tabakası-mukoza, submukoza, kas tabakası, seroza kalın bağırsak boyunca bulunmaktadır <sup>21</sup>.

Plika sirkülarisler ve bağırsak villusları ileoçekal valvulanın ilerisinde bulunmamaktadırlar. Çok sayıda düz, tübüler bezler ya da Liberkühn kriptaları kolon mukozası için karakteristik özelliştir. Kolonun tübüler bezlerinin örtüsü aşağıdaki yapılardan oluşmaktadır:

1. Emici enterositlerden ve goblet hücrelerinden oluşan tek katlı prizmatik yüzey epiteli.
2. Liberkühn kriptalarını saran bez epiteli enterositlerden ve ağırlıklı olarak goblet hücrelerinden, kök hücre'lerden (KH) ve entoroendokrin hücrelerden oluşmaktadır.

Kolonda lamina propriya ve muskularis mukoza yer almaktadır ve lenfoid nodüller bu bölgelerden ilerleyerek submukozaya girerler<sup>22</sup>. Kalın bağırsağın lamina propriası sindirim sisteminin geri kalanında olduğu gibi temel komponentleri içermesine rağmen bazı aşağıdaki ek yapısal özellikler sergilemektedir: kollajen ve proteoglikanlardan meydana gelen kollajen tabaka epitelin intersellüler kompartmanından vasküler kompartmanına su ve elektrolit transportunun düzenlenmesine katılmaktadır.

Perikriptal fibroblast kılıfı düzenli olarak replike olan hücrelerden meydana gelen iyi gelişmiş bir fibroblast popülasyonundan oluşmaktadır. Bazı kanıtlar lamina propriyanın merkezi kısmındaki makrofajların perikriptal fibroblastların terminal farklılaşması ile oluşabileceğini düşündürmektedir<sup>21</sup>. Submukozada bezler bulunmamaktadır.

Kas tabakasının ayırt edici özelliği bulunmaktadır. Kas tabakasının dış uzunlamasına demetleri birbirleri ile birleşerek üç adet bantdan oluşan her biri 1 cm çapa sahip tenia koliyi oluşturur<sup>22</sup>. Tenia koli çekum ve kolonda görülürken, rektum, anal kanal ve apendikte görülmez<sup>21</sup>.

Tenia kolilerin ve dairesel kas tabakasının kasılmaları kolonda haustra olarak adlandırılan cepçiklerin oluşmasına neden olur<sup>22</sup>. Rektumda anal kanal ve veriform apendikte dıştaki longitudinal kas tabakası ince bağırsaktaki gibi homojen olarak kalın bir tabakadır<sup>21</sup>.

Serozada apendiks epiploika olarak adlandırılan ve seyrek olarak bulunan yağ dokusu cepçikleri vardır.

Apendiks çekumun bir divertikulumu olup, kalın bağırsaktakine benzer tabakalara sahiptir<sup>22</sup>.

Apendiks muskularis eksternada longitudinal homojen bir kas tabakasına sahip olması ile kolondan farklılık göstermektedir. En çarpıcı özelliği submukozaya uzanan çok sayıda lenf nodülüne sahip olmasıdır<sup>21</sup>.

Rektum 2 kısımdan oluşmaktadır: üst kısım ya da asıl rektum ve alt kısım anal kanal<sup>22</sup>. Üst kısmı transvers rektal katlantılar adı verilen katlantılar tarafından kalın bağırsağın geri kalanından ayrılır<sup>21</sup>.

Rektum mukozası, ince bağırsağa kıyasla içerdiği belirgin venlerle daha kalın olup, Liberkuhn kriptaları burada daha uzundur ve mukozaya ağırlıklı olarak goblet hücreleri ile döşelidir. Anal kanal seviyesinde kriptalar giderek yok olur ve serozanın yerini adventisya alır<sup>22</sup>. Anal kanal (AK) sindirim kanalının en distal kısmını oluşturmaktadır. AK'ın üst kısmı anal sütunlar adı verilen longitudinal katlantılara sahiptir. Anal sütunların arasındaki çöküntüler anal sinüsler olarak adlandırılmaktadır. AK epitelyal döşemesinin karakterine göre üç zona ayrılır:

1- Kolorektal zon üst üçte birlik kısmında bulunmaktadır ve rektumdakiyle aynı özelliklere sahip tek katlı prizmatik epitel içermektedir.

2- Anal transizyonel zon (ATZ) anal kanalın orta kısmıdır ve çok katlı prizmatik epitele sahiptir.

3- Skuamöz zon AK'ın kalan kısmını oluşturur ve çok katlı yassı epitel ile döşelidir.

Rektum seviyesinde tenya koli yoktur. Muskularis eksternanın longitudinal tabakası homojen bir kılıf oluşturur. Muskularis mukozaya ATZ seviyesi civarında kaybolur. ATZ seviyesinde muskularis eksternanın sirküler tabakası internal anal sfinkteri oluşturmak üzere kalınlaşır. Eksternal anal sfinkter pelvik tabanın çizgili kası tarafından oluşturulur<sup>21</sup>.

#### **2.4. Kalın Bağırsak Fizyolojisi**

Kalın bağırsağın primer fizyolojik görevleri şunlardır; mikroflora metabolizması ile alınan gıdaların yıkılması, su ve elektrolitlerin emilmesi, semisolid maddelerin depolanması, feçesin rektum ve anüse doğru ilerletilmesidir. Alınan materyallerin kalın bağırsağa gelmesiyle bağırsak florası tarafından geride kalan karbonhidrat ve proteinin aerobik ve anaerobik metabolizması sağlanır<sup>18</sup>. Kalın bağırsakta klorun emilimi karşılığında az miktarda bikarbonat lümene salınarak ortam alkali hale getirilir. Bunun sonucu



olarak ortamın pH'sı 8–8,4 civarında dengelenir. Her gün yaklaşık olarak kolona 600–1000 ml kadar ileum içeriği geçer. Bu içeriğin %90'ı sudur; ancak dışkı ile atılan su miktarı 180 ml düzeyindedir. Suyun hemen hemen tamamı çekum ve çıkan kolonda emilir. Su ile birlikte sodyum, sakkaroz ve laktoz gibi önemli yapılar da emilir. Bu emilim sonucunda dışkının %70'i su, %30'u katı maddeden oluşur<sup>23</sup>.

Kalın bağırsaklarda itici ve itici olmayan iki farklı tip hareket görülür. İtici olmayan hareketler haustraların sırayla kasılması sonucu ortaya çıkar. Bu hareketler kolon içeriğini karıştırarak sıvı-elektrolit emilimini sağlar. İtici tip hareketler ise kolon muhtevasını distale doğru taşır. Bu taşınma birden fazla haustranın bir arada kasılması, kütleli itme ve peristaltik hareketlerle gerçekleşir. Nadiren antiperistaltik hareketler de görülebilir. Normalde ağızdan alınan gıda 4,5 saatte çekuma gelir, 6 saat içinde çıkan kolonu doldurarak sağ fleksuraya ulaşır, 12 saatte sol fleksuraya gelir ve yaklaşık 20 saatte rektosigmoide ulaşır<sup>23</sup>.

## **2.5. Etyoloji**

KRAK'lar multifaktöriyel bir hastalık süreci olup etyolojisi genetik faktörleri, diyet dahil çevresel maruziyetleri ve sindirim sisteminin enflamatuvar durumlarını kapsamaktadır.

### **2.5.1. Aberan Kript Odağı**

Aberan kript odağı, kolorektal epitelyal neoplazmların en erken morfolojik prekürsörü olup, normal kolon mukozası ile adenomatöz 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, "abera kript" olarak adlandırılan alanlar gösterilmiştir<sup>24</sup>.

### **2.5.2. Klasik Adenomlar**

Adenomlar çoğunlukla asemptomatik seyretse de, birçok hastada belirgin veya gizli rektal kanama görülebilmektedir. Genellikle adenomların sıklığı, yaşla

artarak en sık 5. dekada görülmektedir. Elli yaşından sonra en az bir adenom görülme riski %30-50'dir.

Moleküler olarak adenomların gelişiminde yer alan adenomatöz polipozis koli (APC) geni 5q21-22 kromozomunda lokalize olan bir tümör supressör gendir.

Kolonun adenomatöz polipleri mimari yapısına göre klasik tübüler adenom (TA), tübülovillöz adenom (TVA), villöz adenom (VA) olarak sınıflandırılır. En sık TA morfolojisinde görülmekte, ikinci sıklıkta TVA ardından da VA gelmektedir<sup>25</sup>. Adenomatöz bir polipteki malignite riski üç bağımsız özellik ile bağlantılıdır: polibin boyutu, histolojik yapısı ve içerdiği epitel displazisinin derecesidir<sup>26</sup>.

### **2.5.2.1. Tübüler adenom**

En yaygın adenom tipidir. Kolonda herhangi bir bölgeden kaynaklanabilir. Fakat yaklaşık yarısı rektosigmoidte yer alır. Rastlanma oranı yaşla beraber artmaktadır. Bazı çalışmalarda %25 kadar villöz komponentin dahil edilip edilmemesine bağlı olarak %68 -%87.1 oranında görüldüğü açıklanmaktadır. Küçük tübüler adenomlar her zaman displastik yüzey epiteline sahip olup, kript bazında nondisplastik epitelin üzerini örter. Lamina propria ile ayrılmış birbirine yakın yerleşmiş adenomatöz kriptler mevcuttur. Ayrıca sayıca artmış lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofiller görülebilir. Polip büyüdükçe irregüler arkitektür ve dallar oluşabilir. Saplı poliplerde polibin baş kısmı adenomatöz epitel ve sap kısmıysa normal epitle duvara tutunur. Fokal kistik tübüler dilatasyon, inflamasyon, hemoraji veya erozyon tüm ikincil etkilenen adenomlarda görülebilir<sup>27</sup>.

### **2.5.2.2. Villöz adenomlar**

VA'lar daha büyük ve daha kötü huylu epitelyal polipler olup, >%75-80 oranında villöz komponent içermektedirler<sup>25,26</sup>.

Daha çok yaşlı hastalarda, en sık olarak rektumda ve rektosigmoidde görülseler de, herhangi bir bölgede yerleşebilirler. Genelde sesil yapıda olup, çapları 10 cm'ye kadar ulaşabilir. Kadifemsi ya da karnıbahar benzeri yüzeye sahiptirler<sup>26</sup>. VA'lar muskularis mukozadan bağırsak lümenine doğru uzanan displastik epitelin dallanmayan elonge parmak şekilli eğrelti otu yaprağına

benzer yapılardan oluşmaktadır. Villuslar tek katlı adenomatöz epitelle örtülü lamina propriadan oluşan kor yapıları içerir<sup>27</sup>. Bu lezyonların %40'ında invaziv karsinoma rastlanır<sup>26</sup>.

### **2.5.2.3. Tübülovillöz adenomlar**

TVA'lar tübüler ve villöz büyüme paterninin karışığı veya tübüler yapılar bulunduran geniş villuslar içerir. Villüs paterni polibin %25-75 kadarını oluşturur<sup>25</sup>. Displazi, intramukozal karsinom ya da invaziv karsinom taşıma riski açısından bakıldığında bu lezyonlar tübüler ve villöz adenomlar arasında intermedier bir yere sahiptirler<sup>26</sup>.

### **2.5.3. Kolorektal Serrated Polipler**

#### **2.5.3.1. Hiperplastik polipler (HP)**

HP'ler tüm kolon poliplerinin %10-15'ini, tüm serrated poliplerin de %80-90'ını oluşturan tipidir. Bu polipler tüm kolon boyunca bulunabilir ancak özellikle distal kolon ve rektumda yaygındır. Sıklığı yaşla birlikte artar. Elli yaşından büyüklerde, asemptomatik bireylerde ve daha çok kadınlarda görülmektedir. Çoğunlukla tesadüfen endoskopik muayene sırasında tespit edilmektedir.

HP genellikle 0.5 cm'den küçük boyutta olup, çoğu rektum ve distal kolonda lokalizedir. İki cm'den büyük HP düşük oranda displazi ve malign transformasyon riski taşımaktadır. Tüm tipler displastik olmayan bir görünüm ile karakterize olup, kriptin en üst yarısında düzensiz testere dişi veya lüminal tırtıklı kontur izlenirken, tabanda düzgün tübüler yapı hakimdir. Üç tipi bulunmaktadır. Bu tipler mikroveziküler hiperplastik polip (MVHP), goblet hücreli hiperplastik polip ve müsinden fakir hiperplastik poliptir<sup>25</sup>.

#### **2.5.3.2. Sesil serrated adenomlar / polipler (SSA/P)**

Bu polipler kolon poliplerinin yaklaşık %9'unu ve tüm serrated poliplerin %15-20'sini kapsamaktadır. SSA/P'lar daha yaygın olarak sağ kolonda bulunurlar<sup>28</sup>.

Adenom terimi sitolojik bir displazi varlığı nedeni ile kullanılır. Kript bazallerinde dallanma ve genişlemeler mevcuttur. Bu genişlemeler muskularis mukozaya paralel bir şekilde kriptlerin "T" veya "L" şeklinde uzanım

göstermelerine neden olur. Serrasyonlar genellikle kript bazallerinde görülebildikleri gibi bazen de tüm kript boyunca görülebilirler. Kript yüzeyinde psödostratifikasyon izlenebilir<sup>29, 30</sup>.

Displastik sesil serrated polip veya mikst hiperplastik adenomatöz polipler (MHAP) literatürde "mikst HP-klasik adenom (HP-TA)" gibi değişik isimlerle adlandırılmıştır<sup>25, 31</sup>. Bu lezyonlar, MVHP'ye ait değişiklikler gösterir ama daha sık olarak displastik değişikliklerle birlikte SSA/P veya klasik adenom özellikleri bulunabilir<sup>25</sup>.

### **2.5.3.3. Geleneksel (Traditional) serrated adenom (TSA)**

Diğer serrated poliplerden çok daha nadir görülmekte olup tüm kolorektal poliplerin %1'den azını oluşturmaktadır. Sol kolonda daha sık olarak rektosigmoidde yerleşmektedir. Görülme yaşı ortalama 60-65'dir<sup>25</sup>.

Kriptler muskularis mukozaya oryantasyonunu kaybetmiş, kompleks viliform yapı ile karakterizedirler. Ektopik kript formasyonu olarak adlandırılan bu durum TSA'ların belirleyici özelliğidir. Bu polipler geniş yoğun eozinofilik sitoplazma ve puro şeklinde nükleuslara sahip epitel ile karakterizedir<sup>28</sup>.

### **2.5.3.4. Serrated polipozis sendromu (SPS)**

SPS, en sık orta yaşlarda, ortalama 50-52 yaşında görülür. HP, TSA, displazi içeren SSP'ler ve geleneksel adenomlarla kombine bir şekilde bulunabilir.

SPS tanısı için aşağıda belirtilen kriterlerden herhangi birini taşıması gereklidir:

1. Sigmoid kolonun proksimalinde iki ve ya daha fazlası 10 mm'den büyük, toplamda en az beş adet serrated polibin bulunması,
2. Birinci derece akrabasında serrated polipozisi bulunan bireyde, sigmoid kolon proksimalinde herhangi bir sayıda serrated poliplerin bulunması,
3. Tüm kolonda dağılmış olarak, herhangi bir boyutta 20'den fazla serrated polibin bulunması<sup>25</sup>.

## **2.5.4. Hamartomatöz Polipler**

### **2.5.4.1. Peutz-Jegers polipleri**

Bu polipler perioral ve intraoral (mukoza) pigmentasyon ile ilişkilidir ve genellikle rezeksiyon örneklerinde özellikle çok sayıda, bulunduğu yere özgü mukoza ve dallanan düz kasla karakterizedir. Az sayıda örnekte displazi görülür. Bu sendroma sahip hastalar meme ve pankreas kanseri, kadın ve erkek genital sistem tümörleri riski taşırlar<sup>28</sup>.

### **2.5.4.2. Cronkhite-Canada polipleri (CCP)**

CCP, Cronkhite-Canada sendromunda (CCS) rastlanırlar ve yalnızca mikroskopik özelliklere dayanılarak prospektif olarak tanınması neredeyse imkansızdır. CCP'i geniş sesil taban, genişlemiş ödemli lamina propriya ve kistik glandlar ile karakterizedir. CCS'da poliplerin malignite potansiyeline sahip olup olmadığı tartışmalıdır<sup>28</sup>.

### **2.5.4.3. Jüvenil polipler (JP)**

JP çocuklarda en çok görülen kolorektal poliplerdir. Hamartomatöz oldukları düşünülmektedir. Sporadik JP küresel lobüle bir yüzeye sahiptir ve genellikle erodedir<sup>28</sup>.

Kesit yüzeyinde dilate kistik yapılar görülür. Tam gelişmiş lezyonlar inflamasyonlu stroma içerisinde kistik dilate ve kıvrıntılı glandlar içerirler. Bazen soliter JP'i olanlarda displazi, hatta karsinom alanı bulunabilir<sup>32</sup>.

## **2.5.5. İnflamatuvar Polipler**

İnflamatuvar polipler, bağırsaktaki inflamatuvar hastalıklara sekonder görülmekle birlikte iskemik, amebiyazis ve şistozomiaziste de saptanabilirler. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında polipler mukoza veya submukoza yükselteleri şeklindedirler. Kript absesi ve inflamatuvar stroma izlenebilir. İnflamatuvar polipler, yuvarlak şekilli nodüller veya epitelyal dokuların üzerini kaplayan granülasyon dokusu şeklinde olabilir. Bazen erken jüvenil poliplere benzeyebilir. Ayrıca sarkomu taklit eden atipik stromal değişiklikler görülebilir. Mitoz nadirdir, atipik mitoz yoktur<sup>32</sup>.

### **2.5.6. Lenfoid Polip**

Lenfoid polipler benign lezyonlar olup, genellikle rektumda yerleşirler. Bu lezyonların %80'i sesil ve soliterdir. Geri kalanı ise saplı ve multipl olabilir. Histomorfolojik olarak mukoza ve submukozada germinal merkezler içeren lenfoid folliküllerden oluşan multipl lenfoid polipozis olguları da bildirilmiştir<sup>32</sup>.

### **2.5.7. Polipozis Sendromları**

#### **2.5.7.1. Familial adenomatöz polipozis (FAP)**

Bağırsak boyunca yüzlerce veya binlerce polip varlığı ile karakterizedir (FAP, polipozis koli olarak da bilinir). Bu poliplerin bazıları kolonik aberan kriplere, yassı adenomlara, deprese adenomlara ya da villöz denomlara benzer. Otozomal dominant geçiş gösteren bu sendromdan kromozom 5q21'de yerleşmiş APC gen mutasyonu sorumludur. Olguların az bir kısmında ise baz eksizyon onarım geni olan MYH 'nin germline mutasyonu görülür<sup>33</sup>.

#### **2.5.7.2. Hereditär yassı adenom sendromu**

FAP varyantında olup yassıdır. Sayıları genellikle 100'den az olur ve daha çok sağ tarafta yerleşmektedir. FAP'da olduğu gibi APC gen mutasyonu sorumludur.

#### **2.5.7.3. Turcot sendromu**

Bu sendromun iki formu mevcuttur: gliom ve kolorektal adenomlar (polipozis dışı hastalar), diğer grup adenomatöz polipozisle birlikte beyin tümörleri (daha çok medullablastom). İlk grupta hatalı eşleşme onarım genleri olan hMLH1 ve hMSH2'de germline mutasyonu mevcuttur ve otozomal resesif kalıtılır. Bu grup herediter nonpolipozis sendromunun bir parçasıdır. Diğer grupta germline APC mutasyonu bulunduğu için FAP sendromunun bir parçası olup, otozomal dominant kalıtılır<sup>32</sup>.

#### **2.5.7.4. Gardner sendromu**

FAP'ın bir varyantıdır. Çok sayıda kolorektal adenomlar, mandibulada ve kafatasında multipl osteomlar, derinin multipl keratinöz kistleri ve özellikle fibromatozis olmak üzere yumuşak doku neoplazmları ile karakterizedir. APC

geninde hem germline (kalıtsal), hem de somatik (edinsel) mutasyonlar görülür. Gelişiminde bu genin her iki allelinde de inaktivasyon olduğu düşünülmektedir. FAP sendromunda olduğu gibi kolorektal karsinom gelişme riski yüksektir. İnce bağırsak ve midede de polipler görülebilir. Karsinom potansiyeli tipik FAP'dan farklı değildir<sup>33</sup>.

#### **2.5.7.5. Hiperplastik / serrated polipozis sendromu**

Multipl hiperplastik polip/ serrated poliplerle, bazen de buna adenokarsinomların eşlik etmesi ile karakterizedir<sup>33</sup>.

#### **2.5.7.6. Jüvenil polipozis**

Jüvenil polipozis genetik olarak heterojen bir durumdur. Kromozom 18q21 üzerinde DPC4/SMAD4 geninde otozomal dominant germline mutasyon izlenmektedir. Jüvenil polipoziste polipler kolona sınırlı olabileceği gibi, kolon, ince bağırsak ve mideyi de etkileyecek şekilde yaygın olabilir<sup>28</sup>.

#### **2.5.7.7. Cronkhite- Canada sendromu**

CCS alopesi, onikodistrofi, deri hiperpigmentasyonu ve diffüz polipozisle karakterizedir. Kalıtsal değildir. Malnütrisyon, gastrointestinal kanama, enfeksiyon gibi fatal komplikasyonlar sık-sık gelişmekte olup, %60 mortalite oranı bildirilmiştir<sup>28</sup>.

#### **2.5.7.8. Cowden sendromu**

Hamartomların görüldüğü otozomal dominant geçişli bir sendromdur ve jüvenil polip, fasiyal trikilemmom, akral keratoz ve oral papillomlar görülmektedir. Bu hamartomlar malign potansiyel taşımaz ancak beraberinde tiroid, meme ve endometrium kanser görülme riski artar. 10. kromozomda PTEN/MMAC1 genindeki germline mutasyonlar sorumludur<sup>28,32</sup>.

#### **2.5.8. Diyet**

Kolorektal kanserin oluşmasında kırmızı et tüketimi, fazla yağ tüketimi ve obezitenin karsinom insidansında artış ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Lifli gıdalardan zengin beslenme, vitaminler (vitamin A, C, E) ve mikroelementlerin

ise kolorektal karsinom gelişimini engellediği bilinmektedir. Alkol ve sigara içimi de KRK riskini artırmaktadır<sup>34, 35, 36</sup>.

### **2.5.9. Kronik inflamasyon**

Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Schistosoma mansoni gibi kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları kolorektal karsinomlar için risk faktörleridir. Ancak aralıklı inflamasyona neden olan divertiküler hastalık, divertikülit risk faktörü değildir<sup>37</sup>.

### **2.5.10. Diğer risk faktörleri**

Üreterosigmoidostomi uygulanan hastalarda kolon kanseri insidansı 500 kat artar. Peptik ülser için cerrahi tedavi geçiren hastalarda, pernisiyöz anemi, diabetes mellitus, çölyak hastalığı, AIDS hastalarında KRAK gelişme riski artmış olabilir. KRAK'lerin çok az bir kısmında radyasyon etyolojik bir rol oynar.

Serviks, uterus veya prostat karsinomlarında radyoterapi alan hastalarda rektal kanser gelişme riski artmaktadır<sup>38</sup>.

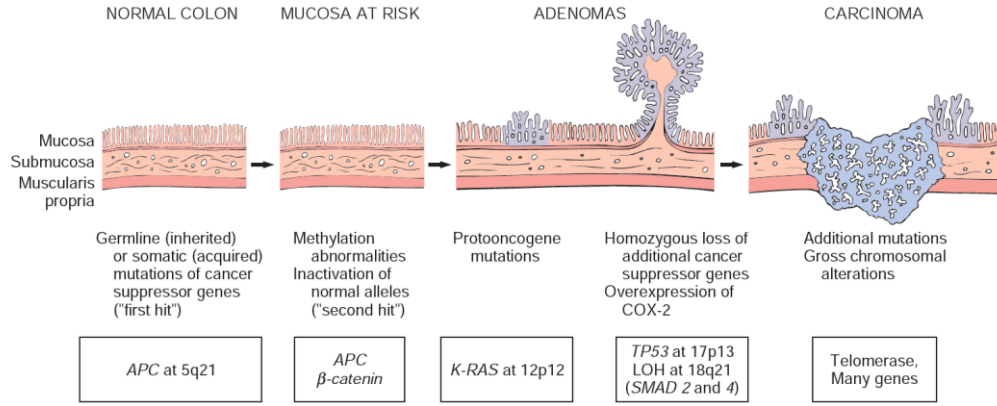
## **2.6. Kolorektal Karsinogenez**

Kolon karsinogenezinde vakaların büyük çoğunluğunda patogenetik olarak birbirinden farklı iki yol rol almaktadır: APC/ $\beta$ -katenin yolu (ya da adenom-karsinom sekansı) ve mismatch tamir (ya da mikrosatellit instabilite) yolu. Her iki yolda da aşamalı olarak birden fazla mutasyonun birikimi söz konusudur. Bu mutasyonların gerçekleştiği genler ve mutasyonların birikim mekanizmalarında da farklılıklar mevcuttur<sup>39</sup>.

### **2.6.1. Klasik adenom- karsinom sekans yolu**

APC geni 5. kromozomun (5q 21-22) uzun kolunun ortasında lokalizedir. APC geninin ürünü aynı isimli 2843 amino asitten oluşan APC proteindir ve yaklaşık 310 kD molekül ağırlığına sahiptir<sup>40</sup>. Klasik adenom- karsinom sekans yolu sporadik kolon tümörlerinin %80'inden fazlasını oluşturur ve tipik olarak neoplastik süreçte erken dönemde APC mutasyonunu içerir.





**Şekil 2:** Adenom karsinom sekansında moleküler ve morfolojik değişiklikler

Adenomun gelişebilmesi için APC geninin her iki kopyasında da mutasyon ya da epigenetik olaylar ile inaktive olması gereklidir (Şekil2). APC, WNT sinyal yolağının bir komponenti olan  $\beta$ -kateninin negatif bir düzenleyicisidir. APC proteini normalde  $\beta$ -katenine bağlanarak onun yıkımını sağlar. APC'de fonksiyon kaybı olduğunda  $\beta$ -katenin birikerek nükleusa geçer ve burada proliferasyondan sorumlu olan MYC ve Siklin D1 gibi transkripsiyon genlerini aktive eder.

### 2.6.2. K-RAS mutasyonu

K-ras molekülü sitoplazmik, hücre membranı tarafında lokalize normal proliferasyon ve diferansiyasyonda kritik düzenleyici role sahip, sinyal transdüksiyonunda görevli, 21 kDa ağırlığında bir proteindir. Mutasyon 12, 13 ya da 61 kodonlu ras genlerinden birinde oluşur ve neticede H-ras, K-ras ve N-ras aktive onkogenlere dönüşür. Bu onkogenler pankreasın adenokarsinomunda (%90), kolon (%50), tiroid (%50), akciğer (%30) tümörlerinde ve myeloid lösemide (%30) izlenmektedir<sup>41</sup>.

K-RAS geni guanozin trifosfata bağlı hali aktif, guanozin difosfata bağlı hali inaktif olan bir sinyal iletim molekülünü kodlar. Mutant RAS aktif halde sabit kalır ve kesintisiz mitotik sinyal iletmeye devam eder. K-RAS mutasyonunun invaziv adenokarsinom ve çapı 1 cm'den büyük adenom vakalarının %50'sinde görülmesi karsinom gelişiminin geç dönemindeki mutasyon sonucu ortaya çıkma iddiasını desteklemektedir.

### 2.6.3. 18q21 delesyonu

Bu kromozom bölgesinde üç genin varlığı bilinmektedir. Bunlar DCC (deleted in colon carcinoma), SMAD2 ve SMAD4'tür. Bu genler transforming growth faktörβ (TGF-β) sinyal yolunun komponentlerini kodlarlar. TGF-β sinyal yolu normalde hücre siklusunu inhibe eder.

### 2.6.4. P53 kaybı

Bu tümör baskılayıcı genin kaybı kolon kanserlerinin %70-80'inde görülmektedir. Adenomlarda az görüldüğünden p53 mutasyonlarının kolorektal karsinogeneze geç bir olay olduğu düşünülmektedir.

Alternatif olarak tümör baskılayıcı genler CpG bakımından zengin bölgenin veya CpG adasının metilasyonu ile susturulabilir. Ayrıca sıklıkla promotörü ve transkripsiyon başlangıç bölgesini içeren bazı genlerin 5' bölgesi de metilasyonla susturulabilir. Telomeraz ekspresyonu da lezyonlar daha ileri evreye ulaştıkça artar<sup>3</sup>

### 2.6.5. Mikrosatellit instabilite yolu (MSİ yolu)

MSİ yolu DNA mismatch tamir eksikliği olan hastalarda mikrosatellit tekrarlarında biriken mutasyonlar (MSI) olarak adlandırılır<sup>39</sup>.

KRAK'ların yaklaşık %15'i MLH1'in epigenetik susturulmasıyla veya mismatch onarım genlerinden birinde (MLH1, MSH2, MSH6 PMS2) germline mutasyon oluşmasıyla MSİ kazanır<sup>42</sup>. HNPCC gelişiminde özellikle MSH2 ve MLH1 %30 olguda görülmektedir. Bazı mikrosatellit dizileri TGF-β ve proapoptotik protein olan BAX'ı kodlamaktadır. Bu sekanslardaki mutasyonlarla hücre malignite yolağına itilir.

### 2.6.6. Diğer nadir yolaklar

Kolon adenokarsinomlarının küçük gruplarında iki yol daha mevcuttur:

1. Mikrosatellit instabil kolon kanseri alt tipleri DNA mismatch tamir enzimlerinde mutasyon olmadan CpG adası hipermetilasyon fenotipi gösterir (CIMP). Bu tümörlerde MLH1 promoter bölgesi tipik olarak hipermetile olduğundan, MLH1 ekspresyonu ve onarım fonksiyonu azalır. Bu kanserlerde

onkojen BRAF'ta aktive edici mutasyonlar yaygındır. Aksine KRAS ve TP53 tipik olarak mutasyona uğramaz<sup>39</sup>.

2. Küçük bir kolon kanseri grubu mikrosatelit instabilitesi olmaksızın artmış CpG ada metilasyonu gösterir. Bu tümörlerin birçoğu KRAS mutasyonlarını barındırır ancak TP53 ve BRAF mutasyonları nadirdir. Aksine CpG ada metilasyonu fenotipi göstermeyen kolon kanserlerinde TP53 mutasyonu sık görülür<sup>39</sup>.

## 2.7. Klinik Özellikler

Hastaların %12'si tanı anında asemptomatiktir ve tümör görüntüleme yöntemleri ile tanı alır<sup>43</sup>.

Rektal kanama, hematokezya ve anemi bağırsak alışkanlıklarında değişiklik özellikle konstipasyon, abdominal distansiyon, bağırsak obstrüksiyonu ya da perforasyonu görülebilir. Bunun yanısıra ateş, kilo kaybı, karın ağrısı gibi daha az spesifik semptomlar da görülebilir. Her 4 çekum yerleşimli karsinomdan biri apandisitit taklit edebilir<sup>33</sup>.

Baryumlu grafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, transrektal ultrasonografi ve pozitron emisyon tomografisi tanı ve hastalığın yayılımını takipte kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Kolonoskopi hem tanı amaçlı ve bazen de tedavi yöntemi olarak (polipektomi, yüzeysel kanserler için endoskopik mukozal rezeksiyon ve submukozal rezeksiyon) kullanılmaktadır<sup>44</sup>.

## 2.8. Yerleşimi ve Makroskopik Özellikleri

Kolorektal karsinomların yaklaşık %50'si rektosigmoid bölgede, %30'u sağ kolonda, %20'si ise diğer bölgelerde yerleşim göstermektedir. Ancak son zamanlarda proksimal kolonda artış görülmektedir. Benzer şekilde sağ kolon yerleşimli tümörler ileri yaşlarda, siyah ırkta ve divertiküler hastalığı olanlarda sık görülmektedir<sup>45,33</sup>. Makroskopik olarak çoğu kolorektal karsinomlar polipoid veya infiltratif / ülseratif olarak tanımlanabilir<sup>33</sup>. Kesit yüzleri gri-beyaz renkte olup, çevre dokuya ışınal uzantılar gösterebilir. Müsinöz tümörlerin kesi yüzü parlak jelatinöz odaklar içermektedir.

## 2.9. Mikroskopik Özellikler

Kolorektal karsinomların %90'ından çoğu adenokarsinomdur. Adenokarsinomlar gland yapma özelliğine göre iyi, orta ve az diferansiye olarak derecelendirilirler. Uniform tübül formasyonu %75'in üzerindeki tümörler iyi, %25'in altında gland oluşturanlar az diferansiye (AD) olarak adlandırılırlar. Eğer eş zamanda tübül formasyonu basit ve kribriform yapılar içeren kompleks glandlardan oluştuğunda orta derecede diferansiyasyondan bahsedilir<sup>43</sup>.

Adenokarsinomların %80'i orta derece diferansiye'dir (ODD). Neoplastik glandların içinde eozinofilik "kirli nekroz" denilen nekroz alanları bulunur<sup>43</sup>.

Tümöre bazen çok sayıda eozinofil de eşlik edebilir. Bu özelliğin tümörün IL5 üretimine bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>46</sup>. Adenokarsinomların birçoğu sitokeratin 20 immünohistokimyasal belirteci ile pozitif, sitokeratin 7 ile negatiftir. Aynı zamanda CDX2 transkripsiyon faktörünü eksprese ederler.

## 2.10. Kolon Karsinomları ve Alt tipleri

### 2.10.1. Adenokarsinomlar

**Müsinöz adenokarsinom:** Lezyonda en az %50 kadar müsinöz bileşen varsa müsinöz adenokarsinom olarak isimlendirilir. Kolorektal karsinomların %15'ini oluşturur ve çoğunluğu rektumda yerleşir. Kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinoma oranla adenomlarla daha sık birliktelik gösterir. MSI oranı yüksek olup, nonmüsinöz tip adenokarsinomdan daha ileri evrede prezente olur, lenf nodu metastaz oranı yüksektir ve prognozu daha kötüdür<sup>32</sup>.

**Kribriform komedo tip adenokarsinom:** Bu nadir varyantta geniş kribriform yapılar ve ortasında nekroz alanları bulunur. Meme karsinomlarına benzer görünümüne sahiptirler ve CIMP ile koreledir<sup>47</sup>.

**Medüller karsinom:** Proksimal kolona lokalize olup, genellikle kadınlarda daha sıktır ve makroskopik olarak ekspansif büyüme gösteren büyük, nadir görülen varyanttır. Yaygın intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun eşlik ettiği, tabakalar oluşturan, veziküler nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü hücreler mevcut olup, yüksek MSI ile karakterizedir. Prognozu iyidir<sup>44</sup>.

**Serrated adenokarsinom:** Bu nadir varyant glandüler serrasyonu ile yapısal olarak sesil serrated polipe benzer. Müsinöz, kribriform, dantelsi ve kribriform alanlar eşlik edebilir. Düşük nükleo-sitoplazmik orana sahiptir. MSİ, BRAF ve CpG ada hipermetilasyonu görülmektedir<sup>44</sup>.

**Mikropapiller adenokarsinom:** Vasküler yapıları taklit eden stromal boşluklar içerisinde küçük tümör hücresi kümeleri şeklinde görülür. Klasik kolorektal karsinomun bir komponenti olabilir. Karakteristik MUC1 boyanma paterni sergiler<sup>44</sup>. Nadir bir tümör olup, agresif davranışlıdır<sup>32</sup>.

**Taşlı yüzük hücreli karsinom:** Genellikle genç hastalarda görülen nadir bir tipdir. Makroskopik ve mikroskopik olarak duvarda diffüz yayılım mevcuttur. Çok az veya hiç gland oluşturmayan gelişim paterni olabilir. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin bulunur<sup>48</sup>. Lenf nodu, peritoneal yüzey, over ve nadiren de karaciğere metastaz görülür. Prognozu oldukça kötüdür<sup>33</sup>.

#### **2.10.2. Adenoskuamöz karsinom**

Bir tümörün adenoskuamöz olarak isimlendirilmesi için skuamöz diferansiyasyon alanlarının küçük alanlar şeklinden çok daha yaygın olarak izlenmesi gerekir. Kolonun saf skuamöz hücreli karsinomu nadirdir<sup>44</sup>.

#### **2.10.3. İğsi hücreli karsinom**

Keratinlerle fokal immünreaktivite gösteren tümör hücreleri arasında iğsi hücreli sarkomatoid komponentten oluşan bifazik tümördür<sup>37</sup>.

#### **2.10.4. Andiferansiye karsinom**

İHK'sal, morfolojik, moleküler biyolojik olarak herhangi bir diferansiyasyon görülmeyen, değişken histolojik özelliklerde nadir tümörlerdendir. Bazı tümörlerde MSİ-H görülür<sup>44</sup>.

#### **2.10.5. Diğer nadir varyantlar**

Şeffaf hücreli karsinom veya koryokarsinomatöz komponent içeren konvensiyonel adenokarsinom, panet hücresinden zengin papiller adenokarsinomlar kolonun çok nadir görülen tümörlerindendir. Ayırıcı tanıda

kolonun primer melanomu veya epitelyal olmayan gastrointestinal stromal tümörler gibi tümörler akılda tutulmalıdır<sup>44</sup>.

## 2.11. Kolorektal Karsinomlarda Derece ve Evre

Adenokarsinomlarda bazı alt tipler kötü prognoz göstergesi olsa da tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı olup olmadığı en önemli prognostik faktörlerdir. Muskularis propriya invazyonu sağ kalımı önemli derecede kısaltan parametredir. Lenf nodu metastazı ve uzak metastazlar sağ kalım süresini daha da kısaltır<sup>49</sup>.

KRAK'ların evrelemesinde daha çok AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından yapılan TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflaması ve evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1) ve (Tablo2) .

**Tablo 1:** TNM sınıflaması (AJCC, 8.Baskı, 2017)

T kategorisi	T kriterleri
	Primer tümör (T)
Tx	Primer tümör değerlendirilememiş
T0	Primer tümör bulunamamış
Tis	İn situ karsinom, intramukozal karsinom ( muskularis mukoza invazyonu olmadan lamina propriya tutulumu)
T1	Tümör submukozaya invazedir ( muskularis mukoza tutulumu mevcuttur ancak muskularis propriya intaktır)
T2	Tümör muskularis propriaya invazedir
T3	Tümör muskularis propriayı tam kat infiltre ederek perikolorektal dokuya invazedir
T4	Tümör visseral peritona invazedir ve ya komşu organ ve yapılara invaze / yapışıktır

T4a	Tümör visseral peritona invazidir (makroskopik olarak tümör boyunca perforasyon ve inflamasyon alanı boyunca visseral periton yüzeyine tümörün devam eden invazyonu dahil)
T4b	Tümör direk olarak komşu organ ve yapılara yapışık ve ya invazidir
	<b>Bölgesel lenf nodları(N)</b>
<b>N kategorisi</b>	<b>N kriterleri</b>
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodu pozitif
N1a	1 bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu pozitif
N1c	Bölgesel lenf noduna metastaz olmaksızın subserozada, mezenterde ya da non-peritonealize perikolik veya perirektal yumuşak dokuda tümör depozitleri
N2	4 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu pozitif
N2b	7 ve daha çok bölgesel lenf nodu pozitif
	<b>Uzak metastaz (M)</b>
<b>M kategorisi</b>	<b>M kriterleri</b>
M0	Uzak metastaz yok
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa metastaz veya periton metastazı
M1a	Bir bölgeye veya organa, peritoneal metastaz olmadan metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmadan iki ve daha çok organ ve bölgeye metastaz
M1c	Diğer bölge ve organ metastazlarıyla veya sadece peritoneal yüzeye metastaz

**Tablo 2:** TNM sınıflamasına göre evreler (AJCC, 8. Baskı, 2017)

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1,T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1C	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2c	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Herhangi T	Herhangi N	M1a	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1b	IVB
Herhangi T	Herhangi N	M1c	IVC

## 2.12. Kolorektal Karsinomların Tedavisi

Kolorektal karsinomun standart primer tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahinin tipi tümörün yerleşim yerine bağlıdır. Tümör segmenti, bu segmentin damar ve lenfatiklerini içeren mezenterle birlikte eksize edilmelidir<sup>50,51</sup>.

Rektum kanserinde, klinik olarak evre 2 ve 3 değerlendirilen hastalarda neoadjuvan tedavi endikasyonu vardır. Bu hastalara ameliyat öncesi dönemde KT-RT uygulanmalı ve ameliyat sonrası dönemde KT süresi tamamlanmalıdır. Eğer lokal rezeksiyon materyali yaygın tümör tomurcuklanması, mikroasiner yapılanmalar, indiferansiye hücreler, lenfovasküler invazyon (LVi) mevcutsa



adjuvan tedavi gereklidir<sup>52</sup>. Rezeke edilebilecek karaciğer ve akciğer metastazlı hastalarda genellikle metastaz eksizyonu önerilir. Rezeksiyon yapılamayacak hastalara palyatif kemoterapi önerilmektedir<sup>53</sup>.

### 2.13. Prognoz

Prognoz birçok klinik ve patolojik parametreye bağlıdır;

**Yaş:** Çok genç ve çok ileri yaşlardaki tümörler daha kötü prognozludur.

**Cinsiyet:** Kadınlar erkeklere göre anlamlı derecede iyi prognozludur.

**Evre:** KRAK'larda en önemli prognostik faktör evredir<sup>54</sup>.

**Derece:** Yapılan çalışmalar mikroskopik derece ile prognoz arasında kesin bir ilişkiyi ortaya koymaktadır<sup>55</sup>.

**Serum karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi:** 5.0nd/ml üzerindeki CEA değerleri tümör evresinden bağımsız olarak prognozu negatif etkilemektedir.

**Lokalizasyon:** Sigmoid kolon ve rektum yerleşimli tümörlerin kötü, sol kolondaki tümörlerin iyi prognozlu olduğuna dair çalışmalar vardır. Lokalizasyonun minimal prognostik önemi olduğu söylene de prognostik önemi tartışmalıdır.

**Multiplisite:** Kalın bağırsakta eş veya farklı zamanlarda malignite bulunan olgularda prognoz soliter kolorektal karsinomlu hastalara benzerdir<sup>33</sup>.

**Lokal yayılım:** Polipte insidental olarak gözlenen, sıklıkla mukoza ve submukoza arasında sınırlı mikroskopik karsinom odağının prognozu mükemmeldir<sup>33</sup>.

**Tümör kenarı:** Nonpolipoid kenara sahip ileri evre kolorektal karsinomların prognozu polipoid olanlara göre daha kötüdür<sup>33</sup>.

**Tümör boyutu:** Prognozla bir ilişkisi olmasına rağmen bunun güvenilir bir belirleyici olmadığına dair örnekler vardır. Aynı şekilde tümörün boyutu ve lenf nodu metastazlarının sıklığı arasındaki ilişki zayıftır<sup>33</sup>.

**Obstrüksiyon:** Evreden bağımsız olarak iyi ve kötü prognoz göstergesi olduğuna dair çalışmalar olduğundan prognostik değeri tartışmalıdır.

**Perforasyon:** Kötü prognozla ilişkilidir.

**Tümör sınırları ve inflamatuvar reaksiyon:** İtici sınırlar ve tümör çevresinde ve içinde lenfositlerin varlığı prognozu olumlu etkiler. Tümör

stromasında S100 pozitif dentritik hücreler ve eozinofillerin bulunmasının iyi, ancak 30 immersion alanında 4 ve daha çok mast hücre bulunmasının kötü prognoz göstergesi olduğuna dair yayınlar mevcuttur<sup>56,57</sup>.

**Tümör tomurcuklanması:** İzole tümör hücrelerinin veya >5 hücreden oluşan tümör hücre kümelerinin bulunması şeklindeki bu özellik bağımsız ve güçlü bir kötü prognostik faktördür.

**Vasküler invazyon:** Venöz invazyon varlığında hastalıksız yaşam süresi en az 5 yıl olmak üzere belirgin derecede azalır. Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonu kadar önemli değildir.

**Perikolonik tümör depozitleri:** Büyük olasılıkla çoğu destruktif tipte vasküler bir invazyonun işareti olan bu yapılar kötü prognostik göstergedir.

**Cerrahi Sınırlar:** Sirkumferansiyel cerrahi sınır pozitifliği lokal rekürren olasılığı gösteren kritik faktördür. Ayrıca tümör rektumda çevresel cerrahi sınıra 2 mm'den yakınsa lokal nüks riski yüksektir.

**Perinöral İnvazyon (PNI):** Çoğu zaman ilerlemiş hastalığın işaretidir<sup>33</sup>.

**Mikroskopik tümör tipi:** Müsinöz, taşlı yüzük hücreli ve anaplastik tiplerin prognozu kötüdür<sup>33</sup>.

**Asiner morfoloji:** Mikroasiner patern kötü prognoz göstergesidir ancak bağımsız prognostik faktör değildir.

**Nöroendokrin hücrelerin varlığı:** Prognostik değeri tartışmalıdır.

**Tümör anjiogenezi:** Tümör büyümesinde kritik bir rol oynar ve artışı kötü prognostik faktör olarak yorumlanır. Çok sayıdaki bağımsız çalışmada tümör anjiogenezinin rekürrensi ön görebildiği bildirilmiştir<sup>33</sup>.

**Müsin ilişkili antijenler:** Sialy-Tn ve Sialy-Lewis (x) eksprese eden kolorektal karsinomların daha agresif bir klinik gidişleri vardır. MUC1 ve Sialy-Lewis (x) reaktif tümörlerin progresyon insidansı daha yüksek olup, MUC1 bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir<sup>33</sup>.

**DNA ploidi:** Çalışmalarda özellikle rektal tümörlerde anoploidi ve rekürrens riski arasında belirgin ilişki gösterilmiştir. Bu tekniğin evrelemeden bağımsız prognostik değer taşıyıp taşımadığı halen şüphelidir<sup>33</sup>.

**Hücre proliferasyonu:** Hücre siklusunun S-fazında ölçülmüş yüksek proliferatif aktivitenin kötü prognozla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir<sup>33</sup>.

**Kromozom 18q'nun allelik kaybı:** Bu allelin kaybı oldukça güçlü bir negatif prognostik özelliğe sahiptir. Evre III kolon karsinomu için mikrosatellit

instabilitesi bulunan tümörlerde 18q allelinin korunması, adjuvan kemoterapi sonrası iyi prognostik göstergedir<sup>33</sup>.

**TGF-beta mutasyonları:** Yüksek düzeylerde MSI gösteren kanserlerde TGF-beta 1 reseptör genindeki mutasyonlar iyi prognozla ilişkilidir.

**Lenf nodu tutulumu:** Bu hastalarda 5 yıllık sağkalımda belirgin azalma izlenmektedir. Tutulan lenf nodu sayısının fazla olması, bunların tümör apikalinde ve mezenter damar köklerinde olması ve perikapsüler yayılım içermesi kötü prognozla ilişkilidir. İmmunohistokimyasal ya da moleküler tekniklerle bulunan mikrometastazlar da tartışmalı olmakla birlikte, kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir<sup>33</sup>.

**Lenf nodu reaksiyonunun paterni:** Tümöre karşı gelişen immün yanıt sonucu artmış parakortikal immünoblastlar ve / veya sinüs histiyositozisi görülebilir. Bu yanıtın izlendiği vakaların prognozu daha iyidir.

**Tümör kalınlığı:** Santral kısımda tümörün kalınlığının ölçülmesinin lenf nodu tutulumu, karaciğer metastaz sıklığı ve prognozla ilişkili olduğu söylenmektedir.

**Diğer moleküler faktörler:** Yüksek Faskin ekspresyonu, p16<sup>INK4</sup> ve pRb moleküllerin aberan ekspresyonu kötü prognozla ilişkilidir<sup>58, 59</sup>. HLA DR, HLA-A ve BCL2 ekspresyonu iyi prognoz göstergesidir<sup>33</sup>.

**Klaudin- 1:** Bu sıkı bileşke ilişkili proteinin kaybının evre II kolon kanserinde hastalık rekürrensi ve azalmış sağkalım için güçlü bir prognostik belirteç olduğu söylenmektedir<sup>33</sup>.

**Onkogen ve tümör supresör gen ekspresyonları:** KRAS mutasyonlarının rekürrens gösteren hastalarda çok sık olduğu bulunmuştur. p53 ekspresyonu ile histolojik derece veya evre arasında ilişki bulunmasa da p53 aşırı ekspresyonunda mortalite daha yüksektir. p53 overekspresyonu bağımsız bir prognostik faktördür<sup>60</sup>. p27 kaybının kötü prognozla ilişkisi saptanmıştır.

## 2.14. Tümör Heterogenite Modelleri, Kök Hücreler ve Kanser Kök Hücreleri

### Stokastik veya Klonal evrim (KE) Modeli

Karsinogenezde stokastik model geleneksel olarak tümör heterojenitesinin temeli olarak kabul edilmiştir. Bu modele göre belirli bir

tümördeki hücreler çoğunlukla homojendir, eşit şekilde sınırsız çoğalma ve tümör oluşumunu başlatma olasılığına sahiptir. KE modeli olarak da bilinen bu modele göre, malign hücreler başlangıçta biyolojik olarak eşdeğer olsalar da hücreler genetik olarak stabil olmadığından zamanla genetik ve epigenetik değişiklikler biriktirebilirler. Bu değişiklikler tümörün agresifliğini, invazivliğini, tedavi direncini veya diğer özelliklerini artırabilir. Bu yeni hücresel özellikler için seleksiyon daha sonra tümörün ilerlemesini sağlar ve tümörün heterojenliğini artırır. Sonuç olarak KE modeli açısından tümör başlatıcı aktivite, tümör hücrelerinin bir alt popülasyonunun intrinsik özelliklerine dayanan hücre ayrıştırma yöntemleri ile izole edilemez veya zenginleştirilemez<sup>61</sup>.

### **Kök Hücre Kavramı**

Gelişme sırasında kök hücreler (KH'ler) çeşitli farklılaşmış dokulara dönüşürler. Yetişkin organizmada KH'ler hasar görmüş hücrelerin ve replikatif yaşlanmaya maruz kalan hücrelerin yerini alarak doku popülasyonunu korurlar. KH'ler iki önemli özellikleriyle karakterize edilir:

- 1) Kendini yenileme; KH'lerin sayılarını korumalarını sağlar.
- 2) Asimetrik bölünme; Bölünme neticesinde oluşan kız hücrelerden biri matür hücreye farklılaşırken, diğeri farklılaşmaz ve kendi yenileme kapasitesini korur.

Genel olarak kök hücrelerin iki subtipi mevcuttur:

- 1) Embriyonik Kök Hücreler (EKH); Bu hücreler çok yüksek undiferansiye özelliğe sahiptirler. Blastosistin iç hücre tabakasında bulunurlar ve neredeyse sınırsız hücre yenileme kapasitesine sahiptirler. EKH'i ilk kez Evans, Kaufman ve Martin 1981 yılında fare blastosistinden, 1998 yılındaysa Thomson ve arkadaşları insan blastosistinden elde etmiştir<sup>62</sup>. Vücuttaki her hücreye farklılaşabildiklerinden **totipotent** hücreler olarak da isimlendirilirler.
- 2) Doku kök hücreleri; Yetişkin kök hücreler olarak da bilinir. Bu hücreler belirli bir dokunun farklılaşmış hücreleriyle yakın ilişki içinde bulunurlar ve normalde kök hücre nişleri adı verilen özel doku mikroortamlarında korunurlar. DKH'ler sınırlı sayıda diferansiye hücre üretme özelliğine sahiptir. Herhangi bir dokudaki DKH genellikle sadece o dokunun normal bileşenleri olan hücreleri üretebilir<sup>63</sup>.

## **Kanser Kök Hücre Kavramı ve Kanser Kök Hücre Modeli**

KKH teorisi ilk olarak, az sayıda tümör hücrelerinin yumuşak agar içinde koloniler oluşturabildiğini gösteren Hamburger ve Somon tarafından önerilmiştir<sup>64</sup>. Ancak KKH'ler İlk defa 1997'de Bonnet ve Dick tarafından akut miyeloid lösemi (AML) 'de identifiye edilmiştir. Bu hücrelerin kendini yenileme ve diğer hücre tiplerine farklılaşma kabiliyetine sahip normal KH'lerine benzer olduğu gösterilmiştir<sup>65</sup>.

### **KKH Modeli**

CE modelinin aksine, KKH modeli tümör içerisinde kendini yenileme ve değişik özellikte hücrelere diferansiye olma kabiliyetine sahip küçük bir hücre subpopülasyonunun olduğunu savunur. Bu modele göre tümör kitlesi KKH'lerin diferansiyasyonu sonucu gelişmekle ara progenitörlere ve terminal diferansiye projene neden olan yüksek tümörojenik KKH'lerin hiyerarşisinden oluşur. Bu nedenle KKH'ler tümör gelişiminin ve heterojenliğinin kaynağıdır. CE modelinden farklı olarak KKH modeli, KKH'lerin intrinsik özelliklerinin toplam tümör hücresi popülasyonundan KKH'leri belirlemek ve saflaştırmak için kullanılabileceğini ön görmektedir<sup>61</sup>.

Tümör başlatan hücreler (TIC's) olarak da bilinen KKH'nin bu özelliklerinden dolayı ilaç direncinden ve kanser nüksünden sorumlu oldukları düşünülmektedir<sup>66</sup>.

Biriken hipotezler tümör tipine bağlı olarak KKH'lerin yetişkin kök hücrelerinden, mutasyon geçirmiş yetişkin progenitör hücrelerden ya da dediferensiyasyon yoluyla kök hücre benzeri özellikler elde eden daha diferansiye hücrelerden veya kanser hücrelerinden oluşabileceğini düşündürmektedir<sup>66,67</sup>.

Normal KH'ler ve KKH'ler arasında bazı benzer ve farklı özellikler mevcuttur. KKH'i ve normal KH'ler kendini yenileme, farklı progenlerin üretimi, spesifik yüzey belirteçleri, onkogenlerin ekspresyonu, ortak sinyal yollarının kullanılması ve KH nişinin önemi açısından birçok benzerliği paylaşmasına rağmen eş anlamlı değildir. KKH tümörojenik aktiviteleriyle (KKH'ler hayvanlara transplante edildiğinde tümör oluşturabilirken, normal KH'ler oluşturamaz) normal KH'lerden önemli ölçüde farklıdır<sup>67</sup>. Bir başka yayında ise DKH'lerinin çevresindeki mikroortam normal iken, KKH'lerin olduğu mikroortamda keskin

inflamasyon hipoksi ve/ veya düşük besin koşullarının olması gibi farklılıklar olduğu bildirilmektedir<sup>6</sup>. KH ve KKH'lerini ayırt etmek için birçok belirteç kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları CD133, CD24, CD34, CD44, CD105, CD133 (prominin-1), CXCR4, LGR5, ABCG2, EpCAM, ESA ALDH'dır<sup>66</sup>.

Son zamanlarda KKH ve onların gelişiminde rol alacak mekanizmalar hedef alınarak kanser tedavisinde daha etkili yöntemlerin geliştirilmesi yönünde araştırmalara ilgi artmaktadır<sup>67</sup>.

### **Plastisite Modeli**

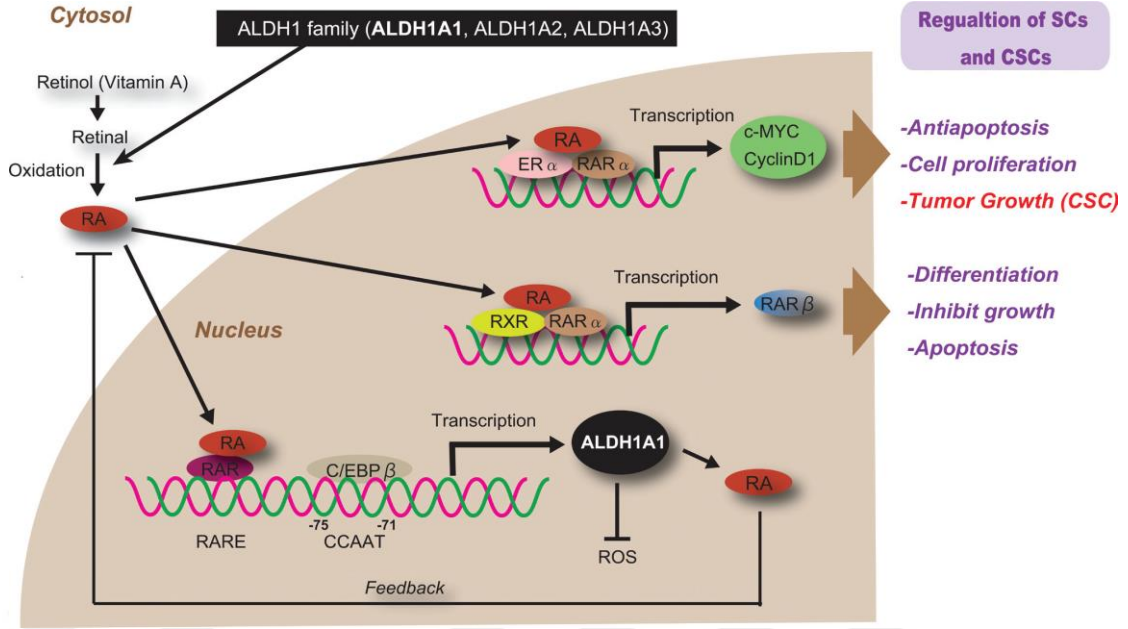
Plastisite modeline göre intrinsik tümör hücre süreçleri ve / veya tümör mikroortamı içindeki uyarılar KH özelliklerini yeniden elde etmek için farklılaşmış hücreleri etkileyebilir. Aynı zamanda bu işlemler KKH'lerini, KKH olmayan kanser hücreleri yönünde farklılaşmaya da yönlendirebilir. Genel olarak kanser hücreleri normal hücrelere göre daha yüksek intrinsik veya spontan plastisite gösterirler ve gözlem plastisite ve köklülüğü epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) işleminin düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli çalışmalardan elde edilen deneysel kanıtlar KKH'si olmayan hücrelerin KKH fenotipine geçişini indükleyebilecek koşulları göstermiştir. Bu sonuçlar tümör köklülüğünün (stemness) ve EMT sürecinin KKH'lerde ve KKH olmayan popülasyonlarda geçici ve geri dönüşümlü olabileceğini göstermektedir<sup>61</sup>.

### **2.15. ALDH1A1 Molekülü**

ALDH geni süper ailesi üç taksonomik domainin hepsinde (Archaea, Eubacteria and Eukarya) temsil edilir ve evrimsel tarih boyunca hayati rol üstlenmektedirler. 2002'de ALDH süper aile üyelerinin güncellemesinde 555 ALDH geni listelenmiştir. İnsan genomu tahminen 19 fonksiyonel ALDH geni içermektedir<sup>4</sup>. ALDH1 geni 13 ekzon içeren kromozom 9 üzerinde bulunur ve 501 aminoasit rezidüsünü kodlar.

Alkollerin, aldehytlerin ve ketonların dehidrojenasyon reaksiyonunu ve hidrojen almakla NAD'ın NADPH'ye dönüşümünü katalize eder<sup>68</sup>. NAD(P)+ bağımlı enzim grubu olarak ALDH'ler esasen büyük miktarda aldehytlerin onların zayıf asitlerine oksidasyonunda görev alarak hücreyi aldehytlerin zararlı etkilerinden korur. Bu nedenle detoksifikasyon enzimi olarak da isimlendirilir.

ALDH geni süper ailesinin üyeleri retinoik asit, betain ve gama-aminobütirik asit gibi sellüler süreçlerde önemli moleküllerin sentezinde rol alır. ALDH'ler bazı hormonlara ve diğer küçük moleküllere bağlanma ve korneadaki ultraviyole ışınlamanın etkilerini azaltma kapasitesi de dahil olmak üzere ek enzimatik olmayan işlevler de sergiler. Ayrıca lens ve korneada kristalin olarak da bulunmaktalar. ALDH gen mutasyonları veya polimorfizmleri insanlar ve kemirgenlerde farklı hastalıklara neden olabilir. Bunlar katarakt (ALDH1A1, ALDH3A1, ALDH18A1), gama-hidroksibütirik asidüri (ALDH5A1), piridoksin bağımlı nöbetler (ALDH17A1), Sjögren–Larsson sendromu (ALDH3A2) ve tip II hiperprolinemi (ALDH4A1), alkol duyarlılığı (ALDH1A1, ALDH1B1, ALDH2) gibi hastalıklardır<sup>4</sup>. Bu enzimler sitozol, endoplazmik retikulum, mitokondri, nükleus gibi her subsellüler bölgede bulunur. ALDH'ların birçok izoformları (ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3 ve ALDH8A1 vs ) vardır. ALDH1 ((ALDH1A1 gibi de adlandırılır<sup>69</sup>) ALDH ailesinin bir izoformudur. ALDH1 sitozolda yerleşir, hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonunun düzenlenmesinde yer alır. Bundan başka ALDH1 hem KH'ler, hem de KKH'leri için belirteçtir<sup>5</sup>. ALDH1'in kolon tümörleri dahil birçok tümörde artmış ekspresyonu ve memeli dokularında ALDH1A1 izoformunun predominant olduğu bildirilmektedir<sup>6</sup>. ALDH'lar aynı zamanda retinol metabolizmasında yer almaktadır. Retinoid sinyal yolağı embriyonik KH'lerde ve kanser hücrelerinde önemli rol oynamaktadır<sup>70, 71</sup>. RA ve türevleri gen ekspresyonu, morfogenez ve gelişimin düzenlenmesi de dahil olmak üzere birçok kritik fizyolojik sürece katılmaktadır<sup>72,73</sup> (Şekil 3). Retinol metabolizmasında retinol, retinol dehidrogenaz tarafından retinale oksitlenir.



**Şekil 3:** ALDH1'in normal KH ve KKH'lerde düzenlenmesi ve işlevi

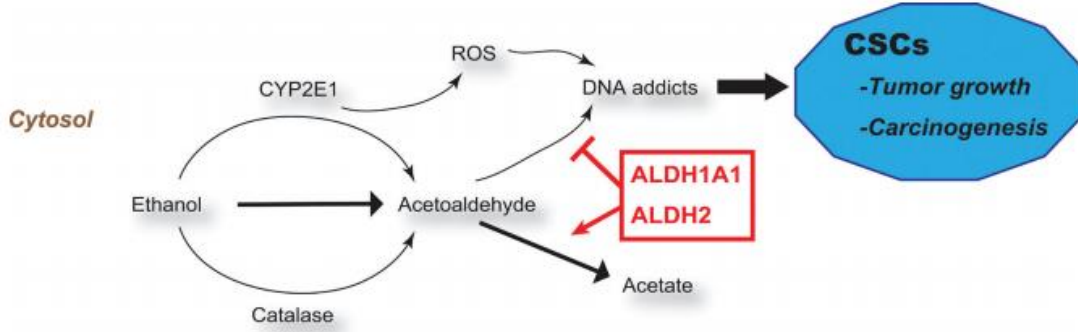
RA: Retinoik asit; RAR: Retinoik asit reseptörü; RXR: Retinoid X Reseptörleri; ER: Östrojen Reseptörü; ROS: Reaktif Oksijen Türleri

Retinal ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3, ALDH8A1'in katalize ettiği reaksiyonla RA'e dönüştürülür. Metabolize retinoik asit ürünleri tüm transRA (ATRA), 9-cis RA ve 13-cis RA'dir. ALDH izoformları, özellikle ALDH1A1, ATRA ve 9-cis RA için afiniteye sahiptir. RA çekirdeğe girebilir ve aşağı akım efektörlerinin transkripsiyonel aktivitesini RAR (RAR- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) ve RXR (RXR- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) heterodimerlerinin aktivasyonu yoluyla uyarabilir. ER $\alpha$ -eksprese eden hücrelerde RA hem de RXR ve ER $\alpha$  dimerine bağlanmakla c-MYC ve siklinD1 ekspresyonunu indükleyebilir. Yukarıda bahsedilen yollarla KKH'ler, KH'ler, tümör büyümesi, apoptozis, antiapoptozis, diferensiyasyon, hücre proliferasyonu regüle edilir.

ALDH1A1 promotörü majör cis etkili eleman olarak pozitif bir düzenleyici bölgeye sahip CCAAT kutusu içerir<sup>74</sup>. Endojen RA konsantrasyonları düşük olduğunda RAR retinoik asit yanıt elemanına (RARE) bağlanır ve CCAAT / güçlendirici bağlayıcı protein  $\beta$  (C / EBP $\beta$ ) CCAAT kutusuna bağlanır. RAR ve C / EBP $\beta$  birlikte ALDH1 promotörünü transkripsiyonu tetikler (Şekil 3). ALDH1 seviyelerinin artması RA sentezinde artışa ve sitotoksik ilaçlara karşı hücresel korumanın artmasına neden olabilir.



Etanol alkol dehidrogenaz, katalaz, sitokrom P4502E1(CYP2E1) tarafından asetaldehite metabolize edilir. Asetaldehit antioksidan savunma sistemiyle etkileşime girerek reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species (ROS)) ortaya çıkarır.



**Şekil 4:** Karsinogenezis sürecinde ALDH'lar ve ROS

ALDH'lar ROS ve reaktif aldehytlere azaltır, bu sebepten tümör büyümesi ve KKH'lerinde karsinogenezisi tetikler<sup>6</sup>. ROS DNA onarımını ve metilasyonunu inhibe ederek DNA ve protein ilaveleri oluşturmakla karsinogenezis ve kanser büyümesine yardımcı olur<sup>75, 76</sup> (Şekil 4).

Asetaldehit primer olarak ALDH1A1 ve ALDH2 tarafından asetata metabolize edilir. ALDH aktivitesi yeteri kadar düşük ROS seviyesinin korunması ve KKH apoptozisinin tetiklenmesinin önlenmesi için gerekir. ROS ve reaktif aldehyt metabolizması KKH'lerinin değişik özellikleri yanı sıra tümör büyümesi ve karsinogenezis ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. ALDH1A1 ve ALDH3A1 sitotoksik ilaçlara karşı hücre koruyucu özellik sergilemektedir. Bu iki sitozolik enzim aktive siklofosamid, 4-hidroperoksisiklofosamidi, inaktif karboksifosfamide dönüştürür. Böylece ALDH1A1 KKH'lerinde kemoterapötik ajanlara ve radyasyona karşı direnç sağlayabilir<sup>6</sup>. ALDH1A1'in ekspresyonu ve aktivitesi potansiyel KKH belirteci gibi belirlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda ALDH1A1 over karsinomları, hepatosellüler karsinom (HCC) ve pankreas karsinomlarında iyi prognoz göstergesi olsa da, meme karsinomu, KRAK ve bir çok diğer organların tümörlerinde kötü klinik prognozu göstermektedir<sup>5,69</sup>. Bahsedilen bu immünbelirteç hedefe yönelik tedavi ve prognoz açısından önemlidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olguların Seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında 01.01.2007-31.12.2017 yılları arasında KRAK tanısı almış 100 olgu çalışma kapsamına alındı. Olgulara ait preparatların hemotoksilen-eozin kesitleri yeniden değerlendirilerek tümör normal mukoza (bitişik mukoza (BM)) geçişini içeren preoperatif radyokemoterapi almayan, yeterli tümör ve mukoza bulunduran, fiksasyonu ve takibi iyi olan dokular çalışmaya dahil edildi, sonra tümörün histolojik derecesi ve patolojik T ve N evresi açısından (TNM evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manuel (8.baskı) esas alınmıştır) değerlendirilerek olgular gruplandırıldı. Hastalara ait klinikopatolojik verilere (yaş, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, PNI, LVI, patolojik evre) hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı.

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 08/03/2018 tarihinde 2018/125 no'lu karar ile onay almıştır.

#### 3.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Seçilmiş bloklardan 4 mikron kalınlığında Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara alınan kesitler 60°C etüvde 1 saat bekletildikten sonra, ksilole alınarak deparafinizasyonları sağlandı. Daha sonra lamalar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip rehidrate (%100, %96, %80, %70) edildi. Kesitler alkolden arındırılmak amacıyla iki kez birer dakika distile sudan geçirildi. Antigen maskesini kaldırmak için 1/10 dilue sitrat buffer ( AP-9003-999 Thermo Scientific) mikrodalga ile uygulandı. Distile su ile yıkama aşamasından sonra 10 dakika %3'lük hidrojen peroksit (TA-125-HP Thermo Scientific) ile etkin bırakılan dokularda endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi.

PBS solüsyonu ile yıkanan kesitlere 10 dakika protein blokajı (TA-125-PBQ Thermo Scientific) uygulandı. 60 dakika nemli ortamda primer antikor inkübe edildi.

Amplifier Quanto' da (TL-125-QPB Thermo Scientific ) 20 dakika, HRP Polymer Quanto'da (TL-125-QPH Thermo Scientific) 30 dakika bekletildi. Her aşamada PBS ile dikkatlice yıkama yapıldı. Pozitif hücreleri belirleyebilmek için

DAB Chromogen (TA-125-HD Thermo Scientific) ile boyama yapıldı. Zemin boyaması için 1 dakika süreyle hematoksilen uygulandı.

Lamlar artan derecelerde alkol serilerinden ( %60,%70, %80, %90, %96 %100) ve sonrasında dokular parlatılmaları amacıyla ksilolden geçirildi ve ardından ksilen bazlı kapama maddesi damlatılarak lamel ile kapatıldı.

Primer antikor özelliği ve immunohistokimyasal yöntem Tablo 3'te özetlenmiştir.

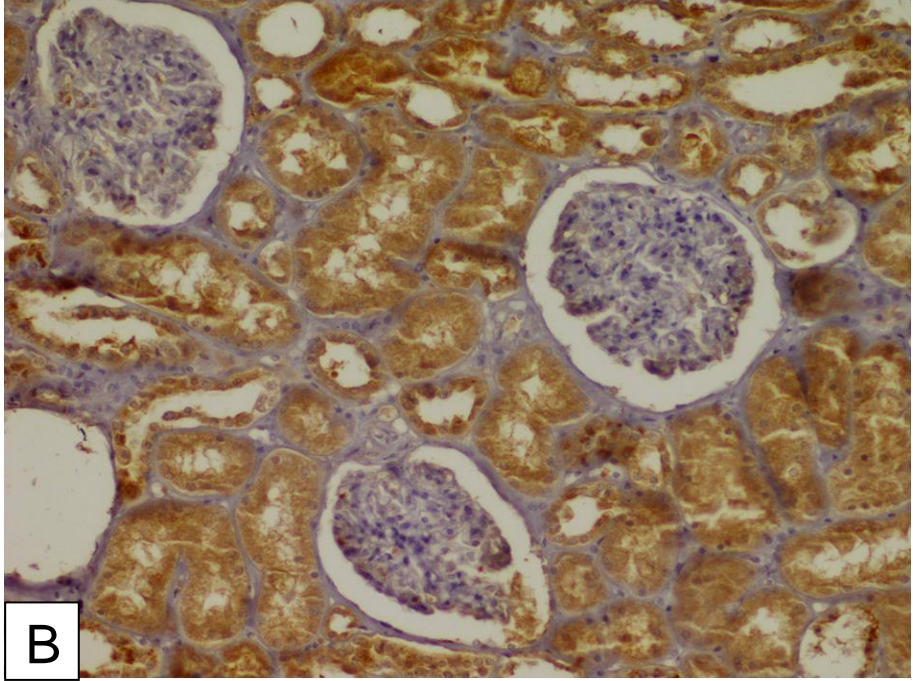
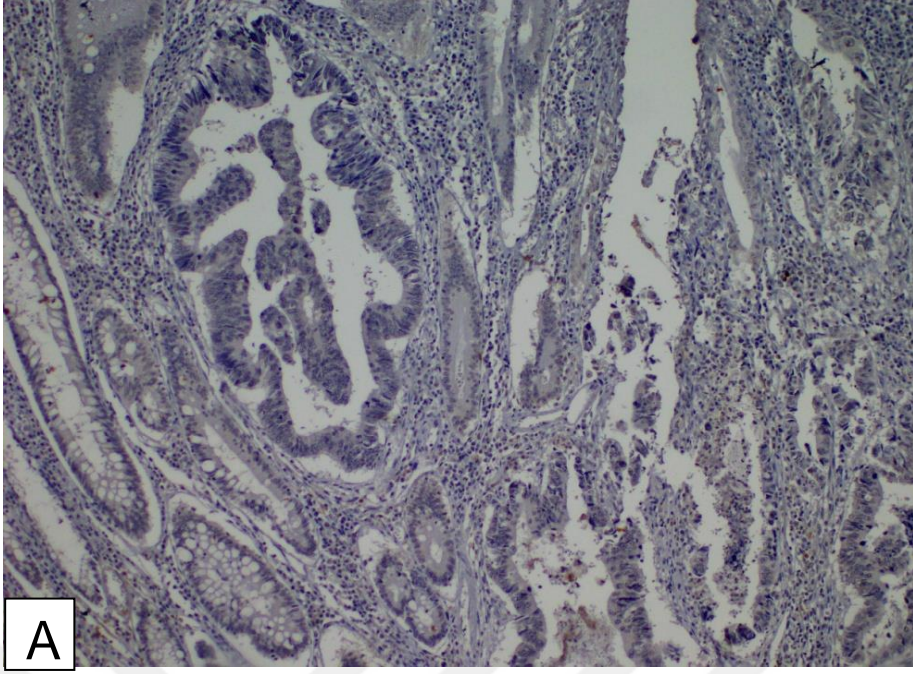
**Tablo 3:** Primer antikor ve immunohistokimyasal uygulama yöntemleri

ALDH1A1	
Antikor özellikleri	The Primary rabbit anti-ALDH1A1 polyclonal antibody (clone No. Ab52492 (Abcam, Cambridge MA, USA)
Konsantrasyon	1/50
Ön İşlem	Sitrat 50 dk
İnkübasyon Süresi	60 dk

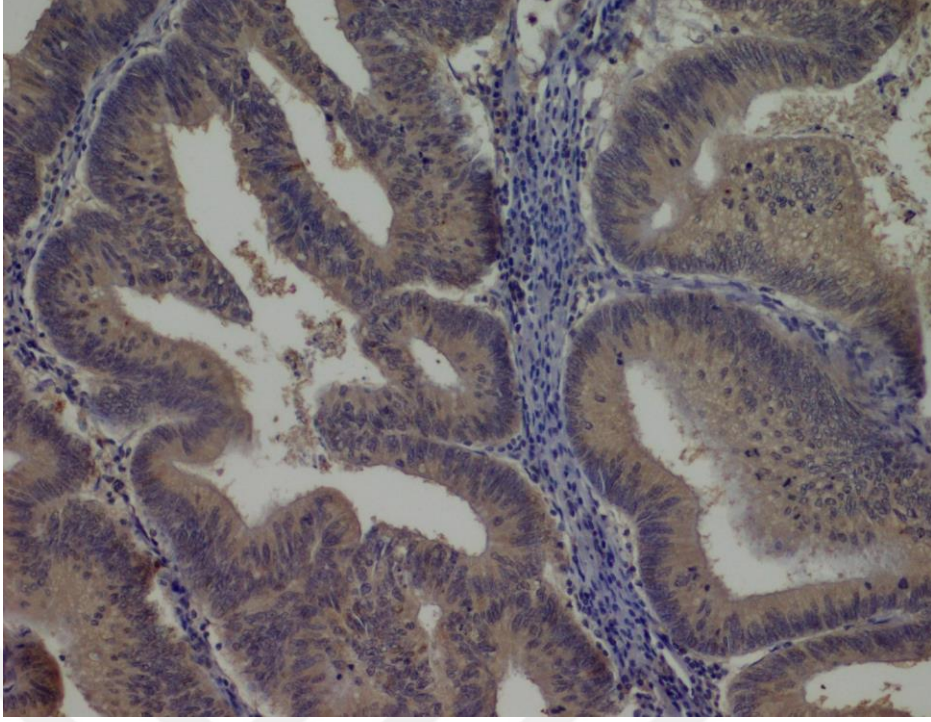
### 3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Boyanan preparatlar Olympus BX53 marka, çift başlıklı ışık mikroskopunda 2 patoloğ araştırmacı tarafından değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyamanın değerlendirilmesi pozitif hücrelerin yüzdesi ve boyanma yoğunluğuna göre yapıldı.

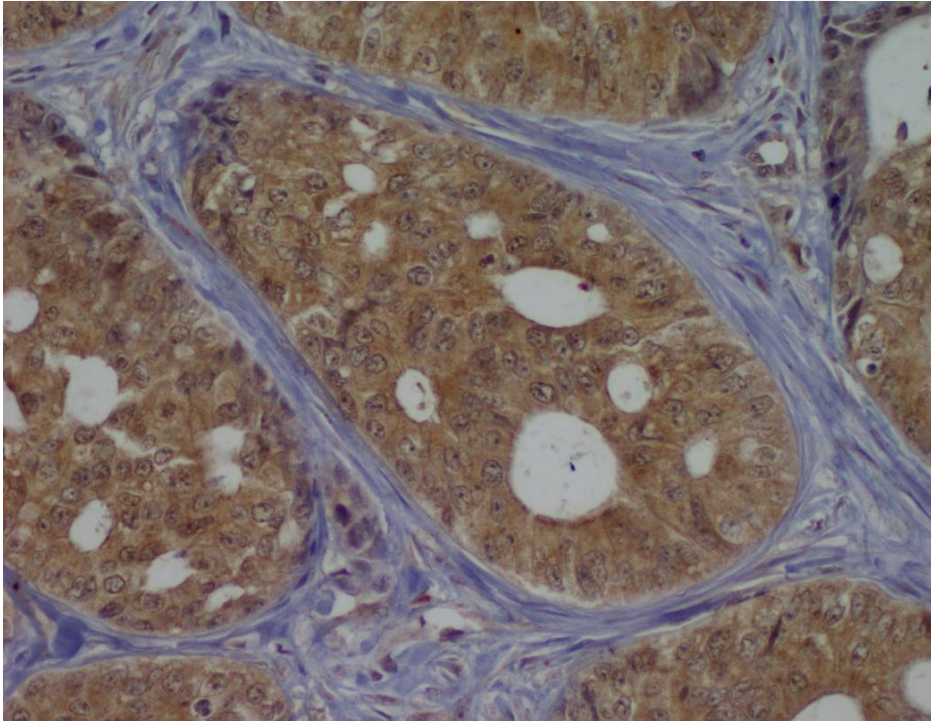
ALDH1 (ALDH1A1 izoformu) ekspresyonu için %5 'den az boyanan hücre oranı olan olgular skor 0, %5-20 oranında boyananlar skor 1, %20-50 oranında boyananlar skor 2, %50 den fazla boyanan hücre varsa skor 3 olarak kabul edilmiştir. Boyanma yoğunlukları da zayıf, orta ve kuvvetli pozitif olarak değerlendirildi<sup>77, 78</sup> ( Resim1, 2, 3, 4).



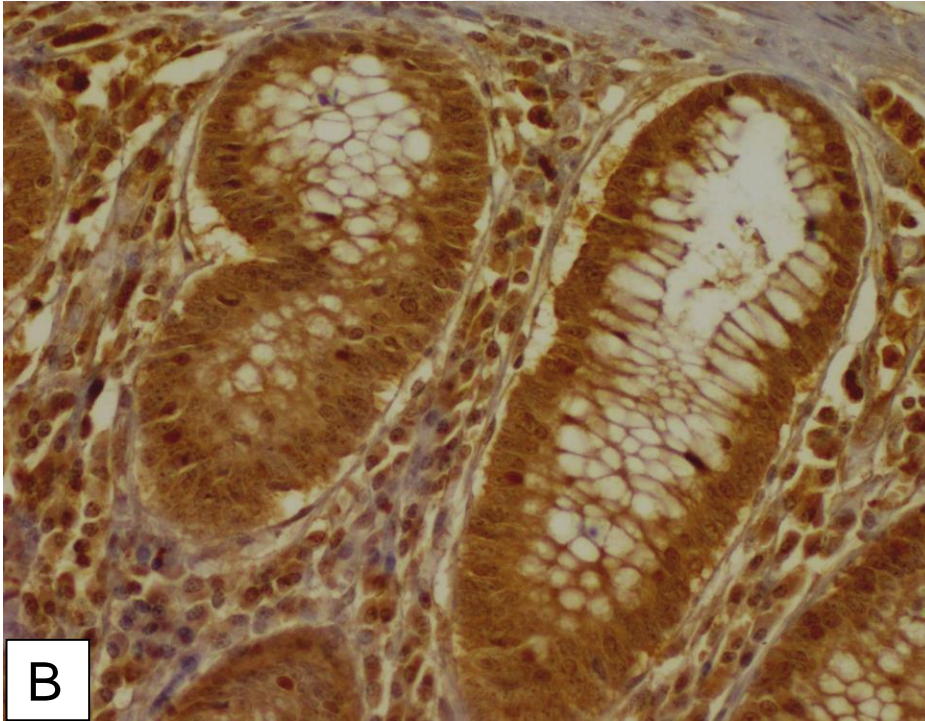
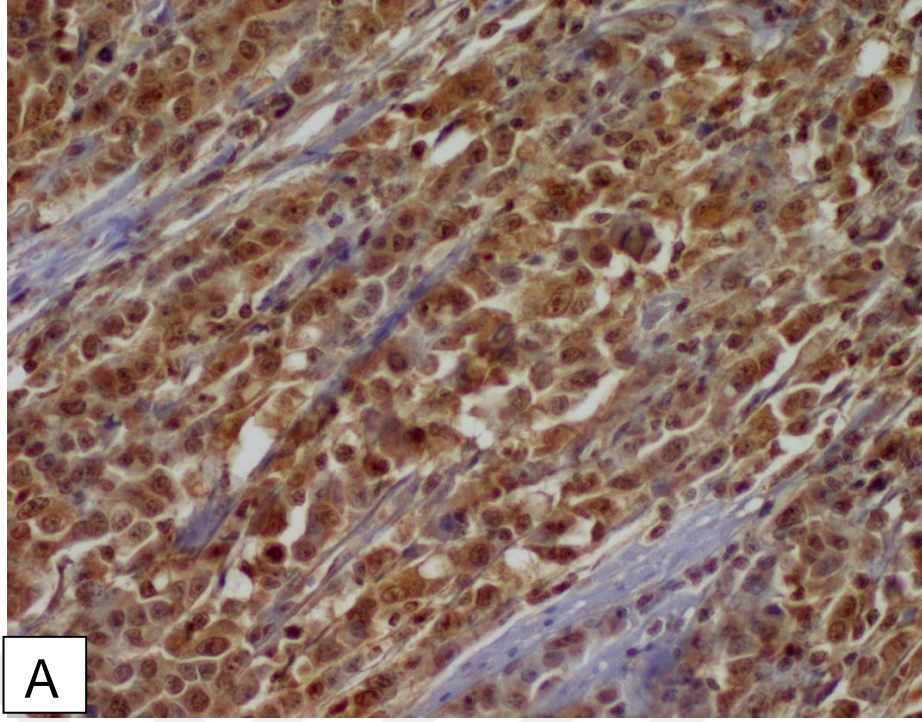
**Resim 1:** A-Tümörde ve Bitişik mukozada negatiflik (x100)  
B-Aynı camda kontrol dokusunda tübüller pozitif, glomerüller negatifdir (x200)



**Resim 2:** Tümörde 1+ boyanma (x200)



**Resim 3:** Tümörde 2+ boyanma (x400)



**Resim 4:** A- Tümörde 3+ boyanma (x400) B- Bitişik mukozada 3+ boyanma (x400)

İstatistiksel analiz için tümörde boyanma yoğunluğu ile KPP arasında ilişki yanı sıra tümörde boyanma yüzdesi ile boyanma yoğunluğunun çarpımı sonucu alınan değerler (0,1,2,3,4,6,9) gruplara ayrılarak kategorilendirildi. Kategori 1- 0,1,2,3, kategori 2 - 4,6, kategori 3- 9 değerlerini içerecek şekilde düzenlendi. Sonra bu üç kategori KPP'le karşılaştırıldı<sup>77,78</sup>.

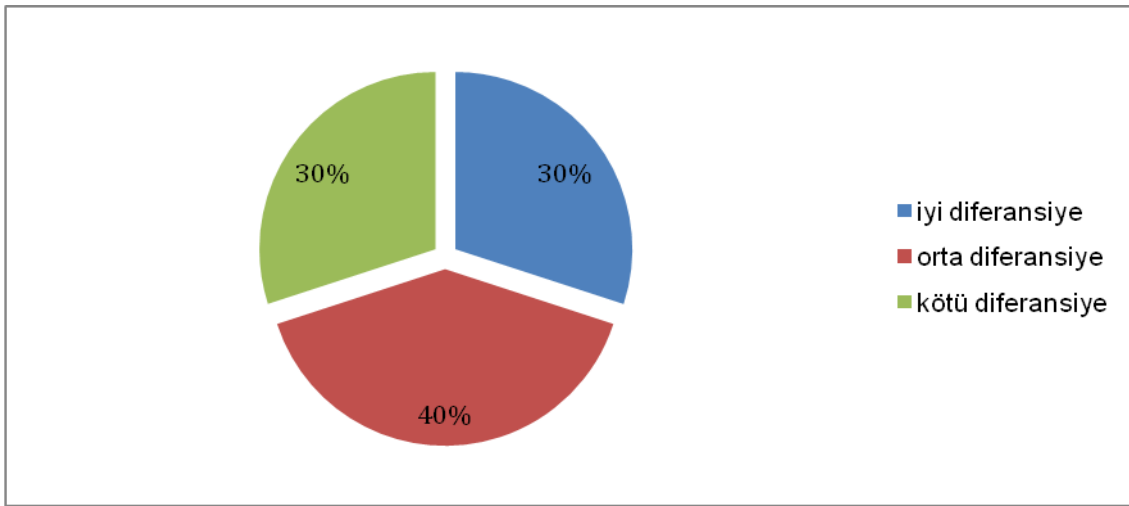
### **3.4. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel olarak verilerin değerlendirilmesinde SPSS-18 programı kullanılmıştır. Prognostik parametreler ile ALDH1A1 antikorunun boyanma sonuçları Ki-kare testi ile değerlendirilmiş, Ki-kare anlamlılık değeri  $p = 0,05$  olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinikopatolojik Parametreler

Çalışmaya dahil edilen KRAK tanılı olgu sayısı 100'dür. Olguların tanı anında yaş aralığı 28-91, yaş ortalaması  $63.89 \pm 13.9$ 'dir. Olguların cinsiyetlere göre dağılımında ise 57' si (%57) erkek, 43'ü (%43) kadındır. Diferansiyasyon derecelerine göre 30 vaka derece 1, 40 vaka derece 2, 30 vaka derece 3'tür (Şekil 5).



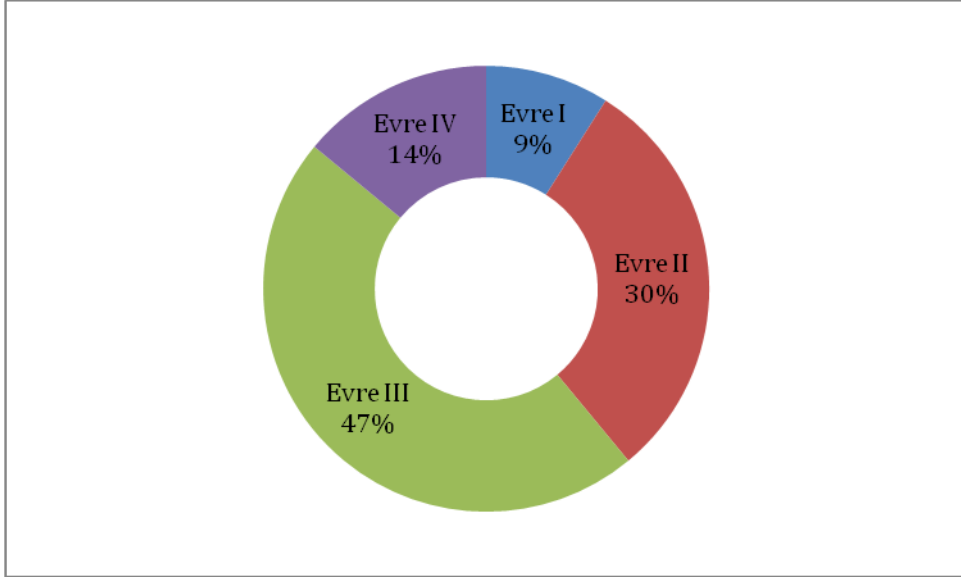
**Şekil 5:** Vakaların diferansiyasyon derecelerine göre dağılımları

Lokalizasyona göre bakıldığında 72 tümör sol (%72), 28 (%28) tümör sağ kolon yerleşimlidir. Tümör çapı en küçüğü 1 cm, en büyüğü 13 cm ölçülmüş olup, ortalama çap  $4.83 \pm 1.96$ 'dır. Olguların 52'sinde (%52) tümör çapı 5 cm'den küçük iken, 48 (%48) olguda tümör çapı 5 cm veya 5 cm'den büyüktür.

İnvazyon derinliğine göre vakaların dağılımı: pT1 5 (%5) vaka, pT2 8 (%8) vaka, pT3 59 (%59) vaka, pT4 28 (%28) vaka şeklindedir.

Evreye göre dağılım ise: evre I 9 (%9) vaka, evre II 30 (%30) vaka, evre III 47 (%47) vaka, evre IV 14 (%14) vakadır (Şekil 6).





**Şekil 6:** Vakaların evreye göre dağılımları

Lenf nodu metastazı 53 (%53), organ metastazı ise 12 (%12) vakada mevcuttur. LVİ ve PNI sırasıyla 52 (%52), 45 (%45) olguda pozitiftir. Olguların klinikopatolojik özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4:** Vakaların klinikopatolojik özellikleri

<b>Yaş</b> en küçük en büyük ortalama yaş	28 91 ortalama yaş: 63.89±13.9
<b>Cinsiyet</b> erkek kadın	57 (%57), 43 (%43)
<b>Tümör lokalizasyonu</b> sağ sol	28 (%28) 72 (%72)

<b>Tümör çapı</b> en büyük en küçük ortalama çap <5cm ≥5 cm	13 cm 1 cm 4.83±1.96 52 (%52) 48 (%48)
<b>Derece</b> 1 2 3	30 (%30) 40 (%40) 30 (%30)
<b>İnvazyon derinliği</b> pT1 pT2 pT3 pT4	5 (%5), 8 (%8), 59 (%59), 28 (%28)
<b>Evre</b> I II III IV	9 (%9), 30 (%30), 47 (%47) 14 (%14)
<b>Alt evre</b> I IIA IIB IIC IIIA IIIB IIIC IVA IVC	9 (%9) 26 (%26) 3 (%3) 2 (%2) 3 (%3) 33 (%33) 11 (%11) 11 (%11) 2 (%2)
<b>Lenf nodu metastazı</b> var yok	53 (%53) 47 (%47)
<b>Organ metastazı</b> var yok	12 (%12) 88 (%88)

<b>Lenfovasküler invazyon</b>	
Var	52 (%52)
yok	48 (%48)
<b>Perinöral invazyon</b>	
var	45 (%45)
yok	55 (%55)

#### 4.2. ALDH1A1 Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi

ALDH1A1 ile tümörde ve BM'da boyanma özelliklerine bakıldığında tüm vakaların 68'inde tümörde diffüz boyanma, 20 vakada %50, 1 vakada %20 boyanma görülmüş, 11 vakada boyanma izlenmemiştir.

BM ve tümör arasındaki boyanma farkına bakıldığında vakaların 66'sında boyanma yoğunluğu aynı olup, 29 vakada tümörde, 5 vakada ise mukozada daha güçlü boyanma izlenmiştir.

İyi diferansiye tümörler'de (İDT) 24 vakada tümörle mukozanın boyanma yoğunluğu aynı, 6 vakada tümörde boyanma yoğunluğu mukozadan güçlü saptanmıştır. Tümör ve BM'nin boyanma özellikleri Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5:** İDT'de ve BM'nin boyanma yoğunluğu ve tümörde boyanma yüzdesi

Tümörde boyanma yoğunluğu	Vaka sayısı	Bitişik Mukozanın boyanma yoğunluğu	Tümörde boyanma yüzdesi
0	2	her iki vakada 0	0
1+	15	14 vakada 1+ 1 vakada 0	14 vakada diffüz 1 vakada %50
2+	12	8 vakada 2+ 3 vakada 1+ 1 vakada 0	10 vakada diffüz 2 vakada %50
3+	1	1+	diffüz

ODD tümörlerde 24 vakada tümörle BM'nin boyanma yoğunluğu aynı, 13 vakada tümörde boyanma yoğunluğu güçlüyken, 3 vakada BM'nin boyanma yoğunluğu güçlü olarak değerlendirilmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6:** ODD tümörlerde ve bitişik mukozada boyanma yoğunluğu ve tümörde boyanma yüzdesi

Tümörde boyanma yoğunluğu	Vaka sayısı	Bitişik mukozanın boyanma yoğunluğu	Tümörde boyanma yüzdesi
0	8	6 vakada 0 2 vakada 1+	0
1+	25	13 vakada 1+ 11 vakada 0 1 vakada 2+	17 vakada diffüz 7 vakada %50 1 vakada %20
2+	5	4 vakada 2+ 1 vakada 1+	4 vakada diffüz 1 vakada %50
3+	2	1 vakada 3+ 1 vakada 1+	her iki vakada diffüz

ADT'de 19 vakada tümörle BM'nin boyanma yoğunluğu aynı olarak görülmüştür. 10 vakada tümörde boyanma yoğunluğu mukozadan güçlü olarak izlenmiş, 1 vakada tümör negatifken mukozada 1+ boyanma görülmüştür. Detayları Tablo7' de verilmiştir.

**Tablo 7:** ADT'de ve BM'de boyanma yoğunluğu ve tümörde boyanma yüzdesi

Tümörde boyanma yoğunluğu	Vaka sayısı	Bitişik mukozanın boyanma yoğunluğu	Tümörde boyanma yüzdesi
0	1	1+	0
1+	12	12 vakada 1+	11 vakada diffüz 1 vakada %50

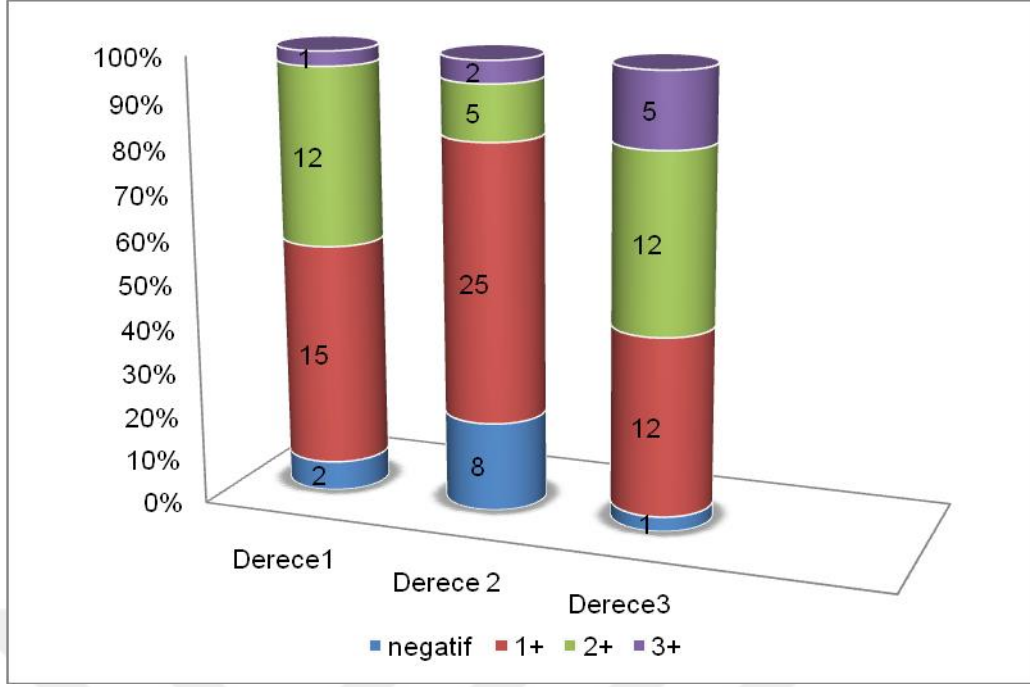
2+	12	3 vakada 2+ 9 vakada 1+	7 vakada diffüz 5 vakada %50
3+	5	3 vakada 1+ 2 vakada 3 +	2 vakada diffüz 3 vakada %50

Vakaların evre ve derecesi arasında ALDH1A1 ile boyanma yoğunluğuna göre dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

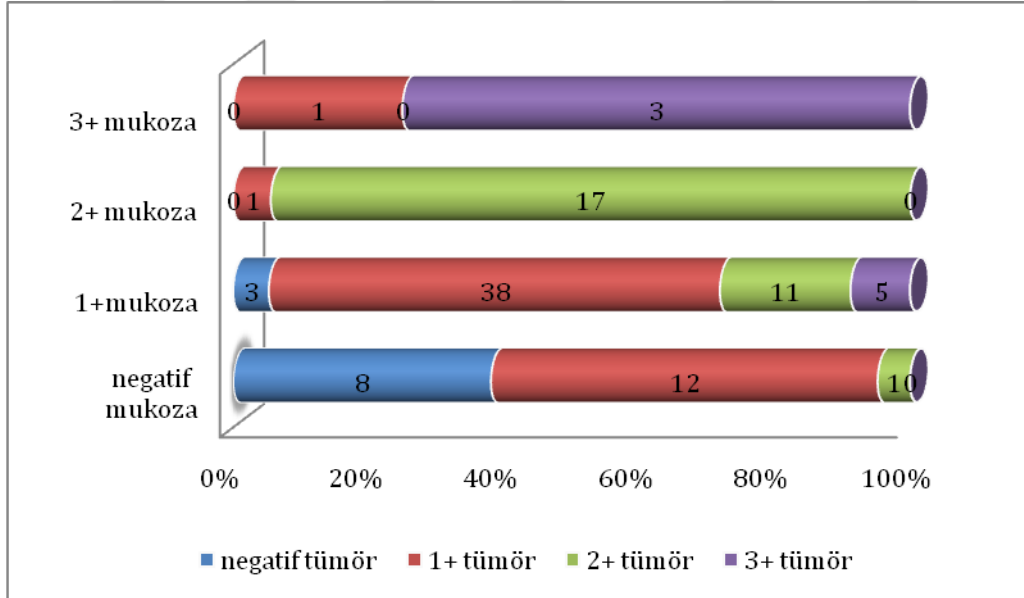
**Tablo 8:** ALDH1A1 ile boyanma yoğunluğu, evre ve diferansiyasyon derecesine göre vakaların dağılımı

	Evre 1	Evre2	Evre3	Evre4
Derece 1	1 vaka (-) 4 vaka 1+ 3 vaka 2+	1 vaka (-) 3 vaka 1+ 5 vaka 2+	6 vaka 1+ 4 vaka 2+ 1 vaka 3+	2 vaka 1+
Derece 2	1 vaka 1+	1 vaka (-) 8 vaka 1+ 3 vaka 2+	5 vaka (-) 10 vaka 1+ 3 vaka 2+ 2 vaka 3+	1 vaka negatif 6 vaka 1+
Derece 3	0	1 vaka (-) 5 vaka 1+ 2 vaka 2+ 1 vaka 3+	4 vaka 1+ 8 vaka 2+ 4 vaka 3+	3 vaka 1+ 2 vaka 2+

Olguların tüm klinikopatolojik özellikleri ile ALDH1A1 ekspresyonu karşılaştırıldığında tümörde boyanma yoğunluğuyla derece ve mukozada boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla p değerleri:  $p=0.009$ ,  $<0,001$ ) (Şekil 7 ve Şekil 8).



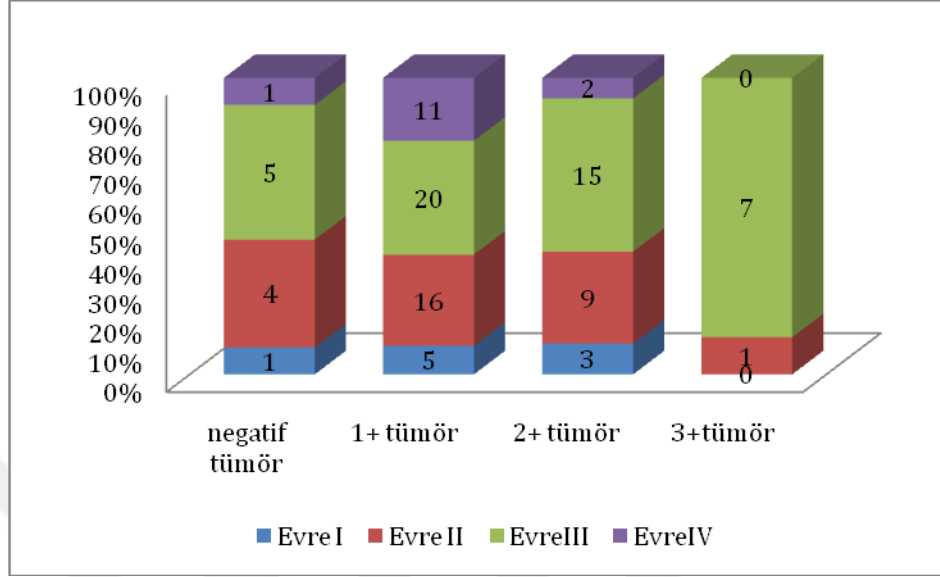
**Şekil 7:** Tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğu ve diferansiyasyon derecesi arasında ilişki



**Şekil 8:** ALDH1A1'in tümör ve mukozada boyanma özellikleri

Diğer parametrelerle ALDH1A1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır; (bölge:  $p = 0,422$ , cinsiyet:  $p = 0,657$ , tümör çapı:  $p = 0,102$ , invazyon derinliği:  $p = 0,873$ , evre  $p = 0,368$  lenf nodu metastazı:  $p =$

0,201, uzak organ metastazı:  $p=0,350$ , LVİ:  $p=0,065$  ve PNI:  $p=0,778$ ). (Şekil 9, Tablo 9).



**Şekil 9:** ALDH1A1 ekspresyonu ile evre arasında ilişki

**Tablo 9:** ALDH1A1 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi

	Tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğu								p
	Yok		Düşük		Orta		Yüksek		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Bölge</b>									
Sol	9	12.5	39	54.2	20	27.8	4	5.6	0,422
Sağ	2	7.1	13	46.4	9	32.1	4	14.3	
<b>Cinsiyet</b>									
Kadın	3	7.0	22	51.2	14	32.6	4	9.3	0,657
Erkek	8	14.0	30	52.6	15	26.3	4	7.0	
<b>Tümör çapı</b>									
<5cm	3	5.8	30	57.7	17	32.7	2	3.8	0,102
≥ 5cm	8	16.7	22	45.8	12	25.0	6	12.5	
<b>Derece</b>									
1	2	6.7	15	50.0	12	40.0	1	3.3	0,009
2	8	20.0	25	62.5	5	12.5	2	5.0	
3	1	3.3	12	40.0	12	40.0	5	16.7	

<b>PT</b>									
pT1	1	20.0	3	60.0	1	20.0	0	0.0	
pT2	2	25.0	3	37.5	3	37.5	0	0.0	
pT3	6	10.2	31	52.5	16	27.1	6	10.2	
pT4	2	7.1	15	53.6	9	32.1	2	7.1	0,873
<b>Organ metastazı</b>									
Yok	10	11.4	43	48.9	27	30.7	8	9.1	
Var	1	8.3	9	75.0	2	16.7	0	0.0	0,350
<b>LNM</b>									
Yok	6	12.8	27	57.4	13	27.7	1	2.1	0,201
Var	5	9.4	25	47.2	16	30.2	7	13.2	
<b>PNİ</b>									
Yok	7	12.7	30	54.5	14	25.5	4	7.3	
Var	4	8.9	22	48.9	15	33.3	4	8.9	0,778
<b>LVi</b>									
Yok	3	6.3	28	58.3	16	33.3	1	2.1	0,065
Var	8	15.4	24	46.2	13	25.0	7	13.5	
<b>Evre</b>									
1	1	11.1	5	55.6	3	33.3	0	0.0	
2	4	13.3	16	53.3	9	30.0	1	3.3	0,368
3	5	10.6	20	42.6	15	31.9	7	14.9	
4	1	7.1	11	78.5	2	14.2	0	0.0	
<b>Mukozada ALDH1A1 boyanma yoğunluğu</b>									
0	8	38.1	12	57.1	1	4.8	0	0.0	<0,001
1	3	5.3	38	66.7	11	19.3	5	8.8	
2	0	0.0	1	5.6	17	94.4	0	0.0	
3	0	0.0	1	25.0	0	0.0	3	75.0	

Tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğu ile yaş, tümör çapı ve lenf nodu metastaz sayısı bakımından anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p değerleri sırasıyla p =0.729, p=0,568, p=0.204) detayları Tablo 10'da verilmiştir.



**Tablo 10:** Tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğu ile yaş, tümör çapı ve metastatik lenf nodu sayısı arasındaki ilişki

	Tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğu	Ort±SS	Minimum-Maksimum	P
<b>Yaş</b>	Yok	61.36±16.85	29-86	0,729
	Düşük	63.04±12.95	28-89	
	Orta	66.1±13.82	32-91	
	Yüksek	64.88±17.98	39-90	
	Total	63.89±13.95	28-91	
<b>Tümör çapı (cm)</b>	Yok	4.91±1.55	2.5-8	0,568
	Düşük	4.69±1.96	1-13	
	Orta	4.81±2.08	1.5-10	
	Yüksek	5.75±2.17	3.5-10	
	Total	4.83±1.96	1-13	
<b>Lenf nodu metastaz sayısı</b>	Yok	2.36±3.26	0-9	0,204
	Düşük	1.77±4.08	0-27	
	Orta	4.1±6.06	0-27	
	Yüksek	3.63±6.28	0-19	
	Total	2.66±4.89	0-27	

ALDH1A1 boyanma yoğunluğunun boyanma yüzdesine çarpımından alınan değerlerin kategorilere ayrılarak KPP'le karşılaştırılması sonucunda da, bu kategorilerle tümör derecesi ve mukozada boyanma yoğunluğu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla p değeri: 0.01 ve <0.001).

Diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Bölge: p =0,343, cinsiyet: p=0,586, tümör çapı: p=0,857, invazyon derinliği: p=0,962, evre p=0,161, lenf nodu metastazı: p=0,071, uzak organ metastazı: p= 0,275, LVİ p= 0,436 ve PNİ: p=0,568) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Kategorilerin KPP ile ilişkisi

	Tümör boyanma yoğunluğu xTümör boyanma yüzdesi						p
	Kategori1 (0,1,2,3)		Kategori2 (4,6)		Kategori3 (9)		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Bölge</b>							
Sol	48	66.7	20	27.8	4	5.6	0,343
Sağ	15	53.6	12	42.9	1	3.6	
<b>Cinsiyet</b>							
Kadın	25	58.1	15	34.9	3	7.0	0,586
Erkek	38	66.7	17	29.8	2	3.5	
<b>Tümör çapı</b>							
<5cm	33	63.5	17	32.7	2	3.8	0,857
>5cm	30	62.5	15	31.3	3	6.3	
<b>Derece</b>							
1	17	56.7	12	40.0	1	3.3	0,010
2	33	82.5	5	12.5	2	5.0	
3	13	43.3	15	50.0	2	6.7	
<b>PT</b>							
pT1	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0,962
pT2	5	62.5	3	37.5	0	0.0	
pT3	37	62.7	19	32.2	3	5.1	
pT4	17	60.7	9	32.1	2	7.1	
<b>Organ metastazı</b>							
Yok	53	60.2	30	34.1	5	5.7	0,275
Var	10	83.3	2	16.7	0	0.0	
<b>LNM</b>							
Yok	33	70.2	14	29.8	0	0.0	0,071
Var	30	56.6	18	34.0	5	9.4	
<b>PNi</b>							
Yok	37	67.3	16	29.1	2	3.6	0,568
Var	26	57.8	16	35.6	3	6.7	
<b>LVİ</b>							
Yok	31	64.6	16	33.3	1	2.1	0,436
Var	32	61.5	16	30.8	4	7.7	

<b>Evre</b>							
1	6	66.7	3	33.3	0	0.0	0,161
2	20	66.7	10	33.3	0	0.0	
3	25	53.2	17	36.2	5	10.6	
4	12	85.7	2	14.3	0	0.0	
<b>Mukozada ALDH1A1 boyanma yoğunluğu</b>							
0	20	95.2	1	4.8	0	0.0	0,001
1	41	71.9	14	24.6	2	3.5	
2	1	5.6	17	94.4	0	0.0	
3	1	25.0	0	0.0	3	75.0	

Tümörde boyanma yoğunluğu x Tümör boyanma yüzdesi sonucu alınan kategorilerin yaş, tümör çapı ve lenf nodu metastaz sayısı karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 12).

**Tablo 12:** ALDH1A1 kategorik değerlerinin yaş, tümör çapı, lenf nodu metastaz sayısı ile ilişkisi

	Tümör boyanma yoğunluğu xTümör boyanma yüzdesi	Ort±SS	Minimum-Maksimum	P
<b>Yaşı</b>	0-3	62.75±13.57	28-89	0,513
	4-6	66.25±14.1	32-91	
	7-9	63.2±18.82	39-89	
	Total	63.89±13.95	28-91	
<b>Tümör çapı, cm</b>	0-3	4.73±1.88	1-13	0,694
	4-6	5.08±2.24	1.5-10	
	7-9	4.6±0.82	3.5-5.5	
	Total	4.83±1.96	1-13	
<b>Lenf nodu metastaz sayısı</b>	0-3	1.87±3.93	0-27	0,060
	4-6	4.34±6.41	0-27	
	7-9	1.8±0.84	1-3	
	Total	2.66±4.89	0-27	

## 5. TARTIŞMA

Kanser vakalarında hastaların sağkalımını olumlu yönde etkilemek güvenilir prognostik biyobelirteçlerin bulunmasını gerektirir. Bu çalışmada esas amacımız KKH markerlarından olan ALDH1A1 antikorunun İHK'sal yöntemle KRAK tanılı vakalarda değişik evre ve derecede olan tümörlerde ve bitişik mukozada ekspresyonunu değerlendirmektir. KKH'ler proliferasyon, tümörgenezis, diferansiyasyon, kendini yenileme kapasitesi, kemoradyoterapiye dirençle karakterizedir. Kolon kanserini başlatıcı hücrelerin kendini yenileme ve diferansiyasyon kapasiteli olduğu ve fenotipik değişim olmadan seri transplantasyonlarla bu özelliklerini koruduğu tespit edilmiştir. Tümör gelişiminde rolü ve tedavide başarısızlıklardan dolayı KKH markerları büyük ilgi görmeye başlamıştır<sup>3</sup>. ALDH1A1'in KRAK'da ve diğer organların kanser türlerinde ekspresyonu ile ilgili dünya literatüründe çelişkili sonuçlar ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur:

Hollanda'da 158 vakalık bir çalışmada primer KRAK ve bu tümörlere karşılık gelen karaciğer metastazında ALDH1A1 seviyelerine bakılmış, ALDH1A1 ekspresyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu ve kötü histolojik diferansiyasyon, sağ taraf ve kısa sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca karaciğer metastazlarında ALDH1A1 ekspresyonu karşılık gelen primer tümörlerle kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek izlenmiş, tümör rezeksiyonu öncesi RT ve / veya KT alımı moleküler alt tipten bağımsız olarak artmış ALDH1A1 seviyeleri ile ilişkili saptanmıştır<sup>79</sup>.

2015 yılında Chen J ve ark.'nın meta- analizle yaptığı araştırmada 9 çalışmada toplamda 1203 KRAK vakasında ALDH1 ekspresyonunu değerlendirmiştir. Vakalardan 127'si preoperatif radyokemoterapi (RKT) tedavisi görmüş, 23'ü müsinöz adenokarsinom tanısı almıştır.

Genel olarak yüksek ALDH1 ekspresyonu İHK'sal boyama ile %46.5 oranında saptanmıştır. Bağımsız bir prognostik faktör olarak yüksek ALDH1 ekspresyonu 5 yıllık genel sağkalım ve hastalısız sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (p değerleri sırasıyla: p=0.0004 ve p<0.0001). RKT sonrası ALDH1 upregülasyonu izlenmiştir. Ancak bu çalışmada da, bir takım sınırlamalar mevcuttur. İlk olarak çalışmadaki vaka sayıları az olmasından

dolayı subgrup analizlerinde doğruluk olasılığı etkilenmektedir. İkinci olarak da çalışmalar arasında ALDH1 ekspresyonu için pozitif boyanan hücrelerin cut-off değerleri > %1.3 ten >%50 arasında değişmektedir. Üçüncü olarak bu meta-analize dahil edilen çalışmalar Çince ve İngilizce yayımlanan makalelerden oluşmaktadır. Bu sebepten meta-analiz sonucu ALDH1 önemli KKH belirteci olarak KRAK'larda kötü klinik sonuç ve progresyon belirleyicisi olsa da büyük prospektif çalışmalarla bu çalışmanın doğruluğunun kontrol edilmesi gerekmektedir<sup>80</sup>.

49 KRAK, 13 adenom ve 9 normal vaka üzerinde yapılmış çalışmada normal mukozada düşük ALDH1 ekspresyon derecesi saptanırken, tümöre BM ve adenomlarda artmış ALDH1 ekspresyonu tespit edilmiştir. Tümörlerde ALDH1 ekspresyonuyla lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş ( $p=0.04$ ) ancak, ilginç bir şekilde tümör derecesi ve perinöral invazyonla ters ilişki görülmüştür. Ayrıca vakaların %77,2'sinde tümöre bitişik normal mukozada boyanma izlenmiştir<sup>77</sup>.

70 primer KRAK vakası üzerine yapılan bir başka çalışmada aynı zamanda 3 KKH biobelirtecinin (Notch1, ALDH1 ve CD44) prognostik değerine bakılmıştır. Her üç biobelirtecin ekspresyonu ile tümör derecesi, LVİ, lenfositik infiltrasyon derecesi, peritümöral tomurcuklanma, lenf nodu oranı, lenf nodu metastazı, AJCC evresi arasında yüksek istatistiksel anlamlı ilişki ( $p<0.001$ ) saptanmıştır<sup>81</sup>.

KRAK tanısı alan 424 hastanın kanser dokusu ve 196 adet tümör dokusunun 2 cm ötesindeki sağlam mukozadan mikrodizi yöntemi ile yapılan çalışmada kanser dokularında ALDH1A1 protein ekspresyonunun tümör içermeyen mukozaya kıyasla anlamlı şekilde arttığı izlenmiştir. ALDH1A1 protein ekspresyonunun artması bölgesel lenf nodu metastazı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur ( $p= 0.002$ ). N0 olgularda % 64.28; N1 olgularda %75.49; ve N2 olgularda %82.14 olarak bulunmuştur. Neticede ALDH1A1 aşırı ekspresyonunun KRAK'larda bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir<sup>78</sup>. Bu çalışmanın bulguları 2014 yılında yayınlanan Xu ve arkadaşları tarafından KRAK'larda İHK, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve western blot yöntemi ile ALDH1A1 ekspresyonunun incelendiği çalışma ile de desteklenmiştir<sup>82</sup>.

Hou ve ark. 15'i tümörden 8 cm mesafede normal kolon mukozası içeren 98 kolon kanser vakasında poliklonal ALDH1 antikoru kullanarak yaptıkları çalışmada iyi, orta ve kötü diferansiye KRAK'larda lenf nodu metastazı pozitif vakaların negatiflerle ve evre 3 ve 4 tümörlerin, evre 1 ve 2 tümörlerle karşılaştırılması sonucu ALDH1 pozitiflik oranının önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Vakaların sağkalımları karşılaştırıldığında ALDH1 negatif grubun pozitif gruba göre daha iyi olduğu ortaya çıkmıştır<sup>83</sup>.

Kalret ve ark. yaptığı çalışmada KRAK'larda İHK'sal yöntemle hastaların küçük bir alt popülasyonunda ALDH1A1'in nükleer ekspresyonunun daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmış, sitoplazmik ekspresyonun ise, kolorektal kanserde prognostik veya prediktif belirteç olarak klinik açıdan önemli olmadığı sonucuna varılmıştır<sup>84</sup>.

Lugli ve ark. geniş vaka serisinde 1420 KRAK tümöründen alınan dokuları CD133, CD166, CD44, EpCAM, ALDH1A1 kök hücre belirteçleri ile paralel şekilde incelemiş ve ALDH1A1 ekspresyonunun genel sağkalımla anlamlı bir ilişkisinin olmadığını göstermiştir<sup>85</sup>.

Langan ve ark. daha önce yayınladığı çalışmada ALDH1A1 proteininin ekspresyonunun artması hasta sağkalımının azalmasına yönelik bir eğilim göstermesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı sonuca varamamıştır<sup>86</sup> ( $p = 0,16$ ).

Bir diğer çalışmada ALDH1 ekspresyonu metastatik ve metastatik olmayan kolorektal tümörlerde değerlendirilmiştir. Önceki çalışmaların aksine, erken evre metastatik olmayan kolorektal tümörlerin ALDH1 ekspresyonunda artış gösterdiği ve bu ekspresyonun daha ileri aşamalarda kaybolduğu bulunmuştur. İlginç bir şekilde ALDH1'in en düşük ekspresyonu genelde çok yüksek seviyelerde eksprese edildiği karaciğdeki metastatik tümörlerde saptanmıştır. Ayrıca ALDH1'in bitişik neoplastik olmayan kolorektal dokuya kıyasla tümör hücrelerinde aşırı eksprese olduğu görülmüştür<sup>87</sup>.

Zou F ve arkadaşlarının 20 iyi, 20 orta ve 20 ADT'den oluşan toplam 60 vaka serisi üzerine yaptığı bir araştırmada İHK boyama neticesinde, farklılaşma derecesi kötüleştikçe (iyi diferansiyeden az diferansiyeye doğru) ALDH1 boyama oranının arttığı gösterilmiştir ( $\chi^2 = 8.918$ ;  $p < 0.05$ )<sup>88</sup>.

Bu çalışmadaki diğer önemli bulgulardan biri de düşük dereceli tümörlerde daha yüksek düzeyde ALDH1 ekspresyonunun bulunmasıdır

( $p < 0.05$ ). Ayrıca ALDH1 pozitif hastaların, ALDH1 negatif hastalara göre daha kısa sağkalıma sahip oldukları bulunmuştur ( $p = 0.034$ ). Bu sonuçlar ALDH1'in, kolorektal karsinogenezi normal kolorektal dokulardan ayırt etmek ve hastanın prognozunu ön görmek için KKH belirteci olarak kullanılabilmesi anlamına gelmektedir. Bu çalışmada aynı zamanda diğer KH belirteci CD133 kullanılmış ve CD133'ün yüksek evreli tümörlerde ve metastaz yapan vakalarda ana tümörde metastaz yapmayanlarla kıyasla yüksek derecede eksprese olduğu bulunmuştur. Neticede her iki belirtecin KKH belirteci olduğu ve birlikte kullanımın daha faydalı olacağı sonucuna varılmıştır<sup>88</sup>.

Bununla birlikte diğer çalışmalar ALDH1A1 proteininin İHK'sal olarak KRAK dokularında heterojen ekspresyon paternleri gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Huang ve arkadaşları ALDH1A1 ekspresyonunun bazı tümör dokularında negatif, tümör dokularının %29,3'ünde pozitif ve ALDH1A1'in sitoplazmik ekspresyon paterninin negatiften güçlü boyanmaya kadar oldukça değişken olduğunu bulmuştur. Tümör hücrelerinin yaklaşık %20–50'si herhangi bir seviyede sitoplazmik ALDH1A1 pozitifliği sergilemiştir<sup>89</sup>.

Başka bir geniş vaka serisinde Deng ve ark. İHK ile ALDH1A1 ekspresyonu için 1287 KRAK vakasını incelemiş ve 987 vakada (%76,7) tümör dokusunda sitoplazmik ALDH1A1 ekspresyonunun negatif olduğunu ve ALDH1A1'in aşırı ekspresyonunun (>%25 pozitif tümör hücreleri) geri kalan 300 vakada (%23.2) gözlemlendiğini göstermiştir<sup>90</sup>.

ALDH1A1 değişik kanser tiplerinde de denenmiştir. HCC'lerde iyi prognozla ilişkili olduğu ve bu kanserlerde güvenilir KKH belirteci olmadığı bildirilmiştir. Tanaka ve arkadaşları İHK yöntemi kullanarak karaciğer dokusunda perivasküler orta kuvvette boyanan hücrelerle kıyasla ALDH1A1 aşırı eksprese eden hücreler tanımlamıştır<sup>91</sup>. ALDH1A1'in HCC spesmenlerindeyse tümör içerisinde çok heterojen ve non-uniform şekilde eksprese olduğunu bulmuştur. Buradaki ALDH1A1'i yüksek seviyede eksprese eden hücrelerin "ALDHbri cells"lere (ALDH'in enzimatik olarak daha yüksek aktivite gösterdiği hücre grubu-ALDH-bright cells" meme karaciğer, kolon, akut myeloid lösemilerde kendinin adezyon, migrasyon, proliferasyon oranından dolayı KKH'leri olarak kabul edilir) karşılık gelip gelmediği net bilinmemektedir. ALDHbri hücrelerin metastatik özellikleri ALDH'i düşük seviyede eksprese eden hücrelerden yüksek olup kemorezistansa katkıda bulunmaktadırlar. Ayrıca

önceki çalışmalarda akım sitometrisi ile belirlenen yüksek ALDH aktivitesi normal karaciğerde progenitor ve HCC vakalarında KKH belirteci gibi önerilmiştir. Ek olarak ALDH1A1 ekspresyonuyla bağlantılı olan ALDHbri hücreleri bu molekülün enzimatik aktivitesine dayanan Aldefluor analizi kullanılarak tanımlanmıştır.

Ayrı bir çalışmada Suzuki ve ark. primer HCC örneklerinde ALDH1A1'i değerlendirmek için IHK kullanmıştır. ALDH1A1 aşırı eksprese eden hücrelerin yüzdesini değerlendirdikten sonra ALDH1A1-yüksek HCC'ler, önceki raporlarla uyumlu olarak düşük serum alfa-fetoprotein seviyeleri, iyi diferansiye ve olumlu bir klinik sonuç ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur<sup>92</sup>.

Ek olarak, Tanaka ve ark. ALDH1A1'i aşırı eksprese edici hücrelerin köklüğünü değerlendirmek için ALDH1A1'in birkaç KKH / progenitör belirteçle (EpCAM, BMI1, CD13, CD24, CD90 ve CD133) kolokalizasyonunu araştırmıştır<sup>6</sup>. Önceki bir raporla çelişen sonuç alınmıştır. ALDH1A1 aşırı eksprese eden hücreler bu KKH belirteçlerinden hiçbirisiyle ortak ekspresyon göstermemiştir. KKH'lerin varlığının genellikle kötü diferansiyasyon ve daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında sonuçlar ALDH1A1'in HCC'de güvenilir bir KKH belirteci olmadığını göstermektedir<sup>93</sup>.

Sonuç olarak, HCC'lerde yüksek oranda ALDH1A1 aşırı eksprese eden hücrelerin varlığı, iyi diferansiye patolojiyi ve iyi klinik prognozu gösteren bir faktör olabilir. Ayrıca ALDH1A1-aşırı eksprese eden hücrelerin HCC'lerde bir KKH belirteci olarak değil, farklılaşma belirteci olarak işlev gördüğü görülmektedir<sup>91, 92</sup>.

Chang ve ark. 442 vakadan oluşan çalışmada over kanserlerinde ALDH1'in iyi prognostik faktör olduğunu bulmuş ve over kanserlerinde ALDH1'in KKH belirteci olup olmamasının belirlenmesinin gerektiğini vurgulamıştır. Bu belirtecin ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu kanser türlerinden farklı olarak over kanserlerinde farklı bir fonksiyon üstlenebileceği fikri ileri sürülmüştür<sup>93</sup>.

IHK'sal olarak ALDH1'in pankreas kanserindeki prognostik önemini inceleyen iki çalışmada farklı sonuçlar alınmıştır<sup>94,95</sup>. Belki de bu değerlendirme yöntemlerinin farklı olmasından (bir araştırmacı doku mikrodizi yöntemi, diğeri tam doku kesiti alınmış slaytları kullanmıştır) kaynaklanıyor olabilir.



Akciğer, özofagus, mide, meme, karsinomlarında ALDH1A1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğun gösteren çalışmalar yapılmıştır<sup>96, 97, 98</sup>.

Bizim çalışmamızda tümörde ALDH1A1 ekspresyonu ve KPP karşılaştırıldığında boyanma yoğunluğu ile diferansiyasyon derecesi ( $p=0.009$ ) ve tümörle BM'de boyanma yoğunluğu ( $p=0.001$ ) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Tümör diferansiyasyonu kötüleştikçe boyanma yoğunluğu artmıştır. Bundan başka tümörde boyanma yoğunluğunun değişmesine uygun olarak BM'nin de boyanma yoğunluğunun değiştiği görülmüştür.

Aynı şekilde tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğunun boyanma yüzdesine çarpımından oluşan değerleri kategorilere ayırarak KPP'lerle karşılaştırdığımızda yine bu kategorilerle tümör derecesi ( $p=0.01$ ) ve mukozada boyanma yoğunluğu ( $p=0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Tümör derecesi ile ALDH1A1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olmasına rağmen, özellikle evre ile anlamlı bir ilişki olmaması bizim çalışmamızda ALDH1A1 izoformunun prognostik önemini desteklememektedir. Evre II ve Evre III tümörlerde 2+ ve 3+ boyanan vakaların olması evre artışına bağlı boyanma yoğunluğunun arttığını gösterse de evre IV tümörlerde 14 vakadan sadece 2 vakada 2+ boyanma görülmüş, 1 vaka negatif, diğer 11 vaka ise 1 + boyanma göstermiştir. Böylelikle istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınmamıştır. Ayrıca şunu da vurgulamak gerekir ki, tümörün histolojik derecesinin yüksek olması kötü prognoz göstergesidir. Bu mantıktan yola çıkarak bizim çalışmamızda ALDH1A1 boyanma yoğunluğu ile derece arasında anlamlı ilişki olduğundan dolayısıyla bu belirtecin ekspresyonunun artması kötü prognoza eğilimi gösterse de istatistiksel anlamlı netice bulunmadığından ALDH1A1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkisinden bahsedilemez. Evre II ve evre III ile kıyasla artmış ekspresyonun evre IV tümörlerde çok az görülmesi belki vaka sayısının az olmasından veya teknik nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

Düşük evre ve dereceli tümörlerde görülen 2 ve 3 pozitifliğin tümördeki hücrelerin gerçekten KKH'leriyle bağlantılı olup olmamasının da test edilmesi gerekmektedir. Bizim vakalarımızda da ALDH1A1 over karsinomları ve HCC'lerde olduğu gibi KKH belirteci değil, tamamen farklı bir fonksiyon

üstleniyor olabilir<sup>91, 92</sup>. Yukarıda vurgulandığı üzere literatürde bu belirtecin prognostik değerine yönelik geniş vaka serilerinde birbiriyle çelişen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda KRAK'larda ALDH1A1 belirtecinin prognostik değerinin hala tartışmalı olduğunu düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- 100 vakanın dahil edildiği kolorektal adenokarsinom vakalarında tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğu ile diferansiyasyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p= 0.009).
- 2- Tümörde boyanma yoğunluğu ile mukozanın boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (p= 0.001).
- 3- Tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğunun boyanma yüzdesine çarpımından oluşan değerleri gruplara ayırarak KPP'lerle karşılaştırdığımız zaman bu kategorilerle tümör derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p= 0.010).
- 4- Tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğunun boyanma yüzdesine çarpımından oluşan değerleri gruplara ayırarak KPP'lerle karşılaştırdığımız zaman bu kategorilerle mukozanın boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p= 0.001).
- 5- ALDH1A1 ekspresyonu ile bölge, cinsiyet, tümör çapı, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, evre, LVİ, PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.
- 6- Sonuç olarak bizim çalışmamız ALDH ailesinin bir üyesi olan ALDH1A1 izoformunun KRAK'larda prognostik değerini desteklememektedir.
- 7- Yapılacak araştırmaların daha geniş vaka serilerinde çalışılmasıyla beraber diğer moleküler yöntemlerin –western blotting, ALDELFLOR ASSAY, RT-PCR, akım sitometri kullanılması ve farklı KKH belirteçleri ile paralel olarak karşılıklı kontrol edilerek gerçekten tüm pozitif vakalarda ALDH1A1 KKH belirteci mi, yoksa farklı bir fonksiyon mu üstleniyor sorusunu aydınlatmak ve teknik hataları minimuma indirmek gerekir.
- 8- ALDH1A1 ekspresyonunun birçok ileri evre tümörlerde görülmemesinin bu molekülün kayba uğrayarak fonksiyonunun diğer ALDH izoformları tarafından kompanse edilip edilmediğini araştırmak için ALDH'nın diğer izoformlarını içeren poliklonal antikorlar denenebilir. Böylelikle aynı zamanda ALDH'ların kolon kanserlerindeki önemini açıklamak mümkün olabilir.

9- Ekspresyonu değerlendirirken net kabul görmüş bir cut-off değerinin olmaması nedeniyle subjektivite bu tür çalışmalarda önemli bir yanılıcı olmaya devam edecektir. Bu yönde vakaların değerlendirilmesi için bir konsensusun geliştirilmesi daha güvenilir sonuçlara ulaşmaya yardımcı olabilir.



## KAYNAKLAR

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal Cancer. *Lancet* 2014; 383:1490-502.
2. Almendro V, Marusyk A, Polyak K. Cellular heterogeneity and molecular evolution in cancer. *Annu Rev Pathol* 2013; 8:277–302.
3. Ren F, Sheng WQ, Du X. CD133: A cancer stem cells marker, is used in colorectal cancers. *World J Gastroenterol* 2013; 19:2603– 2611.
4. Jackso B, Brocker C, Thompson DC, et al. Update on the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH) superfamily. *Hum Genomics* 2011; 5(4): 283–303.
5. Allahverdiyev AM, Bagirova M, Oztel ON, et al. Aldehyde Dehydrogenase: Cancer and Stem Cells. In: Canuto RA (eds.) *Dehydrogenases*. InTech: Rijeka, Croatia; 2012; 3–28.
6. Tomita H, Tanaka K, Tanaka T, Hara A. Aldehyde dehydrogenase 1A1 in stem cells and cancer. *Oncotarget* 2016; 7:11018–32.
7. Sternberg SS. *Histology for Pathologists*. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 519-539.
8. Sadler TW. *Langman's Medikal Embriyoloji*. 7. baskı. Ankara: Palme kitabevi, 1996: 141–259.
9. Petorak İ. *Medikal Embriyoloji*. 2.baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A.S, 1996: 196.
10. Dere F. *Anatomi*. Adana: Okullar Pazarı Kırtasiye ve Tic. Pazarlama Ltd. Şti, 1994: 615-871.
11. Borley N. Large intestine. In: Standring S (ed). *Gray's anatomy, anatomical basis of clinical practice*. Spain: Elsevier, 2008: 589-612.
12. Kulaylat MN. Mesorectal excision: Surgical anatomy of the rectum, mesorectum, and pelvic fascia and nerves and clinical relevance. *World J Surg Proced* 2015; 5(1):27.
13. Corman LM, Allison SI, Kuehne JP. *Kolon ve Rektal Cerrahinin El Kitabı*. Adana: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 1–20.

14. Sakorafas GH, Zouros E, Peros G. Applied vascular anatomy of the colon and rectum: Clinical implications for the surgical oncologist. *Surgical Oncology* 2006;15 (4):243-255.
15. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bolge Anatomisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004; 9 (1):1–10.
16. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Moore Clinically Oriented Anatomy, Seventh ed.* Baltimore: 2014.
17. Thiele JW. Colon, Rectum, and Anus. In: Crabtree TD, editor. *General Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 317–42.
18. Netter FH. Rektum Kanlanması. *Netter's Atlas of human anatomy 2000*: 409-415.
19. Ohno F, Nkanishi H, Abe A, et al. Regional difference in intramural lymphangiogenesis of oral squamous cell carcinomas evaluated by immunohistochemistry using D2–40 and podoplanin antibody in 50 comparison with angiogenesis. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 281–289.
20. Ekem TU. Kolorektal Adenokarsinomlar: Klinikopatolojik inceleme, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonları ilişkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak 2006; 19–20.
21. Ross MH, Pawlina W. *Histoloji konu anlatımı ve atlas. 6. baskı.* Ankara: Palme yayıncılık, 2014: 597- 604.
22. Kierszenbaum AL. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi.* Ankara: Palme yayıncılık, 2006: 438-445.
23. Murtazaoğlu M. Kolorektal adenokarsinomlarda CD95 ekspresyonu ile EGFR amplifikasyonunun prognostik önemi ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005; 7–8.
24. Cheng L, Lai MD: Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG* 2003; 9: 2642-9.
25. Çabuk FK, Doğusoy GB. Hamartomatoz Polipler. In: Doğusoy GB (eds) *Gastrointestinal patoloji. 1. baskı.* İzmir. O'tıp Kitabevi ve Yayıncılık, 2015: 332-357.

26. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, ve ark. Temel Patoloji. 8. baskı. İstanbul: Özgün Ofset, 2007: 579-630.
27. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, at all. In: Gastrointestinal pathology an atlas and text. 3 nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 899-1036.
28. Montgomery EA, Voltaggio L. Gastrointestinal Traktüs mukozası biyopsilerinin yorumu. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2.cilt. 2018: 188-250.
29. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lion: International Agency for Research on Cancer, 2010: 160-65.
30. Mills SE (ed) Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Virginia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 1250-1427.
31. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. Hum Pathol 2011; 42(1):1-10.
32. Cooper HS. Intestinal Neoplasms. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. In: Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE (eds). 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2015: 1519-84.
33. Rosai J. Gastrointestinal Tract, Large Bowel. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10 th ed. Edinburg UK: Mosby-Elsevier Inc, 2011: 731-802.
34. Goral V. Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. Güncel Gastroenteroloji 2003; 7(1): 32-40.
35. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. Nutrients 2019; 11(1): 164.
36. Figen D. Kolorektal karsinomda sınıflama ve prognostik faktörler. Türk Patoloji Derneği Mezuniyet sonrası Eğitim Toplantısı Gastrointestinal Sistem Patolojisi Günleri. İstanbul: 2005: 47- 56.
37. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). 22 Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: 2010: 131-170.
38. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE,

- Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO editors. *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909–1068.
39. Turner JR. The Gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds). *Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015: 749-819.
  40. Dönmez HG, Demirezen Ş, Beksaç MS. WNT/Beta-katenin sinyal yolunun sitoplazmik biyomolekülleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2011; 25 (3):189-199.
  41. Bos JL: Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer research* 1989; 49:4682-9.
  42. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat rev Clin Oncol* 2010; 7(3): 153–162.
  43. Donahue CA, Montgomery E, Goldblum JR. Epithelial Neoplasms of the Colorectum, in *Gastrointestinal and Liver Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2012: 410-440.
  44. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010: 132-46.
  45. Harpaz N, Saxena R: Gastrointestinal Tract, Large Intestine. In: *Modern Surgical Pathology*. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. 1st. ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 749- 852.
  46. Tajima K, Yamakava M, İnaba Y, katagiri T, Sasaki H. Cellular localisation of inteleukin-5 expression in rectal carcinoma with eosinophilia. *Human pathology* 1998; 29:1024-1027.
  47. Vecchio FM, Valentini V, Minsky B, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:752-776.
  48. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *Tumors of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours, Patology and Genetics*. Lyon, France. IARC Press, 2010: 131-81.
  49. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist J at all. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci. Rep* 2016: 6, 29765.



50. Abcarian H: Operative treatment of colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70: 1350-1354. Falterman KW, Hill CB, Markey JC, Fox JW, Cohn Jr I: Cancer of the colon, rectum, and anus. A review of 2313 cases. *Cancer* 1974; 34: 951-959.
51. Winawer SJ, Zauber AG, Stewart E, O'Brien MJ: The natural history of colorectal cancer. Opportunities for intervention. *Cancer* 1991; 67:1143-1149.
52. Goldstein NS, Hart J: Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens. Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:51-58.
53. Mauri D, Filis P, Tsali L, et al. Role of chemotherapy in resectable liver metastases from colorectal cancer: food for thought from pooled evidence *ESMO Open* 2018; 3:e000367.
54. Stephen B, April G, David R: *Colon and Rectum*. 7<sup>th</sup> ed. Chicago: Springer, 2010: 143-165.
55. Dukes CE. The significance of the unusual in the pathology of intestinal tumor. *Ann R Coll Surg Engl* 1949; 4:90-103. Dukes CE. The surgical pathology of rectal cancer. *J Clin Pathol* 1949; 2:95-98.
56. Ferraro S, Buffa R, Pruneri G, et al. The prevalence and clinical significance of chromogranin A and secretogranin II immunoreactivity in colorectal adenocarcinomas. *Virchows Arch* 1995; 426: 587-592.
57. Fisher ER, Paik SM, Rockette H, Jones J, Caplan R, Fisher B. Prognostic significance of eosinophils and mast cells in rectal cancer. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (protocol R-01). *Hum Pathol* 1989; 20:159-163.
58. Chan C, Jankova L, Fung CL, et al. Fascin expression predicts survival after potentially curative resection of node-positive colon cancer. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:656-666.
59. Cui X, Shirai Y, Wakai T, Yokoyama N, Hirano S, Hatakeyama K. Aberrant expression of pRb and p16(INK4), alone or in combination, indicates poor

- outcome after resection in patients with colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35:1189-1195.
60. Sikora K, Chan S, Evan G, et al. C-myc oncogene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1987; 59:1289-1295.
  61. Rich JN. Cancer stem cells: understanding tumor hierarchy and heterogeneity. *Medicine (Baltimore)* 2016; (1 Suppl 1): S2-7.
  62. Eguizabal C, Aran B, Lopes SM, et al. Two decades of embryonic stem cells: A Historical Overview. *Human Reprod Open* 2019: 1-17.
  63. Mitchell RN. The Cell as a unit of health and disease. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds). *Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015: 1-29.
  64. Hamburger AW and Salmon SE: Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science* 197; 1977:461-463,.
  65. Kuşoğlu A, Avcı ÇB. Cancer stem cells: A brief review of the current status. *Gene* 2019; 681:80-85.
  66. Phi LTH, Sari IN, Yang YG et al. Cancer stem cells (CSCs) in drug resistance and their therapeutic implications in cancer treatment. *Stem Cells International* 2018; 5416923.
  67. Han L, Shi S, Gong T, et al. Cancer stem cells : therapeutic implications and perspectives in cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2013; 3(2): 65-75.
  68. Singh S, Brocker C, Koppaka V, et al. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. *Free Radic Biol Med* 2013; 56: 89–101.
  69. Vogler T, Kriegl L, Horst D et al. The expression pattern of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) is an independent prognostic marker for low survival in colorectal tumors. *Exp Mol Pathol* 2012; 92:111–17.
  70. Chanda B, Ditadi A, Iscove NN, and Keller G. Retinoic acid signaling is essential for embryonic hematopoietic stem cell development. *Cell* 2013; 155:215-227.
  71. Qiu JJ, Zeisig BB, Li S, et al. Critical role of retinoid/rexinoid signaling in mediating transformation and therapeutic response of NUP98-RARG leukemia. *Leukemia* 2015; 29:1153-1162.

72. Duester G, Mic FA, and Molotkov A. Cytosolic retinoid dehydrogenases govern ubiquitous metabolism of retinol to retinaldehyde followed by tissue-specific metabolism to retinoic acid. *Chem Biol Interact* 2003; 143-144: 201-210.
73. Zhao D, McCaffery P, Ivins KJ, et al. Molecular identification of a major retinoic-acid-synthesizing enzyme, a retinaldehyde-specific dehydrogenase. *Eur J Biochem* 1996; 240:15-22.
74. Yanagawa Y, Chen JC, Hsu LC, and Yoshida A. The transcriptional regulation of human aldehyde dehydrogenase I gene. The structural and functional analysis of the promoter. *J Biol Chem* 1995; 270: 17521-17527.
75. Yu HS, Oyama T, Isse T, et al. Formation of acetaldehyde-derived DNA adducts due to alcohol exposure. *Chem Biol Interact* 2010; 188:367-375.
76. Brennan P and Boffetta P. Mechanistic considerations in the molecular epidemiology of head and neck cancer. *IARC Sci Publ* 2004: 393-414.
77. Holah NS, Aiad HA, Asaad NY, Elkhoully EA, Lasheen AG. Evaluation of the Role of ALDH1 as Cancer Stem Cell Marker in Colorectal Carcinoma: An Immunohistochemical Study. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: EC17–23.
78. Yang W, Wang Y, Wang W, Chen Z, Bai G. Expression of Aldehyde Dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1) as a Prognostic Biomarker in Colorectal Cancer Using Immunohistochemistry. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2018; 24:2864–72.
79. Van der Waals LM, Borel Rinkes IHM, Kranenburg O. ALDH1A1 expression is associated with poor differentiation, 'right-sidedness' and poor survival in human colorectal cancer *PLoS One* 13 (2018): p. e0205536.
80. Chen J, Xia Q, Jiang B, et al. Prognostic value of cancer stem cell marker ALDH1 expression in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(12).
81. Mohamed SY, Kaf RM, Ahmed MM, Elwan A, Ashour HR, Ibrahim A. The prognostic value of cancer stem cell markers (Notch1, ALDH1, and CD44) in primary colorectal carcinoma. *J Gastrointest Cancer* (2018): 10.1007/s12029-018-0156-6.
82. Xu SL, Zeng DZ, Dong WG et al. Distinct patterns of ALDH1A1 expression predict metastasis and poor outcome of colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2976–86.

83. Hou Y, Liu YY, Zhao XK: Expression of aldehyde dehydrogenase 1 in colon cancer. *Asian Pacific journal of tropical medicine* 2013; 6:574-7.
84. Kahlert C, Gaitzsch E, Steinert G, et al. Expression analysis of aldehyde dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1) in colon and rectal cancer in association with prognosis and response to chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4193–4201.
85. Lugli A, Lezzi G, Hostettler I et al. Prognostic impact of the expression of putative cancer stem cell markers CD133, CD166, CD44s, EpCAM, and ALDH1 in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010; 103:382–90.
86. Langan RC, Mullinax JE, Ray S et al. A pilot study assessing the potential role of non-CD133 colorectal cancer stem cells as biomarkers. *J Cancer* 2012; 3:231–40.
87. Hessman CJ, Bubbers EJ, Billingsley KG, Herzig DO, Wong MH: Loss of expression of the cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 correlates with advanced-stage colorectal cancer. *American journal of surgery* 2012; 203:649-53.
88. Zhou F, Mu YD, Liang J, Liu ZX, Chen HS, Zhang JF. Expression and prognostic value of tumor stem cell markers ALDH1 and CD133 in colorectal carcinoma. *Oncol Lett* 2014; 7:507–512.
89. Huang EH, Hynes MJ, Zhang T et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2009; 69:3382–89.
90. Deng S, Yang X, Lassus H et al. Distinct expression levels and patterns of stem cell marker, aldehyde dehydrogenase isoform 1 (ALDH1), in human epithelial cancers. *PLoS One* 2010; 5:e10277.
91. Tanaka K, Tomita H, Hisamatsu K, et al. ALDH1A1-overexpressing cells are differentiated cells but not cancer stem or progenitor cells in human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6:24722–32.
92. Suzuki E, Chiba T, Zen Y, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is associated with recurrence-free survival but not stem cell-like properties in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012; 42:1100–1111.

93. Ma S, Chan KW, Lee TK, et al. Aldehyde dehydrogenase discriminates the CD133 liver cancer stem cell populations. *Mol Cancer Res* 2008; 6:1146-1153.
94. Rasheed ZA, Yang J, Wang Q, et al. Prognostic significance of tumorigenic cells with mesenchymal features in pancreatic adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (5):340-351.
95. Kahlert C, Bergmann F, Beck J, et al. Low expression of aldehyde dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1) is a prognostic marker for poor survival in pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2011; 11:275-10.
96. Wei D, Peng JJ, Gao H, Zhang T, Tan Y, Hu YH. ALDH1 Expression and the Prognosis of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ* 2015; 24:780–788.
97. Li XS, Xu Q, Fu XY, Luo WS. ALDH1A1 overexpression is associated with the progression and prognosis in gastric cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 705.
98. Liu Y, Lv DL, Duan JJ, et al. ALDH1A1 expression correlates with clinicopathologic features and poor prognosis of breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2014; 14:444.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AD</b>	: Az Diferansiye
<b>ADT</b>	: Az Diferansiye Tümör
<b>AIDS</b>	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)
<b>AJCC</b>	: The American Joint Comminittee on Cancer
<b>ALDH</b>	: Aldehit Dehidrogenaz
<b>APC</b>	: Adenomatöz Polipozis Koli
<b>ATRA</b>	: All-Trans Retinoic Acid
<b>ATZ</b>	: Anal Transizyonel Zon
<b>BM</b>	: Bitişik Mukoza
<b>CCP</b>	: Cronkhite-Canada Polipleri
<b>CCS</b>	: Cronkhite-Canada Sendromu
<b>CEA</b>	: Carcinoembryonic Antigen (Karsinoembriyonik antijen)
<b>CİMP</b>	: The CpG Island Methylator Phenotype
<b>CSCs</b>	: Cancer Stem Cells (Kanser Kök Hücre)
<b>DKH</b>	: Doku Kök Hücreleri
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>EBPβ</b>	: Enhancer-Binding Protein-β
<b>EKH</b>	: Embriyonik Kök Hücreler
<b>FAP</b>	: Familyal Adenomatosis Polipozis
<b>HCC</b>	:Hepatosellüler Karsinom
<b>HP</b>	: Hiperplastik Polipler
<b>İD</b>	: İyi Diferansiye
<b>İDT</b>	: İyi Diferansiye Tümör
<b>İHK</b>	: İmmunohistokimya
<b>İL5</b>	: İnterlökin-5
<b>JP</b>	: Jüvenil Polipler
<b>KE</b>	: Klonal Evrim
<b>KH</b>	: Kök Hücre
<b>KKH</b>	: Kanser Kök Hücre
<b>KPP</b>	: Klinikopatolojik Parametreler
<b>KRAK</b>	: Kolorektal Adenokarsinom

<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LNM</b>	: Lenf Nodu Metastazı
<b>LVİ</b>	: Lenfovasküler İnvazyon
<b>MHAP</b>	: Mikst Hiperplastik Adenomatöz Polip
<b>MSI</b>	: Mikrosatellit İnstabilitesi
<b>MUC1</b>	: Mammary-Type Mucin
<b>NADP</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat,
<b>ODD</b>	: Orta Derece Diferansiye
<b>PBS</b>	: Phosphate-Buffered Saline
<b>PCR</b>	: Polimeraz Chain Reaction, (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>PNİ</b>	: Perinöral İnvazyon
<b>RA</b>	: Retinoik Asit
<b>RAR</b>	: Retinoik Asit Reseptörü
<b>RARE</b>	: Retinoic Acid Response Element
<b>ROS</b>	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>RXR</b>	: Retinoid X Reseptörleri
<b>SCs</b>	: Stem Cells (Kök hücreler)
<b>SPS</b>	: Serrated Polipozis Sendromu
<b>SSA/P</b>	: Sesil Serrated Adenomlar/Polipler
<b>TA</b>	:Tübüler Adenom
<b>TIC's</b>	:Tumor-Initiating Cells (Tümör Başlatıcı Hücreler)
<b>TNM</b>	:Tümör-Nod-Metastaz
<b>TSA</b>	: Traditional Serrated Adenom (Geleneksel serrated adenom)
<b>TVA</b>	: Tübülovillöz Adenom
<b>VA</b>	: Villöz Adenom
<b>WHO</b>	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
<b>WNT</b>	: Wiggless-İntegrated

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
<b>Şekil 1</b> ( Kalın bağırsağın bölümlerinin şematik gösterimi) .....	9
<b>Şekil 2</b> ( Adenom karsinom sekansında moleküler ve morfolojik değişiklikler) .....	23
<b>Şekil 3</b> (ALDH1'in normal KH ve KKH'lerde düzenlenmesi ve işlevi) .....	38
<b>Şekil 4</b> (Karsinogenezis sürecinde ALDH'lar ve ROS) .....	39
<b>Şekil 5</b> ( Vakaların diferansiyasyon derecelerine göre dağılımları) .....	46
<b>Şekil 6</b> (Vakaların evreye göre dağılımları) .....	47
<b>Şekil 7</b> (Tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğu ve diferansiyasyon derecesi arasında ilişki).....	52
<b>Şekil 8</b> ( ALDH1A1'in tümör ve mukozada boyanma özellikleri) .....	52
<b>Şekil 9</b> (ALDH1A1 ekspresyonu ile evre arasında ilişki) .....	53

Resimler	Sayfa No
<b>Resim 1</b> ( A-Tümörde ve Bitişik mukozada negatiflik (x100). B-Aynı camda kontrol dokusunda tübüller pozitif, glomerüller negatiftir (x200)) ....	42
<b>Resim 2</b> ( Tümörde 1+ boyanma (x200)) .....	43
<b>Resim 3</b> ( Tümörde 2+ boyanma (x400)) .....	43
<b>Resim 4</b> ( A- Tümör ve B- bitişik mukozada 3+ boyanma (x400)) .....	44



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablolar</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> (TNM sınıflaması (AJCC, 8.Baskı, 2017)) .....	28
<b>Tablo 2</b> (TNM sınıflamasına göre evreler.(AJCC, 8. Baskı. 2017)) .....	30
<b>Tablo 3</b> (Primer antikor ve immünohistokimyasal uygulama yöntemleri) .....	41
<b>Tablo 4</b> (Vakaların klinikopatolojik özellikleri) .....	47
<b>Tablo 5</b> (İDT'de ve BM'nin boyanma yoğunluğu ve tümörde boyanma yüzdesi) .....	49
<b>Tablo 6</b> (ODD tümörlerde ve bitişik mukozada boyanma yoğunluğu ve tümörde boyanma yüzdesi) .....	50
<b>Tablo 7</b> (ADT'de ve BM'da boyanma yoğunluğu ve tümörde boyanma yüzdesi) .....	50
<b>Tablo 8</b> (ALDH1A1 ile boyanma yoğunluğu, evre ve diferansasyon derecesine göre vakaların dağılımı) .....	51
<b>Tablo 9</b> (ALDH1A1 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi) .....	53
<b>Tablo 10</b> (Tümörde ALDH1A1 boyanma yoğunluğuyla yaş, tümör çapı ve lenf nodu metastaz sayısı ortalamaları ile ilişkisi) .....	55
<b>Tablo 11</b> (Kategorilerin KPP'lerle ilişkisi) .....	56
<b>Tablo 12</b> (ALDH1A1 kategorik değerlerinin yaş, tümör çapı, lenf nodu metastaz sayı ortalamaları ile ilişkisi) .....	57