



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

**KOLON POLİPLERİNDE ADENOM-KARSİNOM
SEKANSINDA SOX-2 VE B-KATENİN EKSPRESYONUNUN
YERİ VE TANIYA KATKISININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Neslihan ETİ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İclal GÜRSES**

MERSİN-2016



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

**KOLON POLİPLERİNDE ADENOM-KARSİNOM
SEKANSINDA SOX-2 VE B-KATENİN EKSPRESYONUNUN
YERİ VE TANIYA KATKISININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Neslihan ETİ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İclal GÜRSES**

**Bu tez, BAP 2015-TP3-1254 no'lu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir.**

MERSİN-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında her türlü bilgi ve desteği esirgemeyen, yol gösterici olan, tezimin her aşamasında sabırla bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. İclal GÜRSES'e,

Eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak iyi bir patolog olabilmem yolunda desteklerini esirgemeyen, yol gösterici olan sevgili hocalarım Prof. Dr. Ayşe POLAT, Prof. Dr. Duygu DÜŞMEZ APA, Doç. Dr. Ebru SERİNSÖZ LİNKE, Doç. Dr. Tuba KARA, Yrd. Doç. Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI ve Yrd. Doç. Dr. Yasemin YUYUCU KARABULUT, Yrd. Doç. Dr. Ferah TUNCEL DALOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, iyi ve kötü günümde desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Özlem GÜBÜR, Dr. Canan PORGALI ONAN, Dr. Didar GÜRSOY, Dr. Gül Emek YÜKSEK, Dr. Pınar YILDIRIM, Dr. Funda BOZKURT ve Dr. Veli NASIROV'a

Kesitlerimin yapılması konusunda yardımlarını esirgemeyen teknisyen arkadaşım Gözde Büyükekiz'e, immünohistokimyasal boyamalar esnasında yardımlarını esirgemeyen teknisyen arkadaşlarım Ceyda TOPAL'a ve beraber çalıştığım diğer teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Klinik verileri toplama konusunda yardımcı olan Genel Cerrahi AD'dan Prof. Dr. Tahsin ÇOLAK ve Dahiliye Gastroenteroloji AD'dan Yrd.Doç. Dr. Enver Üçbilek'e,

Bana olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Gülay GÜNEY, babam Semih Esat GÜNEY, kardeşim Serhan GÜNEY'e ve biricik eşim Can Mehmet ETİ'ye teşekkür ederim...

Dr. Neslihan ETİ

16/03/16 - Mersin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR	
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	10
Kolon Embriyolojisi	10
Kolon Anatomisi	10
Kolon Histolojisi	13
Kolon Fizyolojisi	14
Kolon Kanserlerinde Histopatolojik Öncül Lezyonlar	14
Kolon Kanserlerinde İnsidans ve Epidemiyoloji	17
Kolon Kanserlerinde Etiyoloji ve Risk Faktörleri	18
Kolon Kanserlerinde Klinik Özellikler	19
Kolon Kanserlerinde Morfolojik ve Moleküler Patogenez	21
Kolon Kanserlerinde Tedavi	23
Biyolojik Belirteçler	26
GEREÇ ve YÖNTEM	30
Olgu Seçimi	30
İmmünohistokimyasal Çalışma Yöntemi	30
İmmünohistokimyasal Değerlendirme	31
İstatistiksel Yöntem	32
BULGULAR	33
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR ve ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	58
KISALTMALAR DİZİNİ	67
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	68
TABLolar DİZİNİ	69

ÖZET

Kolorektal kanserler tüm dünyada 3. en sık görülen kanser tipidir ve kanser nedenli ölümlerin 4. en sık nedenidir. 50 yaşından sonra görülme sıklığı artar. Gelişmiş ülkelerde ortalama tanı alma yaşı 70'tir. Genetik faktörler yanı sıra yaş, erkek cinsiyet, inflamatuvar barsak hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı, beslenme alışkanlıkları, obezite, diyabet risk faktörleri arasındadır. En önemli prognostik faktör tümörün tanı anındaki evresidir. Tedavisi esas olarak cerrahi, rektal kanser için neoadjuvan radyoterapi ve evre III/IV ile yüksek riskli evre II kolon kanserleri için adjuvan kemoterapidir.

Adenomlar intestinal epitelden köken alan, kolon kanser gelişimine öncül, malignite potansiyeli olan glandüler neoplazmlardır. Yaşla ve erkek cinsiyette görülme sıklığı artar. Histolojik olarak tübüler, tübülovillöz, villöz ve düz (deprese) adenomlar olmak üzere dört kategoriye ayrılırlar².

Kolorektal kanserler en sık prekürsör lezyonlar olan displastik adenomlardan; 10 yıldan uzun sürede gelişirler^{1,2}. Adenomlardan kanser gelişimindeki basamaklı ilerleyişin en erken olayı APC gen mutasyonudur¹. KRAS onkogen mutasyonunun aktive olması ve TP53 tümör süpresör gen mutasyonunun inaktive olmasıyla sekans ilerler.

Bu çalışmada amacımız, Sox-2 ve B-katenin'in kolonun adenomatöz polipleri ve adenokarsinomunda ekspresyonun araştırılması, adenom-karsinom sekansında bu belirteçlerin yeri ve etkisinin değerlendirilmesidir.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002-2014 yılları arasında tanı alan, tedavisi ve takibi hastanemizde yapılan 56 düşük dereceli displazi içeren tübüler adenom, 53 yüksek dereceli displazi içeren tübüler adenom, 44 tübülovillöz adenom, 29 villöz adenom ve 60 kolon adenokarsinomu çalışma kapsamına alındı. Gruplar arasında Sox-2 ve B-katenin'in immunohistokimyasal ekspresyonları ve bu belirteçlerin her grup içinde yaş, cinsiyet, polip sayısı, lokalizasyon; adenokarsinomlar için diferansiyasyon, evre, lenfovasküler invazyon ve tümör boyutu ile arasındaki ilişki değerlendirildi.

Anahtar Sözcükler: Adenomatöz polip, Adenokarsinom, B-katenin, Kolon, Sox-2

ABSTRACT

Investigation of Sox-2 and B-catenin Expression For Diagnosis in Adenoma-Carcinoma Sequence of Colon Polyps

The colon carcinomas are third common type of all cancers, and also 4th most common cause of cancer-related death in the world. The incidence increases after the age of 50. The average age for diagnosis is 70 years, in developed countries. The risk factors are genetic, obesity, male gender, inflammatory bowel diseases, diet, smoking and alcohol etc... Stage is the most significant prognostic factor. The treatment modalities are surgery, neoadjuvant radiotherapy (rectal cancer) and adjuvant chemotherapy (stage III/IV and high risk stage II colon cancers).

Originating from the intestinal epithelium adenomas are glandular neoplasms, which are precursors to colon cancer progression and have malignant potential. The incidence increases with age and male gender. Adenomas are classified as tubular, tubulovillous, villous and flat types histopathologically.

Colorectal cancers develop in over 10 years from the dysplastic adenomas which the most common precursor lesions. The earliest events is a mutation of the APC gene in adenoma-carcinoma sequence. Sequence progresses with the activation of the KRAS oncogene mutations and inactivation of the TP53 tumor suppressor gene mutation.

The aim of this study is to investigate Sox-2 and B-catenin expressions and determine its prognostic value in colorectal cancers and adenomatous polyps.

The study population was comprised 60 patients with colon adenocarcinoma, 29 patient with villous adenoma, 44 patient with tubulovillous adenoma, 56 patient with tubular adenoma with low grade dysplasia, 53 patient with tubular adenoma with high grade dysplasia which are diagnosed at pathology department of Mersin University Faculty of Medicine from 2002 to 2014. Immunohistochemical expression of Sox-2 and B-catenin and their relationship with clinicopathological parameters were evaluated.

Key words: Adenomatous polyp, Adenocarcinoma, B-catenin, Colon, Sox-2

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler tüm dünyada 3. en sık görülen kanser tipidir ve kanser nedeni ölümlerin 4. en sık nedenidir¹. 50 yaşından gençlerde görülme sıklığı düşüken yaşla artar¹. Gelişmiş ülkelerde ortalama tanı alma yaşı 70'tir¹. Genetik faktörler yanı sıra yaş, erkek cinsiyet, inflamatuvar barsak hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı, beslenme alışkanlıkları, obezite, diyabet risk faktörleri arasındadır². En önemli prognostik faktör ise tümörün tanı anındaki evresidir². Tedavisi esas olarak cerrahi, rektal kanserler için neoadjuvan radyoterapi ve evre III/IV ile yüksek riskli evre II kolon kanserleri için adjuvan kemoterapidir¹.

Kolorektal kanserler en sık premalign prekürsör lezyonlar olan displastik adenomlardan; 10 yıldan uzun sürede gelişirler^{1,2}. Adenomlar intestinal epitelden köken alan, kolon kanser gelişimine öncül, malignite potansiyeli olan glandüler neoplazmlardır. Yaşla ve erkek cinsiyette görülme sıklığı artar. Histolojik olarak dört kategoriye ayrılırlar; tübüler, tübülovillöz, villöz ve düz (deprese) adenomlar². Tübüler adenomlar adenomatöz poliplerin yaklaşık %75-80'ini oluşturur ve malignleşme olasılığı %5'ten azdır. Tübülovillöz adenomlar adenomatöz poliplerin %10-15'ini meydana getirir ve %20-25 oranında malignleşme olasılığı vardır. Villöz adenomlar ise geri kalan %5-10 kadarını oluşturur ve %35-40 oranında malignleşme potansiyeli taşırlar³.

Adenomlardan kanser gelişimindeki basamaklı ilerleyişin en erken olayı APC (Adenomatous Polyposis Coli) gen mutasyonudur¹. KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) onkogen mutasyonunun aktive olması ve TP53 (Tümör Protein p53) tümör süpresör gen mutasyonunun inaktive olmasıyla sekans ilerler⁴.

β -katenin, kaderinlerle ilişkili, hücreler arası adezyonda görevli sitoplazmik bir proteindir. Aynı zamanda Wnt sinyal yolağının da önemli bir komponentidir. APC proteini normalde β -katenine bağlanır ve parçalanmasını sağlar. APC fonksiyon kaybında β -katenin birikir ve nükleusa transloke olur ve proliferasyonu arttıran MYC ve Siklin D1'i kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive eder⁴. β -katenin'in parçalanmasını sağlayan kompleksin bir parçası olan Axin-1 geninde meydana gelen mutasyonlar da sitoplazmada ve nükleusta β -katenin birikimine yol açarak hepatoselüler karsinom gelişimine neden olur^{5,6}. Hepatoblastomların çoğunluğu ve intestinal tip gastrik kanserlerin bir kısmında da B-katenin mutasyonu söz konusudur⁶. Yanı sıra endometrial karsinom, endometrioid tip ovaryan karsinom,

melanom, pilomatrikoma, anaplastik tiroid karsinomu, prostat karsinomu, Wilm's tümörü, akciğer karsinomu ve medulloblastom gibi birçok farklı kanser türünde de farklı oranlarda β -katenin mutasyonu saptanmıştır⁶.

Sox2 (Sex determining region Y-box 2) embriyonik ve nöronal kök hücrelerin kendini yenileme ve diğer hücrelere dönüşebilme özelliğinin devam etmesini sağlayan, SOX ailesinin B grubuna dahil high mobility group box transkripsiyon faktörüdür. Diğer SOX ailesi üyeleri gibi hücre akibetinin belirlenmesinde, hücre farklılaşmasında ve çoğalmasında kritik rol oynar. Sox2 birçok kanser tipinde hücre çoğalması ile ilişkilidir. Kanser kök hücrelerinde de bulunur ve tümör hücrelerinin kendini yenileme yeteneğini ve tümör büyümesini yönlendirir⁷. Birçok kanser tipiyle (kolorektal, meme, glioblastom, melanom, ovaryan kanserler...) ilişkili olduğu belirlenmiştir. Sox2'nin anormal ekspresyonu akciğer ve özofageal skuamöz hücreli karsinomlarda hücre çoğalmasını artırırken; gastrik kanserde hücre çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Kolorektal karsinomlarda proliferasyonda Sox2'nin etki mekanizması çok açık değildir⁸. Ancak nükleer β -katenin ekspresyonuna benzer olarak yüksek düzeylerdeki Sox2 ekspresyonunun kötü prognoz, rekürrens ve düşük hastalısız sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹.

Literatürde farklı yayınlarda kolorektal kanserlerde Sox2 ve β -katenin'in immün ekspresyonları ve moleküler yöntemler ile araştırmalar bulunmaktadır. Omurgalıların genomunda yaklaşık 20 Sox proteini bulunmaktadır. Sox faktörleri, Wnt sinyalinin de görev aldığı doku özelleşmesi, organ gelişimi, kök hücre homeostazı, kanser gelişimi gibi prosesleri düzenler. Hücre içeriğine göre ve ilişkili oldukları proteinlere göre transkripsiyonel aktivatör ya da baskılayıcı olabilirler. Sox proteinlerinin Wnt bağımsız birçok fonksiyonu olsa da normal gelişimde ve hastalıklarda Wnt'yi düzenleyici rolleri de vardır. Sox17 ve Sox3 B-katenin/Tcf etkinliğini baskılayarak; Sox4 gibi bazı Sox proteinleri de B-katenin'in transkripsiyonel aktivitesini artırır. Bazı Sox genlerinin ekspresyonu da Wnt aracılığı ile düzenlenir ve bu da feedback mekanizmasını sağlar¹⁰.

Sox7 ve Sox17 gibi bazı Sox proteinleri insanlarda birçok tümörde epigenetik olarak sessizdir ve tümör süpresör olarak görev yapar¹¹. Kolon kanser hücrelerinde de Sox7 ve Sox17'nin aşırı ekspresyonunun hiperaktif B-katenin aktivitesini baskıladığı dolayısıyla Siklin D1 ekspresyonunu ve hücre proliferasyonunu azalttığı bulunmuştur^{11,12,13}. Fakat bu iki belirteci adenom-karsinom sekansında birlikte araştıran çalışma yoktur.

Amacımız kolorektal kanserlerin prekürsör lezyonlarının kansere dönüşme potansiyelinin araştırılmasıdır. Bunun araştırılması kolorektal kansere dönüşme potansiyeli olan lezyonların (adenom tiplerinin ve özelliklerinin) belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Bu durum hastaların tanı ve yönetim ile prognozuna katkıda bulunacaktır.



GENEL BİLGİLER

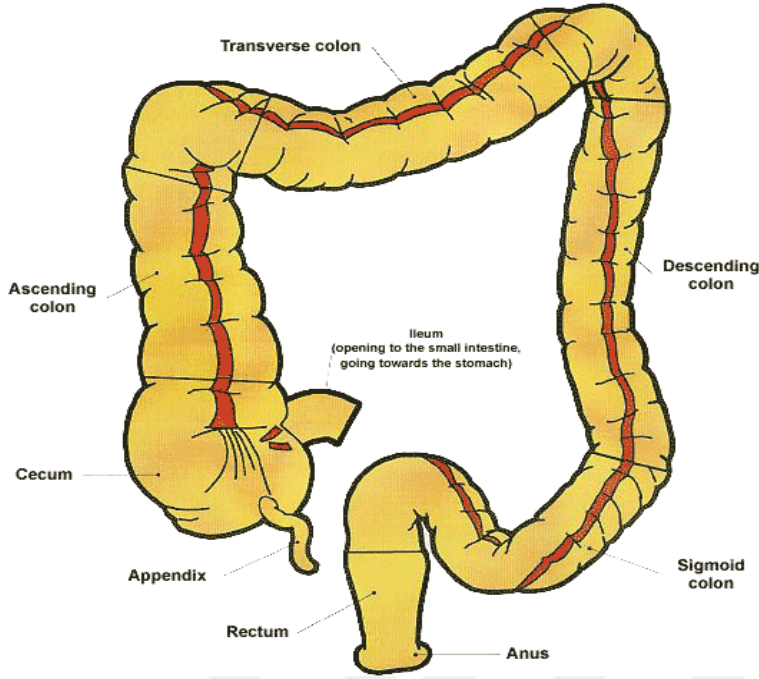
Kolon Embriyolojisi

Sindirim sisteminin epiteli ve türevlerinin parankimi endodermal; müsküler ve peritoneal elemanları ise mezodermal kaynaklıdır. Bu sistem, bukkofaringeal membrandan kloakal membrana kadar uzanır ve önbarsak, ortabarsak ve sonbarsak bölümlerine ayrılır. Gestasyonun 4. haftasından itibaren barsağın orta ve alt bölümleri vücudun orta hattı üzerinde üç parça halinde görülür. Ön barsaktan; özofagus, trakea ve akciğer tomurcukları ile mide ve koledok kanalının açıldığı noktaya kadar olan duodenum parçası gelişir. Orta barsak, primitif barsak halkasını oluşturur ve koledokun duodenuma açıldığı noktanın altında kalan duodenal parçadan, transvers kolonun 2/3 proksimal ve 1/3 distal parçalarının birleşim yerine kadar devam eder. Primer halka tepe noktasından vitellin kanal yoluyla yolk kesesi ile geçici bir süre açık bir şekilde ilişkide bulunur. Altıncı haftada barsaklar o kadar hızla büyür ki umbilikal kord içine herniye olurlar (fizyolojik herniasyon). Barsaklar 10. haftada, karın boşluğuna geri dönmeye başlarlar. Bu olaylar sırasında orta barsak saatin tersi yönünde 270 derecelik bir dönüş de yapar. Son barsaktan, transvers kolonun 1/3 distalinden anal kanalın üst kısmına kadar olan barsaklar gelişir (anal kanalın distal parçası ektodermal anal çukurdan gelişir). Son barsağın kaudal kısmı, ürorektal septum tarafından arkada rektum ve anal kanal; önde de mesane ve üretra olacak şekilde ikiye bölünür^{14,15,16}.

Kolon Anatomisi

Kolon yetişkinlerde ortalama 150 cm uzunluğunda olup, ileoçekal bölgeden başlayarak rektosigmoid köşeye kadar uzanır. Kolonun anatomik bölümleri sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolondur (Resim 1). Sigmoid kolondan itibaren kalın barsak rektum olarak devam eder ve anüsle birleşir. Kolon çapı çekumda 6-7 cm iken aşağı doğru indikçe daralır ve rektosigmoid köşede 2,5 cm'ye kadar düşer^{17,18}. Kalın barsağın periton ile ilişkisi değişkenlik göstermektedir. Çekum, transvers kolon ve sigmoid kolonun tamamı, çıkan kolonun ön ve arka yüzleri, inen kolonun ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür¹⁷. Rektumun pelvis ve anal kanal içinde uzanan 8–15 cm'lik distal kısmı ekstraperitoneal olarak yerleşmiştir^{19,20}.

Şekil 1: Kolon bölümlerinin şematik gösterimi



Çekum: Yaklaşık 10 cm uzunluğunda 5 cm genişliğinde, kalın barsağın kör kese şeklindeki ilk bölümü olup terminal ileum girişinin distalinde, sağ fossa iliakada yer alır. Çekum hareketli bir organdır, tüm yüzeyleri peritonla kaplıdır ve genellikle kısa bir mezosu vardır. Çekumun iç yan arka bölümüne ileoçekal valv açılır. Terminal ileumun sirküler ve longitudinal kas liflerinin oluşturduğu bu sfinkter mekanizması ileum içeriğinin çekuma doğru hızlı geçişini engellediği gibi, çekumdan ileuma doğru reflüyü de önler. Çekumun iç yan ve arka yüzüne, ileoçekal valvin 2 cm altına apandiks açılır. Apandiks uzunluğu ortalama 9 cm olan (2 ile 20 cm arasında) kör bir tübüler yapıdır^{17,19,21,22}.

Çıkan kolon: Yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve ileoçekal kavşaktan sağ kolik bölgeye kadar uzanır. Karaciğer altında sola ve aşağı doğru dönerek transvers kolonla devam eder. Bu dönüş noktasına hepatic fleksura denir. Çıkan kolon ön ve yan yüzlerinde peritonla kaplıdır. Arka yüzünde yer alan Toldt fasyası ile karın arka duvarına tutunur^{17,18,19}.

Transvers kolon: Yaklaşık 50 cm uzunluğundadır. Sağ kolon köşesinden başlar. Batını sağdan sola doğru kateder ve dalak önünde splenik fleksurayı oluşturarak aşağıya döner. Transvers kolon tüm yüzeylerinde peritonla kaplıdır. Transvers kolonun ön-üst yüzüne yapışan omentum majus ince barsakların önünden aşağıya, pelvise doğru uzanır^{17,19}.

İnen kolon: Kolonun, sol köşeden (splenik fleksura) itibaren aşağı doğru dönerek, pelvise kadar uzanım gösteren yaklaşık 25 cm uzunluğundaki bölümüdür. Çapı çıkan kolon ve transvers kolona göre daha dardır. İnen kolon, tıpkı çıkan kolon gibi sadece ön ve yan yüzlerinde peritonla örtülüdür^{17,19}.

Sigmoid kolon: İnen kolonun devamıdır. Boyutu çok değişken olmakla beraber ortalama 40 cm uzunluğundadır. Rektosigmoid köşeden sonra rektum ile devam eder. Tüm yüzeylerinde peritonla kaplıdır. Ters V biçiminde uzun bir mezoyla karın arka duvarına tutunur^{17,19}.

Rektum: Rektosigmoid köşeden başlar. Yaklaşık 12–15 cm uzunluğundadır. Sakral kaviteyi doldurur ve koksiks tepesinin 2–3 cm antero-inferiorunda sonlanır. Distal 1/3'lük kısmı tamamen ekstraperitonealdir^{18,19}.

Kan Dolaşımı

Arteriyel dolaşım: Süperior ve inferior mezenterik arterler barsakların tamamını beslerler. Splenik fleksura bu arterlerin dağılım alanları için bir sınırdır. İki arterin arasındaki kollateral sirkülasyon kolonun mezokolik kenarı boyunca devamlı birbirleriyle ilişkilidir. Bu anastomozlara marginal arter ismi verilir. Marjinal arterlerden çıkan vaza rektalar barsakları besler^{18,19,22,23}. Marjinal arterden kolona dik olarak çıkan kısa dalcıklar, kolonun mezoya yakın olan 2/3'lük bölümünü, uzun dalcıklar ise antimezenterik kısımda kalan 1/3'lük bölümünü beslerler¹⁹.

Üst ve alt mezenterik arterin dallarından çıkan yan dallar çekumdan rektosigmoid köşeye kadar kolon boyunca uzanan Drummond'un marjinal arterini meydana getirirler.

Ortakolik arter ile sol kolik arter arasında var olan bir diğer kollateral ise Riolan arkusu adını alır^{18,19,24}.

Venöz dolaşım: Kalın barsağın 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 meydana getirir^{18,19,24}.

Lenfatik Drenaj: Kolonun tüm kısımlarında lenfatik drenaj vasküler yapıyı izler. 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 barsak duvarında ve apendiks epiploikada bulunur. Parakolik nodlar süperior kolik damarlar üzerinde, ana nodlar ise superior ve inferior mezenterik damarlar üzerinde yer alırlar^{18,19}.

Innervasyon

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 pleksus 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^{19,25}.

Kolon Histolojisi

Kalın barsak duvarı; mukoza, submukoza, muskularis eksterna (propriya) ve seroza (rektumda perimuskuler doku) olmak üzere dört tabakadan oluşur^{14,20}.

Mukoza tabakası: Epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabaka içerir.

Kalın barsak mukozası distal (rektal) kısmı hariç katlanma göstermez ve villus yapısı içermez. İntestinal bezler uzundur, bunlarda çok sayıda goblet hücresi ve emici hücre ile az sayıda enteroendokrin hücre bulunur. Emilimi yapan epitel hücreleri prizmatiktir ve mikrovillusları kısa, düzensiz ve azdır. Bu organ başlıca fonksiyonları olan su emilimi, dışkı oluşumu ve mukus üretimi için çok uygun bir yapıya sahiptir. Salgılanan mukus sulu bir jel halindedir ve barsak yüzeyini kayganlaştırması yanında bakteri ve partiküllerin üzerini de örter¹³. Kalın barsağın epitel hücreleri bezlerin 1/3 alt kısmındaki hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonu ile her 6 günde bir yenilenir^{14,20}.

Lamina propriya lenfoid hücrelerden nodül oluşturacak kadar zengindir ve bu lenfoid hücreler ile nodüller genellikle submukozanın içine kadar uzanır. Bu lenfoid hücre yoğunluğunun nedeni kalın barsaktaki aşırı bakteri popülasyonudur^{14,26,27}.

Submukoza tabakası: Çok sayıda kan ve lenf damarlarına ek olarak submukozal bir sinir pleksusu da (Meissner pleksusu) içeren gevşek bağ dokusundan oluşmuş bir tabakadır^{14,20}.

Muskularis eksterna (propria) tabakası: Longitudinal ve sirküler düz kas demetlerinden oluşur ve bu iki kas grubu arasında Aurbech pleksusu bulunur. Dış longitudinal kas hücreleri üç yerde toplulaşarak tenya kolileri oluştururlar. Tenya koliler arası bölgede barsak duvarı dışa doğru genişlemeler yapar ve bunlara haustra koli denir^{14,20,26,27}.

Seroza tabakası: Yağ dokusundan zengin gevşek bağ dokusundan oluşmuş olup dış yüzü mezotelle örtülüdür. Kolonun intraperitoneal kısımlarındaki seröz tabakada apendiks epiploika denilen, yağ dokusundan oluşmuş küçük asılı uzantılar bulunur^{14,26,27}.

Kolon Fizyolojisi

Kalın barsağın primer fizyolojik görevleri şunlardır; mikroflora metabolizması ile alınan gıdaların yıkılması, su ve elektrolitlerin emilmesi, semisolid maddelerin depolanması, feçesin rektum ve anüse doğru ilerletilmesi. Alınan materyallerin kalın barsağa gelmesiyle barsak florası tarafından geride kalan karbonhidrat ve proteinin aerobik ve anaerobik metabolizması olur¹⁸. Kalın barsakta klorun emilimi karşılığında az miktarda bikarbonat lümeneye 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 oluşur²⁸.

Kalın barsaklarda 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 varır ve yaklaşık 20 saatte rektosigmoide ulaşır²⁸.

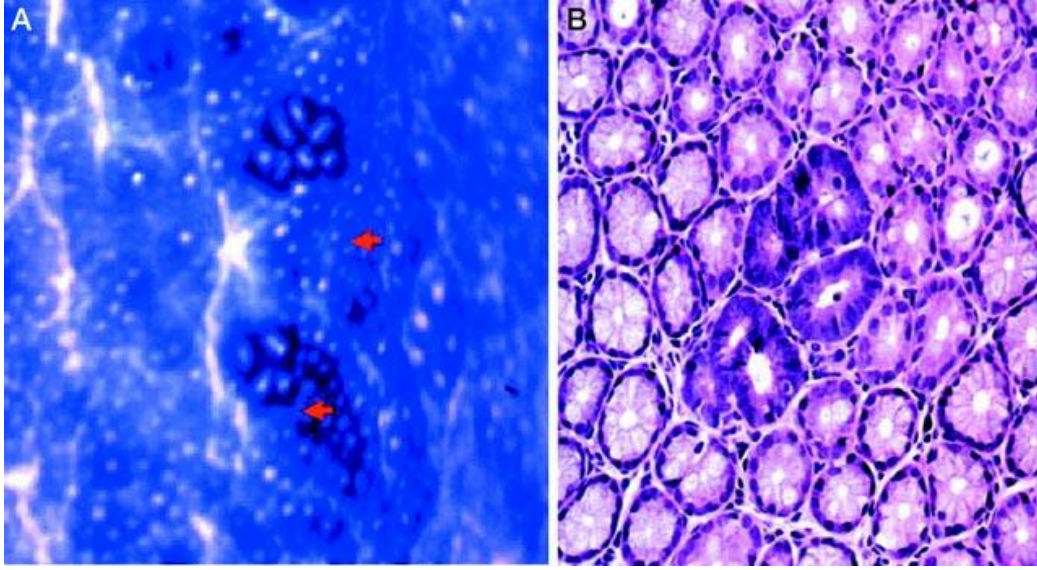
Kolon Kanserlerinde Histopatolojik Öncül Lezyonlar

Aberan kript odağı:

Bir veya birkaç iri, epiteli kalınlaşmış anormal kriptin meydana getirdiği odaklardır. Kolorektal mukozada metilen mavisi ya da kromoendoskop ile

görülebirlirler²⁹(Resim 2). Artmış proliferatif aktivite ve bir çoğu da KRAS mutasyonuna sahiptir. Yapılan çalışmalarda 40 yaş altı normal bireylerde oldukça az saptanırken; kolorektal adenomatöz polip ve karsinom hastalarında insidansı artmış bulunmuştur. Kolon kanserleri ve adenomlarının öncül lezyonu olduğu savunulmaktadır³⁰. Histopatolojik olarak displastik olmayan (hiperplastik ve non-hiperplastik), displastik ve mikst tipleri tanımlanmıştır³¹.

Resim 1: Aberan Kript odağı (Metilen mavisi&H-E)



Adenomlar:

Adenomlar intestinal epitelten köken alan benign glandüler neoplazmlardır. Tek veya çok sayıda olabilirler. Çok sayıda olduklarında genetik sendromlar akla gelmelidir. Tüm adenomlarda neoplazinin iki özelliği olan düzensiz proliferasyon ve yetersiz diferansiyasyon görülür. Normal kolon kriptlerinin aksine adenomlarda kript tabanında çok sayıda apoptotik cisimcikler mevcuttur. Adenomlar ayrıca epitelyal hücre diferansiyasyonunda da anormallikler gösterirler. Morfolojik ve fenotipik olarak adenomatöz epitel normalde kript tabanında bulunan çoğalıcı epitele benzer. Belirgin, uzun, hiperkromatik çit şeklinde dizilmiş nükleuslu, uzun hücrelerdir. Progresif diferansiyasyon gösteren normal kript epitelinin aksine epitelin tüm tabakalarında ve yüzeyde inkomplet diferansiyasyon gösteren goblet ve absortif hücreler görülür. Adenomlar tek bir kriptteki neoplastik klonal hücrelerden köken alır. Tek bir kripti etkileyen adenomlar oldukça nadirdir ve tipik olarak FAP sendromlu

hastaları etkiler^{2,29}. Histolojik olarak dört kategoriye ayrılırlar; tübüler, tübülovillöz (TVA), villöz (VA) ve düz (deprese) adenomlar².

Makroskopik Görünüm: Adenomlar genellikle polipoid ve 1 cm' den küçük olma eğilimindedir. 1cm'den büyük adenomlar en sık sigmoid kolon ve rektumda görülürler. Polip boyutu genellikle histolojik tip ile korelasyon gösterir. 1cm'den küçük adenomların %90'ı tübüler adenom, %7'si tübülovillöz adenom ve %2'si villöz adenomdur. 2cm'den büyük adenomların ise %50'si tübüler adenom, %38'i tübülovillöz adenom ve %12'si villöz adenomdur³². Küçük adenomlar genellikle sesil ve çevre mukozadan hafifçe daha kırmızıdır. Daha büyük adenomlar genellikle saplı olurlar ve birbiriyle ilişkili yarıklar ile lobüllere ayrılırlar. Geniş adenomlar sesil ve nadiren de düz olabilirler. Villöz adenomlar tipik olarak yüzeyden kabarık, yumuşak, frajil, yüzeyi kadifemsi kitlelerdir³³.

Mikroskopik Görünüm: Adenomlar mikroskopik görünümüne göre tübüler, tübülovillöz ve villöz olarak sınıflandırılırlar. %75'ten fazla tübüler ya da villöz komponent içeren polipler için tübüler ve villöz terimleri kullanılır. Major komponenti %75'ten az olan ara vakalar tübülovillöz adenom olarak adlandırılır²⁹. Tübüler adenomlar en sık görülen tiptir. Cerrahi eksizyon yapılan adenomların yaklaşık %10'u villöz iken otopsi serilerinde adenomların %1'i tübülovillöz ya da villözdür³³.

Displazi derecesi: Adenomlar tanım olarak en az düşük dereceli displazi içerir. Displazi düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılır².

Düşük dereceli displazide kriptlerde kalabalıklaşma vardır; fakat kriptler düzenli ve birbirine paralel olarak dizilmiştir. Kompleksite (sırt sırta verme, kribriform yapı ya da tomurcuklanma gibi) yoktur. Kriptler kolumnar şeklinin koruyan stratifiye epitel ile döşelidir. Nükleuslar içsi ya da oval şekillidir ve hücrenin bazalinde yerleşmiştir. Minimal nükleer kromazi vardır. Atipik mitoz, pleomorfizm ve polarite kaybı yoktur ya da minimaldir^{2, 34}.

Yüksek dereceli displazide kriptler düzensiz yerleşim, sırt sırta verme, kribriform ve solid yapılanma gibi kompleksite bulguları gösterirler. Kript yoğunluğu artmıştır. Hücreler kolumnar şekillerini kaybetmiştir. Belirgin pleomorfizm içerirler. Nükleuslarda bazal oryantasyonu yoktur ve hücrenin apikal 1/2'sine doğru uzanırlar. Nükleuslar 'açık' kromatinli ve belirgin nükleollüdür. Belirgin nükleer sıralanma artışı ve polarite kaybı vardır. Mitoz ve atipik mitoz fazladır^{2,34}.

Serrated Lezyonlar:

Hiperplastik polip, sesil serrated adenom/polip ve geleneksel serrated adenom gibi yapısal olarak epitelyal komponentinde testere dişi (serrated) görünümüne sahip heterojen bir grup lezyondur²⁹. Hiperplastik poliplerin günümüze kadar preneoplastik olmadığı düşünülse de yeni gelişen moleküler yöntemler sayesinde hiperplastik poliplerde de sesil serrated adenom/polip ve geleneksel serrated adenomda saptanan BRAF mutasyonu ve CGP metilasyonu gibi mutasyonların olabileceği gösterilmiştir. Hiperplastik poliplerin sesil serrated adenom/polip ve geleneksel serrated adenomun öncül lezyonu olabileceği; dolayısıyla preneoplastik potansiyel taşıyabileceği öne sürülmektedir³⁵.

Juvenil Polipler:

Sporadik juvenil polipler çoğunlukla çocuklarda görülürler. İnflame, ödemli geniş stromada reaktif değişiklikler içeren, küboidal epitelle döşeli, kistik genişlemiş, müsin içeren glandlardan oluşan bir lezyondur. Juvenil polipozis sendromlu hastalarda daha az stroma içeren, birkaç dilate gland ve daha fazla proliferatif küçük glanddan (mikrotübüler patern) meydana gelen yaprak benzeri bir büyüme paterni mevcuttur. Sporadik juvenil poliplerde displazi nadirdir ancak juvenil polipozis sendromlu hastalarda artmış kolorektal karsinom riski vardır²⁹.

Peutz-Jeghers Polibi:

Peutz-Jeghers sendromunda mukokutanöz pigmentasyonla birlikte görülen genelde ince barsakları etkileyen hamartomatöz gastrointestinal poliplerdir²⁹. Peutz-Jeghers sendromu 50000-200000 doğumda 1 görülen nadir bir sendromdur³⁶. Peutz-Jeghers poliplerinde displazi görülebilir fakat nadirdir⁵⁷. Bu sendromda gastrointestinal kanalda kanser gelişiminin normal popülasyona oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda %39 oranında kolon kanseri gelişimi görülmüştür³⁸. Ayrıca bu sendromda sindirim sistemi dışındaki meme, akciğer, pankreas, endometrium, serviks, over, testis gibi organlarda da artmış kanser riski mevcuttur^{36,37,38}.

Kolon Kanserlerinde İnsidans ve Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler tüm dünyada 3. en sık görülen kanser tipidir ve kanser nedeni ölümlerin 4. en sık nedenidir¹. Her yıl dünyada yaklaşık 1.2 milyon yeni kolorektal adenokarsinom olgusu görülmektedir ve tüm kanserlerin %9.7'sini oluşturmaktadır. Mortalite hızı insidans hızının yaklaşık yarısıdır ve yılda 600.000 kolorektal adenokarsinom ilişkili ölüm meydana gelmektedir^{4,29}. Erkeklerde prostat ve akciğer kanserlerinden; kadınlarda ise meme ve akciğer kanserlerinden sonra 3. en

sık görülen kanser tipidir⁴. 50 yaşından gençlerde görülme sıklığı düşükken; yaşla artar. Gelişmiş ülkelerde ortalama tanı alma yaşı 70'tir¹. Avrupa, Avustralya, Kuzey Amerika ve Japonya gibi gelişmiş endüstri ülkelerinde görülme sıklığı daha fazladır²⁹.

Kolon Kanserlerinde Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Diyet, Yaşam tarzı ve Diğer Maruziyetler:

Diğer bazı kanserlerden farklı olarak tek bir risk faktörü yoktur¹. Hayvansal gıdalardan zengin yüksek kalorili besinler ve sedanter yaşam tarzı olan populasyonlarda insidansı artar. Epidemiyolojik çalışmalar obezite³⁹, et tüketimi, sigara ve alkol tüketiminin önemli modifiye edilebilir risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Ters ilişki ise meyve ve sebze tüketimi, kalsiyum, D vitamini, uzun süreli non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı^{40,41}, östrojen replasman tedavisi⁴² ve fiziksel aktivite⁴³ olan populasyonlarda görülmüştür²⁹.

Kronik İnflamasyon:

Ülseratif kolit, crohn hastalığı, Schistozoma mansoni gibi kronik inflamatuvar barsak hastalıkları kolorektal karsinomlar için etiyolojik faktörlerdir. Ancak divertiküler hastalık, divertikülit gibi aralıklı inflamasyon risk faktörü değildir²⁹.

Genetik Faktörler:

Familyal adenomatöz polipozis (FAP) 5. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş adenomatöz polipozis coli (APC) genindeki mutasyonlara bağlı gelişen otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Kolonda yüzlerce ila binlerce adenomatöz polip gelişimi ile karakterlidir. Fundik gland polipleri, mide, duodenum ve ince barsak polipleri de sıklıkla eşlik eder. FAP'ın bir varyantı olan Gardner sendromunda gastrointestinal poliplere ek olarak epidermoid kistler, osteomlar, dental anomaliler ve desmoid tümörler görülür. Yine FAP'ın bir varyantı olan Turcot sendromunda ise tipik intestinal polipler ve beyin tümörleri –hemen her zaman medulloblastom- görülür. FAP olgularında ortalama kanser gelişme yaşı 40'tır. 21 yaşında kanser gelişme olasılığı %1-6 iken tedavi edilmemiş olgularda 50 yaşında kanser gelişme riski >%90'dır²⁹.

Lynch sendromu (herediter non-polipozis colorectal cancer, HNPCC) DNA mismatch repair genindeki defekte bağlı gelişen otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Kolorektal kanser, endometrial karsinom ve diğer kanser gelişimleri ile karakterlidir. Lynch sendromlu hastalarda yaşam boyu kolorektal karsinom gelişme riski %10-53'tür²⁹.

Diğer Risk Faktörleri:

Yaş, erkek cinsiyet, ailede kolorektal kanser hikayesi, diyabet tanımlanan diğer risk faktörleridir¹. Helikobakter pilori, fusobakterium gibi enfeksiyon ajanlarının artmış risk ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir^{44,45}.

Terapotik pelvik radyasyon ve üreterosigmoidostomi nadir karşılaşılan risk faktörleridir²⁹.

Klinik Özellikler

Hastaların %12'si tanı anında asemptomatiktir ve tümör görüntüleme yöntemleri ile tanı alır³². Hematokezya ve anemi sık semptomlardır. Barsak alışkanlıklarında değişik özelliklerle konstipasyon, abdominal distansiyon, barsak obstrüksiyonu ya da perforasyonu görülebilir. Rektosigmoid lezyonlarda tenesmus ve rektal kanama olabilir. Yanı sıra ateş, kilo kaybı, karın ağrısı gibi daha az spesifik semptomlar görülebilir.

Baryumlu grafi, bilgisayarlı tomografi, MR, transrektal USG ve PET tanı ve hatalığın yayılımını takipte kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Kolonoskopi de tanısal amaçlı ve bazen tedavi yöntemi olarak (polipektomi, yüzeysel kanserler için endoskopik mukozal rezeksiyon ve submukozal rezeksiyon gibi) kullanılmaktadır²⁹.

Makroskopi

Karsinomlarda lümeneye doğru ekzofitik, intramural endofitik ya da ülseratif, kolon duvarında annüler daha az olarak da difüz infiltratif (linitis plastica) büyüme paternleri görülebilir. Kolon proksimalinde splenik köşeye kadar ekzofitik büyüme paterni daha sık görülürken; inen kolon ve rektumdaki tümörler endofitik ve annüler büyüme eğilimindedir. Kesi yüzü birçok kolorektal tümörde homojen, gri-beyaz solid özelliktedir. Müsinöz tümörlerde jelatinöz olabilir^{29,32}.

Histopatoloji

Kolorektal karsinomların %90'ından çoğu adenokarsinomdur. Adenokarsinomlar gland oluşturma eğilimlerine göre iyi, orta ve az diferansiye olarak derecelendirilirler. %75'in üzerinde uniform tübül formasyonu oluşturanlar iyi, %25'in altında gland oluşturanlar az diferansiye olarak adlandırılırlar. Orta derecede diferansiyasyonda tübül formasyonu vardır fakat basit ve kribriform yapılar yapan kompleks glandlar beraber görülürler³². Adenokarsinomların %80'i orta derecede diferansiyasyon gösterir ve neoplastik glandların içinde eozinofilik boyanan "kirli nekroz" denilen nekroz alanları bulunur³². Adenokarsinomların birçoğu keratin 20 immünohistokimyasal belirteci ile pozitif, keratin 7 ile negatiftir. Aynı zamanda CDX2

transkripsiyon faktörünü eksprese ederler. Tümörlerin bir kısmı keratin 20 negatiftir ve bu tümörlerde MSI-H (Microsatellite Instability-High) eğilimi vardır. CDX2 ekspresyonu MSI durumu ile ilişkili değildir²⁹.

Diğer Varyantlar

Müsinöz adenokarsinom: Tümörün %50'sinden fazlası içerisinde asiner yapılar, tabakalar oluşturan ya da tek tek duran, taşlı yüzük morfolojisinde olabilecek tümör hücreleri içeren müsin gölcüklerinden oluşur. %50'den daha az müsinöz alan içeren tümörler müsinöz komponent içeren tümör olarak kategorize edilir²⁹. Tüm kolon kanserlerinin%10'unu ve rektal kanserlerin %30'unu oluşturur³².

Taşlı yüzük hücreli karsinom: Tümörün %50'sinden fazlası nükleusu kenara iten belirgin intrasitoplazmik müsin içerir. Taşlı yüzük hücreleri müsinöz adenokarsinomun müsin gölcükleri içinde olabilir ya da minimal ekstraselüler müsin ile difüz infiltrasyon göstererek linitis plastica paterni sergileyebilir. Büyük boyutlu taşlı yüzük hücrelerine "globoid hücreler" de denilmektedir. %50'den daha az taşlı yüzük hücreleri içeren tümörler taşlı yüzük hücreli komponent içeren tümör olarak kategorize edilir²⁹.

Medüller karsinom: Nadir bir varyanttır. Tabakalar oluşturan veziküler nükleuslu, belirgin nükleoluslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı malign hücrelerden meydana gelir. Belirgin intrasitoplazmik lenfosit infiltrasyonu vardır. İyi prognozlidir²⁹.

Serrated adenokarsinom: Bu nadir varyant glandüler serrasyonu ile yapısal olarak sessil serrated polipe benzer. Müsinöz, kribriform, dantelsi ve kribriform alanlara eşlik edebilir. Düşük nükleo-sitoplazmik orana sahiptir²⁹.

Kribriform komedo tip adenokarsinom: Santral nekroz içeren geniş kribriform glandlar ile karakterize nadir bir varyanttır²⁹.

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. Nadir görülür²⁹.

Adenoskuamöz karsinom: Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomun her ikisinin de özelliklerini gösteren tümör alanları içerir. Ayrı alanlar olabileceği gibi içiçe geçmiş olarak da görülebilir. Daha çok küçük skuamöz diferansiyasyon alanları şeklinde karşımıza çıkar. Pür skuamöz hücreli karsinom oldukça nadirdir²⁹.

İğsi hücreli karsinom: Keratinlerle fokal immünreaktivite gösteren tümör hücreleri arasında iğsi hücreli sarkomatoid komponentten oluşan bifazik tümördür²⁹.

Undiferansiye karsinom: Farklı histolojik özellikler gösteren; morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler olarak diferansiyasyon göstermeyen nadir bir varyanttır²⁹.

Diğer nadir varyantlar: Şeffaf hücreli karsinom, panet hücresinden zengin papiller adenokarsinomlar kolonun çok nadir görülen tümörlerindedir. Ayırıcı tanıda kolonun primer melanomu veya epitelyal olmayan gastrointestinal stromal tümörler gibi tümörler akılda tutulmalıdır²⁹.

Kolon Kanserlerinde Morfolojik ve Moleküler Patogenez

Kolon kanser gelişimindeki moleküler mekanizmalar hastanın prognozu ve tedaviye cevabı ile ilişkili olduğundan klinik olarak önemlidir¹.

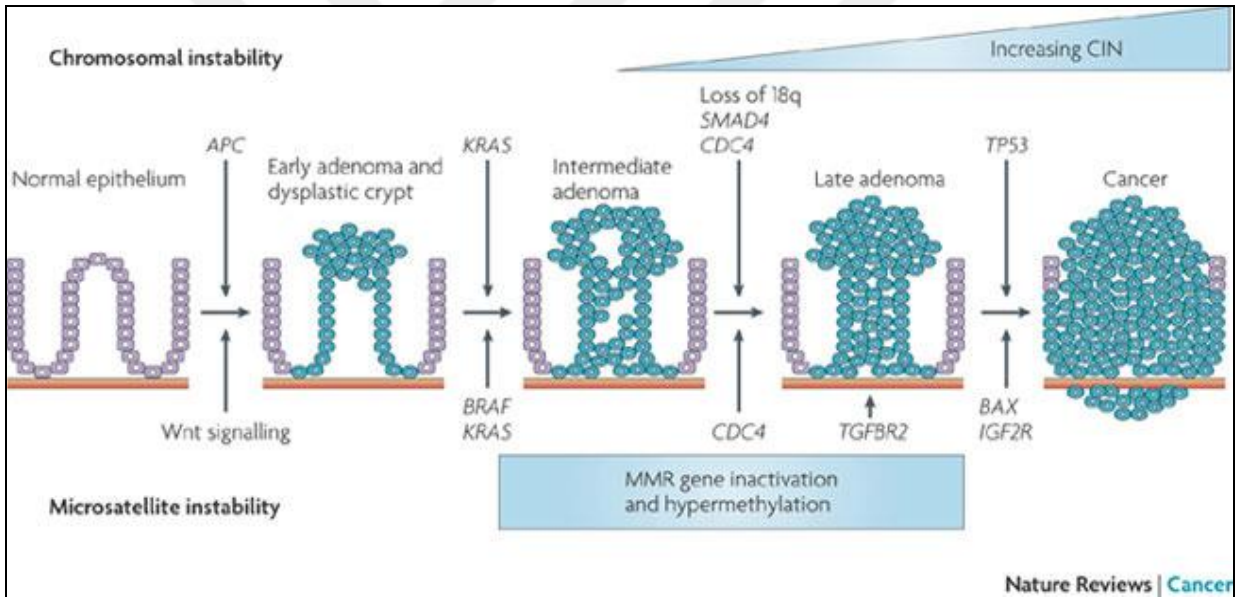
Kolon adenokarsinomuna yol açan moleküler olaylar kombinasyonu heterojendir ve hem genetik hem de epigenetik anormallikleri kapsar. En az iki adet genetik yolak tanımlanmıştır: Artmış WNT sinyaline yol açan sorunların olduğu APC/ β -katenin yolağı ve DNA mismatch tamirinde kusurlar ile ilişkili olan mikrosatellit instabilite yolağı. Her iki yolakta birden fazla mutasyonun aşamalı olarak birikimi söz konusudur. Ancak etkilenen genler ve mutasyonların birikme mekanizmaları farklıdır. En sık görülen metilasyon nedenli gen susturma olan epigenetik olaylar her iki yolakta da progresyonu hızlandırır²⁹.

Kromozomal instabilite yolağı: Sporadik kolon tümörlerinin yaklaşık %80'inde ve Lynch sendromu dışındaki birçok sendromik kolorektal kanserde söz konusudur. Bu kanserler anöploid karyotip, geniş kromozom segment delesyonları ve duplikasyonları ve artmış nükleer DNA içeriği ile karakterize büyük kromozomal anomaliler ile karakterizedir. Tümörlerde >%90'ın üzerinde APC mutasyonu mevcut iken; yaklaşık %50'sinde KRAS mutasyonu, %70'inde TP53 mutasyonu, %80'inde 18q allel kaybı bulunmaktadır²⁹.

APC/ β -katenin yolağı: Kasık adenom-karsinom sekansı (ardışıklığı) tipik olarak neoplastik sürecin erken dönemlerinde APC tümör süpresöründe gerçekleşen mutasyon ile ilişkilidir. Adenomun gelişebilmesi için, APC geninin her iki kopyasında da mutasyon ya da epigenetik olaylar ile inaktive olması gereklidir (Resim 3). APC, WNT sinyal yolağının bir komponenti olan β -kateninin negatif bir düzenleyicisidir. APC proteini normalde β -katenine bağlanarak onun yıkımını sağlar. APC'de fonksiyon kaybı olduğunda β -katenin birikerek nükleusa geçer ve burada proliferasyondan sorumlu olan MYC ve siklin D1 gibi transkripsiyon genlerini aktive eder. Bunu, bir takım ek mutasyonlar takip eder. Bunlar arasında büyümeyi

hızlandıran ve apoptoz inhibisyonunu engelleyen aktive edici KRAS mutasyonları da vardır. KRAS mutasyonunun geç dönem olaylardan biri olduğu sonucu, çapı 1cm'den küçük adenomaların %10'undan azında, çapı 1 cm'den büyük adenomların %50'sinde ve invaziv adenokarsinomlarında %50'sinde KRAS mutasyonu olduğu bulgusu ile desteklenmektedir. Neoplastik progresyonda, TGF- β (Transforming Growth Factor Beta) sinyalizasyonunda efektör olan SMAD2 ve SMAD4'ü kodlayan tümör süpresör genlerde de mutasyon vardır. TGF- β sinyali normalde hücre siklusunu inhibe ettiğinden, bu genlerin kaybı kontrolsüz hücre artışına yol açar. Tümör süpresör TP53 kolon kanserlerinin %70-80'inde mutasyona uğramıştır. Ancak bu gen adenomlarda nadir etkilenmiştir. Bu durum, TP53 mutasyonunun tümör gelişiminin geç aşamalarında gerçekleştiğini göstermektedir.

Şekil 2: Adenom-karsinom sekansında morfolojik ve moleküler patogenez



TP53 ve diğer tümör süpresör genlerdeki fonksiyon kaybı genellikle kromozom delesyonları nedeniyle meydana gelir. Burada APC/ β -katenin yolağının başlıca özelliği olan kromozom instabilitesi dikkat çekicidir. Diğer taraftan, tümör süpresör genleri, bazı genlerde promotör ya da transkripsiyon başlangıç noktasını içeren 5' bölgesi olan CpG adalarının metilasyonu ile de susturulabilir. Lezyonlar ilerledikçe telomeraz ekspresyonu da artar^{2,4,29,32}.

Mikrosatellit instabilite yolağı: DNA mismatch tamir kusuru olan hastalarda mikrosatellit tekrarlarında mutasyonlar birikir. Bu duruma mikrosatellit instabilitesi adı verilmektedir. Sporadik kolon kanserlerinin yaklaşık %15'i ve HNPCC'li hastaların

hemen tamamında mikrosatellit instabilite yolağı rol oynamaktadır²⁹. Bu mutasyonlar genellikle sessizdir. Çünkü mikrosatellitler tipik olarak kodlamaya katılmayan bölgelerde lokalizedir. Ancak, bazı mikrosatellit dizileri, tip II TGF- β reseptörü ya da proapoptotik protein Bax gibi proteinleri kodlayan genler gibi hücre büyümesinin regülasyonu ile ilgili genlerin kodlama ya da promotör bölgelerinde lokalizedir. TGF- β kolon epitel hücre proliferasyonunu inhibe ettiğinden, mutant tip II TGF- β resptörünün kontrolsüz hücre artışında rolü vardır. Bax kaybı ise genetik olarak anormal klonların hayatta kalmasını sağlar. BRAF onkogenindeki mutasyonlar ve CpG adalarındaki hipermetilasyon ile belirli gen gruplarının susturulması, DNA mismatch tamir kusuru yoluyla gelişen kanserlerde siktir. Bunun tam tersi, KRAS ve TP53 tipik olarak mutasyona uğramamıştır. Sonuçta, mikrosatellit instabilitesi, BRAF(v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) mutasyonu ve MLH1 gibi belli hedeflerin metilasyonunun kombinasyonu karsinogenez yolağının işaretleridir. Bu yolağın ise serrated adenom- karsinom sekansında rol oynadığı bilinmektedir^{9, 29,32,46}.

Mikrosatellit instabiliteye sahip tümörler histopatolojik ve klinik olarak; müsinöz ya da taşlı yüzük hücreli büyüme paterni, yoğun lenfositik infiltrasyon, medüller büyüme paterni, sağ kolon yerleşimi ve 50 yaşından genç olma gibi özellikler içerebilir³².

Kolon Karsinomlarında Tedavi

Diğer kanserlerde olduğu gibi kolorektal karsinomlarda da hastalığın tedavi ve yönetiminde multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerekmektedir. Bu ekipte kolorektal cerrah, medikal onkolog, gastroenterolog, radyolog, radyoterapist ve patolog olmalıdır.

Tedavisi esas olarak cerrahi, neoadjuvan radyoterapi (rektal kanser) ve adjuvan kemoterapidir (evre III/IV ve yüksek riskli evre II kolon kanserleri)^{1,22,25}. Kolon cerrahisinde tümör ve ilgili lenf yolaklarını içerecek mezokolon eksizyonu yapılır¹.

Evre 3 kolon kanserli hastalarda %15-50 arasında rekürrens riski mevcuttur¹. Kontraendikasyon bulunmadığı sürece tüm evre 3 kolon kanser hastalarına küratif rezeksiyondan sonra adjuvan kemoterapi (5-florourasil, levamizol) verilmesi önerilmektedir^{1,32}.

Evre 2 tümörler genellikle evre 3 tümörlerden çok daha iyi prognozludur. Evre 2 hastalarda adjuvan kemoterapi genellikle pT4 tümör, tümör perforasyonu, cerrahi sırasında barsak obstrüksiyonu ve 12'den az lenf nodu eksizyonu gibi yüksek risk faktörleri mevcutsa önerilmektedir¹.

Rezeke edilebilecek karaciğer ve akciğer metastazlı hastalarda genellikle metastaz eksizyonu önerilmekle birlikte rezeke edilemeyecek metastazlarda palyatif kemoterapi önerilmektedir¹.

Cuthbert Dukes'in 1929-1935'te rektal kanser için önerdiği evreleme şimdiki TNM evrelemesi dahil olmak üzere birçok kolorektal kanser evrelemesi (Tablo 2) için baz oluşturmuştur¹.

Kolon kanseri için Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği TNM evrelemesi Tablo1'de görülmektedir.



Tablo 1: Kolon ve rektum karsinomu TNM evrelemesi

<p>T (Primer tümör)</p> <p>Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor</p> <p>T0: Primer tümör için kanıt yok</p> <p>Tis: Karsinoma in situ: İntraepitelyal tümör ya da lamina propria invazyonu</p> <p>T1: Submukoza invazyonu</p> <p>T2: Muskularis propria invazyonu</p> <p>T3: Subseroza ya da non-peritonealize perikolik veya perirektal doku invazyonu</p> <p>T4: Visseral periton perforasyonu ve/veya diğer organ ve yapılara direkt invazyon</p> <p>T4a: Visseral periton perforasyonu</p> <p>T4b: Diğer organ ve yapılara direkt invazyon</p>
<p>N (Bölgesel lenf nodları)</p> <p>Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor</p> <p>N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok</p> <p>N1: 1-3 bölgesel lenf noduna metastaz</p> <p>N1a: 1 bölgesel lenf noduna metastaz</p> <p>N1b: 2-3 bölgesel lenf noduna metastaz</p> <p>N1c: Bölgesel lenf noduna metastaz olmaksızın subserozada ya da non-peritonealize perikolik veya perirektal yumuşak dokuda tümör depozitleri, satellit nodüller</p> <p>N2: 4 ya da daha fazla bölgesel lenf noduna metastaz</p> <p>N2a: 4-6 bölgesel lenf noduna metastaz</p> <p>N2b: 7 ve daha fazla bölgesel lenf noduna metastaz</p>
<p>M (Uzak metastaz)</p> <p>M0: Uzak metastaz yok</p> <p>M1: Uzak metastaz var</p> <p>M1a: 1 organa uzak metastaz</p> <p>M1b: birden daha fazla organa veya peritona metastaz</p>

Tablo 2: Evre gruplandırması

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1, T2	N0	M0
Evre 2	T3, T4	N0	M0
Evre 2A	T3	N0	M0
Evre 2B	T4a	N0	M0
Evre 2C	T4b	N0	M0
Evre 3	Herhangi bir T	N1, N2	M0
Evre 3A	T1, T2 T1	N1 N2a	M0 M0
Evre 3B	T3, T4a T2, T3 T1, T2	N1 N2a N2b	M0 M0 M0
Evre 3C	T4a T3, T4a T4b	N2a N2b N1, N2	M0 M0 M0
Evre 4A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre 4B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

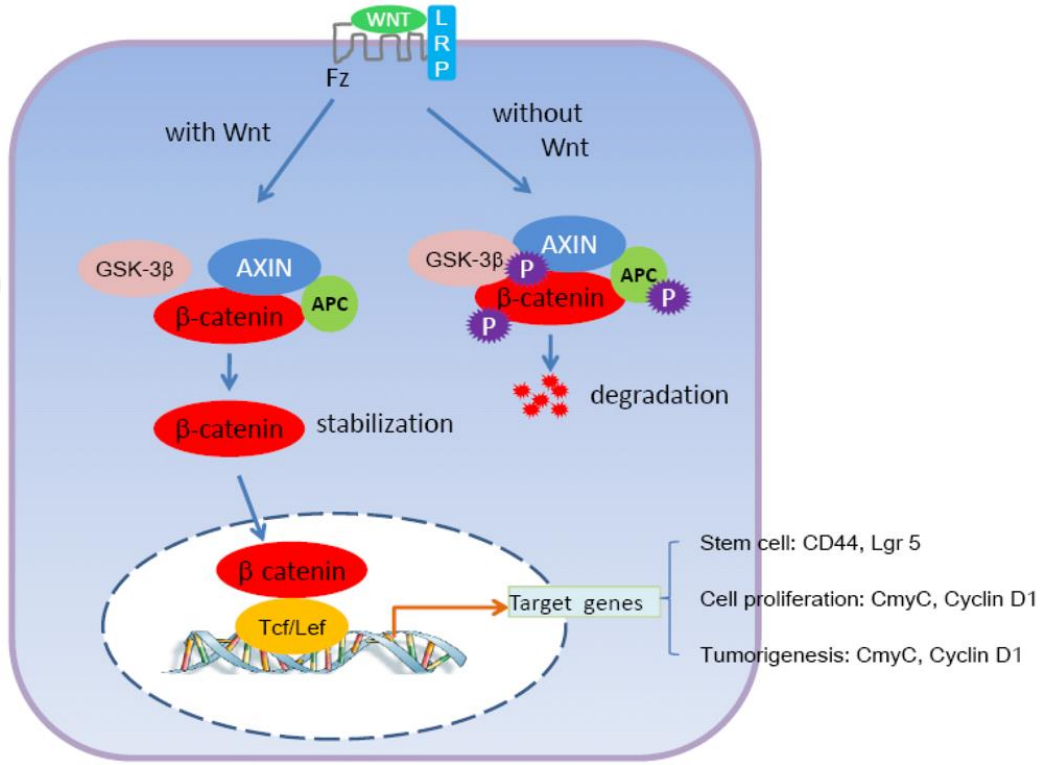
Biyolojik Belirteçler

β -Katenin:

β -katenin, kaderinlerle ilişkili, hücreler arası adezyonda görevli sitoplazmik bir proteindir. Aynı zamanda Wnt sinyal yolağının da önemli bir komponentidir. Wnt uyarısı olmaksızın, sitoplazmik β -katenin seviyesi; aktin, APC, Kazein kinaz 1a (CK1a) ve Glikojen sentaz kinaz 3- β (GSK3- β) moleküllerini içeren bir degradasyon kompleksi ile düşük seviyelerde tutulur⁴⁷. APC fonksiyon kaybında β -katenin proteozomal yıkımdan kaçır, birikir ve nükleusa translokasyona uğrar. Nükleusta proliferasyonu arttıran MYC ve Siklin D1'i kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive eder^{4, 48}.

Wnt sinyal yolağı embriyonik gelişim boyunca hücre çoğalmasını, migrasyonunu ve ölümünü kontrol eder. Erişkin dönemde homeostazın düzenlenmesinde ve dokuların kendini yenilemesinde ve tümör oluşumunda kritik rol

oyun. Özellikle intestinal epitelde Wnt sinyali intestinal kriptlerdeki kök hücrelerin çoğalmasında ve/veya farklılaşmasını artırır^{48,49}. Wnt sinyali olmadığında β -katenin CK1 ve GSK3- β ile fosforile edilir, ubiquitin-proteozom yolağında degrade edilir. Wnt sinyali olduğunda APC/Axin/CK1/GSK3- β /WTX yıkım kompleksi inhibe olur, serbest β -katenin birikir ve nükleusa geçer, proliferasyonu arttıran MYC ve Siklin D1'i kodlayan hedef genlerin ekspresyonunu aktive eder^{47,48,49,50}.



Şekil 3: Wnt/ β -katenin sinyal yolağı

Wnt/ β -katenin sinyal yolağı kolon dokusunun rejenerasyonu ve kolon kanser gelişiminde çok önemli rol oynar. Bu yolağın deregülasyonu kolorektal kanserlerin sporadik formlarının büyük çoğunluğunun nedenidir ve β -katenin seviyelerinde artış ile sonuçlanır. Nükleer β -katenin varlığının tümör progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹.

B-katenin'in parçalanmasını sağlayan kompleksin bir parçası olan Axin-1 geninde meydana gelen mutasyonlar da sitoplazmada ve nükleusta B-katenin birikimine yol açarak hepatoselüler karsinom gelişimine neden olur^{5,6}. Hepatoblastomların çoğunluğu ve intestinal tip gastrik kanserlerin bir kısmında da B-katenin mutasyonu söz konusudur⁶. Yanı sıra endometrial karsinom, endometrioid tip

ovaryan karsinom, melanom, pilomatrikoma, anaplastik tiroid karsinomu, prostat karsinomu, Wilm's tümörü, akciğer karsinomu ve medulloblastom gibi birçok farklı kanser türünde de farklı oranlarda B-katenin mutasyonu saptanmıştır⁶.

Sox-2:

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kanser gelişiminde kök hücrelerin major rol oynadığı kanaatine varılmıştır. Kendini yenileyebilme özelliği olan ve tümör büyümesini yönlendiren bu hücrelere 'kanseri kök hücreleri' denilmektedir. Konvansiyonel sitotoksik kemoteröpotik ajanların hızlı çoğalan hücreleri hedeflemesi nedeniyle yavaş proliferen olan kanseri kök hücreleri bundan etkilenmez ve bu da başarısız olan adjuvan kemoterapileri açıklayabilir⁷.

Kanseri kök hücre belirteçlerinden biri olan Sox2 (Sex determining region Y-box 2) embriyonik ve nöronal kök hücrelerin kendini yenileme ve diğer hücrelere dönüşebilme özelliğinin devam etmesini sağlayan, Sox ailesinin B grubuna dahil high mobility group box transkripsiyon faktörüdür. Diğer SOX ailesi üyeleri gibi hücre akibetinin belirlenmesinde, hücre farklılaşmasında ve çoğalmasında kritik rol oynar. Sox2 geni kromozom 3q26.3-q27'de lokalize olmuştur ve 317 aminoasit içeren bir protein kodlar^{8,51,52}.

Embriyonun erken dönem gelişiminde; özellikle sinir sistemi farklılaşması ve lens büyümesinde anahtar rol oynar⁵³. Sox2 birçok kanseri tipinde hücre çoğalması ile ilişkilidir. Kanseri kök hücrelerinde de bulunur ve tümör hücrelerinin kendini yenileme yeteneğini ve tümör büyümesini yönlendirir. Birçok kanseri tipiyle (kolorektal, meme, glioblastom, melanom, ovaryan kanserler...) ilişkili olduğu belirlenmiştir. Sox2'nin anormal ekspresyonunun akciğer ve özofageal skuamöz hücreli karsinomlarda hücre çoğalmasını arttırdığı^{54,55}; gastrik kanserde hücre çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir^{56,57}. Ayrıca meme, prostat, pankreas ve serviks kanserlerinde hücre çoğalmasını arttırarak^{58,59,60,61}; yine prostat, mide ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde hücrenin apoptozdan kaçmasını sağlayarak^{61,62,63}; melanom, kolorektal, mide, gliom, ovaryan ve hepatoselüler kanserlerde ise invazyon, migrasyon ve metastazı arttırarak etki ettiği gösterilmiştir^{64,65,66,67,68}. Az miktarda normal kolonik kriptin kök hücre nişlerinde eksprese edildiği bulunmuştur⁹. Kolorektal karsinomlarda proliferasyonda SOX2'nin etki mekanizması çok açık olmamakla birlikte artmış ekspresyonunun uzak metastaz ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹. Nükleer β -katenin ekspresyonuna benzer olarak yüksek

düzeylerdeki SOX2 ekspresyonunun kötü prognoz, rekürrens ve düşük hastalısız sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir^{7,52}.



GEREÇ ve YÖNTEM

Olgu Seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002-2014 yılları arasında tanı alan, tedavisi ve takibi hastanemizde yapılan 56 düşük dereceli displazi içeren tübüler adenom (DDDTA), 53 yüksek dereceli displazi içeren tübüler adenom (YDDTA), 44 tübülovillöz adenom (TVA), 29 villöz adenom (VA) ve 60 kolon adenokarsinomu (klasik tip) çalışma kapsamına alındı. Olgulara ait Hematoksilen-Eozin (H+E) boyalı preparatlar iki araştırmacı tarafından incelenerek adenomların tipi ve tübüler adenomların displazi derecesi, karsinomların diferansiyasyon derecesi ve pT'si patoloji raporlarından bağımsız olarak yeniden değerlendirildi. Hastalara ait yaş ve cinsiyet bilgileri patoloji raporlarından, klinik bilgiler (polip/karsinom sayısı ve lokalizasyonu) ise hastane işletim sisteminden sağlandı. İmmünohistokimyasal çalışma için tümör dokusunu en iyi temsil eden, tespit-takip artefaktı içermeyen, kanama ve nekroz bulundurmuyan veya az bulunduran, %10'luk formalinde tespit edilmiş olgulara ait parafin bloklar seçildi.

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 11/06/2015 tarihinde 2015/170 no'lu karar ile onay almıştır.

İmmünohistokimyasal Çalışma Yöntemi

- 1-Parafin bloklardan poly-L-Lysin'li lamlara 4 µm'lik kesitler alındı.
- 2-Deparafinizasyon işlemi için kesitler 60 derecelik etüvde 120 dakika (dk) bekletildi ve etüvden alınan kesitler herbirinde 10'ar dk olmak üzere 3 ayrı ksilolden geçirildi.
- 3-Absolü alkolde 5 dk, %96'lık alkolde 5 dk, %90'lık alkolde 5 dk, %70'lik alkolde 5 dk olacak şekilde alkolden geçirilerek rehidrate edilen kesitler distile suda ve pH 7.2 fosfat tuzu tamponunda (PBS) 1'er dk olacak şekilde yıkandı.
- 4-Antijen retrieval amacıyla; Sox-2 ve β- katenin antikorları için hazırlanan kesitler pH=8, Edta tampon solüsyonu (1/10) içinde mikrodalga fırına yerleştirilerek 5 dk orta ısıda, 5 dk orta-yüksek ısıda, 7 dk yüksek ısıda bekletildi.
- 5-Preparatlar oda sıcaklığında 20 dk bekletildikten sonra PBS' de yıkandı.
- 6-Dokuların etrafı doku sınırlama kalem (PAP Pen) ile çizildi.
- 7-Dokuda endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler üzerine %3'lük hidrojen peroksit damlatılıp 10 dk bekletildi ve dokular primer antikor için uygun duruma getirildi.

8-Kesitler tekrar PBS ile yıkayıp 10 dk protein blok (nonspesifik boyanmaları önlemek için) uygulandı ve sonrasında PBS ile yıkandı.

9-Kesitler üzerine Sox2 ve β -katenin primer antikoları damlatıldı, nemli ortam sağlanması için chamberın zeminine kaynamış su konup kapağı kapatılarak 90 dk bekletildi.

10-Kesitler PBS'de 5 dk yıkandı ve bağlanmamış antikolar uzaklaştırıldı.

11-Kesitlere bağlayıcı biotinize sekonder antikor damlatıldı ve 30 dk beklendi.

12-Kesitler PBS'de 5 dk yıkandı.

13-Kesitler üzerine Streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatılarak 30 dk beklendi.

14-Kesitler PBS'de 5 dk yıkandı.

15-Kromojen olarak 3,3'diaminobenzidinetetraklorür (DAB) solüsyonu kesitler üzerine damlatıldı, 3 dk beklendi ve sonra kesitler distile suda yıkandı.

16-Tüm kesitlerde zıt boyama için Mayer hematoksilen kullanıldı. Akan çesme suyunda yıkandıktan sonra sırasıyla %70'lik, %90'lık ve %96'lık etil alkollerden ve ksilolden geçirilerek şeffaflandırılması sağlandı.

17-Entellan ile kapatıldı.

Primer Antikolar:

1-Sox2:

Klon: 9-9-3

Dilüsyon oranı: 1/4000

Üretici firma: Abcam

2- β -Katenin:

Klon: 17C2

Dilüsyon oranı: 1:150

Üretici firma: Leica Biosystems, Novacastra

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Nükleer β -katenin için boyanmanın en yoğun olduğu alanda 100 hücre sayılıp boyanan hücre sayısı % olarak belirlendi. Boyanma yoğunluğu skorlamayı etkilemedi. 0: negatif, <%30: +1, %30-60:+2, >%60: +3 pozitif kabul edildi⁹.

Sitoplazmik β -katenin boyanması 0: boyanma yok, +1: zayıf yoğunlukta boyanma, +2: orta yoğunlukta boyanma, +3: kuvvetli boyanma olarak derecelendirildi.

Membranöz β -katenin boyanması lateral hücre membranlarında bazaldan apikale doğru membranın 1/3' i, 2/3' si ve 3/3' ü olacak şekilde değerlendirildi.

Sox-2 için ise nükleer boyanma yoğunluğu ve yüzdesi toplamı ile skor oluşturuldu. Boyanma yoğunluğu 0: negatif, 1: zayıf boyanma, 2: orta derecede boyanma, 3: kuvvetli boyanma kabul edildi. Boyanma yüzdesi; 0: <%5, 1: %5-25, 2: %26-50, 3: %51-75, 4: % >%75 olarak değerlendirildi. Toplam skor ise 0 : 0-1, + : 2-3, ++ : 4-5, +++ : 6-7 olarak değerlendirildi⁸.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 (for Windows Chicago, USA) programı ile yapılmıştır. Nükleer β -katenin boyanması ile tümör boyutu ve yaş, Sox2 boyanması ile tümör boyutu ve yaş One Way Anova Testi, nükleer β -katenin ile cinsiyet, nükleer β -katenin ile lezyon lokalizasyonu, nükleer B-katenin ile tümör diferansiyasyonu, nükleer β -katenin ile evre, nükleer β -katenin ile lenfovasküler invazyon, nükleer β -katenin ile Sox2, nükleer β -katenin ile sitoplazmik β -katenin, nükleer β -katenin ile membranöz β -katenin, nükleer β -katenin ile polip sayısı, Sox2 ile cinsiyet, Sox2 ile lezyon lokalizasyonu, Sox2 ile tümör diferansiyasyonu, Sox2 ile evre, Sox2 ile lenfovasküler invazyon, Sox2 ile polip sayısı karşılaştırmalarında ise Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Anlamlı fark çıkan sonuçlarda ise anlamlılığın hangi değerler arasında olduğunu tespit etmek için Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır. Sonuçlarda %95 güven aralığında $p < 0.05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup, $p > 0.05$ olduğu durumlar ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 242 vakanın 60 tanesi adenokarsinom, 29 tanesi villöz adenom, 44 tanesi tübülovillöz adenom, 53 tanesi yüksek dereceli displazi içeren tübüler adenom, 56 tanesi düşük dereceli displazi içeren tübüler adenomdur (Tablo 3).

Tüm olguların 164'ü erkek, 78'i kadındı. Adenokarsinom grubunda 41 erkek, 19 kadın; VA grubunda 17 erkek, 12 kadın; TVA grubunda 28 erkek, 16 kadın; YDDTA grubunda 38 erkek, 15 kadın; DDDTA grubunda ise 40 erkek, 16 kadın olgu bulunmaktaydı (Tablo 3).

Hastaların tanı anında yaş ortalaması adenokarsinom grubu için 66.37 ± 14.01 , VA için 62.59 ± 13.51 , TVA için 65.82 ± 11.26 , YDDTA için 64.83 ± 13.25 , DDDTA için 65.63 ± 12.19 idi (Tablo 3).

Tablo 3: Olguların gruplara göre demografik bulguları

	Adenokarsinom	VA	TVA	YDDTA	DDDTA	
Olgu sayısı	60	29	44	53	56	
Yaş ortalaması	66.37 ± 14.01	62.59 ± 13.51	65.82 ± 11.26	64.83 ± 13.25	65.63 ± 12.19	
Cinsiyet	K	19	12	16	15	16
	E	41	17	28	38	40

Adenokarsinomlu olguların 13'ü iyi diferansiye, 45'i orta diferansiye ve 2'si az diferansiye idi. Bu grupta 1 olgu pT1, 4 olgu pT2, 38 olgu pT3, 17 olgu pT4 evresindeydi. 29 olguda lenfovasküler invazyon varken, 31 olguda saptanmamıştır. Lenfovasküler invazyon bulunduran olguların 2'si iyi diferansiye, 25'i orta derecede diferansiye, 2'si az diferansiyeydi ve 19'u pT3, 10'u pT4 evresinde idi. Tümör boyutu en az 2 cm, en fazla 15 cm ölçülmüş olup ortalama tümör boyutu 4.366 ± 1.4626 bulunmuştur.

Adenokarsinom grubunda tümörlerin 16'sı sağ kolon, 44'ü sol kolon yerleşimli, VA grubunda lezyonların 4'ü sağ kolon, 25'i sol kolon yerleşimli, TVA grubunda 6'sı sağ kolon, 38'i sol kolon yerleşimli, YDDTA grubunda 11'i sağ kolon, 42'si sol kolon yerleşimli, DDDTA grubunda 18'i sağ kolon, 36'sı sol kolon yerleşimli olup bu grupta iki olgu FAP'lıdır ve tüm kolonda çok sayıda polip mevcuttur.

VA grubunda 25 olguda bir polip varken 4 olguda birden fazla sayıda polip saptanmıştır. TVA grubunda 34 olguda bir polip, 10 olguda birden fazla polip; YDDTA grubunda 27 olguda bir polip, 26 olguda birden fazla sayıda polip ve DDDTA grubunda 33 olguda bir polip, 21 olguda birden fazla sayıda polip olduğu bulunmuştur. VA grubunda bulunan multipl polipler VA ve TVA; TVA grubunda bulunan multipl polipler VA, TVA, TA; YDDTA grubunda bulunan multipl polipler VA, TVA, TA; DDDTA grubunda bulunan multipl polipler VA, TVA, TA 'dur. Birden fazla polip bulunduran olguların 40'ı senkron, 23'ü metakron saptanmıştır.

Adenokarsinom grubunda B-katenin ile olguların 31'inde (Resim 2A-B) (%51.7) (18 olgu +1, 10 olgu +2, 3 olgu +3); VA grubunda olguların 7'sinde (Resim 3) (%24.1) (5 olgu +1, 2 olgu +2); TVA grubunda olguların 13'ünde (%29.5) (10 olgu +1, 3 olgu +2); YDDTA grubunda olguların 4'ünde (Resim 4) (%7.6) (1 olgu +1, 1 olgu +2, 2 olgu +3); DDDTA grubunda olguların 6'sında (%10.7) (5 olgu +1, 1 olgu +2) nükleer boyanma saptandı. Bu gruplarda sırasıyla 29, 22, 31, 49 ve 50 olguda nükleer boyanma görülmemiştir (Tablo 4).

Sitoplazmik B-katenin boyanması adenokarsinom grubunda 56 olguda (10 olgu +1, 30 olgu +2 ve 16 olgu +3) (Resim 5); VA grubunda 29 olguda (13 olgu +1, 12 olgu +2, 4 olgu +3); TVA grubunda 36 olguda (19 olgu +1, 11 olgu +2, 6 olgu +3); YDDTA grubunda 46 olguda (14 olgu +1, 27 olgu +2, 5 olgu +3); DDDTA grubunda 42 olguda (23 olgu +1, 16 olgu +2, 3 olgu +3) mevcuttur. Adenokarsinom grubunda 4, TVA grubunda 8, YDDTA grubunda 7 ve DDDTA grubunda 14 olguda sitoplazmik boyanma saptanmamıştır (Tablo 4).

Sitoplazmik membranöz B-katenin boyanması ise adenokarsinom grubunda 38 olguda (2 olguda membranın 1/3'ünde, 6 olguda membranın 2/3'ünde, 30 olguda membranın 3/3'ünde) (Resim 6); VA grubunda 28 olguda (4 olguda membranın 1/3'ünde, 9 olguda membranın 2/3'ünde, 15 olguda membranın 3/3'ünde); TVA grubunda 14 olguda (2 olguda membranın 1/3'ünde, 5 olguda membranın 2/3'ünde, 7 olguda membranın 3/3'ünde); YDDTA grubunda 28 olguda (1 olguda membranın 1/3'ünde, 7 olguda membranın 2/3'ünde, 20 olguda membranın 3/3'ünde) ve DDDTA grubunda 6 olguda (5 olguda membranın 2/3'ünde, 1 olguda membranın 3/3'ünde) saptanmıştır. Adenokarsinom grubunda 22, VA grubunda 1, TVA grubunda 30, YDDTA grubunda 24, DDDTA grubunda 50 olguda membranöz boyanma saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Gruplara göre B-katenin'in nükleer ve sitoplazmik boyanma sonuçları

Gruplar/ B-katenin (nükleer)	Adenokarsinom		VA		TVA		YDDTA		DDDTA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0	29	48.3	22	75.9	31	70.5	49	92.5	50	89.3
+1	18	30	5	17.2	10	22.7	1	1.9	5	8.9
+2	10	16.7	2	6.9	3	6.8	1	1.9	1	1.8
+3	3	5	0	0	0	0	2	3.8	0	0
B-katenin (sitoplazmik)	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0	4	6.7	0	0	8	18.2	7	13.2	14	25.0
+1	10	16.7	13	44.8	19	43.2	14	26.4	23	41.1
+2	30	50	12	41.4	11	25.0	27	50.9	16	28.6
+3	16	26.7	4	13.8	6	13.6	5	9.4	3	5.4
B-katenin (membranöz)	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0	22	36.7	1	3.4	30	68.2	24	46.2	50	89.3
1/3	2	3.3	4	13.8	2	4.5	1	1.9	0	0
2/3	6	10.0	9	31.0	5	11.4	7	13.5	5	8.9
3/3	30	50.0	15	51.7	7	15.9	20	38.5	1	1.8

Sox2 ile adenokarsinom grubunda 24 olguda (Resim 7A-B) (%40) +1, 2 olguda (%3.3) +2 nükleer boyanma görülmüştür. 34 olgu negatiftir. VA grubunda 5 olguda (%17.2) +1 nükleer boyanma mevcut olup 24 olgu negatiftir. TVA grubunda 20 olguda (%45.5) +1 boyanma mevcuttur. 24 olgu negatiftir. YDDTA grubunda 15 olguda (%28.3) +1 boyanma mevcuttur. 38 olgu negatiftir. DDDTA grubunda 15 olguda (%26.8) +1 boyanma mevcuttur. 41 olgu negatiftir. Sox2 ile +3 boyanma saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Gruplara göre Sox2'nin nükleer boyanma sonuçları

Gruplar/ Sox2	Adenokarsinom		VA		TVA		YDDTA		DDDTA	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
0	34	56.7	24	82.8	24	54.5	38	71.7	41	73.2
+1	24	40	5	17.2	20	45.5	15	28.3	15	26.8
+2	2	3.3	0	0	0	0	0	0	0	0
+3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TVA grubunda kadın olguların tamamında lezyon sol kolon yerleşimlidir. Sağ kolon yerleşimli olguların ise tamamı erkektir. İstatistiksel olarak bu grupta poliplerin, kadınlarda sol kolonda, erkeklerde ise sağ kolonda yerleşmesi lehine anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.015$). Diğer gruplarda cinsiyet ile lezyon lokalizasyonu, polip sayısı, ve adenokarsinom olgularında cinsiyet ile tümör diferansiyasyonu ve tümör evresi arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

Adenokarsinom grubunda sağ kolon yerleşimli tümör olgularının yaş ortalaması 72.56 ± 11.28 iken; sol kolon yerleşimli olguların yaş ortalaması 64.11 ± 14.34 bulunmuştur. Sağ kolon tümürlü olguların daha ileri yaşta tanı aldığı saptanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.038$). VA grubunda lezyonun sağda yerleştiği olgularda ortalama yaş 49.50 ± 17.97 , solda yerleştiği olgularda 64.68 ± 11.81 bulunmuştur ve bu fark ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.034$). Diğer gruplarda yaş ve lezyon lokalizasyonu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Lezyon lokalizasyonuna göre yaş ortalamaları TVA grubu için sağda 63.17 ± 9.109 , solda 66.24 ± 11.614 ; YDDTA grubu için sağda 63.09 ± 10.747 , solda 65.29 ± 13.92 ; DDDTA grubu için sağda 65.89 ± 8.295 , solda 66.22 ± 12.795 'tir.

Adenokarsinom grubunda tümör diferansiyasyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.006$). İyi diferansiye tümörlere göre orta ve az diferansiye tümörlerde daha fazla lenfovasküler invazyon olduğu görülmüştür. Ayrıca lenfovasküler invazyon ile tümör evresi arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.018$). Bu grupta lenfovasküler invazyon ile lezyon lokalizasyonu arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır ($p=0.668$).

Tüm gruplarda polip sayısı ile cinsiyet, lezyon lokalizasyonu ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Nükleer B-katenin boyanması açısından adenokarsinom grubu ile VA ($p=0,014$), adenokarsinom ile TVA ($p=0,024$), adenokarsinom ile YDDTA ($p=0,008$), adenokarsinom ile DDDTA ($p=0,004$) grupları arasında adenokarsinom lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. VA ile YDDTA arasında VA lehine ($p=0,035$); TVA ile YDDTA ($p=0,005$) ve TVA ile DDDTA ($p=0,017$) grupları arasında da nükleer B-katenin boyanması açısından TVA lehine istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sitoplazmik B-katenin boyanması açısından adenokarsinom-VA ($p=0,004$), adenokarsinom-TVA ($p=0,003$), adenokarsinom-YDDTA ($p=0,019$), adenokarsinom-DDDTA ($p=0,006$) grupları arasında adenokarsinom lehine; VA-TVA ($p=0,015$), VA-YDDTA ($p=0,041$), VA-DDDTA ($p=0,003$) grupları arasında VA lehine; TVA-YDDTA ($p=0,009$) grupları arasında TVA lehine ve YDDTA-DDDTA ($p=0,017$) arasında YDDTA lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Membranöz B-katenin boyanması açısından adenokarsinom-VA arasında villöz adenom lehine ($p=0,013$), adenokarsinom-TVA ($p=0,001$), adenokarsinom-DDDTA ($p<0,001$) grupları arasında adenokarsinom lehine, VA-TVA ($p=0,037$), VA-YDDTA ($p=0,031$), VA-DDDTA ($p=0,004$) grupları arasında VA lehine, TVA-YDDTA ($p=0,038$) grupları arasında YDDTA lehine, TVA-DDDTA ($p=0,009$) arasında TVA lehine, YDDTA-DDDTA ($p<0,001$) grupları arasında YDDTA lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Her bir grupta kendi içinde nükleer B-katenin ile sitoplazmik B-katenin boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Adenokarsinom grubunda sitoplazmik B-katenin boyanması ile membranöz B-katenin boyanması arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup ($p=0.002$) sitoplazmik boyanma arttıkça membranöz boyanmanın da arttığı dikkati çekmiştir. TVA grubunda 1 olguda +1 sitoplazmik boyanma ve membranın 1/3'ünde boyanma saptanmıştır. 4 olguda +2 sitoplazmik boyanma ve membranın 2/3'sinde boyanma saptanmıştır. 5 olguda ise +3 sitoplazmik boyanma ve membranın 3/3'ünde boyanma olduğu görülmüş; sitoplazmik boyanma yoğunluğu arttıkça membranöz boyanma miktarının arttığı dikkati çekmiştir. İstatistiksel olarak da B-katenin sitoplazmik boyanması ile membranöz boyanması arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). YDDTA grubunda sitoplazmik B-katenin boyanması ile membranöz B-katenin boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.027$). Diğer gruplarda

sitoplazmik ve membranöz B-katenin boyanmaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Gruplarımızın hiçbirinde nükleer B-katenin boyanması ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

YDDTA grubunda, yapılan istatistiksel çalışmada nükleer B-katenin boyanması ile yaş arasında pozitif boyanan olgu sayısı azlığı nedeniyle (53 vakanın 4'ünde B-katenin ile nükleer boyanma olup bu 4 olguda yaş arttıkça nükleer boyanma artmaktadır) p değeri hesaplanamamıştır. Diğer gruplarda nükleer B-katenin boyanması ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Adenokarsinom grubunda nükleer B-katenin boyanması ile tümör diferansiyasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.013$) ilişki bulunmuştur. Diferansiyasyon azaldıkça nükleer B-katenin boyanma yüzdesinin arttığı görülmüştür. Ayrıca nükleer B-katenin boyanması ile lenfovasküler invazyon varlığı arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.025$). Lenfovasküler invazyon bulunan vakalarda olmayanlara göre daha fazla nükleer B-katenin boyanması görülmüştür.

Nükleer B-katenin boyanması ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Lezyon (tümör) boyutu kayıt eksikliği nedeniyle yalnızca adenokarsinom olgularında değerlendirilebilmiştir. Adenokarsinom grubunda B-katenin boyanmayan olgularda ortalama tümör boyutu 4.77 ± 2.52 cm, +1 boyanan olgularda 4.65 ± 1.52 cm, +2 boyanan olgularda 4.30 ± 1.33 cm, +3 boyanan olgularda ise 3.73 ± 0.46 cm bulunmuş olup B-katenin boyanması ile ortalama tümör boyutları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Nükleer B-katenin boyanması ile lezyon lokalizasyonu arasında gruplardan hiçbirinde anlamlı ilişki bulunmamıştır.

DDDTA grubunda nükleer B-katenin boyanması ile polip sayısı arasında tek poliplerin lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.041$). Bir polibi olan 5 hastada +1 nükleer boyanma ve bir polibi olan 1 hastada ise +2 nükleer boyanma mevcuttur. Birden fazla polibi olan hastaların hiçbirinde nükleer boyanma saptanmamıştır. B-katenin ile VA grubunda tek polibi olan 6 olguda (4 olgu +1, 2 olgu +2), birden fazla polibi olan 1 olguda (+1); TVA grubunda bir polibi olan 11 olguda (8 olgu +1, 3 olgu +2), birden fazla polibi olan 2 olguda (+1); YDDTA grubunda bir polibi olan 1 olguda +2, birden fazla polibi olan 2 olguda (1 olgu +1, 1 olgu +2) nükleer

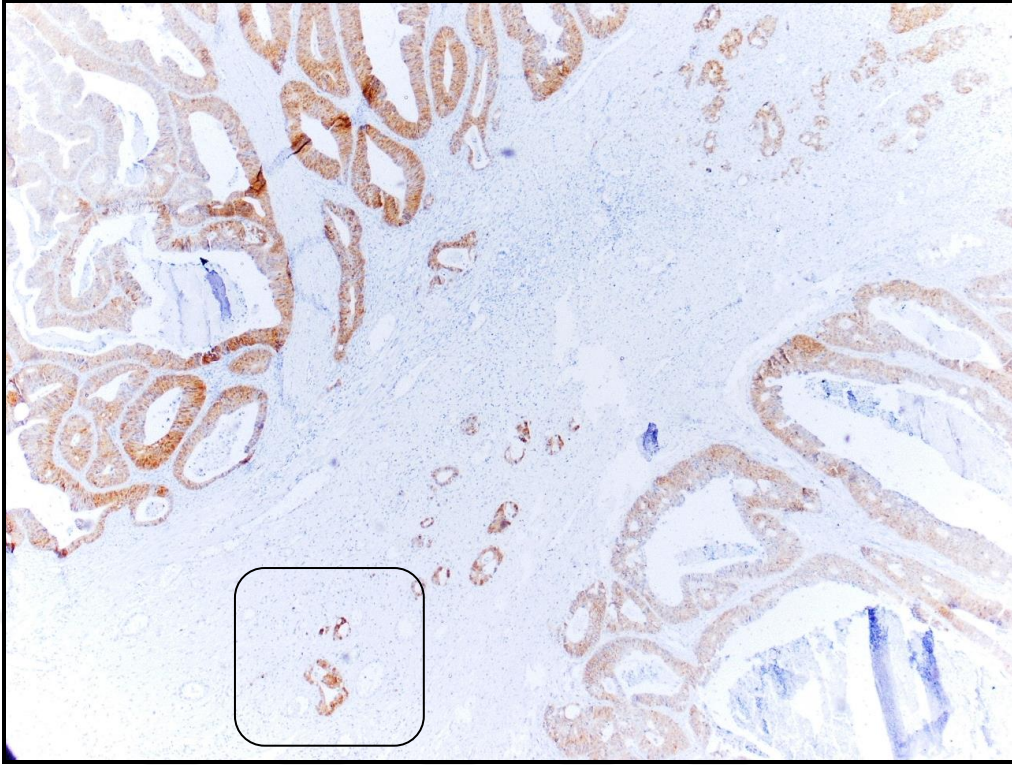
boyanma saptanmıştır. Ancak bu gruplarda nükleer B-katenin boyanması ile polip sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Nükleer SOX2 boyanması açısından adenokarsinom-VA arasında adenokarsinom lehine ($p=0,015$) ve VA-TVA grubu arasında TVA lehine ($p=0,013$) anlamlı fark bulunmuştur.

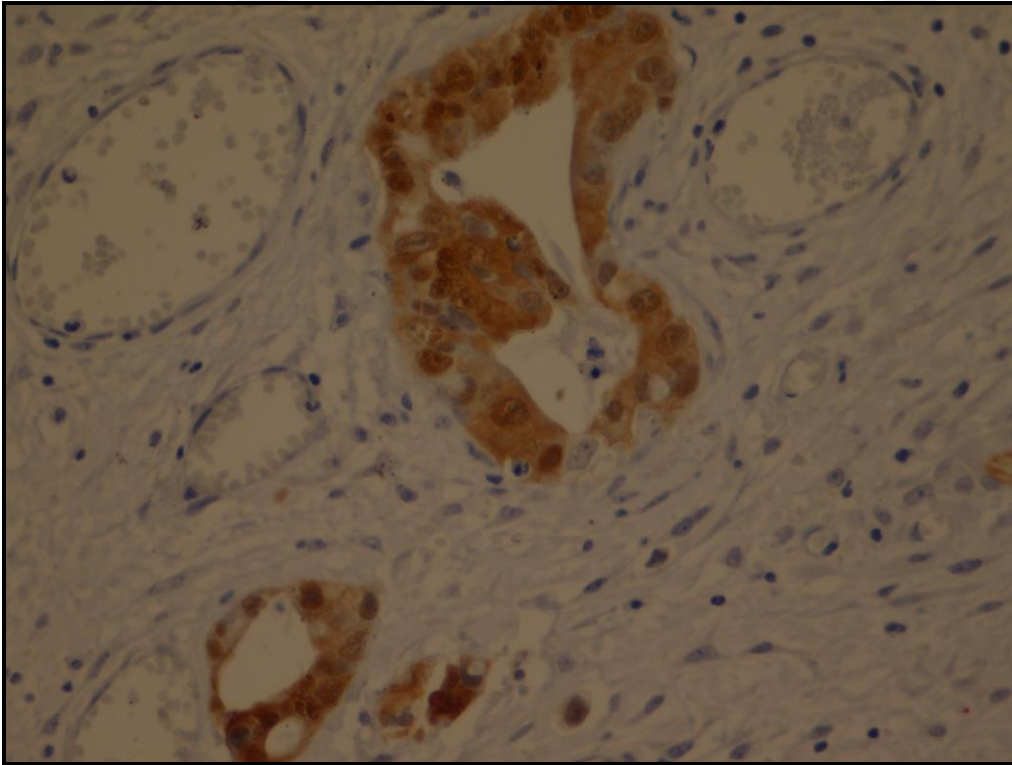
TVA grubunda nükleer Sox2 boyanması ile polip sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.010$). Tek polibi olan 34 olgunun 19'unda +1 boyanma; birden fazla polibi olan 10 olgunun 1'inde +1 boyanma saptanmıştır. Tek polibi olan olgularda nükleer Sox2 boyanmasının daha fazla olduğu görülmüştür. Diğer gruplarda polip sayısı ile Sox2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Adenokarsinom grubunda nükleer Sox2 boyanması ile tümör diferansiyasyonu, tümör evresi, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ayrıca tüm gruplarımızda nükleer Sox2 boyanması ile cinsiyet, yaş ve lezyon lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

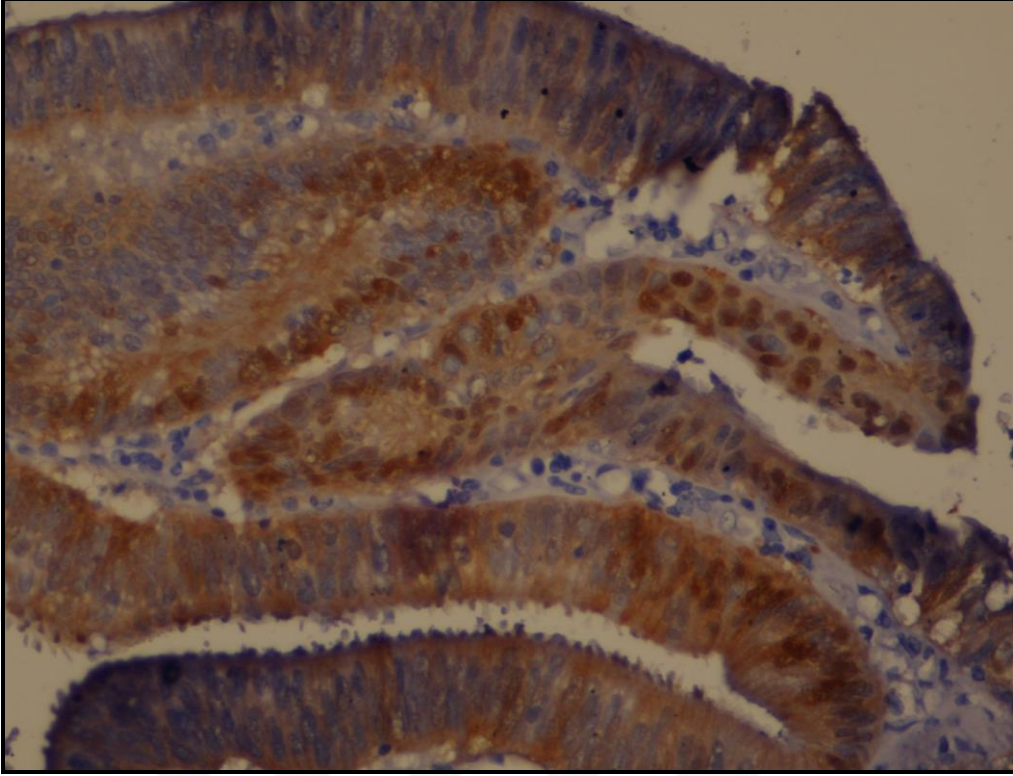
Gruplarımızın hiçbirinde nükleer, sitoplazmik ve membranöz B-katenin ile Sox-2 boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.



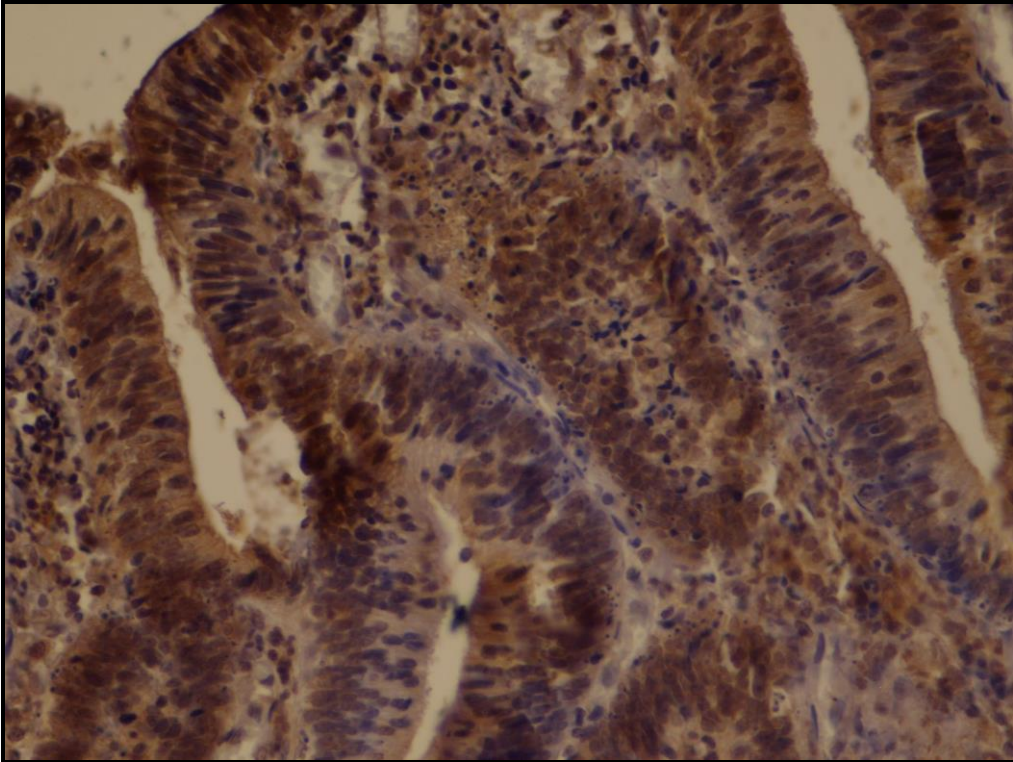
Resim 2A: Adenokarsinom olgusunda nükleer B-katenin boyanması (B-katenin, X100)



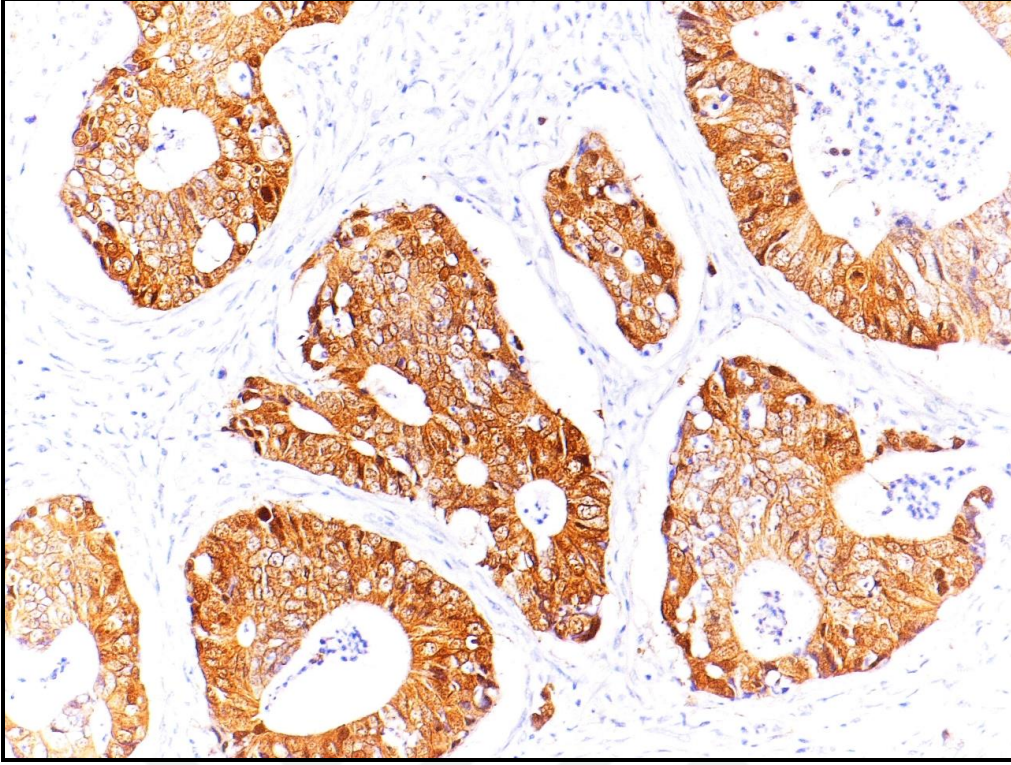
Resim 2B: Adenokarsinom olgusunda nükleer B-katenin boyanması (B-katenin, X400)



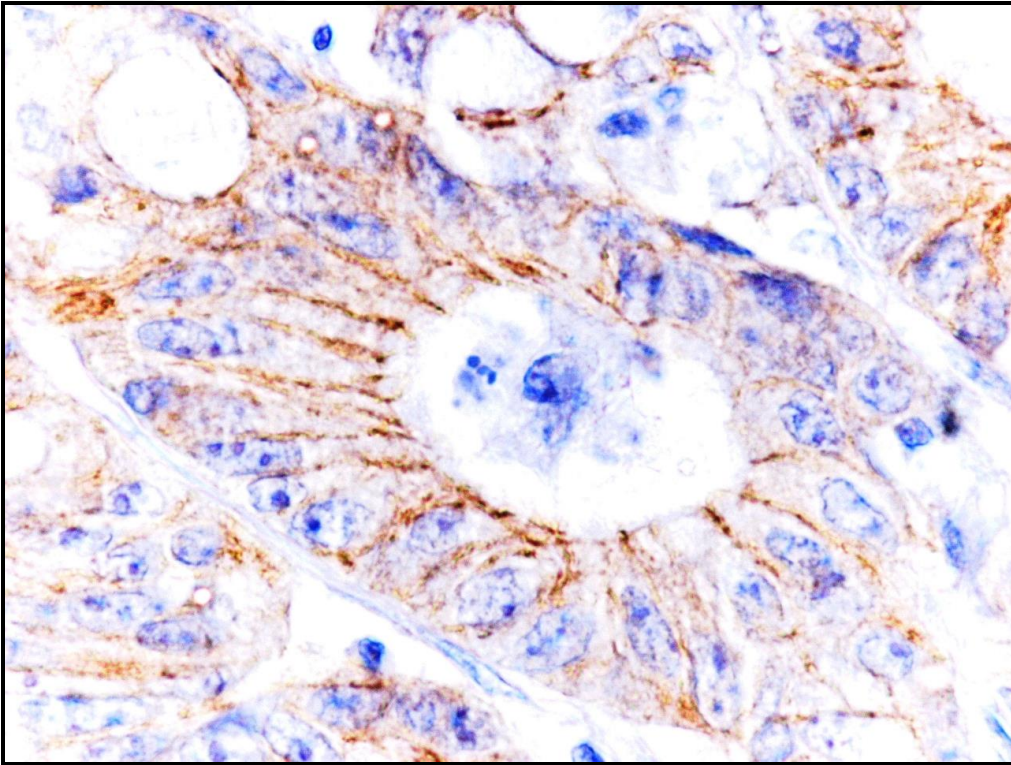
Resim 3: VA olgusunda nükleer B-katenin boyanması (B-katenin, x400)



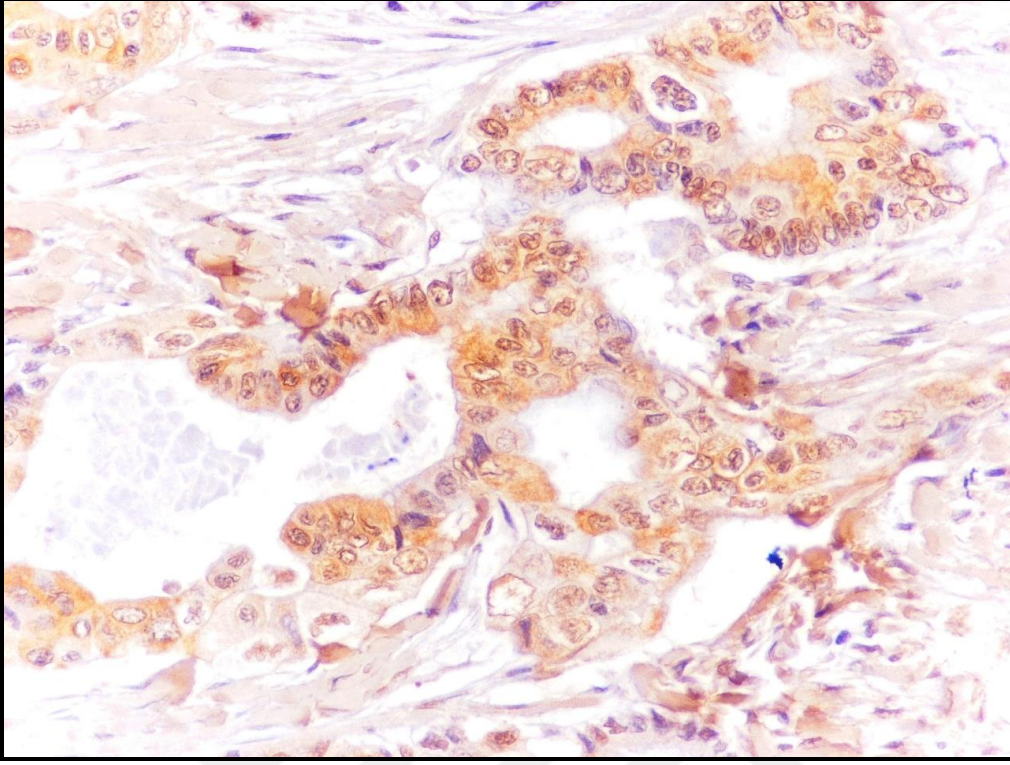
Resim 4: YDDTA olgusunda nükleer B-katenin boyanması (B-katenin, X200)



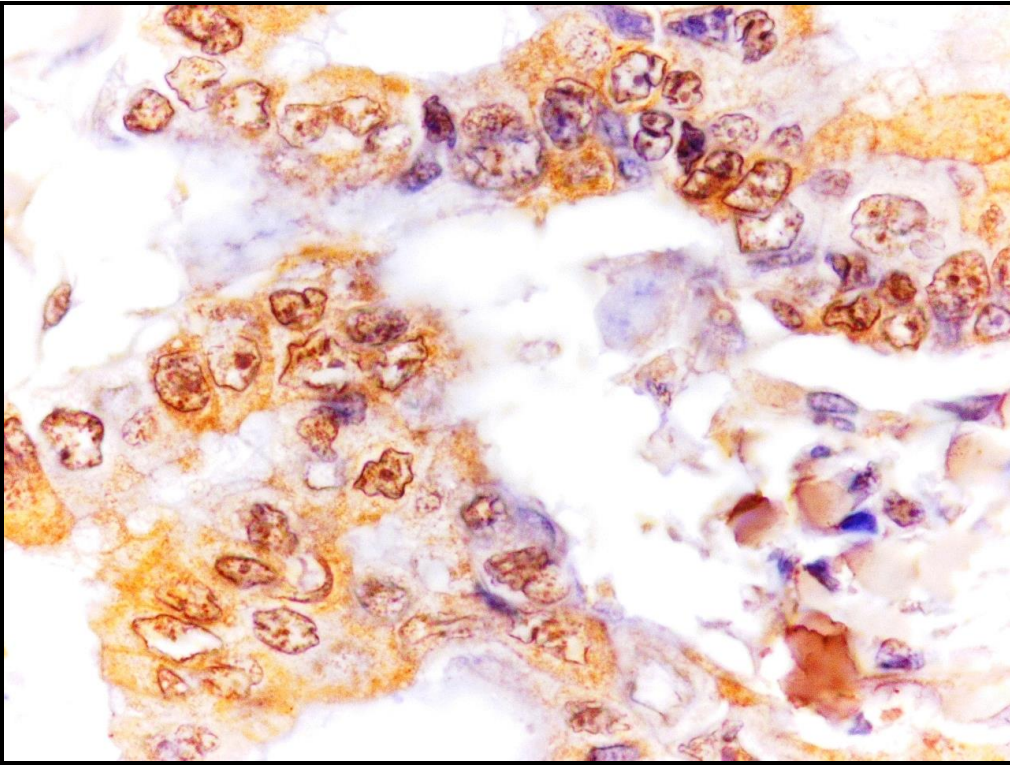
Resim 5: Adenokarsinom olgusunda sitoplazmik B-katenin boyanması (B-katenin, X200)



Resim 6: Adenokarsinom olgusunda membranöz B-katenin boyanması (B-katenin, X1000)



Resim 7A: Adenokarsinom olgusunda nükleer Sox2 boyanması (Sox2, X400)



Resim 7B: Adenokarsinom olgusunda nükleer Sox2 boyanması (Sox2, X1000)

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler tüm dünyada 3. en sık görülen kanser tipidir ve kanser nedeni ölümlerin 4. en sık nedenidir¹. 50 yaşından gençlerde görülme sıklığı düşükken yaşla artar¹. Gelişmiş ülkelerde ortalama tanı alma yaşı 70'tir¹.

Kolorektal kanserler en sık premalign prekürsör lezyonlar olan adenomlardan; 10 yıldan uzun sürede gelişirler^{1,2}. Adenomlar intestinal epitelden köken alan, kolon kanseri gelişimine öncül, malignite potansiyeli olan glandüler neoplazmlardır. İleri yaş ve erkek cinsiyette görülme sıklığı artar. Tübüler adenomların malignite potansiyeli %5'ten az iken; tübülovillöz adenomların %20-25, villöz adenomların ise %35-40 oranındadır³. Adenomatöz poliplerde ortalama görülme yaşı 60'tır⁴.

Kolorektal kanserlerde en önemli risk faktörleri yaş, aile hikayesi, inflamatuvar barsak hastalıkları ve beslenme alışkanlıklarıdır. En önemli prognostik faktör ise evredir.

Çalışma kapsamına aldığımız tüm olgularda yaş, cinsiyet, lezyon lokalizasyonu; tümör (adenokarsinom) olguları için evre, histolojik diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu ve adenomatöz polip olguları için ise ilave olarak polip sayısını değerlendirdik.

Hastalarımızın tanı anındaki yaş ortalaması adenokarsinom grubunda 66.37±14.01, VA'da 62.59±13.51, TVA'da 65.82±11.26, YDDTA'da 64.83±13.25, DDDTA'da 65.63±12.19'dur ve bu bulgular literatür bulguları ile uyumludur⁶⁹.

Adenokarsinom grubunda sağ kolon yerleşimli tümörlerde yaş ortalaması 72.56±11.28 iken; sol kolon yerleşimlilerde yaş ortalaması 64.11±14.34'tür. Sağ kolon tümürlü olguların daha ileri yaşta tanı aldığı saptanmıştır. Bu durumun tıkanıklık bulgularının daha geç ortaya çıkması, sol kolon tümörleri gibi makroskobik kanamaya neden olmaması, sağ kolonun görüntüleme yöntemleri ile daha zor ulaşılan bir bölge olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Adenomatöz poliplerin ise %66-77'sinin sol kolon yerleşimli olduğu ve sol kolon yerleşimli olguların da daha çok genç yaş grubunda olduğu bilinmektedir². Literatürde kolon polipleriyle yapılan bir çalışmada, 50 yaş üstü hastalarda poliplerin daha çok sağ kolon yerleşimli olduğu ve bu lezyonlar için yaşın major bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir⁷⁰. Bizim çalışmamızda da adenomatöz poliplerin büyük çoğunluğu sol kolon yerleşimli idi. VA grubunda lezyonun sağda yerleştiği olgularda ortalama yaş 49.50±17.97, solda yerleştiği olgularda 64.68±11.81 bulunmuştur ve bu fark ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgumuz literatürdeki bilgiden farklıdır.

TVA grubunda cinsiyet ile lezyon lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır, kadınlarda sol kolonda, erkeklerde ise sağ kolonda daha fazla lezyon bulunduğu belirlenmiştir. Adenomatöz polipler çoğunlukla sol kolonda yerleşirler. Klasik bilgilerle uyumlu olarak bizim olgularımızın da çoğunluğu sol kolon yerleşimliydi. Sadece TVA grubu için saptanan istatistiksel anlamlı bu sonuç olgu sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Adenokarsinom grubunda tümör diferansiyasyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı fark saptanmıştır. İyi diferansiye tümörlere göre orta ve az diferansiye tümörlerde daha fazla lenfovasküler invazyon olduğu görülmüştür. Diferansiyasyonun azalmasıyla tümör hücreleri arasındaki adezyonun kaybı lenfovasküler invazyonun oluşumuna yol açmaktadır. Bu nedenle azalan diferansiyasyonla birlikte kötü prognostik bir bulgu olan lenfovasküler invazyonun artması beklenen bir durumdur. Tümör evresi ile lenfovasküler invazyon arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon geç evrede (pT3-pT4) erken evreye (pT1-pT2) göre daha fazla olguda görülmüştür. Tümörlerde zaman içerisinde meydana gelen ilave mutasyonel değişiklikler hem çevre dokuya invazyon hem de lenfovasküler invazyon yeteneği kazandırmaktadır. İleri evre tümörlerde artmış lenfovasküler invazyon beklenen ve çoğunlukla saptanan bir bulgudur.

B-katenin kolon kanser hücrelerinin proliferasyonunu etkileyen bir onkogendir. Adenomun gelişebilmesi için, APC geninin her iki kopyasında da mutasyon ya da epigenetik olaylar ile inaktive olması gereklidir. APC, WNT sinyal yolağının bir komponenti olan B-kateninin negatif bir düzenleyicisidir. APC proteini normalde B-katenine bağlanarak onun yıkımını sağlar. APC'de fonksiyon kaybı olduğunda B-katenin serbest kalarak nükleusa geçer ve burada proliferasyondan sorumlu olan MYC ve siklin D1 gibi transkripsiyon genlerini aktive eder. Bunu bir takım ek mutasyonlar takip eder. Bunlar arasında büyümeyi hızlandıran ve apoptozun inhibisyonunu engelleyen aktive edici KRAS mutasyonları da vardır. KRAS mutasyonunun geç dönem olaylardan biri olduğu sonucu, çapı 1cm'den küçük adenomların %10'undan azında, çapı 1 cm'den büyük adenomların %50'sinde KRAS mutasyonunun saptanmasıdır. Aynı zamanda adenokarsinom olgularının da %50'sinde KRAS mutasyonu mevcuttur. Neoplastik progresyonda, TGF- β sinyalizasyonunda efektör olan SMAD2 ve SMAD4'ü kodlayan tümör süpresör genlerde de mutasyon vardır. TGF- β sinyali normalde hücre siklusunu inhibe ettiğinden, bu genlerin kaybı kontrolsüz hücre artışına yol açar. TP53 tümör süpresör

geni kolon kanserlerinin %70-80'inde mutasyona uğramıştır. Ancak bu gen adenomlarda nadiren etkilenmiştir. Bu durum, TP53 mutasyonunun tümör gelişiminin geç aşamalarında oluştuğunu göstermektedir⁴.

Çalışmamızda nükleer ve sitoplazmik B-katenin boyanması açısından adenokarsinom grubu ile VA, TVA, YDDTA ve DDDTA grupları arasında adenokarsinom lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. Ayrıca VA ile YDDTA grupları arasında VA lehine, TVA ile YDDTA ve DDDTA grupları arasında da TVA grubu lehine nükleer B-katenin boyanması istatistiksel olarak anlamlıdır. Adenomatöz poliplerde, displazi derecesi ile polip çapının arttıkça polibin malignleşme olasılığının arttığı bilinmektedir. Ayrıca villöz morfoloji de malignite potansiyelini arttıran yapısal bir özelliktir. Adenokarsinomlarda en yüksek oranda olmakla birlikte adenomatöz poliplerde malignleşme riski arttıkça nükleer ve sitoplazmik B-katenin boyanma oranı artmıştır. Bunun nedeni adenom-karsinom sekansının basamaklı ilerleyişinde B-katenin birikiminin sekansın sonlarına doğru artmasının olabileceği düşünülmüştür.

Herter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde erken sporadik adenomlarda birkaç hücrede nükleer B-katenin birikiminin başladığı, adenokarsinom ve hatta metastatik lezyonlarda nükleer birikimle birlikte sitoplazmik birikimin de arttığı gösterilmiştir. Tümör hücrelerindeki farklı immünreaktivitenin ise hücreler arasındaki genetik heterojenite ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir^{71,72}.

İwamoto ve arkadaşlarının çalışmasında >%10 nükleer B-katenin boyanması pozitif olarak kabul edilmiştir, tüm adenomatöz polip gruplarında ve adenokarsinom grubunun tüm vakalarında B-katenin ile nükleer ve sitoplazmik boyanma elde edilmiştir. Bunun nükleer B-katenin'in adenom-karsinom sekansının erken basamaklarında birikmeye başladığının göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir⁷³. Aynı çalışmada APC kaybının B-katenin birikimi ile tam korele gitmediği görülmüştür. Bunun nedeninin B-katenin birikiminde APC mutasyonundan farklı mekanizmaların rol oynaması olduğunu belirtmişlerdir⁶. Kolligs ve arkadaşları ise APC mutasyonu dışında Axin mutasyonu ve B-katenin'in kendi yapısındaki mutasyonlardan dolayı da hücrede biriktiğini ifade etmişlerdir⁷³.

Silva ve arkadaşlarının çalışmasında da villöz adenomlarda diğer histolojik tiplere göre B-katenin'de anlamlı boyanma olduğu görülmüştür. Ancak diğer adenomatöz polip tiplerinde B-katenin boyanması ile displazi derecesi arasında ilişki

saptanmamıştır. Bunu villöz adenomun malignite ile tübüler ve tübülovillöz adenomlara göre daha yakın ilişkili olması ile açıklamışlardır⁷⁴.

Membranöz B-katenin boyanması açısından adenokarsinom-VA arasında VA lehine, adenokarsinom-TVA, adenokarsinom-DDDTA grupları arasında adenokarsinom lehine, VA-TVA, VA-YDDTA, VA-DDDTA grupları arasında VA lehine, TVA-YDDTA grupları arasında YDDTA lehine, TVA-DDDTA arasında TVA lehine, YDDTA-DDDTA grupları arasında YDDTA lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Buna göre adenokarsinomlarda adenomatöz poliplere göre daha fazla membranöz boyanma mevcuttur. Ayrıca villöz adenomlarda membranöz boyanmanın diğer poliplere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgular ile malignite potansiyeli açısından yapısal özelliklerin (villöz morfoloji) nükleer displazi derecesine ilave olarak önemli rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür.

Adenokarsinom grubunda sitoplazmik B-katenin boyanması ile membranöz B-katenin boyanması arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, sitoplazmik boyanma arttıkça membranöz boyanmanın da arttığı, lateral hücre membranlarının apikale doğru daha çok boyandığı dikkati çekmiştir. Hücreler arası adezyonda rol oynayan B-katenin'in sitoplazmik artışı adezyonu sağlayan membranlarda artmış immünoreaktivite olarak görülüyor olabilir. B-katenin Wnt sinyal yolağındaki rolü yanı sıra normal hücrede hücre adezyonunda görev alan kaderin proteinlerinin hücre içi parçasıdır. B-katenin, α -katenin'e bağlanarak bu adezyon kompleksinin hücre iskeleti ile iletişimini sağlar. Bu sayede hücre-hücre adezyonunda intraselüler mediatör olarak rol oynar⁷¹. Herter ve arkadaşları adenokarsinom hücrelerinde immünflorasan yöntemiyle B-katenin'in belirgin sitoplazmik ve nükleer birikiminden bağımsız olarak hala membranöz birikime sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca normal kolonik hücrelerde olduğu gibi sitoplazmik ve nükleer boyanma göstermeyen oldukça fazla miktarda tümör hücresi olduğunu da saptamışlardır. Bunu aynı tümör içerisindeki hücrelerin genetik heterojenitesi ile açıklamışlardır⁷¹.

Tüm olguların 164'ü erkek, 78'i kadındı. Gruplara göre cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 3' te gösterilmiştir. Gruplarımızda B-katenin boyanması ile cinsiyet ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu durum literatürle uyumludur^{7,9,52,75}. Ancak YDDTA grubunda nükleer B-katenin boyanması ile yaş arasında yapılan istatistikte olgu sayısı azlığı nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır. Neumann ve arkadaşları adenokarsinomlarda yüksek seviyede sitoplazmik B-katenin boyanması ile yaş arasında anlamlı ilişki saptamıştır. 66 yaş ve

altındaki hastalarda sitoplazmik B-katenin boyanmasının daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür⁹. Mojarad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise <%5 nükleer B-katenin boyanması negatif, >%5 nükleer B-katenin boyanması ise pozitif kabul edilmiştir. Çalışmalarında B-katenin ile pozitif boyanan grubun negatif gruba göre daha genç yaşta hastalar olduğunu belirlemişlerdir⁷⁵.

Adenokarsinomda diferansiyasyon azaldıkça nükleer B-katenin boyanma yüzdesinin arttığını ve bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. Mojarad ve Neumann'ın arkadaşlarıyla yaptığı çalışmalarda B-katenin ekspresyonu ile tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı fark bulunmamıştır^{9,75}. Ancak buna rağmen kötü prognoz ile ilişkili olduğunu; diferansiyasyon ve evreden bağımsız yeni bir potansiyel prognostik belirleyici olabileceğini savunmuşlardır. Hlubek ve arkadaşları iyi ve orta diferansiyasyon gösteren tümör hücrelerinde nükleer B-katenin'in artmış ekspresyonunu göstermişlerdir⁷⁶. Ayrıca B-katenin dağılımının heterojen olduğunu, tümör merkezindeki hücrelerde sitoplazmik ve membranöz boyanma hakimken tümör periferindeki invaziv alanlarda nükleer boyanmanın fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu sonucu tümörün merkezinde ve periferindeki invazyon alanlarında farklı Wnt/B-katenin hedef genlerinin sentezlenmesine bağlamışlardır⁷⁶. Diferansiyasyon kayıpları tümörde genellikle fokal odaklar halinde görülür ve ilave mutasyonlar sonucudur. Bu ilave mutasyonların meydana geldiği süre içerisinde B-katenin birikimi biraz daha artacağından diferansiyasyonu azalmış alanlarda B-katenin ekspresyonunun daha fazla olabileceğini yorumladık.

Adenokarsinom grubunda nükleer B-katenin boyanması ile lenfovasküler invazyon varlığı arasında anlamlı fark bulduk. Neumann ve arkadaşları ise B-katenin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Ancak B-katenin ve Sox2 beraberliğinin lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile ilişkili olduğu bulmuşlardır⁹. Benzer olarak Lugli ve arkadaşları da nükleer B-katenin ekspresyonunun lenfovasküler invazyon ve yaşam süresi arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Literatürde bu konuda farklı bulgulara sahip çalışmalar bulunmaktadır; bir kısmı artmış B-katenin nükleer ekspresyonunun kötü prognostik olduğunu saptarken bir kısmı düşük ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu yönündedir^{77,78,79,80}. Bu farklı sonuçlar serilerdeki olgu sayısına, kullanılan primer antikörlerin üretici firma ve klon farklılıklarına, immünohistokimyasal değerlendirme yöntemlerine ve kullanılan cut-off değer farklılıklarına bağlı olabilir.

Adenokarsinomlu olguların 1'i pT1, 4'ü pT2, 38'i pT3, 17'si pT4 evresindeydi. B-katenin nükleer ekspresyonu ile tümör evresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Mojarad ve arkadaşları evre 2 ve evre 3 tümörlerde daha fazla B-katenin Neumann ve arkadaşları da nükleer B-katenin ekspresyonu ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan benzer sonucu elde etmişlerdir⁹. Bu yayınlarda sırasıyla evre 1'de 13 ve 2, evre 2'de 75 ve 10, evre 3'te 60 ve 86, evre 4'te 17 ve 16 olgu çalışmalara dahil olmuştur. Bizim çalışmamızda da genel olarak olgu sayımızın azlığı ve evrelerdeki olgu sayılarının az ve birbirine eşit olmaması nedeniyle anlamlı sonuç elde edememiş olabiliriz.

Adenokarsinom grubunda B-katenin ile +1 olgularda ortalama tümör boyutu 4.65 ± 1.52 cm, +2 olgularda 4.30 ± 1.33 cm, +3 olgularda ise 3.73 ± 0.46 cm'dir. Boyanma saptanmayan olgularda 4.77 ± 2.52 cm'dir. B-katenin nükleer ekspresyonu ile ortalama tümör boyutları arasında anlamlı ilişki belirlenmemiştir.

Çalışmamızda adenokarsinom grubunda 16 olguda (%26.7) tümör sağ kolon yerleşimli, 44 olguda (%73.3) ise sol kolon yerleşimlidir. Bu grupta lezyon lokalizasyonu ile B-katenin boyanmaları arasında anlamlı ilişki yoktur. Mojarad ve arkadaşları çalışmalarında çıkan kolon yerleşimli 24 vakanın 10'unda, transvers kolon yerleşimli 26 vakanın 2'sinde, inen kolon yerleşimli 27 vakanın 4 'ünde, sigmoid kolon yerleşimli 25 vakanın 3'ünde ve rektum yerleşimli 63 vakanın 13 'ünde pozitif B-katenin ekspresyonu saptamışlardır⁷⁵. Bizim çalışmamızda ise VA grubunda lezyonların 4'ü sağ kolon, 25'i sol kolon, TVA grubunda 6'sı sağ kolon, 38'i sol kolon, YDDTA grubunda 11'i sağ kolon, 42'si sol kolon, DDDTA grubunda 18'i sağ kolon, 36'sı sol kolon yerleşimli olup bu grupta iki olgu FAP'lıdır ve tüm kolonda çok sayıda polip mevcuttur. Gruplarımızda polipler sol kolonda yerleşme eğilimi göstermektedir ve yerleşim yeri ile B-katenin boyanmaları arasında istatistiksel ilişki yoktur. Literatürde son yıllarda poliplerde sağ kolon yerleşimi lehine kayma olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmalardan biri Oliveira ve arkadaşlarının 2003 ve 2012 yıllarında birer yıllık iki periyotta adenomatöz polipleri inceledikleri, ikinci periyotta poliplerin daha fazla oranda proksimal kolon yerleşimli olduğu gösterdikleri çalışmadır⁸¹. Farklı çalışmalarda da 1997-2001 ve 2002-2006 yıllarını kapsayan iki periyotta adenomatöz poliplerin proksimal kolon yerleşimlerinin ikinci periyotta önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir^{82,83}. Adenomatöz poliplerde lezyon lokalizasyonuna göre B-katenin ekspresyonunun değerlendirildiği başkaca çalışma saptanmamıştır.

DDDTA grubunda bir polibi olan 5 hastada +1 nükleer boyanma ve bir polibi olan 1 hastada ise +2 nükleer B-katenin boyanması mevcuttur. Birden fazla polibi olan hastaların hiçbirinde nükleer boyanma saptanmamıştır ve nükleer B-katenin boyanması ile polip sayısı arasında tek poliplerin lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. VA, TVA ve YDDTA gruplarında B-katenin boyanması ile polip sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tek lezyonların multipl lezyonlara göre daha yüksek malign potansiyeli olduğu bilinmektedir. Literatürde adenomların erken gelişim evrelerinde B-katenin birikiminin nükleustan başladığı ve bu bulgunun malign potansiyeli gösterebileceği belirtilmiştir⁷¹. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda da tek poliplerde daha fazla nükleer B-katenin ekspresyonunun görülmesi bu düşüncüyü destekler niteliktedir.

Sox2 (Sex determining region Y-box 2) kanser kök hücrelerinde bulunan ve proliferasyon üzerine etkili bir transkripsiyon faktörüdür. Embriyonal ve nöronal kök hücrelerin kendini yenileme ve diğer hücrelere dönüşebilme özelliğinin devam etmesini sağlar. Sox ailesinin B grubuna dahildir. Diğer SOX ailesi üyeleri gibi hücre akibetinin belirlenmesinde, hücre farklılaşmasında ve çoğalmasında kritik rol oynar^{8,51,52}. Omurgalıların genomunda yaklaşık 20 Sox faktörü bulunmaktadır ve 8 gruba (A-H) ayrılmıştır⁸⁴. Sox faktörleri, Wnt sinyalinin de görev aldığı doku özelleşmesi, organ gelişimi, kök hücre homeostazı, kanser gelişimi gibi prosesleri düzenler. Hücre içeriğine göre ve ilişkili oldukları proteinlere göre transkripsiyonel aktivatör ya da baskılayıcı olabilirler. Sox faktörlerinin Wnt'den bağımsız birçok fonksiyonu olsa da normal gelişimde ve hastalıklarda Wnt'yi düzenleyici rolleri de vardır¹⁰. Wnt sinyal yolağının önemli bir komponenti β -katenin'dir. APC proteini normalde β -katenine bağlanır ve parçalanmasını sağlar. APC fonksiyon kaybında β -katenin serbest kalır, yıkım kompleksinden kaçır ve nükleusa transloke olur. Nükleusta Tcf ve Lef gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek proliferasyonu arttıran MYC ve Siklin D1'i kodlayan genlerin sentezini sağlar⁴. Sox transkripsiyon faktörleri de Tcf proteinleri ile yakın ilişkili ve onlar gibi DNA bağımlı HMG domain proteinlerdir. Normalde DNA'ya bağlanma afiniteleri düşüktür; fakat bazı diğer transkripsiyon faktörleri (POU, homeodomain, zinc finger...) ile etkileşerek yüksek afinite kazanırlar⁸⁵. Örneğin Sox17 ve Sox3 B-katenin/Tcf etkinliğini baskılamak⁸⁶; Sox4 gibi bazı Sox faktörleri de B-katenin'in transkripsiyonel aktivitesini artırır. Bazı Sox genlerinin ekspresyonu da Wnt aracılığı ile düzenlenir ve bu da feedback mekanizmasını sağlar¹⁰. Aynı Sox faktörleri farklı tümörlerde farklı etkiler gösterebilir.

Sox2 agresif meme tümörlerinde artmış ekspresyonu⁸⁷; gastrik kanserlerde genellikle azaldığı belirtilmiştir^{10,56}.

Literatürde çeşitli çalışmalar ile normal ince barsak ve kolonda Sox2⁸⁸, Sox3⁸⁹, Sox4^{90,91}, Sox5^{90,91}, Sox6⁹², Sox7^{90,91}, Sox9^{90,91}, Sox10^{90,91}, Sox11^{90,91}, Sox17⁹⁰ ve Sox18⁹⁰ ekspresyonunun olduğu belirlenmiştir. Bazı Sox faktörlerinin düz kas ve sinir hücresi gibi epitelyal olmayan hücrelerde; Sox9'un ise oldukça karakteristik olarak epitel hücrelerinde bulunduğunu; intestinal epitel homeostazında transkripsiyonel hedef ve Wnt yolak düzenleyicisi olduğunu ifade etmişlerdir^{13,93}. Sox7 ve Sox17 gibi bazı Sox faktörleri insanlarda birçok tümörde epigenetik olarak sessizdir ve tümör süpresör olarak görev yapar¹¹. Kolon kanser hücrelerinde de Sox7 ve Sox17'nin aşırı ekspresyonunun hiperaktif B-katenin aktivitesini baskıladığı, dolayısıyla Siklin D1 ekspresyonunu ve hücre proliferasyonunu azalttığı bulunmuştur^{11,12,13}.

Sox2 ise ince barsak ve kolonda da bulunmasının yanı sıra esas olarak özofagus ve midede yer almaktadır. Embriyolojik dönemde özofagus ve midede eksprese edildiği; gestasyonun ilerleyen dönemlerinde midenin distalinde Sox2 seviyelerinin azaldığı, proksimalinde ise nispeten yüksek kaldığı görülmüş⁹⁴; bu Sox2 seviyelerinin erişkin yaşamda da benzer olduğu, fundus ve antrumda Sox2 seviyesinin embriyolojik hayata göre azaldığı, ancak pilorik sfinkter düzeyinde çok daha düşük seviyelerde olduğu saptanmıştır⁹⁵. Özofagus ve midede epitelin normal proliferasyonunun düzenlenmesinde, ilave olarak midede gastrik epitelyal fenotipin devamlılığının sürdürülmesinde rol oynadığı belirtilmiştir⁹⁶. Genellikle gastrik kanserlerde, intestinal metaplazide Sox2 seviyelerinin azaldığı⁹⁷; bir çalışmada ise özofageal skuamöz hücreli karsinomlu (SCC) olguların %15'inde Sox2 amplifikasyonu olduğu görülmüştür⁹⁸. Bu sonuç Sox2'nin özofagusta, mideden farklı bir düzenleyici rol oynayabileceği olasılığını güçlendirmiştir⁹⁶.

Literatürde Sox2 ile kolon kanserlerinde ve adenomatöz poliplerinde yapılan çalışma sınırlı sayıdadır. Biz de Sox2'nin kolorektal adenokarsinomlarda (distal gastrointestinal sistem) ekspresyonunu ve B-katenin ile birlikte adenom-karsinom sekansındaki yerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda nükleer Sox2 boyanması açısından adenokarsinom-VA grubu; VA-TVA grubu arasında sırasıyla adenokarsinom ve TVA lehine anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Adenokarsinom grubunda %40 olguda Sox2 ile +1 boyanma mevcutken, VA grubunda olguların %17'sinde ve TVA grubunda ise %45'inde +1 boyanma elde edilmiştir. 2 adenokarsinom olgusunda ise +2 boyanma mevcuttur.

Sonuçlarımız, adenomatöz poliplerde villöz morfoloji ve displazi derecesi gibi malign potansiyeli arttıran özellikler arttıkça nükleer Sox2 ekspresyonunun arttığını düşündürmektedir. Park ve arkadaşları kolonun adenokarsinomları, hiperplastik polipleri, serrated adenomları ve adenomatöz poliplerinde Sox2 ekspresyonunu araştırmıştır. Normal kolon mukozasında Sox2 ekspresyonu saptanmamıştır. Müsinöz kanserlerin %80'inde, taşlı yüzük hücreli karsinomların %93'ünde, hiperplastik poliplerin %100'ünde, sesil serrated adenomların %73'ünde, serrated adenomların %67'sinde, villöz adenomların %87'sinde ekspresyon saptarken; nonmüsinöz kolon kanserlerinin sadece %7'sinde ve tübüler adenomların %7'sinde ise ektopik nükleer Sox2 ekspresyonu belirlemiştir. Bu çalışmada normal gastrik foveolar epitel ve fundus epitelinde de yoğun nükleer Sox2 ekspresyonu gösterilmiştir. Kolon lezyonlarında MUC5AC'nin de Sox2'ye paralel ekspresyon gösterdiği tespit edilmiştir. Sox2 transkripsiyon faktörünün kolon kanser hücrelerinde MUC5AC gastrik foveolar müsinini arttırdığı ve bu iki belirtecin müsinöz kanserler, serrated polipler ve villöz adenomlarda güçlü eksprese edildiği görülmüştür. Müsinöz kolorektal kanserlerin patogeneğinde intestinal goblet hücreleri ve gastrik foveolar hücrelerin diferansiyasyonu ve spontan aktivasyonunun rol alabileceğini; villöz adenom ve serrated poliplerin müsinöz ve taşlı yüzük hücreli kanserlerin prekürsör lezyonu olabileceğini ifade etmişlerdir⁹⁹. Başka bir çalışmada ise Sox2 ve B-katenin seviyelerinin kombine yüksekliğinin uzak metastaz ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İnvazyon ve metastazın nedeni olan göç eden tümör kök hücrelerinin; hem embriyonel hayatta hem de kolorektal karsinomun malign progresyonunda, B-katenin ile yönetilen epitelyal-mezenkimal transizyon ile kök hücre formasyonu sonucunda olabileceğini belirtmişlerdir. Kolorektal kanser kök hücre özelliklerini başlatan ve devam ettiren güçlerden birisi B-katenin'dir. İlave olarak Sox2 de bu hücrelerin, embriyonik kök hücre özellikleri kazanması açısından uyarıcıdır. Bu nedenle B-katenin ve Sox2'nin birlikte kolorektal tümör hücrelerinde kök hücre özelliklerini indükleyerek malign progresyona neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bu çalışmada normal kolon kriplerinin küçük bir kısmında kök hücre nişlerinde Sox2 ekspresyonu olduğunu, diğer kolon epitel hücrelerinde ekspresyon olmadığını saptamışlar; bunu Sox2'nin alt gastrointestinal sistem gelişiminde değil; üst gastrointestinal sistem gelişiminde major rol oynaması ile açıklamışlardır⁹. Son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalar Sox2'nin B-katenin-Tcf kompleksine direkt bağlanarak B-katenin'in transkripsiyonel aktivitesini

baskıladığını; Sox2 transkripsiyonunun da benzer şekilde B-atenin tarafından regüle edildiğini göstermiştir^{87,100}. Sox2'nin in vivo ve in vitro kolorektal tümör hücre kültürlerinde büyüme hızını azalttığı da belirtilmiştir¹⁰¹. Bu bulgularla, Sox2'nin bu farklı iki etkisinden baskın olanın tümörün biyolojik davranışını belirleyebileceği düşünülmüştür.

Literatürde Sox2 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmaların bir kısmında kolon adenokarsinom hücrelerinde sitoplazmik boyanmadan bahsedilirken^{7,52} bazı çalışmalarda ise nükleer boyanma yanı sıra sitoplazmik boyanma görülmüştür; ancak bu çalışmalarda nükleer boyanma esas alınmıştır^{9,102}. Nükleer boyanmanın pozitif kabul edilmesinin nedeni Sox2'nin nükleer bir transkripsiyon faktörü olması ve hücrede nükleusta bulunmasıdır. Biz de çalışmamızda nükleer Sox2 boyanmasını değerlendirmeye aldık. Tümör hücrelerinin bir kısmında sitoplazmik boyanma saptadık ancak istatistiksel olarak değerlendirmeye almadık. Ayrıca çalışmamızda normal kolon mukozasında Sox2 ile boyanma görülmedi. Sox2 ile yapılan bazı çalışmalarda ise immünohistokimyasal yöntemler yanı sıra western blot, in situ hibridizasyon gibi moleküler yöntemler kullanılmıştır^{13,103}. Bir çalışmada in situ hibridizasyondaki sitoplazmik pozitif sinyaller dışında moleküler ve immünohistokimyasal yöntem sonuçları arasında oldukça benzer veriler elde edilmiştir⁹⁹. Literatürde Sox2'nin sitoplazmik boyanmasının biyolojik anlamının açıklayan bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda kolonun klasik tip adenokarsinomunda yoğunluğu az da olsa olguların %43.3'ünde Sox2 ekspresyonu görülmüştür. Adenokarsinom ve adenomatöz polip gruplarının tamamında nükleer Sox2 boyanması ile yaş, cinsiyet, lezyon lokalizasyonu, tümör diferansiyasyonu, tümör evresi, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde Sox2'nin güçlü ekspresyonu müsinöz tümörlerde görülmüş, nonmüsinöz tümörlerin ve adenomatöz poliplerin herbirinde sadece %7 oranında ektopik ekspresyon saptanmıştır. Nonmüsinöz tümörlerin histolojik tipinden bahsedilmemektedir⁹⁹.

Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar farklı coğrafik bölgelerde görülen tümörlerin heterojen olabileceğini düşündürmektedir. İlâveten tümör dokusunda İHK'sal testlerin sonuçlarını etkileyen birçok teknik faktör olabilir. Bunlar arasında dokuların örnekleme, tespit ve takip farklılıkları, primer antikörlerin üretici firma ve klon farklılıkları yer almaktadır. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarda kullanılan primer antikörlardan (Cell Signaling Technology, klon D6D9⁹- R&D Systems, klon

245610⁵²) farklı bir üretici firma ve klonu sahip antikor kullanılmıştır. Ayrıca farklı tümörlerin histolojik tip ve derecesi de etkili olabilir. Bu olumsuz etkileri azaltmak için, tümörlere ait tüm kesitler incelenerek, doku takibinin en iyi olduğu, tümör dokusunu en iyi yansıtan ve nekrozun olmadığı ya da en az olduğu parafin bloklar seçilmiştir.

TVA grubunda nükleer Sox2 boyanması ile polip sayısı arasında tek polibi olan olgular lehine istatistikel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Literatürde Sox2 ile kolon polipleri arasında yapılan çalışma oldukça sınırlı sayıdadır⁹⁹. Sox2 ile polip sayısı ilişkisini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Sox transkripsiyon faktörlerinin nükleusta B-katenin'in bağlandığı Tcf ile ilişkili olması; hem B-katenin hem Sox2 ekspresyonunun, malignite potansiyeli yüksek olan tek poliplerde daha fazla olmasını açıklıyor olabilir.

Gruplarımızda nükleer B-katenin ile nükleer Sox2 boyanması arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde bir çalışmada nükleer Sox2 ekspresyonu ile nükleer ya da sitoplazmik B-katenin ekspresyonu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu ilişkinin gösterilebilmesi için Sox2 ve Wnt hedef genleri arasında yapılacak daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtilmiştir. Bununla beraber bu iki belirtecin kombine yüksek değerlerinin lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular sonucunda bu iki belirtecin kötü prognoz göstergesi olabileceği kanaatine varılmıştır⁹.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Olgu sayımızın yeterli olmaması ve olguların sayısal olarak gruplara göre heterojen dağılımı (Adenokarsinom: 60, VA: 29, TVA: 44, YDDTA: 53, DDDTA: 56) bunların başında gelmektedir. Nükleer Sox2 boyanması ile yaş, cinsiyet, lezyon lokalizasyonu, tümör diferansiyasyonu, tümör evresi, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edemedik. Bu sonucun öncelikle kullanılan primer antikorun klon farklılığından kaynaklanabileceğini düşündük. Çalışmamızın planlama aşamasında literatürdeki yayınlar incelenmiş, bu çalışmalardaki üretici firmaya sahip primer antikorlar/klonlar (Cell Signaling Technology, klon D6D9⁹- R&D Systems, klon 245610⁵²) temin edilemediğinden farklı bir klon ile çalışma yapılabilmiştir.

Sonuç olarak kolon kanserleri dünyada 3. en sık görülen kanserlerdir. Bu hastaların prognozlarını ve kemoterapi yanıtlarını önceden belirleyebilmek için yapılan çalışmalar sürmektedir. Kolon kanserlerinde B-katenin ve Sox2'nin tümörün patogenezi ve hastaların prognozları üzerinde etkileri bildirilmektedir. Patogenezin daha ayrıntılı açıklanabilmesi ve hedefe yönelik farklı tedaviler geliştirilebilmesi için

her bir tümör ve adenom tipinde yeterli ve eşit sayıda olgunun bulunduğu geniş serilerle yapılan, moleküler yöntemlerle de desteklenen çalışmalara ihtiyaç vardır.



SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızın amacı kolonun adenomatöz polipleri ve adenokarsinomunda adenom-karsinom sekansında B-katenin ve Sox2 ekspresyonlarının ve bu iki molekülün klinik özelliklerle ilişkisinin araştırılmasıdır.

2- Altmış adenokarsinom, 29 VA, 44 TVA, 53 YDDTA ve 56 DDDTA olmak üzere toplam 242 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

3- Adenokarsinom grubunda B-katenin ile olguların %51.7'sinde (18 olgu +1, 10 olgu +2, 3 olgu +3); VA grubunda %24.1'inde (5 olgu +1, 2 olgu +2); TVA grubunda %29.5'inde (10 olgu +1, 3 olgu +2); YDDTA grubunda %7.6'sında (1 olgu +1, 1 olgu +2, 2 olgu +3); DDDTA grubunda %10.7'sinde (5 olgu +1, 1 olgu +2) nükleer boyanma saptanmıştır.

4- Sitoplazmik B-katenin boyanması adenokarsinom grubunda 56 olguda (10 olgu +1, 30 olgu +2 ve 16 olgu +3); VA grubunda 29 olguda (13 olgu +1, 12 olgu +2, 4 olgu +3); TVA grubunda 36 olguda (19 olgu +1, 11 olgu +2, 6 olgu +3); YDDTA grubunda 46 olguda (14 olgu +1, 27 olgu +2, 5 olgu +3); DDDTA grubunda 42 olguda (23 olgu +1, 16 olgu +2, 3 olgu +3) mevcuttur.

5- Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda nükleer ve sitoplazmik B-katenin boyanması açısından adenokarsinom grubu ile VA, TVA, YDDTA ve DDDTA grupları arasında adenokarsinom lehine; VA ile YDDTA grupları arasında VA lehine, TVA ile YDDTA ve DDDTA grupları arasında da TVA grubu lehine istatistiksel olarak ilişki bulduk.

6- Literatürden farklı olarak adenokarsinomda artmış B-katenin ekspresyonu ile azalmış diferansiyasyon ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık.

7- Sox2 ile adenokarsinom grubunda olguların %40'ında +1, %3.3'ünde +2 nükleer boyanma görülmüştür. VA grubunda olguların %17.2'sinde +1 nükleer boyanma, TVA grubunda %45.5 olguda +1 boyanma, YDDTA grubunda %28.3 olguda +1 boyanma,

DDDTA grubunda %26.8 olguda +1 boyanma mevcuttur. Gruplardan hiçbirinde Sox2 ile +3 boyanma saptanmamıştır.

8- Çalışmamızda nükleer SOX2 boyanması açısından adenokarsinom-VA grubu; VA-TVA grubu arasında sırasıyla adenokarsinom ve TVA lehine anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur.

9- TVA grubunda nükleer Sox2 boyanması ile polip sayısı arasında tek polipi olan olgular lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Literatürde Sox2 ile kolon polipleri arasında yapılan çalışma oldukça sınırlı sayıdadır⁸⁴. Sox2 ile polip sayısı ilişkisini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır.

10- Nükleer Sox2 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, lezyon lokalizasyonu, tümör diferansiyasyonu, tümör evresi, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunun kullanılan primer antikorların üretici firma ve klon farklılığından kaynaklanabileceğini düşündük.

11- Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Öncelikle olgu sayımız fazla değildi ve olgular sayısal olarak gruplara göre heterojen bir dağılım (Adenokarsinom: 60, VA: 29, TVA: 44, YDDTA: 53, DDDTA: 56) göstermekteydi.

12- Bizim çalışmamızda kullanılan immünohistokimyasal değerlendirme yönteminin literatürdeki bazı çalışmalarda kullanılan değerlendirme yöntemlerinden farklı olması bizim verilerimiz ile daha farklı değerlerin belirlenmesine sebep olmuş olabilir. B-katenin ve Sox2 değerlendirilmesi ile ilgili ortak kanıya varılmış bir değerlendirme yöntemi yoktur.

13- Kolon kanserlerinde B-katenin ve Sox2'nin kolon tümörünün patogenezi ve hastaların prognozları üzerinde etkileri bildirilmektedir. Patogenezin daha ayrıntılı açıklanabilmesi ve hedefe yönelik farklı tedaviler geliştirilebilmesi için her bir tümör ve adenom tipinde yeterli ve eşit sayıda olgunun bulunduğu geniş serilerle yapılan moleküler yöntemlerle de desteklenen çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal Cancer. *Lancet* 2014; 383:1490-502.
2. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Epitelial neoplasms of the Colon, Gastrointestinal Pathology an Atlas and Text. 3th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 899-1036
3. Amersi F, Agustin M, Clifford YK. Colorectal cancer: Epidemiology, Risk Factors and Health Services. *Clinics in colon and rectal surgery* 2005;18(3): 133-140.
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th Ed. Philadelphia, 2015:296-297,811-812,
5. https://books.google.com.tr/books?id=Dk-9BAAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Molecular+Pathogenesis+of+Colorectal+Cancer&hl=tr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=Molecular%20Pathogenesis%20of%20Colorectal%20Cancer&f=false. Erişim tarihi:20.02.16
6. Kolligs FT, Bommer G, Göke B. Wnt/Beta-Catenin/Tcf Signaling: A Critical Pathway in Gastrointestinal Tumorigenesis. *Digestion* 2002;66: 131-144.
7. Ong CW, Kim LG, Kong HH, et al. CD133 expression predicts for non-response to chemotherapy in colorectal cancer. *Modern Pathology* 2010; 14:450-457.
8. Liu H, Du L, Wen Z, et al. Sex determining region Y-box 2 inhibits the proliferation of colorectal adenocarcinoma cells through the mTOR signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine* 2013; 32:59-66.
9. Neumann J, bahr F, Horst D, et al. Sox2 expression correlates with lymph-node metastases and distant spread in right-sided colon cancer. *BMC Cancer* 2011; 11:518.
10. Kormish JD, Sinner D, Zorn AM. Interactions between SOX factors and Wnt/B-catenin signaling in development and disease. *Dev Dyn* 2010;239(1):56-68.
11. Zhang W, Glockner SC, Guo M et al. Epigenetic Inactivation of the Canonical Wnt Antagonist SRY-Box Containing Gene 17 in Colorectal Cancer. *Cancer Res* 2008;68:2764-2772.
12. Guo L, Zhong D, Lau S et al. Sox7 is an independent checkpoint for β -catenin function in prostate and colon epithelial cells. *Mol Cancer Res* 2008;6:1421-1430.

- 13.Sinner D, Kordich JJ, Spence JR, et al. Sox17 and Sox4 Differentially Regulate B-catenin/T-Cell Factor Activity and Proliferation of Colon Carcinoma Cells. *Molecular and Cellular Biology* 2007 27(22): 7802-7815.
- 14.Sternberg SS. *Histology for Pathologists*. 2nd. Ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997: 519-539.
- 15.Sadler TW. *Langman's Medikal Embriyoloji*. 7. baskı, Ankara: Palme kitabevi. 1996; 141–259.
- 16.Petorak İ. *Medikal Embriyoloji*. 2.baskı, İstanbul; Beta Basım Yayım Dağıtım A.S. 1996; 196.
- 17.Alemdaroğlu K, Akcal T, Buğra D. *Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. 2. baskı, İstanbul; Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği. 2004; 17–20.
- 18.Corman LM, Allison S.I, Kuehne JP. *Kolon ve Rektal Cerrahinin El Kitabı*. Adana: Nobel Tıp Kitabevi. 2004: 1–20.
- 19.Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Moore Clinically Oriented Anatomy, Seventh Edition*, 2014, Baltimore
- 20.Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Ninth ed. New York: Elsevier Inc, 2004; 776–855.
- 21.Yıldırım M. *Temel Anatomi*. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi. 2000: 254–256.
- 22.Buğra D. *Kolon, Rektum, Anal Bolge Anatomisi*. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 2004; 9 (1): 1–10.
- 23.Alıcı A. *Distal yerleşimli kolon kanserlerinin tedavisinde inferior mezenterik arterin yüksek bağlaması: Onkolojik ve yaşam kalitesi sonuçlarına yönelik prospektif bir analiz*. TC Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007:7–27.
- 24.Ohno F, Nkanishi H, Abe A, Seki Y, Kinoshita A,Hasegawa Y et al. *Regional difference in intramural lymphangiogenesis of oral squamous cell carcinomas evaluated by immunohistochemistry using D2–40 and podoplanin antibody in 50 comprasion with angiogenesis*. *J Oral Pathol Med*. 2007; 36: 281–289.
- 25.Ekem T.U. *Kolorektal Adenokarsinomlar: Klinikopatolojik inceleme, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonları ilişkisi*. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2006; 19–20.
- 26.Erdoğan D, Hatiboğlu MT, Gorgun M, Ilgaz C. *Özel Histoloji*. Ankara; SBAD Yayınları. 1996; 91–93.

27. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji Text & Atlas. 10. baskı, İstanbul: Nobel Kitabevleri. 2006; 320–322.
28. 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.
29. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). 22 Classification of Tumours of the Digestive System. 4th Ed. Lyon 2010: 131-170.
30. Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y, et al. Aberrant Crypt Foci of the colon As Precursors of Adenoma and Cancer. The New England Journal of Medicine 1998: 339:1227-1284.
31. Alrawi SJ, Schiff M, Carroll RE, et al. Aberrant Crypt Foci. Anticancer Research 2006: 26:107-120.
32. Donahue CA, Montgomery E, Goldblum JR. Epithelial Neoplasms of the Colorectum, in Gastrointestinal and Liver Pathology. 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 2012: 410-440.
33. Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Williams GT. 26 and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 4th ed. Blackwell Science Ltd. 2003:556-559.
34. Greenson JK, Lamps LW, Montgomery EA, Owens SR, Polydorides AD, Lauwers GY, Pundy JK, Bihlmeyer SK, Srivastava A. Diagnostic Pathology Gastrointestinal. 1st Ed. Canada, Manitoba, Fiesens, 2010:116-117.
35. Sweester S, Smyrk TC, Sugumar A. Serrated Polyps Critical Precursors to Colorectal Cancer. Gastroenterol Hepatol 2011;5(5): 627-635.
36. Jasperson K, Burt RW. The Genetics of Colorectal Cancer. Surg Oncol Clin N Am 2015;24: 683-703.
37. Wood LD. Mini Symposium: Update on colorectal polyps and polyposis syndromes. Diagnostic Histopathology 2013; 20:1: 12-18.
38. Attard TM, Septer S. Peutz-Jeghers Syndrome: Overview, Genetics, Epidemiology. <http://emedicine.medscape.com/article/182006>.
39. Takahashi H, Hosono K, Endo H, Nakaima A. Colon epithelial proliferation and carcinogenesis in diet-induced obesity. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013;28:41-47.

40. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22:1958-72.
41. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.
42. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124:2406-15.
43. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer* 2012; 104:1548-61.
44. Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:208-15.
45. Boleij A, van Gelde MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of Streptococcus gallolyticus infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53:870-78.
46. Iwamoto M, Dennis J Ahnen, Wilbur A. Franklin, Terese H. Maltzman. Expression of β -catenin and full-length APC protein in normal and neoplastic colonic tissues. *Carcinogenesis*. 2000, 21, 1935-40
47. Yang y, Yang JJ, Tao H, Jin WS. New perspectives on B-catenin control of cell fate and proliferation in colon cancer. *Food and Chemical Toxicology*. 2014 (basımda)
48. Schön S, Flierman I, Ofner A, et al. B-catenin regulates NF-KB activity via TNFRSF19 in colorectal cancer cells. *International Journal of Cancer*. 2014;135: 1800-1811.
49. Sebio A, Kahn M, Lenz HJ. The potential of targeting Wnt/b-catenin in colon cancer. *Expert Opin. Ther. Targets* 2014;18(6):611-615.
50. Fan K, Li N, Qi J, et al. Wnt/B-catenin signaling induces the transcription of cystathionine- γ -lyase, a stimulator of tumor in colon cancer. *Cellular Signaling* 2014 (basımda)
51. Weina K, Utikal J. SOX2 and cancer: current research and its implications in the clinic. *Clinical and Translational Medicine* 2014;3:19.

52. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, et al. Correlation of CD133, OCT4 and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy. *Am Surg Oncol* 2009;16: 3488-3498.
53. Zhang X, Yu H, Yang Y, et al. SOX2 in Gastric Carcinoma, but not Hath1, is Related to Patients' Clinicopathological Features and Prognosis. *J Gastrointest Surg* 2010;14: 1220-1226.
54. Schneider F, Luvison A, Ciepły K, Dacic S. Sex-determining region Y-box 2 amplification in preneoplastic squamous lesions of the lung. *Human Pathology* 2013;44:706-711.
55. Long KB, Hornick JL. SOX2 is highly expressed in squamous cell carcinomas of the gastrointestinal tract. *Human Pathology* 2009;40:1768-1773.
56. Otsubo T, Akiyama Y, Yanagihara K, Yuasa Y. SOX2 is frequently downregulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell-cycle arrest and apoptosis. *British Journal of Cancer*. 2008;98: 824 – 831.
57. Tsukamoto T, Mizoshita T, Mihara M et al. Sox2 expression in human stomach adenocarcinomas with gastric and gastric-and-intestinal-mixed phenotypes. *Histopathology* 2005;46:649-658.
58. Stolzenburg S, Rots MG, Beltran AS et al. Targeted silencing of the oncogenic transcription factor SOX2 in breast cancer. *Nucleic Acids Res* 2012;40:6725-6740.
59. Ji J, Zheng P-S. Expression of Sox2 in human cervical carcinogenesis. *Hum Pathol* 2010;41:1438-1447.
60. Herreros-Villanueva M, Zhang J-S, Koenig A et al. SOX2 promotes dedifferentiation and imparts stem cell-like features to pancreatic cancer cells. *Oncogenesis* 2013;2:e61.
61. Jia X, Li X, Xu Y et al. SOX2 promotes tumorigenesis and increases the anti-apoptotic property of human prostate cancer cell. *J Mol Cell Biol* 2011;3:230-238.
62. Hütz K, Mejias-Luque R, Farkasova K et al. The stem cell factor Sox2 regulates the tumorigenic potential in human gastric cancer cells. *Carcinogenesis* 2014;35(4):942-950.
63. Chen S, Li X, Lu D, Xu Y, Mou W. Sox2 regulates apoptosis through MAP4K4-Survivin signaling pathway in human lung cancer cells. *Carcinogenesis* 2013;35:613-623.

64. Alonso MM, Diez-Valle R, Manterola L et al. Genetic and epigenetic modifications of Sox2 contribute to the invasive phenotype of malignant gliomas. *PLoS One* 2011;6:e26740.
65. Han X, Fang X, Lou X et al. Silencing SOX2 induced mesenchymal-epithelial transition and its expression predicts liver and lymph node metastasis of CRC patients. *PLoS One* 2012;7:e41335.
66. Sun C, Sun L, Li Y, et al. Sox2 expression predicts poor survival of hepatocellular carcinoma patients and it promotes liver cancer cell invasion by activating Slug. *Med Oncol* 2013;30:503.
67. Girouard SD, Laga AC, Mihm MC et al. SOX2 contributes to melanoma cell invasion. *Lab Invest* 2012;92:362-370.
68. Lou X, Han X, Jin C et al. SOX2 targets fibronectin 1 to promote cell migration and invasion in ovarian cancer: new molecular leads for therapeutic intervention. *OMICS* 2013;17:510-518.
69. Neuville A, Nicolet C, Meyer N et al. Histologic Characteristics of non-microsatellite-unstable colon adenomas correlate with distinct molecular patterns. *Human Pathology* 2011;42: 244-253.
70. Silva SM, Rosa VF, Santos ACN et al. Influence of patient age and colorectal polyp size on histopathology findings. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2014;27(2):109-113.
71. Herter P, Kuhnen C, Müller K-M, Wittinghofer A, Müller O. Intracellular distribution of B-catenin in colorectal adenomas, carcinomas and Peutz-Jeghers polyps. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125: 297-304.
72. Inomata M, Ochiai A, Akimoto S, Kitano S, Hirohashi S. Alteration of B-Catenin Expression in Colonic Epithelial Cells of Familial Adenomatous Polyposis Patients. *Cancer Research* 1996;56: 2213-2217
73. Iwamoto M, Ahnen DJ, Franklin WA, Maltzman TH. Expression of B-catenin and full-length APC protein in normal and neoplastic tissues. *Carcinogenesis* 2000;21(11): 1935-1940.
74. Silva SRM, Matos D, Waitzberg AFL, Artigiani R, Saad SS. Study of APC and B-catenin protein expression in polyps and colorectal adenocarcinoma. *Applied Cancer Research* 2011;31(3):81-86.

75. Mojarad EN, Kashfi SMH, Mirtalebi H et al. Prognostic Significance of Nuclear B-katenin Expression in Patients with Colorectal Cancer from Iran. *Iran Red Crescent Med* 2015;17(7): e22324.
76. Hlubek F, Brabletz T, Budczies J et al. Heterogeneous expression of Wnt/B-catenin target genes within colorectal cancer. *Int J Cancer* 2007;121:1941-1948.
77. Lugli A, Zlobec I, Minoo P, Baker K, Tornillo L, Terracciano L, Jass JR. Prognostic significance of the Wnt signalling pathway molecules APC, beta-catenin and E-cadherin in colorectal cancer: A tissue microarray-based analysis. *Histopathology*. 2007;50(4):453-64.
78. Gunther K, Brabletz T, Kraus C et al. Predictive value of nuclear beta-catenin expression for the occurrence of distant metastases in rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 1998; 41; 1256–1261.
79. Hugh TJ, Dillon SA, Taylor BA, Pignatelli M, Poston GJ, Kinsella AR. Cadherin-catenin expression in primary colorectal cancer: a survival analysis. *Br. J. Cancer* 1999; 80; 1046–1051.
80. Chung GG, Provost E, Kielhorn EP, Charette LA, Smith BL, Rimm DL. Tissue microarray analysis of beta-catenin in colorectal cancer shows nuclear phospho-beta-catenin is associated with a better prognosis. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7; 4013–4020.
81. Oliveira AMF, Anapaz V, Lourenço L et al. Is there a proximal shift in the distribution of colorectal adenomas? *United European Gastroenterology Journal* 2015;3(4):353-357.
82. Fenoglio L, Castagna E, Comino A et al. A shift from distal to proximal neoplasia in the colon: A decade of polyps and CRC in Italy. *BMC Gastroenterol* 2010;10:139.
83. Park SY, Kim BC, Shin SJ et al. Proximal shift in the distribution of adenomatous polyps in Korea over the past ten years. *Hepatogastroenterology* 2009;56:677-681.
84. Bowles J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the Sox family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators. *Dev Biol* 2000;227:239-255.
85. Kamachi Y, Uchikawa M, Kondoh H et al. Pairing Sox off: with partners in the regulation of embryonic development. *Trends Genet* 2000;16:182-187.

86. Zorn AM, Barish GD, Williams BO et al. Regulation of Wnt signaling by sox proteins: XSox17 alpha/beta and XSox3 physically interact with beta-catenin. *Mol Cell* 1999;4:487-498.
87. Chen Y, Shi L, Zhang L et al. The molecular mechanism governing the oncogenic potential of Sox2 in breast cancer. *J Biol Chem* 2008;283: 17969-17978.
88. Que J, Okubo T, Goldenring JR et al. Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm. *Development*. 2007;134(13):2521-31.
89. Wood HB, Episkopou V. Comparative expression of mouse Sox1, Sox2 and Sox3 genes from pregastrulation to early somite stages. *Mech Dev* 1999;86:197-201.
90. Lioubinski O, Muller M, Wegner M et al. Expression of Sox transcription factors in the developing mouse pancreas. *Dev Dyn* 2003;227:402-408.
91. Wilson ME, Yang KY, Kalousova A et al. The HMG box transcription factor Sox4 contributes to the development of the endocrine pancreas. *Diabetes* 2005;54: 3402-3409.
92. Iguchi H, Ikeda Y, Okamura M et al. Sox6 suppresses cyclin D1 promoter activity by interacting with beta-catenin and histone deacetylase 1 and its down-regulation induces pancreatic beta-cell proliferation. *J Biol Chem* 2007;282: 19052-19061.
93. Bastide P, Darido C, Pannequin J et al. Sox9 regulates cell proliferation and is required for Paneth cell differentiation in the intestinal epithelium. *JCB* 2007;178 (4):635-648.
94. Que J, Okubo T, Goldenring JR et al. Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm. *Development* 2007;134: 2521-2531.
95. Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H et al. Down-regulation of a gastric transcription factor, Sox2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, Cdx1, Cdx2: Inverse correlation during progression from gastric/intestinal-mixed to complete intestinal metaplasia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:135-145.

96. Gracz AD, Magness ST. Sry-box (Sox) transcription factors in gasrtointestinal physiology and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300(4): 503-515.
97. Li XL, Eishi Y, Bai YQ et al. Expression of the SRY related HMG box protein Sox2 in human gastric carcinoma. *Int J Oncol* 2004;24: 257-263.
98. Chen X, Qin R, Liu B et al. Multilayered epithelium in a rat model and human Barret's esophagus: similar expression patterns of transcription factors and differantiation markers. *BMC Gastroenterol* 2008;8:1
99. Park ET, Gum JR, Kakar S, Kwon SW, Deng G, Kim YS. Aberrant expression of Sox2 upregulates MUC5AC gastric foveolar mucin in mucinous cancers of the colorectum and related lesions. *Int J Cancer* 2008;122:1253-1260.
100. Mansukhani A, Ambrosetti D, Holmes G et al. Sox2 induction by FGF and FGFR2 activating mutations inhibits Wnt signaling and osteoblast differantiation. *J Cell Biol* 2005;168(7):1065-1076.
101. Fang X, Yu W, Li L et al. ChIP-seq and functional analysis of the Sox2 gene in colorectal cancers. *OMICS* 2010;14(4): 369-384.
102. Gonzalez-Marquez R, Llorente JL, Rodrigo JP et al. Sox2 expression in hypopharyngeal, laryngeal and sinonasal squamous cell carcinoma. *Human Pathology* 2014;45:851-857.
103. Watanabe H, Ma Q, Peng S et al. SOX2 and P63 colocalize at genetic loci in squamous cell caecinomas. *The Journal of Clinical Investigation* 2014: 124(4): 1636-1645.

KISALTMALAR DİZİNİ

APC: Adenomatous Polyposis Coli
KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
TP53: Tümör Protein p53
SOX2: Sex determining region Y-box 2
TVA: Tübülovillöz adenom
VA: Villöz adenom
FAP: Familyal adenomatöz polipozis
MSI: Microsatellite İnstability
MSI-H: Microsatellite İnstability-High
TGF- β : Transforming Growth Factor Beta
HNPCC: Herediter Non Polyposis Colorectal Carcinoma
BRAF: v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
CK1a: Kazein kinaz 1a
GSK3- β : Glikojen sentaz kinaz 3- β
DDDTA: Düşük dereceli displazi içeren tübüler adenom
YDDTA: Yüksek dereceli displazi içeren tübüler adenom
H+E: Hematoksilen-Eozin
PBS: Fosfat tuzu tamponu
SCC: Skuamöz hücreli karsinom

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller:	Sayfa No
Şekil 1: Kolon bölümlerinin şematik gösterimi	11
Şekil 2: Adenom-karsinom sekansında morfolojik ve moleküler patogenez	22
Şekil 3: Wnt/ β -katenin sinyal yolağı	27
Resimler:	
Resim 1: Aberan Kript odağı (Metilen mavisi&H-E)	15
Resim 2A: Adenokarsinom olgusunda nükleer B-katenin boyanması (B-katenin, X100)	40
Resim 2B: Adenokarsinom olgusunda nükleer B-katenin boyanması (B-katenin, X400)	40
Resim 3: VA olgusunda nükleer B-katenin boyanması (B-katenin, x400)	41
Resim 4: YDDTA olgusunda nükleer B-katenin boyanması (B-katenin, X400)	41
Resim 5: Adenokarsinom olgusunda sitoplazmik B-katenin boyanması (B-katenin, X200)	42
Resim 6: Adenokarsinom olgusunda membranöz B-katenin boyanması (B-katenin, X1000)	42
Resim 7A: Adenokarsinom olgusunda nükleer Sox2 boyanması (Sox2, X400)	43
Resim 7B: Adenokarsinom olgusunda nükleer Sox2 boyanması (Sox2, X1000)	43

TABLolar DİZİNİ

Tablolar:	Sayfa No
Tablo 1: Kolon ve rektum karsinomu TNM evrelemesi	25
Tablo 2: Evre gruplandırması	26
Tablo 3: Olguların gruplara göre demografik bulgular	33
Tablo 4: Gruplara göre B-katenin'in nükleer ve sitoplazmik boyanma sonuçları	35
Tablo 5: Gruplara göre Sox2'nin nükleer boyanma sonuçları	36