

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**GÖLLER BÖLGESİNDE KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA
CD133 İMMUNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONUNUN
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE VE PROGNOZ
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Tuba DEVRİM

**UZMANLIK TEZİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nermin KARAHAN**

ISPARTA – 2011

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**GÖLLER BÖLGESİNDE KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA
CD133 İMMUNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONUNUN
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE VE PROGNOZ
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Tuba DEVRİM

**UZMANLIK TEZİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nermin KARAHAN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından 2087-TU-10
Proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA – 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini benden esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. F. Nilgün Kapucuoğlu'na, ihtisasımda ve tezimin şekillenmesinde başlangıçtan bitişe dek büyük emekleri olan Doç. Dr. Nermin Karahan'a, bilgi birikimlerini her zaman paylaşan ve uzman olarak yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm değerli hocalarım; Doç. Dr. Sema Bircan, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Metin Çiriş ve Yrd. Doç. Dr. Şirin Başpınar'a, her aşamada desteğini gördüğüm Uzm. Dr. Kemal Kürşat Bozkurt'a, birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma ve başta Vasfi Baran olmak üzere patoloji laboratuvarımızın tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, en sıkıntılı anlarımda sabır ve desteğini esirgemedi yardımcı olan eşim Doç. Dr. Alparslan Kadir Devrim'e, her zaman yanımda olan aileme ve sevgili oğluma da teşekkür ederim.

Tezimi 2087-TU-10 proje numarası ile destekleyen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Başkanlığı'na da katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Tuba DEVRİM

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolonun Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi.....	3
2.1.1. Kolon Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Kolon Anatomisi	3
2.1.3. Kolon Histolojisi	7
2.2. Kolorektal Karsinom.....	9
2.2.1. Epidemiyoloji.....	9
2.2.2. Etiyoloji.....	9
2.2.3. Lokalizasyon	10
2.2.4. Klinik Bulgular	11
2.2.5. Makroskopik Görünüm	11
2.2.6. Tümör Yayılımı ve Metastaz	11
2.2.7. Evreleme	11
2.2.8. Kolorektal Tümörlerin Histopatolojik Sınıflandırması.....	13
2.2.8.1. Adenokarsinom	13
2.2.8.2. Müsinöz Karsinom.....	15
2.2.8.3. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	16
2.2.8.4. Adenoskuamöz Karsinom	16
2.2.8.5. Medüller Karsinom	16
2.2.8.6. Serrated Adenokarsinom.....	16
2.2.8.7. Kribriform Komedo Tip Adenokarsinom	16
2.2.8.8. Mikropapiller Adenokarsinom	16
2.2.8.9. İğsi Hücreli Adenokarsinom	17
2.2.8.10. İndiferansiye Adenokarsinom	17
2.2.9. Histolojik Grade'leme.....	17
2.2.10. Öncül Lezyonlar.....	17

2.2.10.1. Aberrant Kript Odağı	17
2.2.10.2. Adenom	18
2.2.10.3. Serrated Lezyonlar	19
2.2.10.4. Juvenil Polip.....	19
2.2.10.5. Peutz-Jeghers Polipleri.....	19
2.2.10.6. Diğer Lezyonlar	20
2.2.10.6.1. Reaktif Lezyonlar (Psödopolipler).....	20
2.2.10.6.2. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ortaya Çıkan Neoplazi	20
2.2.11. Genetik Yatkınlık.....	20
2.2.12. Kolorektal Karsinogenezin Moleküler Patolojisi.....	20
2.2.13. Tedavi.....	22
2.2.14. Prognoz	22
2.2.15. Kök Hücre Markırları.....	24
2.2.16. CD133	26
3. MATERYAL ve METOD	28
3.1. Olgü Seçimi ve Çalışma.....	28
3.2. Histomorfolojik Değerlendirme	28
3.3. İmmünohistokimyasal İnceleme	28
3.4. Sağkalım Değerlendirmesi	29
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Klinik ve Morfolojik Bulgular	31
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	37
4.3. Sağkalım Analizi	47
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	49
ÖZET.....	60
SUMMARY	61
KAYNAKLAR	62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. KRK'da Dukes sınıflaması	12
Tablo 2. KRK'da modifiye Dukes klinikopatolojik sınıflaması	12
Tablo 3. KRK'da Astler-Coller Sınıflaması	13
Tablo 4. KRK'da patolojik evreleme (pTNM).....	14
Tablo 5. KRK'da anatomik evre/prognostik gruplar.....	15
Tablo 6. KRK'da grade'leme	17
Tablo 7. Klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı.	34
Tablo 8. Olguların TNM'ye göre değerlendirilmesi ve evrelemesi.	35
Tablo 9. Tümörlerin tanı anında metastaz yaptığı organlara göre değerlendirilmesi.....	36
Tablo 10. Tümörlerin takiplerinde metastaz yaptığı organlara göre değerlendirilmesi.....	37
Tablo 11. Olguların sağkalım durumu	37
Tablo 12. Olguların CD133 boyanma skoru	37
Tablo 13. CD133 skorlamasının cinsiyet ile ilişkisi.....	38
Tablo 14. CD133 skorlamasının yaş ile ilişkisi.....	38
Tablo 15. CD133 skorlamasının tümör lokalizasyonu ile ilişkisi.	43
Tablo 16. CD133 skorlamasının histolojik grade ile ilişkisi.	43
Tablo 17. CD133 ekspresyonunun lenfovasküler invazyon ile ilişkisi.	44
Tablo 18. CD133 skorlamasının lenfovasküler invazyon ile ilişkisi.....	45
Tablo 19. CD133 skorlamasının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi.	46
Tablo 20. CD133 skorlamasının pTNM ve evre ile ilişkisi.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kolon Anatomisi.....	4
Şekil 2. Kolon ve rektumun lenfatik direnağı.....	6
Şekil 3. Kolonun histolojik yapısı.....	8
Şekil 4. Adenom-karsinom sekansı	21
Şekil 5. İyi diferansiye kolorektal adenokarsinom	31
Şekil 6. Orta diferansiye kolorektal adenokarsinom.....	32
Şekil 7. Kötü diferansiye kolorektal adenokarsinom.....	32
Şekil 8. İyi diferansiye KRK’da CD133’ün yüksek ekspresyonu	39
Şekil 9. İyi diferansiye KRK’da CD133’ün düşük ekspresyonu	39
Şekil 10. İyi diferansiye KRK’da CD133 negatifliğı.....	40
Şekil 11. Orta diferansiye KRK’da CD133’ün yüksek ekspresyonu.....	40
Şekil 12. Orta diferansiye KRK’da CD133’ün düşük ekspresyonu	41
Şekil 13. Orta diferansiye KRK’da CD133 negatifliğı.....	41
Şekil 14. Kötü diferansiye KRK’da CD133 düşük ekspresyonu.....	42
Şekil 15. Kötü diferansiye KRK’da CD133 negatifliğı.....	42
Şekil 16. Kötü diferansiye tümörde invazyon alanındaki tümör hücrelerinde CD133 ekspresyonu	44
Şekil 17. KRK’da CD133 skoru ile hastalısız sağıkalım ilişkisi.	47
Şekil 18. KRK’da CD133 skorunun hastalısız sağıkalımda hazard fonksiyonu.....	48
Şekil 19. KRK’da CD133 skoru ile sağıkalım ilişkisi	48

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
HNPCC	: Herediter nonpolipozis koli karsinom
H&E	: Hematoksilen-eozin
KKH	: Kanser Kök Hücresi
KRK	: Kolorektal karsinom
LVİ	: Lenfovasküler invazyon
M	: Uzak Metastaz
Mismatch	: DNA hatalı eşleşmesi
MSI	: Mikrosatellit instabilite
pT	: Primer tümör
pTNM	: Patolojik Evreleme
pN	: Bölgesel lenf nodları
SDÜTF	: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal karsinom (KRK), kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almaktadır (1). Özellikle gelişmiş batı ülkelerinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir sağlık sorunu olup; Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, İngiltere, Fransa, Almanya gibi ülkelerde görülme sıklığı yüz binde 40-60 arasında değişmektedir. ABD’de yılda yaklaşık olarak 150 000, Avrupa’da 170 000, tüm dünyada ise yılda bir milyon yeni olgu görülmektedir (2,3). Türkiye’de ise en sık görülen kanserler arasında olup; yılda yaklaşık 5000 yeni olgu görülmekte ve yaklaşık 3200 kolorektal kansere bağlı ölüm gerçekleşmektedir (3).

Etiyolojide, çevresel ve genetik faktörler ile bazı kanser öncülü lezyonlar rol oynar. Klinik bulgular; tümörün lokalizasyonu, makroskopik özellikleri ve komplikasyonlarına göre farklılıklar gösterir. Yaklaşık olarak % 50’si rektosigmoid bölgede, % 30’u sağ kolonda, % 20’si ise kolonun diğer kısımlarında gelişir (4,5).

KRK’lar en sık 60 ile 79 yaşları arasında görülmekte olup; olguların % 20’den daha azı 50 yaşından önce ortaya çıkar. Rektumda yerleşen olgularda erkek-kadın oranı 1,2:1’dir; daha proksimaldeki tümörlerde, kadın-erkek dağılımı açısından bir fark yoktur. Kalın barsaktaki kanserlerin neredeyse % 98’i adenokarsinomlardır (6).

Kolorektal kanserli hastalarda prognozu; polipozis sendromları ve ülseratif kolit gibi daha önceden var olan hastalıkların yanı sıra lenfovasküler invazyon, tümör büyüklüğü ve derecesi ile tedavi kapsamını içeren tümör büyüme özellikleri de etkiler (7).

Beş yıllık yaşam süresinin, küratif rezeksiyondan sonra % 40-60 arasında olduğu belirtilmektedir. Rekürrenslerin % 71’i ilk iki yılda, % 91’i ise beş yıl içinde meydana gelmektedir (5,8).

Kolorektal kanser tedavisinde başarı elde edilebilmesi için erken tanının yapılabilmesi, bunun için de KRK’un prekürsör lezyonlarının bilinmesi ve kolorektal karsinogenez modelinin araştırılması gerekmektedir.

CD133 bir kök hücre markır'ı olup, bazı malign tümörlerde prognostik belirteç olarak bildirilmekte ve kolon kanseri kök hücrelerinin karakterizasyonunda kullanılan en iyi markır olarak tanımlanmaktadır (9).

Rutin çalışmalarda; kolon kanserinin tanısı ışık mikroskobu ile konulmaktadır. Bizim çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (SDÜTF) Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış KRK'lardaki immünohistokimyasal CD133 ekspresyonunun grade, evre, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon (LVI) gibi klinikopatolojik parametreler ve prognostik faktörlerle korelasyonu araştırılmıştır. Böylece CD133'ün, en yüksek maligniteye sahip kanserlerden olan kolon kanserinin prognozundaki yerinin daha iyi anlaşılması ve tümör tedavisine yönelik çalışmalara katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolonun Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

2.1.1. Kolon Embriyolojisi

Umblikal kesenin (yolk ya da vitellus kesesi) dorsal parçasının embriyo içine dahil olmasıyla barsak taslağı gelişir. Stomodeum ve proktodeum ektoderminden kaynaklanan baş ve uç kısımlar hariç, barsak taslağının endodermi, sindirim kanalını döşeyen epiteli oluşturur. Sindirim kanalının muskuler ve bağ dokusu, barsak taslağını çevreleyen splanknik mezenşimden kaynaklanır. Barsak taslağı ön barsak, orta barsak ve son barsak olmak üzere üç bölüme ayrılır.

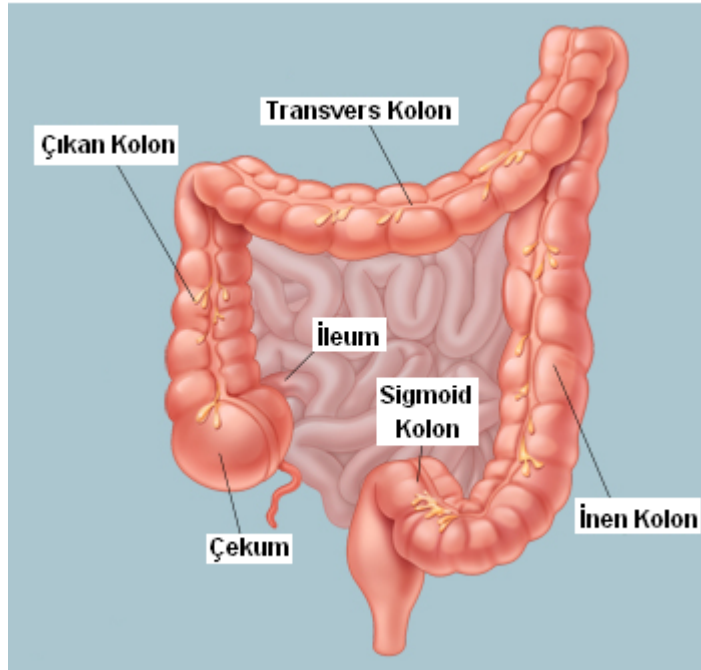
Ön barsaktan farinks, alt solunum sistemi, özefagus, mide, duodenumun proksimal kısmı, karaciğer, pankreas ve safra kesesi gelişir. Orta barsaktan duodenumun safra kanalı girişinin distal kısmı, jejunum, ileum, çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ üçte ikisi; son barsaktan ise transvers kolonun sol üçte biri, inen kolon, sigmoid, rektum ve anal kanalın üst parçası, idrar kesesi ve üretranın çoğunun epiteli gelişir. Son barsağın kaudal kısmı olan kloaka, ürorektal septumla ürogenital sinüs ve rektuma bölünür (10).

2.1.2. Kolon Anatomisi

Kolon, sindirim kanalının ileoçekal valv ile anüs arasındaki bölümüdür; yaklaşık 130-150 cm uzunluğunda olup çapı 2-8 cm arasında değişir. Barsak içeriğinden suyu ve tuzu emerek feçesi oluşturur.

Çekumdan yukarıya doğru uzanır ve sırasıyla çıkan, transvers, inen, sigmoid kolon, rektum ve anal kanal (Şekil 1) olarak devam eder (11,12). Kalın barsağın dış yüzünde uzun ekseni boyunca seyreden ve tenya koli adı verilen üç kas şeridi görülür. Bu şeritler, barsağın tunika muskularis tabakasında bulunan longitudinal kas liflerinin üç yerde toplanması ile oluşur. Tenya koli'lerin genişliği 6-10 mm kadardır. Tenya koli yapıları, yerleşim yerlerine göre tenya libera, tenya mezokolika, tenya omentalis olarak isimlendirilir. Her üç tenya da appendiks vermiformis'in çekum ile birleştiği yerden başlar. Rektuma yaklaştıkça tenya koli yapılarının ayırt edilmesi zorlaşır. Çünkü rektumda longitudinal kas lifleri tam bir kat haline dönüşürler. Tenya

koli uzunluğunun kalın barsağın uzunluğundan daha kısa olması nedeniyle tenya'lar arası haustra koli adı verilen boğumlar oluşur. Kalın barsağın iç yüzünde haustra kolileri birbirinden ayıran mukoza katlantıları plika semilunaris olarak adlandırılır. Barsağın dış yüzünde bulunan, 0,5-1 cm çapındaki periton ile sarılı yağ kitlelerine appendiks epiploika denir. Appendiks epiploikalar en çok transvers kolonda bulunurken, çekum ve rektumda yoktur. Kalın barsakların inen kolon, çıkan kolon ve rektum bölümleri hareketsiz olup; diğer bölümleri hareketlidir.



Şekil 1. Kolon Anatomisi (13).

Sağ iliak fossada intraperitoneal olarak yerleşen çekum, yaklaşık 6 cm uzunluğunda, 7,5 cm genişliğindedir. Kolonun en geniş kısmıdır. Çekumun her tarafının periton ile örtülü olmasına rağmen, mezosu yoktur. Bu durum organı oldukça hareketli hale getirir (11).

Çıkan kolon, 12-15 cm boyunda, 5-6 cm çapındadır. Çekumun üst kenarından başlar, yukarıya ve arkaya doğru yükselerek sola kıvrılır ve kolon transversum ile devam eder. Çıkan kolonun ön ve yan yüzlerini periton örter. Arka yüzü peritonsuz olup karın arka duvarına yapışıktır (11).

Transvers kolon, aşağıya doğru kıvrılarak inen kolon olarak devam eder. Transvers kolon 40-60 cm uzunluğunda, 4 cm çapındadır. Karın boşluğunda açıklığı yukarı bakan bir kavis yapar. İntraperitoneal yerleşimlidir.

İnen kolon dış, ön ve iç yanlardan periton ile örtülüdür. Arka yüzü ise peritonsuz olup, karın arka duvarına yapışmıştır. Retroperitoneal konumlu olarak 20-25 cm boyunda, 3 cm çapındadır. Kolonun en dar lümen ve en kalın kas tabakasına sahip olan bölümüdür.

Sigmoid kolon, inen kolonun sol krista iliaka seviyesinden pelvise doğru kıvrılmasıyla başlar. Uzunluğu 30-40 cm, çapı 5-6 cm'dir. Tamamen peritonla örtülü olup, hareketlidir. Mezokolon sigmoideum aracılığı ile karın arka duvarına asılıdır. Sigmoid kolonda tenya coli yapılarının sayısı ikiye iner ve silikleşir.

Rektum, kalın barsağın son bölümüdür. Sakral 3. vertebra hizasından başlayıp, sakrum ön yüzeyindeki eğriliği takip ederek, koksiks kemiğinin 3-4 cm aşağısında anüs ile sonlanır. Uzunluğu 15-16 cm olup, çapı dolu veya boş oluşuna göre değişir. Rektum, diyafragma pelvisi geçip anal kanal olarak uzanır. Rektumun üst 1/3'lük bölümünde ön ve yan yüzler periton ile örtülü iken, orta 1/3'lük bölümünde sadece ön duvar periton ile örtülüdür. Alt 1/3'lük kısmı ise tamamen peritonsuzdur. Rektum'un ön yüzünü örten periton, erkekte vesica urinaria'nın arka duvarına atlar. Böylece rektum ile vesica urinaria arasında excavatio rectovesicalis adı verilen periton çıkmazı oluşur. Kadında ise peritoneum rektum'un ön yüzünden uterusun arka yüzüne geçer. Bu iki oluşum arasında excavatio rectouterina (Douglas çıkmazı) denilen çıkmazı oluşturur.

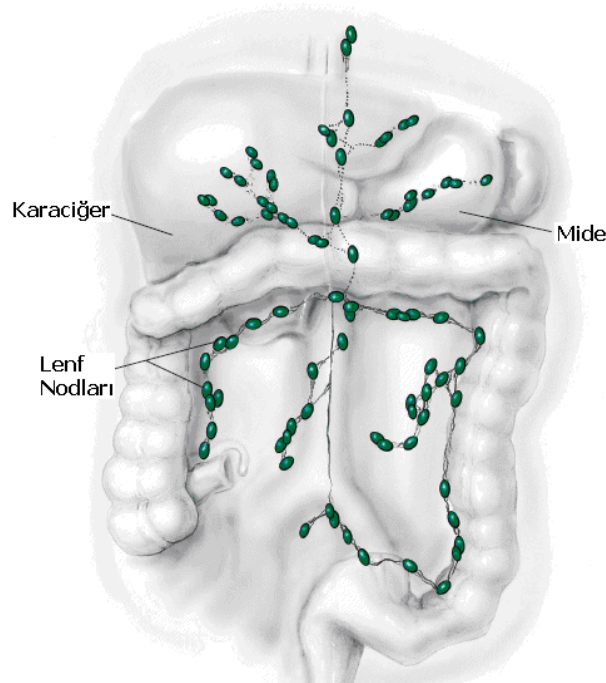
Kalın barsağın son 2,5-4 cm'lik kısmını oluşturan canalis analis tamamen peritonsuz olup, çapı yaklaşık 3 cm'dir. Muskulus sphincter ani internus, musculus levator ani ve musculus sphincter externus ile kapalı kalması sağlanır (11).

Kalın barsaklar, inferior ve süperior mezenterik arterler tarafından beslenir. Süperior mezenterik arter çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısını beslerken; inferior mezenterik arter, sol fleksura, inen kolon, sigmoid, rektosigmoid ve rektumun proksimalinin kanlanmasını sağlar. Rektumun orta 1/3'lük kısmı arteria hemoroidalis media, alt 1/3'lük kısmı ise arteria pudenda internanın dalı olan arteria hemoroidalis inferior ile beslenir. Bu arterlere eş giden venlerle kolonun

venöz dolaşımı sağlanır. Süperior ve inferior mezenterik venler vena lienalis ile birlikte portal sistemi oluşturur. Rektumun ve anal kanalın çevresindeki ven pleksusundan çıkan dalların bir kısmı, süperior rektal ven ile inferior mezenterik vene, bir kısmı da medial ve inferior rektal venler ile internal iliak vene dökülür.

Otonom sinir sistemi ile kalın barsağın innervasyonu sağlanır. Sempatik lifler T7-T12'den çıkar ve submukozal (Meissner) ve myenterik (Auerbach) sinir uçlarında sonlanır. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile sol kolonda L1-3'den gelen liflerle olur. Rektum ve anal kanalın üst kısımları sempatik dallarını sempatik trunkusun lomber kısmından ve süperior hipogastrik pleksustan, parasempatik dallarını pelvik splanknik sinirlerden alırlar. Alt kısımları ise sempatik innervasyonu hipogastrik sinir yoluyla, parasempatik innervasyonu S2-4'ten çıkan liflerle olur.

Kolon ve rektumun mukoza ve seroza altında lenfatik pleksusu vardır. Bu lenfatik pleksus, mezokolon içinde bulunan lenf nodlarına direne olur (Şekil 2). Mezenter içindeki lenfatikler ve lenf nodları, o barsak segmentini besleyen damarlar boyunca yer alırlar. Rektum ve anal kanal lenfatikleri de o bölgeyi destekleyen damarlar boyunca bulunur (14,15).



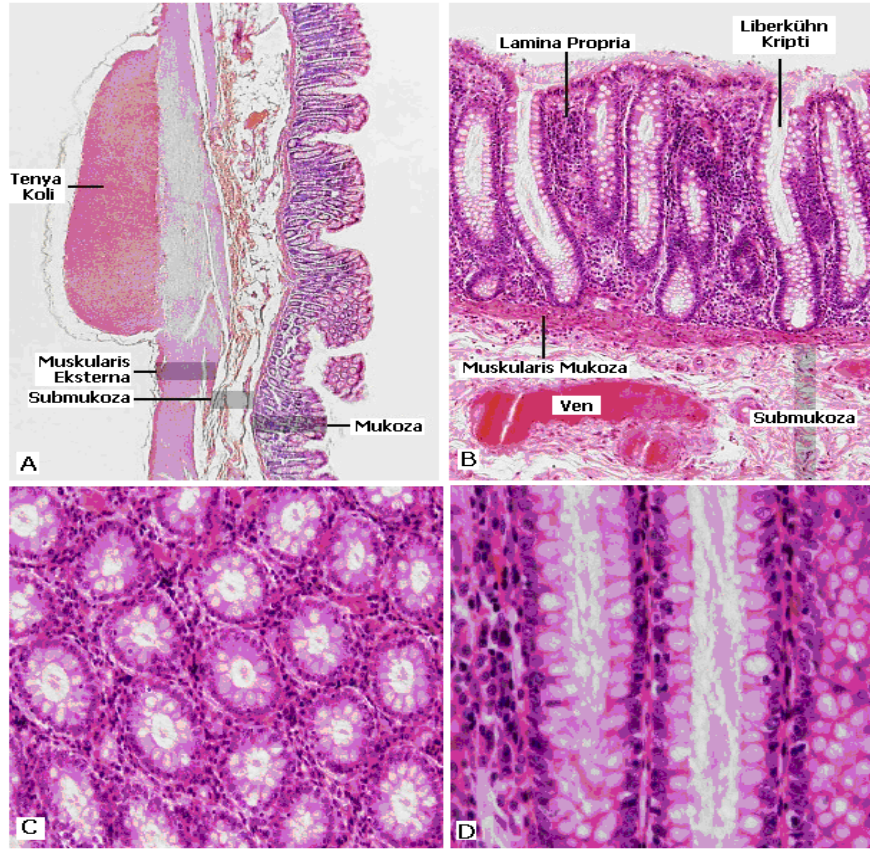
Şekil 2. Kolon ve rektumun lenfatik direnaji (16).

2.1.3. Kolon Histolojisi

Kolon; mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (Şekil 3) olmak üzere dört histolojik bölüme sahiptir (4,17).

Mukoza; epitel, lamina propria ve muskularis mukoza tabakalarından oluşur. Tek katlı prizmatik yüzey epitelinde, prizmatik hücreler ve goblet hücreleri bulunur. Lamina propria ise liberkühn kripleri içermektedir. Liberkühn kripleri mukozal yüzeye açılırlar, matür absorbtif hücreler ve goblet hücreleriyle devamlılık gösterirler. Kriptlerin bazalinde; farklılaşmamış prekürsör hücreler, endokrin hücreleri ve Paneth hücreleri bol miktarda bulunur. Absorbtif hücreler, su ve elektrolitleri absorbe eder. Goblet hücreleri ise müsin sentez, depo ve salınımından sorumludur. Lizozim içeren ve anti-bakteriyel etkileri bulunan Paneth hücrelerinin kalın barsaklardaki lokalizasyonu; çekum ve proksimal sağ kolondur. Çok sayıda eozinofilik sekretuar granül içerir. Kolonun endokrin hücreleri, özellikle rektumda olmak üzere proksimal ve distal kolonda da bulunur.

Lamina propriada; fibroblastlar, damar, sinir, düz kas ve inflamatuvar hücreleri bulunur. Lenfatikler, lamina proprianın alt 1/3'lük bölümünde sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler; lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, histiyositler ve eozinofillerdir. Lamina propria, perisit miyofibroblast ve subepitelyal miyofibroblast olmak üzere iki farklı miyofibroblast popülasyonunu içerir.



Şekil 3. Kolonun histolojik yapısı; H&E, A: x40, B: x100, C: x200, D: x400 (18).

Bazal membran genellikle 3-5 μm kalınlığında ve düzenli sınırlıdır. Lenfoglândüler kompleksler, mukozadan muskularis mukoza boyunca submukozaya uzanan lenfoid follikül ile çevrilmiş derin kript epitelinden oluşmuş, normal yapılardır. Kalın barsağın bakteri yükünün fazla olmasından dolayı lenfoid doku bu bölgede daha fazladır. Muskularis mukoza, lamina propriaya uzanan seyrek düz kas hücreleri ile mukozaya bağlanır ve mukozayı submukozadan ayırır.

Lamina proprianın hücresel içeriği, tunika submukozada da yer alır. Submukozada; Meissner ve Henle derin submukozal pleksusları, arterler, venler ve lenfatikler bulunur.

Tunika muskularis; içte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu, iki kas tabakası arasında uzanır ve histolojik olarak Meissner pleksusuna benzer. Dış longitudinal kas lifleri, tenya koli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır.

Tunika seroza ise tek sıralı yassılaşıymış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşur. Kan damarları ve lenfatikler içerir. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar; inen kolon, çıkan kolon ve rektumun distali ile anal kanal peritonun arkasında kalır (17,19,20).

2.2. Kolorektal Karsinom

2.2.1. Epidemiyoloji

Dünyada 2008 yılı içerisinde ortaya çıkan tahmini 1,23 milyon yeni KRK olgusu bildirilmiş olup, bu sayı tüm kanser olgularının % 9,7'sini oluşturmaktadır. Akciğer, prostat ve mide kanserlerinden sonra erkeklerde KRK 4. sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise meme ve serviks kanserlerinden sonra 3. sırada bulunmaktadır. Avrupa'nın ileri endüstriyel ülkelerinde, Avustralya'da, Yeni Zellanda'da, Kuzey Amerika'da ve Japonya'da yüksek oranda (40-60/100 000), Asya'daki diğer ülkelerde ve Afrika'da daha düşük düzeyde görülmektedir. Daha önce insidansı düşük olan birçok ülkede, insidansı artmaktadır. Yaşam şeklinin, diyetin ve diğer çevresel faktörlerin önemini gösterircesine, göçmenlerde ve göçmen çocuklarında insidansın, hızla göç edilen ülkeye uyum sağladığı belirtilmiştir.

İnsidansın yaş ile arttığı ve 40 yaşından önce görülme sıklığının az olduğu belirtilmiştir (21). Riskin, 75 yaşına kadar her 10 yılda iki kat artış gösterdiği, ortalama yaşın erkeklerde 63, kadınlarda ise 62 olduğu bildirilmektedir (1, 4, 5, 8, 22). Dünya çapında mortalite oranı, insidansın yaklaşık yarısı kadardır. Ülkeye ve tedavi koşullarına göre, mortalite oranları arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır (21). Türkiye'de görülen kanser türleri içinde kolorektal kanserin görülme sıklığı erkeklerde % 6, kadınlarda ise % 9'dur (23).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık % 50'si rektum, sigmoid ve inen kolonda, % 30'u çıkan kolonda, % 10'u transvers kolonda ve % 12'si çekumda yerleşim gösterir (4,24).

2.2.2. Etiyoloji

KRK insidansının ülkelere göre farklılık gösterdiği ve bu farklılığın çevresel faktörler, lokal karsinojenler ve diyetten kaynaklandığı bildirilmektedir (25). Yüksek

kalorili ve hayvansal yağlardan zengin diyet ile beslenen ve hareketsiz bir yaşam tarzı olan olgularda KRK insidansı yüksektir. Sigara ve alkol kullanımı riski artıran faktörler arasındadır. Ülseratif kolit, Crohn ve Schistosoma Mansonii gibi kronik inflamatuvar barsak hastalıkları da KRK gelişiminde rol oynamaktadır. Terapötik pelvik radyasyon ise nadir görülen ama iyi tanımlanmış bir etiyolojik faktördür. Sebze tüketimi, uzun dönem nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, östrojen replasman tedavisi ve fiziksel aktivite ise KRK insidansını azaltmaktadır (21).

Kolorektal adenomlar, adenom-karsinom sekansında öncü lezyonlar olarak kabul edilir (7). Adenomatöz polipler, küçük ve genellikle saplı lezyonlardan büyük ve sesil neoplazilere dek değişen bir spektruma sahiptir. Makroskopik görünümüne (sesil, pedinküllü, düz), boyutlarına, mikroskopik yapısal görünümüne (tübüler, villöz, tübülovillöz) ve displazi derecelerine (hafif, orta, ağır) göre sınıflandırılırlar. Polip çapı, sayısı, histolojik tipi ve atipi derecesine bağlı olarak adenomlar kansere dönüşebilmektedirler (1,26). Adenom ile KRK sıklıkları arasında korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Villöz adenomda % 10-18, tübülovillöz adenomda % 6-8, tübüler adenomda % 2-3 oranında KRK gelişebilir. Bu oran, çapı 1 cm'nin altında olan tübüler adenomlarda % 0,3, tübülovillöz adenomlarda % 1,5, villöz adenomlarda % 2,5 iken; 2 cm'nin üstündeki tübüler adenomlarda % 6,5, tübülovillöz adenomlarda % 11,4, villöz adenomlarda % 17'dir. Erken dönemde bir invaziv karsinom tespit edildiğinde çevresinde sıklıkla bir adenomatöz doku vardır (24, 27, 28, 29, 30, 31).

KRK'lu olguların % 5-10'u ailesel eğilimlidir. Olguların yaklaşık 1/3'nün birinci derece akrabalarında da kanser saptanmıştır. Ortalama başlama yaşı 25 olan familial adenomatöz polipozis ve Gardner sendromu gibi bazı kalıtsal hastalıklarda kolonda genellikle 100'den fazla polip gözlenmektedir (24).

2.2.3. Lokalizasyon

KRK'ların çoğu sigmoid kolon ve rektumda lokalizedir. Proksimale lokalize olan karsinom oranı yaşla birlikte artar (21).

2.2.4. Klinik Bulgular

Bazı hastalar asemptomatiktir ve tümör tarama veya sürveyans ile tanımlanır. Tümörden görülen kanamaya bağlı hematoşezi ve anemi sık görülen semptomlardır. Hastaların çoğunda barsak alışkanlığında değişme görülür. Sağ kolonda sulu feçes ve sol kolonda solid feçes ve konstipasyon sık görülen belirtilerdir. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, abdominal rahatsızlık diğer belirtilerdir. Bazı hastalar ise obstrüksiyon ve perforasyon komplikasyonları ile başvurur (21).

2.2.5. Makroskopik Görünüm

KRK'lar intraluminal büyüyen egzofitik/fungatif, intramural büyüyen endofitik/ülseratif, kolorektal duvarın çepeçevre tutulumu ile anüler ve daha az sıklıkla diffüz infiltratif/linitis plastica paternli olmak üzere çeşitli makroskopik görünlere sahip olabilirler. Bu tipler arasındaki örtüşme ve ülserasyon yaygındır. Splenik fleksuranın proksimalindeki karsinomlar egzofitik kitle olarak büyürken, inen kolon ve rektumdaki çoğu kanser sıklıkla endofitik ve anülerdir. Birçok KRK'un kesi yüzeyinde, nispeten homojen gri-beyaz görünüm olsa da müsinoz tümörlerde jelatinöz kesi yüzü gözlenebilir (4,14,24).

2.2.6. Tümör Yayılımı ve Metastaz

KRK'lar, kas tabakasını geçerek, perikolik ve perirektal yumuşak dokulara doğrudan invazyonla yayılım gösterebilirler. Kan damarları ve lenfatik damarlar ile bölgesel lenf nodları ve karaciğere metastaz yapabilirler. Az diferansiye alanlar içeren ve yüksek infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerde, lenf nodu metastazı daha çok gözlenir. Kan damarı invazyonunun önemli bir göstergesi ise karaciğer metastazıdır. Diğer sık görülen metastaz bölgeleri periton, akciğer ve overler iken; nadir metastaz bölgeleri ise santral sinir sistemi, kemik, testis ve uterusdur (4, 6, 8, 24).

2.2.7. Evreleme

KRK'ları evrelemede Dukes, Astler-Coller ve TNM olmak üzere üç farklı sistem kullanılır. Rektal kanser için Cuthber Dukes tarafından 1929-35 yılları

arasında öne sürülen klasifikasyonlar, TNM de dahil KRK'ların günümüzdeki evreleme sistemleri için temel oluşturmuştur (21). Bu evreleme sisteminin prognozla doğrudan ilişkisi olduğundan, pek çok kişi tarafından halen kullanılmaktadır (Tablo 1-2).

Tablo 1. KRK'da Dukes sınıflaması (32)

Tümör Evresi	Neoplazmların Histolojik Özellikleri
A	Tümör barsak duvarında sınırlı
B	Tümör barsak duvarına yayılım göstermiş, lenf nodu metastazı yok
C	Bölgesel lenf nodlarında metastazlar

Astler ve Coller tarafından 1954 yılında, başka bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Temelde Dukes sistemine benzemekle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf düğümü tutulumunu da değerlendirmesiyle farklılık göstermektedir (Tablo 3). Daha ayrıntılı başka bir evreleme sistemi olan TNM ise; Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)'nin tümör, lenf düğümü tutulumu ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla ortaya konulmuştur (4) (Tablo 4-5).

Tablo 2. KRK'da modifiye Dukes klinikopatolojik sınıflaması (32)

Tümör Evresi	Neoplazmların Histolojik Özellikleri
A	Tümör barsak duvarında tanımlanmış
B	Tümör perirektal, perikolonik dokuya yayılım gösterir, lenfnodu metastazı yok
C	Bölgesel lenf nodlarında metastazlar
D	Omental implant, peritoneal ekim, cerrahi rezeksiyon sınırlarının ötesine metastaz

Tablo 3. KRK’da Astler-Coller Sınıflaması (32).

Tümör Evresi	Neoplazmların Histolojik Özellikleri	5 Yıllık Sağkalım
A	Mukozada sınırlı	% 100
B1	Muskularis propriaya kadar uzanmış ama aşmamış, lenf nodları negatif.	% 67
B2	Muskularis propriayı aşmış, lenf nodları negatif	% 54
C1	Muskularis propriaya kadar uzanmış ama aşmamış, lenf nodları pozitif	% 43
C2	Muskularis propriayı aşmış, lenf nodları pozitif	% 22

2.2.8. Kolorektal Tümörlerin Histopatolojik Sınıflandırması

2.2.8.1. Adenokarsinom

KRK’ların % 90’ından fazlası adenokarsinomdur. Tanımlayıcı özelliği, muskularis mukozayı aşması ve submukozaya invaze olmasıdır. Değişik derecelerde müsin salgılayan, iyi, orta ya da az diferansiye tümörler biçimindedir. Çoğu KRK değişik şekil ve boyuttaki bez yapılarından oluşmaktadır. Tümör kolumnar hücreler, goblet hücreleri, seyrek endokrin hücreler ve çok nadir Paneth hücrelerinin birleşiminden oluşur. Uzun, kıvrılmış, normal mukozadan daha fazla goblet hücresi içeren bezlerden oluşan hiperplastik değişiklikler sık olarak görülebilir. Karsinomlar sıklıkla inflamatuvar reaksiyon ve dezmozoplazik reaksiyon oluştururlar (4, 21, 24).

Tablo 4. KKK'da patolojik evreleme (pTNM) (21).

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in-situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu var
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör perikolorektal peritonsuz alan ya da subserozaya invaze
T4a	Tümör visseral peritonu perfora ediyor
T4b	Tümör diğer organ ya da yapılara direkt olarak invaze
Bölgesel lenf nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz mevcut
N1a	1 bölgesel lenf nodunda metastaz
N1b	2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada, mezenterde veya non-peritonalize perikolik veya perirektal dokularda tümör depozit(leri)
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
N2a	4-6 fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bir organa tanımlı metastaz
M1b	Peritonda veya birden çok organda metastazlar

Tablo 5. KRK'da anatomik evre/prognostik gruplar (21).

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
II	T3, T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	T'lerden herhangi biri	N1, N2	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	T'lerden herhangi biri	N'lerden herhangi biri	M1a
IVB	T'lerden herhangi biri	N'lerden herhangi biri	M1b

2.2.8.2. Müsinöz Karsinom

KRK'ların % 15'ini oluştururlar. Tümör kitlesinin en az yarısını oluşturan, geniş ekstraselüler müsin gölleri içinde, tümör hücrelerinin varlığı ile karakterize bir KRK tipidir. Ekstraselüler ve intraselüler müsin birikimi ile birlikte görülebilir. Bu tümörler çoğunlukla rektum yerleşimlidirler ve genellikle egzofitik büyüme gösterirler. Villöz adenom, ülseratif kolitle, nonspesifik kolit ve geçirilmiş pelvik radyasyon ile ilişkili bulunmuşlardır. Klasik adenokarsinomlara göre daha kötü prognoza sahiptirler (4).

2.2.8.3. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Kolorektal malignitelerin nadir bir formu olup; genellikle daha genç hastalarda görülür. Tümör hücrelerinin % 50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin varlığı ile karakterizedir. Glandüler yapı oluşturmaz ya da çok az oluşturur ve diffüz olarak yayılır. Müsinöz karsinomdan ayırımında, müsinin çoğunlukla intrasellüler olması önem taşır. Bu intrasellüler müsin birikimi, nukleusu kenara iterek taşlı yüzük görünümüne neden olur. Tümör çoğunlukla peritoneal yayılım göstermekle birlikte, lenf düğümleri ve overe de metastaz yapabilir. Prognozu çok kötüdür (4).

2.2.8.4. Adenoskuamöz Karsinom

Ender görülen bu karsinom tipine, çekumda daha sık rastlanmaktadır. Adenokarsinom ve skuamöz karsinom ayrı alanlar şeklinde ya da birlikte iç içe görülebilir. Sıklıkla skuamöz komponent glandüler komponent ile iç içedir (4).

2.2.8.5. Medüller Karsinom

Çoğunlukla çekumda ya da sağ kolonda lokalize olup, kadınlarda daha sık gözlenmektedir. İntraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü, geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü, veziküler nukleuslu malign hücre tabakalarından oluşur (4, 21).

2.2.8.6. Serrated Adenokarsinom

Nadir bir varyanttır. Sesil serrated polipe yapısal olarak benzer. Müsinöz, kribriform ve trabeküler alanlara sahiptir (21).

2.2.8.7. Kribriform Komedo Tip Adenokarsinom

Santral nekrozlu, büyük kribriform glandli, nadir bir tümör varyantıdır (21).

2.2.8.8. Mikropapiller Adenokarsinom

Stromal boşluklar içinde bulunan küçük tümör hücre kümelerinden oluşan ve nadir gözlenen bir tümördür. Klasik KRK'un bir komponenti olarak gözlenebilir (21).

2.2.8.9. İğsi Hücreli Adenokarsinom

Keratin için en az fokal immünreaktiviteye sahip tümör hücreleri bulunan, iğsi hücre sarkomatoid komponentli, bifazik bir karsinomdur (21).

2.2.8.10. İndiferansiye Adenokarsinom

Epitelyal tümörün morfolojik, immünhistokimyasal ve moleküler biyolojik kanıtı bulunmayan; değişken histolojik özelliklere sahip, nadir bir tümördür (21).

2.2.9. Histolojik Grade'leme

Kolorektal adenokarsinomlar; bez yapılarının yüzdesine göre grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak derecelendirilir (Tablo 6). Tümörlerin morfolojik grade'lendirmeleri sadece klasik adenokarsinom vakalarına uygulanır. İyi ve orta diferansiye karsinomların davranışları benzer olup; klinikte 'düşük derece' olarak kabul görmektedir. Karsinomda heterojen görünüm mevcutsa, grade en az diferansiye olana göre verilmelidir.

Tablo 6. KRK'da grade'leme (21).

Kriter	Diferansiyasyon	Grade	Tanımlayıcı Derece
> % 95 glandüler yapılanma	İyi	1	Düşük
% 50-95 glandüler yapılanma	Orta	2	Düşük
% 0-49 glandüler yapılanma	Kötü	3	Yüksek

2.2.10. Öncül Lezyonlar

2.2.10.1. Aberrant Kript Odağı

Kolorektumda epitelyal neoplazinin en erken morfolojik öncülü olarak kabul edilen aberrant kript odağının, normal kolon mukozası ile adenomatöz polip arasında bir geçiş lezyonu olduğu düşünülmektedir. (10, 11, 18, 20). Artan aberrant kript odaklarının neoplazi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Kolorektal karsinogenezdeki

rolü, bazı aberrant kript odaklarında displazinin ve KRK'de gözlenen bazı genetik ve epigenetik değişikliklerin saptanması ile olduğu düşünülmektedir.

2.2.10.2. Adenom

Kolon kanseri gelişimine neden olan, intestinal epitel kökenli, benign glandüler neoplazmlardır (7). Histopatolojik olarak polarite kaybı, büyük hiperkromatik nükleuslar, nükleer uzama ve stratifikasyon gözlenir. Displazi; yapısal durumuna, nükleer stratifikasyonun büyüklüğüne ve anormal nükleer morfolojiye göre düşük ya da yüksek dereceli olabilir. Yüksek derece displazili bir adenomda, invaziv büyüme odaklarına rastlanabilir (21). KRK'ların çoğunun adenomatöz poliplerden geliştiği düşünülmektedir. Kolorektal adenokarsinom görülme sıklığı yüksek olan ülkelerde kolonda adenomatöz polip görülme sıklığının da yüksek olması, adenomatöz polip gelişen hastalarda KRK gelişimi riskinin artması, adenomatöz poliplerin karsinomlara göre daha genç yaş grubunda görülmesi, kolonoskopik polipektomi yapılan hastalarda KRK sıklığında azalma bildirilmesi gibi bulgular da bunu desteklemektedir (33).

Tübüler Adenom (TA): Çoğunlukla mukoza yüzeyinden kabarıklık oluşturan, yuvarlak ve sapsız olmakla birlikte düz de görülebilirler. Çapları nadiren 2,5 cm'yi geçer. Mikroskopik olarak displastik glandüler komponent luminal yüzeyin en az % 80'ini oluşturur. Saplı tübüler adenomda; adenomatöz epitel polibin baş kısmında yer alırken sap normal kolon mukozasından oluşur (4, 24, 33, 34).

Villöz Adenom (VA): Tipik olarak sapsızdırlar ve 10 cm gibi büyük çaplara ulaşabilirler. Mikroskopik olarak lüminal yüzeyin % 80'inden fazlasını oluşturan displastik glandüler epitel ile döşeli ince villöz uzantılara sahiptir (4, 24, 33, 34). Değişen derecelerde displazi görülebilir (26).

Tübülovillöz Adenom (TVA): Adenomatöz ve villöz komponentlerin yaklaşık olarak eşit oranda bulunmalarıyla tanımlanır (4). Karsinom riski, villöz projeksiyonların oranıyla doğru orantılıdır (26).

Yassı Adenom: Görülme sıklığı % 2,8-24'dür. Genellikle 1 cm'den küçüktürler. Makroskopik olarak düz veya çoğunlukla santral çöküntü alanına sahip plak şeklinde görülürler. Karakteristik olarak tübüler adenomlardır. Küçük

olduğunda yüksek dereceli displazi eğilimi gösterirler. Hızlı büyüyerek derine doğru ilerlerler. Histolojik olarak plak benzeri görüldüğünden kolonoskopi ile kolayca atlanabilirler. (4, 24, 33, 34). Egzofitik adenomlardan daha küçük olmalarına rağmen, malign transformasyon riskleri daha fazladır (7).

2.2.10.3. Serrated Lezyonlar

Serrated neoplazi sürecindeki öncül lezyonlar, tırtıklı yapıya sahip bir polip spektrumundan oluşmaktadır ve bu nedenle bu poliplere “serrated” polipler adı verilmiştir. Kolorektal bölgede; hiperplastik polip, sesil serrated adenom/polip, serrated adenom olmak üzere 3 tip “serrated” polip tanımlanmıştır (21, 24, 33, 34, 35). Bunlarda *de novo* yolla kanser gelişir (36).

2.2.10.4. Juvenil Polip

Çoğunlukla çocuklarda görülür. Mikroskopik olarak; inflamatuvar bir stromada, kistik dilate ve kıvrımlı bezler vardır. Genişlemiş bezler stroma içine açıldığında yabancı cisim tipi dev hücreler oluşur. Non-neoplastik olmasına rağmen, nadir olgularda adenomatöz transformasyon ve hatta karsinom gelişimi bildirilmiştir. Juvenil polipozisli hastalarda, poliplerin % 15-30’unda adenomatöz değişiklik rapor edilmiştir (21, 24).

2.2.10.5. Peutz-Jeghers Polipleri

Sıklıkla Peutz-Jeghers sendromlu hastalarda saptanır. Özellikle ince barsaklarda olmak üzere, mide ve kolonda görülebilen hamartomatöz lezyondur. Soliter olarak bulunabilir. Peutz-Jeghers sendromu otozomal dominant geçişlidir. Gastrointestinal kanalda hamartomatöz polip, mukokutanöz melanin pigmentasyonu, kadınlarda overin seks-kord tümörü, meme karsinomu ve uterus adenokarsinomu, erkeklerde testisin sertoli hücreli tümörü ile birlikte bulunabilir (9).

2.2.10.6. Diğer Lezyonlar

2.2.10.6.1. Reaktif Lezyonlar (Psödopolipler)

Morfolojik olarak jüvenil poliplere benzerler. Barsağın inflamatuvar hastalıkları sonucu gelişirler. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, amebiazis, iskemik hastalıklar ve schistozomiazis ile ülser çevresinde ve cerrahi anastomoz bölgelerinde olabilir. Muskularis mukozadan ayrılan proliferatif düz kas fibrilleri ile çevrili, uzama ve distorsiyon gösteren rejeneratif bezlerle karakterize olan polipler, kitleler, erozyonlar ve ülserlerdirler. Prolaps mukozada, fibrozis ve inflamasyon gösteren granülasyon dokusu ile birlikte, daha derinde yerleşen sıkışmış bezler bulunur. Lezyon rektumda yerleşim gösterdiğinde ‘soliter rektal ülser sendromu’ olarak tanımlanır. Fakat kolostomi stromaları gibi diğer bölgelerdeki prolapsus ile birlikte de bu bulgular ortaya çıkabilir.

2.2.10.6.2. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ortaya Çıkan Neoplazi

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında, 8-10 yıl sonra KRK gelişim riski artar. Erken başlangıç dönemindeki hastalarda ve özellikle pankolit olmak üzere kolon ve rektumun aşırı tutulumunda ise risk en yüksek düzeye ulaşır (21).

2.2.11. Genetik Yatkınlık

KRK olgularının % 35'inin genetik yatkınlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yaklaşık % 10-35 olgunun ailesel özellikte olduğu ve bunlardan sadece bir kısmının bilinen sendromlarla açıklanabildiği bildirilmiştir.

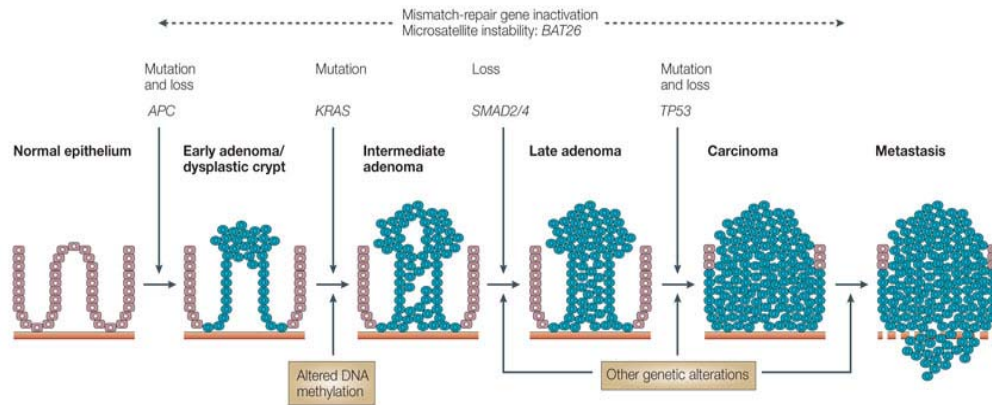
Yüksek riskli genetik hastalıklar; Familial Adenomatöz Polipozis gibi “polipozis sendromları” ve Lynch sendromu gibi “non-polipozis sendromları” şeklinde sınıflandırılabilir (21).

2.2.12. Kolorektal Karsinogenezin Moleküler Patolojisi

Kolorektal karsinogenezde, genomik instabiliteye bağlı olarak iki farklı moleküler gelişim modeli tanımlanmıştır (37,38).

Kromozomal instabilite arayolu: Adenom-karsinom sekansı (Şekil 4) olarak da bilinen kromozomal instabilite arayolu, Fearon and Vogelstein tarafından 1990 yılında tanımlanmıştır (39). Kromozomal instabilite bazı onkogen ve tümör süpresör genlerde görülen seri mutasyonların peş peşe kümülasyonu ile oluşmaktadır. Moleküler değişiklikler sonucu bir dizi morfolojik değişiklik oluşmakta ve lezyonların progresyonu sonucu KRK gelişmektedir. En erken lezyon lokalize epitelyal proliferasyonlar şeklindedir (40). Daha sonra, küçük adenom oluşumu ve bunların büyümesiyle displazik değişikliklerin ortaya çıkması ve son olarak da invaziv kanserin gelişimi izlenmektedir (41).

APC tümör supresör geninde görülen mutasyon, adenom gelişimi boyunca erken dönemde yer almakta, daha sonra adenomatöz evre boyunca k-ras mutasyonu, maligniteye geçişte ise p53 mutasyonu ve kromozom 18q delesyonundan bahsedilmektedir. APC'deki germ-line mutasyonlar Familial Adenomatöz Polipozis sendromuna sebep olurken, sporadik KRK'ların % 80'inde APC'de somatik mutasyon saptanmıştır. Bu model tanımlandıktan sonra geçen süre içinde başka mutasyonlar da tanımlanmıştır. Ancak bazı genetik değişikliklerin sekansta çoğunlukla ve bazı aşamalarda yer aldığı izlenirken bazılarının ise sekansta daha değişken olarak yer aldığı görülmüştür (42,43).



Şekil 4. Adenom-karsinom sekansı (44).

DNA mikrosatellit instabilite arayolu: DNA hatalı eşleşme (Mismatch) tamir genlerinin kaybı sonucu DNA onarımında bozukluklar meydana gelir. Mikrosatellit adı verilen tekrarlayan kısa DNA dizileri DNA replikasyonu sırasında dengesizleşir ve bu durum tekrarlayan dizilerde devam ederek, mikrosatellit dengesizliği oluşturur

(4,6). Etkilenen genler farklıdır ve adenom-karsinom sekansından farklı olarak, bu genetik değişikliklerin tam karşılığı olabilecek morfolojik değişiklikler, henüz tam olarak idantifiye edilmemiş olmakla birlikte, son yıllarda, serrated (dişli, testere dişli şeklinde) morfolojiye sahip öncü lezyonların karsinoma ilerleyebilecekleri ileri sürülmektedir (42,43). Mismatch tamir genleri, spontan mutasyonlar sonucu DNA'da oluşan uyumsuz baz çifti eşleşmelerini belirler ve hatanın tespit edilmesinden sonra ortadan kaldırılması ve düzeltilmiş nükleotidin yerleştirilmesinden sorumludur. Mismatch tamir genleri, replikasyon boyunca, doğru DNA sentezinin sağlanmasında rol alarak, genomun stabilizasyonunu sağlarlar. Etkin DNA hatalı eşleşme tamir (MMR) gen aktivitesinin yokluğunda, mikrosatellit instabilite (MSI) gözlenir. DNA onarım genlerindeki germline mutasyonlar herediter nonpolipozis koli karsinomuna (HNPCC) neden olurken, somatik mutasyonlar sporadik KRK'ların % 10-15'inde görülmektedir (38,45). MSI gösteren tümörlerin farklı klinik özellik gösterdiği saptanmıştır. Mismatch onarım genlerinin kaybı, bu genlerde ve diğer büyümeyi düzenleyen genlerde mutasyonların birikmesine ve KRK'ların ortaya çıkmasına yol açar. Mismatch tamir genlerinin defektinden kaynaklanan tümörlerde, proksimal kolon yerleşimi, müsinöz histoloji ve lenfosit infiltrasyonu gibi bazı morfolojik özellikler belirlenmiştir. Bu tümörler genel olarak daha iyi prognoza sahiptirler (4,6).

2.2.13. Tedavi

Tümörün bulunduğu yere ve metastazına göre değişen cerrahi rezeksiyon, KRK'larda standart tedavi olup; kemoterapi ve radyoterapi ise yardımcı tedavi yöntemleridir (46).

2.2.14. Prognoz

Küratif rezeksiyondan sonra KRK'un 5 yıllık sağkalım oranı % 40 ile 60 arasında değişim göstermektedir. Nükslerin % 71'i ilk iki yılda, % 91'i ise ilk beş yılda meydana gelmektedir (1, 23, 25, 47). KRK'larda prognostik faktörler şunlardır:

Lenf nodu tutulumu: Lenf nodu tutulumunun; fazla sayıda olması, mezenter damar köklerine yakın bulunması ve perikapsüler yayılım göstermesi kötü prognoz göstergeleridir. Tümör lenf düğümlerine yayıldığında beş yıllık sağkalım oranı

belirgin bir düşüş gösterir (1). Tutulan lenf düğümü sayısının 6'dan fazla olması durumunda, beş yıllık sağkalım oranı % 10'dan daha azdır (1, 9, 23, 25, 47).

Lokal yayılım: Tümör; mukoza ve submukozaya sınırlı olduğunda, prognoz mükemmeldir. Serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf düğümleri metastazlarında ise prognoz kötüleşir (1, 9, 10, 25, 47).

Yaş: Çok genç ve çok yaşlı hastalardaki tümörler kötü prognozla ilişkilidir (1).

Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere göre prognoz biraz daha iyidir (1, 9, 10).

Serum CEA düzeyi: Serum CEA seviyelerinin 5,0 ng/ml'den yüksek olmasının, tümörün evresinden bağımsız olarak, prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir (1).

Tümör lokalizasyonu: Sigmoid kolon ve rektumda yerleşenler kötü prognozludur. Sol kolon karsinomları ise daha iyi seyirli olup, daha geç nüks yaparlar (1, 9).

Birden fazla tümör odağı varlığı: Eş zamanlı malignitesi olan hastaların sağkalım oranı, tek odaklı KRK'lu hastaların sağkalım oranı ile benzerdir (1).

Tümör boyutu: Tümör boyutu ile prognoz arasında zayıf bir ilişki olup, aynı şekilde tümör boyutu ve lenf düğümü metastazı ilişkisi de zayıftır (1).

Perforasyon: Yaygın tümör invazyonu sonucu barsak duvarında oluşan perforasyonda, prognoz kötüdür (1).

Tümör sınırları ve inflamatuvar reaksiyon: Çevre dokuyu iterek büyüyen ve komşu doku ile arasında inflamatuvar yanıt oluşturan tümörler daha iyi prognozludur. Cerrahi sınırlarda tümör pozitif ise nüks oranı artar ve prognoz kötüleşir (1,23). Muskuler tabaka ya da perikolik dokudaki lenfoid hücre infiltrasyonları ise iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (1,23).

Kan ve lenfatik damar invazyonu: Damar invazyonu kötü prognozu gösterir. İleri evrede yaygın lenfatik invazyonun bulunması prognozu kötüleştirir (1,9).

Perinöral invazyon: İleri dönemde görülen perinöral invazyon, genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve kötü prognostik bulgularla birlikte (1,9,23).

Tümörün histolojik tipi: Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiyasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinoma göre kötü prognozludur (1, 10). Mikroasiner büyüme paterni, bağımsız bir prognostik faktör olmamakla birlikte, kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (1). Tümörde endokrin hücre varlığının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (1,23).

Evre: KRK'larda prognozu belirlemede en önemli bulgu, lokal yayılımına, lenf düğümü tutulumuna ve uzak metastaz yapıp yapmadığına dayanan evrelemedir (1, 10, 23, 25, 47, 48).

Yeni damar oluşumu: Yeni damar oluşumu ve mikrodamar sayısının yüksek olması, kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (1,9,23).

2.2.15. Kök Hücre Markırları

Kendi kendilerini yenileme ve farklılaşma özelliği olan kanser hücrelerinin alt grupları, Kanser Kök Hücresi (KKH) olarak adlandırılır. KKH “kanseri başlatan hücre” olarak da bilinmektedir (49).

KKH hipotezinde kanserin, kök veya öncü hücrelerden oluştuğu öne sürülmektedir. KKH'leri; kanserin başlaması, ilerlemesi ve klasik tedavi şekillerine direnç göstermesinden sorumludurlar. Kanser gelişimi esnasında, kanser öncü hücrelerinde; genetik ve/veya epigenetik değişikliklerin birikimi, çoğunlukla da epitelyal-mezenkimal geçiş programı sürecinde tümör hücrelerinin diğer organlara metastaz yapması için invaziv özellik kazanmaları gerektiğini göstermektedir. Tümör gelişimindeki kanser kök hücre modeli, hasta tümör dokusundan izole edilen son derece lösemik veya tümörojenik KKH'lerinin *in vivo* ve *in vitro* olarak farklılaşmış kanser hücre kitlesi oluşturduğu ve bunların lösemi veya tümör oluşumundan sorumlu olduğunun gösterilmesi ile desteklenmektedir (50).

Kök hücreler; embriyonik, germinal ve somatik kök hücreleri olmak üzere üç grupta toplanmaktadır (51). Embriyonik kök hücreleri; blastosistin iç hücre tabakasından oluşmuş olup; yetişkin organizmada herhangi bir hücre tipini oluşturabilir. Embriyonik kök hücreleri ile ilgili yapılan çalışmalar, daha ziyade doku transplantasyonu ve tamiri üzerine yoğunlaşmıştır. Germinal kök hücreleri;

embriyonun germinal tabakasından oluşarak farklılaşma sonucu belli organlara dönüşürler. Yetişkin dokuya özgü veya somatik kök hücreleri ise embriyonik kök hücreleri gibi totipotent değildirler. Ancak kendilerini yenileyebilmekte ve belli organ veya dokulardaki tüm hücrelere farklılaşabilmektedirler. Kemik iliği, nöral doku, deri, meme, prostat, akciğer, karaciğer, over gibi birçok farklı organda tespit edilmişlerdir. Yaşam boyu doku sınırları içindeki, doku yenilenmesini ve devamını sağlarlar. Bu kök hücreleri, normal dokunun dengesini, tamirini, yaralanmadan sonra iyileşmesini ve çevresel strese karşı koymasını sağlarlar. Saç, kan, deri, sperm ve gastrointestinal epitel hücreleri gibi yaşam süresi kısa olan ve hızla yenilenme gereksinimi olan hücreler somatik kök hücre havuzlarında yenilenirler (51).

Kanser, bölünme yeteneğini koruyan matür hücrelerin diferansiyon kaybından veya immatür kök hücrelerin matürasyon aksaklığından kaynaklanmaktadır (52). Normal ve transforme olmuş kök hücrelerin, kendilerini yenileme mekanizmaları benzer sinyal ileti sistemleri ile fakat farklı şekilde düzenlenmektedir. Transgenik farelerde yapılan *in vivo* çalışmalar, epidermal kök hücrelerde Wnt sinyal ileti sisteminin aktif hale gelmesiyle, epitel hücre kökenli kanserlerin oluşumuna öncülük ettiğini göstermektedir. Sistemde aksilik olduğunda, normalde kök hücrelerin yenilenmesini düzenleyen sinyal ileti sistemleri, tümör oluşumuna öncülük eder (53).

KKH modeline göre; malign tümörler, kendini yenileme ve pluripotansiyalite özelliklerine sahip, tümör büyümesinin başlatılması ve sürdürülmesi kapasitesi olan küçük bir kısım kanser hücrelerinden orijin almaktadır (54). İlk mutasyonun, kriptin alt kısmında lokalize olmuş, onkojenik mutasyonları yıllar veya on yıllar içinde biriktirebilen bir kolonik kök hücrede olduğu kabul edilir. Bir kere transformasyona ve mutasyona uğramış kök hücreler, kendini yenileme yeteneğinden yoksun, alternatif kanser hücrelerini sırasıyla üreten diğer kanser kök hücrelerine yol açacak şekilde, asimetrik olarak bölünebilir. Bu sürecin sonunda, bütün niş, mutant kök hücreleri ile kolonize olur ve kript, monoklonal dönüşüm olarak adlandırılan mutant kök hücreleri ile dolu hale gelir (55). Prolifere olan kanser hücreleri, kanserin progresyonu ile sonuçlanan sonraki değişikliklere yol açabilir. Monoklonal dönüşüm daha sonraları APC geni germline mutasyonu ile karakterize kalıtsal bir durum olan,

ailesel adenomatöz polipozis kolili hastalarda daha sık lezyonların gözlenmesiyle desteklenmiştir (56).

Kanserin başlaması, ilerlemesi ve klasik tedavi şekillerine direnç göstermesinden KKH sorumludur. Birçok araştırmacı tarafından multi-potent dokuya özgü, yetişkin kök hücrelerinde ve/veya öncü hücrelerinde ortaya çıkan genetik ve/veya epigenetik değişikliklerin, KKH'lerinde malign tümör oluşumuna öncülük ettiği gösterilmektedir. Kanseri gelişimi esnasında lösemik veya tümörojenik kanser öncü hücrelerinde genetik ve/veya epigenetik değişikliklerin birikimi, çoğunlukla da epitelyal-mezenkimal geçiş programı sürecinde tümör hücrelerinin göçen fenotip özelliği kazanmaları, diğer organlara metastaz yapması için invaziv özellik kazanmaları gerektiğini göstermektedir. Tümör gelişimindeki KKH modeli, hasta tümör dokusundan izole edilen son derece lösemik veya tümörojenik KKH'lerinin *in vivo* ve *in vitro* olarak farklılaşmış kanser hücre kitlesi oluşturduğu ve bunların lösemi veya tümör oluşumundan sorumlu olduğunun gösterilmesi ile desteklenmektedir (50). KKH'si ile normal kök hücre arasında kendini yenileme farklılıkları kanser tedavisindeki mekanizmanın geliştirilmesinde kullanılmakta, böylece normal kök hücrelere zarar vermeden KKH'leri hedef alınabilmektedir (57).

KKH'leri ilk olarak hematolojik malignitelerde tanımlanmış olup, sonraları birçok solid tümörde [kolon (58), kan (59), meme (60), beyin (61, 62), dalak (63), baş ve boyun (64), deri (65) ve over (66) kanseri] de belirlenmiştir (67). KKH için öne sürülen bazı potansiyel kök hücre markörleri CD133, CD166, CD24, LGR5, DCAM kinase-like II, Bmi, Musashi-1 ve aldehit dehidrogenaz-1'dir (21).

2.2.16. CD133

CD133 geni (PROM1) kromozom 4p15'e lokalize olup, 120 kD'luk bir transmembran glikoproteinini (ENSG0000007062) kodlamaktadır. Oluşturduğu hücre yüzeyi reseptörü, glikoprotein yapısındadır. Ne ligandı ne de ikincil habercileri hakkında henüz detaylı bir bilgiye sahip değiliz. CD133+ hücreler 'tümör başlatan' hücreler olarak tanımlandığı, CD133- hücrelerin ise bağışıklıkları baskılanmış farelere implante edildiğinde tümör oluşturmadıkları belirtilmiştir (68).

CD133, ilk olarak hematopoetik kök hücreler için bir yüzey markırı olarak tanımlanmıştır (69, 70). Takip eden dönemlerde; beyin (71), böbrek (72), prostat (73), deri (74), pankreas (75) ve karaciğerin (76) normal dokuları için bir kök hücre markırı olarak bildirilmiştir. Daha sonra ise beyin tümörü (77,78), prostat kanseri (79), kolon kanseri (58, 80, 81), akciğer kanseri (82), hepatoselüler karsinom (83), melanom (84), over kanseri (85) ve pankreas kanserinde (86) kök hücre markırı olarak bildirilmiştir.

Bir membran molekülü olan CD133'ün, KKH için bir kök hücre markırı olabileceği bildirilmektedir (87). Son yıllarda ileri sürülen KKH hipotezine göre, tümörlerdeki hücrelerin küçük bir kısmında KKH'lerinin bulunduğu (53) ve bu hücre popülasyonunun, değişik derecelerde farklılaşma gösteren hücrelerden oluşan tümörün, büyümesinden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Tümörün orijin aldığı dokuya benzerlik gösterdiği ve KKH'lerinin, normal dokudaki kök hücrelerinin türevleri oldukları kabul edilmektedir. Bu bağlamda, KKH'leri; kök hücre benzeri bir fenotipte olup, sınırsız replikatif yetenek, multipotent ve apoptoza direnç gibi özellikler ile karakterizedir (88).

Son zamanlarda ise KKH'leri içeren primer kolon kanserinde, geniş dağılım gösteren CD133 ekspresyonu ortaya konmuştur. Hem CD133+ hem de CD133-metastatik kolon kanser hücrelerinin tümörü başlatabildiği bildirilmektedir (9, 89, 90). Ancak CD133 ekspresyonunun, KKH hücrelerinin tümörögenezindeki rolü henüz kesinleşmiş değildir (91).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Olgu Seçimi ve Çalışma

SDÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda, 1999-2006 yılları arasında tanı alan 70 KRK olgusunun rezeksiyon materyali çalışma kapsamında kullanıldı. Olgulara ait hematoksilin-eozin (H&E) boyalı preparatlar tekrar gözden geçirilerek, her olgu için; normal kalın barsak dokusunu ve neoplastik lezyonu bir arada bulunduran bir adet formol fikse parafin blok seçildi. Seçilen preparat bloklarından 5 mikronluk kesitler yapılarak, lizinli cama alındı. Preparatlara, CD133 immünohistokimyasal boyama protokolü uygulandı. Daha sonra iki gözlemci tarafından neoplastik kolorektal dokulardaki CD133 ekspresyonunun yüzdesi değerlendirildi.

Olguların klinik verileri, SDÜTF Araştırma Hastanesi ve Onkoloji Merkezi arşivlerindeki hasta dosyaları taranarak elde edildi. Olguların patolojik tanıları, yaş ve cinsiyetleri, tümör yerleşim yerleri, lenf nodları, lenfovasküler invazyonları ve perinöral invazyonları incelendi. Hasta dosyaları gözden geçirilerek; klinik evreleri, tanı anında veya takipleri sırasındaki metastaz varlığı ve çalışma bittiği ana kadar geçen sağkalım süreleri belirlendi. Arşiv dosyalarında sağkalımla ilgili bilgi olmayan olgulara telefonla ulaşıldı. Bu bilgiler ışığında; klinik verilere göre, TNM evrelemesi uygulandı.

3.2. Histomorfolojik Değerlendirme

Olgulara ait H&E boyalı hazır lamalar incelenerek; patoloji raporlarında yer alan; histolojik tip ve diferansiyasyon, lenf nodu metastazı, lenfovasküler ve perinöral invazyon gibi prognoz ile ilişkili parametreler yeniden değerlendirildi.

3.3. İmmünohistokimyasal İnceleme

Yüzde 10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş olan dokuların parafin bloklarından hazırlanan kesitlerde, immünohistokimyasal inceleme yapıldı ve her olgu için tek bir blok seçildi. Seçilen blokların, tümöral gelişimi en iyi yansıtan örnekler olmasına ve tümörlü dokuların yanı sıra, normal kolon mukozası içermesine de dikkat edildi. İmmünohistokimyasal uygulama, tüm olgulara tek seansta yapıldı.

CD133 antikoru (1:100, Rabbit polyclonal, ab66141, Abcam, Cambridge USA) 1 saat inkübe edilerek, immünohistokimyasal boyama streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi ile uygulandı. Bu işlem Ventana Benchmark XT cihazı ile aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi:

- Parafin kesitler, etüvde 60 °C'de 1 saat tutuldu.
- Ksilende iki kez 15'er dakika bekletildi.
- Absolüt alkolde iki kez 10'ar dakika tutularak dehidrate edildi ve distile suyla yıkandı.
- Antijen retrieval aşaması uygulandı (PT modulle cihazında pH=6'da 98°C'de 20 dakika ısıtıldı).
- Distile suda yıkandı.
- % 3'lük H₂O₂ ile 10 dakika muamele edildi.
- Distile su ile 5 dakika yıkandı.
- Boyamanın geri kalan kısmı, Ventana Benchmark XT cihazında gerçekleştirildi.

İmmünohistokimyasal boyamalar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Neoplastik hücrelerde, CD133 için apikal ve lüminal boyanma varlığı, immünopozitif olarak kabul edildi. Sonuçlar; boyanma yok, <% 50 ve ≥% 50 olarak değerlendirildi. Bu skorlama; Horst ve ark.'nın ölçütlerine göre, istatistiksel inceleme için 2 kategoride aşağıdaki şekilde gruplandırıldı (9):

- Düşük Ekspresyon: Boyanma yok veya <% 50
- Yüksek Ekspresyon: Boyanma ≥% 50

Olgularda; tümör grade, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, evre, prognoz, perinöral ve lenfovasküler invazyon gibi klinikopatolojik özelliklerle CD133'ün ilişkisi araştırıldı.

3.4. Sağkalım Değerlendirmesi

Hastaların sağkalım süresi; ilk tanı anından çalışma sonuna kadar geçen süre olarak hesaplandı ve ay olarak verildi. Yaşam durumları ile ilgili bilgi bulunmayan

olgular telefonla aranarak sağkalımları sorgulandı. Olguların hastalıksız sağkalım süresi ise; operasyon zamanından, tümörün rekürrens ya da metastazına kadar geçen süre olarak değerlendirildi ve ay olarak belirlendi.

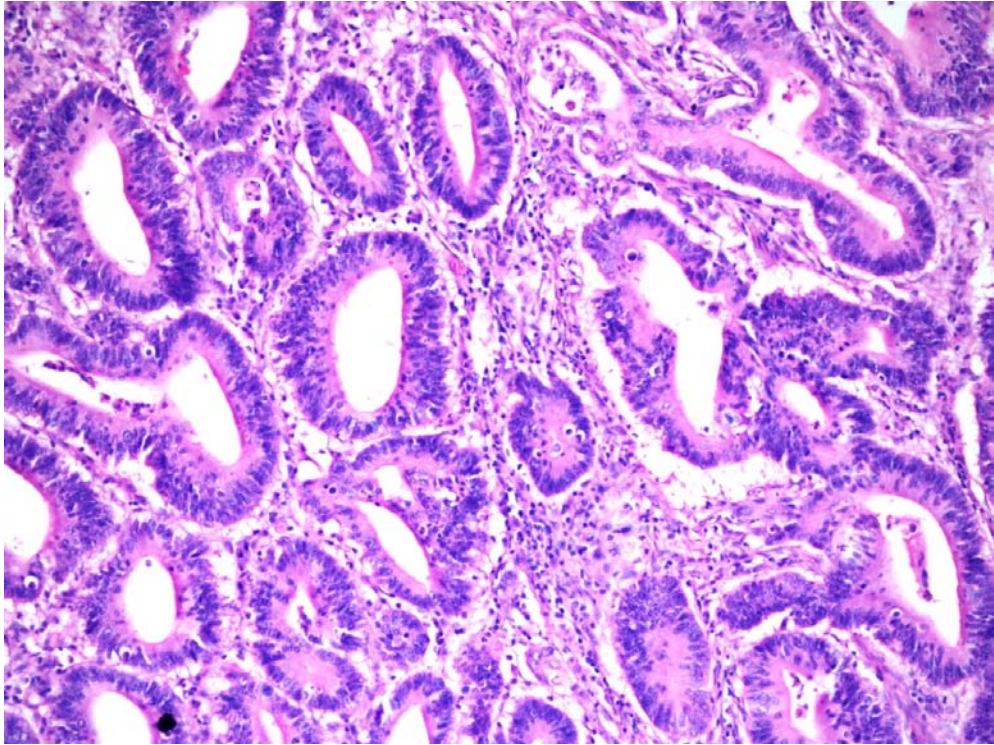
3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizde Windows için SPSS 15 paket programı kullanıldı. CD133 verileri ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki Pearson ki-kare testi ve Spearman korelasyon testi kullanılarak belirlendi. Sağkalımın değerlendirilmesinde ise Kaplan-Meier log rank testi uygulandı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

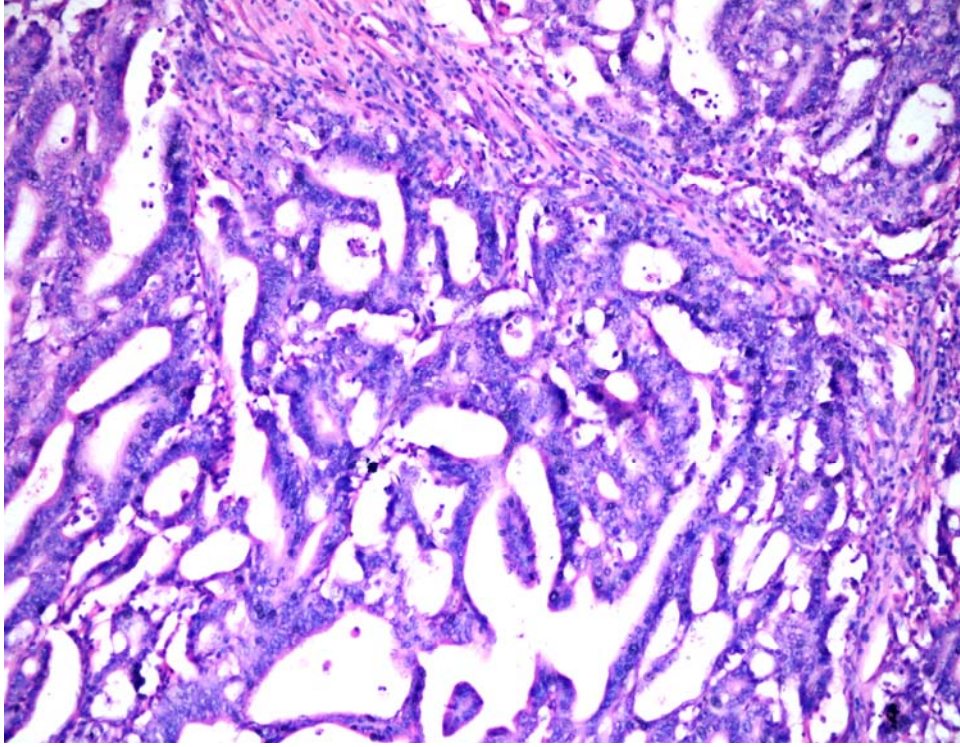
4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Morfolojik Bulgular

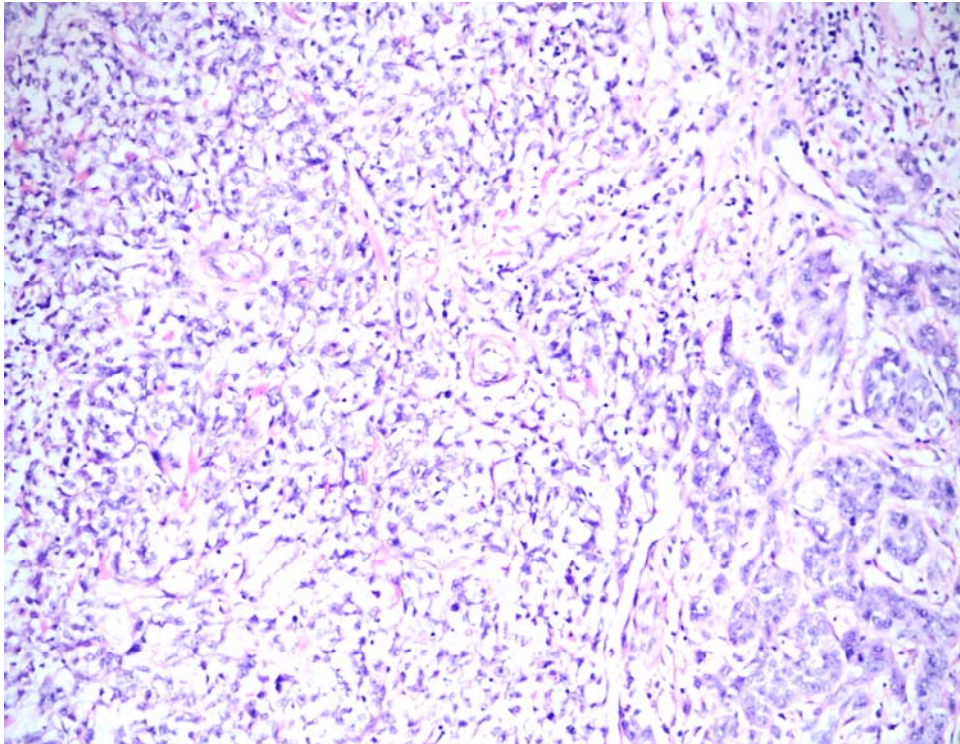
Çalışmamızda; 70 kolorektal adenokarsinom olgusuna ait rezeksiyon materyali incelenmeye alındı. Olgulara ait klinikopatolojik parametreler, Tablo 7’de özetlendi. Tümörün diferansiyasyonu incelenerek, iyi (grade 1), orta (grade 2) ve kötü (grade 3) olmak üzere derecelendirildi (Şekil 5-7). Tümör evrelendirmesi, TNM 2009 sistemine göre gerçekleştirildi (48).



Şekil 5. İyi diferansiye kolorektal adenokarsinom (H&E, x200).



Şekil 6. Orta diferansiye kolorektal adenokarsinom (H&E, x100).



Şekil 7. Kötü diferansiye kolorektal adenokarsinom (H&E, x200).

Çalışma kapsamında 70 olgunun; 40'ı (% 57,1) erkek, 30'u (% 42,9) ise kadındı. Olguların yaş ortalaması 59,7 olup, yaş aralığı 29 ile 86 arasında değişim gösterdi. Cinsiyete göre yaş ortalamaları ise kadınlarda 59,9, erkeklerde ise 59,5 olarak saptandı. Hastaların 39'u (% 55,7) 60 yaş ve üstünde iken, 31'i (% 44,3) 60 yaşın altında idi.

Tümörler; 22 (% 31,4) olguda rektum, 19 (% 27,1) olguda sigmoid kolon, 15 (% 21,5) olguda sağ kolon, 7 (% 10) olguda sol kolon, 6 (% 8,6) olguda çekum ve 1 (% 1,4) olguda transvers kolon yerleşimi gösterdi. Yetmiş olgunun 41'inde (% 58,5), tümör lokalizasyonu rektosigmoid bölge olarak belirlendi. Geriye kalan 29 (% 41,5) olgu ise rektosigmoid kolon dışı olarak gruplandırıldı.

Olgulara ait tümör çapları, 0,5 ile 9,4 cm arasında değişim göstermiş olup; ortalama tümör çapı 5,3 cm olarak belirlendi. Tümörler; çapları ≤ 5 cm (35 adet, % 50) ve >5 cm (35 adet, % 50) olmak üzere 2 kategoride değerlendirildi (93).

Olguların 34'ü (% 48,5) grade 1, 30'u (% 42,9) grade 2 ve 6'sı (% 8,6) grade 3 olarak değerlendirildi.

Lenfovasküler invazyon; 70 karsinom olgusunun 31'inde (% 44,3) varken, 39'unda (% 55,7) yoktu. Perinöral invazyon ise 70 olgunun 28'inde varken (% 40), 42'sinde (% 60) yoktu. Klinikopatolojik parametrelerle ilgili bulgular Tablo 7'de özetlendi.

Olguların 2'sinde (% 2,9) submukozada (pT1), 5'inde (%7,1) muskularis propriada (pT2), 62'sinde (% 88,6) perikolorektal yağ dokusunda (pT3) tümör invazyonu tespit edildi. Bir olgu (% 1,4) ise, tanı anında sigmoid kolon rezeksiyon materyali ile birlikte gönderilen mesane duvarı biyopsisinde adenokarsinom invazyonu tespit edildiğinden, pT4 olarak belirlendi. Otuzbeş olguda (% 50) lenf nodu metastazı tespit edilmezken, 20 (% 28,6) olgu pN1, 15 (% 21,4) olgu ise pN2 olarak tespit edildi. Bütün bu bulgular Tablo 8'de özetlendi. Grade 1 olan 13 (% 18,5) olguda, grade 2 olan 16 (% 21,4) olguda ve grade 3 olan 6 (% 8,6) olguda lenf nodu metastazı saptandı.

Tablo 7. Klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı.

		n=70 (%)
Cinsiyet		
	Erkek	40 (% 57,1)
	Kadın	30 (% 42,9)
Yaş Ortalaması ve Aralığı		
		59,7 (29-86)
Cinsiyete Göre Yaş Ortalaması		
	Erkek	59,5
	Kadın	59,9
Yaş Grupları		
	<60	31 (% 44,3)
	≥60	39 (% 55,7)
Yerleşim		
	Rektum	22 (% 31,4)
	Sigmoid kolon	19 (% 27,1)
	Sağ kolon	15 (% 21,5)
	Sol kolon	7 (% 10)
	Çekum	6 (% 8,6)
	Transvers kolon	1 (% 1,4)
Tümör Çapı		
	≤5 cm	35 (% 50)
	>5 cm	35 (% 50)
Grade		
	1	34 (% 48,5)
	2	30 (% 42,9)
	3	6 (% 8,6)
Lenfovasküler İnvazyon		
	Var	31 (% 44,3)
	Yok	39 (% 55,7)
Perinöral İnvazyon		
	Var	28 (% 40)
	Yok	42 (% 60)

Yetmiş olgunun 13'ünde (% 18,5) tanı anında, 9'unda (% 12,8) ise olgu takibi sırasında metastaz saptandı. On üç olgunun 12'sinde (% 92,3) karaciğere, 1'inde (% 7,7) ise overe tanı anında uzak metastaz saptandı. Bütün bu bulgular Tablo 9 ve 10'da özetlenmiştir. Tanı anında olguların 7'si (% 10) evre I, 25'i (% 35,7) evre II, 25'i (% 35,7) evre III ve 13'ü (% 18,6) evre IV olarak belirlendi. Bütün bu bulgular Tablo 8'de özetlenmiştir.

Yetmiş hastanın 67'sinde, 5 yıllık sağkalım zamanına (primer tümör rezeksiyon tarihinden itibaren, ölüm ya da en son takip zamanına kadar geçen ay süresi) ulaşıldı. Olgulardan 37'sinin (% 55,2) sağ, 30'unun (% 44,8) ise takipleri sırasında eksitus oldukları tespit edildi. Takip süresi minimum 1, maksimum 143 ay olup; ortalama 52,9 ay olarak belirlenmiştir. Bütün bu bulgular Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Olguların TNM'ye göre değerlendirilmesi ve evrelemesi.

		n=70 (%)
pT	1	2 (% 2,9)
	2	5 (%7,1)
	3	62 (% 88,6)
	4	1 (% 1,4)
pN	0	35 (% 50)
	1	20 (% 28,6)
	2	15 (% 21,4)
Metastaz	Var	13 (% 18,5)
	Yok	57 (% 81,5)
Evre	I	7 (% 10)
	II	25 (% 35,7)
	III	25 (% 35,7)
	IV	13 (% 18,6)

Cinsiyet ile yaşam sürelerine bakılacak olursa; kadınların 10'unun (% 32,1), erkeklerin ise 20'sinin (% 51,3) 5 yıllık sağkalım süresine ulaşmadığı belirlendi. Erkek mortalitesinin % 19,2'lik bir farkla fazla olduğu tespit edildi. Sağkalım süresi 60 yaş ve üstü olgularda, 60 yaşından küçük olgulara göre daha azdı.

Olgularda; perinöral invazyon, pN, metastaz ve evre ile sağkalım arasında anlamlı ($p=0,000$) ilişki tespit edildi. Metastaz organı karaciğer olanların (36 ay) diğer organ metastazlarına (66 ay) göre daha az yaşadığı belirlendi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,039$). Grade ($p=0,494$), lenfovasküler invazyon ($p=0,051$) ve pT ($p=0,172$) ile sağkalım arasında ilişki bulunmadı. pT ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmemesinin, vakaların pT3'te yığılı olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Evreleme yapılan hastaların sağkalımları incelendiğinde; evre I olan 7 hastanın tamamının (% 100) yaşadığı tespit edildi. Bu durum evre II'de 18 (% 81,8), evre III'de 11 (% 44) ve evre IV'de ise 1 (% 7,7) olarak belirlendi. Sağkalım süresi; en kısa 1, en uzun 143 ay olup, ortalama 52,9 ay olarak belirlendi.

Olgularda; perinöral invazyon ($p=0,006$) ve pN ($p=0,03$) ile hastaliksız sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Cinsiyet ($p=0,118$), yaş ($p=0,590$), tümör lokalizasyonu ($p=0,279$), grade ($p=0,662$), lenfovasküler invazyon ($p=0,304$) ve pT ($p=0,5$) ile hastaliksız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 9. Tümörlerin tanı anında metastaz yaptığı organlara göre değerlendirilmesi.

		n=13 (%)
Metastaz yaptığı organ		
	Karaciğer	12 (% 92,3)
	Over	1 (% 7,7)

Tablo 10. Tümörlerin takiplerinde metastaz yaptığı organlara göre değerlendirilmesi.

		n=9 (%)
Takipte metastaz yaptığı organ		
	Karaciğer	4 (44,5)
	Akciğer	2 (% 22,2)
	Aksiller Lenf Nodu	1 (% 11,1)
	Kemik	1 (% 11,1)
	Deri Altında Kitle	1 (% 11,1)

Tablo 11. Olguların sağkalım durumu

		n=67 (%)
Sağkalım		
	Sağ	37 (% 55,2)
	Ölü	30 (% 44,8)

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Yetmiş olgunun, 58'inde (% 82,9) CD133 ekspresyonu saptanırken, 38'inde (%54,3) düşük, 32'sinde (% 45,7) ise yüksek olarak skorlandı. On iki (% 17,1) olguda ise CD133 ekspresyonu gözlenmedi (Şekil 8-15). Normal kolon epitelinde ise CD133 ile boyanma saptanmadı. Bütün bu bulgular Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Olguların CD133 boyanma skoru

		n=70 (%)
CD133 Boyanma Skoru		
	Yok	12 (% 17,1)
	Düşük	26 (% 37,2)
	Yüksek	32 (% 45,7)

Cinsiyet ile ilişkisi incelendiğinde, CD133 ekspresyonu 40 erkek hastadan 24'ünde (% 60) düşük, 16'sında (% 40) ise yüksek iken; 30 kadın hastadan 14'ünde (% 46,7) düşük, 16'sında (% 53,3) ise yüksek olarak belirlendi. CD133 ekspresyonu

ile hasta cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,268$) (Tablo 13).

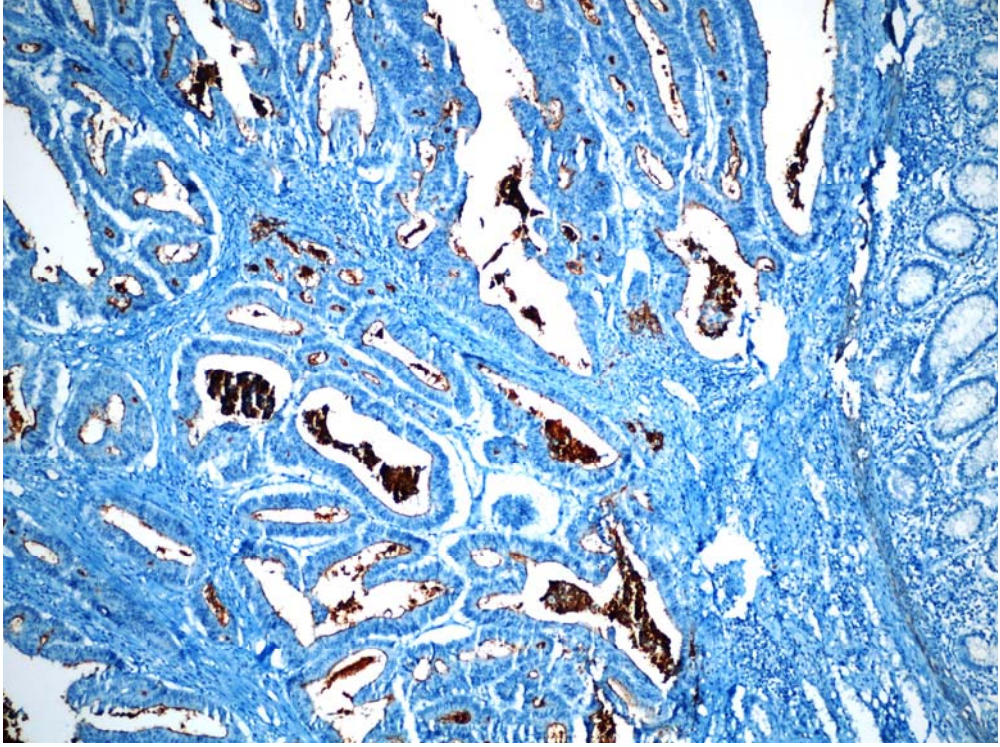
Tablo 13. CD133 skorlamasının cinsiyet ile ilişkisi

	CD133 Düşük n (%)	CD133 Yüksek n (%)	Toplam	p
Cinsiyet				
Erkek	24 (% 60)	16 (% 40)	40 (% 100)	p=0,268
Kadın	14 (% 46,7)	16 (% 53,3)	30 (% 100)	
Toplam	38 (% 54,3)	32 (% 45,7)	70 (% 100)	

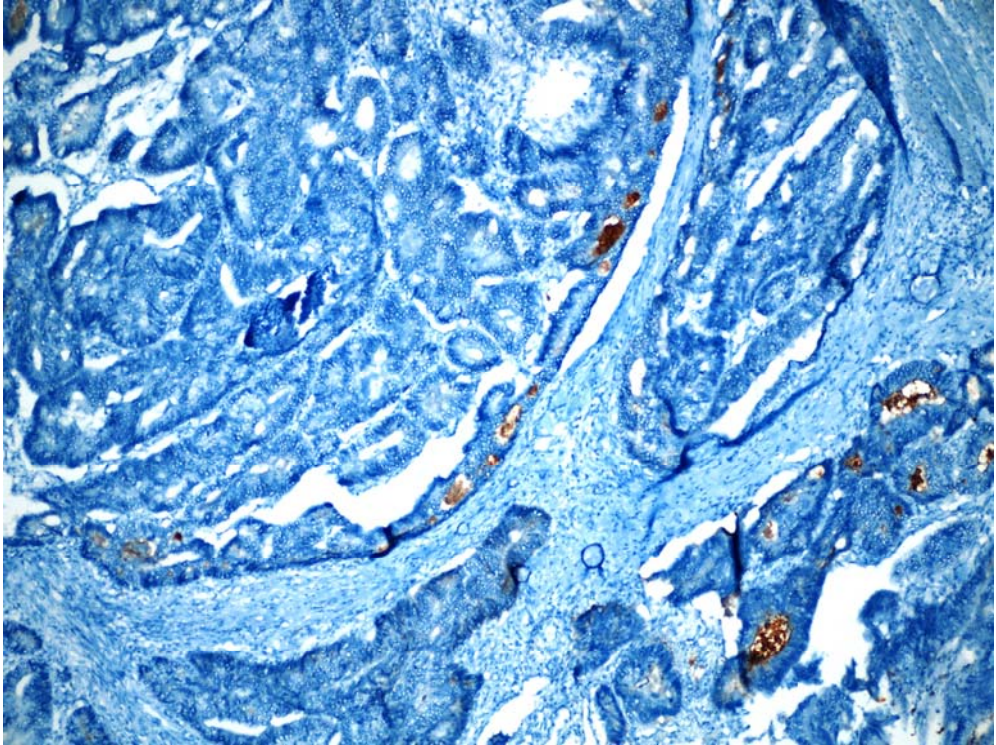
Altmış yaş altı toplam 31 hastanın 19'unda (% 61,3) düşük, 12'sinde (% 38,7) ise yüksek CD133 ekspresyonu saptandı. Altmış yaş ve üstü gruptaki 19 (% 48,7) olguda CD133 ekspresyonu düşük, 20 (% 51,3) olguda ise yüksek tespit edildi. CD133 ekspresyonu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p= 0,294$) (Tablo 14).

Tablo 14. CD133 skorlamasının yaş ile ilişkisi.

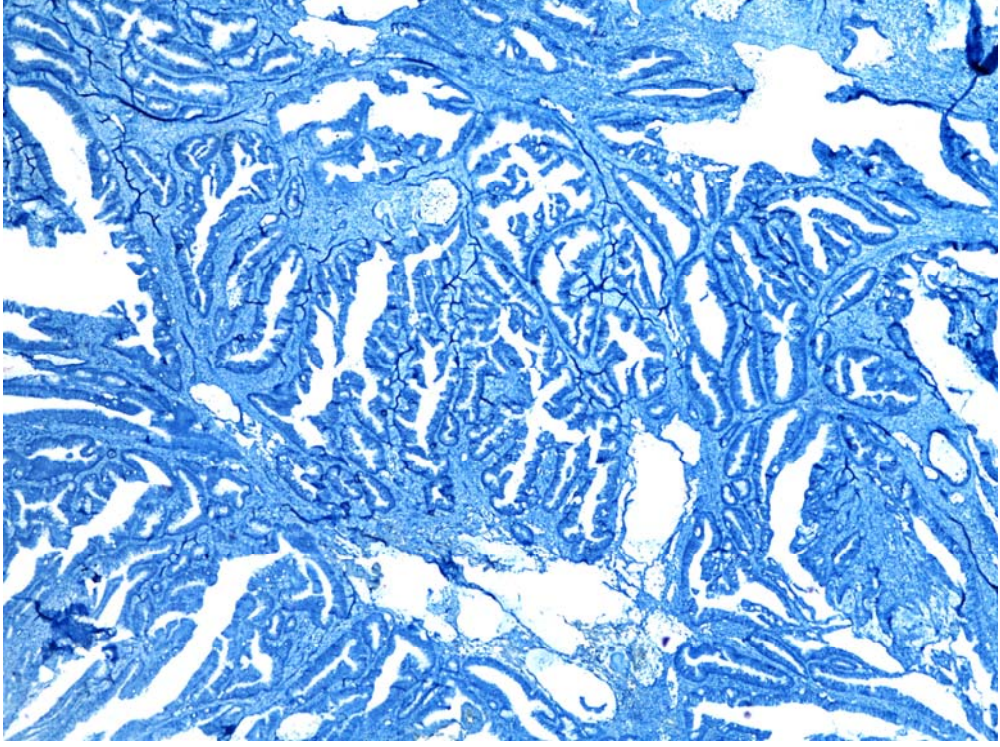
	CD133 Düşük n (%)	CD133 Yüksek n (%)	Toplam	P
Yaş Grubu				
< 60 Yaş	19 (% 61,3)	12 (% 38,7)	31 (% 100)	p=0. 294
≥ 60 Yaş	19 (% 48,7)	20 (% 51,3)	39 (% 100)	
Toplam	38 (% 54,3)	32 (% 45,7)	70 (% 100)	



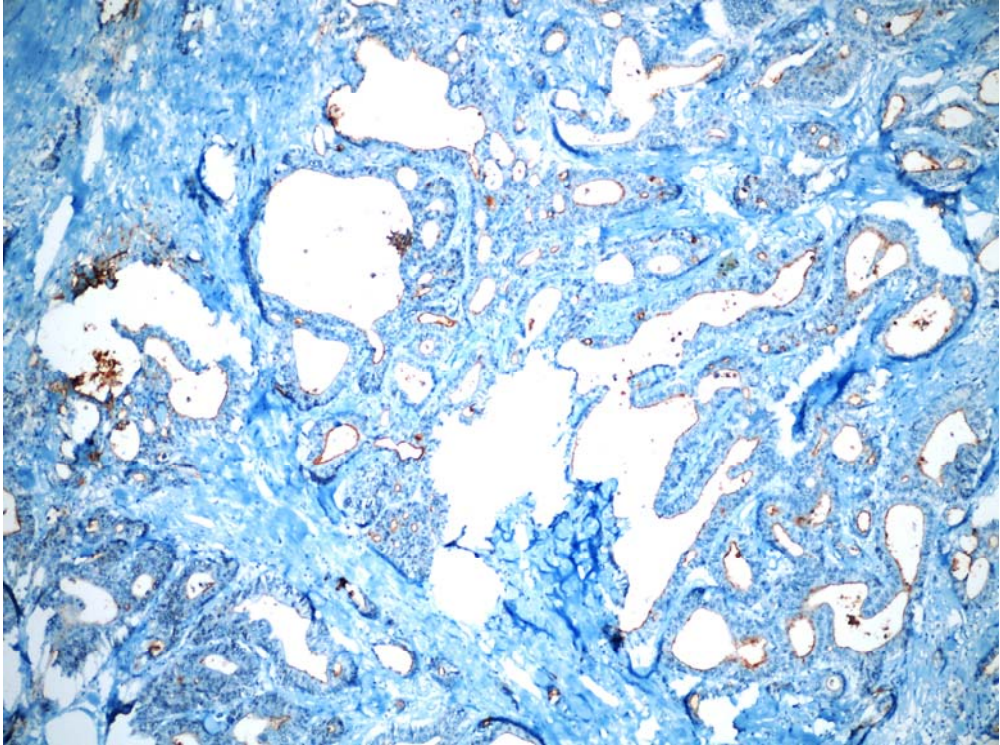
Şekil 8. İyi diferansiye KRK'da CD133'ün yüksek ekspresyonu (x100).



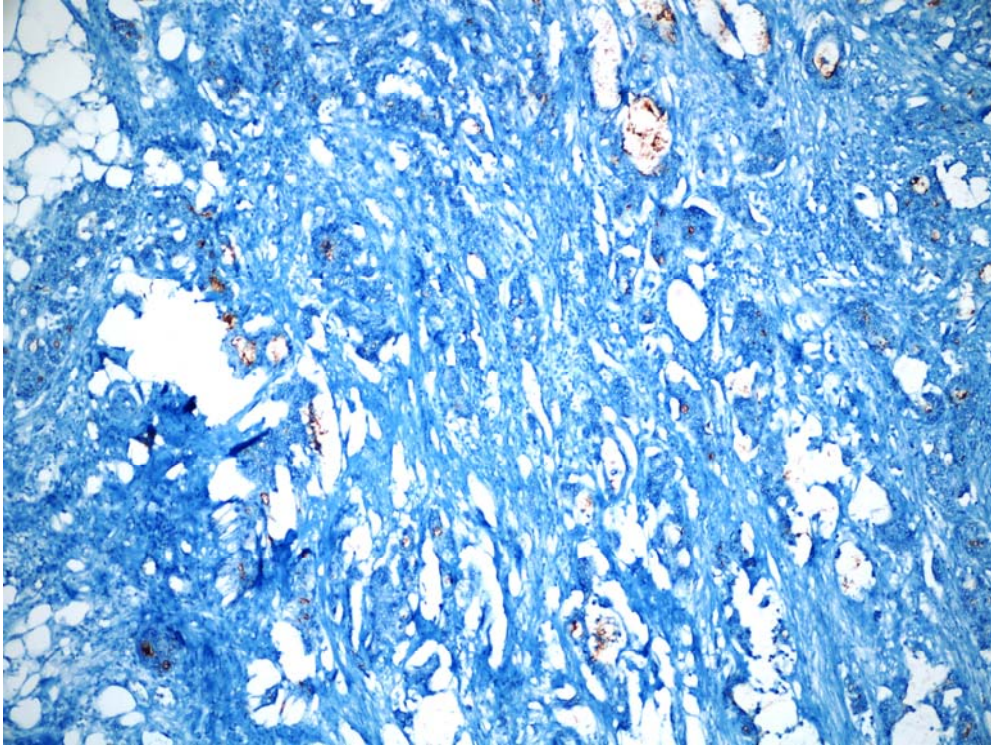
Şekil 9. İyi diferansiye KRK'da CD133'ün düşük ekspresyonu (x100).



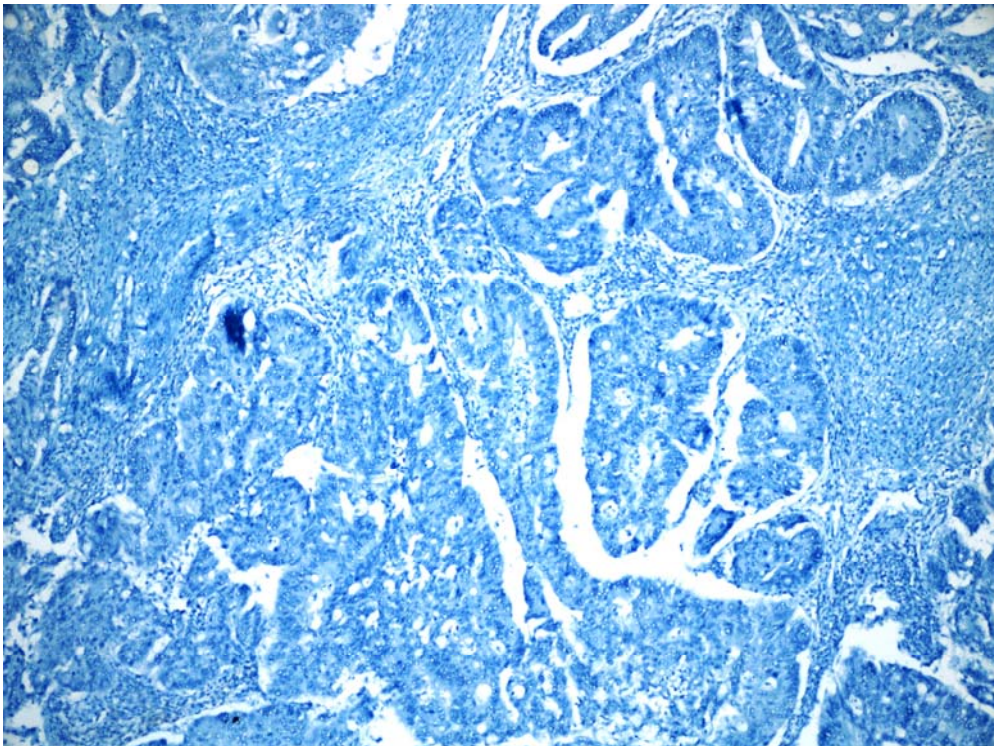
Şekil 10. İyi diferansiye KRK'da CD133 negatifliği (x100).



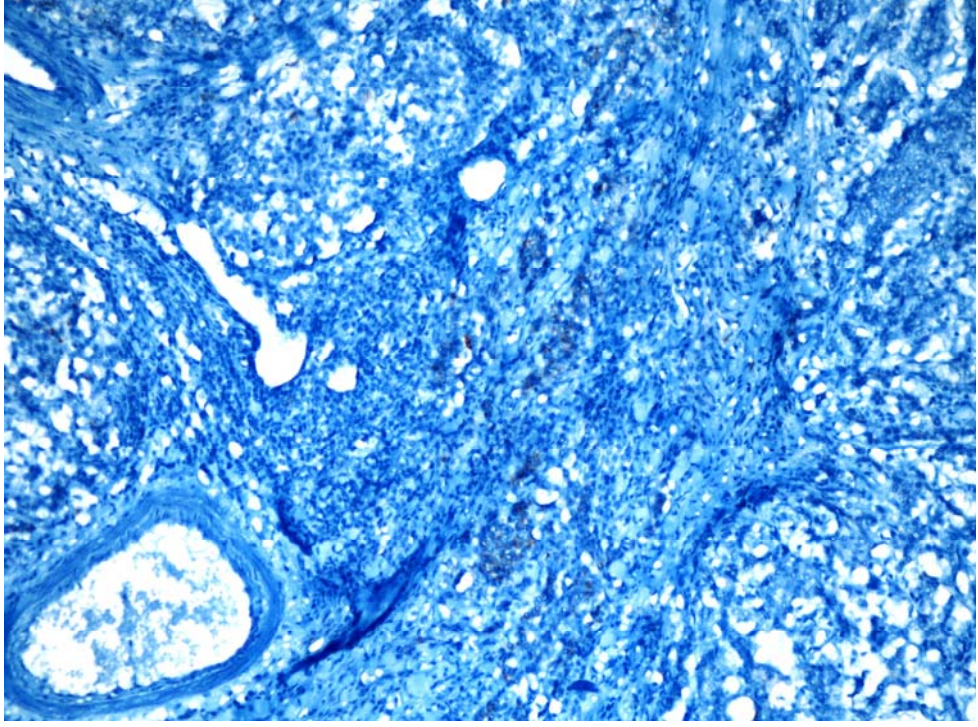
Şekil 11. Orta diferansiye KRK'da CD133'ün yüksek ekspresyonu (x100).



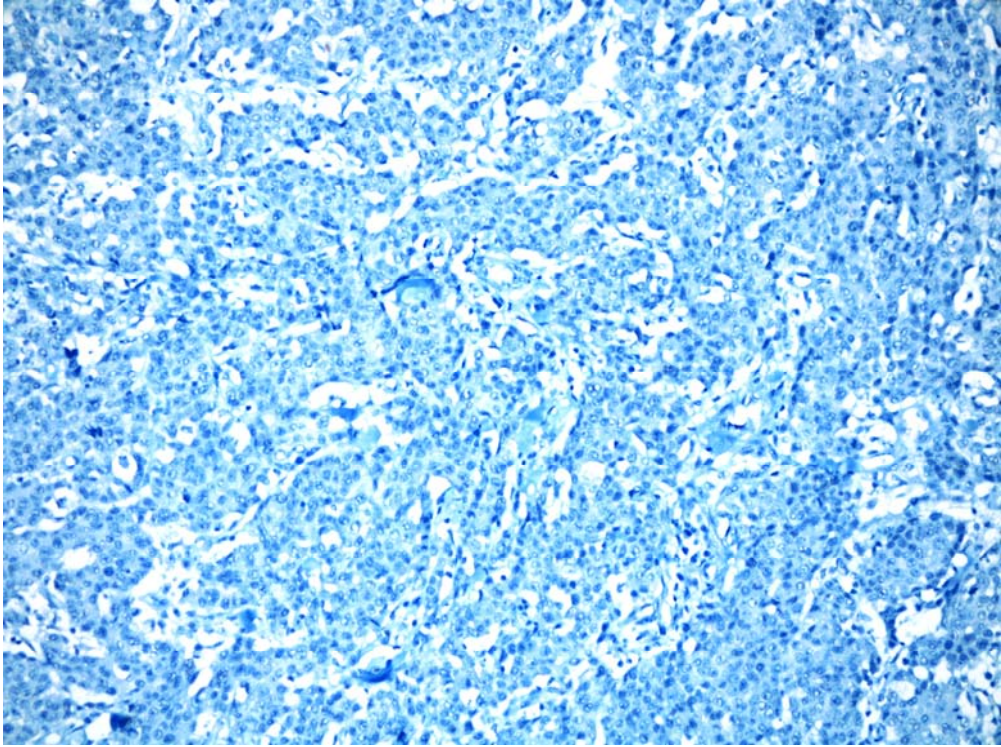
Şekil 12. Orta diferansiye KRK'da CD133'ün düşük ekspresyonu (x100).



Şekil 13. Orta diferansiye KRK'da CD133 negatifliği (x100).



Şekil 14. Kötü diferansiye KRK'da CD133 düşük ekspresyonu (x200).



Şekil 15. Kötü diferansiye KRK'da CD133 negatifliği (x200).

CD133 pozitifliği dikkate alındığında, tümörün rektosigmoid bölgede lokalize olduğu hastaların 16'sında (% 39) CD133 düşük, 25'inde (% 61) yüksek, rektosigmoid kolon dışı lokalizasyonlu hastaların 22'sinde (% 75,9) düşük, 7'sinde (% 24,1) ise yüksek tespit edildi. Rektosigmoid lokalizasyondaki tümörlerde CD133'ün yüksek ekspresyonu, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$) (Tablo 15).

Tablo 15. CD133 skorlamasının tümör lokalizasyonu ile ilişkisi.

	CD133 Düşük n (%)	CD133 Yüksek n (%)	Toplam	p
Tümör Lokalizasyonu				
Rektosigmoid	16 (% 39)	25 (% 61)	41 (% 100)	p=0.005
Rektosigmoid Kolon Dışı	22 (% 75,9)	7 (% 24,1)	29 (% 100)	
Toplam	38 (% 54,3)	32 (% 45,7)	70 (% 100)	

CD133 ekspresyonu ile tümör grade ilişkisi incelendiğinde; grade 1 olan olguların 14'ü (% 41,2) düşük, 20'si (% 58,8) ise yüksek olarak belirlenirken; grade 2 olan olguların 18'i (% 60) düşük, 12'si (% 40) ise yüksek olarak tespit edildi. Grade 3 olan olguların 6'sı (% 100) düşük iken, yüksek olan olgu saptanmadı. CD133 ekspresyonu ile histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p =0.02$, $r=-0.220$) (Tablo 16).

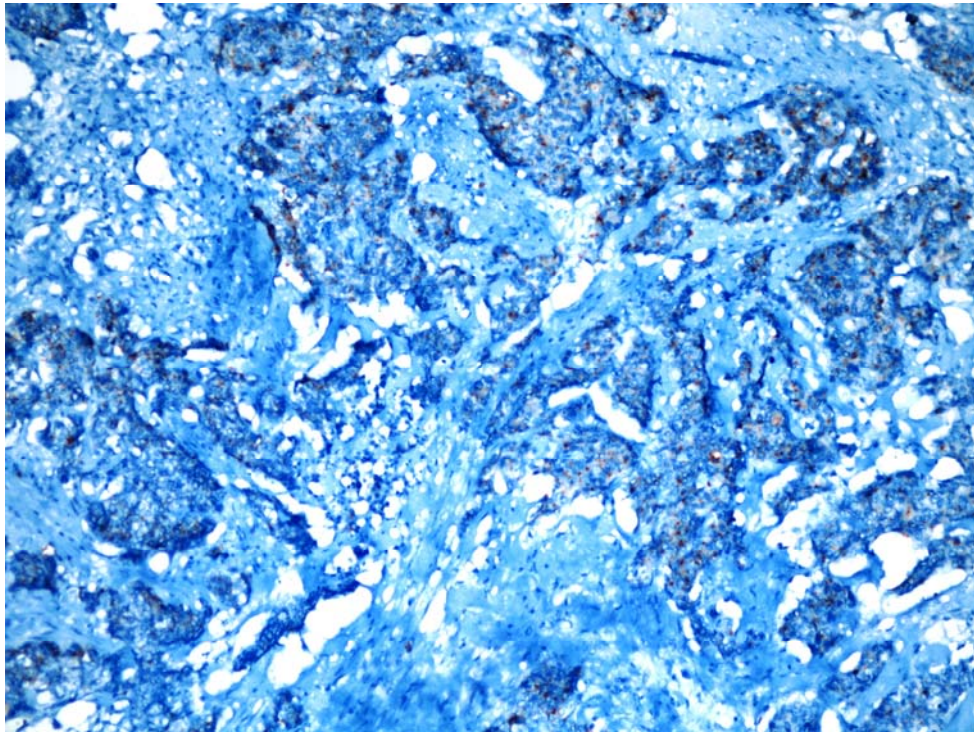
Tablo 16. CD133 skorlamasının histolojik grade ile ilişkisi.

	CD133 Düşük n (%)	CD133 Yüksek n (%)	Toplam	p
Grade				
1	14 (% 41,2)	20 (% 58,8)	34 (% 100)	p=0.02
2	18 (% 60)	12 (% 40)	30 (% 100)	
3	6 (% 100)	0 (% 0)	6 (% 100)	
Toplam	38 (% 54,3)	32 (% 45,7)	70 (% 100)	

Kötü diferansiye olgularda CD133'ün boyanması incelendiğinde; invazyon alanındaki tümör hücrelerinin bazal bölgesinde, boyanma yoğunluğu zayıf olmasına

rağmen CD133 ekspresyonu tespit edildi (Şekil 16). İyi ve orta diferansiye olgularda ise CD133'ün tümöral alanlarda özel bir yoğunlaşma alanı göstermediği belirlendi.

Lenfovasküler invazyon varlığı ile CD133 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde; 58 (% 82,9) olguda CD133 ile pozitif boyanma tespit edildi (Tablo 17). Skorlamaya göre bakacak olursak, lenfovasküler invazyon saptanan 31 olgunun 21'inde (% 67,7) CD133 ekspresyonu düşük, 10'unda ise (% 32,3) yüksek tespit edildi. Lenfovasküler invazyon bulunmayan 39 olgunun 17'sinde (% 43,6) CD133 ekspresyonu düşük, 22'sinde (% 56,4) ise yüksek olarak saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.044$) (Tablo 18).



Şekil 16. Kötü diferansiye tümörde invazyon alanındaki tümör hücrelerinde CD133 ekspresyonu (x 200).

Tablo 17. CD133 ekspresyonunun lenfovasküler invazyon ile ilişkisi.

	CD133 (-) n (%)	CD133 (+) n (%)	Toplam	p
Lenfovasküler İnvazyon				
Var	6 (% 19,3)	25 (% 80,7)	31 (% 100)	p=0.754
Yok	6 (% 15,4)	33 (% 84,6)	39 (% 100)	
Toplam	12 (% 17,1)	58 (% 82,9)	70 (% 100)	

Tablo 18. CD133 skorlamasının lenfovasküler invazyon ile ilişkisi.

	CD133 Düşük n (%)	CD133 Yüksek n (%)	Toplam	p
Lenfovasküler İnvazyon				
Var	21 (% 67,7)	10 (% 32,3)	31 (% 100)	p=0.044
Yok	17 (% 43,6)	22 (% 56,4)	39 (% 100)	
Toplam	38 (% 54,3)	32 (% 45,7)	70 (% 100)	

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,514$); tanı anında uzak metastaz saptanan 13 olgunun 8'inde (% 61,5) CD133'ün kuvvetli ekspresyonu tespit edildi. Tanı anında metastaz bulunan 13 olgunun 12'sinde metastaz organı karaciğer olarak görüldü. Karaciğer metastazı bulunan bu olguların 8'inde (% 66,7) ise CD133 ekspresyonu kuvvetliydi. Takipler sırasında uzak metastaz saptanan dokuz olgu incelendiğinde ise; metastaz organı karaciğer olan 4 olgunun tamamında kuvvetli CD133 ekspresyonu saptandı.

CD133 ekspresyonu ile tümör çapı, perinöral invazyon, primer tümör (pT), bölgesel lenf nodu tutulumu (pN) ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 19'da da belirtildiği gibi CD133 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu, grade ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı. CD133 skorlamasının pTNM ve evre ile ilişkisi ise Tablo 20'de özetlendi.

Tablo 19. CD133 skorlamasının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi.

	Düşük	Yüksek	p
Yaş			
<60	19	12	0,294
≥60	19	20	
Tümör Çapı (cm)			
≤5	19	16	0,904
>5	19	16	
Cinsiyet			
Kadın	24	16	0,268
Erkek	14	16	
Tümör Lokalizasyonu			
Rektosigmoid	16	25	0,005
Rektosigmoid Kolon Dışı	22	7	
Histolojik Grade			
1	14	20	0,02
2	18	12	
3	6	0	
Lenfovasküler İnvazyon			
Var	21	10	0,044
Yok	17	22	

Tablo 20. CD133 skorlamasının pTNM ve evre ile ilişkisi.

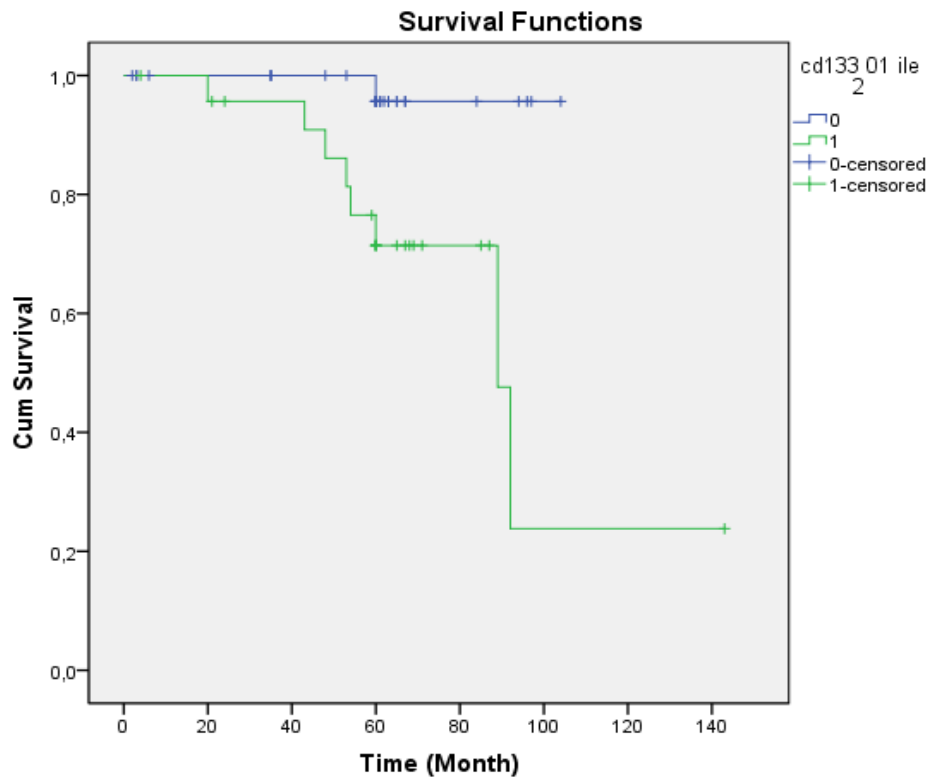
Patolojik T			
T1	1	1	0,464
T2	4	1	
T3	33	29	
T4	0	1	
Patolojik N			
N0	17	18	0,499
N1	13	7	
N2	8	7	
Uzak Metastaz			
M0	32	25	0,514
M1	6	7	
Evre			
I	5	2	0,363
II	10	15	
III	15	10	
IV	6	7	

4.3. Sağkalım Analizi

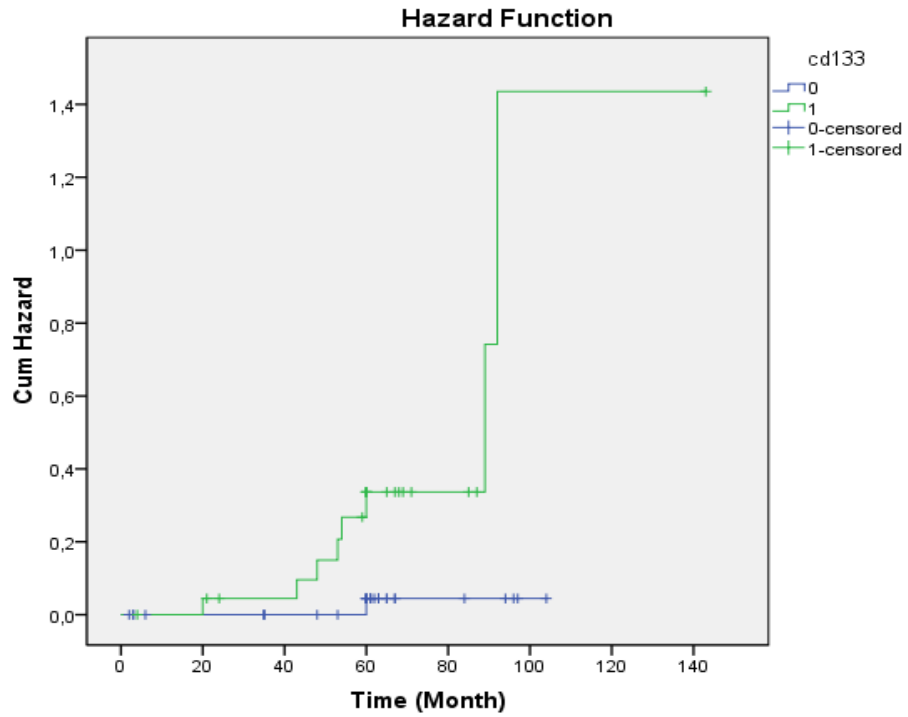
Çalışma kapsamındaki 70 kolorektal adenokarsinom olgusundan 67'sinden (% 95,7) sağkalım ve metastaz ile ilgili bilgiler edinildi. Takibe gelmediklerinden ya da bizzat kendilerine ulaşamadığından dolayı 3 hastanın sağkalım bilgileri alınamadı. Çalışma sonunda ulaşabildiğimiz 67 hastadan 37'si (% 55,2) yaşıyordu, 30 (% 44,8) hasta ise eksitus olmuştu. Sağkalım süreleri 1-143 ay (ortalama 52,9) arasında değişim gösterdi.

Klinikopatolojik parametreler ve CD133 ekspresyonu ile sağkalım arasındaki ilişki, Kaplan Meier log rank testi ile analiz edildi.

CD133 ekspresyonu yüksek olan olgularda, hastaliksız sağkalım süresinde azalma tespit edildi. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı (Log Rank, $p=0,004$) bulundu (Şekil 17). CD133 skoru yüksek olguların, hazard fonksiyonları hastaliksız sağkalımda değerlendirildi (Şekil 18).

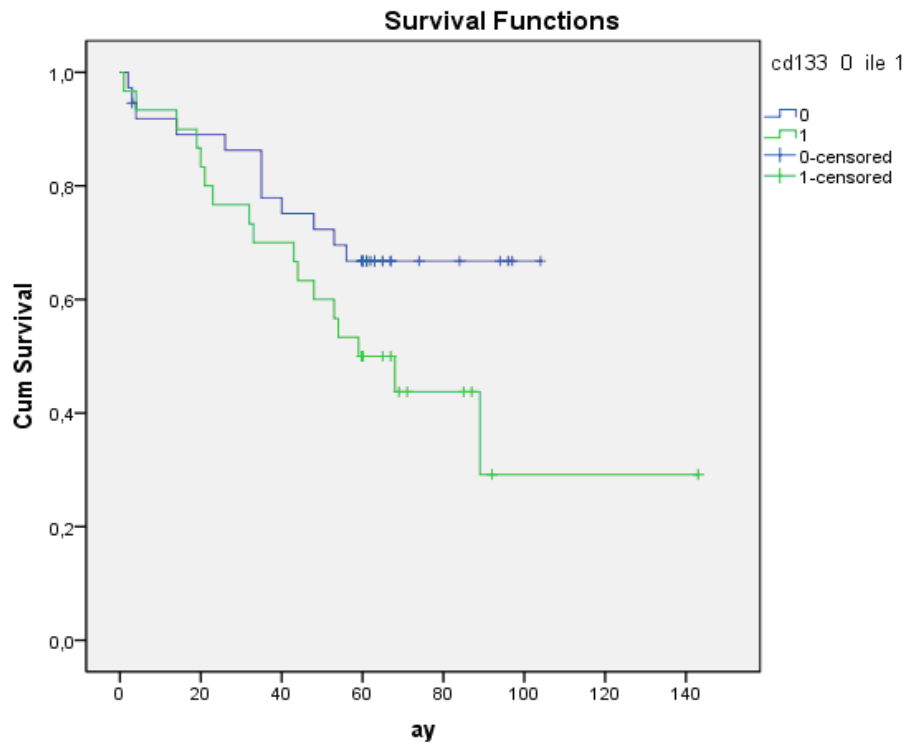


Şekil 17. KRK'da CD133 skoru ile hastaliksız sağkalım ilişkisi.



Şekil 18. KRK’da CD133 skorunun hastalısız sağkalımda hazard fonksiyonu.

CD133 ile beş yıllık sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmasa da yüksek ekspresyon gösteren olguların, sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu belirlendi (Log Rank, $p=0,093$) (Şekil 19).



Şekil 19. KRK’da CD133 skoru ile sağkalım ilişkisi

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

KRK tüm dünyada kanser kaynaklı ölümlerde ön sıralarda yer almakta olup, sıklığı gelişmiş ülkelerde hızla artmaktadır (94). Dünya çapındaki insidansı yıllık yaklaşık 1 milyon olan KRK'un, mortalitesi 500 000'i aşmaktadır. Hem gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki populasyon çoğalmasına, hem de yaşlanmaya dayalı olarak KRK olgu sayısındaki artışın devam etmekte olduğu görülmektedir (95). KRK, tüm kanserler arasında ABD'nde üçüncü (kadınlarda % 11, erkeklerde % 10), Türkiye'de ise ikinci (kadın ve erkeklerde % 7) sırada yer almaktadır. Bu çalışmanın gerçekleştirildiği Isparta ilinde ise erkeklerde dördüncü (%8), kadınlarda üçüncü (%6) sıradadır (96). Türkiye'de yılda ortalama 5000 yeni olgu görülmekte olup bunların yaklaşık 3200'ü KRK'a bağlı olarak ölümle sonuçlanmaktadır (3).

KRK insidansının ülkelere göre farklılık gösterdiği ve bu farklılığın; çevresel faktörler, yerel karsinogenler ve diyetten kaynaklandığı bildirilmektedir (25). Yüksek kalorili ve hayvansal yağlardan zengin diyetlerle beslenen ve sedanter bir yaşam tarzına sahip olan olgularda, KRK insidansı yüksektir (24). Epidemiyolojik çalışmalar, sigara ve alkol kullanımının risk faktörlerinden olduğunu göstermektedir (21). Ayrıca ülseratif kolit, Crohn ve Schistosoma mansoni gibi kronik inflamatuvar barsak hastalıkları da KRK gelişiminde rol oynamaktadır (21).

Daha çok ileri yaş grubunu etkileyen KRK'un görülme sıklığının 50 yaşından sonra arttığı, 60-70 yaşlarında en yüksek düzeye ulaştığı, tanı anındaki ortalama yaşın erkeklerde 63, kadınlarda ise 62 olduğu bildirilmiştir (4). Bu çalışmada ise olguların genel yaş ortalaması 59,7 olup, yaş aralığı 29 ile 86 arasında değişim göstermiştir. Yaş ortalamaları, cinsiyete göre kadınlarda 59,9, erkeklerde ise 59,5 olarak saptanmış olup, elde ettiğimiz yaş ortalamasının, literatürde bildirilen genel ortalamadan düşük olması, yöremizde KRK etiyolojisinde rol oynayan faktörlerle daha erken yaşlarda karşılaşıldığı düşüncesini ve muhtemel bölgesel genetik farklılığı akla getirmektedir. Hastaların 39'unun (% 55,7) 60 yaş ve üstünde, 31'inin (% 44,3) ise 60 yaş altında yer alması literatürle (5, 21, 22) uyum göstererek, altmış yaş ve üstü grubun fazlalığını ortaya koymaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar (1, 4, 5, 8, 97) incelendiğinde; kolon kanserinin, erkeklerde kadınlara göre daha fazla sıklıkta ortaya çıktığı görülmektedir.

Çalışmamızda 40 (% 57,1) erkek ve 30 (% 42,9) kadın olgu dikkate alındığında verilerimizin literatürle (1, 4, 5, 8, 97) uyumlu olduğu görülmektedir.

KRK'da erkeklerdeki prognozun, kadınlardakine oranla daha kötü olduğu bildirilmektedir (4, 24). Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda % 19,2'lik bir farkla erkek mortalitesinin fazla olduğu belirlenmiştir.

SDÜTF'ne getirilen KRK olgularına ait örneklerde CD133 markırının klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi, ilk kez bizim çalışmamızda incelenmiştir. Çalışmamızda olgulara ait tümör çapları 0,5 ile 9,4 cm arasında değişim göstermiştir. Ortalama 5,3 cm olarak belirlenmiş olan tümör çapı ile CD133 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgunun Choi ve ark. ile Kojima ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu belirlenmiştir (90, 93).

Kolorektal bölgedeki adenokarsinomların yaklaşık yarısı rektosigmoid bölgede gözlenirse de, son yıllarda proksimal kolonda adenokarsinomların görülme sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir (4, 21). Tümör lokalizasyonunun en sık gözlemlendiği alan olan rektosigmoid bölgeyi, azalan sıklıkla çekum, çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolonun izlediği bildirilmektedir (4, 97). Çalışmamız kapsamındaki olgulara ait spesimenler incelendiğinde, bu tümörlerin en sık yerleşim yerinin literatürle (4, 21, 97) uyumlu olarak rektosigmoid bölge olduğu (% 58,6) belirlenmiştir. Tespit ettiğimiz sağ ve sol kolon yerleşimlerinin çekuma göre daha fazla sayıda olmasının, yöresel farklılığa ve/veya çalışma kapsamına alınan materyal sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu bakımdan, ileride yapılacak çalışmalarda, daha fazla sayıda örnek kullanım olanağının olması durumunda, sonucun değişebileceği akla gelmektedir.

Genel olarak, KRK'un % 15-20'sinin iyi, % 60-70'inin orta ve % 15-20'sinin ise kötü diferansiye olduğu bildirilmektedir (98). Bizim çalışmamızda ise iyi (% 48,6) ve orta (% 42,9) diferansiye olmuş tümörlerin, kötü (% 8,6) diferansiye tümörlere göre belirgin olarak fazla oldukları tespit edilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızda kötü diferansiye tümörlerle daha az oranda karşılaşmış olduğu, iyi diferansiye tümörlerin ise literatür (98) verilerine göre belirgin olarak yüksek olduğu

sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu durumun çalışma materyalinin toplandığı bölge olan Isparta'ya özgü bir farklılık olabileceği düşünülmektedir.

KRK'daki en önemli prognostik faktörlerin; tümör infiltrasyonunun barsak duvarındaki derinliği, lenf nodlarındaki metastaz durumu ve uzak metastazı temel alan tümör evresi olduğu bildirilmektedir (21). Tümörlerin % 80'inin, klinik belirtilerin tam anlamı ile ortaya çıktığı, tümörün barsak duvarını aştığı ve/veya komşu organlara yayıldığı ileri evrede saptandığı tespit edilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da, literatürle (21) uyumlu olarak olgular çoğunlukla (% 88,6) pT3'te iken belirlenmiş ve opere edilmiştir.

Kolorektal tümörler, komşu yapılara doğrudan invazyon ile yayılım gösterir. Uzak metastazlarını ise lenfatikler ve kan damarları aracılığıyla gerçekleştirirler. KRK'un en çok metastaz gösterdiği yerler; karaciğer ve bölgesel lenf nodları olup, kötü diferansiye alanlar içeren tümörlerde lenf nodu metastazı daha sıktır (8). Çalışmamızda lenf nodu metastazı; iyi diferansiye tümörler için % 18,5, orta diferansiye tümörler için % 21,4, kötü diferansiye tümörler için ise % 8,5 oranında bulunmuştur. Beklenen şekilde, orta diferansiye tümörlerin iyi diferansiye tümörlere göre, daha fazla lenf nodu metastazı yaptığı tespit edilmiştir. Beklenenden farklı olarak ise kötü diferansiye olgularda, lenf nodu metastazının belirgin olarak düşük olduğu izlenmiştir. Bu durumun kötü diferansiye olguların azlığından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, olguların 13'ünde (% 18,5) tanı anında, 9'unda (% 12,8) ise olgu takibi sırasında uzak metastaz saptanmıştır. Metastaz organları incelendiğinde ise tanı anında (% 92,3) ve takipler sırasında (% 44,5) belirgin derecede yüksek karaciğer metastazları tespit edilmiştir. Bu veriler daha önce yapılmış çalışmalarla (92, 100, 101) uyum göstermektedir.

Evre I'de yakalanan tümörlerde beş yıllık sağkalım oranı % 93,2, evre IIA'da % 84,7, evre IIB'de % 72,2, IIIA'da % 83,4, IIIB'de % 64,1, IIIC'de % 44,3 iken bu oran dramatik olarak evre IV'de % 8,1'e düşmüştür (102). Serimizde en yüksek 5 yıllık sağkalım zamanına sahip olması beklenen evre I'de, sağkalım % 100 olarak belirlenmiştir. Bu rakam evre II'de % 77,2 ve evre III'te % 40 olarak saptandı. Evre

IV'te ise literatür (102) verisinin üstünde olmasına rağmen, beklendiği gibi en düşük sağkalım oranı (% 7,6) izlendi.

Tümörlerin KKH olarak tanımlanan küçük bir kısım başlatıcı hücreden kaynaklandığı, bu hücrelerin tümörü başlatma ve tümör büyümesini sürdürme yeteneğinde olduğu ve bu hücrelerin tümörün devamını sağlayamayan daha diferansiye büyük çoğunluktaki hücrelerin de devamını sağladığı belirtilmektedir. Bir tümördeki kök hücre varlığının kanıtlanması için çeşitli ana kriterler ortaya konmuştur. Öncelikle spesifik bir hücre yüzey markırı tarafından belirlenen KKH'leri, in vivo olarak transplante olabilmeli, ikinci olarak ise bu kök hücrelerden köken alan tümörlerin orijinal malignitelerini sergileyebilmeleri ve son olarak da bu KKH'lerinin, markır negatif hücreleri diferansiye edebilmeleri gerekmektedir (103). Bazı sinyal yolları ve etkileşimler yoluyla kök hücrelerinin davranışını kontrol eden ve kök hücrenin homeostazını sağlayan kolon kriptinde, çeşitli multipotent kök hücreleri bulunur. Kök hücreleri kriptin tabanındaki nişte yerleşerek, bir dizi sinyal yolu ve etkileşimlerle kök hücrenin homeostazını sağlar. Kök hücre ile gelişen mutasyonların kript boyunca yayılımı monokriptal adenoma ve kript füzyonu yoluyla da mikroadenoma yol açar. Erken gelişen bazı adenomlar bilinmeyen bir mekanizma ile poliklonal hale gelir. Fareye implante edildiğinde tümörü başlatabilen kanser hücrelerinin alt popülasyonlarının keşfi ile KKH'lerinin varlığı konusundaki ilgi giderek artmaktadır (104).

Tedaviye karşı gelişen direncin, KKH'lere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kolon kanserlerinden kök hücre izolasyonu CD133, CD44, CD24, CD29, CD166 ve Lgr5 gibi kanser köklülüğü ile ilişkili, bir veya birden fazla hücre yüzey markır ekspresyonuna dayalı, tümör hücrelerinin alt popülasyonunun seçimiyle gerçekleştirilebilir. Kolon KKH tanımlanmasının, özellikle bu kısmın tedavisini hedefleyen yeni tedaviler için daha iyi başarı oranlarını sağlayabileceği bildirilmektedir (103).

CD133 günümüzün molekülü olarak yorumlanmış ve CD133'ün multipl organ spesifik kök hücrelerle bağlantılı olduğu belirtilmiştir (105). Başlangıçta CD133, normal hematopoetik kök hücreleri için markır olarak bildirilmişken (69, 70), medulloblastom ve glioblastom gibi primer solid tümörler ve daha sonra giderek

artan sayıda epitelyal doku KKH'lerinin markırı olarak daha fazla önem kazanmıştır (62, 106). Şimdiye kadar, CD133 proteininin bir KKH markırı olup olmadığı üzerinde görüş farklılıkları bildirilmiştir. Shmelkov ve ark. ilk olarak, CD133'ün pek çok epitel dokuda geniş dağılım göstermesinden dolayı ve ikinci olarak da kolon tümörlerinin metastaz yeteneği ile CD133'ün ekspresyonunun yeterince korele olmaması sebebiyle, giderek daha etkili hale gelen bu dogmaya karşı çıkmıştır. Konu ile ilgili literatür taramasında, CD133 ekspresyonu ile apoptozis ve biyoenerjetik strese karşı dirençte görevli sinyal yollarının aktivasyonunun ilişkili olabileceğini bildiren, çok sayıda yayına rastlanmıştır (68, 107, 108, 109, 110, 111). Yang ve ark. tarafından son zamanlarda akım sitometri ile gerçekleştirilen bir çalışmada ise artırılmış CD133 ekspresyonunun, KRK hücrelerinin tümörögenezinde önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır (91). Kolon KKH'lerinin, tümör hücrelerinin yaklaşık % 2,5'ini oluşturan CD133+ alt populasyonunda lokalize olduğunu ilk olarak Ricci-Vitiani ve O'Brien (58, 80) belirlemişlerdir. O'Brien ve ark. her 262 CD133+ kolon kanser hücresinden 1'inin tümör başlatıcı kapasiteye sahip olabileceğini belirtmiştir. Günümüzde CD133'ün kolorektal KKH'lerini temsil etmede en iyi markırlardan biri olduğu ifade edilse de her CD133+ hücrenin kolon kanseri kök hücresi olamayacağı bildirilmektedir (80).

LaBarge ve ark. tek bir monoklonal antikor kullanarak, bir kök hücre belirtecini tanımlamanın genellikle yeterli olmadığını bildirilmişlerdir (112). Böyle bir uygulamanın neden bu kadar yaygın kabul gördüğü ise tartışma konusudur. Shmelkov ve ark.'nın çalışması, CD133 ekspresyonunu hem anlık ve hem de bölgesel olarak, normal dokularda ve in vivo tümörögenezi izlemek için knock-in reporter fareyi kullanan ilk çalışmadır. Shmelkov ve ark. çalışmalarında, Lacz ekspresyonunun endojen CD133 rehberleriyle kontrol edildiği "knockin lacZ reporter mouse (CD133lacZ/+)" olarak adlandırılan fareyi oluşturduklarını belirtmişlerdir. Bu fareleri kullanarak, kolondaki kronik inflamasyonun adenokarsinomlara yol açtığını göstermişler ve CD133'ün kolon tümör hücrelerinin tüm bir serisi üzerinde eksprese olduğunu kanıtlamışlardır (89). Daha önceki çalışmalarında, Shmelkov ve ark., insan CD133 geninin düzenleyici bölgesini diseke ederek, CD133 ekspresyonunun çoklu alternatif uyarıcılar ile doku spesifik tarzda regüle edildiğini ortaya koymuşlardır (113). Shmelkov ve ark.'nın genetik fare modelini kullanarak gerçekleştirdikleri

araştırmalarında şaşırtıcı bir bulgu olarak da bir kısım epitel dokusunda CD133 ekspresyonunun, kriptin gövdesinden lüminal yüzeyine kadar geniş olarak dağılım gösterdiği belirtilmiştir (89). Shmelkov ve ark.'nın fare ve insanlarda yaptıkları çalışmada, kolondaki epitel hücrelerinin lümeninde CD133 ekspresyonunun bulunduğu ifade edilmiştir (89). Bizim çalışmamızda ise normal kolon epitelinde CD133 ekspresyonu saptanmazken; CD133 pozitifliğinin tümör hücrelerinin tamamında olmadığı da görülmüştür. Bu durum değerlendirildiğinde konunun aydınlatılması için ileride gerçekleştirilecek daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kanısına varılmaktadır.

Horst ve ark. 77 KRK olgusunda, 10 yıllık sağkalım üzerinden yaptıkları araştırmada bazı tümör hücrelerinin veya tümör bezlerinin CD133+ olabileceğini, ancak CD133 markırı kullanılarak esas kolon KKH'lerinin tanımlanamayacağını belirtmişlerdir (9). Yapılan literatür taramasında CD133 ekspresyon frekansları ile ilgili verilerin değişken olduğu gözlemlendi. Kojima ve ark. çalışmalarında; 189 tümörün sadece 29'unda (% 15.3) CD133 ekspresyonu saptamışlar ve 21 (% 11.1) olgunun % 10'u aşan CD133 ekspresyonu gösterdiğini belirtmişlerdir (90). Horst ve ark.'nın çalışmalarında ise toplam 79 KRK olgusunun 20'sinde (% 25.3) % 50'den fazla CD133+ tümör hücresi bulunduğu bildirilmiştir (9). Li ve ark.'nın çalışmalarında ise; CD133 + hücrelerin yüzdesi, 23 olguda (% 22.1) % 5-25 arasında, 12 olguda (% 11.5) % 26-50 ve 7 olguda (% 6.7) % 50'den fazla tespit edilmiştir (114). Bizim çalışmamızda ise olguların % 45,7'sinde % 50'yi aşan CD133 ekspresyonu belirlenmiştir. Bu durumun kolon kanserindeki heterojen paternlerden ve kullanılan CD133 antikor klonlarının farklılığından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız da dahil olmak üzere, CD133 ile yapılan KRK çalışmalarının verileri incelendiğinde; CD133'ün yüksek düzeyde eksprese olduğu olgu sayısının azlığı dikkat çekmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, CD133 antikorlarının spesifitesinin, CD133 pozitif hücrelerin sınıflandırma sistemi standardizasyonunun ve doku homojenitelerinin daha fazla araştırılmasının faydalı olabileceği kanısına varılmıştır.

Önceden yayınlanmış olan bazı çalışmalarda (70, 92) normal kolon mukozasında, CD133 ekspresyonun bulunmadığı bildirilmiş olmasına rağmen; Wang ve ark. rektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada CD133 ekspresyonunu, normal

ve peritümöral dokularda incelendiklerini bildirmiş ve nadiren gözledikleri CD133+ hücreleri sadece CD133 immünoaktivitesi bulunan bölgede apikal veya endoluminal yüzey ile gövdede kök hücrelerinin bulunduğu yerde tespit etmişlerdir (115). Benzer şekilde Shmelkov ve ark. da çalışmalarında literatürden farklı, fakat fare verileri ile uyumlu olarak CD133 ekspresyonunu insanlardaki normal kolon epitelinde gördüklerini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Miraglia ve ark. ile uyumlu olarak CD133 boyaması tümör alanlarında bulunurken, normal mukozada tespit edilmemiştir (70). Bu durumun Horst ve ark.'nın çalışmasında da belirtildiği gibi, CD133 ekspresyonunun saptanmasında ortaya çıkabilen farklı sensitivite seviyelerinden kaynaklanabileceği kanısına varılmıştır (92). Normal mukozada CD133 ekspresyonunun varlığı bir tarafa, yüksek CD133 ekspresyonunun, yüksek risk taşıyan kolon kanseri vakalarının belirlenmesinde güvenilir ve klinik olarak anlamlı bir gösterge olduğu kanısının geçerli olabileceği düşünülmektedir.

Wang ve ark. rektal kanserli 73 hastada gerçekleştirdikleri çalışmada, CD133 ekspresyonu ile tümör grade'i arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (115). İmmünohistokimyasal CD133 ekspresyonunun duktal yapılar ortaya koyan tümör alanlarında sınırlı olduğunu bildiren Kojima ve ark.'nın (2008) bulgularını destekler nitelikte, elde ettiğimiz sonuçlar iyi ya da orta diferansiye tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek CD133 ekspresyonunu yansıtmıştır. Bu durumun tümörün kötü diferansiye alanlarında CD133 pozitif hücrelerin azalmasına bağlı olabileceği de düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da Wang ve ark. ile uyumlu olarak CD133 ekspresyonu ile tümör grade'i arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (115).

Çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde; CD133 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon varlığı arasında bulunan anlamlı ($p=0,044$) ilişki Wang ve ark.'nın bulguları ($p=0,048$) ile uyum göstermiştir. Bizim verilerimizle paralel olarak Wang ve ark. da lenfovasküler invazyon bulunmayan olgularda daha yüksek oranda CD133 ekspresyonu belirlediklerini bildirmişlerdir (115).

Kojima ve ark. kötü diferansiye kolorektal tümörlerde, tümör kitlesinde ve tümörün invazyon alanında CD133 ekspresyonunu tespit etmediklerini bildirmişlerdir (90). Ancak bizim çalışmamızda kötü diferansiye 6 KKK olgusundan 4'ünde (% 66.6), % 50'nin altında CD133 ekspresyonu belirlenmiştir. Bu olguların

değerlendirilmesi sırasında, boyanma yoğunluğunun zayıf olmasına rağmen, CD133 ekspresyonunun invazyon alanındaki tümör hücrelerinin bazal bölgesinde olduğu ve diğer tümör alanlarında boyanmanın bulunmadığı gözlemlenmiştir. Aynı şekilde Li ve ark.'nın çalışmalarında da invazyon alanındaki tümör hücrelerinin bazal bölgesinde CD133 ekspresyonunun bulunduğu bildirilmiştir (114). Yukarıdaki bulgularla uyumlu olarak, Jaksch ve ark. ile Rubio ve ark.'nın çalışmalarında da kanser hücrelerinin invaziv yüzeyinde CD133'ün nispeten zayıflamış ekspresyonunun bulunduğu ifade edilmiştir (116, 117). Li ve ark. bu durumu CD133 yoğunluğunun hücre döngüsüne bağımlı olmasından dolayı, en az CD133 immünreaktivitesinin G0/G1 bölümünde olmasına ve CD133+ hücrelerin artışının, artan DNA içeriği ile korelasyon göstermesine bağlamışlardır (114). Yapılan birçok araştırmada kötü diferansiye KRK'da invazyon alanında CD133 ekspresyonunun zayıf olmasına rağmen saptanması, CD133+ kanser hücrelerinin daha agresif fenotip sergilediği düşüncesini desteklemektedir.

Gerçekleştirilen literatür taramalarında, tümör lokalizasyonu ile CD133 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların azlığı dikkati çekmiştir. Li ve ark.'nın yaptıkları araştırma incelendiğinde; sağ ve sol kolon olarak grupladıkları toplam 104 kolon karsinomlu olguda, CD133 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişkinin tespit edilmediği görülmektedir (114). Bizim çalışmamızda ise rektosigmoid kolonda lokalize tümörlerde, rektosigmoid kolon dışı lokalizasyonlu olgulara göre yüksek düzeyde CD133 ekspresyonunun tespit edilmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$). Bu bakımdan, rektosigmoid kolonda lokalize olan tümörlerin daha kötü prognoza sahip oldukları yönünde yapılan bildirimlerle (1, 9) bulgularımızın uyum gösterdiği görülmüştür.

Horst ve ark., pT ile CD133 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit etmediklerini bildirmişlerdir (9, 92). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da pT ile CD133 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Bu durum, CD133 ekspresyonunun, tümörün invazyon derinliğinden tamamen bağımsız bir faktör olduğu kanısını uyandırmaktadır.

Horst ve ark., çalışmalarında lenf nodu metastazı ile CD133 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu durumun,

Horst ve ark.'nın, çalışma kapsamına sadece tanı anında karaciğer metastazı bulunan olguları dahil etmelerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (92). Bizim çalışmamızda ise uzak metastazı bulunan olgu sayımızın, çalışma kapsamına alınan tüm olgular içinde fazla bir yer tutmamasından (% 18,6) dolayı anlamlı ilişkinin tespit edilmediği kanısına varılmaktadır.

Shmelkov ve ark. CD133 ekspresyonunun, intestinal kök veya kanser başlatan hücrelerle sınırlı olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca metatastatik değişim süresince, CD133 pozitif tümör hücrelerinin, tümör başlatabilme kapasitesinde olan CD133 negatif alt kümenin daha agresif hale gelmesine sebep olduğu sonucuna varmışlardır (89). Lee ve ark. ise CD133 pozitif primer KRK'lu olgularda, senkronize veya nispeten kısa takip süresi içinde karaciğer metastazının gelişme olasılığının yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (100). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak tanı anında karaciğer metastazı saptanan 12 olgunun 8'inde (% 66,7), takipler sırasında ise karaciğer metastazı saptanan 4 olgunun tamamında (% 100) CD133'ün yüksek ekspresyonu saptanmıştır. Olgu sayısının daha yüksek olabilmesi durumunda metastaz ve CD133 arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı hale gelebileceği düşünülmektedir.

Yapılan literatür taramasında, kolorektal adenokarsinom olgularındaki CD133+ tümör hücre oranı ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısının azlığı dikkati çekmiştir. Kolon kanseri progresyonunun değerlendirilmesinde CD133+ tümör hücre popülasyonunun, özel ama yegane olmayan bir belirteç olduğu ve CD133'ün ileride yapılacak in situ araştırmalar için yeni bir yaklaşım sağlayabileceği bildirilmiştir (9).

Huh ve ark. moleküler yöntemlerle gerçekleştirdikleri çalışmalarında KRK'lu hastalarda yüksek CD133 mRNA seviyelerinin, kısa sağkalımla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (118). Artells ve ark. evre I-III KRK'lu olgularda moleküler genetik teknikler kullanarak CD133 mRNA ekspresyon düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, yüksek CD133 ekspresyonu ile sağkalım arasında kuvvetli ($p < 0,0001$) ilişki bulmuşlardır (119). Li ve ark.'nın çalışmalarında da evre IIIB kolon kanseri hastalarında düşük 5 yıllık sağkalım oranı ile yüksek CD133+ yüzdesi arasında kuvvetli ilişki belirtilmiştir (114). Horst ve ark.'nın CD133

ekspresyonunu bağımsız bir prognostik markır olarak nitelendirmesine rağmen, bu veri Kojima ve ark. tarafından desteklenmemiştir (9, 90). Bu durumun karışık tümör evrelemelerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Horst ve ark. yaptıkları araştırmada, çalışma kapsamına lenf nodu ve uzak metastazı bulunmayan, pT'si 2 ve 3 olan 77 olguyu almışlardır (9). Bizim çalışmamızda ise; evre I ile IV arasında TNM evrelemesi uygulanmış ve CD133'ü yüksek düzeyde eksprese eden olguların daha kısa yaşadığı belirlenmiştir. Sağkalım ile CD133 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($p=0,093$) tespit edilmemiş olmasına rağmen bu durumun olguların evre II ve III üzerinde yoğunlaşma göstermesinden kaynaklanabileceği düşünülmüş ve vaka sayısının artırılması durumunda istatistiksel olarak anlam kazanabileceği sonucuna varılmıştır. Li ve ark.'nın çalışmalarında ise, araştırma kapsamına alınan T3 ya da T4 invazyon derinliğine sahip 104 kolon kanseri olgusunun tamamı, evre IIB olarak belirtilmiştir. Araştırmacılar çalışma sonucunda, düşük 5 yıllık sağkalım oranı ile yüksek CD133+ yüzdesi arasında, kuvvetli ilişki tespit etmişlerdir (114). Bizim çalışmamızda da, elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; CD133 ekspresyonu yüksek olan hastalarda daha kısa sağkalım süresi belirlenmiştir. Tüm bu veriler bir araya getirildiğinde daha fazla sayıda olgunun kullanılabilmesi ve/veya çalışmanın ileri evreler üzerinde özelleşmesi durumlarında metastaz ve CD133 arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak daha anlamlı hale gelebileceği düşünülmektedir. Böylece Horst ve ark. tarafından ileri sürülen, CD133 immün boyamasının, kolon KKH'lerinin prognozdaki etkilerinin tahmin edilmesinde kullanılabileceği görüşünün desteklenebileceği düşünülmektedir (9).

Wang ve ark. CD133'ün intratümöral ekspresyonunun, hastalısız sağkalımın değerlendirilmesinde en etkili göstergelerden biri olduğunu öne sürmektedirler (115). Saigusa ve ark.'nın preoperatif kemoterapi alan 33 rektal kanser olgusunda moleküler genetik teknikler kullanarak CD133'ün RNA ekspresyonunu belirledikleri çalışmalarında, yüksek CD133 ekspresyon seviyelerinin, kısa hastalısız sağkalım ile anlamlı bir ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir (120). Artells ve ark. da yüksek CD133 ekspresyonu ile hastalığın kısa sürede nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır (119). Ayrıca Yasuda ve ark. yüksek CD133 seviyelerinin rektum kanserli olgularda uzak nüksü ve kötü sağkalımı öngörebilen bir markır olabileceğini bildirilmişlerdir (121). Bizim çalışmamızda da CD133 ekspresyonu

düşük olan olgularla karşılaştırıldığında, yüksek CD133 ekspresyonu bulunan olguların daha kısa hastalısız sağkalım süresine sahip olduğu görüldü. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde ise bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da CD133 ekspresyonunun hastalısız sağkalım yönünden prognostik bir markır olabileceği sonucuna varıldı.

Yang ve ark. ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da KRK olgularında yapılan CD133 ekspresyonu araştırmalarına ait sonuçların doğrulanması için yapılacak in vivo çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (91). Li ve ark. ile paralel olarak, çalışmamızda CD133+ hücrelerin yüzdesindeki yükseklik ile kötü prognozun güçlü bir ilişki içinde olduğu, CD133+ hücrelerin kolon kanserinin ilerlemesine katkıda bulunabileceğini düşündürmekte ve bu durum KKH hipotezini desteklemektedir (114).

Bu çalışmada, SDÜTF'ne getirilen KRK olgularına ait örneklerde CD133 markırının klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen veriler; KKH modelini destekleyerek, incelenen KRK olgularında hastalısız sağkalım ile CD133 immünohistokimyasal ekspresyonu arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ve CD133+ hücre popülasyonunun KRK olgularındaki klinik önemini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda CD133 antijeninin, KKH'lerini ortadan kaldırmayı ve erken evrede olan hastalarda başarıyı arttırmayı amaçlayan adjuvan tedavi için yeni bir hedef haline gelebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen veriler değerlendirildiğinde; incelenen KRK olgularında yüksek CD133 immünohistokimyasal ekspresyonu ile hastalısız sağkalım süresinin kısalığı arasında kuvvetli bir ilişkinin gözlenmiş olması, CD133'ün KRK olgularında daha agresif bir fenotipi belirlediği kanısını ortaya koymuştur. Keza, bu çalışmanın verileri değerlendirildiğinde; KRK'nın prognozunun tahmin edilmesinde, CD133 ekspresyon seviyelerinin kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu bulgular büyük prospektif çalışmalarla teyit edilebilirse, CD133 ekspresyonu değerlendirilerek KRK hastalarında tedavi için yararlılık sağlanabileceği ve bu bağlamda, KKH'lerini ortadan kaldırmayı ve erken evrede olan hastalarda başarıyı arttırmayı amaçlayan adjuvan tedavi için, CD133 antijeninin yeni bir hedef haline gelebileceği kanısına varılmıştır.

ÖZET

Göller Bölgesinde Kolorektal Karsinomlarda CD133 İmmünohistokimyasal Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle ve Prognoz ile İlişkisinin Araştırılması

Kolorektal karsinom (KRK) tüm dünyada kanser kaynaklı ölümlerde ön sıralarda yer almakta olup artan bir insidans sergilemektedir. Çalışmamızda, KRK'da CD133 immünohistokimyasal ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ve prognoz ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tedavi edilen klasik adenokarsinomlu 70 KRK olgusuna ait parafin bloklar kullanıldı. Olgulara ait arşiv bloklarından hazırlanan kesitlere, immünohistokimyasal yöntemle CD133 antikoruna uygulandı. Arşiv dosyalarından olgulara ait klinik bilgiler elde edildi.

Çalışmamızda; CD133 ekspresyon seviyesinin, 38 (% 54,3) olguda düşük, 32 (45,7) olguda ise yüksek düzeyde olduğu tespit edildi. CD133 skorlaması ile tümör lokalizasyonu, grade ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Rektosigmoid kolonda lokalize olgularda, CD133 ekspresyon seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,005$). CD133 ekspresyonu, grade ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi ($p=0,02$, $r=-0.022$). Lenfovasküler invazyon saptanan 31 olgunun 21'inde (% 67,7) CD133 ekspresyon seviyesinin düşük olduğu saptandı. Bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,044$). Bununla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; tanı anında ve takipler sırasında uzak metastaz saptanan olgularda CD133'ün yüksek düzeyde ekspresyon olduğu gözlemlendi. Kaplan Meier log rank analizinde; CD133 ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte, yüksek ekspresyon gösteren olguların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu belirlendi (Log Rank, $p=0,093$). Ayrıca CD133 ekspresyonunun yüksek olduğu olgularda, hastalısız sağkalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı (Log Rank, $p=0,004$) azalma tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen bulgular, KKH modelini desteklemekte, yüksek CD133 ekspresyonu ile hastalısız sağkalım süresinin kısalığı arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ve CD133'ün KRK olgularındaki klinik önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: Kolon, Rektum, Adenokarsinom, CD133, Prognoz, İmmünohistokimya.

SUMMARY

The Investigation of the Relationship between CD133 Immunohistochemical Expression, Clinicopathologic Parameters and Prognosis of Colorectal Carcinomas in the Lakes Region

All over the world colorectal carcinoma (CRC) is located in the front row of deaths from cancer and exhibits an increasing incidence. In our study, the relationship between immunohistochemical expression of CD133, clinicopathological parameters and prognosis in CRC cases was aimed to investigate. For this purpose, paraffin blocks of 70 CRC cases with classic adenocarcinoma which were brought to Süleyman Demirel University Faculty of Medicine were used. CD133 antibody was applied to the sections of archive blocks belonging to the cases by using immunohistochemical methods. Detailed clinical information about the cases was obtained from the archive files.

In our study, CD133 expression levels were low in 38 (54.3%) cases and high in 32 (45.7) cases. CD133 scores were exhibited statistically significant differences with tumor localization, grade and lymphovascular invasion. CD133 expression level was significantly ($p= 0.005$) higher in the cases localized in Rectosigmoid colon. CD133 expression showed a significant ($p = 0.02$, $r =- 0.022$) negative correlation with grade. Out of 31 cases with Lymphovascular invasion, 21 (67.7%) were exhibited low levels of CD133 expression. This situation was determined to be statistically significant ($p = 0.044$). However, although not statistically significant, CD133 was found to be expressed in a high level in cases with distant metastases at diagnosis and during follow-up. In addition, a statistically significant (Log Rank, $p = 0.004$) decrease was found in disease-free survival period in cases with high expression of CD133.

In conclusion, the findings of this study support the cancer stem cell model, and reveal the clinical importance of CD133 in CRC cases and a strong association between high CD133 expression and disease-free survival.

Key words: Colon, Rectum, Adenocarcinoma, CD133, Prognosis, Immunohistochemistry.

KAYNAKLAR

1. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. *Modern Surgical Pathology*. 1 st Ed. Saunders, 2003; 749-852.
2. Büyükdoğan M. Kolorektal kanserde genetik ve etiyolojik faktörler. *Selçuk Tıp Derg* 2009; 25(3): 171-180.
3. Kolorektal kanser taraması ulusal standartları. (2009). Alınma Tarihi: 01.01.2011, <http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/kanser/pdf/kolorektal.pdf>
4. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 1 st Ed. Mosby, 2004; 776-855.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7 th Ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2004; 797-875.
6. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003;16(4):376-88.
7. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3rd Ed. Lippicott Williams&Wilkins, 2008; 899-1035.
8. Fletcher CDM. *Diagnostic Histopathology of Tumours*. Vol 1. 2 nd Ed. 2000; 369-409.
9. Horst D, Kriegl L, Engel J, Kirchner T, Jung A. CD133 expression is an independent prognostic marker for low survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1285-1289.
10. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. Çeviren: Dalçık H, Yıldırım M, 2. Baskı, Nobel Tıp, 2008; 211-242.
11. Gövsa Gökmen F. *Sistematik Anatomi*. İzmir Güven Kitabevi, 2008; 493-506.
12. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's Tıp Fakülteleri Öğrencileri için Anatomi*. Çeviren: Yıldırım M, Güneş Tıp, 2007; 278-283.
13. WebMD. (2011). Alınma Tarihi: 02.01.2011, <http://www.webmd.com/digestive-disorders/picture-of-the-colon>
14. İlgi S, Gökşen Y, Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 1991; 555-839.
15. Kuran O. *Sistematik Anatomi*. 3. Baskı, Filiz Kitabevi, 1993; 403-416.
16. Bölgesel lenf nodlarının şematik resmi. (2011). Alınma Tarihi: 17.01.2011, http://www.aboutcancer.com/colon_nodes_canc_netw.gif
17. Mills SE. *Histology for Pathologists*. 3 rd Ed. Lippicott Williams&Wilkins, 2006; 627-48.
18. The University of New South Wales Embryology, *Colon Histology*. (2011). Alınma Tarihi: 17.01.2011, http://php.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=Colon_Histology_2009
19. Yener A. *Temel histoloji*. Barış kitabevi, 1993; 363-369.
20. Öber A, Turgay İzzetoğlu G. *Histoloji*. Nobel Tıp, 2006; 192-194.
21. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO Classification Of Tumours Of The Digestive System*. 4 th Ed. 2010; 131-182.
22. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL. *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Scientific Publication, 1992; 120.

23. Tuncer AM. Türkiye’de Kanser Kontrolü. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Yayın No:777, 2009.
24. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology. 4 th ed. Lippicott Williams&Wilkins, 2004; 1543-1601.
25. Le Marchand L. Combined influence of genetic and dietary factors on colorectal cancer in Japanese Americans. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1999; 26: 101-105.
26. Mocan Kuzey G. Temel Patoloji. Güneş Kitabevi, 2007; 436-40.
27. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(13):839-47.
28. Giacosa A, Frascio F, Munizzi F. Epidemiology of colorectal polyps. *Tech Coloprocto.* 2004: 243-7.
29. Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg.* 1979;190(6):679-83.
30. Souques M, Lassalle M, Guldner L, Asselain B, Barres D, Pavis C, Dubois G, Martin E, Flejou JF. Colorectal polyps and cancers diagnosed by pathologists in Ile de France Region. Crisapif-Petri Study. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(4):587-93.
31. Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J Clin Pathol* 1982; 35(8):830-41.
32. Welvaart K, Blumgart LH, Kreuning. Colorectal Cancer. Boerhaave Series, Leiden University, Netherlands, 1980.
33. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, Rubio CA, Sobin LH, Fogt F, Winawer SJ, Goldgar DE, Jass JR. Tumours of Colon and Rectum. Hamilton SR, Aaltonen LA. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, 1st Ed, Lyon, France: IARC Pres, 2000; 103-143.
34. Savaş B, Erinanç H, Perçinel S, Ensari A. Kolorektal Karsinogenez. Güncel gastroenteroloji. 2007; 11: 27-33.
35. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas: a distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 524-537.
36. İnce AT, Övünç O. Kolon Polipleri ve Kromoendoskopi. Güncel Gastroenteroloji. 2003; 7: 4, 255-265.
37. Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer: Insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 854-65.
38. Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002; 16: 775-810.
39. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Eng J Med* 1988; 319: 525-32.
40. Roncucci L, Pedroni M, Vaccina F. Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. Cell and crypt dynamics. *Cell Prolif* 2000; 33: 1-18.
41. Burgart LJ. Colorectal polyps and other precursor lesions. Need for an expanded view. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 959-70.

42. Lino H, Jass JR, Simms LA. DNA microsatellit instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas and mixed polyps a mild mutator pathway for colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 1999; 52: 5-9.
43. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M. Clinical pathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma. *J Clin Pathol* 1999; 52: 513-6.
44. Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(3):199-209.
45. Houlston RS. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2001; 54: 206-14.
46. Cameron JL. Güncel Cerrahi Tedavi. Kalın Barsak. 1. baskı, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2001; 173-304.
47. Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum R. Principles of Multidisciplinary Management. Holland JF, Bast RC, Jr., Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR, *Cancer Medicine*, 4 th Ed., Williams and Wilkins, 1997; 465-494.
48. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors, 7 th Ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2009.
49. Cho RW, Clarke MF. Recent advances in cancer stem cells. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18(1):48-53.
50. Mimeault M, Hauke R, Mehta PP, Batra SK. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications for overcoming resistance to the most aggressive cancers. *J Cell Mol Med* 2007; 11(5):981-1011.
51. Kakarala M, Wicha MS. Cancer stem cells: implications for cancer treatment and prevention. *Cancer J* 2007;13(5):271-5.
52. Sell S, Pierce GB. Maturation arrest of stem cell differentiation is a common pathway for the cellular origin of teratocarcinomas and epithelial cancers. *Lab Invest* 1994;70(1):6-22.
53. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414:105-111.
54. Boman BM, Wicha MS. Cancer stem cells: a step toward the cure. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2795-2799.
55. Campbell F, Williams GT, Appleton MA, Dixon MF, Harris M, Williams ED. Post-irradiation somatic mutation and clonal stabilisation time in the human colon. *Gut* 1996; 39: 569-573.
56. Nakamura S, Kino I. Morphogenesis of minute adenomas in familial polyposis coli. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73:41-49.
57. Wu XZ. Origin of cancer stem cells: the role of selfrenewal and differentiation. *Ann Surg Oncol* 2008;15(2):407-14.
58. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445(7123):111-115.
59. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3(7):730-737.

60. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100(7):3983-8.
61. Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB. Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene* 2004; 23(43):7267-73.
62. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432(7015):396-401.
63. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007;67(3):1030-7.
64. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, Weissman IL, Clarke MF, Ailles LE. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104(3):973-8.
65. Schatton T, Murphy GF, Frank NY, Yamaura K, Waaga-Gasser AM, Gasser M, Zhan Q, Jordan S, Duncan LM, Weishaupt C, Fuhlbrigge RC, Kupper TS, Sayegh MH, Frank MH. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature* 2008; 451(7176):345-9.
66. Szotek PP, Pieretti-Vanmarcke R, Masiakos PT, Dinulescu DM, Connolly D, Foster R, Dombkowski D, Preffer F, Maclaughlin DT, Donahoe PK. Ovarian cancer side population defines cells with stem cell like characteristics and Mullerian Inhibiting Substance responsiveness. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103(30):11154-9.
67. Ricci-Vitiani L, Fabrizi E, Palio E, Maria RD. Colon cancer stem cells. *J Mol Med* 2009; 87:1097-1104.
68. Hambardzumyan D, Becher OJ, Holland EC. Cancer stem cells and survival pathways. *Cell Cycle* 2008; 7:10,1371-1378.
69. Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary AG, Olweus J, Kearney J, Buck DW. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 1997; 90(12):5002-12.
70. Miraglia S, Godfrey W, Yin AH, Atkins K, Warnke R, Holden JT, Bray RA, Waller EK, Buck DW. A Novel Five-Transmembrane Hematopoietic Stem Cell Antigen: Isolation, Characterization, and Molecular Cloning. *Blood* 1997 90: 5013-5021.
71. Uchida N, Buck DW, He D, Reitsma MJ, Masek M, Phan TV, Tsukamoto AS, Gage FH, Weissman IL. Direct isolation of human central nervous system stem cells. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 19:97(26):14720-5.
72. Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, Lazzeri E, Liotta F, Frosali F, Ronconi E, Meini C, Gacci M, Squecco R, Carini M, Gesualdo L, Francini F, Maggi E, Annunziato F, Lasagni L, Serio M, Romagnani S, Romagnani P. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys *J Am Soc Nephrol* 2006;17(9):2443-56.
73. Richardson GD, Robson CN, Lang SH, Neal DE, Maitland NJ, Collins AT. CD133, a novel marker for human prostatic epithelial stem cells. *J Cell Sci* 2004;15;117.
74. Ito Y, Hamazaki TS, Ohnuma K, Tamaki K, Asashima M, Okochi H. Isolation of murine hair-inducing cells using the cell surface marker prominin-1/CD133. *J Invest Dermatol* 2007; 127(5):1052-60.

75. Sugiyama T, Rodriguez RT, McLean GW, Kim SK. Conserved markers of fetal pancreatic epithelium permit prospective isolation of islet progenitor cells by FACS. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104(1):175-80.
76. Kordes C, Sawitza I, Müller-Marbach A, Ale-Agha N, Keitel V, Klonowski-Stumpe H, Häussinger D. CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 410-417.
77. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 15;63(18):5821-8.
78. Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, Su X, Liu Y, Jensen P, Magdaleno S, Dalton J, Calabrese C, Board J, Macdonald T, Rutka J, Guha A, Gajjar A, Curran T, Gilbertson RJ. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer Cell* 2005; 8(4):323-35.
79. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005; 1;65(23):10946-51.
80. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 4;445(7123):106-10.
81. Todaro M, Alea M P, Di Stefano A B, Cammareri P, Vermeulen L, Iovino F, Tripodo C, Russo A, Gulotta G, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 389-402.
82. Eramo A, Lotti F, Sette G, Piloizzi E, Biffoni M, Di Virgilio A, Conticello C, Ruco L, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ* 2008; 15(3):504-14.
83. Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, Zheng BJ, Guan XY. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Guan Gastroenterology* 2007; 132:7, 2542-56.
84. Monzani E, Facchetti F, Galmozzi E, Corsini E, Benetti A, Cavazzin C, Gritti A, Piccinini A, Porro D, Santinami M, Invernici G, Parati E, Alessandri G, La Porta CA. Melanoma contains CD133 and ABCG2 positive cells with enhanced tumourigenic potential. *Eur J Cancer* 2007; 43(5):935-46.
85. Curley MD, Therrien VA, Cummings CL, Sergeant PA, Koulouris CR, Friel AM, Roberts DJ, Seiden MV, Scadden DT, Rueda BR, Foster R. CD133 expression defines a tumor initiating cell population in primary human ovarian cancer. *Stem Cells* 2009; 27(12):2875-83.
86. Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 313-323.
87. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer Stem Cells: Models and Concepts. *Annu Rev Med* 2007; 58: 267–284.
88. Alison MR, Islam S. Attributes of adult stem cells. *J Pathol* 2009; 217:144–160.
89. Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, St Clair R, Baljevic M, White I, Jin DK, Chadburn A, Murphy AJ, Valenzuela DM, Gale NW, Thurston G, Yancopoulos GD, D'Angelica M, Kemeny N, Lyden D, Rafii S. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest* 2008; 118: 2111-2120.

90. Kojima M, Ishii G, Atsumi N, Fujii S, Saito N, Ochiai A. Immunohistochemical detection of CD133 expression in colorectal cancer: a clinicopathological study. *Cancer Sci* 2008; 99:1578-1583.
91. Yang ZL, Zheng Q, Yan J, Pan Y, Wang ZG: Upregulated CD133 expression in tumorigenesis of colon cancer cells *World J Gastroenterol* 2011; 17(7): 932-937.
92. Horst D, Scheel SK, Liebmann S, Neumann J, Maatz S, Kirchner T. The cancer stem cell marker CD133 has high prognostic impact but unknown functional relevance for the metastasis of human colon cancer. *J Pathol* 2009; 219: 427–434.
93. Choi D, Lee HW, Hur KY, Kim JJ, Park GS, Jang SH, Song YS, Jang KS, Paik SS. Cancer stem cell markers CD133 and CD24 correlate with invasiveness and differentiation in colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 14; 15(18): 2258-2264.
94. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008, 58(2):71-96.
95. World Gastroenterology Organisation/International Digestive Cancer Alliance Practice Guidelines: Colorectal cancer screening. (2007). Alınma Tarihi: 31.03.2011, http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening.pdf
96. Çiriş İ, Bozkurt K, Aydoğan B, İnan G, Sert S, Karahan N, Bircan S, Kapucuoğlu F. Cancer incidence in the city of Isparta. 17. Ulusal Patoloji Kongresi, 8-13 Eylül, 2007, İstanbul, 27.
97. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. American Cancer Society Cancer Statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(1): 8-29.
98. Cooper HS: Intestinal Neoplasms. Mills SE. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4 th Ed. Lippincott Williams &Wilkins, 2004: 1543-1601.
99. Ponz de Leon M, Marino M, Benatti P, Rossi G, Menigatti M, Pedroni M, Di Gregorio C, Losi L, Borghi F, Scarselli A, Ponti G, Roncari B, Zangardi G, Abbati G, Ascari E, Roncucci L. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Ann Oncol* 2004; 15: 940-946.
100. Lee W, Stubbs R, Hood K. CD133 expression in primary colorectal tumors may favor early liver metastasis. *Basic and Applied Pathology* 2009; 2:112.
101. Huang X, Sheng Y, Guan M. Co-expression of stem cell genes CD133 and CD44 in colorectal cancers with early liver metastasis. *Surg Oncol* 2011; doi:10.1016/j.suronc.2011.06.001
102. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. (2010). Alınma Tarihi: 25.02.2011, <http://www.nccn.org>.
103. Kemper K, Grandela C, Medema JP. Molecular identification and targeting of colorectal cancer stem cells. *Oncotarget* 2010; 1(6):387-95.
104. Zeki SS, Graham TA, Wright NA. Stem cells and their implications for colorectal cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2011; 8, 90-100.
105. Mizrak D, Brittan, M, Alison MR. CD133: molecule of the moment. *J Pathol* 2008; 214:3–9.
106. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63, 5821-5828.

107. Hambardzumyan D, Squatrito M, Holland EC. Radiation resistance and stem-like cells in brain tumors. *Cancer Cell* 2006; 10(6):454-456.
108. Murat A, Migliavacca E, Janzer RC, Hegi M E. Stem Cell-Related "Self-Renewal" Signature and High Epidermal Growth Factor Receptor Expression Associated with Resistance to Concomitant Chemoradiotherapy in Glioblastoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(18):3015-3024.
109. Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, Radovanovic I, Ruiz i Altaba A: HEDGEHOG-GLII1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity. *Curr Biol* 2007; 17(2):165-172.
110. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006; 444(7120):756-760.
111. Griguer CE, Oliva CR, Gobin E, Marcorelles P, Benos DJ, Lancaster JR Jr, Gillespie GY. CD133 is a marker of bioenergetic stress in human glioma. *PLoS ONE* 2008; 3(11):e3655.
112. LaBarge MA, Bissell MJ. Is CD133 a marker of metastatic colon cancer stem cells? *J Clin Invest* 2008; 118(6):2021-4.
113. Shmelkov SV, Jun L, St Clair R, McGarrigle D, Derderian CA, Usenko JK, Costa C, Zhang F, Guo X, Rafii S. Alternative promoters regulate transcription of the gene that encodes stem cell surface protein AC133. *Blood* 2004; 103:2055–2061.
114. Li CY, Li BX, Liang Y, Peng RQ, Ding Y, Xu DZ, Zhang X, Pan ZZ, Wan DS, Zeng YX, Zhu XF, Zhang XS. Higher percentage of CD133+ cells is associated with poor prognosis in colon carcinoma patients with stage IIIB. *J Transl Med* 2009; 7;7:56.
115. Wang Q, Chen ZG, Du CZ, Wang HW, Yan L, Gu J. Cancer stem cell marker CD133+ tumour cells and clinical outcome in rectal cancer. *Histopathology* 2009; 55:3:284–293.
116. Jaksch M, Múnera J, Bajpai R, Terskikh A, Oshima RG. Cell cycledependent variation of a CD133 epitope in human embryonic stem cell, colon cancer, and melanoma cell lines. *Cancer Res* 2008; 68(19):7882-7886.
117. Rubio CA. Arrest of cell proliferation in budding tumor cells ahead of the invading edge of colonic carcinomas. A preliminary report. *Anticancer Res* 2008; 28(4C):2417-2420.
118. Huh JW, Park YS, Lee JH, Kim HR, Shin MG, Kim YJ. CD133 mRNA expression and microsatellite instability in colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 102(7):765–770.
119. Artells R, Moreno I, Di'az T, Martí'nez F, Gel B, Navarro A, Ibeas R, Moreno J, Monzo M. Tumour CD133 mRNA expression and clinical outcome in surgically resected colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2 0 1 0; 4 6: 6 4 2 –6 4 9.
120. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Yokoe T, Okugawa Y, Ioue Y, Miki C, Kusunoki M. Correlation of CD133, OCT4, and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(12):3488-98.
121. Yasuda H, Tanaka K, Saigusa S, Toiyama Y, Koike Y, Okugawa Y, Yokoe T, Kawamoto A, Inoue Y, Miki C, Kusunoki M. Elevated CD133, but not VEGF or EGFR, as a predictive marker of distant recurrence after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *Oncol Rep* 2009; 22:709-17.