

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ BÖLÜMÜ

Şef: Doç.Dr. Hüseyin ÜSTÜN

**KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMLARDA E-CADHERİN,
BETA-CATENİN EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ
VE DİĞER PROGNOSTİK PARAMETRELERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Nuran SÜNGÜ

ANKARA-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi, deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Klinik Őefi değerli hocam Doç. Dr. Hüseyin Üstün'e,

Eğitimimim boyunca mesleki ve sosyal konularda gelişmeme büyük katkısı olan Şef yardımcımız Dr.Muzaffer Çaydere'ye,

Tecrübelerinden yararlandığım başasistanım ve sevgili uzmanlarıma,

Asistanlık boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, ömürlük dostlar edindiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Her zaman desteklerini gördüğüm sevgilerini esirgemeyen laboratuvar ve diğer personel arkadaşlara,

Bugünlere ulaşmamda büyük emeği olan sevgili anneme, babama ve sevgili ablalarıma ve abime, beni benden daha iyi anlayan, beni disiplinize eden ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim Yakup Süngü'ye, çalışmalarımın bitmesini özlemlerle bekleyen ikiz kızlarım Elif ve Betül Süngü'ye, her zaman desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen, eşimin ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. NORMAL ANATOMİ.....	4
2.2. HİSTOLOJİ.....	4
2.2.1. Tunika mukoza	5
2.2.2. Tunika submukoza	7
2.2.3. Tunika muskularis (Muskularis externa veya muskularis propria).....	7
2.2.4. Tunika seroza	7
2.3. KOLOREKTAL TÜMÖRLER.....	8
2.3.1. Kolorektal tümörlerde histolojik tipler (WHO 2000).....	8
2.4. KARSİNOM	10
2.4.1. Genel Özellikler	10
2.4.2. Etyoloji.....	10
2.4.3. Klinik Bulgular.....	15
2.4.4. Tanı	15
2.4.5. Yerleşim Yeri	16
2.4.6. Makroskopik Özellikler.....	17
2.4.7. Mikroskopik Özellikler.....	18

2.4.8.	Moleküler Genetik Özellikler	19
2.4.9.	Adenokarsinom	21
2.4.10.	Diğer Mikroskopik Tipler	22
2.4.11.	Adenokarsinomda Evreleme	29
2.4.12.	Prekürsör Lezyonlar	32
2.4.13.	Yayılm ve Metastazlar	32
2.4.14.	Prognoz	33
2.4.15.	Prognostik Faktörler	34
2.5.	HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ	39
2.5.1.	Cadherinler	39
2.5.2.	Beta-Catenin	45
3.	MATERYAL VE METOD	49
3.1.	İMMUNOHİSTOKİMYASAL BOYANMA YÖNTEMİ	50
3.2.	İMMUNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	51
3.3.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	56
4.	BULGULAR	57
4.1.	YAŞ	57
4.2.	CİNSİYET	58
4.3.	TÜMÖR LOKALİZASYONU	59
4.4.	TÜMÖR ÇAPI	59
4.5.	TÜMÖRÜN DİFERANSİASYON DERESESİ (GRADE)	60
4.6.	LENF NODU METASTAZI	60
4.7.	PERİTÜMÖRAL İNFLAMASYON	61
4.8.	TÜMÖR EVRESİ	62
4.9.	MÜSİN İÇERİĞİ	63

4.10. E-CADHERİN BOYANMA ORANI	64
4.11. BETA-CATENİN'İN MEMBRANÖZ, SİTOPLAZMİK VE NÜKLEER BOYANMA ORANI.....	64
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇLAR.....	72
7. ÖZET	74
8. KAYNAKLAR	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** Kolorektal tümörögenenezisin genetik modeli..... 21
- Şekil 2.** Şematize edilmiş Modifiye Astler-Coller sınıflaması..... 30
- Şekil 3.** Lipofosfoditik asit stimölasyonu ile ilişkili adherens junctionda (zonula adherens), Wnt iletisiyle birlikte cadherin bağılı β -catenin gölünün kesitinin, Kam ve arkadaşları tarafından şematize edilmiş bir modeli. 46

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Resim 1.** Aynı kesitteki normal mukozada epitel hücrelerinde (+3) pozitif membranöz boyanmax100..... 52
- Resim 2.** Orta derecede diferansiye Adenokarsinomda E-cadherin ile (+1) pozitif membranöz boyanmax400..... 53
- Resim 3.** Orta derecede diferansiye Adenokarsinomda E-cadherin ile (+2) pozitif membranöz boyanmax100..... 53
- Resim 4.** İyi diferansiye Adenokarsinomda Beta-catenin ile (+3) pozitif membranöz ve sitoplazmik boyanmax400..... 54
- Resim 5.** İyi diferansiye Adenokarsinomda E-cadherin ile (+3) pozitif boyanmax400. 54
- Resim 6.** Az diferansiye Adenokarsinomda Beta-catenin ile (+3) nükleer boyanmax400..... 55
- Resim 7.** İyi diferansiye Adenokarsinomda, Beta-catenin ile bir glandda sadece (+3) pozitif sitoplazmik boyanma gözlenirken, diğer glandlarda hem sitoplazmik, hem membranöz, hemde yer yer nükleer boyanma dikkati çekmektedirx400..... 55

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Demografik Veriler	57
Tablo 2.	Yaş ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri ...	58
Tablo 3.	Cinsiyete Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri	58
Tablo 4.	Tümör Lokalizasyonuna Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri	59
Tablo 5.	Tümör Çapı ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	59
Tablo 6.	Grade'e Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri	60
Tablo 7.	Grade ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri ...	60
Tablo 8.	Lenf Nodu Metastazının Varlığı ve Yokluğuna Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri	61
Tablo 9.	Lenf Nodu Pozitifliği ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	61
Tablo 10.	Lenfosit İnfiltrasyonuna Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri	62
Tablo 11.	Lenfosit İnfiltrasyon Derecesi ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	62
Tablo 12.	Evreye Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri	63
Tablo 13.	Evre ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri ...	63

Tablo 14. Müsin içeriğine Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri	64
Tablo 15. E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Düzeylerinin Dağılımı	65

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal karsinomlar, Batıda, akciğer ve meme karsinomlarından sonra en sık ölüme neden olan malignite grubunu oluşturmakta ve insidansı birçok ülkede artış göstermektedir. Kolorektal kanserde beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %40 kadardır. Kolorektal kanserlerde tanı yaşı ortalama 62'dir. Ancak, kolorektal kanserler için risk 50-75 yaş arasında değişir. Yaş ilerledikçe risk oranı yükselir. Çocukluk yaşlarında seyrek görülür. Bunların çoğu predispozan faktörler ve polipozis sendromu gibi pozitif aile anemnezi gösterirler. Kolon kanserlerinde genelde cins ve ırk farkı dikkati çekmezken, rektum kanserinde beyaz ırkın baskın olduğu gözlenir.

Kolorektal kanserlerde prognozu etkileyen faktörler kısaca, tümör evresi, lenf nodu tutulumu, histopatolojik grade, hasta yaşı, tümörün lokalizasyonu, lenfovasküler invazyon, inflamatuvar cevap, tümör büyüklüğü, CEA serum seviyeleri, obstrüksiyon, perforasyon, rezeksiyon marjini, tümör kalınlığı, mikroskopik tümör tipi gibi daha bir çok parametre sayılabilir.

Kolorektal kanserli hastalarda prognozu değerlendirmek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Grade, evre, tümör tipi, boyutu, rezeksiyon marjin pozitifliği, tümör hücre proliferasyon indeksi, tümör süpresör gen ve hücre adezyon molekülleri gibi bir çok parametre değerlendirilmiştir.

Prognostik parametre için kullanılan hücre adezyon moleküllerinin en popüler olanları cadherinler ve cateninlerdir. Bunlar arasında da tümör davranışında ve prognoza etkisinin en fazla olduğu düşünülenlerde E-cadherin ve Beta-catenin kompleksidir.

E-cadherin, geni 16. kromozomun uzun kolunda lokalize olup, transmembran glikoproteinidir ve interselüler bağlantıda kritik rol oynar. E-cadherin ekspresyonu immünohistokimyasal olarak analize edildiğinde benign patolojilerde interselüler mesafede uniform ve yoğun bir şekilde boyanma varken tümörlerin %50'sinde E-cadherin boyanması azalmış yada kaybolmuştur. E-cadherinin invazyon baskılama geni olarak davrandığı invitro olarak gösterilmiştir.

Kolorektal kanser patogenezi, benign bir polip olarak başlayan ve daha sonra adenoma ve karsinoma doğru ilerleyen çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreç boyunca çeşitli tümör süpresör genler ve onkogenler silinir veya mutasyona uğrarlar. Bunlar arasında, ailesel adenomatous polyposis (FAP) için genetik yatkınlık içeren APC geni, normal kolon dokusunda en önemli "koruyucu genom" olduğu düşünülür. Yoğun taramalarda hem FAP hemde sporadik kolon kanserli vakaların yaklaşık %80'inde APC gen mutasyonu ortaya çıkmıştır. APC geni 1991'de saptanmasına rağmen, tümör oluşturmada APC geninin kesin önemli fonksiyonu, Wnt ileti yolunun ana mediatörü olarak Beta-catenin proteinin yakınlarda tanımlanmasına kadar net değildi. Sıklıkla Beta-catenin sinyalinin bozulması ve aberan birikimine yol açan APC mutasyonu oldukça yeni tanımlanmıştır.

Multifonksiyonel olan Beta-catenin, hücrede çift yönlü bir rol oynar. Beta-catenin ilk olarak hücre-hücre etkileşimini korumada E-cadherinle ilişkili bir protein olarak saptanmıştır. Wnt yolunun sinyal iletiminde ayrı bir rolü olan Beta-catenin, transkripsiyon faktör olarak davranır. Normal durumda Beta-catenin, düzenli Wnt sinyallerine karşı düzenli bir kontrol altındadır. Hücre yüzeyinde Wnt etkileşimiyle karışık aktivasyonlara yol açan reseptör kıvrımlı hal alır (frizzled reseptör) ve sırasıyla glikojen sentez kinaz 3 β inaktif hal alır. Glikojen sentez kinaz 3 β inaktif hal alınca β -catenin N-terminal ucunda fosforilasyon başarısız olur. Fosforile olmayan Beta-catenin, ubiquitin-mediated proteolitik kompleks tarafından APC ile kompleks oluşturulamaz. Sonuç olarak; Beta-catenin sitoplazmada birikir ve nükleusda DNA bağlı T hücre faktör (TCF) kompleksiyle etkileşerek bu proteinlerde translokasyona

neden olur ve transkripsiyonel aktivatör olarak rol oynar. Böylece kolorektal kanserli vakalardaki siklin D1 ve c-myc'yi içeren hedef genler etkin hale gelir. Böylece wnt gen amplifikasyonu, APC'nin mutasyonu veya Beta-cateninin fosforilasyon alanındaki mutasyonu β -catenin ileti yolunu aktive edebilir ve bununla birlikte neoplastik büyümeyi uyarır. Kolorektal kanserlere ek olarak β -catenin deregulasyonu melenoma, karciğer kanseri, prostat kanseri, ovaryan kanser, uterin endometrial kanser, medulloblastom, pilomatriksoma ve anaplastik tiroid kanserlerini içeren çeşitli tümörlerde de sık olduğu sanılır.

Bu çalışmada, kolorektal adenokarsinomlarda, prognozu etkileyen faktörler arasında olan hücre adezyon molekülleri olan E-cadherin ve β -catenin ile yapılan immunohistokimyasal boyamaların, yaş, cinsiyet, lokalizasyon, tümör çapı, histolojik grade, evre, bölgesel lenf bezine metastaz, peritümöral mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve müsin içeriği ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL ANATOMİ

Kalın barsak ileumun son kısmından başlar, anüse kadar uzanır. Haustra koli denilen boğumlarıyla ince barsakdan ayrılırlar. Kalın barsak gastrointestinal sistemin son 1-1,5 metrelik kısmını oluşturur ve şu bölgelere ayrılır: çekum, çıkan (sağ) kolon, transvers kolon, inen (sol) kolon, sigmoid kolon ve rektum. Hepatik fleksura çıkan kolon ve transvers kolonun birleştiği yerde, splenik fleksura ise transvers kolon ve inen kolonun birleştiği noktadır. Rektum kalın barsağın ekstrapéritoneal olan distal 8-15cm'lik kısmını oluşturur ve pelvis içinde uzanarak anal kanalda sonlanır. Longitudinal kas lifleri sol tarafda birleşmiş halde bulunurken, sağ tarafda tenya koli denilen üç bant yaparlar (1,2,3,4).

2.2. HİSTOLOJİ

Kalın barsak dört tabakadan meydana gelir:

- 1.Tunika mukoza
- 2.Tunika submukoza
- 3.Tunika muskularis (Muskularis eksterna veya muskularis propria)
- 4.Tunika seroza (veya rektumda perimusküler dokular).

2.2.1.Tunika mukoza

Mukozanın 3 komponenti vardır:

a-Yüzey epiteli

b-Lamina propria

c-Muskularis mukoza.

Mukozal yüzey, Lieberkühn kriptlerinin direkt olarak, çoğunlukla yüzeye veya adsız oluklara açıldığı, tek sıra düşük kolumnar-kuboidal epitelle kaplıdır. Kalın barsak mukozası, rektum hariç katlamalar içermez. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. İntestinal bezler uzundur ve çok sayıda goblet ve emici (absorptive) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Absorptive emici hücrelerin, hücre çekirdeği bazalde lokalize ve müsin-negatif asidofilik sitoplazmaları mevcuttur. Her hücrenin apeksinde çizgili (fırçamsı) kenar adı verilen homojenöz bir tabaka vardır. Elektron mikroskopta incelendiğinde, çizgili kenarın yoğun bir mikrovilli tabakasından oluştuğu görülür. Goblet hücreleri, müsin granüllerini sentezleyen, depolayan ve salgılayan hücrelerdir (3,5,6).

Lamina propria, lenfoid hücreler ve nodüllerden zengindir. Nodüller genellikle submukoza içinde yer alır. Lenfoid dokunun fazla olmasının nedeni kalın barsaktaki oldukça yüksek bakteriyel popülasyonun bulunmasıdır (6). Sürekli olarak ince bazal membran üzerinde, yüzey epitel hücreleri arasında istirahat eden lenfositler ve bazen eozinofiller görülebilir (7). Kriptler tübüler, test-tüpü benzeri şekle sahiptir ve birbirine paralel şekilde dizilmiştir. Bu glandların dallanması oldukça nadiren görülen bir durumdur ve varlığı sessiz bir inflamatuvar hastalığın işaretçisi olabilir. Yalnız bu birkaç kriptin tek bir adsız oluğa açılmasıyla oluşan yonca yaprağı benzeri görünümle karıştırılmamalıdır (3).

Kript epiteli yüzey epitelinde olduğu gibi matür absorptif hücreler ve goblet hücrelerini içerir, fakat ek olarak immatür ve diferansiye olmamış

prekürsör (öncü) hücreleri, endokrin hücreleri ve Paneth hücrelerini barındırır. Prekürsör (öncü) ve endokrin hücrelerin her ikisi de kriptlerin tabanında hakimdir (8). İnce barsakta olduğu gibi, prekürsör hücreler diğer bütün epitelyal mukozal hücrelerin öncüsüdür. Paneth hücreleri sayısız eozinofilik sekretuar granül içermesiyle tanınır. Ayrıca lizozim, epidermal büyüme faktörü ve diğer maddeleri içerir. Normalde sadece çekum ve sağ kolonun proksimalinde bulunurlar; kolonun başka bir yerinde görülmesi metaplazinin göstergesidir, çoğunlukla kronik bir inflamasyona sekonder olarak saptanır (9).

Normal kolon mukozasının epitel hücreleri immunohistokimyasal olarak keratin 8, 18 ve 19'u içerir; hücreler kriptte yukarıya, yüzeye doğru ilerledikçe keratin 19'un immunoreaktivliği artar (10).

Lamina propria, birkaç lenfosit (T ve B hücrelerinin her ikisi de), plazma hücreleri, histiositler, kollajen lifleri içinde dağılmış mast hücreleri, düz kas demetleri, damarlar ve sinirlerden oluşur. Lenfoglândüler kompleksler ("mikrobursae") derin kript epitelinin lenfoid foliküllerce çevrenmesiyle oluşan, mukozadan muskularis mukozaya ve submukozaya uzanan doğal yapılardır (11). "Perikriptal fibroblast kılıfı" ise kriptlerin çevresinde ve lamina proprianın en yüzeyel kısmında yer alan fibroblast veya myofibroblast birikimidir (12).

Lamina propriadaki makrofajlar "hemosiderinden" (genellikle önceki mukozal kanamaların sonucu olarak) veya "psödomelaninden" (antrasin tipi laksatif kullanımı sonucu) oluşan kahverengi pigmentler içerebilir. İkinci durumun makroskopik olarak saptanabilecek düzeyde olanına, "melanosis coli" denir. Müsin içeren makrofajlar (müsinofajlar) tamamen normal bir bulgudur ve Whipple hastalığında görülen hücrelerle karıştırılmamalıdır. Gruplandırılırken, "kolonik histiositoz" olarak anılmışlardır; ancak aslında bir hastalık kanıtı değildir. Daha ziyade, muhtemelen daha önce gerçekleşmiş önemsiz bir lokal hasarın göstergesidirler. Histokimyasal olarak nötral ya da

asidik müsin içerebilirler, başlıca sialomsin tip. Lamina propria damarları, kapillerlerden ve lenf damarlarından oluşur (1).

2.2.2-Tunika submukoza

Submukoza, lamina propriadakine benzer hücre içeriği bulunan gevşek bir bağ dokusundan oluşur. Ayrıca bu tabakada submukozal pleksus (Meissner pleksusu) bulunur (13).

2.2.3- Tunika muskularis (Muskularis externa veya muskularis propria)

Muskularis eksterna (propria), aralarında myenterik pleksusun (Auerbach pleksusu) uzandığı ite sirküler ve dışta longitudinal kas tabakasından meydana gelir. Bu tabaka ince barsağinkinden farklıdır, bununda nedeni dış longitudinal tabaka liflerinin taenia coli adı verilen üç bant halinde toplanmış olmasıdır (3,6).

2.2.4-Tunika seroza

Seröz tabaka da tek sıra yassı-küboidal mezotelyal hücreler ve hemen altındaki fibroelastik dokudan oluşur (1). Peritondur. Transvers kolon, sigmoid kolon, çekum ve apendiksi tam olarak sarar. ıkan kolon, inen kolon ve rektumun bir bölümü ve anal kanal peritonun arkasında kalır (3,6).

Cajal interstisyel hücreleri gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında olduğu gibi bütün duvara dağılmış vaziyette bulunur.

Kalın bağırsak superior mezenterik arter dalları (ekumdan splenik fleksuraya kadar) ve inferior mezenterik arter (splenik fleksura distali)

tarafından beslenir. Rektum alt kısmı da, internal iliak arterin dalları olan orta ve inferior rektal arterlerce beslenir.

Kolonun başlıca lenfatik drenajı mezenterde vasküler arkad boyunca uzanan parakolik lenf nodlarıdır. Sonraki duraklar; ara nodal gruplar (daha çok proksimal, major arter dalları seviyesinde), santral veya ana lenf nodları (superior ve inferior mezenterik arterlerin yanı başında) ve para-aortik zincir girişi. Rektumun lenfatik drenajı ise, inferior mezenterik arter nodları, superior hemoroidal zincir ve hipogastrik ve ana iliak lenf nodlarına doğrudur (1,14).

2.3. KOLOREKTAL TÜMÖRLER

2.3.1. Kolorektal tümörlerde histolojik tipler (WHO 2000)

2.3.1.1. Epitelyal tümörler

-Adenom

- Tubuler
- Villöz
- Tubulovillöz
- Serrated

-İntraepitelyal neoplazi (displazi)

- Düşük dereceli glandüler intraepitelyal neoplazi
- Yüksek dereceli glandüler intraepitelyal neoplazi

-Karsinom

- Adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Küçük hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom

- Medüller karsinom
- İndiferansiye karsinom

-Karsinoid (iyi diferansiye endokrin neoplazm)

- EC-hücre, serotonin üreten tümör
- L-hücre, glukagon benzeri peptid ve PP/PYY üreten tümör
- Diğerleri

-Mikst karsinoid-adenokarsinom

-Diğerleri

2.3.1.2. Eitelyal dışı Tümörler

-Lipom

-Leiomyom

-Gastrointestinal stromal tümör

-Leiomyosarkom

-Anjiosarkom

-Malign melanom

-Diğerleri

-Malign lenfoma

- Marjinal zon B-hücreli lenfoma
- Mantle hücreli lenfoma
- Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
- Burkitt lenfoma
- Diğerleri

-Sekonder tümörler

-Polipler

- Hiperplastik (metaplastik)
- Peutz-Jeghers
- Juvenil

2.4. KARSİNOM

2.4.1. Genel Özellikler

Kalın barsak karsinomu Kuzeydoğu Avrupa, Kuzey Amerika ve diğer Anglosakson gibi gelişmiş ülkelerde batı tipi diyet ile ilişkili en yaygın görülen malignensidir. Afrika, Asya ve Güney Amerika'nın bazı bölümlerinde daha az sıklıkta görülmektedir. ABD'de gastrointestinal sistemin en sık görülen ve tedavisi en iyi yapılan kanseridir. 1973-87 USA SEER verilerine göre rektal ve kolonik adenokarsinom insidans oranları erkeklerde kadınlardan, rektal adenokarsinoma beyazlarda siyahlardan daha fazladır. Fakat kolonik adenokarsinoma görülme insidansı siyahlarda beyazlardan daha fazladır. Özellikle genç siyahlarda, görülme sıklığında artış olduğuna dair kanıtlar vardır. 1975-94 verilerine göre beyazlarda azalma izlenirken, siyahlarda proksimal kanser oranı hala artış göstermektedir (1,15,16,17,18).

Yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Ancak bireysel genetik yatkınlık veya kronik inflamatuvar barsak hastalığı gibi predispozan durumlar hariç 40 yaş öncesinde nadirdir. Görülme yaşı ortalama 62 'dir (1,16).

Erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıradaki en sık ölümcül kanserdir. Kadınlarda ise kansere bağlı ölüm nedenleri arasında meme kanserinden sonra ikincidir (21).

2.4.2. Etyoloji

2.4.2.1- Diyet ve Yaşam Biçimi

Kolorektal karsinomun nedenleri ve patogenezi hem çevresel hem genetik faktörlerle ilişkilidir. Çevresel etkenlerden özellikle yağ ve hayvansal proteininin intestinal mikroflora ve sonuç olarak intraluminal içeriğin kimyasal kompozisyonu üzerindeki etkileri sebebiyle diyetle ilgilidir. Özellikle batı tipi diyet ile ilişkili popülasyonlarda kolorektal karsinoma insidansı oldukça

yüksektir. Örneğin; hayvansal yağ içeren yüksek kalorili yiyecekler ve sedanter yaşam gibi.

Çalışmalar, et, sigara ve alkol tüketimini risk faktörleri arasında göstermektedir. Sebze, uzun süreli non steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, östrojen replasman tedavisi ve fiziksel aktivite ise ters ilişkilidir. Lifli yiyeceklerin koruyucu etkisi son yıllarda tartışmalıdır (1,19,20,21,22,23).

2.4.2.2- Kronik İnflamasyon

Kronik inflamatuvar barsak hastalığı kolorektal adenokarsinoma gelişimi açısından önemli etiyolojik faktörler arasındadır. Risk 8-10 yıl sonra artar ve bu oran, erken başlangıçlı ve pankolitli hastalarda daha yüksektir.

Ülseratif kolit, nedeni tam olarak açıklanamayan idiopatik kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır. Aktif dönemde alevlenmelerle seyreden kriptit, kript abseleri ve ülserin neden olduğu proliferasyon ve rejenerasyon sonucunda displazinin eklenmesi ile kalıcı hale gelir.

Erken dönemde displazinin saptanması zor olduğundan kanserler sıklıkla ileri evrede yakalanır. Yaklaşık % 35'i Duke's C ve D tümörlerdir. Premalign, süre ve hastalığın boyutu majör risk faktörü.

Popülasyon baz alınarak yapılan çalışmalarda kolorektal adenokarsinomadan mortalite oranı 4.4 olarak bulunmuştur. Bu oran klinik çalışmalarda 20 kata kadar çıkmaktadır. Sağ kolonda risk %15 iken, sol kolonda %5'dir. Ülseratif proktitide artmış bir risk oranı yok (24,25,26,27).

Crohn Hastalığında da karsinoma gelişim riski hem ince barsakta hemde kalın barsakta artmıştır. Kolorektal karsinom riski normale göre 3 kat gibi görülmektedir. Burada hastalık süresinin uzunluğu ve erken başlangıç karsinoma için risk faktörleridir (28).

2.4.2.3– Genetik Faktörler

Genetik faktör kendini birçok farklı yolla belli eder. En belirgin olan, famiyal polipozisli hastalardaki ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (HNPCC) ya da Lynch sendrom'lu hastalardaki yüksek kolorektal karsinom predispozisyonudur. Familyal polipozisli hastalarda bu risk, 50 yaşında neredeyse %100 iken, *Lynch sendromlu* hastalarda, direkt genetik dizide etkilenen bireyin 1.derece yakınında %50'dir (1).

Familyal adenomatöz polipozis, adenokarsinoma geliştirme eğiliminde olan çok sayıda kolorektal adenomatöz polipozisle karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Adenomatöz polipozis koli geni (APC) 5. kromozomun uzun kolunda (5q21,22) lokalizedir. Gardner ve Turcot sendromu bir varyantıdır (16).

Klasik olarak Familyal adenomatöz polipozis (FAP), klinik olarak en az 100 kolorektal adenomatöz polip olarak tanımlanmıştır. Kesin tanısı APC genindeki mutasyonun saptanmasıyla başarılabilir. Ancak bu mutasyon, tüm FAP ailelerinin yalnızca %60-80'inde saptanmıştır.

Tanı kriterleri; 100 veya daha fazla kolorektal adenom varlığı veya APC geninde germ line mutasyon veya FAP aile öyküsü ve epidermoid kist, osteom, desmoid tümör, bunların en azından birinin varlığı olarak kabul edilmiştir (16,29).

Lynch sendromlu (HNPCC) hastalar DNA'daki yanlış eşleşme tamir genlerinin germ-line mutasyonlarına bağlı olarak, kolanjiokarsinom gibi diğer malign tümörler için de artmış risk altındadırlar. Lynch sendrom, kolorektal karsinoma, endometrial karsinoma, ince barsak, üreter veya renal pelvis kanser gelişen, otozomal dominant bir hastalıktır (1,16).

HNPCC tanısı için 1990'da, 'International Collaborative Group on Hereditary Nonpoliposis Colorectal Carcinoma' grubu ortak bir çalışma yaparak, tek düze kriterler sağlamışlar. Bu kriterler 'Amsterdam kriterleri

'olarak atıfta bulunulmuş.Daha sonra, bu sendromun bir parçası olarak ekstra kolonik kanserleride içerecek şekilde son yıllarda 'Amsterdam kriterleri II'olarak revize edilmiştir (30,31).

“Amsterdam kriterleri II” şu şekilde belirtilmiştir:

En az üç akrabada kolorektal kanser veya endometriyum, ince barsak, üreter veya renal pelvis kanserlerinin bulunması,

- Bunlardan biri diğer ikisinden biri ile birinci dereceden akraba olması.
- En az iki jenerasyonun etkilenmesi.
- Hastalardan en az birine 50 yaşından önce kolorektal kanser tanısının konulması.
- Tümörlerin histopatolojik olarak kanıtlanmış olması.

Kanser kolon ve rektumda sınırlı ise HNPCC tip a, Lynch sendromu tip I, genital organlarda ve diğer bölgelerde de kanser varsa HNPCC tip b, Lynch sendromu tip II olarak isimlendirilir (21).

HNPCC'li aile bireylerinde, yaşam boyu kolorektal karsinom gelişme riski %70-85, endometrial karsinoma %50, ek olarak diğer kanserler %15'in altındadır. Kolorektal lezyonlara sıklıkla erken yaşta tanı konulur (ortalama 45 yaş) ve hastaların 2/3'ünde proksimal kolonda lokalizedir. Senkron veya metakron kolorektal karsinoma hastaların %35'inde mevcuttur. Vakaların %90'ından fazlasında mikrosatellit insitability (MSI) gözlenir. (32,33).

HNPCC'de görülen adenomlar daha erken yaşta gelişme eğilimindedirler (16).

Histopatolojik olarak HNPCC'nin spesifik mikroskopik özelliği yoktur. Ancak özelliklerinin belirli olarak gruplandırılması tanısal açıdan yararlıdır. Benzer özellikler, yüksek DNA mikrosatellit insitabilite (MSI-H), sporadik kolorektal kanserlerin %10-15'de bulunur. Bununla birlikte yaşlılarda mevcut

sporadik MSI-H kanserlerde, barsak kanser aile öyküsünün olmaması konusudur. Mikroskopik kriterler ve lokalizasyon baz alındığında HNPCC ve sporadik MSI-H kanserler üç grup halinde toplanabilir (34,35).

- Proksimalde lokalize müsinöz adenokarsinom
- Proksimalde lokalize az diferansiye adenokarsinom
- HNPCC'de adenomlar.

Torre-Muir sendromunda sıklıkla birden fazla kolorektal tümör, çok sayıda sebace tümör ve keratoakantoma ile bağlantılıdır (1).

2.4.2.4- Değişken Faktörler

NSAİ (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar), bunların bazıları adenomlarda dramatik olarak involüsyona neden olmaktadır. Ancak, adenokarsinomlardan kimyasal önleyici rolü tam açık değildir (16).

2.4.2.5- Radyasyon

Nadirdir, ancak tedavi amaçlı pelvik bölgeye radyasyon kolorektal neoplazide etiyolojik faktör olarak tanımlanmıştır (36).

2.4.2.6- Üreterosigmoidostomi, İleostomi ve Anastomozlar

Üreterosigmoidostomisi olan hastalarda, bu alanda kolorektal karsinom geliştiği gösterilmiştir. Bu bileşkede, transizyonel hücreli karsinomlar, indiferansiye karsinomlar, juvenil ve/veya adenomatöz polipler gelişebilir (1).

2.4.3. Klinik Bulgular

Kolorektal karsinom, rektal kanama, kabızlıkla değişen ishal gibi dışkılama alışkanlığındaki değişiklikler, kronik kan kaybına bağlı anemi ve belli belirsiz karın ağrısı ile ortaya çıkabilir. Tümörden kanama nedeniyle hematokezya ve anemi en yaygın bulgulardır (1).

Konstipasyon, tümör sol kolonda annüler tarzda geliştiiğinden ve feçesde solid olduğundan sık görülürken, çekum ve sol kolonda tümör exofitik ve feçes sulu olduğundan seyrekdir. Abdominal distansiyonda bununla ilişkili olabilir (16).

Rektosigmoid lezyonlar tenesmus oluşturabilir. Diğer semptomlar, ateş, huzursuzluk, kilo kaybı ve abdominal ağrıdır (16).

Tıkayıcı rektosigmoid karsinomun sebep olduğu distansiyona bağlı çekumda ya da karsinom bölgesinde seyrek olarak perforasyon gerçekleşebilir (1).

2.4.4. Tanı

Semptomlar ilerlemiş hastalığın göstergesidir. Bu yüzden daha erken bir evrede tümörleri tespit etmek için yıllardır çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bunlardan biri, 40 yaşını geçmiş erkek ve kadınlarda uygun bir zamanlamayla yapılacak proktosigmoidoskopik muayenelerdir. Bu muayeneler vakaların yakalaşık %50'sini tespit edebilmelidir (37,38,39,40).

Rutin baryum enemalar çok pahalıdır ve tamamen risksiz olmamasına rağmen semptomlu hastalarda kesin olarak endikedir. Guaiac dışkıda gizli kan muayenesinin erken evre, asemptomatik karsinom vakalarının tespiti için ucuz ve yeterli yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Mandel ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, kolorektal karsinomdan 13 yıllık toplam mortalite oranı %33 oranında azalmıştır (41).

Karsinoembriyonik antijen (CEA) kolorektal karsinomlu hastaların %72-95'inin serumunda tespit edilmiş bir glikokaliksle ilgili (glycocalyx-related) bir antijendir. Tümör rezeksiyonundan sonra ortadan kaybolur, metastaz ya da nüks durumunda yeniden ortaya çıkar. Kalın barsak duvarını aşarak yayılan tümörlerde, kötü diferansiye neoplazilerde ve kan damarı, lenfatik ve perinöral invazyonla ilişkili tümörlerde daha yüksek değerlere ulaşır. CEA'nın yüksek seviyelerine mide, pankreas, meme ve prostat bezi karsinomlarında da rastlanır. Normal bireylerde CEA serumda hiçbir zaman yükselmez, fakat kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları olanlarda yüksek değerler bulunabilir (42,43,44).

Ne yazık ki kolorektal karsinomun erken evrelerinde test genellikle negatiftir ve bu yüzden iyi bir tarama yöntemi değildir. Testin temel kullanım alanı, tedavi izlemi, metastazların takibi ve ikinci defa cerrahi endikasyonunun olup olmadığının belirlenmesi konularıdır (45,46).

CEA immünohistokimya, radyoimmünometrik ya da enzim immünometrik testler yardımıyla tümör dokusunda da tespit edilebilir. Normal ve karsinomatöz doku arasında ayırım yapabilme yeteneği kolorektal karsinomla ilişkisi bulunan diğer antijenler olan CA-199, CA-125 ve CA-195'den daha yüksektir (47).

Yeni, alışılmadık ve çok umut verici bir tarama yaklaşımı ise dışkıda ras ve APC genlerinin mutasyonlarını aramaktır. Ne yazık ki test polipi karsinomdan ayıramamaktadır (1).

2.4.5. Yerleşim Yeri

Nispeten insidans düşüyor görünmesine rağmen kolorektal karsinomların %50'si rektosigmoid alanda oluşur, Ancak son yıllarda bu tümörlerin giderek daha proksimalde yerleşme eğilimi gösterdiği görülmektedir (16,48).

Klinik özellikler ve tümörün anatomik yeri arasında bazı ilginç bağlantılar bulunmuştur. Sağ taraf yerleşimli tümörlerin yaşlılarda, siyahlarda ve divertiküler hastalığı olanlarda daha sık görüldüğü söylenmektedir. Vakaların %3-6'sında multisentrik karsinomlar bulunmuştur (49).

Moleküler patoloji, çekum, çıkan kolon ve transvers kolonda'ki tümörlerde MSI-H ve ras protoonkogen mutasyonlarını göstermiştir (50).

2.4.6. Makroskopik Özellikler

Makroskopik olarak kolorektal karsinomer;

- İntرالuminal exofitik / fungatik (proximal kolon)
- İntramural endofitik / ülseratif (transvers ve inen kolon)
- Göze çarpmayan endofitik, diffüz infiltratif/linitis plastika
- Annüler, kolorektal duvarı çepeçevre saran ve lümeni daraltan (transvers ve inen kolon) tarzda büyüme paterni gösterebilirler (16).

Makroskopik olarak çoğu kolorektal karsinom polipoid veya ülseratif/infiltran olarak tanımlanabilir. Polipoid olan yuvarlak, iyi sınırlı, kocaman bir kitledir ve normal barsaktan keskin bir sınırla ayrılır. İkincisi ise yüzeyden daha az kabarıktır ve ortasında ülserasyon vardır (51).

Bu tümör tipinin bir çeşidine 'düz (flat)' ya da 'deprese' karsinom olarak adlandırılır ve adenomun malign dönüşüme uğramasından çok de novo ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu düz karsinomlar, daha sık görülen polipoid tiplere göre lenfovasküler yayılımla derin stromal invazyona daha büyük eğilim gösterirler (52).

Genel olarak tümörün mikroskopik ve makroskopik sınırları arasında iyi korrespondans vardır. Midede sıklıkla görülen, yaygın lateral yüzeyel

yayımlı gösteren tip, seyrek de olsa kolorektal tümörlerde de görülebilir. Retrograd intramural yayılım vakaların %5'inden azında görülür (1).

Kesit yüzeyleri kolorektal karsinomların gri-beyaz renkli homojen olarak görülür. Kenarları iyi sınırlanmış olabilir ya da ana kitleden etrafa uzanan parmaklı çıkıntılar oluşturmuş olabilir. Yüksek derecede mükün içeren tümörlerin jelatinöz, parlak bir görünümü vardır ve mukus tabakaları barsak duvarını katmanlara ayırabilir (1,16).

Makroskopik inspeksiyon sırasında değerlendirilmesi gereken önemli özellikler;

- 1- Tümörün duvara sınırlı olup olmadığı,
- 2- Perikolik dokulara yayılıp yayılmadığı,
- 3- Venlerin gözle görülür invazyonunun olup olmadığı
- 4- Kolonun diğer kısmında herhangi bir tip polip ya da karsinom bulunup bulunmadığıdır (1).

2.4.7. Mikroskopik Özellikler

Kolorektal adenokarsinoma, submukozaya doğru, muskularis mukoza invazyonu olarak tanımlanmıştır. Adenokarsinomanın morfolojik özelliklerini içeren bir lezyon epitelde sınırlı veya yalnızca lamina propriaya invaze, muskularis mukozaya invaze değilse gerçekte bir metastaz riski yoktur. Bu nedenle "high grade intraepitelyal neoplazi" terimi, "adenokarsinoma insitu" teriminden ve "intramukozal neoplazi" terimi "intramukozal adenokarsinoma" teriminden daha uygundur. Overtreatment'dan kaçınmak için bu terimlerin kullanılması yardımcıdır ve bunların kullanılması önerilmiştir (53).

Kolorektal adenokarsinomlar, en yaygın olarak değişen çap ve konfigürasyondaki gland yapılarından oluşur. İyi ve orta diferansiyedirler ve

epitelyal hücreler genellikle büyük ve uzundurlar. Gland lümenlerinde sıklıkla selüler debris bulunur (16).

Bu hücelere zaman zaman endokrin hücrelerde katılır. İstisnai olarak Paneth hücreleri de görülebilir. Karsinom, özellikle tümör kenarında belirgin olan inflamatuvar ve dezmoplastik reaksiyon geliştirir. İnflamatuvar hücrelerin çoğu T lenfositler ama B lenfositler, plazma hücreleri, histiositler, S-100 proteini için pozitif dendritik hücreler de bulunabilir. Bazen, çok sayıda eozinofil vardır, bu özelliğin IL-5 üretimine bağlı olduğu düşünülmektedir (1).

Tümörün barsağın tüm katmanlarını tuttuğu ve perikolik yağ dokuya uzandığı, perinöral boşluklara geçtiği, venleri invaze ettiği görülebilir. Prognostik önemi olan son özellik elastik lif boyaları (Verhoeff-van Gieson) veya düz kas aktin boyaları (immunohistokimyasal teknikler) ile daha iyi değerlendirilebilir (54).

Tümör kenarında rezidüel polip odakları gösterilebilir ama bu bölgede bezlerde hiperplastik değişikliklerin görülmesi daha sıktır. Böylece daha uzun, daha kıvrımlı, normal mukozadan daha çok goblet hücresi içeren bir görünüm kazanır. Müsin sekresyonunda histokimyasal olarak tespit edilebilir farklılıkların eşlik ettiği bu değişiklik transizyonel mukoza oluşumunu sağlar. Bu; büyük olasılıkla reaktif bir değişikliktir. Çünkü, malign lenfoma ve metastatik karsinoma gibi diğer tümörlerin kenarında ve anastamozlu bölgeler gibi neoplastik olmayan durumlarda da görülebilir (55,56).

2.4.8. Moleküler Genetik Özellikler

Kolorektal karsinomaların çoğunun gelişiminde, süpresör gen olan APC geninde bir mutasyonel inaktivasyonla birlikte kolorektal epitelde başladığına inanılmaktadır. Bu inaktivasyonun sonuçları, genlerin transkripsiyonunun disregülasyonu ve E-cadherin homeostazisinin interferensini içerecek şekilde çoktur (57).

Genetik değişikliklere ek olarak klonal birikintilerden sonra c-myc ve ras onkogenleri gibi proto-onkogenlerde aktivasyon ve süpresör genlerde inaktivasyon meydana gelir. Bu genler yaygın olarak, 17. kromozomun kısa kolunda lokalize TP53 ve 18.kromozom'daki genlerin progresyonu esnasında inaktive olurlar.

Kolorektal karsinomların büyük kısmında p53 mutasyonları moleküler tekniklerle tespit edilmiştir ve immunohistokimyasal olarak bulunduğu gibi anormal gen tarafından kodlanan proteinin aşırı ekspresyonuyla bağlantılıdır. TP53 geni bir transkripsiyon aktivatörüdür. Aktive ettiği genlerin çoğu hücre büyümesini inhibe eder. TP53 kaybı olan tümörler kontrolsüz çoğalırlar.

Kolorektal karsinom patogeneğinde önemli rol alan diğer bir grup moleköl E-cadherin ve cateninlerdir. Beta-catenin, APC proteini ile ilişkilidir ve adenom-karsinom dönüşümünün tüm evrelerinde düzensizdir. Kolorektal karsinomda E-cadherin ve alfa-cateninin fazla ekspresyonu lokal invazyon ve metastazlarla bağlantılıdır.

Kolorektal karsinomların küçük bir kısmında, özellikle metastatik grupta ras onkogeni mutasyonları bulunmuştur. K-ras onkogeni, onikinci kromozomun kısa kolunda yerleşir. Bir proto-onkojendir. K-ras geni hücre büyümesini ve bölünmesini uyaran herhangi bir dış uyarı ile GTP'ye bağlanır. Aktif hale geçerek uyarıyı hücre içi ileti yollarına aktararak hücre büyüme ve bölünmesinde fizyolojik bir rol oynar. Erken evre kanserin morfogenezini etkilediği söylenen bu genin ekspresyonu histolojik ve sitogenetik preparatlarda immunohistokimyasal olarak tespit edilebilir.

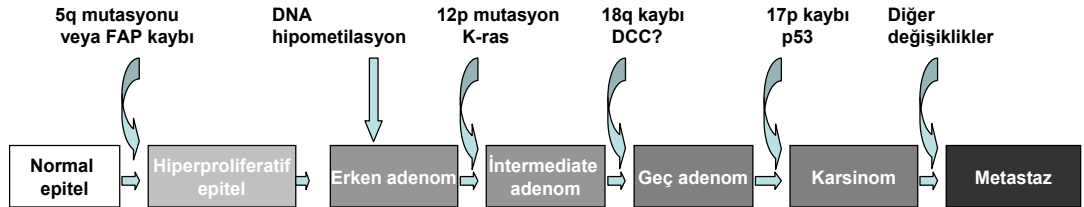
DCC (Deleted in colorectal cancer) geni, tümör süpresör gendir. DCC (18q) geni hücre-hücre adezyonunu ve hücre matriks ilişkisini düzenler. DCC kaybının APC ve K-ras mutasyonundan sonra oluştuğu düşünülmektedir. DCC mutasyonlarının saptanması kötü prognoz işaretidir. Karaciğer metastazı olan hastaların çoğunda DCC kaybı olması DCC'nin aynı zamanda bir metastaz süpresör gen olarak tanımlanmasına yol açmaktadır.

Mikrosatellit instabilitesi ile ilişkili tümörler, müsinöz ya da kötü diferansiye tipte olma eğilimlidir. Sağ tarafta yerleşmiştir, çepeçevre büyüme patterni içerir, belirgin konak cevabı vardır. Bir çalışmaya göre, mikrosatellit instabilitesinin en iyi histolojik göstergesi tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığıdır.

VHL geni delesyonu, kolorektal karsinom vakalarının yüksek yüzdesinde bulunmuştur. Artmış c-myc onkogeni ekspresyonu kolorektal karsinomların yaklaşık %90'ında ortaya çıkar.

Kolorektal karsinomda artmış çoğalma aktivitesi; S-faz kararlılığı, Ki-67 ya da PCNA ile boyanma, Agnor hesaplamaları ve basit mitotik hesaplar ile ölçülür. Bu belirlemelerin hiçbir mikroskopik derece ile bağlantılı değildir ve kendine özgü prognostik anlamlar içerir.

Mutasyonlar değişik derecelerde kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olurlar. Zamanla mutasyonun ilerlemesine bağlı olarak normal mukozadan adenom ve kansere doğru hücre değişimi gözlenir (Şekil1) (1,16).



Şekil 1. Kolorektal tümörögenезisin genetik modeli

2.4.9. Adenokarsinom

Kolorektal karsinomların yaklaşık %85'i iyi veya orta derecede diferansiye, değişik miktarlarda müsin içeren adenokarsinomdur. Tipik olarak

farklı şekillerde orta ve geniş çaplı bez yapıları ile orta yoğunlukta stroma görülür.

İyi diferansiye tümörlerde epitel hücreleri uzun ve kolumnar olmakla beraber, diferansiyasyon derecesi azaldıkça kuboidal ya da poligonal şekil alır. Mitoz genelde yoğundur. Bez lümenlerinde nükleer hücrel debrisler ve eozinofilik mukus bulunabilir ki buna kirli nekroz denir.

Metastatik tümörlerde bu nekroz görüldüğü zaman primer olarak kolorektal tümör akla gelmelidir. Bazı tümörlerde özellikle yüzeyde papiller yapılar görülebilir. Tümörü oluşturan hücreler içinde epitel hücreleri dışında Paneth hücreleri, nöroendokrin hücreler, skuamöz hücreler, melanositler ve trofoblastlar da bulunabilir (58).

2.4.10. Diğer Mikroskopik Tipler

2.4.10.1. Müsinöz Adenokarsinoma

Müsinöz karsinom, tümör hücresi birikimleri ile birlikte içinde hücre dışı müsin gölleri oluşan özel bir tip kolorektal karsinomdur. Tanım olarak bu müsinöz odaklar tümör kitlesinin en azından yarısını oluşturmalıdır. Bazı vakalarda hücre dışı ve hücre içi müsin oluşumunun izlendiği taşlı yüzük yapıları mevcuttur (1,16).

Müsinöz tümörler kolorektal karsinomların %15'ini oluşturur ve en sık rektumda ortaya çıkarlar. Rektum karsinomlarının %33'ü müsinöz karsinomdur. Müsinöz adenokarsinomun %31'ini villöz adenomla, %8'ini kolitle, %7'sini ülseratif kolitle ve %5'inide pelvik radyasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Müsinöz karsinomlar konvansiyonel adenokarsinomlardan çok kolorektumun herhangi bir yerindeki adenomlarla ilişkilidir ve ileri evre olma eğilimi gösterir. Lezyon rektumda yerleşirse ve/veya evre B lezyon ise prognozları konvansiyonel tip adenokarsinomlardan biraz daha kötüdür (1,59).

MSI-H karsinomların çoğu, bu patolojik tiptedir (16).

Eğer müsin oranı %10-50 oranında olursa 'müsinöz özellikli' veya 'müsinöz diferansiyasyon gösteren' adenokarsinom denilir (58).

2.4.10.2. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Linitis plastica tip karsinom, mideye oranla kolonda daha az görülür. Taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı vermek için tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin bulunması gerekmektedir. Tümör hücreleri, geniş müsin vakuelleri içeren bir sitoplazmaya, ekzantrik yerleşimli bir nükleusa sahiptir. İlk olarak 1951 de Laufman ve Saphir tarafından tanımlanmıştır. Primer taşlı yüzük hücreli karsinoma diyebilmek için mutlaka gastrik karsinoma ve sekonder karsinomatozisin ekarte edilmiş olması gerekir. İmmunohistokimyasal çalışmalarda, CK7-/CK20+ liği primer olarak kalın barsağı işaret ederken, CK7+/CK20- ise metastazı gösterir. (60).

Genellikle genç hastaları etkilemektedir. Metastazlar, karaciğerden çok lenf nodlarına, peritoneal yüzeye ve overlere olma eğilimindedir. Yayılım patterni temelde peritoneal yayılım formundadır ve prognoz çok kötüdür. Psödomembranöz kolite ve diğer iltihabi durumlara eşlik edebilen selim taşlı yüzük değişiklikleride akılda tutulmalıdır (1).

2.4.10.3. Adenoskuamöz Karsinoma

Skuamöz hücreli karsinomlara göre üç kat daha sık görülmekle birlikte oldukça nadirdir. Hem skuamöz karsinoma hemde adenokarsinoma özellikleri görülür. Bu alanlar karışık, ya iç içe ya da ayrı ayrı bölümler halindedir. Skuamöz diferansiyasyonun nadir küçük foküslerden daha fazla oranda izlenmesi gerekmektedir. Adenokarsinom alanı nadiren müsinöz

ve/veya taşlı yüzük hücreli karsinom'dur. Yaygın lenfatik invazyon gözlenir. Metastaz yaptığı zaman ise her iki komponenti ya da komponentlerden sadece birisini içerebilir. Lokalizasyon olarak sağ ve sol kolonda eşit orandadır.

Patogenezi henüz açık değildir. Ancak 4 hipotez öne sürülmektedir. Buna göre;

- 1- Ektopik skuamöz hücre,
- 2- Skuamöz hücreler içerisindeki bazal hücrelerin bağımsız olarak transformasyonu
- 3- Glandüler epitelde skuamöz metaplazi
- 4- Adenokarsinoma hücrelerinde skuamöz metaplazi

Adenoskuamöz karsinom alanlarında hem karsinoma hemde transizyonel alanlardan oluştuğu için adenokarsinom hücrelerinde skuamöz metaplazi hipotezi daha çok kabul görmüştür (16,61).

2.4.10.4. Skuamöz Hücreli Karsinom

Primeri oldukça nadirdir. Distal rektum ya da anorektal bölgedeki kanserlerin, anüsten kaynaklanan kanserlerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kronik ülseratif kolitli hastalarda artış gösterdiği belirtilmiştir. Daha önceden var olan adenomatöz poliplerdeki skuamöz diferansiyasyon alanlarından, Crohn hastalığı ve uzun süredir devam eden rektal fistülü olan hastalarda gelişebileceği bildirilmiştir.

Bu tümörlerin patogenezi açık değildir. En yaygın kabul edilen hipotez; mukozal hasardan sonra multipotent bazal hücre proliferasyonudur. Normalde undiferansiye bazal hücreler kriplerin bazalinde mevcuttur. Kalıcı mukozal hasardan sonra proliferen olan bu hücreler benign veya malign doku ile sonuçlanan, glandüler, skuamöz veya mikst olarak diferansiye olabilirler (62).

2.4.10.5. Medüller Karsinom

Nadir bir varyantdır. Malign hücre adaları oluşturan tümör hücreleri, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü olup, tümör adaları çevresinde ve intraepitelyal olarak lenfositler görülür. Az diferansiye ve undiferansiye kolorektal tümörlere göre daha iyi prognozludur. Bu tümör devamlı MSI-H ile ilişkilidir.

Ancak az diferansiye adenokarsinom ile undiferansiye adenokarsinomu mikroskopik olarak ayırt etmek zor olabilir. Yapılan son çalışmalarda, MLH-1 ve CDX2 negatifliği ile Calretinin pozitifliğinin Medüller karsinomu doğru olarak saptamak için %82 oranında pozitif tahmini değer saptanmıştır (16,63).

2.4.10.6. Undiferansiye Karsinom

Morfolojik diferansiasyonunu yitirmiş bu tümörler değişik histolojik görünümler sergileyebilir. MSI-H ile tipik olarak birlikte görülen bu tümörlerin genetik yapısı farklıdır (16,64).

2.4.10.7. Karsinosarkom (Sarkomatoid Karsinom)

Bu terim hem karsinomatöz hemde heterolog mezenşimal elementleri içeren malign tümörler için uygulanır. Tümör genellikle büyük ve iri kitleler şeklinde görülür ve yoğun kanama gözlenir. Histolojik olarak epitelyal ve mezenkimal elemanlardan oluşan bifazik paterne sahiptir. İğsi hücreli komponent indiferansiyedir. Osseöz veya kartilajinöz dokuya farklılaşma görülebilir. Keratin ve EMA, karsinom ve sarkom komponentinde genellikle pozitifdir.

CEA, adenokarsinomda, vimentin ise sarkom alanlarında genellikle pozitiftir. Geçiş alanlarında sitokeratin ve vimentin pozitifliği izlenebilir. Metastaz her iki komponentte ya da sadece tek bir komponentle olabilir (16).

2.4.10.8. Bazaloid (Kloakojenik) Karsinom

Anal kanaldaki eşine benzer şekilde kolorektumda, hatta splenik fleksuraya kadar proksimalde, çok az durumda bildirilmiştir (65).

2.4.10.9. Berrak Hücreli Karsinom

Glikojen birikimiyle sitoplazmanın berrak bir görünüm kazandığı, adenokarsinomun minör bir morfolojik çeşididir. Genellikle yaşlı erkeklerde ve sol kolonda lokalizedir. Hemen daima daha büyük klasik adenomlardan meydana gelir (1,66)).

2.4.10.10 Hepatoid Karsinom

Kolonda ortaya çıkabilir ve daha sık görülen gastrik eşiyile benzer görünümde dir. Serum AFP düzeyi yüksektir. Geniş eozinofilik veya şeffaf sitoplazmalı, trabeküler veya solid patern içerirler. Hepatoselüler karsinoma benzeri adenokarsinom diğer bir terimdir. Sıklıkla vasküler invazyon gözlenir. CEA ile hepatoid alanlarda kanaliküler boyanırken, adenokarsinoma alanlarında sitoplazmik + boyanır. Müsin'de pozitiftir (1,67).

2.4.10.11. Koryokarsinom

Genellikle adenokarsinom zemininde trofoblastik hücreleri taklit eden karsinomatöz alanlardan oluşur. Tümörde HCG (+)'dir. Bazen de tümörün

tamamı tamamen koryokarsinom görünümünde olabilir. Bu kanserde sıklıkla şiddetli gastrointestinal sistem kanaması görülür. Karaciğer metastazı olan olgularda kanama daha şiddetli hatta ölümcüldür. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla görülür. Görülme yaşı erkeklerde ortalama 79, kadınlarda 46'dır. En sık sol kolonda görülür. Prognozu kötüdür. Bölgesel lenf bezlerinde, karaciğer, akciğer ve dalakta yaygın metastazlar izlenir (1,58,68).

2.4.10.12. Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom

Nöroendokrin diferansiyasyon gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde olduğu gibi kendini değişik şekillerde gösterebilir;

- 1) Adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinomlar içinde hücre grupları şeklinde görülebilir.
- 2) Tipik karsinoid tümör şeklinde görülebilir.
- 3) Small cell karsinom şeklinde görülebilir (1).

Rhabdoid özellikler; çekumda ve kalın barsağın diğer bölümlerindeki adenokarsinomlarda görülebilir. Diğer bölgelerde olduğu gibi agresif davranış göstergesidirler.

2.4.10.13. Adenokarsinomda Histolojik Grade

Mikroskopik olarak, kolorektal karsinom Grade I (iyi diferansiyasyon), Grade II (orta diferansiyasyon), Grade III (kötü diferansiyasyon) diye derecelendirilebilir(1).

“Low grade” (grade I)

- İyi diferansiye, tüm karsinomların %15-20'sini oluşturur.
- Tümörün %95'inden fazlası gland benzeri yapılar içerir.
- Adenomatöz polibe benzer,
- İyi oluşmuş glandlar veya nükleusu bazalde, uniform basit tübül formasyonları izlenir.

“Moderately differentiated” (grade II)

- Orta derecede diferansiye,
- Tüm karsinomların %60-70'ini oluşturur.
- Tümörün %50-95'i gland benzeri yapılar içerir.
- Nükleer polarite kaybı dikkat çekicidir.
- Tübüller basit, kompleks veya hafif irregüler olabilir.

“High grade” (grade III)

- Az diferansiye,
- Tüm karsinomların %15-20'sini oluşturur.
- Tümörün %5'den daha azında gland formasyonu mevcuttur.
- Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomalar genellikle grade III'dür.

Bazı yayınlarda evreleme 4 gruba ayrılmıştır.

- İyi diferansiye tümörlerde (Grade I) tümörün %95'inden fazlası gland benzeri yapılar içerir.
- Orta derecede diferansiye (Grade II) tümörlerde bu oran %50-95'dir,
- Kötü diferansiye (Grade III) olanlarda ise %5-50 oranında gland benzeri yapılar bulunur.
- İndiferansiye (Grade IV) tümörlerde ise %5'den daha az oranda bu bez benzeri yapılar izlenmelidir.

Ancak son yayınlarda patoloğlar arasında gözden göze farklılık arzettiğinden, iyi ve orta diferansiye tümörleri Grade I, az diferansiye ve undiferansiye tümörleri Grade II olarak sınıflandırmanın daha doğru olacağı ileri sürülmüştür (1,69).

2.4.11 Adenokarsinomda Evreleme

1937'de Dukes, rektal karsinomlar için ünlü evreleme sistemini oluşturmuştur. Bu sistem kolon karsinomlarına da uygulanabilmektedir. Prognozla direkt ilişkili olduğundan bir formu ya da diğer formu hala sıklıkla kullanılmaktadır.

1954'de Astler ve Coller tarafından Kirkli ve arkadaşlarının şemasını temel alan farklı bir evreleme sistemi ortaya kondu.

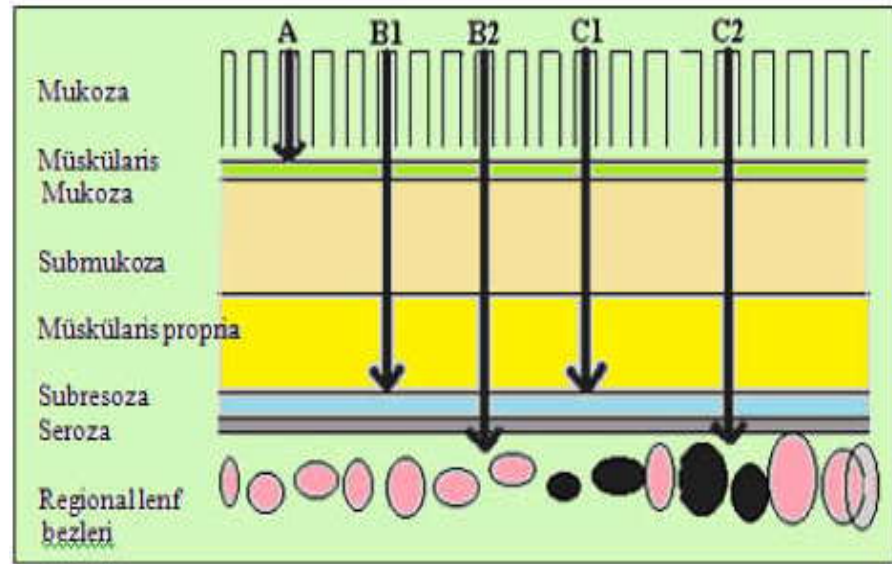
Daha detaylı ama prognostik olarak Dukes sınıflamasından daha uygun olmayan, AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (the Union Internationale Contre Le Cancer) tarafından düzenlenen, çeşitli TNM evreleme sistemleri daha vardır.

Jass ve arkadaşları tarafından önerilen başka bir kolorektal karsinom evreleme sisteminde ise önemli prognostik göstergeler olarak tümör çevresindeki lenfositik infiltrasyon (Crohn'daki gibi) ve tümörün büyüme patterni ele alınmaktadır.

İlk 3 metoda göre evrelendirilen 745 rektal karsinom vakasıyla yapılan bir çalışmada, Dukes evreleme metodu en basit ve prognozla ilişkili en tutarlı algoritmi uygulayan metod olarak tespit edilmiştir. Tek ihtiyacı olan modifikasyon, C alttıplerinin Dukes'in kendinden çok Astler ve Coller tarafından önerilen kriterlere göre yeniden düzenlenerek değerinin daha da artırılmasıdır (1,70).

2.4.11.1. Astler-Coller Sınıflaması

- A. Tümör mukozaya sınırlı
- B1. Muskularis propria invazyonu var. Lenf nodu tutulumu yok
- B2. M.proprianın tamamında/subserozal yayılım mevcut.Lenf nod tutulumu yok.
- C1. B1+ Lenf nod tutulumu
- C2. B2+ Lenf nod tutulumu
- D. Uzak metastaz (Şekil 2)



Şekil 2. Şematize edilmiş Modified Astler-Coller sınıflaması.

2.4.11.2. TNM Sınıflaması

- T= Primer tümör
- Tx- Primer tümörü bilinmeyen
- T0- Primer tümör yok
- Tis- Karsinoma in situ

- T1- Tümör submukozaya invaze
- T2- Tümör muskularis propriaya invaze
- T3- Tümör subseroza yada non-peritonealize perikolik-perirektal dokuya invaze
- 3a- Tümör muskularis propriadan subserozaya doğru 0-1mm invazyon göstermekte
- 3b- Tümör muskularis propriadan subserozaya doğru 1-5 mm invazyon göstermekte
- 3c- Tümör muskularis propriadan subserozaya doğru 5-15 mm invazyon göstermekte
- 3d- Tümör 15 mm'nin üzerinde perirektal, perikolik yumuşak dokulara invazyon göstermekte
- T4- Tümör komşu organ yada yapılara invazyon göstermekte ve/veya visseral peritonu perforasyon etmektedir.
- 4a- Tümör komşu organ yada yapılara invazyon göstermekte
- 4b- Tümör visseral peritona penetre eder.
- N = Bölgesel lenf bezleri
- Nx- Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememekte
- N0- Lenf bezi metastazı yok
- N1- 1-3 lenf bezi tutulumu
- N2- 4 veya daha fazla lenf bezi tutulumu
- M = Uzak metastaz
- Mx- Uzak metastaz değerlendirilememekte
- M0- Uzak metastaz yok
- M1- Uzak metastaz mevcut

2.4.11.3. American Joint Committee on Cancer

Evre 0-	Tis N0 M0
Evre I-	T1 N0 M0
	T2 N0 M0
Evre II-	T3 N0 M0
	T4 N0 M0
Evre III-	Any T N1 M0
	Any T N2 M0
Evre IV-	Any T Any N M1

2.4.12. Prekürsör Lezyonlar

Adenomlar, displastik kalın barsak epiteli ve destekleyici stroma içeren benign tümörlerdir. Adenomların kansere dönüşme riski polibin çapı, sayısı, histolojik tipi ve displazi derecesi ile ilişkilidir. Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı villöz adenomda % 10-18, tubulovillöz adenomda % 6-8, tubuler adenomda % 2-3'tür. Bu oran, çapı 1cm'nin altında olan tubuler adenomlarda % 0.3, tubulovillöz adenomlarda % 1.5, villöz adenomlarda % 2.5'tur, 2 cm'nin üstündeki tubuler adenomlarda % 6.5, tubulovillöz adenomlarda % 11.4, villöz adenomlarda ise % 17'dir (71).

2.4.13. Yayılım ve Metastazlar

Kolorektal karsinom en çok bölgesel lenf nodları ve karaciğere metastaz yapar. Lenf nodu metastazı kötü diferansiye alanlar ve yoğun infiltratif büyüme patterni gösteren tümörlerde daha siktir. Lenf nodlarında bir tümör varsa, nodların çevresindeki dokunun da incelenmesi gereklidir, çünkü tümör sıklıkla lenf nodu kapsülünü aşır çevredeki venleri istila eder (1).

Günümüzde kabul edilen lenf nodu sayısı; patoloğ tarafından, yeterli diseksiyonun saptanmasında, en az 12 adet lenf nodu bulunmalıdır. En iyi sayı 18-21'dir. Çünkü 5mm'den daha az mikrometastazları kaçırma riski vardır. Böylece hasta adjuvan terapi fırsatını kaçırabilir. Mikrometastaz diyebilmemiz için metastaz odağının 0,2 mm'den daha az olmasıdır (69).

Lenf nodu mikrometastazları bulmak için; seviyeli H&E kesitleri, keratin ve diğer işaretleyiciler için immünohistokimya ve CK19/20 ya da mutasyona uğramış k-ras için PCR teknikleri kullanılır.

Bazen muskularis mukozanın ötesinde perinöral, perivasküler ya da intravasküler yerleşimli izole tümör nodülleri bulunabilir. Bunlara perikolonik tümör depozitleri (PTDs) adı verilir ve lenf nodu metastazlarından ayırt edilmeleri gerekir (1).

Kan damarı invazyonu gösteren tümörlerde karaciğer metastazları daha sıktır. Diğer sık metastatik bölgeler periton, akciğer ve overlerdir. Seyrek metastaz bölgeleri ise merkezi sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve ağız boşluğudur. Kolorektal karsinomun bazı metastazları adı geçen organların primer metastazlarına yakın benzerlik gösterebilir. Bu; özellikle metastazın yanlış şekilde primer endometrioid (sekretuar tip de dahil) ya da berrak hücreli karsinom tanısı aldığıının görüldüğü overler için geçerlidir. Bu ayırımın yapılmasında immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar yardımcı olabilir (1).

2.4.14. Prognoz

Çoğu büyük seride kolorektal karsinom için küratif rezeksiyondan sonra hayatta kalma oranı kabaca %40 ile %60 arasındadır. Lokal nüks ve/veya bölgesel lenf nodu metastazları, başarısız olunan vakaların %90'dan fazlasında görülür. İlk 2 yılda nükslerin toplam %71'i ortaya çıkarken, 5 yılda bu oran %91'dir (72).

Makroskopik ve mikroskopik görünüm önemlidir. Kötü prognoz; tümörün boyutu, sesil ve ülsere olması, barsak boyunca yayılımı, komplet barsak obstrüksiyonu ve perforasyon oluşturup-oluşturmaması ile ilgilidir. Histopatolojik olarak derin infiltrasyon, infiltratif patern ve invazyon derinliği önemlidir. Tümörün diferansiasyonu, taşlı yüzük hücrelerini içermesi, müsinöz adenokarsinom veya adenoskuamöz karsinom alanları bulundurması kötü prognoz habercisidir. Küçük hücreli ve anaplastik karsinomlar da aynı şekilde önemlidir (16).

Kolorektal karsinomun prognozu aşağıdaki listede görülen çok sayıda klinik ve patolojik ölçüte bağlıdır.

2.4.15. Prognostik Faktörler

1) Yaş. Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozludur. Bunun nedeni tanıda gecikmeye bağlı daha ileri evre tümör, ülseratif kolitten ortaya çıkan vakaların büyük oranda olması ve daha çok sayıda taşlı yüzük hücreli ve müsinöz tümörün bulunmasıdır. Kolonik tümörlerden çok rektal tümörlerde yaş önemli rol oynar (73).

2) Cinsiyet. Prognoz belirgin bir şekilde erkeklere göre kadınlarda daha iyidir (73).

3) CEA serum seviyeleri. Yüksek serum CEA seviyelerinin (>5.0 ng/dl) tümör evresinden bağımsız olarak prognoz üzerinde ters etki yaptığı gösterilmiştir (74).

4) Tümör lokalizasyonu. Bu faktör hala tartışmalıdır. Büyük bir çalışmada sol kolonda yerleşmiş lezyonların en iyi prognoza, sigmoid kolon ve rektumda yerleşenlerin ise en kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer bir seride tümör yerleşiminin tanısal önemi minimal bulunmuştur. Başka bir çalışmada, uzun süre takip edilmiş sol yerleşimli lezyonlarda geç nüks için daha fazla bir eğilim olduğu saptanmıştır (75).

5) Tümör sayısı. senkron ya da metakron kalın barsak maligniteleri olan hastalarda hayatta kalma oranı soliter kolorektal karsinomlu hastalarla benzerdir (76).

6) Lokal yayılım. Bir polipte tesadüfen fokal mikroskopik karsinom keşfedilirse ve tümör genel olarak mukoza ve submukozaya sınırlı ise prognoz mükemmeldir. Bölgesel lenf nodlarına yayılan tümörler içinde ek olarak barsak duvarını da aşanlar için prognoz daha kötüdür (1).

7) Tümör boyutu. Tümör boyutu ile prognoz arasında bir bağlantı olmasına rağmen, çok sayıda istisnanın varlığı, bu özelliği gerekli bir prognostik belirleyici olmaktan çıkarmaktadır. Aynı şekilde tümör boyutu ile nodal metastaz insidansı arasında küçük bir bağlantı vardır (77).

8) Tümör kenarı. Nonpolipoid kenarlı ileri evre kolorektal karsinomlar polipoid tümörlere göre daha kötü pronozlu görünmektedir (78)

9) Obstrüksiyon. Bu özelliğin bazı serilerde Dukes evrelemesinden bağımsız olarak kötüleşen prognozun göstergesi olduğu bulunmuştur (73).

10) Perforasyon. Barsak duvarının geniş tümöral invazyonunun sonucu olan perforasyon kötü prognoza bağlıdır. Welch ve Donaldson'ın serilerinde peritoneal boşluğa serbest perforasyon gerçekleştikten sonra hiç şifa sağlanamamıştır (79).

11) Tümör sınırı ve iltihabi reaksiyon. Ekspansif sınırlı tümörü olan hastalarda prognoz, infiltratif sınırlı tümörü olan hastalardan daha iyidir. Tümör stromasının eozinofiller ve S-100 protein pozitif dendritik hücrelerle infiltrasyonu iyi prognozla ilişkilidir. Belirgin peritümöral lenfosit infiltrasyonu, muskularis propria ya da perikolik fibroadipöz dokuda Crohn benzeri lenfoid reaksiyon olarak adlandırılan lenfoid agregat varlığı iyi prognoz göstergesidir (16,80).

12) Damar invazyonu. Ven invazyonu mevcutsa, 5 yıllık yaşam süresi önemli ölçüde düşer. Bu özellik, barsak duvarında yer almaktan çok

ekstramural damarları içerdiğinde prognostik olarak daha değerlidir. Lenf damarı invazyonu kan damarı invazyonundan daha az önemlidir ama evre III hastalarda büyük ölçüde bulunduğu olumsuz bir prognostik faktördür (81,82)

13) Perinöral invazyon. Perinöral invazyon genellikle ileri evre hastalığın bulgusudur ve diğer olumsuz patolojik bulgulara eşlik eder (1).

14) Rezeksiyon marjini. Proksimal, distal, radial ve peritoneal olmak üzere dört adet rezeksiyon marjini tanımlanmıştır. Her birinin pozitif veya negatif olması, tümörün marjinden gerçek uzaklığı prognostik faktörlerdir. Kanseri distal veya proksimal marjine makroskopik olarak çok yakınsa marjine dikey kesitler atılıp alınmalı yada marjin yüzünün tam kat alınması gerekmektedir.

Rektal kanserlerde radial marjin önemli. Eğer marjin 2mm/↓ veya 1mm/↓ ise postoperatif adjuvan terapi uygulanmalıdır. Radial marjin 2mm altındayken lokal rekürrens oranı%16, kötü sürvi %21,4, uzak metastaz %37,6 iken 2mm üzerinde olduğunda lokal rekürrens oranı %5,8, kötü sürvi %12, uzak metastaz %12,7 olarak bulunmuştur (83).

15) Tümör kalınlığı. Tümörün 'merkezi deprese alanı'nda kalınlık ölçümü, lenf nodu, karaciğer metastazı insidansı ve prognozla bağıntılıdır (84).

16) Mikroskopik tümör tipi. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom, sıradan adenokarsinoma göre daha kötü prognozludur. Medüller karsinomun ise iyi prognozla ilişkili olduğu söylenmektedir (63,85).

17) Asiner morfoloji. Mikroasiner büyüme patterni kötü prognozla ilişkilidir ama bağımsız bir prognostik faktör değildir (86).

18) Nöroendokrin hücrelerin varlığı. Literatürde, immunohistokimyasal olarak tespit edilen nöroendokrin hücre varlığının prognostik anlam taşıyıp taşımadığı konusunda birbiriyle çelişen veriler vardır (87).

19) Tümör anjiogenezi. Çok sayıda bağımsız çalışmada, kolorektal karsinomda tümör anjiogenezisinin nükse yol açtığı ve yaşam süresini azalttığı sonucuna varılmıştır (16,88).

20) Müsinle ilişkili antijenler. Müsinle ilgili antijenler sialil-Tn ve sialil-Lewis (x) 'i eksprese eden kolorektal karsinomların daha agresif bir klinik seyir izlediği söylenebilir. Yeni bir çalışmada da MUC-1 ve sialil-Lewis (x) immunoreaktif tümörlerde tümör progresyonu insidansı yüksek bulunurken, MUC-1 bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır (89,90).

21) HLA-DR ekspresyonu. Bir seride, aynı Dukes evresinde olan tümörlerde, güçlü HLA-DR ekspresyonu gösteren tümörün en iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (91).

22) hCG ekspresyonu. Erken dönemde karşıt iddiaların varlığına rağmen, hCG immunoreaktivitesi kolorektal adenokarsinom için kötü bir prognostik işaret değildir (92).

23) Bcl-2 proteini ekspresyonu. Bcl-2'nin immunohistokimyasal ekspresyonunun daha iyi prognuzla ilişkili olduğu belirtilmektedir. (93).

24) DNA ploidi. Akım sitometrisi çalışmalarında yapılan belirlemelerin, Dukes evrelemedeki mikroskopik farklılaşma derecesi ve tümör progresyonu ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Tümörler DNA patterni açısından genellikle homojendir. Çok sayıda çalışma, özellikle rektal tümörlerde, anöploidi ve yaşam süresince nüks riski arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, evrelemeden bağımsız olarak tekniğin prognostik değerinin olup olmadığı tartışmalıdır (94).

25) Hücre proliferasyonu. S fazı fraksiyonunun belirlenmesinin diğerlerinde değil ama kimi çalışmalarda hayatta kalma oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95).

26) Kromozom 18q'nun allelik kaybı. Kolorektal karsinomda bu karyotipik değişikliğin güçlü negatif prognostik anlamı vardır (16,96).

27) Onkogen ekspresyonu. 17p, 1p, 5q, 8p, veya 18q kaybı, DCC gen ekspresyonunda azalma, p53 over ekspresyonu, azalmış p27 ekspresyonu, yüksek cyclin A ekspresyonu, ras gen mutasyonu, degradedasyone matriksde bulunan enzimlerin ve bunların inhibitörlerinin ekspresyonu, apopitozis içeren genlerin ekspresyonu (bcl 2, bax, survivin), hücre yüzey moleküllerin ekspresyonu (CD44 ve bunun varyantları, ICAM1, Galaktin 3) ve metabolik enzimler (COX 2, GLUT1, Manganez süperoksit dismutaz, timidilat sentetaz, ornitin dekarboksilaz) prognostik değere sahiptirler (16).

Mikrosatellit instabilite gösteren tümörlerin farklı klinik özellik gösterdiği saptanmıştır. Bu tümörler proksimal kolonda lokalizedir, genellikle müsinöz veya andiferansiye özelliktedir. Stromalarında belirgin lenfositik infiltrasyon bulunmaktadır ve mikrosatellit stabil tümörlere göre daha iyi prognoz gösterirler. Bir çalışmada evre II-III kolonik karsinomlu hastalardaki mikrosatellit stabil ya da stabile yakın tümörlerin florourasil temelli adjuvan kemoterapiden fayda gördükleri belirlenmiştir ama yüksek oranda mikrosatellit instabilitesi gösterenler fayda görmez (97).

29) Lenf nodu yayılımı. Eğer tümör lenf nodlarına metastaz yapmışsa 5 yıllık yaşam süresi keskin bir düşüş gösterir. Lenf nodu yayılımının yerleşimi ve boyutu önemlidir. Tümörün hemen yakınındakilerden başka lenf nodu tutulumu varsa kür çok nadirdir. Apikal noda yayılım olumsuz bir özelliktir. Ne kadar çok lenf noduna yayılım varsa prognoz o kadar kötüdür. Bir çalışmada gösterildi ki; eğer 6'dan fazla lenf nodu metastatik karsinom içeriyorsa, hastaların %10'undan azı 5 yıldan fazla bir süre hayatta kalabilir. Eğer 16'dan fazla mezenterik lenf noduna yayılım varsa bütün hastalar 5 yıllık bir sürede hayatlarını kaybederler. Sadece immunohistokimyasal ve moleküler (CEA için RT-PCR) yolla tespit edilebilen nodal mikrometastazların kötü prognozla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (1,98).

30) Lenf nodu reaksiyon paterni. Bölgesel lenf nodları hücrel bağışıklık yanıtının morfolojik özelliklerini içeren kolorektal karsinomlu

hastalarda yaşam süresi, nodları bu değişiklikleri göstermeyen hastalara göre daha uzundur (99).

31) Evreleme. Dukes tarafından ortaya atılan orijinal şema ya da hemen arkasından ileri sürülen modifikasyonlar kullanılarak yapılan evrelemenin, kolorektal karsinomlu hastaların prognozlarını tahmin etmede güçlü oldukları kanıtlanmıştır (100).

32) Mikroskopik grade. Tümörün mikroskopik derecesi ve prognoz arasında, özellikle tümörler 2 kategoriye ayrıldıysa (düşük grade ve yüksek grade), kesin bir ilişki bulunmuştur. Derecelendirme yapılırken tümörün en belirgin paterni değil, en kötü paterni dikkate alınmalıdır (101).

33) Makroskopi. Tümör çapı hem büyük hemde küçük olsun sapsız ve ülser şekilli tümörler, polipoid tümörlerin aksine kötü prognozludur. Diğer kötü prognostik özellikler, kolonu çepeçevre sarması, komplet barsak obstrüksiyonu, perforasyon ve serozal depozitlerin varlığıdır (16).

2.5. HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

2.5.1. Cadherinler

Cadherin, hücre-hücre adezyonunu sağlayan kalsiyuma bağımlı glikoprotein yapısında bir transmembran proteini olup aynı tip hücreler arasındaki cadherin molekülü ile bağlantı kurarak bir homodimer oluşturur. Cadherin tek zincir halinde 720-830 aminoasid içermekte olup çeşitli vertebralılarda (memeliler, kuşlar, amfibiler v.b.) tanımlanmıştır. Molekül ağırlığı 124 kD civarında olup cinse spesifik olmalarına rağmen protein dizilimleri %30-50 oranında birbirine benzemektedir.

Fonksiyonel olarak cadherinler en önemli adhezyon molekülü olup hücrede normal olarak eksprese edildiği zaman diğer hücre adhezyon molekülünün inaktivasyonunda hücrenin biyolojik davranışını minimal

etkilemektedir. Bu moleküllerin normal fonksiyonları için kalsiyuma ihtiyaçları olup bu iyonun yokluğunda proteazlar ile hızla parçalanmaktadırlar. Son yıllarda tanımlanmış 30'dan fazla cadherin bulunmasına rağmen iyi tanımlanmış 4 cadherin vardır. Bunlar epitelyal (E-cadherin), plasental (P-cadherin), nöral (N-cadherin) ve retinal (R-cadherin) cadherin olup hepsi farklı genler tarafından kodlanmaktadır. E-cadherin geni kromozom 16q22.1'dedir.

Cadherinler çeşitli dokularda tespit edilebilirler. Bazı cadherinler (E-, N-, P-, R-cadherin gibi) birçok dokuda bulunurken diğer cadherinler (Kps-cadherin, cadherin-6 gibi) dokuya spesifiktir. E-cadherin hemen hemen tüm epitelyal dokularda eksprese edilmektedir. P-cadherin, deri ve meme gibi bazı organlarda stratifiye epitelin bazal ve daha aşağı katlarında sınırlıdır. N-cadherin nöral doku ve kasta bulunmaktadır. Bütün cadherinler moleküler yapısı, ekstraselüler amino ucu, transmembran parçası ve intraselüler karboksi ucu olmak üzere üç kısım içermektedir. Ekstraselüler parçada 3 veya 4 adet Ca^{2+} 'u bağlayan aminoasit bulunmaktadır. Ekstraselüler parça aynı zamanda selektiviteden sorumlu bölüm olup diğer cadherinin kalsiyum içeren ekstraselüler parçası (homofilik) ile birleşir. İntrasitoplazmik karboksi ucu hücre iskeletini oluşturan en önemli moleküllerden biri olan catenin kompleksi ile birleşir.

Catenin kompleksi alfa catenin (102 kD vinkulin benzeri molekül), beta katenin (95 kD), gama catenin ve p120'den oluşmaktadır. Cadherin-catenin kompleksi adherens junction ya da zonula adherensi oluşturur. Son yıllarda zonula adherenste src protoonkogen ailesinin 3 üyesi (src, yes, lyn) tespit edilmiş olup bu genlerin ürünü olan kinazlar bu bölgede yoğunlaşmıştır. Tirozin kinaz, cadherin-catenin kompleksinin fonksiyonunu regüle eder. Cadherinlerin fosforillendiği bilinmektedir. Cadherinin fonksiyonunun normal olabilmesi için catenin kompleksinin bulunması gereklidir. Catenin kompleksinin disfonksiyonu defektif cadherin aktivitesine neden olur.

Alfa catenin, cadherin-catenin kompleksinin aktin filamentine bağlanmasında en önemli rolü oynar. Alfa catenin'in doku dağılımı, tümör grade'i ve yayılımı ile koreledir. Alfa cateni'nin alfaN ve AlfaE olmak üzere iki izoformu vardır.

Beta katenin organogenezis ve doku morfogenezisinde önemli rol oynar. Ayrıca cadherin ile ilişkili hücre adhezyonunun regülasyonunda kritik rol oynar. Gama catenin, beta catenin ile yüksek derecede benzerlik göstermekte olup zonula adherensde bulunarak desmozomal plak içinde fonksiyonunu yerine getirir. p120, cadherinin direk olarak intrasitoplazmik parçasına bağlanır ve cadherine bağlı hücre adezyonunun modülasyonuna katkıda bulunur.

Cadherinler, hücre-hücre adhezyonundan, lökosit fonksiyonundan ve tümör invazyonu ve metastazdan sorumludur. Cadherin ekspresyonundaki değişiklik tümör hücreleri arasındaki adezyonun kaybına neden olarak progresyonda önemli bir basamak oluşturmaktadır. Ayrıca cadherin-catenin kompleksindeki disfonksiyonda tümör hücrelerinin biyolojik davranışlarında değişikliğe yol açmaktadır. Alfa catenin geni 5. kromozomun uzun kolunda (5q) yerleşmiş olup prostat kanserlerinin %25'inde bu bölgede delesyon bulunmaktadır. E-cadherin ekspresyonu immunohistokimyasal olarak analiz edildiğinde benign patolojilerde interselüler mesafede uniform ve yoğun bir şekilde boyanma varken tümörlerin %50'sinde E-cadherin boyanması azalmış yada kaybolmuştur.

E-cadherin molekülü gerek taze donmuş dokuda gerekse formalin ile fiske parafin kesitlerde immunohistokimyasal metodlar ile tespit edilebilmektedir. Taze donmuş dokuda tümörün makroskopik olarak ayrımı tam olarak yapılamadığından parafin kesitlerde inceleme ön plana çıkmıştır. Parafin kesitlerde dokuların yapıları ve sitolojik detayları daha ayrıntılı olarak incelenebilmektedir. İmmunohistokimyasal incelemede parafin kesitlerde antijenik yapıların belirgin hale gelmesinde en etkili yöntem sitrat buffer ile yüksek enerji mikrodalga ile kesitlerin ısıtılmasıdır.

2.5.1.1. Kanser Hücrelerinde E-cadherin ekspresyonu

İlk yapılan çalışmalarda kanser dokularında E-cadherin protein ekspresyonu immünohistokimyasal olarak araştırılmıştır. Bu amaçla avidin, biotin peroksidaz kompleks metodu kullanılmıştır. E-cadherin ekspresyonu değişik kanserlerde örneğin: mesane, özefagus, mide, kolon ve meme kanserlerinde azalmıştır. Diğer araştırmacılar karsinoma in situ hücre serileri arasında değişik E-cadherin ekspresyonu göstermişler. Ancak kanserli olmayan epitelyal hücreler arası sınırdaki stabil E-cadherin ekspresyonu göstermişler. Bu stabilite inflamasyon ve kanser civarındaki dokularda da devam etmiştir.

E-cadherin ekspresyonunda bozukluk malign transformasyon gösteren hücreler için karakteristiktir. E-cadherin ekspresyonunda azalma, E-cadherin geninin transkripsiyonunda baskılanma veya cadherin peptidlerin proteazlarla parçalanmasından kaynaklanır. İlginçtir ki, patolojik incelemeler E-cadherinin ekspresyonunda heterojen şekilde azalma göstermişlerdir. Çok metastaz yapan tümörlerde E-cadherin ekspresyonu stabil değildir.

2.5.1.2. E-cadherin ve Tümör Diferansiasyonu

İmmunohistokimyasal incelemelerde epitelyal morfolojiyi koruyan tümörlere diferansiye tümörler denilir. Bunlar yüksek miktarda cadherin içerir, epitelyal morfolojisi bozulan tümörlere ise undiferansiye tümörler denilir. Bunlarda cadherin miktarı azalmıştır. Genelde E-cadherin ekspresyonu azalması ile tümörde diferansiasyon kaybı arasında istatistiksel olarak korelasyon mevcuttur. Diğer bir deyimle E-cadherin ekspresyonu veya fonksiyonu bozulunca epitelyal yapılar oluşmaz. Bunlar invitro deneylerle uyumlu bir şekilde cadherinlerin doku morfolojisinde önemli rolü olduğunu göstermektedir.

2.5.1.3. E-cadherin ve Kanser İnvazyonu

E-cadherin ekspresyonunda bozulma agresif histopatoloji gösteren tümörlerde görülür, morfolojik olarak invazyon ve lenf nodu tutulumu ile kendini gösterir. E-cadherin ekspresyonundaki azalma infiltratif özellikte olan tümörlerde, büyüyen ve çapı artan tümörlere göre daha sık görülür. Bu çalışmalar invitro olarak E-cadherinin hücre davranışı üzerindeki etkisi ile gösterilmiştir. Bu invitro çalışmalar kollojen jel ve civciv embriyosunun kalp dokusunda yapılmıştır. Bu çalışmaların birisinde Behren ve arkadaşları E-cadherinin antikorlarla inaktivasyonundan sonra Madin Darby köpek böbrek hücrelerinin kollojen jeli invaze ettiklerini göstermiştir. Frixen ve arkadaşları insan karsinoma hücre serilerini fare E-cadherini ile transfekte edince invazyonun azaldığını göstermişlerdir. İnvivo hayvan modelleri de bu histopatolojik gözlemi ispatlamışlardır.

2.5.1.4. E-cadherin ve Kanser Metastazı

Birçok kanserde (mesane, özefagus, mide, meme) E-cadherin ekspresyonu azalınca yaygın lenf nodu metastazı artmaktadır. Ayrıca prostat ve baş boyun skuamöz hücreli kanserlerinde de E-cadherin ekspresyonu azalınca tümörlerde metastaz ve lenf nodu tutulumuna neden olur. Meme kanserinde E-cadherin ekspresyonu az olunca hematogen metastaz (kemik, akciğer) artmaktadır. Hashimoto ve arkadaşlarına göre fare over karsinom hücre serilerinde E-cadherin ekspresyonu az olunca metastaz riski fazladır ancak, E-cadherin ekspresyonu fazla olunca metastaz riskleri azdır. Bu bulgulara dayanarak E-cadherin ekspresyonu inhibe edilirse kanser hücrelerinin primer odaktan yayılmaları artmaktadır. Bununla birlikte bazı kanserlerde örneğin; mide ve kolorektal kanserlerde E-cadherin ekspresyonu ile uzak metastaz arasında, bağlantı görülmemiştir. Yapılan çalışmalar mide kanserinin primer tümöründe ve karaciğer metastazlarında E-cadherin ekspresyonu görülmüştür. Bu bulguları kanser hücreleri ayrılma görüşü ile açıklamak zordur. Genelde hematogen karaciğer metastazı lenf nodu

metastazına göre daha azdır, iyi diferansiye tümörlerde karaciğer metastazı lenf nodu tutulumuna göre daha sıktır.

E-cadherin ekspresyonu olan karsinom nasıl karaciğer metastazı gösterir?. Bunu açıklamak için bir hipotez geliştirilmiştir. Bazı tümörlerde E-cadherin ekspresyonu stabil değildir ve E-cadherin ekspresyonu lokal olarak veya embriyoda olduğu gibi geçişi azalabilir. Böylece belli hücre popülasyonları kümeler halinde ayrılabilir ve metastaz gerçekleştirebilirler. Metastaz bölgesindeki hücreler E-cadherin ekspresyonu gösterirler veya diğer bir deyişle sadece E-cadherin ekspresyonu olan hücreler implante olurlar. Bazılarına göre unstabil E-cadherin azalması hücrelerin primer lezyondan ayrılması ve dolaşıma salıverilmesinde rol almaktadır. Metastaz gerçekleşince tam tersi geçerlidir. Yani E-cadherin (+) olan hücreler birbirine daha kolay tutunur ve metastatik fokus oluşur. Metastaz yapan hücreler yeni odakta tutunabilmeleri için adhezyon sistemleri kullanırlar ve parankim hücrelerine tutunurlar.

Bazı spesifik organlara metastazın sık olduğunu anlamak için adhezyon sistemleri iyice araştırılmalıdır. Çalışmalara göre bir çok tümörde metastaz yapan hücreler bazı hedef organlara yönelirler ve hedef organların parankim hücrelerine tutunurlar. Karaciğer metastazı gösteren E-cadherin (+) hücreler hepatositlere yönelirler ve onların bu yeni ortamda yaşamaları sağlanmış olur. Ancak bu bilgi spekülatif bilgidir ve ispatlanması için bir çok çalışma gereklidir. Daha önce yapılan çalışmalar tümör hücrelerinin nonfonksiyone immünoaktif E-cadherin içerdiğini vurgulamışlardır.

Cadherin fonksiyonları sitoplazmik mekanizmalarla bozulabilir. Sitoplazmik mekanizmalar bozulursa E-cadherine bağlı adhezyon sistemlerin stabilitesi bozulabilir (102).

2.5.2. Beta-Catenin

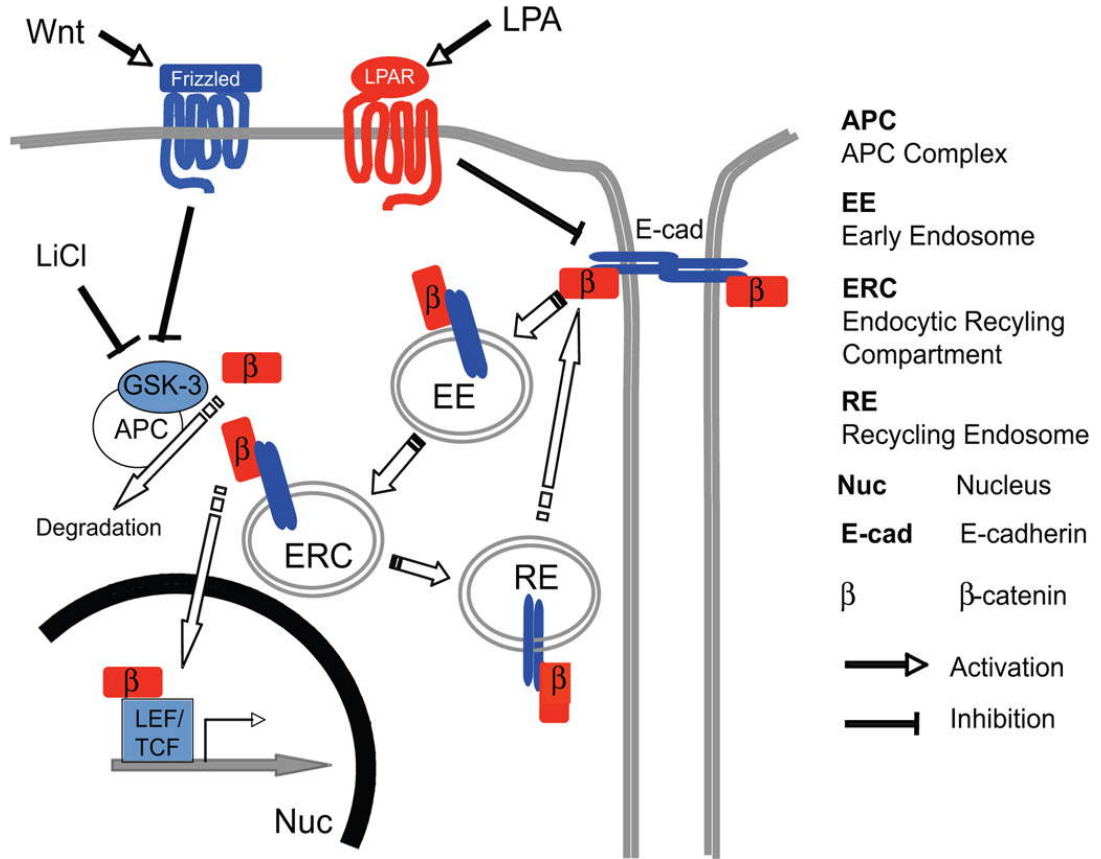
Morfogenezis ve dokunun bütünlüğü, gen ekspresyonunun koordineli regülasyonu ve komşu hücreler arasında ki etkileşimi gerektirir. Bu etkileşimler bozulduğu takdirde hücreler, örneğin kanser gibi hastalıkların tüm özellikleri olan, proliferasyon, diferansiasyon, adezyon ve motilite gibi çeşitli ana süreçlerde değişikliklere maruz kalabilirler. İlginç olarak bazı kanser tiplerinde aşırı seviyeleri bulunan yaygın multifonksiyonel bir protein olan Beta-catenin, hem kalsiyum bağımlı interselüler adezyon olaylarında hemde Wnt yoluyla nükleer gen ekspresyonu ile anahtar bir rol oynar. İnsan malignitelerinde, Beta-catenin bu iki fonksiyonunun denetimi bozulur, hem hücre-hücre adezyonu, hemde artmış hedef genlerdeki transkripsiyona neden olabilen protein birikimine yol açar.

Adherens junctionun sabitlenmesi ve formasyonu için, hücre-hücre adezyonunda plazma membranında sitozolik Beta-cateninin teminini ve bunun E-cadherinle sıkı ilişkisini gerektirir. Beta-cateninide içeren adherens junctionda mikroortamda bulunan duyarlı elemanlar dinamik haldedir. Beta-catenin veya E-cadherinin catenine bağlandığı alan mutasyona uğradığı veya irregüler olarak eksprese olduğu zaman hücre-hücre adezyonu bozulmaktadır. Adherens junctionda bozulan cadherin bağlı Beta-cateninin sonu iyi anlaşılammıştır. Fakat genellikle bunların hem bozulduğu hemde yeniden kazanıldığı kabul edilir.

Beta-catenin bağlı adherens junctiondan farklı, şimdiye kadar ayrı olduğu düşünülen, kanseride içeren oluşumların anahtar bir modülatörü olan Wnt ileti yolunun temel bileşeni olan bir diğer Beta-catenin gölüdür.

Bu Beta-catenin gölleri; aksin, casein kinaz I, diversin, tümör süpresör adenomatöz polipozis koli (APC) ve glikojen sentaz kinaz 3 β ' dan (GSK-3 β) oluşan multiprotein kompleksi içeren bir yol tarafından bozulur. Wnt yolunun aktivasyonu (Frizzled resptörler boyunca) GSK-3 β 'nın fosforilasyonuna, APC kompleksi tarafından Beta-cateninin bozulmasının inhibisyonuna neden olur.

Sonuç olarak sitoplazmik Beta-catenin artan düzeyleri birikir ve nükleer translokasyon için uygun hale gelir ve hedef genlerin transkripsiyonunu değiştiren DNA bağlayıcı proteinler olan TCF/LEF (T hücre faktör/lenfoid enhancer faktör)'e bağlanır. Bu düzenleyici mekanizma kabul edilmiş Wnt yolu olarak anılmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Lipofosfoditik asit stimülasyonu ile ilişkili adherens junctionda (zonula adherens), Wnt iletişimiyle birlikte cadherin bağlı β -catenin gölünün kesitinin, Kam ve arkadaşları tarafından şematize edilmiş bir modeli.

Diğer türlerin aksine Wnt yolu embriyonik gelişimde çok önemlidir (112). Ek olarak β -catenin, hücre büyüme ve yaşamının regülasyonunda ki Wnt ileti yolunun anahtar efektörüdür. Wnt ileti yolu, hücre proliferasyon düzenlenmesi, diferansiasyonunda rol alır. Wnt ileti yolu, santral sinir sistemi, böbrek, plasenta, üriner sistem ve vertebraların gelişiminde temel rol

oynamaktadır. Normal epitelyal hücrelerde, β -catenin sitoplazmik düzeyi, hızlı degradasyonu yoluyla çok düşük olarak korunur. Bu yol aktive olunca β -catenin gen mutasyonlarına neden olur. Wnt faktörleri, glikoproteinleri sekrete eder, hücre yüzey reseptörüne bağlanır membran iyileşmesi ve sitozolik protein fosforilasyonu indüklenir. β -catenin sitoplazmada toplanır, nükleusa transloke olur. β -catenin transkripsiyon faktör üyeleri olan T hücre faktör/lenfoid büyüme faktörünün üyelerine bağlanır ve hedeflenen genler (cyclin D1, c-myc gibi) aktive olurlar. β -catenin artışı, onkogenik potansiyel olarak bilinir.

β -catenin ekspresyonu, çoğu kolon karsinomlarında, melanom, gastrik karsinom, prostat karsinomu, hepatosellüler karsinom ve göğüs karsinomunda vardır. β -catenin ekspresyonu ile cyclin D1 transkriptlerinin Tcf/lenfoid bağlama alanı yoluyla regüle olması hem kolon hemde göğüs karsinomlarında bildirilmiştir. Buda tümör gelişiminde aktive Wnt iletisini destekler.

β -catenin GSK3 β (Glikojen sentaz kinaz 3 beta) fosforilasyon alanında nokta mutasyon karsinomların artmasına neden olur. Tümör süpresör APC gen mutasyonlarının tesbiti, hem sporadik, hemde kalıtsal kolon karsinomlarının belirlenmesine yol açar. Aksin gen mutasyonları, birçok karsinoma yol açar. β -catenin artışı, E cadherin ekspresyon kaybı sonucunda oluşur (103). Kolorektal kanserde APC mutasyonları hastaların %61'de bulunur ve transkripsiyon bağımlı Beta-cateninin anormal up-regülasyonu ile sonuçlanır. APC mutasyonu içermeyen hastalarda genellikle aynı yoldaki diğer moleküller, TCF (Thücre faktör), ve Beta-catenindeki değişiklikler doğrudan olur. APC'deki mutasyon, birde familyal adenomatöz polipozis sendromunda kolorektal kanserlerin genetik gelişiminden sorumludur (112).

Yani, β -catenin genellikle GSK3 ile fosforile olur ve sonunda hızlı proteozomal yıkım amaçlanır. Fetal gelişim esnasında, Wnt ligandları membranda aktive Frizzled reseptörleri, GSK3 bağı protein ve Dishemelled

içeren intermedier moleküller yoluyla GSK3' ün inaktivasyonuna yol açar. Sonuç olarak, β -catenin sitoplazmada toplanır ve nükleusa transloke olur. Hücre siklus modülatör genleri, cmyc, cyclin D1, TCF genleri olarak bilinir. Wnt yolundaki β -catenin sitoplazmik kompleksinin oluşumunda bulunan moleküllerin gen mutasyonu ile ileti disregülasyonu görülür, buda β -catenin sitoplazma yada nükleusa toplanmasına neden olur çünkü β -catenin degradasyonuna direnç gelişir. Aberran Wnt/ β -catenin ileti yolundan, sıklıkla çeşitli karsinomlar ortaya çıkar. APC gen mutasyonu, FAP ile ilişkili tüm herediter kolon karsinomlarında ve sporadik kolon karsinomlarının %80'inden fazlasında görülür. β -catenin mutasyonları, APC tip kolon tümörlerinde, kıl follikül tümörlerinde ve hepatosellüler karsinomlarda görülür. FAP' lı hastalarda Papiller tiroid karsinom insidansı yüksek bildirilmiştir ve sıklıkla β -catenin mutasyonları ile anaplastik tiroid karsinomu görülür. Ek olarak cmyc ve/ veya cyclin D1 artmış ekspresyon düzeylerinde, sporadik differansiye tiroid karsinomları görülebilir.

Yani β -catenin hücre adezyonunda ve Wnt iletisinde rol oynar. Normalde dinlenme döneminde hücrelerde Wnt aktivasyonu yoktur. β -catenin hücre membranında adherens junctionda lokalizedir ve sitoplazmik düzeyi çok düşüktür. Düşük membran β -catenin ekspresyonu, nükleer lokalizasyon ve exon 3 mutasyonları yanısıra, tiroid karsinomlarında konvansiyonel bağımsız prognostik faktördür ve kötü prognozla ilişkilidir denmektedir (103).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Eylül 2006 ile Subat 2008 tarihleri arasında, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1., 2., 3., 4. ve 5. Genel Cerrahi Kliniklerinde; sağ hemikolektomi, segmenter kolon rezeksiyonu, sol hemikolektomi, anterior rezeksiyon, low anterior rezeksiyon, abdomino-perineal rezeksiyon (Miles operasyonu) yapılan ve Patoloji Bölümümüzde Klasik Adenokarsinom tanısı almış 53 adet kolektomi materyalleri kullanıldı..

2006-2008 tarihleri arasındaki kolektomi materyalleri retrospektif olarak değerlendirildi. Orijinal patoloji raporlarının ve H.E. ile boyanmış lamplarının tamamının tekrar değerlendirilmesiyle uygun tümör blokları seçilmiştir. Seçilen tümör bloklarına, E-cadherin ve Beta catenin ile immunhistokimyasal çalışma yapılarak, klinik ve histopatolojik çeşitli parametrelerle (yaş, cinsiyet, lokalizasyon, tümör çapı, histolojik grade, evre, bölgesel lenf bezine metastaz, peritümöral mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve müsin içeriği) karşılaştırılmıştır. Aynı kesitteki normal mukozadaki epitel hücreleri internal pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Kanserli tüm olguların Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı kesitleri mevcuttur.

Çalışmada her olguda aşağıdaki faktörler gözden geçirildi:

1) Yaş: Olgulara ait yaş bilgileri patoloji raporlarından elde edildi.

2) Cinsiyet: Hastalar kadın ve erkek olarak iki grupta incelendi.

3) Lokalizasyon: İnen kolon, sigmoid kolon, rektosigmoid bölge, çekum, rektum, sağ kolon, sol kolon, splenik fleksura, transvers kolon olarak dokuz ayrı lokalizasyondaki hastalar incelendi. Sigmoid-rektum-rektosigmoid kayıtlı materyaller Grup 1, Çekum-çıkan kolon-sağ kolon kayıtlı materyaller

Grup 2, sol kolon-inen kolon kayıtlı materyaller Grup 3., transvers kolon ve kolon kayıtlı materyaller Grup 4 olarak gruplandırıldı.

4) Tümör boyutu: Patoloji raporlarındaki makroskopik ölçümlerden elde edildi

5) Histolojik grade: Olgular glandüler yapılanmalarına göre 3 gruba ayrıldı. % 95'inden fazlasında glandüler yapılanma bulunan tümörler grade 1 (iyi diferansiye), % 50-95'inde glandüler yapılanma bulunan tümörler grade 2 (orta derecede diferansiye), % 5-50 arasında glandüler yapılanma bulunan tümörler grade 3 (az diferansiye) karsinom olarak belirlendi.

6) Lenf nodlarının durumu: Lenf nodu metastazı pozitif ve negatif olarak değerlendirildi.

7) Evre: Evrelendirmede Modifiye Astler-Coller Sınıflaması kullanıldı. Evre A, evre B1, evre B2, Evre C1, Evre C2 ve Evre D olarak gruplandırıldı.

8) Lenfositik cevap: Tümör stromasındaki mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu var ve yok olarak sınıflandırıldı. Tümör stromasındaki mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu varlığında az (+1) ve çok yoğun (+2) olarak değerlendirildi.

9) Müsin varlığı: Tümörde müsin içeriği var yok olarak değerlendirildi.

3.1. İMMUNOHİSTOKİMYASAL BOYANMA YÖNTEMİ

İmmünohistokimyasal inceleme için % 10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş, takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömülmüş olguların seçilen tümör bloklarından, poly-L lizin kaplı lamlara 4 mikron kalınlığında 2'şer adet kesitler hazırlandı. Kesitler 37 °C lik etüvde 12 saat bekletildikten sonra ksilol ve alkol serisinden geçirildi. Antijenin geri kazanılması için kesitler, E-cadherin ve Beta-catenin için citratta, düdüklü tencerede 9 dakika

kaynatıldı. Aynı solüsyonlarda 20 dakika da oda sıcaklığında bekleyen kesitler daha sonra phosphate-buffered salin (PBS) solüsyonuna alındı. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla hidrojen peroksit damlatılıp 15 dakika bekletildi. PBS ile yıkanan kesitlere nonspesifik bağlanmaları engellemek amacıyla 5 dk Ultra V Block uygulandı. Kesitler üzerindeki uygulanan ultra v bloktan yıkama yapılmadan arındırıldı. Kullanıma hazır E-cadherin (Monoclonal Mouse anti Cadherin E/E-cadherin clone SPM471 Neomarkers Fremont, CAS, USA) ve Beta-catenin (Epitope Specific Rabbit PAg IgG Neomarkers Fremont, CAS, USA) antikoları her bir tümörden hazırlanan 2 adet lama ayrı ayrı uygulanarak oda sıcaklığında E-cadherin için 2 saat, Beta-catenin için 1 saat süre ile bekletildi. Kesitler 4 kez PBS ile yıkandı. Sekonder antikor olarak Biotinylated ultratek-anti-polyvalent antibody (scyteck) 20 dakika uygulandı. Kesitler PBS banyosundan geçirildikten sonra işaretleyici olarak ultratek HRP (scyteck) kesitlere damlatılarak 20 dakika bekletildi. Tekrar PBS banyosundan geçirilen kesitlere hazır buffer solüsyonuyla hazırladığımız DAB kromojen /substrate KIT damlatılarak oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi. Distile su ile yıkanan kesitlere hematoksilin uygulandıktan sonra alkol ve ksilol serisinden geçirildi. Balsam ile kapatıldı. Çalışmamızda pozitif kontrol olarak tümöre komşu normal kolon mukozası kullanıldı.

3.2. İMMUNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İmmunhistokimyasal E-cadherin ve Beta-catenin değerlendirilmesi, ışık mikroskobunda tümör hücrelerinde boyanma yaygınlığı ve boyanma paterni açısından incelenerek yapıldı. Aynı kesitteki normal mukozada, epitel hücrelerinde membranöz boyanma internal pozitif kontrol olarak kullanılmıştır (Resim 1). Tümör hücrelerinde, E-cadherin ile membranöz boyanma izlenirken, Beta-catenin ile membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanma gözlemlendi. Pozitif boyanan tümör hücrelerinin boyanma oranı semikantitatif olarak grade'lendirilerek aşağıdaki kategorilerden birine dahil edildi (104).

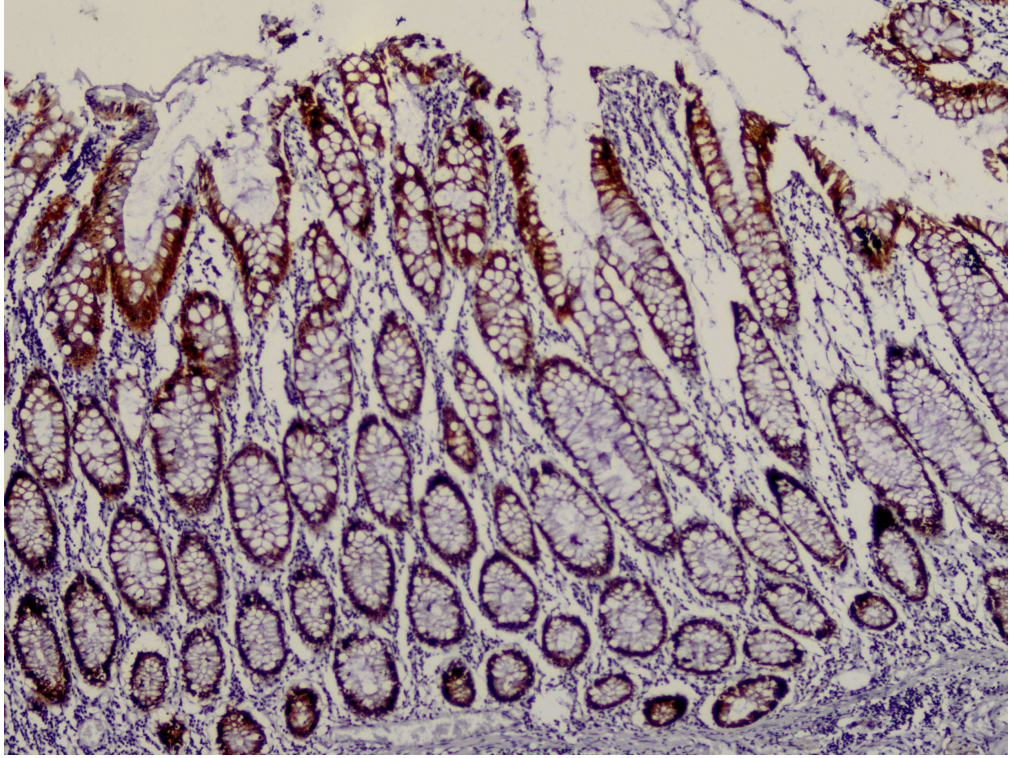
0: Tümör alanında boyanma olmaması veya %5'inden azında boyanma görülmesi.

1+:Tümör alanının %5'inden fazlasında veya %30'undan azında, zayıf ve orta şiddette boyanma görülmesi (Resim 2).

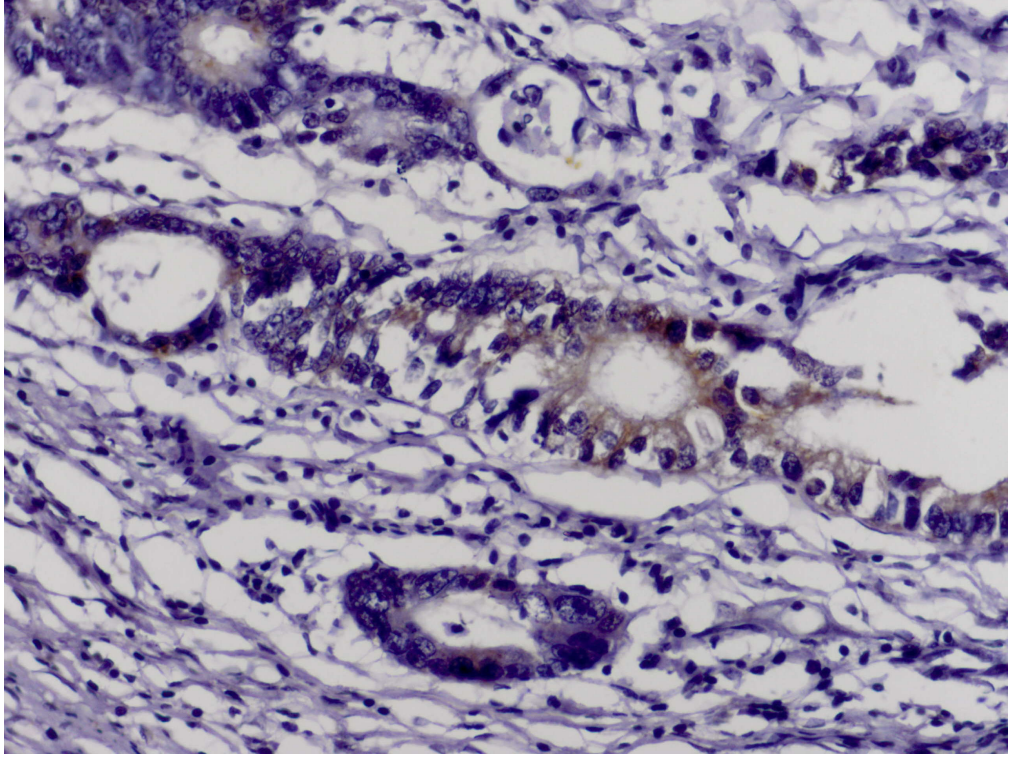
2+:Tümör alanının %30'undan fazlasında veya %50'sinden azında, zayıf ve orta şiddette boyanma görülmesi (Resim 3).

3+:Tümör alanının %50'sinden fazlasında kuvvetli boyanma görülmesi +++ olarak değerlendirildi (Resim 4, 5, 6, 7).

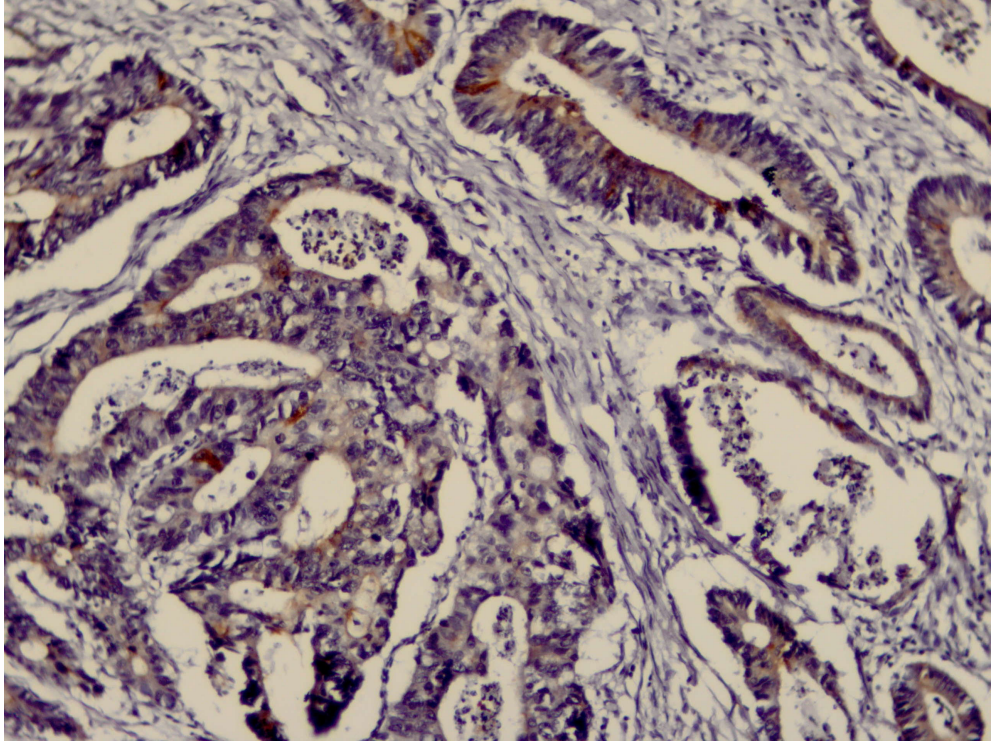
Beta-cateninin boyanma paterni de sitoplazmik, membranöz ve nükleer olarak üç gruba ayrıldı.



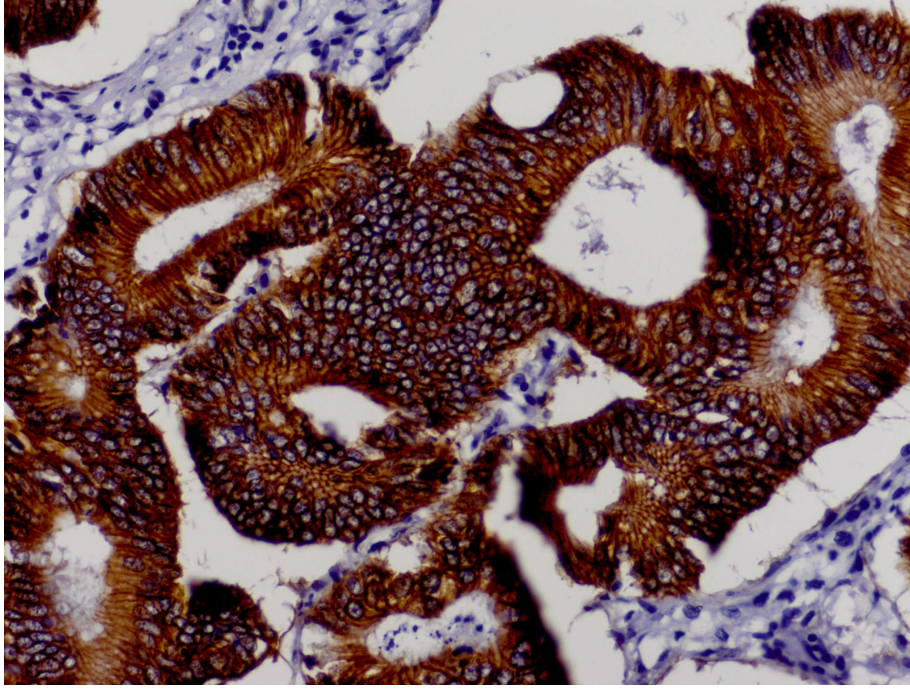
Resim 1. Aynı kesitteki normal mukozada epitel hücrelerinde (+3) pozitif membranöz boyanmax100.



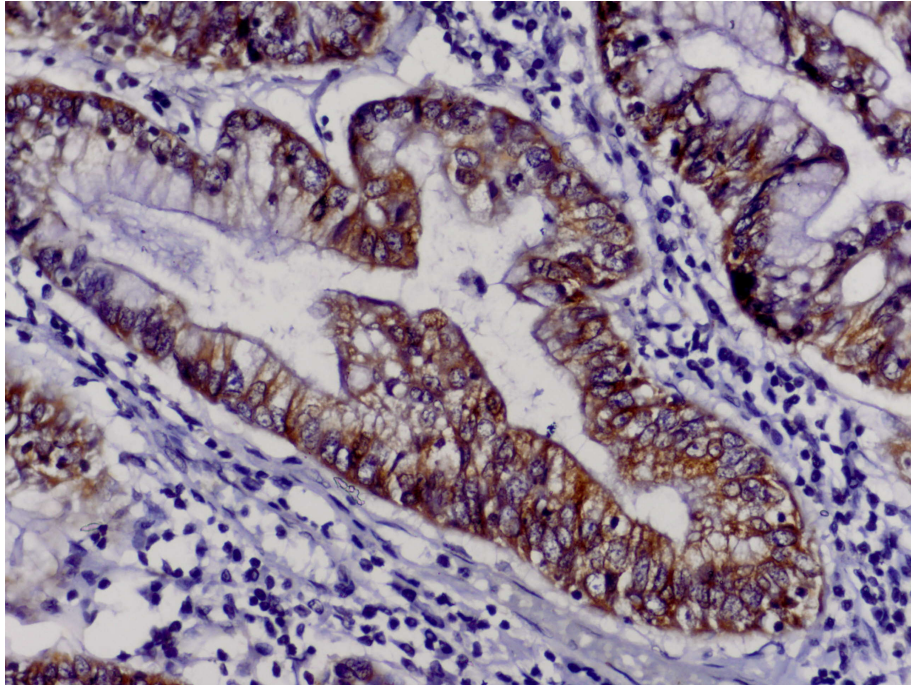
Resim 2. Orta derecede diferansiye Adenokarsinomda E-cadherin ile (+1) pozitif membranöz boyanmax400.



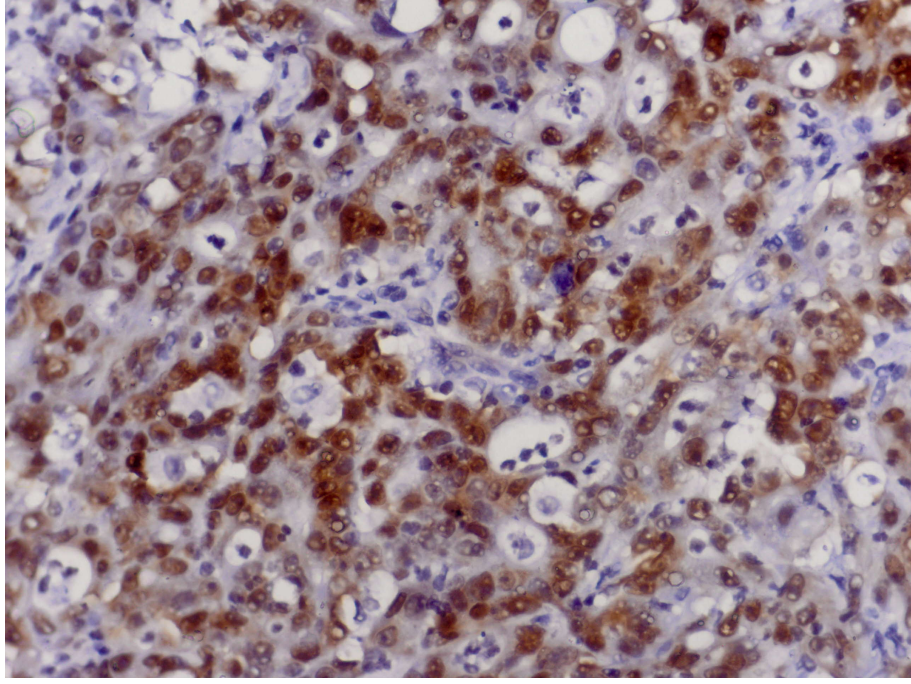
Resim 3. Orta derecede diferansiye Adenokarsinomda E-cadherin ile (+2) pozitif membranöz boyanmax100.



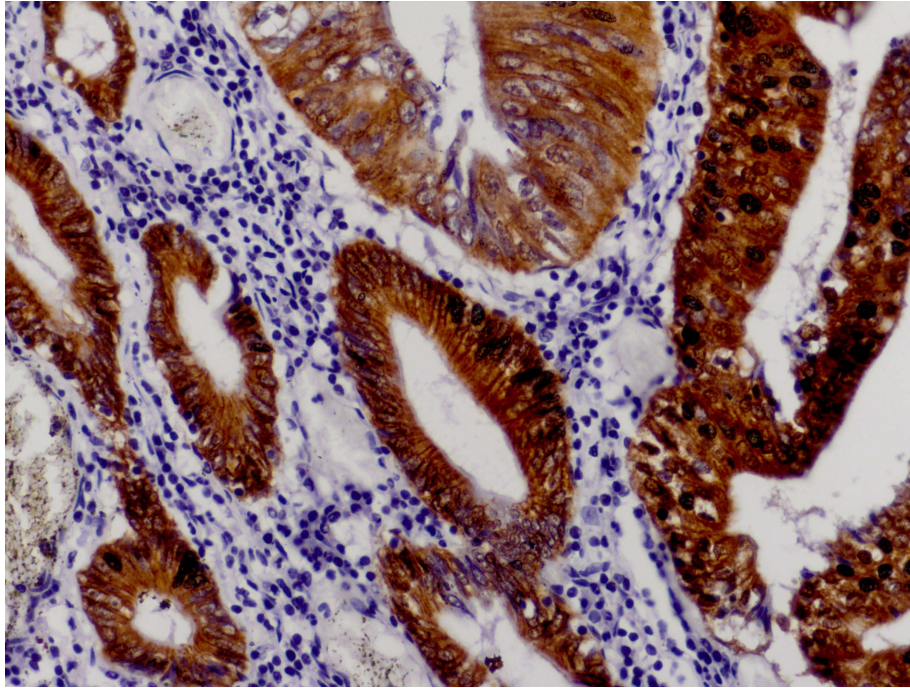
Resim 4. İyi diferansiye Adenokarsinomda Beta-catenin ile (+3) pozitif membranöz ve sitoplazmik boyanmax400.



Resim 5. İyi diferansiye Adenokarsinomda E-cadherin ile (+3) pozitif boyanmax400.



Resim 6. Az diferansiye Adenokarsinomda Beta-catenin ile (+3) nükleer boyanmax400.



Resim 7. İyi diferansiye Adenokarsinomda, Beta-catenin ile bir glandda sadece (+3) pozitif sitoplazmik boyanma gözlenirken, diğer glandlarda hem sitoplazmik, hem membranöz, hemde yer yer nükleer boyanma dikkati çekmektedirx400.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yaş, lenf nodu sayısı ve tümör çapı için ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde, markerların boyama şiddeti ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Bağımsız gruplar arasında markerlara ilişkin boyanma şiddeti ortancaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yaş, evre, grade, lenf nodu sayısı, lenfosit infiltrasyon derecesi ve tümör çapı ile markerların boyanma şiddeti ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal korelasyonun olup olmadığı Spearman'ın korelasyon katsayısı (ρ) ve önemlilik düzeyi saptanarak değerlendirildi. Markerlerin boyanma şiddeti düzeylerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Markerlerin boyanma şiddetine göre istatistiksel olarak anlamlı uyumun olup olmadığı ise Kappa katsayısı (κ) hesaplanarak değerlendirildi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kolorektal tümörlerde, klinik ve histopatolojik parametreleri, kendi aralarında gruplandırarak yaptığımız değerlendirmede bulgular aşağıdaki gibiydi:

4.1. YAŞ

Çalışmamızdaki hastaların en küçüğü 33, en büyüğü 92 yaşındaydı ve aritmetik ortalama 63.9 idi (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik Veriler

Değişkenler	Tanımlayıcı İstatistikler
Yaş	63.9±12.1 (33-92)
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	22 (%41.5)
<i>Erkek</i>	31 (%58.5)
Lokalizasyon	
<i>Rektosigmoid, Sigmoid, Rektum (Grup 1)</i>	26 (%49.1)
<i>Sağ Kolon (Grup 2)</i>	17 (%32.1)
<i>Sol Kolon (Grup 3)</i>	7 (%13.2)
<i>Diğer (Grup 4)</i>	3 (%5.7)
Evre	
<i>Evre A</i>	1 (%1.9)
<i>Evre B1</i>	6 (%11.3)
<i>Evre B2</i>	30 (%56.6)
<i>Evre C2</i>	14 (%26.4)
<i>Evre D</i>	2 (%3.8)
Grade	
<i>Az</i>	7 (%13.2)
<i>Orta</i>	29 (%54.7)
<i>İyi</i>	17 (%32.1)
Lenf Nodu Metastaz Varlığı	17 (%32.1)
Lenf Nodu Metastaz Sayısı	2±4 (0-22)
Lenfosit İnfiltrasyonu	
<i>Yok</i>	7 (%13.2)
<i>1+</i>	39 (%73.6)
<i>2+</i>	7 (%13.2)
Tümör Çapı	5.7±2.4 (3-16)
Müsin	13 (%24.5)

Yaş ile E-cadherin ve Beta-cateninin membranöz, nükleer boyanma skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak yaş arttıkça, Beta-cateninin sitoplazmik boyanma skoru azalmaktaydı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2).

Tablo 2. Yaş ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	rho	p
E-cadherin	0.035	0.804
Membranöz Beta-catenin	-0.087	0.535
Sitoplazmik Beta-catenin	-0.323	0.018
Nükleer Beta-catenin	-0.030	0.832

4.2. CİNSİYET

Hastaları cinsiyetlerine göre ayırdığımızda hastaların 31'i erkek, 22 tanesi kadındı (Tablo 1).

Cinsiyet ile E-cadherin ve Beta-cateninin boyanma skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Cinsiyete Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri

Değişkenler	Erkek (n=31)	Kadın (n=22)	p
E-cadherin	3 (0-3)	2 (0-3)	0.085
Membranöz Beta-catenin	3 (0-3)	3 (0-3)	0.874
Sitoplazmik Beta-catenin	2 (0-3)	2 (0-3)	0.660
Nükleer Beta-catenin	1 (0-3)	1 (0-3)	0.978

4.3. TÜMÖR LOKALİZASYONU

Lokalizasyona göre yaptığımız sınıflamada, vakaların çoğunluğunun sigmoid kolon-rektum ve rektosigmoid bölgede olduğu görüldü (Tablo 1).

Tümör lokalizasyonu ile E-cadherin ve Beta-cateninin boyanma skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4). Grup 4'te sadece 2 olgu olduğu için değerlendirilmeye alınmadı.

Tablo 4. Tümör Lokalizasyonuna Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri

Değişkenler	Grup 1 (n=26)	Grup 2 (n=17)	Grup 3 (n=7)	p
E-cadherin	3 (1-3)	3 (0-3)	3 (1-3)	0.488
Membranöz Beta-catenin	3 (0-3)	3 (0-3)	3 (1-3)	0.219
Sitoplazmik Beta-catenin	2 (0-3)	1 (0-3)	2 (0-3)	0.115
Nükleer Beta-catenin	2 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	0.727

4.4. TÜMÖR ÇAPI

Tümör çapı, en küçük 3cm, en büyük 16 cm idi. Ortalama tümör çapı ise 5 cm idi (Tablo 1). Tümör çapı ile E-cadherin ve Beta-cateninin boyanma skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Tümör Çapı ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	rho	p
E-cadherin	0.221	0.112
Membranöz Beta-catenin	-0.237	0.087
Sitoplazmik Beta-catenin	-0.069	0.624
Nükleer Beta-catenin	-0.066	0.638

4.5. TÜMÖRÜN DİFERANSİYASYON DERECESESİ (GRADE)

Diferansiyasyon derecesine göre yaptığımız sınıflamada, iyi ve az derecede diferansiye tümörlerle kıyaslandığında orta derecede diferansiye tümör sayısının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 1).

Diferansiyasyon derecesi ile E-cadherin ve Beta-cateninin boyanma skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 6, 7).

Tablo 6. Grade'e Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri

Değişkenler	Az (n=7)	Orta (n=29)	İyi (n=17)	p
E-cadherin	1 (0-3)	3 (0-3)	3 (1-3)	0.189
Membranöz Beta-catenin	3 (2-3)	3 (0-3)	3 (0-3)	0.559
Sitoplazmik Beta-catenin	3 (0-3)	3 (0-3)	2 (0-3)	0.164
Nükleer Beta-catenin	1 (0-3)	2 (0-3)	0 (0-3)	0.229

Tablo 7. Grade ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	rho	p
E-cadherin	0.247	0.074
Membranöz Beta-catenin	-0.049	0.729
Sitoplazmik Beta-catenin	-0.197	0.158
Nükleer Beta-catenin	-0.208	0.135

4.6. LENF NODU METASTAZI

Hastaları lenf bezi metastazı olup olmasına göre yapılan gruplandırmada, 53 vakanın 17 tanesinde (%32.1) lenf bezi metastazı izlendi (Tablo 1).

Lenf nodu metastazı ile E-cadherinin boyanma oranı arasında, istatistiksel olarak anlamlı, ters bir ilişki saptandı. Lenf nodu metastaz sayısı arttıkça E-cadherinin boyanma oranı azalmaktaydı. Lenf nodu metastazı ile Beta-catenin arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 8, 9).

Tablo 8. Lenf Nodu Metastazının Varlığı ve Yokluğuna Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri

Değişkenler	Lenf Nodu Metastazı Yok (n=36)	Lenf Nodu Metastazı Var (n=17)	p
E-cadherin	3 (1-3)	2 (0-3)	0.039
Membranöz Beta-catenin	3 (0-3)	3 (0-3)	0.402
Sitoplazmik Beta-catenin	2 (0-3)	1 (0-3)	0.397
Nükleer Beta-catenin	1 (0-3)	1 (0-3)	0.866

Tablo 9. Lenf Nodu Pozitifliği ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	rho	p
E-cadherin	-0.313	0.023
Membranöz Beta-catenin	0.089	0.528
Sitoplazmik Beta-catenin	-0.098	0.485
Nükleer Beta-catenin	0.030	0.829

4.7. PERİTÜMÖRAL İNFLAMASYON

Peritümöral inflamasyon, mononükleer tipte olup, 53 vakanın 39 (%73.6) tanesinde hafif yoğunlukta, 7 (%13.2) tanesinde şiddetli yoğunlukta izlenirken, 7 (%13.2) tanesinde ise inflamasyon izlenmedi (Tablo 1).

Peritümöral inflamasyon ile tümördeki E-cadherinin membranöz ve Beta-cateninin membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanma arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak, lenfosit infiltrasyonu arttıkça, normal mukozada, E-cadherin ve Beta catenin boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 10, 11).

Tablo 10. Lenfosit İnfiltrasyonuna Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri

Değişkenler	Yok (n=7)	Var (n=46)	p
E-cadherin	3 (1-3)	3 (0-3)	0.867
Membranöz Beta-catenin	3 (0-3)	3 (0-3)	0.616
Sitoplazmik Beta-catenin	3 (0-3)	2 (0-3)	0.787
Nükleer Beta-catenin	1 (0-3)	1 (0-3)	0.729

Tablo 11. Lenfosit İnfiltrasyon Derecesi ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	rho	p
E-cadherin	0.000	1.000
Membranöz Beta-catenin	0.194	0.165
Sitoplazmik Beta-catenin	0.005	0.971
Nükleer Beta-catenin	0.091	0.517

4.8. TÜMÖR EVRESİ

Olguların yarısından fazlası (%56.6) Evre B2 olarak izlendi. Evre C1 ise hiç izlenmedi (Tablo 1).

Tümör evresi ile E-cadherinin boyanma oranı arasında ters bir ilişki saptandı. Erken evrelerde E-cadherin ile kuvvetli membranöz boyanma

gözlenirken, ileri evrelerde boyanma oranı azalmaktaydı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tümör evresi ile Beta-cateninin membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanma arasında anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo12, 13).

Tablo 12. Evreye Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri

Değişkenler	Evre A-B1	Evre B2	Evre C2-D	p
	(n=7)	(n=30)	(n=16)	
E-cadherin	3 (1-3) ^a	3 (1-3) ^b	2 (0-3) ^{a,b}	0.046
Membranöz Beta-catenin	3 (1-3)	3 (0-3)	3 (0-3)	0.703
Sitoplazmik Beta-catenin	1 (1-3)	2 (0-3)	2 (0-3)	0.298
Nükleer Beta-catenin	0 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-3)	0.367

a Evre A-B1 ile Evre C2-D arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.018).

b Evre B2 ile Evre C2-D arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.024).

Tablo 13. Evre ile E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddeti Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	rho	p
E-cadherin	-0.341	0.012
Membranöz Beta-catenin	0.033	0.813
Sitoplazmik Beta-catenin	-0.015	0.914
Nükleer Beta-catenin	0.101	0.473

4.9. MÜSİN İÇERİĞİ

Vakaların 13 (%24.5) tanesinde tümör içerisinde müsin saptandı (Tablo 1). Müsin içeriği ile E-cadherin ve Beta-cateninin membranöz,

sitoplazmik ve nükleer boyanma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Müsin içeriğine Göre E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Şiddetleri

Değişkenler	Müsin Yok (n=40)	Müsün Var (n=13)	p
E-cadherin	3 (0-3)	3 (1-3)	0.217
Membranöz Beta-katenin	3 (0-3)	3 (2-3)	0.317
Sitoplazmik Beta-katenin	2 (0-3)	1 (0-3)	0.088
Nükleer Beta-katenin	1 (0-3)	1 (0-3)	0.459

4.10. E-CADHERİN BOYANMA ORANI

E-cadherin boyanma oranına göre yaptığımız grupta 53 vakanın 31 tanesinde (%58,5), kuvvetli (+++) membranöz boyanma saptandı (Tablo 15).

4.11. BETA-CATENİN'İN MEMBRANÖZ, SİTOPLAZMİK VE NÜKLEER BOYANMA ORANI

Beta-catenin boyanma oranına göre yaptığımız grupta 53 vakanın 43 tanesinde (%81.1), kuvvetli (+++) membranöz boyanma saptandı (Tablo 15).

Cinsiyet, lokalizasyon, evre, lenf nodu metastaz varlığı ve sayısı, lenfosit infiltrasyonu, tümör çapı ve müsin varlığı ile Beta-catenin'in membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak yaş ile Beta-cateninin sitoplazmik boyanma skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Yaş arttıkça, Beta-cateninin sitoplazmik boyanma skoru azalmaktaydı.

Normal mukozada, E-cadherinin ve Beta-cateninin boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İki marker arasında istatistiksel olarak düşük bir uyum söz konusuydu (%31.5) (Tablo 15).

Tablo 15. E-cadherin ve Beta-cateninin Boyanma Düzeylerinin Dağılımı

Değişkenler	n (%)
E-cadherin	
Yok	2 (%3.8)
1+	11 (%20.8)
2+	9 (%17.0)
3+	31 (%58.5)
Membranöz Beta-catenin	
Yok	2 (%3.8)
1+	2 (%3.8)
2+	6 (%11.3)
3+	43 (%81.1)
Sitoplazmik Beta-catenin	
Yok	6 (%11.3)
1+	13 (%24.5)
2+	11 (%20.8)
3+	23 (%43.4)
Nükleer Beta-catenin	
Yok	17 (%32.1)
1+	11 (%20.8)
2+	9 (%17.0)
3+	16 (%30.2)
Normal mukozada Membranöz E-cadherin	
Yok	1 (%1.9)
1+	6 (%11.3)
2+	13 (%24.5)
3+	33 (%62.3)
Normal mukozada Membranöz Beta-catenin	
Yok	6 (%11.3)
1+	8 (%15.1)
2+	4 (%7.5)
3+	35 (%66.0)

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler, ABD'de gastrointestinal sistemin en sık görülen ve tedavisi en iyi yapılan kanseridir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 150000 yeni tanı alan vaka bildirilmektedir ve bu vakaların yaklaşık yarısı da bu hastalık nedeniyle kaybedilmektedir (1, 83).

Histolojik tip, histolojik grade, tümörün vazoinvaziv durumu ve cerrahi rezeksiyon marjini gibi birçok patolojik parametreler, kolorektal kanserlerin prognozunu bireysel olarak belirlemede çeşitli klinik faktörler genellikle kullanılmaktadır (105). Ek olarak lenf bezi tutulumunun da prognozda oldukça önemi vardır (1). Tümör evresi (Dukes' ya da TNM sınıflaması) en önemli prognostik gösterge olmasına rağmen, evre A tümörlü hastalar da kaybedilmektedir (106).

Kanserlerden ölümlerin temel nedeni tedaviye dirençli metastazlardır. İnvazyon ve metastazda, kanser hücrelerinin bazal membranı aşmaları, lenf nodu veya kan damarları yoluyla uzak yerlere yayılmaları ve hücre adezyonu önemli bir rol oynar (107).

Hücre adezyonu kabaca 4 grupta toplanan moleküller tarafından meydana getirilir. Bunlar; **cadherinler**, integrinler, selektinler ve hücre adezyon moleküllerin süper familyası immunglobülinidir (107).

Cadherin ailesinin bir üyesi olan E-cadherin, interselüler sınır boyunca plazma membranında epitelyal hücrelerde ekspresedir. Bu kalsiyum bağımlı homofilik adezyon yolu tarafından fonksiyonunu gösterir ve α -, β - veya γ -catenin yoluyla hücre iskeletinde aktinle birbirine bağlanır (107).

Kanser hücrelerinde E-cadherin ekspresyonu yaygın olarak çalışılmıştır. İn vivo modellere ek olarak invitro modellerde, E-cadherin

ekspresyonunun supresyonu, azalmış invaziv davranışa sebep olduğu gösterilmiştir (108).

Çalışmamızda, farklı evrelerdeki kolorektal adenokarsinomlarda immunohistokimyasal olarak E-cadherin/Beta-catenin varlığı araştırıldı. E-cadherin ekspresyonunu vakaların %58,5'inde kuvvetli membranöz boyanma şeklinde, Beta-catenin ekspresyonunu ise vakaların %81,1'inde membranöz boyanma şeklinde izledik. İmmunohistokimyasal yöntemle E-cadherin/Beta-catenin protein varlığı, klinikopatolojik değişkenlerden yaş, cinsiyet, lokalizasyon, tümör çapı, histolojik grade, evre, bölgesel lenf bezi metastazı, peritümöral mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve müsin içeriği karşılaştırıldı.

Birçok kaynakta belirtildiği ve çoğu çalışmada görüldüğü gibi kolorektal kanserli hastaların tanı yaşı ortalama 62 dir. Yaş ilerledikçe risk oranı yükselir (1,83). Çalışmamızda, literatürlerle uyumlu olarak hastaların aritmetik ortalaması 63,9 idi.

Kolorektal kanserlerin erkeklerde kadınlara göre sıklığının biraz daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (105). Çalışmamızdaki hastaların 31 (%58,5)'i erkek, 22 (%41,5)'si kadın olarak izlendi.

Kolorektal karsinomların çok büyük bir kısmı sigmoid kolon ve rektumda yer alır (1). Çalışmamızdaki vakaların %49,1'i (26/53) sigmoid kolon, rektum ve rektosigmoid bölge yerleşimli olarak izlendi.

Çalışmamızda tümör çapı, en küçük 3cm, en büyük 16 cm idi. Ortalama tümör çapı ise 5 cm idi.

Çalışmamızda tümörün diferansiyasyon derecesine göre yaptığımız sınıflamada; tümörlerin %32,1'i iyi diferansiye, %54,7'si orta derecede diferansiye, %13,2'si az diferansiye grupta idi. Bu sonuçlar yapılan çalışmalarla uyumlu olarak izlenmiştir (111).

Bazı yazarlar insan kanser dokusunda, kötü diferansiasyonla beraberinde, E-cadherin immunoreaktivitesinin azaldığını tanımlamışlardır (109,110).

Bondi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada; 10 hasta Dukes' A, 100 hasta Dukes' B, 53 hasta Dukes' C, 43 hasta Dukes' D olarak sınıflandırılan, 11 tanesi iyi diferansiye, 172 tanesi orta, 22 tanesi kötü diferansiye, ve bir tanesinde anaplastik olarak grade'lenmiş 206 opere kolon adenokarsinom vakalarında E-cadherin, α -, β - veya γ - catenin ve p120ctn immünohistokimyasal olarak analize edilmiştir. Her bir adezyon proteinleri, sürvi ile birlikte tek tek analize edildiğinde yalnızca E-cadherin azalmış hasta sürvi ile önemli oranda ilişkili bulunmuş. Adezyon proteinleri tek tek analize edildiğinde yalnızca E-cadherin, tümör diferansiasyonu ile pozitif korelasyon, Dukes' evresi ile negatif korelasyon gösterirken, kapsamlı adezyon protein skoru da aynı korelasyon göstermiştir (111).

Çalışmamızda da, olgular Dukes' evresine göre gruplandırıldığında; tümör evresi ile E-cadherinin boyanma oranı arasında ters bir ilişki saptandı. Bondi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da belirttikleri gibi erken evrelerde E-cadherin ile kuvvetli membranöz boyanma gözlenirken, ileri evrelerde boyanma oranı azalmaktaydı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak tümör diferansiasyonu ile E-cadherin boyanma paterni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bondi ve arkadaşları, cateninleri (α -, β - veya γ - catenin ve p120ctn) tek tek analize ettiklerinde, hasta yaşı, nükleer boyanma, tümör grade ve proteinlerin ekspresyonu içeren çok değişkenli analizlerde, verilerin hiç birisini prognozla ilişkili olarak saptamamışlardır. Ancak kapsamlı adezyon skorlarının hesaplanmasını baz aldıklarında survival analizde, değişen ekspresyonla birlikte adezyon proteinlerinin sayısındaki artış ile hem tek değişkenli hemde hasta yaşı, nükleer boyanma ve tümör grade için ayarlanmış çok değişkenli analizlerde hastaların kanserden ölüm riskinde artış ile önemli bir ilişki saptamışlar. Bizde çalışmamızda Beta-catenin'in

membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanma oranı ile cinsiyet, lokalizasyon, evre, lenf nodu metastaz varlığı, lenfosit infiltrasyonu, tümör çapı ve müsin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Bunuda, cateninlerden sadece tek bir catenin ile çalışmamıza bağladık.

Roca ve arkadaşları da yapmış oldukları bir çalışmada, E-cadherin overekspresyonu ile toplam 5 yıllık survival ile önemli korelasyon saptamalarına rağmen, bunun aksine β -catenin'in hem nükleer hemde membranöz boyanması evre ile tek tek analize edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. E-cadherin kaybı, toplam daha kötü survi ile ilişkili, bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır (105).

Van der Wurff ve arkadaşlarının; kolorektal normal mukoza, kolorektal adenom, kolorektal adenokarsinom, lenf noduna ve karaciğere kolorektal adenokarsinom metastazı içeren olgularla yapmış oldukları bir çalışmada, E-cadherin, α - ve β -catenin ekspresyonunu analize etmişlerdir. Bu çalışmada, primer tümör ve metastazda invaziv ve metastatik davranış ile E-cadherin-catenin ekspresyonları arasında paralellik izlememişlerdir. E-cadherin, α - ve β -catenin'in normal paternde boyanması (matching) normal ve çoğu neoplastik kolorektal epitelde bulunmuştur. E-cadherin ve catenin boyanmasının azalması sadece az sayıdaki adenokarsinoma hücrelerinde saptanmış. Bu bulgularla, kolorektal lezyonlarda E-cadherin ve catenin'in prognostik ve diagnostik olarak kullanımını dışlamışlardır (107).

Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozludur. Bunun nedeni tanıda gecikmeye bağlı daha ileri evre tümör, ülseratif kolitten ortaya çıkan vakaların büyük oranda olması ve daha çok sayıda taşlı yüzük hücreli ve müsinöz tümörün bulunmasıdır (1). Biz olgularımızda, Beta-catenin'in sitoplazmik boyanma skoru ile prognostik faktör olan yaş arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Yaş arttıkça, Beta-catenin'in sitoplazmik boyanma skoru azalmaktaydı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Bondi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma sonuçları ile uyumluydu. Sonuç olarak; sitoplazmada biriken Beta-catenin'in, yaş arttıkça nükleusda DNA

bağlı T hücre faktör (TCF) kompleksiyle etkileşerek bu proteinlerde translokasyona neden olduğu ve transkripsiyonel aktivatör olarak rol oynadığını göstermektedir. Böylece kolorektal kanserli vakalardaki siklin D1 ve c-myc'yi içeren hedef genler etkin hale gelir ve bununla birlikte neoplastik büyümeyi uyarır.

Bondi ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada, primer kolon adenokarsinomundan opere hastalarda sürvi ve metastaz gelişimi ile cateninler (α -, β - veya γ - catenin ve p120ctn) ve E-cadherin ekspresyonları arasında ilişki saptamışlardır (111). Bizde çalışmamızda lenf nodu metastazı ile E-cadherinin boyanma oranı arasında, istatistiksel olarak anlamlı, ters bir ilişki saptadık. Lenf nodu metastaz sayısı arttıkça E-cadherinin boyanma oranı azalmaktaydı. Bondi ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu olarak, E-cadherin kompleksindeki azalmış ekspresyonla gittikçe artan kötü prognoz arasında önemli bir birliktelik saptadık.

Wong ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, 60 normal kolorektal doku, 60 polip, 60 adenom ve 60 karsinom içeren 240 spesmen (Grup 1) ile aynı anda görülen polip, adenom ve kolorektal karsinom içeren 40 spesmende (Grup 2) β -catenin nükleer boyanmasının ileri evre, lenf nodu metastazı, sürvi, adenokarsinomun diğer tipleri (kolonik müsinöz, pankreatik, gastrik ve overyan müsinöz kistadenokarsinoma) ve kolorektal kanser ileri evresinin β -catenin sitoplazmik ve membranöz boyanması arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Kolorektal kanser evresiyle nükleer β -catenin arasında Grup 1 ve Grup 2 arasında yüksek oranda ilişki bulunmuştur. Ancak adenomdaki displazi derecesi ve yaş ile nükleer β -catenin arasında korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca β -catenin ekspresyonu ile sürvi arasında ki ilişkiyi araştırmak için arşivden 1994-1997 yılları arasındaki adenom akabinde karsinom gelişmiş 14 adet adenom ve 59 kolorektal karsinom içeren 3. bir grup belirlenmiş. Kolorektal karsinom gelişiminde β -catenin subselüler dağılımının önemini araştırmak için bu grupla (Grup 3), 1. Grup arasında β -catenin membranöz sitoplazmik ve nükleer boyanması karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak β -catenin

subselüler ekspresyonu kolorektal karsinom evresiyle önemli derecede ilişkili bulunmuştur. β -catenin nükleer boyanması ile lenf nodu metastazı arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Nükleer translokasyon için karsinoma spesmenlerinin çoğunda kuvvetli pozitif boyandığından dolayı Dukes' evresi ve nükleer Beta-catenin skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca nükleer Beta-catenin ekspresyonu, gastrik adenokarsinom, pankreatik duktal karsinom, ovaryan müsinöz karsinom ve kolonik müsinöz adenokarsinomda, düşük olarak izlenirken kolorektal karsinomda yoğun olarak boyanması kolorektal karsinoma tanısında bu boyanın kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Sonuç olarak çoğu çalışmada, E-cadherin kompleksindeki azalmış ekspresyonla gittikçe artan kötü prognoz arasında önemli bir birliktelik saptanmasına rağmen Beta-cateninin nükleer boyanması ile prognoz arasında, bazı çalışmalarda ilişki saptanırken bazılarında ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda, kolorektal adenokarsinomlarda E-cadherin/Beta-catenin kompleksinin fonksiyonel bir birim olarak rol oynadığını, ancak sadece E-cadherinin Dukes' evre ve metastaz açısından kuvvetli prognostik bir belirteç olabileceğini göstermiştir.

6. SONUÇLAR

- Eylül 2006 ile Subat 2008 tarihleri arasında, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümünde klasik adenokarsinom tanısı almış 53 adet kolektomi materyalleri çalışma grubumuzu oluşturdu.
- Çalışmamızdaki en genç olgumuz 33, en yaşlı olgumuz 92 yaşındaydı ve ortalama yaş 63.9 idi. Hastaları cinsiyetlerine göre ayırdığımızda hastaların 31'i erkek, 22 tanesi kadındı.
- Lokalizasyona göre yaptığımız sınıflamada, vakaların çoğunluğunun sigmoid kolon-rektum ve rektosigmoid bölgede olduğu görüldü. Tümör çapı, en küçük 3cm, en büyük 16 cm idi. Ortalama tümör çapı ise 5 cm idi.
- Diferansiyasyon derecesine göre yaptığımız sınıflamada, iyi ve az derecede diferansiye tümörlerle kıyaslandığında orta derecede diferansiye tümör sayısının daha yüksek olduğu görüldü.
- Hastaları lenf bezi metastazı olup olmamasına göre yapılan gruplandırmada, 53 vakanın 17 tanesinde (%32.1) lenf bezi metastazı izlendi.
- Peritümöral inflamasyon, mononükleer tipte olup, 53 vakanın 39 (%73.6) tanesinde hafif yoğunlukta, 7 (%13.2) tanesinde şiddetli yoğunlukta izlenirken, 7 (%13.2) tanesinde ise inflamasyon izlenmedi.
- Olguların yarısından fazlası (%56.6) Evre B2 olarak izlendi. Evre C1 ise hiç izlenmedi. Vakaların 13 (%24.5) tanesinde tümör içerisinde serbest müsin saptandı.

- Çalışmamızda kolorektal adenokarsinomlarda E-cadherin/Beta-catenin ekspresyonunun prognostik önemini saptamak için çeşitli klinikopatolojik değişkenlerle karşılaştırdık.
- E-cadherin/Beta-catenin varlığı tümörlü dokularda değişen boyanma paterninde saptandı. E-cadherin ekspresyonu vakaların %58,5'da, kuvvetli (+++) membranöz boyanma şeklinde, Beta-catenin ekspresyonu ise vakaların %81.1, kuvvetli (+++) membranöz boyanma şeklinde izlendi.
- Klinikopatolojik değişkenlerden cinsiyet, lokalizasyon, evre, lenf nodu metastaz varlığı, lenfosit infiltrasyonu, tümör çapı ve müsin varlığı ile Beta-catenin'in membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Ancak yaş ile Beta-cateninin sitoplazmik boyanma skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Yaş arttıkça, Beta-cateninin sitoplazmik boyanma skoru azalmaktaydı. (0.018) ($p<0,05$).
- Çalışmamızda, olgular Dukes' evresine göre gruplandırıldığında; tümör evresi ile E-cadherinin boyanma oranı arasında ters bir ilişki saptandı. Erken evrelerde E-cadherin ile kuvvetli membranöz boyanma gözlenirken, ileri evrelerde boyanma oranı azalmaktaydı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.012$) ($p<0.05$).
- Diferansyasyon derecesi ile E-cadherin ve Beta-cateninin boyanma skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0,05$).
- Lenf nodu metastazı ile E-cadherinin boyanma oranı arasında, istatistiksel olarak anlamlı, ters bir ilişki saptandı. Lenf nodu metastaz sayısı arttıkça E-cadherinin boyanma oranı azalmaktaydı ($p<0.05$) ($p=0,039$). Lenf nodu metastazı ile Beta-cateninin membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

7. ÖZET

Kanserlerden ölümlerin temel nedeni tedaviye dirençli metastazlardır. İnvazyon ve metastazda, kanser hücrelerinin bazal membranı aşmaları, lenf nodu veya kan damarları yoluyla uzak yerlere yayılmaları ve hücre adezyonu önemli bir rol oynar.

Hücrelerin adezyonu cateninler ve cadherinler gibi farklı adezyon molekülleri arasındaki kompleks etkileşimine bağlıdır. Cadherinler tüm epitelyal hücrelerde ekspresedirler. İnterselüler yapışkanlığı, catenin aile üyeleri yoluyla, aktin çatısındaki bağlayıcılar tarafından sürdürülmektedir. Cadherin proteinindeki mutasyon hücre yapışıklığında azalmaya neden olabilir.

Hücre adezyonu kabaca 4 grupta toplanan moleküller tarafından meydana getirilir. Bunlar; **cadherinler**, integrinler, selektinler ve hücre adezyon moleküllerin süper familyası immunglobülinidir.

Cadherin ailesinin bir üyesi olan E-cadherin, interselüler sınır boyunca plazma membranında epitelyal hücrelerde ekspresedir. Bu kalsiyum bağımlı homofilik adezyon yolu tarafından fonksiyonunu gösterir ve α -, β - veya γ -catenin yoluyla hücre iskeletinde aktinle birbirine bağlanır.

Kanser hücrelerinde E-cadherin ekspresyonu yaygın olarak çalışılmıştır. İn vivo modellere ek olarak invitro modellerde, E-cadherin ekspresyonunun supresyonu, azalmış invaziv davranışa sebep olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda; kolorektal adenokarsinomlarda E-cadherin/Beta-catenin protein ekspresyonunun varlığını araştırmak ve çeşitli klinikopatolojik değişkenlerle ilişkisini saptamayı amaçladık.

Bu çalışmada, Eylül 2006 ile Subat 2008 tarihleri arasında, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümünde klasik adenokarsinom tanısı almış 53 adet kolektomi materyalleri kullanıldı.

Çalışmamızda; Dukes' evre ve lenf nodu metastazı ile E-cadherinin boyanma oranı arasında, istatistiksel olarak anlamlı, ters bir ilişki saptandı. Lenf nodu metastaz sayısı arttıkça ve evre ilerledikçe E-cadherinin boyanma oranı azalmaktaydı. Ancak E-cadherinin membranöz boyanması ile cinsiyet, lokalizasyon, lenfosit infiltrasyonu, tümör çapı ve müsin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Beta-cateninin sitoplazmik boyanması ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Yaş arttıkça, Beta-cateninin sitoplazmik boyanma skoru azalmaktaydı. Ancak cinsiyet, lokalizasyon, evre, lenf nodu metastaz varlığı, lenfosit infiltrasyonu, tümör çapı ve müsin varlığı ile Beta-catenin'in membranöz, sitoplazmik ve nükleer boyanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, kolorektal adenokarsinomalarda, E-cadherin kaybının ileri evre ve metastaz açısından kötü prognozla ilişkili olduğunu destekleyen bulgulara ulaşılmıştır.

8. KAYNAKLAR

1. Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology. In Rosai J. Gastrointestinal Tract, Large Bowel. 9th ed., Mosby Company; China, 2004: 776- 823.
2. Dere F. Anatomi, Adana, 1. Baskı, 1989, Cilt II, Bölüm 6, Konu I, Sayfa:615-629.
3. Levine DS, Haggitt RC. Colon. In Stenberg S (ed):Histology for pathologists, ed.2.Philadelphia, 1997, Lippincott-Raven, pp.519-538.
4. Odar İ.V:Anatomi. Salmanlar Ofset, Ankara. 7. Baskı, 1984, Cilt II, Sayfa:95-114.
5. WILLIAMS I. Innominate grooves in the surface of mucosa. Radiology. 1965 May;84:877-880.
6. Jungueria LC, Carneiro J, Kelly RO: Sindirim Kanalı, Konu 15, Temel Histoloji: Ed:Prof. Dr. Yener Aytekin, Barış Kitabevi, İstanbul, I.Baskı, 1993, Sayfa:368-369.
7. Shamsuddin AM, Phelps PC, Trump BF. Human large intestinal epithelium: light microscopy, histochemistry, and ultrastructure. Hum Pathol. 1982 Sep;13 (9):790-803.
8. Lewin KJ. The endocrine cells of the gastrointestinal tract. The normal endocrine cells and their hyperplasias. Part I. Pathol Annu. 1986;21 Pt 1:1-27.
9. Symonds DA. Paneth cell metaplasia in diseases of the colon and rectum. Arch Pathol. 1974 Jun;97 (6):343-7.
10. Mc Kinley M, Listrom MB, Fenoglio-Presier CM. Cytokeratin 19. A potential marker of colonic differantiation. Surg Pathol 1990, 3:107-114.
11. Kealy WF. Colonic lymphoid-glandular complex (microbursa): nature and morphology. J Clin Pathol. 1976 Mar;29 (3):241-4.
12. Kaye GI, Pascal RR, Lane N. The colonic pericryptal fibroblast sheath: replication, migration, and cytodifferentiation of a mesenchymal cell system in adult tissue. 3. Replication and differentiation in human hyperplastic and adenomatous polyps. Gastroenterology. 1971 Apr;60 (4):515-36.

13. Lord MG, Valies P, Broughton AC. A morphologic study of the submucosa of the large intestine. *Surg Gynecol Obstet.* 1977 Jul;145 (1):55-60.
14. Owen AD, Kelly JK: Large Intestinal and Anus, Chapter 56, in:Anderson's Pathology 10th. Ed, Mosby-Year Book, inc. St. Louis Missouri, 1990, pp:1741-1770.
15. Cheah PY, Choo PH, Yao J, Eu KW, Seow-Choen F. A survival-stratification model of human colorectal carcinomas with beta-catenin and p27kip1. *Cancer.*2002 Dec 15; 95 (12):2479-2486.
16. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, Rubio CA, Sobin LH, Fogt F, Winawer SJ, Goldgar DE, Jass JR: World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the digestive System. In Hamilton SR, Aaltenon LA. *Tumours of Colon and Rectum.* 1 st ed. Lyon, France: IARC Pres; 2000: 103- 143.
17. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer.* 1999, 85: 1670-1676.
18. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer.*1995,75:154-170.
19. Mendeloff AI. Dietary fiber and the gastrointestinal tract. Critical assesment. In Beek JE (ed.): *Developments in digestive diseases.* Philadelphia, 1979, Lea&Febiger.
20. Hill MJ. Bacteria and the etiology of colonic cancer. *Cancer.* 1974 Sep;34 (3):suppl:815-818.
21. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE: *Principles of Surgery (Cerrahinin İlkeleri).* Türkçe çeviri editörü; Geçim İ.Ethem. 7th ed. Antıp;2004:1283-1394
- 22- Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van-Antwerp R, Brown DC, Marciniak DA, Mayer RJ. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997, 112: 594-642.
23. Potter JD. Colorectal cancer:molecules and populations. *J Natl Cancer Inst.* 1999, 91: 916-932.
24. Ekbohm A, et al. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 1992, 103: 954-960.

25. Persson PG, et al. Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1996, 110: 1339-1345.
26. Kvist N, et al. Malignancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1989, 24: 497-506.
27. Gyde SN, et al. Colorectal cancer un ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut*. 1988, 29: 206-217.
28. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*, 1994, 35: 1590-1592.
29. Bussey HJ (1975). Familial polyposis coli. Family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment. The John Hopkins University Press: Baltimore.
30. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991, 34: 424-425.
31. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999, 116: 1453-1456.
32. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers HE, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R, Khan PM. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996, 110: 1020-1027.
33. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst*. 1995, 87:1114-1125.
34. Jass JR, Do KA, Simms LA, Iino H, Wynter C, Pillay SP, Searle J, Radford SG, Young J, Leggett B. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut* 1998, 42: 673-679.
35. Shashidharan M, Smyrk T, Lin KM, Ternent CA, Thorson AG, Blatchford GJ, Christensen MA, Lynch HT. Histologic comparison of hereditary nonpolyposis colorectal cancer associated with MSH2 and MLH1 and colorectal cancer from the general population. *Dis Colon Rectum* 1999, 42: 722-726.

36. Melichar B, Ryska A, Krepelová A, Holecková P. Rectal carcinoma after radiotherapy for cervical carcinoma in patients with a family history of colorectal carcinoma: report of two cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28 (4):319-321.
37. Toribara NW, Sleisenger MH. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1995, 332: 861-867.
38. Winawer S, Schottenfeld D, Sherlock P. Screening for colorectal cancer. The issues. *Gastroenterology*, 1985, 88:841-844.
39. Gilbertsen VA. Proctosigmoidoscopy and polypectomy in reducing the incidence of rectal cancer. *Cancer* 1974, 34:936-939.
40. Levin B. Colorectal cancer screening. *Cancer* 1993, 72:1056-1060.
41. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Broadley GM, Schuman LM, Ederer F, For the Minnesota Colon Cancer Control Study. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993, 328:1365-1371.
42. Thompson DMP, Krupey J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969, 64:161-167.
43. Zamcheck N, Moore TL, Dhar P, Kupchik H. Immunologic diagnosis and prognosis of human digestive tract cancer. Carcinoembryonic antigens. *N Engl J Med.* 1972, 286:83-86.
44. Zamcheck N, Doos WG, Prudente R, Lurie BB, Gottlieb LS. Prognostic factors in colon carcinoma. Correlation of serum carcinoembryogenic antigen level and tumor histopathology. *Human Pathol*, 1975, 6:31-45.
45. American Society of Clinical Oncology. Clinical practise guidelines for the use of tumor markers in breast colorectal cancer. Adopted on May 17, 1966 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 1996, 14:2843-2877.
46. Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM, Horsley JS, Connolly DP, Salwan F, Fletcher WS, Cruz AB Jr, Gatchell FG, Oviedo M, et al. Results of a 400-patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer.* 1985 Mar 15;55 (6):1284-1290.
47. Quentmeier A, Möller P, Schwarz V, Abel U, Schlag P. Carcinoembryonic antigen, CA 19-9, and CA 125 in normal and carcinomatous human colorectal tissue. *Cancer.* 1987 Nov 1;60 (9):2261-2266.

48. Netscher DT, Larson GM. Colon cancer. The left to right shift and its implications. *Surg Gastroenterol* 1983, 2:13-18.
49. Cady B, Stone MD, Wayne J. Continuing trends in the prevalence of right-sided lesions among colorectal carcinomas. *Arch Surg*. 1993 May;128 (5):505-509.
50. Tang WY, Elnatan J, Lee YS, Goh HS, Smith DR (1999). c-Ki-ras mutations in colorectal adenocarcinomas from a country with a rapidly changing colorectal cancer incidence. *Br J Cancer* 81: 237-241.
51. Cooper HS, Slemmer JR. Surgical pathology of carcinoma of the colon and rectum. *Semin Oncol*. 1991 Aug;18 (4):367-80.
52. Kuramoto S, Oohara T. Flat early cancers of the large intestine. *Cancer*. 1989 Aug 15; 64 (4):950-955.
53. Mary Kay Washington, MD, PhD (2008). Colorectal Carcinoma Selected Issues in Pathologic Examination and Staging and Determination of Prognostic Factors *Arch Pathol Lab Med—Vol* 132:1600-1607
54. Bellis D, Marci V, Monga G. Light microscopic and immunohistochemical evaluation of vascular and neural invasion in colorectal cancer. *Pathol Res Pract*. 1993 May;189 (4):443-7.
55. Saffos RO, Rhatigan RM. Benign (nonpolypoid) mucosal changes adjacent to carcinomas of the colon. A light microscopic study of 20 cases. *Hum Pathol*. 1977 Jul;8 (4):441-9.
- 56- Lev R, Lance P, Camara P. Histochemical and morphologic studies of mucosa bordering rectosigmoid carcinomas: comparisons with normal, diseased, and malignant colonic epithelium. *Hum Pathol*. 1985 Feb;16 (2):151-61.
57. Gryfe R, Swallow C, Bapat B, Redston M, Gallinger S, Couture J. Molecular biology of colorectal cancer. *Curr Probl Cancer*, 1997, 21: 233-300.
58. Odze R.D, Goldblum J.R, Crawford J.M: Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. In: *Epithelial Neoplasm of the Large Intestine*. Saunders; China, 2004: 441-467.
59. Symonds DA, Vickery AL Jr. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976, 37:1891-1900.
60. Fu KI, Sano Y, Kato S, Saito H, Ochiai A, Fujimori T, Saito Y, Matsuda T, Fujii T, Yoshida S. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon at early stage: a case report and a review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2006 Jun 7;12 (21):3446-3449.

61. Yokoi K, Tanaka N, Furukawa K, Seya T, Ohaki Y, Tajiri T. Case of adenosquamous carcinoma of the ascending colon. *J Nippon Med Sch.* 2008 Aug;75 (4):242-246
62. Pikarsky AJ, Belin B, Efron J, Woodhouse S, Weiss EG, Wexner SD, Nogueras JJ Squamous cell carcinoma of the rectum in ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Apr;22 (4):445-447.
63. Winn B, Tavares R, Fanion J, Noble L, Gao J, Sabo E, Resnick MB. Differentiating the undifferentiated: immunohistochemical profile of medullary carcinoma of the colon with an emphasis on intestinal differentiation. *Hum Pathol.* 2009 Mar;40 (3):398-404.
64. Tortola S, Marcuello E, Gonzalez I, Reyes G, Arribas R, Aiza G, Sancho FJ, Peinado MA, Capella G. p53 and Kras gene mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. *J Clin Oncol,* 1999, 17: 1375-1381.
65. Jaswal TS, Gupta S, Singh S, Marwah N, Marwah S, Arora B. Basaloid carcinoma of descending colon *Indian J Gastroenterol.* 2002, Jul-Aug; 21 (4):159-160.
66. Marta Barisella, Andrea Lampis, Federica Perrone, Antonino Carbone Clear cell adenocarcinoma of the colon is a unique morphological variant of intestinal carcinoma: Case report with molecular analysis. *World J Gastroenterol,* 2008, November 14; 14 (42):6575-6577.
67. Giacomo Borgonovo, Francesco Razzetta, Michela Assalino, Emanuela Varaldo, Maria Puglisi and Paola Ceppa. Rectal hepatoid carcinoma with liver metastases in a patient affected by ulcerative colitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int,* 2008 Oct;7 (5):539-543.
68. Dahl J, Greenson J.K: Histology for Pathologist. In: Mills S.E. *Colon.* 3th ed., Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 2007: 627- 643.
69. Treanor D, Quirke P. Pathology of colorectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007 Dec;19 (10):769-776.
70. Fisher ER, Sass R, Palekar A, Fisher B, Wolmark N. Dukes' classification revisited. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (Protocol R-01). *Cancer.* 1989 Dec 1;64 (11):2354-2360.
71. Bilgiç M. Kolon Adenokarsinomlarında Cox-2 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametreler İle Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, S.B. Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2007.
72. Glenn F, McSherry CK. Carcinoma of the distal large bowel: 32-year review of 1,026 cases. *Ann Surg.* 1966 Jun;163 (6):838-849.

73. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Beart RW Jr, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 1987 Nov 1;60 (9):2318-2324.
74. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg*. 1997 Jul;185 (1):55-59.
75. Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck W. Adenocarcinoma of the proximal colon. Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. *Cancer*. 1984 Jan 15;53 (2):360-367.
76. Kaibara N, Koga S, Jinnai D. Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a coexisting early cancer. *Cancer*. 1984 Nov 1;54 (9):1870-1874.
77. Wolmark N, Cruz I, Redmond CK, Fisher B, Fisher ER. Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer. A preliminary analysis from the NSABP clinical trials. *Cancer*. 1983 Apr 1;51 (7):1315-1322.
78. George SM, Mäkinen MJ, Jernvall P, Mäkelä J, Vihko P, Karttunen TJ. Classification of advanced colorectal carcinomas by tumor edge morphology: evidence for different pathogenesis and significance of polypoid and nonpolypoid tumors. *Cancer*. 2000 Nov 1;89 (9):1901-1909.
79. Welch JP, Donaldson GA. Perforative carcinoma of colon and rectum. *Ann Surg*. 1974 Nov;180 (5):734-40.
80. Nielsen HJ, Hansen U, Christensen IJ, Reimert CM, Brunner N, Moesgaard F. Independent prognostic value of eosinophil and mast cell infiltration in colorectal cancer tissue. *J Pathol*. 1999, 189:487-495.
81. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer*. 1988 Mar 1;61 (5):1018-1023.
82. Shirouzu K, Isomoto H, Morodomi T, Kakegawa T. Carcinomatous lymphatic permeation. Prognostic significance in patients with rectal carcinoma--a long term prospective study. *Cancer*. 1995 Jan 1;75 (1):4-10.
83. Cooper H.S: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. In: Mills S.E, Carter D, Oberman H.A, Reuter V, Stoler M. *Intestinal Neoplasm*. Lippincott Williams &Wilkins; Philadelphia, 2004. 1543- 1595.

84. Hasebe T, Morihiro M, Sasaki S, Shimoda T, Sugitoh M, Moriya Y, Ono M, Arai T, Ochiai A. Tumor thickness is a histopathologic predictive parameter of tumor metastasis and prognosis in patients with Dukes stage C ulcerative-type colorectal carcinoma. A two-hospital-based study. *Cancer*. 2000 Jul 1;89 (1):35-45.
85. Sasaki S, Masaki T, Umetani N, Futakawa N, Ando H, Muto T. Characteristics in primary signet-ring cell carcinoma of the colorectum, from clinicopathological observations. *Jpn J Clin Oncol*. 1998, 28: 202-206.
86. Whittaker MA, Carr NJ, Midwinter MJ, Badham DP, Higgins B. Acinar morphology in colorectal cancer is associated with survival but is not an independent prognostic variable. *Histopathology*. 2000 May;36 (5):439-442.
87. Lloyd RV, Schroeder G, Bauman MD, Krook JE, Jin L, Goldberg RM, Farr GH Jr. Prevalence and Prognostic Significance of Neuroendocrine Differentiation in Colorectal Carcinomas. *Endocr Pathol*. 1998 Spring;9 (1):35-42.
88. Vermeulen PB, van der Eynden GG, Huget P, Goovaerts G, Weyler J, Lardon F, van Marck E, Hubens G, Dirix LY. Prospective study of intratumoral microvessel density, p53 expression and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1999, 79: 316-322.
89. Itzkowitz SH, Bloom EJ, Kokal WA, Modin G, Hakomori S, Kim YS. Sialosyl-Tn. A novel mucin antigen associated with prognosis in colorectal cancer patients. *Cancer*. 1990 Nov 1;66 (9):1960-1966
90. Nakamori S, Kameyama M, Imaoka S, Furukawa H, Ishikawa O, Sasaki Y, Kabuto T, Iwanaga T, Matsushita Y, Irimura T. Increased expression of sialyl Lewisx antigen correlates with poor survival in patients with colorectal carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical study. *Cancer Res*. 1993 Aug 1;53 (15):3632-3637.
91. Andersen SN, Rognum TO, Lund E, Meling GI, Hauge S. Strong HLA-DR expression in large bowel carcinomas is associated with good prognosis. *Br J Cancer*. 1993 Jul;68 (1):80-5.
92. Connelly JH, Johnston DA, Bruner JM. The prognostic value of human chorionic gonadotropin expression in colorectal adenocarcinomas. An immunohistochemical study of 102 stage B2 and C2 nonmucinous adenocarcinomas. *Arch Pathol Lab Med*. 1993 Aug;117 (8):824-826.

93. Leahy DT, Mulcahy HE, O'Donoghue DP, Parfrey NA. bcl-2 protein expression is associated with better prognosis in colorectal cancer. *Histopathology*. 1999 Oct;35 (4):360-7.
94. Armitage NC, Ballantyne KC, Sheffield JP, Clarke P, Evans DF, Hardcastle JD. A prospective evaluation of the effect of tumor cell DNA content on recurrence in colorectal cancer. *Cancer*. 1991 May 15;67 (10):2599-2604.
95. Bauer KD, Lincoln ST, Vera-Roman JM, Wallemark CB, Chmiel JS, Madurski ML, Murad T, Scarpelli DG. Prognostic implications of proliferative activity and DNA aneuploidy in colonic adenocarcinomas. *Lab Invest*. 1987 Sep;57 (3):329-335.
96. Ogunbiyi OA, Goodfellow PJ, Herfarth K, Gagliardi G, Swanson PE, Birnbaum EH, Read TE, Fleshman JW, Kodner IJ, Moley JF. Confirmation that chromosome 18q allelic loss in colon cancer is a prognostic indicator. *J Clin Oncol*. 1998 Feb;16 (2):427-433.
97. Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, Moon-Tasson L, Mahoney MR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Witzig TE, Farr GH Jr, Goldberg RM, Thibodeau SN. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Aug 4;91 (15):1295-303.
98. Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, Mojzisek C, Houchens D, Martin EW Jr. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long-term survival. *Cancer*. 1994 Feb 1;73 (3):563-569.
99. Patt DJ, Brynes RK, Vardiman JW, Coppleson LW. Mesocolic lymph node histology is an important prognostic indicator for patients with carcinoma of the sigmoid colon: An immunomorphologic study. *Cancer*, 1975, 35:1388-1397.
100. Steinberg SM, Barwick KW, Stablein DM. Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgically resected colon cancer. Findings from the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1986 Sep 15;58 (6):1340-1345.
101. Purdie CA, Piris J. Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology*. 2000 Feb;36 (2):121-126.
102. Arslanoğlu D. İnvaziv ürotelyal karsinomlarda Ki-67, p53, E-cadherin ekspresyonunun değerlendirilmesi ve diğer prognostik parametrelerle karşılaştırılması. (Uzmanlık tezi). S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 2008.

103. Çevik A. Papiller Tiroid karsinomu ve hashimoto tiroiditlerinin Galektin-3 ve Beta-catenin ile immünohistokimyasal karşılaştırılması. (Uzmanlık tezi). S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 2008.
104. Garinis GA, Spanakis NE, Menounos PG, Manolis EN, Peros G. Transcriptional impairment of beta-catenin/E-cadherin complex is not associated with beta-catenin mutations in colorectal carcinomas. *Br J Cancer*. 2003 Jan 27;88 (2):206-209.
105. Roca F, Mauro LV, Morandi A, Bonadeo F, Vaccaro C, Quintana GO, Specterman S, de Kier Joffé EB, Pallotta MG, Puricelli LI, Lastiri J. Prognostic value of E-cadherin, beta-catenin, MMPs (7 and 9), and TIMPs (1 and 2) in patients with colorectal carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006 Feb 1;93 (2):151-160.
106. Galindo Gallego M, Fernández Aceñero MJ, Sanz Ortega J, Aljama A. Vascular enumeration as a prognosticator for colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2000 Jan;36 (1):55-60.
107. van der Wurff AA, Vermeulen SJ, van der Linden EP, Mareel MM, Bosman FT, Arends JW. Patterns of alpha- and beta-catenin and E-cadherin expression in colorectal adenomas and carcinomas. *J Pathol*. 1997 Jul;182 (3):325-30.
108. Vleminckx K, Vakaet L Jr, Mareel M, Fiers W, van Roy F. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell*. 1991 Jul 12;66 (1):107-19.
109. Mareel M, Bracke M, Van Roy F. Invasion promoter versus invasion suppressor molecules: the paradigm of E-cadherin. *Mol Biol Rep*. 1994 Jan;19 (1):45-67.
110. Dorudi S, Sheffield JP, Poulson R, Northover JM, Hart IR. E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunocytochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol*. 1993 Apr;142 (4):981-6.
111. Bondi J, Bukholm G, Nesland JM, Bakka A, Bukholm IR. An increase in the number of adhesion proteins with altered expression is associated with an increased risk of cancer death for colon carcinoma patients. *Int J Colorectal Dis*. 2006 Apr;21 (3):231-7.
112. Yoonseok Kam, Vito Quaranta. Cadherin-Bound b-Catenin Feeds into the Wnt Pathway upon Adherens Junctions Dissociation: Evidence for an Intersection between b-Catenin Pools. *PLoS ONE*. 2009; 4 (2):e4580
- 113- Wong SC, Lo ES, Lee KC, Chan JK, Hsiao WL. Prognostic and diagnostic significance of beta-catenin nuclear immunostaining in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2004 15;10 (4):1401-1408