



**T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ  
PATOLOJİ KLİNİğİ**

**ADENOMATÖZ VE SERRATED KOLON ADENOMLARININ  
HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ,  
BİRBİRLERİ İLE BENZEYEN VE ÖRTÜŞEN YÖNLERİ,  
İSİMLENDİRME ZORLUKLARI**

**Dr. Buket BAMBUL SİğİRCİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2018**





**T.C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**  
**PATOLOğİ KLİNİğİ**  
Patoloji Kliniği İdari ve Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Nevra DURSUN

**ADENOMATÖZ VE SERRATED KOLON ADENOMLARININ**  
**HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ,**  
**BİRBİRLERİ İLE BENZEYEN VE ÖRTÜŞEN YÖNLERİ,**  
**İSİMLENDİRME ZORLUKLARI**

**Dr. Buket BAMBUL SİđIRCI**

**Tez Danışmanı:**  
**Doç. Dr. Nevra DURSUN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2018**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>RESİMLER LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. KOLON ADENOM VE POLİPLERİ.....	<b>2</b>
2.1.1. KONVANSİYONEL ADENOMLAR.....	<b>2</b>
2.1.2. SERRATED LEZYONLAR.....	<b>4</b>
2.1.3. HİPERPLASTİK POLİPLER.....	<b>4</b>
2.1.4. SESİL SERRATED ADENOM/POLİPLER.....	<b>5</b>
2.1.5. TRADİTİONAL SERRATED ADENOMLAR.....	<b>6</b>
2.2. KOLOREKTAL ADENOMLAR VE KARSİNOGENEZİN MOLEKÜLER ALTYAPISI.....	<b>7</b>
2.2.1. KROMOZOMAL İNSTABİLİTE.....	<b>9</b>
2.2.1.1. KRAS ve NRAS MUTASYONU.....	<b>9</b>
2.2.1.2. BRAF MUTASYONU.....	<b>10</b>
2.2.2. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ.....	<b>10</b>
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>13</b>
3.1. VAKALARI DAHİL ETME KRİTERLERİ.....	<b>13</b>
3.2. VAKALARI DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	<b>13</b>
3.3. DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER.....	<b>14</b>
3.4. HİSTOMORFOLOJİK ANALİZ.....	<b>14</b>
3.5. MOLEKÜLER ANALİZ.....	<b>14</b>
3.5.1. MOLEKÜLER YÖNTEM.....	<b>15</b>
3.5.1.1. PCR TEMELLİ DİREK SEKANSLAMA YÖNTEMİ İLE BRAF, KRAS VE NRAS GENLERİNDE MUTASYON ANALİZİ.....	<b>15</b>
3.5.1.1.1. DNA EKSTRAKSİYONU.....	<b>15</b>
3.5.1.1.2. PCR REAKSİYONU.....	<b>16</b>

3.5.1.1.3. AGOROZ JEL ELEKTROFOREZ İŞLEMİ.....	18
3.5.1.1.4. PCR ÜRÜNLERİNİN PÜRİFİKASYONU.....	21
3.5.1.1.5. SEKANSLAMA İŞLEMİ.....	21
3.5.1.2. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE ANALİZİ.....	23
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİLER.....	25
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	27
4.3. MOLEKÜLER BULGULAR.....	39
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>47</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>49</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>54</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>56</b>

## KISALTMALAR

TA: Tubuler Adenom

TVA: Tubulovillöz Adenom

SSA/P: Sesil Serrated Adenom/Polip

TSA: Traditional Serrated Adenom

CIMP: CpG ada metilatör fenotip

MGMT: Metil-guanin-metil-transferaz

MSS: Mikrosatellit Stabil

MSI: Mikrosatellit İnstabil

MSI-H: Mikrosatellit İnstabilite-Yüksek

MSI-L: Mikrosatellit İnstabilite-Düşük

FAP: Familial adenomatous polyposis

MMR: Yanlış Eşleşme Tamir Geni

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

## TABLULAR LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No:</u></b>
Tablo 1: Primer Sekanslar.....	17
Tablo 2: PCR Reaksiyon Karışımı.....	17
Tablo 3: PCR Koşulları.....	18
Tablo 4: Forward ve Revers Okuma için Big Dye Reaksiyon Karışımı.....	22
Tablo 5: Sekans Analizi İçin PCR Koşulları.....	22
Tablo 6: PCR Malzemeleri.....	23
Tablo 7: Amplifikasyon Termal Döngüsü.....	24
Tablo 8: Demografik ve Klinik Bulgular.....	25
Tablo 9: Demografik Bilgilerin İstatistiksel Tablosu.....	26
Tablo 10: Histopatolojik Bulgular.....	28
Tablo 11: Üçlü Tanı Grubunun İstatistik Tablosu.....	35
Tablo 12: Dörtlü Tanı Grubunun İstatistik Tablosu.....	37
Tablo 13: Moleküler Bulgular.....	40
Tablo 14: Moleküler Verilerin İstatistik Tablosu.....	42

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa No:

ŞEKİL 1: A-B-C) PCR ürün uzunluklarını gösteren jel örnekleri.....	19
ŞEKİL 2: A-B-C) BRAF ve KRAS mutasyonlarına ait örnek grafikler.....	40





## RESİMLER LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No:</u></b>
Resim-1: Tubuler yapı.....	30
Resim-2: Villöz yapı.....	30
Resim-3: Selender nüve.....	31
Resim-4: Yüzeyde müsinöz hipersekresyon.....	31
Resim-5: Kript tabanında genişleme.....	32
Resim-6: Serrated displazi.....	32
Resim-7: Yüksek Dereceli ve Düşük Dereceli Adenomatöz Tipte Displazi.....	33
Resim-8: Ektopik Kript.....	33
Resim-9: Eozinofilik Sitoplazma.....	34

## ÖZET

### ADENOMATÖZ VE SERRATED KOLON ADENOMLARININ HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ, BİRBİRLERİ İLE BENZEYEN VE ÖRTÜŞEN YÖNLERİ, İSİMLENDİRME ZORLUKLARI

**Giriş:** Çalışmamızda kolon ve rektum yerleşimli konvansiyonel (tubuler ve tubulovillöz) adenomlar ile SSA/P ve TSA'lara ait tanıda yardımcı olabilecek klinik, histomorfolojik ve moleküler özellikleri inceleyerek, hangilerinin lezyona spesifik, hangilerinin lezyonlar için ortak özellik olduğunu saptamayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Kliniğimizde 2011-2017 yılları arasında raporlanmış 71 adet konvansiyonel adenom (35 adet TA, 36 adet TVA), 35 adet SSA/P ve 35 adet TSA tanılı vaka olmak üzere toplam 141 olguya ait H&E boyalı prepatlar retrospektif olarak değerlendirildi. Arşivde blok ve lamı bulunamayan ve moleküler çalışma için yeterli dokusu bulunmayan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Olgulara ait yaş, cinsiyet, lokalizasyon, saplı ya da sesil olma durumu yanısıra lezyonda bulunan tubuler yapı, filiform yapı, villöz yapı, serrasyon, ektoptik kript, eozinofilik sitoplazma, selender nüve, kript tabanlarında genişleme, tabanda ve yüzeyde müsinoz hipersekresyon varlığı, adenomatöz displazi, serrated displazi ve displazi derecesini hem mevcut kriterin herbir lezyon için olup olmadığını, var/yok şeklinde, ikili sistemde hem de lezyonun toplam alanına oranlayarak (0: <% 10, 1: %10-25, 2: %25-75 arası, 3: %75 ve üzeri) dördütlü sistemde incelendi. Histopatolojik bulguları net bir tanı vermemize yeterli olmayan, her lezyona ait birden çok parametre içeren 13 olgu hibrid olarak isimlendirildi. Hibrid grup, TA, TVA, SSA/P ve TSA tanısı olan ve moleküler analiz için gerekli normal dokusu da bulunan 10'ar adet olguda KRAS, NRAS, BRAF mutasyonu ve MSI analizi bakıldı.

**Bulgular:** SSA'larda lezyon çapı daha küçük saptandı. Makroskopik olarak sesil olma durumu SSA'larda ve hibrid grupta, tubuler yapı ve tabanda müsinoz hipersekresyon varlığı konvansiyonel adenomlarda, serrasyon varlığı, TSA ve SSA'larda anlamlı olarak yüksek saptandı. Ektoptik kript, eozinofilik sitoplazma, selender nüve ve filiform yapı varlığı TSA'larda, kript tabanında genişleme, SSA'larda anlamlı olarak yüksek saptandı. Adenomatöz displazi, konvansiyonel adenomlarda, serrated displazi ise SSA/P'lerde anlamlı olarak yüksek saptandı. Dördütlü sistemde yaptığımız istatistiksel analizde ise tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı çıkmakla birlikte, yüzdeler dilimlere bakıldığında

bazı parametrelerin bazı lezyonlarda %25 ve %10 eşiğinin altında ya da üstünde yoğunlaştığı izlendi.

Yapılan moleküler çalışmada da BRAF mutasyonu SSA/P'lerin 6'sında, TSA'ların 4'ünde, hibrid grubun 1'inde, KRAS mutasyonu ise konvansiyonel adenomlardan 11 tanesinde, SSA/P'lerden 2 tanesinde, TSA'lardan 6 tanesinde, hibrid gruptan da 8 tanesinde saptandı. NRAS mutasyonu ve MSI hiçbir olguda saptanmadı.

**Sonuç:** İncelenen histopatolojik parametrelerin her biri tüm adenom tiplerinde izlendi ancak bulunma yüzdesi farklı idi. Bu durum herhangi bir parametrenin bir lezyona spesifik olmadığını göstermektedir. Ayrıca tanı vermekte zorlandığımız hibrid grupta moleküler olarak konvansiyonel adenom ve TSA benzeri KRAS ve BRAF mutasyonu saptanması, literatürdeki bilgiler de göz önünde bulundurulduğunda patologlar arası en çok kafa karıştıran lezyonların bu iki grup arasında olduğunu düşündürmektedir. Daha geniş serilerle ve bizim yaptığımız gibi herbir parametre mevcudiyetine belli oranlar verilerek bakıldığında, herbir lezyonun hangi oranda bir parametreye sahip olabileceği saptanabilir. Bu oranların belirlenmesi mevcut sistemde arada kalınan tanılarının çözülmesi açısından yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Konvansiyonel adenomlar, serrated lezyonlar, kolorektal adenomlarda moleküler analiz

## ABSTRACT

### ADENOMATÖZ VE SERRATED KOLON ADENOMLARININ HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ, BİRBİRLERİ İLE BENZEYEN VE ÖRTÜŞEN YÖNLERİ, İSİMLENDİRME ZORLUKLARI

**Introduction:** In our study, we aimed to investigate the clinical, histomorphological and molecular properties of conventional adenomas (tubal and tubulovillous adenomas) and SSA/P and TSAs located in the colon and rectum, and which were helpful in the diagnosis.

**Materials and Methods:** Total of 141 patients (71 conventional adenomas, 35 SSA/P and 35 TSA) with H&E stained preprats were examined retrospectively which were reported in our clinic in 2011-2017. Cases with no block and slide were found in the archive and there was not enough tissue for the molecular study were excluded from the study. Age, sex, localization, status of sessil or not and tubular, filliform and villous structure of the lesion, serration, ectopic crypt, eosinophilic cytoplasm, selender nucleous, dilatation of crypt base, presence of mucinous hypersecretion on the base and surface, adenomatous dysplasia, serrated dysplasia and the degree of dysplasia of the lesion were examined. The current criterions are for each lesion were examined first in the binary system (available / unavailable) and were examined in quartet system (0: <% 10, 1: %10-25, 2: %25-75, 3: %75 and above). Thirteen cases with multiple parameters belonging to each lesion were named as hybrids. KRAS, NRAS, BRAF mutation and MSI analysis were performed in 10 cases which have normal tissue that were reported as TA, TVA, SSA / P, TSA and hybrid.

**Results:** The lesion diameter was found to be smaller in SSAs. Macroscopically state of sessile in SSAs and hybrid group, tubular structure and presence of mucinous hypersecretion in the base in conventional adenomas and the presence of serration was significantly higher in TSA and SSAs. Adenomatous dysplasia was found to be high in conventional adenomas and serrated dysplasia was significantly higher in SSA / P. In the statistical analysis of the quadruple system, all parameters are statistically significant but when we look at the percentages, it was observed that some parameters were concentrated on or below the threshold of 25% and 10% in some lesions.

In the molecular study, BRAF mutation was found in 6 of SSA / P, in 4 of TSAs, in 1 of hybrid group. The KRAS mutation was detected in 11 of the conventional adenomas, 2 of the SSA / P, 6 of the TSAs, 8 of the hybrid groups. NRAS mutation and MSI were not detected in any cases.

**Conclusions:** In conclusion, all histopathological findings were present in all types of adenomas, but the percentage was different. This showed that any parameters were not specific to a lesion. In addition, in the hybrid group where we have difficulty in making a diagnosis, conventional adenoma and TSA-like KRAS and BRAF mutation were detected in molecular study. But if examined with a wider series and given the specific proportions to each parameter, as we have done, it can be determined that the rate of parameter which each lesion can have. Determining these ratios can help in making diagnosis of complex cases in the current system.

**Key words:** conventional adenomas, serrated lesions, molecular analysis in colorectal adenomas



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon ve rektum karsinomları tüm dünyada, erkeklerde en sık 4, kadınlarda ise 3'cü sıklıkta görülen kanserdir. Tüm kanserlerin ise %9,7'sini oluşturmaktadır[1]. Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılında yaptığı kanser istatistiklerine göre hem kadınlarda hem de erkeklerde 3'cü sıklıkta görülen kanserdir[2].

Adenomlar, kolonun en sık görülen neoplazileri olmakla birlikte, primer kolon karsinomu gelişiminden en sık sorumlu olan lezyonlardır[1, 3]. Bu prekürsör neoplazilerin ve kolorektal karsinomların gelişimi multifaktoriyel olup son yıllarda moleküler özelliklerinin önemli bir kısmı gün yüzüne çıkarılmıştır. Adenomdan karsinom gelişimi sırasında, kolorektal karsinogenezde bilinen; 1) Konvansiyonel adenom-karsinom gelişim yolağı ve 2) Serrated adenom/polip yolağı olmak üzere iki morfolojik yolak ve bu morfolojik yolaklardan sorumlu; 1) Kromozomal instabilite, 2) Mikrosatellit instabilitesi ve 3) CpG ada metilasyonu olmak üzere üç moleküler yolak mevcuttur[4]. Konvansiyonel adenom-karsinom gelişim yolağının prekürsör lezyonları tubuler adenom, tubulovillöz adenom ve villöz adenom; serrated yolağın prekürsör lezyonları ise hiperplastik polip, sessil serrated adenom/polip, traditional serrated adenomdur[1]. Kolorektal karsinogenezdeki moleküler yolakların aydınlatılmasıyla birlikte hastanın tedavi-takip planı da her geçen gün gelişmektedir.

Ancak şu da bilinmektedir ki bu moleküler yolaklar sadece bir prekürsör lezyona ait değildir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada her bir prekürsör lezyonun birden fazla moleküler yolaktan etkilendiği ve bunun sonucunda da farklı adenom ve polip histomorfolojik özelliklerini aynı anda barındırdıkları görülmüştür. Bu da rutin pratikte patoloğların birden çok morfolojik özellik sergileyen polip ya da adenomları isimlendirmede yaşadıkları zorlukları açıklamaktadır. Ayrıca isimlendirme için, lezyona spesifik histomorfolojik özellik olup olmadığı, hangi oranda hangi histomorfolojik özelliklerin görülmesi gerektiği, mikst özellikler gösteren lezyonların ne şekilde isimlendirileceği soru işareti olarak kalmaktadır.

Çalışmamızda, iki yolağa ait polip/adenomların, histomorfolojik ve moleküler özelliklerinin isimlendirmede ayırt edici olup/olmadığını araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 KOLON ADENOM VE POLİPLERİ

#### 2010 DSÖ Kolon Adenom ve Polip Sınıflaması:

- Konvansiyonel Adenomlar
  - Tubuler Adenom
  - Tubulovillöz Adenom
  - Villöz Adenom
- Serrated Lezyonlar
  - Hiperplastik Polip
  - Sesil Serrated Adenom/Polip
  - Traditional Serrated Adenom

#### 2.1.1. KONVANSİYONEL ADENOMLAR

Adenomlar genel olarak asemptomatik olmakla birlikte, bazı hastalarda rektal kanama ile prezente olabilir[5]. Oldukça sık karşılaşılan lezyonlardır ve lezyon sıklığı yaş ile doğru orantılıdır. Özellikle 50'li yaşlarda bulunan kişiler %12 oranında adenom görülme riskine sahiptir, bu oran 50 yaşından sonra %50'lere çıkar[6].

Ailesel faktörler ve diyet, adenom gelişimi ile oldukça yakın ilişkili olup, yüksek D vitamin ve kalsiyum düzeyinin adenom gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir[7-9].

Adenomlar sıklıkla sol kolonda yerleşir ve çapları da genellikle 0,5-1 cm arasında olur[10]. Temel olarak sapsız(pedinküle) ya da sapsız(sesil) olarak bulunmakla birlikte bu ikisinin arasında bir formda da olabilir. Nadir olarak multilobe , filiform ya da mikst yapıda ve yüzeysel ülsere görünümde olabilirler[4].

Konvansiyonel adenomlar mikroskopik olarak mimari yapılarına göre tubuler adenom, tubulovillöz adenom ve villöz adenoma olarak ayrılırlar. Bu ayrımı yapabilmek için kullanılan kriter adenomun içerdiği villus yapısının oranıdır. Villöz adenomlar en az %75 villus içerirler, tubuler adenomlar ise %25'den az oranda villus içerirler. Tubulovillöz adenomlar ise %25 ile %75 arasında villus içeren lezyonlardır[11, 12]. Villöz diferansiasyonun derecesi, lezyonun boyutu ile doğru oranda artmaktadır. Villöz

yapının varlığını ileri adenom ve karsinom ile ilişkili olarak değerlendirilen yayınlar olmakla birlikte neoplazi gelişiminde histolojik tipin önemi olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Herşeye rağmen villöz lezyonlar ileri adenomların tanısı için değerli bir parametredir.[13-15].

Tanımları gereği adenomlar en az düşük dereceli displazi içerirler. Displazi sitolojik ve yapısal özelliklere dayanarak ‘yüksek dereceli’ ve ‘düşük dereceli’ olmak üzere ikiye ayrılırlar[16]. Mukoza ve muskularis mukozaya invazyon varsa ‘intramukozal karsinom’ olarak, muskularis mukozanın altına invazyon olursa ‘invaziv karsinom’ olarak tanı alır. Bu sınıflandırma sistemi sayesinde displazi yorumlanırken patologlar arası farklılıkların derecesi azalır, takip ve tedavi seçenekleri açısından klinik ve patolojik uyum sağlanır ve in situ karsinom teriminin klinisyenler tarafından malign davranış göstergesi gibi yanlış anlaşılmasının önüne geçilmiş olur.

Düşük dereceli displazi, yapıcı kompleks olmayan kriptler ve epitelde sitoplazmanın alt yarısına yerleşen nükleus ile tanımlanır. Mitotik aktivite izlenebilir ancak atipik mitoz, polarite kaybı ve pleomorfizm çok azdır. Kriptler paralel bir yapılanma gösterir, sırsırta yapılanma, kribriform yapılanma, kompleks dallanmalar yoktur.

Yüksek dereceli displazi ise hücre sitoplazmasının luminal yüzüne yerleşmiş çekirdekler, psödostratifikasyon ya da stratifikasyon, belirgin pleomorfizm, yüksek mitotik aktivite, çekirdek/sitoplazma oranında artış ve polarite kaybı ile tanımlanır. Glandlarda sırsırta yapılanma ya da kribriform yapılanma izlenebilir[1, 16]. Neoplaziye doğru devam eden süreçte, glandlar daha düzensiz ve kompleks hale gelir, nükleuslar genişler, nükleol belirgin hale gelir, nükleositoplazmik oran artar ve polarite kaybı belirginleşir[17].

Adenomlarda kriptlerde apoptoz, lamina propriada nötrofil ve eozinofiller izlenebilir. Yüksek dereceli displazi izlenen adenomlarda ve invaziv alanlarda belirgindir. Hatta bunlara ülserasyon da eklenebilir. Paneth hücre hiperplazisi ve endokrin hücre hiperplazisi sık karşılaşılan bir bulgudur.

1990 yılında yapılan geniş çaplı bir araştırmada, endoskopik polipektomi işlemi ile kolorektal karsinom ve ilişkili mortalitenin ciddi oranda azaldığı saptanmıştır[7, 18].Eksizyon sırasındaki polipin boyutu malignite ile en yakın ilişkili parametredir.Villöz komponent varlığı ve yüksek dereceli displazi içermesi de adenokarsinom açısından yüksek risk faktörleridir. Eksizyon anında, 2 cm’den büyük adenomlarda %10-20, 1-2 cm arasında olan adenomlarda %5, 1 cm’den küçük olanlarda %1’den az karsinom riski vardır[19, 20].Displazinin derecesi de adenomlarda malignite gelişmesi açısından



bağımsız bir risk faktörüdür. Adenomlar en az düşük dereceli displazi içermekle birlikte, boyut büyüdükçe yüksek dereceli displazi gösterme eğilimleri artmaktadır. Yine de bir adenomda yüksek dereceli displazi bulunması kolonun başka bir yerinde karsinom gelişme riskini arttırmaz[16, 21]. Adenomların yeterli moleküler değişiklikleri kazanıp adenokarsinom oluşturma zamanı uzundur. Hayat boyu adenom gelişme prevalansı % 50, adenokarsinom prevalansı ise %5'dir. Adenomların büyük bir kısmı benign olarak kalmaya devam etmekte iken çok az bir kısmı adenokarsinoma döner[20].

### **2.1.2. SERRATED LEZYONLAR**

- Hiperplastik Polip
  - Mikroveziküler Hiperplastik Polip
  - Goblet Hücreden Zengin Hiperplastik Polip
  - Müsinden Fakir Hiperplastik Polip
- Sesil Serrated Adenom/Polip (SSA/P)
  - Sitolojik Displazi İçermeyen SSA/P
  - Sitolojik Displazi İçeren SSA/P
- Traditional Serrated Adenom (TSA)

Serrated adenom terimi ilk defa Longacre ve Fenoglio tarafından 1990 yılında tanımlanmıştır[22]. 1996 yılında ise Tarlokoviç ve Snover[23], sesil serrated adenom terimini tanımlamışlar, takip eden 2000'li yıllarda bu serrated lezyonların histopatolojik ve moleküler özellikleri araştırılmaya ve tartışılmaya devam edegelmiştir.

### **2.1.3. HİPERPLASTİK POLİP**

Hiperplastik polipler kolonun en sık görülen polipleridir[24]. Tüm kolon poliplerinin %10-15'ni, tüm serrated poliplerin de %80-90'nı oluşturur[25]. Yerleşim yeri %90 sol kolon ve rektumdur ve ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Bu lezyonlar asemptomatik olup sıklıkla endoskopi sırasında rastlantısal olarak farkedilir[26, 27]. Boyutları genellikle 0,5 cm'den küçük olup sesil ya da hafif eleve olup soluk renkli sıklıkla da çevre mukoza ile aynı renktedir[28, 29]. Karakteristik olarak matür görünümde

olup kriptlerin en çok üst yarısında testere dişi görünüm veya luminal serrated kontur hakimken tabanda düzgün tubuler yapılar izlenir[30, 31]. Bu poliplerde dallanma, üstüste binme ya da kript dilatasyonu olmaksızın basit tubuler yapılanma hakimdir. Sadece goblet hücreleri ya da goblet hücre ve müköz hücreleri karışık halde içerirler[31]. Bu lezyonların proliferasyon bölgesi kriptlerin alt yarısında[32].

Sol taraf yerleşimli küçük hiperplastik polipler, morfolojik büyüme paterni, proliferasyon ve maturasyon kaybı temel alınarak üç alt gruba ayrılmışlardır: mikroveziküler hiperplastik polip, goblet hücreden zengin hiperplastik polip, müsinden fakir hiperplastik polip[27].

Hiperplastik polipler ilk tanımlandığında malignite potansiyeli taşımadığı biliniyordu ancak günümüzde özellikle sağ kolon yerleşimli ve büyük boyutlardaki hiperplastik poliplerin maligniteye yol açtığını gösteren birçok çalışma mevcuttur[27, 33]. Bu poliplerin malignite potansiyelinin anlaşılması ile birlikte karsinogenezin serrated yolağı da aydınlatılmaya başlanmıştır[34, 35].

#### **2.1.4. SESİL SERRATED ADENOM/POLİP (SSA/P)**

Sol kolon yerleşimli hiperplastik poliplerin tersine bu polipler kolonun sağ tarafına(%71-75'i splenik fleksura proksimalinde) yerleşirler. Boyut olarak daha büyüktürler (0,5 cm'nin üstünde), sapsızdırlar ve belirgin arşitektürel ve maturasyon anormallikleri içerirler[27, 36, 37]. Sol kolon yerleşimli poliplere nazaran sigara içenlerde ve ailesinde kolorektal karsinom bulunanlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir[38]. Endoskopik görünümleri, mukus ile örtülü, yüzeyi düzgün konturlu, sarı-pas renklidir[39].

Morfolojik olarak, kriptlerde serrasyon, kriptlerde uzama ve tabana doğru artan dilatasyon izlenir. Kript bazali düzensiz, ters T ve ya L şeklinde(şişe ya da bot şeklinde) bir görünüm sergiler. Kript aralarında azalmış lamina propria, yüzey epitelinin altında inverted büyüme paterni, kriptlerin üst seviyelerinde mitozlar ve veziküle nükluslar, hiper müsinoz epitel de saptanabilen özelliklerindedir[1, 37, 40]. Kript bazalinde matur goblet ve gastrik foveolar epitele diferansiyasyon gösteren hücreler vardır. Bu sebeple proliferatif zon kript bazaline lokalize değil, asimetriktir. Bu morfolojik özelliklerin iki ya da üç komşu kripte saptanması ile tanı konulmaktadır[37].

SSA/P'ler farklı derecelerde nükleer atipi içerebilirler. Daha sakin olan lezyonlarda epitelde ya çok az sıralanma artışı vardır ya da hiç yoktur, mitotik aktivite düşüktür, yüzey

maturasyonu vardır. İleri düzeydeki lezyonlarda ise, veziküle kromatin ve belirgin nükleol içeren nüveler, belirgin nükleer atipi, stratifikasyon artışı, sitoplazmik eozinofili (TSA'ya benzer), belirgin serrasyon, yüzey maturasyonunda yokluk mevcuttur. Bu lezyonlar horizontal büyür ve boyut olarak 1-2 cm arasındadır. Bazı otörlerce ileri SSA/P olarak tanımlanması önerilmişse de aslında bu lezyonlar displazili SSA/P ile uyumludur[4].

Displazili SSA/P'ler, daha önceden 'mikst HP-klasik adenoma (HP-TA)' olarak tanımlanmışlardır, çünkü hiperplastik ve adenomatöz komponentin aynı anda büyüdüğü düşünülüyordu. Günümüzde displazili SSA-P'in, SSP'in içindeki displastik değişiklikler sonucu geliştiği bilinmektedir[40]. Displastik alanlar, TA ve TVA benzeri olup yüksek ya da düşük dereceli displazi içerebilir ve stratifiye uzamış sigara şeklinde nüve içeren, amfofilik sitoplazmalı, mitoz içeren ve yapısal olarak konvansiyonel adenoma benzer görünümündedir. Bazı SSA/P'lerde ise displazi ise serrated displazi (TSA'daki gibi) özellikleri gösterir. Hücreler küboidal, eozinofilik sitoplazmalı, veziküler kromatinli, iriyuvarlak çekirdekli, belirgin nükleollu ve mitotik aktivitesi yüksek olarak izlenir, yüzey maturasyonu yoktur[31]. Bazen aynı polip içinde her iki displazi de birlikte bulunabilir. Tek bir polip içerisinde, nadir de olsa hiperplastik ya da SSA/P benzeri epitel, displastik epitel ve adenokarsinom birliteliği görülebilir[41].

### **2.1.5. TRADİTİONAL SERRATED ADENOM(TSA)**

Tüm kolorektal poliplerin %1'ni oluşturur[42]. Sıklıkla kadınlarda, 60-65 yaş arasında ve sol kolonda (özellikle sigmoid kolon ve rektum) görülürler[22, 43].

Endoskopik olarak sesil, düz ve polipoid olabilirler[44]. Yapılan bir çalışmada TSA'ların %63'ü saplı, %29'u sesil, %8'i düz olarak saptanmıştır[45].

Makroskopik görünümleri sıradan adenomlarla aynıdır[37]. Bazı TSA'lar oldukça büyüktür ve filiform yapıdadır. Uzamış, parmak şeklinde, villöz büyüme paterni, eozinofilik sitoplazma en önemli özelliklerindedir[37]. Bu villöz uzantıların uçları birbiri ile birleşebilir, tenis raketi şeklini alabilir, yüzeye doğru kabaran mikropapilyasyonlar izlenir[46]. Yüzey epiteli dahil olmak üzere polipin her seviyesinde nükleer atipi, tabakalanma artışı, hiperkromazi gösteren yoğun eozinofilik hücreler görülebilir[42]. Morfolojik olarak bu egzofitik büyüme, villiform yapı gibi makroskopik özellikleri yanı sıra, yarık şeklinde luminal serrasyon, yoğun eozinofilik sitoplazma, ektopikt kript varlığı ve dağınık kromatin yapısına sahip uzamış kalem şeklinde nüve gibi mikroskopik

özelliklere sahiptir[47]. Eozinofilik sitoplazma, ektopik kript ve belirgin serrasyon karakteristik özellikleridir[48]. Değişken sayıda goblet hücresi içerebilir, bazı olgularda belirgindir[31].

TSA'larda hem serrated displazi hem de intestinal tip displazi izlenebilir[42]. Bu adenomların moleküler patogenezi ve maligniteye progresyon riski tam anlaşılmış değildir[43, 49].

## **2.2. KOLOREKTAL ADENOMLAR VE KARSİNOGENEZİN MOLEKÜLER ALTYAPISI**

Konvensiyonel adenomların moleküler özellikleri çok çalışılmış ve iyi anlaşılmıştır. En sık görülen, 5q21-22. Kromozomda lokalize, bir tümör süpresör gen olan adenomatöz polipozis koli (APC) geninde mutasyon ve inaktivasyonudur. APC geninin inaktivasyonu sonucu, normalde hücre içinde düşük seviyelerde tutulan sitoplazmik  $\beta$  catenin seviyelerinde artışa neden olur. Artan  $\beta$  catenin, çekirdeğe girerek Wnt/Wg sinyal yolağıyla, c-myc'in de dahil olduğu birçok onkogenin transkripsiyonuna sebebiyet verir[50-52]. Bunların sonucunda kriptlerde displastik epitel proliferasyonu başlar ve zamanla artarak adenom oluşumunu sağlar[1]. Sürecin devamında eklenen mutasyonlar (p53, SMAD2, SMAD4, KRAS) ile karsinoma ilerleyiş görülür[53].

Serrated lezyonların moleküler alt yapısı halen soru işaretleri içermektedir, tartışmalara ve yeni buluşlara açıktır. Serrated yolağın erken basamaklarında apoptozun azalması ile hücre yaşam süresi uzar ve artan epitelyal hücreler karakteristik serrated görünümü oluşturur[54]. Bu poliplerde DNA metilasyonuna eğilim saptanmıştır. Özellikle sitozin-guanin dinükleotitlerinden zengin tümör süpresör gen promoterları metilasyona yatkındır[55]. Bu bölgelerin metilasyonu, CpG ada metilatör fenotip (CIMP) olarak adlandırılır. Örneğin DNA mismatch tamir proteini üretiminden sorumlu genlerden biri olan MLH-1'in metilasyonu sonucu sesizleşmesi mikrosatellit instabilite (MSI) oluşumuna neden olmaktadır. Buradan da mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) kanserler gelişmektedir[34, 43]. MSI ilk olarak mismatch tamir genlerinde mutasyon sonucu ortaya çıkan Lynch (Hereditör nonpolipozis kolorektal karsinom) sendromunda tanımlanmıştır[56]. Daha sonra sporadik kolorektal kanser gelişiminde de rol aldığı anlaşılmıştır. Hipermetilasyon kolon kanserlerinin %40'ında mevcut olup, bunların üçte

birinde de MLH-1 gen mutasyonuna bağı olarak mikrosatellit instabilitesi gelişir[34]. Ayrıca erken yerleşmiş serrated lezyonlarda da metil-guanin-metil-transferaz (MGMT) DNA tamir protein geninin metilasyonu saptanmıştır. CIMP, BRAF' da görülen nokta mutasyonları ile yakından ilişkilidir. MSI ve MLH-1 hipermetilasyonu olan kolorektal karsinomların %40'ı BRAF onkogen mutasyonu taşır[56].

SSA/P 'lerde yaklaşık %92 oranda DNA metilasyonu, %80 oranında da BRAF mutasyonu saptanmaktadır. Az oranda da APC, KRAS ve p53 mutasyonları görülebilir[36, 43, 57, 58].

Mikrosatellit instabilitesi displazi ya da karsinom gelişimine kadar ortaya çıkmaz. TSA'ların moleküler alt yapısı net değildir. Bir grup araştırmacı prekürsör olarak GCHP ya da SSA/P'leri kabul ederken[25], diğer bir grup da bu lezyonların alternatif başka bir yolak aracılığıyla[59] geliştiğini savunmaktadır. TSA'ların üçte birinde BRAF mutasyonu, %27'sinde KRAS mutasyonu, %5-28'inde APC mutasyonu, %17-26'sında MGMT metilasyonu, %10-20'sinde de p53 mutasyonu izlenmektedir[58, 60-62]. Konvansiyonel adenomlarda izlenen morfolojik ve moleküler özellikleri de gösterebildiği belirtilmiştir[61]. Sonuç olarak oldukça heterojen yapıda adenomlardır.

Serrated neoplazi yolağı büyük hiperplastik poliplerden malignite geliştiğinin saptanması ile aydınlatılmıştır[25, 63]. Hiperplastik ya da serrated poliplerin önce displazili SSP/A'ya sonra da MSI-H gösteren adenokarsinoma ilerlediği söylenmektedir[25, 30, 31]. Erken dönemde kolorektal mukozada BRAF V600E mutasyonu ile mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolu aktive olmakta ve p16INK4a ekspresyonu ve insulin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein 7(IGFBP7) sekresyonunun artışı sağlamaktadır. Bunlara eklenen CIMP ve MLH-1 mutasyonu ile birlikte sırası ile MVHP, SSA/P displazili SSA/P ve adenokarsinom gelişmektedir[53, 64, 65]. CIMP fenotipli kolorektal karsinomların çoğunun serrated neoplazi yolağı ile geliştiğine inanılmaktadır[66].

Alternative ikinci bir yol ise düşük seviye CIMP ve mikrosatellit stabil (MSS) kanserlerin KRAS mutasyonu ile ilişkili olduğu yoldur[57, 64]. Buradaki prekürsör lezyon goblet hücreli hiperplastik polip (GCHP) ve TSA'dır[25, 56]. Normal kolorektal mukozada KRAS mutasyonu gelişmesi sonrası aktive olan Wnt yolağı ile TSA geliştiği, MGMT DNA tamir geninin hipermetilasyonu ile MSS ve düşük seviye CIMP karsinom meydana geldiği saptanmıştır[49, 53, 64].

Kolon adenokarsinomlarını yaklaşık %30'nun serrated neoplazi yolağından geliştiğini söyleyen literatür bilgileri mevcuttur[53].

## 2.2.1. KROMOZOMAL İNSTABİLİTE

Kromozomal instabilite, kromozomal materyalde kayıp ya da artış; delesyon ya da duplikasyon ile hücresel DNA içeriğindeki değişiklikler ile karakterizedir. Kolorektal karsinomların yaklaşık %70-80'inde mevcuttur[67]. Kromozom sayısındaki değişiklik anöploidiye neden olur. Kolorektal karsinomlar bu kromozom sayı anormalliklerine ek olarak kromozom kollarında fokal kayıp ve kazanımlar gibi somatik hücrelerde kromozom kopya sayısı anormallikleri de içerir. Somatik hücrelerde biriken mutasyonlar ile sporadik ve Familial adenomatozis poli(FAP) ve MUTHY ilişkili polipozis sendromu gibi herediter kolorektal karsinomlar oluşur[68].

Kromozomal instabil tümörler hemen her zaman %90'ın üzerinde APC gen mutasyonu içerir. Ayrıca %50 KRAS mutasyonu, %70 Tp53 mutasyonu, %80'i de 18q'nun alellik kaybını içerir. Tümörlerin bazıları KRAS mutasyonuna alternatif olarak BRAF mutasyonu içerir. %25 tümörde de geç evrede gerçekleşen PIK3CA mutasyonu saptanmıştır[1].

Adenomlarda anöploidi nadirdir. Kolorektal karsinogenezde konvansiyonel adenoma-karsinom progresyon aşamasında altta yatan asıl genetik hadise kromozomal instabilitedir ve özellikle sol kolon yerleşimli lezyonlarda siktir[69, 70].

### 2.2.1.1. KRAS ve NRAS MUTASYONU

Erken adenom-karsinom progresyon yolağında yer alan diğer bir moleküler değişiklik ise KRAS ve NRAS mutasyonudur. Bu onkogen RAS gen ailesinden olup, normal proliferasyon ve diferansiyasyon için kritik öneme sahip olan düzenleyici yolların sinyal iletiminde rol alan ras p21 adlı proteini kodlar. Bu protein Guanozin 5-trifosfat (GTP) bağlayıcı bir proteindir ve hücre membranının sitoplazmik yüzünde lokalizedir. Çeşitli proteinler ile düzenlenen intrinsik GTPaz aktivitesine sahiptir. RAS proteini GTP'ye bağlı iken aktive olur, GTP guanozin 5-difosfata hidrolize olduğunda ise inaktif hale geçer. KRAS onkogeninin, bilinen tüm karsinojenik mutasyonları GTP-bağlayıcı domain içerisindeki kodonları etkileyerek GTPaz aktivitesini azaltır ve dirençli aktif RAS protein oluşumuna neden olur[71].

Aktive edici KRAS ve NRAS mutasyonları kolorektal karsinomlarda ve özellikle KRAS mutasyonu büyük adenomlarda %35-42 oranında izlenir. RAS mutant adenomların sık görülmesi, onkogenin adenom-karsinom progresyonunun erken basamaklarında yer aldığı hipotezini destekler.

KRAS mutasyonu küçük adenomlarda az görülür; bu da bu mutasyonun adenomlarda büyümeyi tetiklediğini ve kolorektal karsinogenezin başlatıcı faktörü olabileceğini düşündürmektedir[71, 72].

Günümüzde, metastatik kolorektal karsinomlu hastada prediktif önemi olan KRAS ekzon 2 (kodon 12 ve 13), ekzon 3 (kodon 61) ve ekzon 4 (kodon 117 ve 146) bölgelerinin yanı sıra NRAS ekzon 2 (kodon 12 ve 13), ekzon 3 ve ekzon 4 bölgelerinin de mutasyon açısından taramalarının yapılması, uygulanacak tedavi planı için gereklidir.

### **2.2.1.2. BRAF MUTASYONU**

Serin/treonin kinazların RAF ailesinin bir üyesidir veRAS/RAF/MAP kinaz yolağında bir bileşendir. BRAF, aktive edici mutasyona uğrayarak hücre proliferasyonunu uyarır ve hücre içerisinde antiapoptotik etki gösteren bir rolü vardır. Bir çalışmada, BRAF devre dışı bırakıldığında diferansiye endotel hücrelerinde apoptozun artması sonucunda çalışmada kullanılan fareler ölürken, BRAF'ın aşırı ekspresyonunun da kaspazları inhibe ederek apoptozu inaktive ettiği gösterilmiştir[73]

En sık görülen BRAF mutasyonu, nükleotid 1796'da timin (T) yerine adenin (A) geçmesi ile oluşan ve V599E aminoasiti değişikliği ile sonuçlanan mutasyon olup bu mutasyon protein fosforilasyonunu taklit ederek BRAF aktivasyonuna yol açar. BRAF aktive edici mutasyonlar kolorektal karsinomların %5-15'inde izlenir. Kolorektal karsinomlarda görülen BRAF mutasyonu, mikrosatellit instabilite(MSI) ve DNA metilasyonu ile kuvvetli bir ilişki gösterir. Ancak HNPCC'li hastalarda gelişen MSI-H kanserlerde BRAF mutasyonu görülmez. Bunun sonucunda sporadik ve herediter MSI-H kanserlerin biyolojik olarak farklı olduklarına ait görüşler kuvvetlenmektedir[74].

### **2.2.2. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ**

Herediter non-polipozis kolon kanserinin araştırılırken insan karsinogenezinde önemli olan bir grup yeni gen saptanmıştır. Bunlar, hatalı eşleşme tamir (Mismatch Repair-MMR) genleri olarak bilinir.

Mikrosatellit instabilitesi (MSI), gelişmiş ülkelerdeki kolorektal kanserler araştırıldığında yaklaşık %15 oranında mevcut olduğu saptanmıştır[75].

Mikrosatellitler, genom boyunca yer alan, tekrar eden basit DNA sekansları olup 1-6 baz çiftinden oluşur ve 100 kereye kadar tekrar edebilirler. DNA replikasyonu esnasında gerçekleşebilecek insersiyon ve delesyonlara oldukça yatkındırlar. DNA mismatch onarım sisteminin görevi bu insersiyon ve delesyonlar sonucu oluşan DNA'daki hataları belirlemek, hata tespit edildikten sonra yanlış eşleşmelerin düzletilerek mikrosatellitlerin germline uzunluğunda kalması sağlamak ve DNA'daki replikasyon hatasını ortadan kaldırarak DNA sarmalını stabilize etmektir. Bu süreç, hatalı eşleşme tamiri olarak bilinir ve genomun stabilizasyonunda önemli bir rol oynar. MMR fonksiyonunun kaybı ile birlikte insersiyon delesyon bölgeleri tamir edilemez ve mikrosatellitlerin boylarında değişimler olur ve buna mikrosatellit instabilitesi denir[76]. MSI, tekrarlayan DNA sekanslarındaki boyutsal değişikliklere ek olarak kodlayan sekanslardaki mutasyonların belirgin artışı ile de sonuçlanır (somatik hipermutasyon)[77].

Replikasyon hataları muhtemelen DNA replikasyonu sırasında DNA polimerazın somatik defekti sonucu oluşarak mikrosatellitlerdeki değişikliklerin birikim ile sonuçlanır. Bununla birlikte DNA replikasyonu sırasında oluşan hataların giderilmesindeki yetersizlik nedeniyle ortaya çıkan tek baz değişiklikleriyle de sonuçlanabilir. MMR genlerinin yokluğu, onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde (ras, APC, p53 ve DCC) artmış mutasyon birikimine ve malignite gelişimine hız verir[52, 78]. Lynch Sendromu; otozomal dominant kalımlı bir bozukluk olup KKK, endometrial karsinom ve ince bağırsak, üreter veya renal pelvis kanserlerinin gelişimiyle karakterizedir[1, 78]. HNPCC'ye bağlı KKK'lerin yaklaşık

%70'inde MMR defektiyle karakterize bir genetik instabilite (MSI) vardır. Bunların DNA MMR genlerinde kalıtsal mutasyonlar bulunmaktadır. MMR defektleri, birçok sporadik kolorektal karsinomda da önemli bir oranda (%10-15) mevcuttur.

DNA mismatch onarımında, mismatch repair (MMR) genleri tarafından kodlanan MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, MLH2, PMS1 ve PMS2 olmak üzere 7 adet protein görev alır. Mismatch saptandığında MSH2, MSH6 ya da MSH3 ile MutS- $\alpha$  ya da Muts- $\beta$  kompleksini oluşturmak, MLH1, PMS2, PMS1 ya da MLH3 ile MutL- $\alpha$ , MutL- $\beta$  ya da MutL- $\gamma$  kompleksi oluşturmak için etkileşime geçer. Yanlış eşleşmenin çıkarılması ekzonükleaz 1 ve proliferating cell nükleer antijen (PCNA) gibi proteinler tarafından gerçekleştirilir ve sonrasında DNA ipliğinin tekrar sentezi ve bağlanması izler[79-81]

Sporadik tümörlerdeki MSI ve mismatch onarım kaybı temel olarak MLH1 gen promotörünün metilasyonu sonucu olur. Sonuçta MLH1'in ve bağlayıcı partneri olan



PMS2'nin epigenetik protein ekspresyon kaybı ortaya çıkar. Sporadik MSI kanserler genel olarak global hipermetilasyona sahiptir.

Lynch sendromunda ise mismatch onarım kaybı; 4 mismatch onarım geninden birinde (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) veya TACSTD1 düzenleyici gendeki germline mutasyonu ile meydana gelir. Genellikle ekspresyon kaybı MSH2 ya da MLH1 ve sırası ile partnerleri olan MSH6 ve PMS2'de olur. MSH6 kendi başına veya hasarlı mismatch onarım sonucu ekspresyon kaybına uğrayabilir çünkü MSH6 geni kendi içerisinde mikrosatellit içerir ya da germline mutasyona uğrayabilir.

MSI durumunu belirlemek için beş mikrosatellitten oluşan bir panel kullanılır. Panel iki adet mononükleotid tekrar (BAT25 ve BAT26) ve 3 adet dinükleotid tekrar (D5S346, D2S123, D17S250) içermektedir. Bu panel Bethesda paneli olarak da bilinir. Panel sonucunda MSI durumu, düşük dereceli mikrosatellit instabilite (MSI-L) ve yüksek dereceli mikrosatellit instabilite (MSI-H) ve mikrosatellit stabil (MSS) olarak üç grup olarak belirlendi. 5 odağın analizi sonucunda 2 ve daha fazla odakta instabilite olması MSI-H, 1 odakta olması ise MSI-L olarak isimlendirilmektedir. MSS tümörler panelde tanımlanan bir instabilite içermezler.

MSI-H tümörler, sporadik ya da Lynch ilişkili olması farketmeksizin, kromozomal instabilite gösteren tümörlere göre genellikle sağ taraf yerleşimli olup, müsinöz ya da nadiren medüller fenotipe, Chron benzeri peritümöral lenfositik yanıt ve intratümöral lenfositik yanıt, kirli nekroz, düşük evre, itici büyüme ve daha iyi prognoza sahiptirler[82-84].

### **3. MATERYAL VE METOD**

Bu çalışmada 2011-2017 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji bölümünde raporlanmış 71 adet konvansiyonel adenom (35 adet tubuler adenom, 36 adet tubulovillöz adenom), 35 adet sesil serrated adenom ve 35 adet traditional serrated adenom tanımlı vaka olmak üzere toplam 141 olgu geriye dönük olarak taranarak çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **3.1. Vakaları Dahil Etme Kriterleri**

Vaka seçimi sırasında, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji bölümüne ait tubuler ve tubulovillöz adenomlar, olgu sayısının çok olmasından dolayı rastgele 40 adet tubuler adenom, 40 adet tubulovillöz adenom seçilmiştir. 38 adet sesil serrated adenom ve 36 adet traditional serrated adenom olgularının tamamı arşivden çıkarılmıştır. Konvansiyonel adenomlarda, lezyonun daha net değerlendirilebilmesi amacı ile lezyon çapının 0,2 cm ve üzeri olanları seçilmiştir. Sesil serrated adenom ve traditional serrated adenom olgularının sayıca az olmasından dolayı çap kriteri uygulanamamıştır. Tüm olgularda, bloklarında moleküler çalışma için yeterli doku bulunması şartı aranmıştır. Ve her gruba ait en az 10 olgunun, MSI analizi için gerekli olan normal doku da içermesi ya da farklı bir zamanda farklı bir bölgeden alınmış normal doku bulunan biyopsisi olması şartı gözetilmiştir.

#### **3.2. Vakaları Dışlama Kriterleri**

Tubuler adenom olgularından 4 tanesinin çapı 0,2 cm'nin altında olması nedeni ile bir tanesinin de arşivde bloğuna ulaşılamaması nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir. Tubulovillöz adenom olgularının 2 tanesinin çapı 0,2 cm'nin altında olması, 2 tanesinin de bloklarına ulaşılamaması sebebi ile çalışmaya dahil edilmemiştir. Sesil serrated adenom olgularından 2 tanesi tanısının hiperplastik polip olarak değiştirilmesi ve 1 tanesi de bloklarının konsültasyon amacı ile dış merkeze götürülmesi sebebi ile çalışmadan

çıkarılmıştır. Traditional serrated adenom olgusunun 1 tanesi de arşivde bloğunun bulunamaması nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır.

### **3.3. Demografik ve Klinik Veriler**

Olgulara ait yaş, cinsiyet, lezyonun boyutu ve lokalizasyonu, saplı ya da sesil olma durumu hastane intranet sistemi üzerinden eski patoloji ve radyoloji raporlarından temin edilmiştir.

### **3.4. Histopatolojik Analiz**

Olgulara ait tüm preparatlar iki gözlemci tarafından tekrardan incelenerek, tubuler yapı, filiform yapı, villöz yapı, serrasyon, ektopik kript, eozinofilik sitoplazma, selender nüve, kript tabanlarında genişleme, tabanda ve yüzeyde müsinöz hipersekresyon varlığı, adenomatöz displazi, serrated displazi ve displazi derecesi açısından değerlendirilmiştir. Tubuler ve villöz yapı, serrasyon, ektopik kript, eozinofilik sitoplazma, selender nüve, tabanda ve yüzeyde müsinöz hipersekresyon varlığı materyalin toplam alanına oranlanarak 4 kriter üzerinden ( 0:<% 10, 1: %10-25, 2:%25-75 arası, 3:%75 ve üzeri), adenomatöz ve serrated displazi, tabanda genişleme ve filiform yapı var/yok olarak değerlendirilmiştir.

TSA tanısı için, luminal serrasyon, ektopik kript varlığı, eozinofilik sitoplazma ve selender nüve varlığı, SSA/P tanısı için en az üç komşu kriptte, kriptlerde serrasyon, uzama ve tabana doğru artan dilatasyon (ters T ve ya L şeklinde görünüm) bulunması baz alınmıştır.

İnceleme sonrası her histopatolojik kriterden farklı oranlarda içeren ve tanısı konusunda şüphe oluşturan, arada kalınan, ilk tanısı tubulovillöz adenom olan 8 olgu, sesil serrated adenom olan 4 olgu ve traditional serrated adenom olan 1 olgu hibrid adenom olarak adlandırılmış ve ayrı bir grup oluşturulmuştur.

### **3.5. Moleküler Analiz**

Moleküler inceleme için, her adenom grubundan (tubuler/tubulovillöz/sesil serrated/traditional serrated adenom ve hibrid grup) , parafin bloklarında yeterli miktarda doku bulunan 10'ar tane olgu, toplamda 50 olgu KRAS, NRAS, BRAF mutasyon analizi ve mikrosatellit analizi için Sultan Abdulhamid Han Hastanesi'nde çalışılmıştır.

### 3.5.1. Moleküler Yöntem

#### 3.5.1.1. PCR Temelli Direk Sekanslama Yöntemi İle Braf, Kras Ve Nras Genlerinde Mutasyon Analizi

##### 3.5.1.1.1. DNA Ekstraksiyonu

Herbir hastaya ait lezyonlu ve mikrosatellit instablite analizinde kullanılmak üzere lezyon dışı formalinde fikse edilmiş, parafine gömülü haldeki doku bloklarından 10-µm kalınlığında 10 histolojik doku kesiti alındı. Lezyonlu bloklardan alınan kesitlerde, manuel olarak lezyonu en çok yansıtan alanlar ayrıştırıldı. Diseke edilen doku kesitleri steril 1.5 ml'lik ependorf tüpüne alınarak parafini uzaklaştırmak amacıyla aşağıdaki işlemlere tabi tutuldu.

- 1 ml ksilen eklendi ve 15 saniye vortekslendi.
- 14.000 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi.
- Pipetleme ile doku pelletine dokunmadan süpernatant uzaklaştırıldı.
- Bu işlemler iki kez daha tekrarlandı.
- Ksileni uzaklaştırmak için 1 ml ethanol (96–100%) eklendi ve 15 saniye vortekslendi.
- 14.000 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi.
- Pipetleme ile doku pelletine dokunmadan süpernatant uzaklaştırıldı.
- Bu işlemler iki kez daha tekrarlandı.
- Ethanolün tamamen uzaklaşması için 37°C'de 30 dakika bekletildi.

Sonrasında QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Katolog No: 56404) kullanarak aşağıdaki protokole uygun olarak DNA ekstraksiyonu yapıldı.

- Tamamen kurumuş doku örneğine 180 µl buffer ATL ve 20 µl proteinaz K eklenerek 15 saniye vortekslendi.
- Dokunun tamamıyla erimesi amacıyla, lizis için 56°C'de 8 saat ve 90 °C'de 1 saat bekletildi.

- Kısa bir santrifüj işleminden sonra 200 µl buffer AL ve 200 µl ethanol (%96–100) eklendi ve 30 saniye vortekslendi.
- Her bir olgu için, ekstraksiyon kitinin içerisinde bulunan toplama tüpü ve filtreli tüpten birer adet hazırlandı.
- Kısa bir santrifüj işlemi sonrası ependorf tüpündeki tüm karışım filtreli tüplere aktarıldı.
- Toplama tüpü ve filtreli tüp 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilerek santrifüj sonrası toplama tüpü atıldı ve yenisi filtreli tüpün altına yerleştirildi.
- Daha sonra filtrenin yıkanması aşamasına geçildi.
- Filtreli tüpe 500 µl Buffer AW1 eklenerek 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi ve işlem sonrası toplama tüpü atılarak yenisi filtreli tüpün altına yerleştirildi.
- Filtreli tüpe 500 µl Buffer AW2 eklenerek 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi ve işlem sonrası toplama tüpü atılarak yenisi filtreli tüpün altına yerleştirildi.
- Filtrenin tamamen kuruması için 14.000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrası toplama tüpü atılarak filtreli tüp steril 1.5 ml'lik ependorf tüpüne yerleştirildi ve üzerine 60 µl Buffer ATE ilave edilerek oda ısısında 10 dakika beklendikten sonra 14.000 rpm'de 1 dakika santrifüj yapılarak filtreli tüpte bulunan sıvının ependorf tüpe geçmesi sağlandı.
- Elde edilen DNA miktarı ve kalitesi spektrofotometre cihazında ölçüldükten sonra, çalışılıncaya kadar -20°C'de saklandı.

#### **3.5.1.1.2. PCR Reaksiyonu**

BRAF geninin 15. ekzonu, NRAS geninin 2. 3. ve 4. ekzonları, KRAS geninin 2., 3. ve 4. ekzonları HotStarTaq DNA Polimeraz kiti (Qiagen, Almanya, Katolog No: 203205) ve tabloda listelenen forward ve reverse primerler kullanarak PCR ile amplifiye edildi.

**Tablo 1: Primer Sekanslar**

Hedef gen bölgesi	Forward primer dizisi (5'→3')	Reverse primer dizisi (5'→3')
<b>BRAF ekzon 15</b>	TCATAATGCTTGCTCTGATAGG	GGCCAAAAATTTAATCAGTGG
<b>KRAS ekzon 2</b>	GTGTGACATGTTCTAATATAGTCA	CTGTATCAAAGAATGGTCCTGCAC
<b>KRAS ekzon 3</b>	TTTTTGAAGTAAAAGGTGCACTG	TTTAAACCCACCTATAATGGTGAA
<b>KRAS ekzon 4</b>	GGACTCTGAAGATGTACCTATGGTC	AAGAAGCAATGCCCTCTCAA
<b>NRAS ekzon 2</b>	GAAAGCTTTAAAGTACTGTAGATGTGG	AGATGATCCGACAAGTGAGAGA
<b>NRAS ekzon 3</b>	CCCCTTACCCTCCACACC	CACAAAGATCATCTTTTCAGAGAA
<b>NRAS ekzon 4</b>	TGGTGCTAGTGGGAAACAAG	TGAATATGGATCACATCTCTACCA

- PCR karışımları son hacmi 50 µl olacak şekilde tablodaki gibi steril UV-kabinde hazırlandı.

**Tablo 2: PCR Reaksiyon Karışımı**

PCR malzemeleri	Miktar (µl)
DNAaz-RNAaz-free su	29,25
10X PCR tamponu	5
MgCl <sub>2</sub> (25 mM)	1*
dNTP mix with dUTP (10 mM)	1,5
Primer (Fwd+Rev) (4 pmol/µl)	12
Hot Start Taq DNA polimeraz	0.25
DNA (100 ng) + H <sub>2</sub> O	1
Toplam hacim	50 µl

(\*; NRAS ekson 3/4, KRAS ekson 3/4 ve BRAF için 2 µl, KRAS ekson 2 için 3 µl, NRAS ekson 2 için 0 µl).

Elde edilen PCR karışımı vorteks ile karıştırıldıktan sonra, her bir örneğe ait steril 0.2 ml'lik PCR tüplerine 49 µl olacak şekilde pay edildi. Üzerlerine de 1'er µl DNA örneği konulduktan sonra termal döngü cihazında Tablo 3'deki koşullarda amplifiye edildi. Termal döngü cihazında reaksiyon tamamlandıktan sonra, örnekler elektroforez uygulanmak üzere +4°C'de muhafaza edildi.

**Tablo 3: PCR Koşulları**

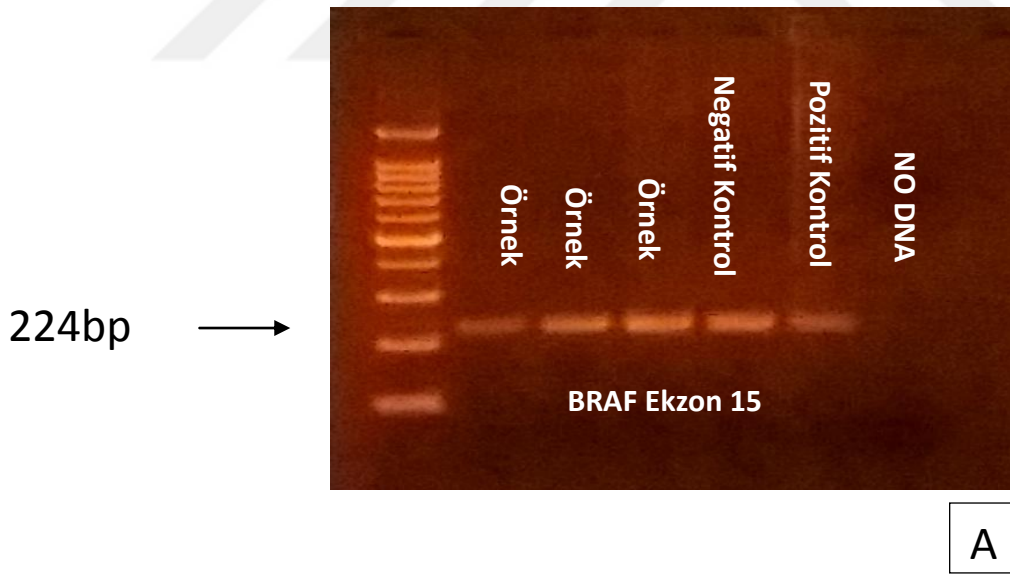
Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık (° C)	Süre	Döngü Sayısı
Aktivasyon	95	15 dk.	1
Denatürasyon	95	30 sn.	42
Primer Bağlanması (Annealing)	60 ° C (BRAF ekzon 15, KRAS ekzon 2 ve 4, NRAS ekzon 3 ve 4) 54 ° C (KRAS ekzon 3) 55 ° C (NRAS ekzon 2)	30 sn.	
Zincir Uzaması (Extension)	72	45 sn.	
Son Uzaması (Extension)	72	10 dk.	
Bekleme	4	∞	∞

### 3.5.1.1.3. Agoroz Jel Elektroforez İşlemi

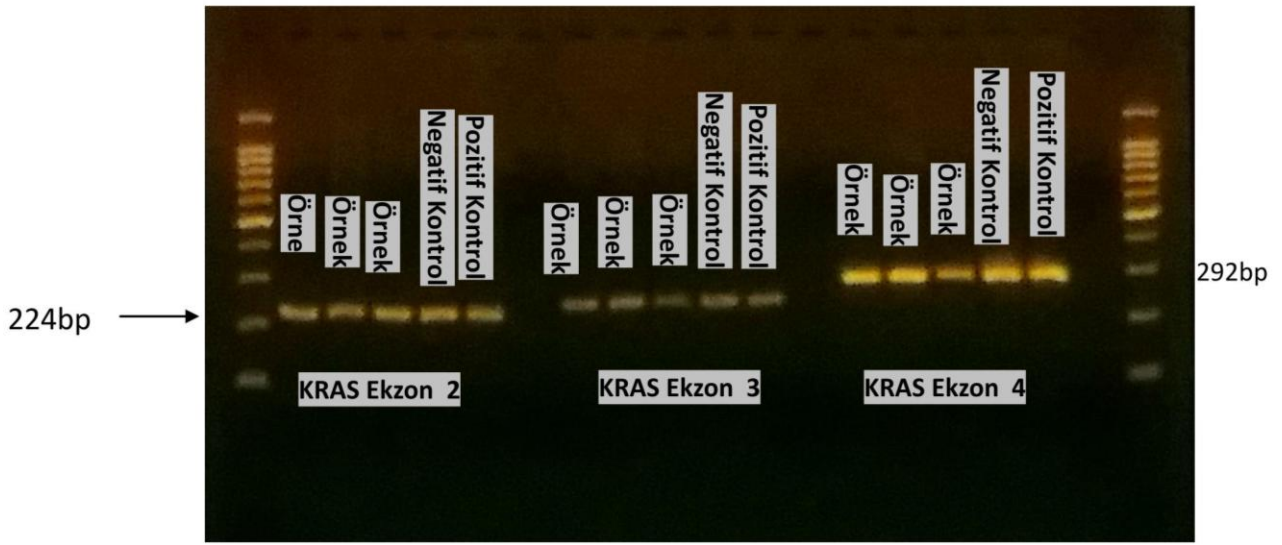
- Elektroforez tamponu olarak, Tris-Borik Asit-Etilen diamintetraasetik asit (EDTA) [TBE] kullanıldı.
- 10X konsantre stok olarak hazırda bulunan bu tampon, kullanılmadan önce 1X olacak şekilde distile su ile dilue edildi.
- Bir balon jojede 2 gr agaroz,100 ml 1X TBE solüsyonu içerisinde, mikrodalga fırında homojen ve şeffaf hale gelinceye kadar ısıtıldı.
- Bir miktar soğuduktan sonra Et-Br'den 5 µl eklendi.
- Jel, tarakların yerleştirildiği jel tepsisine yavaşça dökülerek katılaşana kadar (25-30 dakika) oda sıcaklığında bekletildi.
- Daha sonra elektroforez tankına yerleştirilerek amplifiye PCR ürünlerinin yüklenmesine hazır hale getirildi.
- Termal döngü cihazında reaksiyon tamamlandıktan sonra buzdolabında bekleyen örneklerden 5'er µl alınarak parafilm üzerinde 2 µl DNA loading dye ile karıştırıldı.
- Sonra da elektroforez tankına yerleştirilen jelin kuyucuklarına sırasıyla yüklendi.
- Tankın kapağı kapatılarak güç kaynağı çalıştırıldı ve Kullanılan mini tank için 30 mA akım verilerek, örneklerin elektroforezi 50 dakika boyunca gerçekleştirildi.
- Yükleme tamponundaki brom fenol mavisinin hareketi takip edilerek jelin 2/3'lük kısmına ulaştığında elektroforez durduruldu.

- Jel tanktan çıkarılarak 312 nm dalga boyunda ışık veren UV-translüminatöründe incelendi ve jel görüntüleme sisteminde kayıtları yapıldı.
- Hazırlanan jelde hasta, pozitif ve negatif kontrol örneklerinde beklenen uzunluklarda (BRAF ekzon 15: 224 bp, KRAS ekzon 2: 224 bp, ekzon 3: 245 bp, ekzon 4: 292 bp, NRAS ekzon 2: 227 bp, ekzon 3: 243 bp, ekzon 4: 196 bp) PCR ürünlerinin olduğu ve kontaminasyonun olup olmadığı kontrol edildi.(Şekil-6)
- Bu, büyüklükleri belli DNA fragmentlerini içeren moleküler ağırlık standardı ile kıyaslanarak saptandı.
- Örneklerin beklenen uzunlukta PCR ile amplifiye olduğu, kontrolün çalıştığı ve kontaminasyonun olmadığı görüldükten sonra PCR ürünlerinin pürifikasyonu aşamasına geçildi.

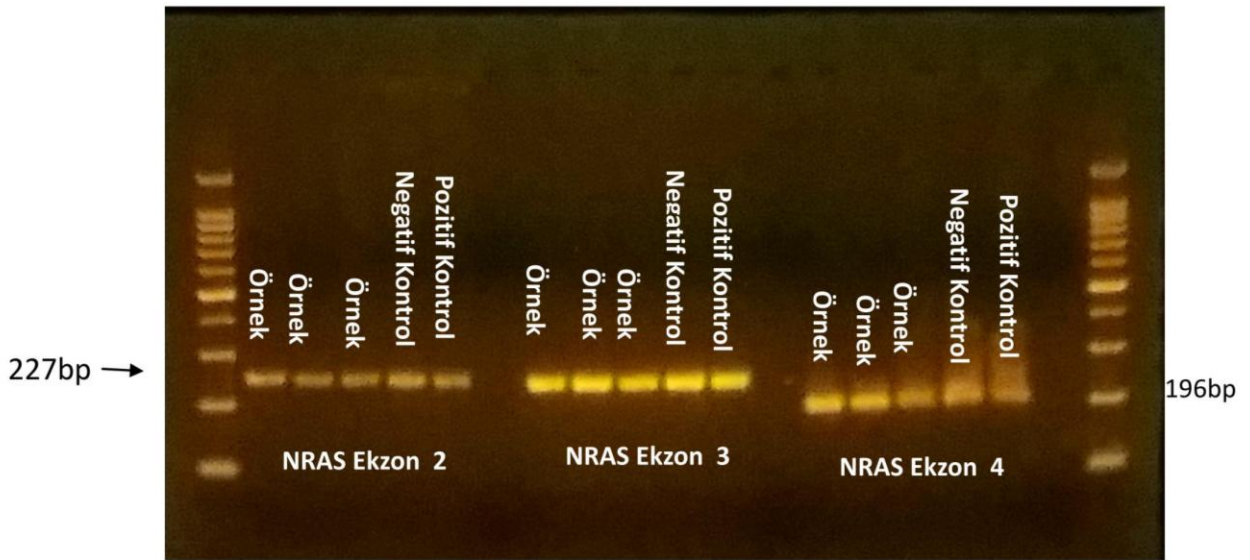
ŞEKİL-1: A-B-C) PCR ürün uzunluklarını gösteren jel örnekleri







B



C

#### 3.5.1.1.4. PCR Ürünlerinin Pürifikasyonu

QIAquick PCR Purification Kit (Qiagen, Almanya, Katolog No: 28106) kullanılarak protokolüne uygun olarak yapıldı.

- PCR tüplerinde bulunan PCR ürünlerine 5 katı (5 x 45 µl=225 µl) binding buffer eklenerek 5 saniye vorteks ile karıştırıldı.
- Her bir hasta için kitin içerisinde bulunan toplama tüpü ve filtreli tüpten bir adet hazırlanarak karışımın tamamı filtreli tüplere aktarıldı ve 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrası toplama tüpü atılarak yenisi filtreli tüpün altına yerleştirildi ve filtreli tüpe 750 µl Wash buffer eklenerek tekrar 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
- Sonra toplama tüpü atılarak yenisi filtreli tüpün altına yerleştirildi ve rezidüel wash buffer kalmaması için 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrası toplama tüpü atılarak filtreli tüp steril 1.5 ml'lik ependorf tüpüne yerleştirildi ve üzerine 30µl steril nükleaz free su ilave edilerek oda ısısında 10 dakika beklendi.
- Süre sonunda 14.000 rpm'de 1 dakika santrifüj yapılarak filtreli tüpte bulunan sıvının ependorf tüpe geçmesi sağlandı. Pürifiye PCR ürünleri bir sonraki basamakta kullanılabilecek kadar -20°C' de saklandı.

#### 3.5.1.1.5. Sekanslama İşlemi

- Pürifiye PCR ürünleri BigDyeTerminatorv3.1 Cycle Sequencing kit ile aşağıdaki protokole uygun olarak çift yönlü (forward ve reverse) olarak ABI-3730 (48 kapiller) DNA Sequencer cihazında sekanslandı.
- PCR reaksiyonu son hacmi 20 µl olacak şekilde BigDyeTerminator 3.1 Cycle Sequencing kit, forward ve reverse primerler (4 pmol/µl), nükleaz free su ve pürifiye edilen PCR ürünleri konularak 96'lik pleyt'lerde hazırlandı. Her bir örnek için reaksiyon karışımı Tablo 4'de belirtilmiştir.

**Tablo 4:Forward ve reverse okuma için BigDye reaksiyon karışımı**

PCR Malzemeleri	Miktar ( $\mu$ l)
Distile su	11
BigDyeBuffer	2
BigDye	4
Forward / Reverseprimer	2
Pürifiye PCR ürünü	1
<b>Toplam hacim</b>	<b>20 <math>\mu</math>l</b>

Oluşturulan PCR karışımı vortekste karıştırıldıktan sonra, her bir örneğe ait kuyucuklara 19  $\mu$ l olacak şekilde paylaşılırak üzerlerine de 1'er  $\mu$ l pürifiye PCR ürünü konulup termal döngü cihazına yerleştirildi. Sekans analizi için uygulanan PCR koşulları Tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5: Sekans Analizi İçin PCR Koşulları**

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık ( $^{\circ}$ C)	Süre	Döngü Sayısı
Aktivasyon	96	1 dk	1
Denatürasyon	96	10 sn	30
Primer Bağlanması (Annealing)	50	5 sn	
Zincir Uzaması (Extension)	60	4 dk	
Bekleme	4	$\infty$	$\infty$

- Termal döngü cihazında reaksiyon tamamlandıktan sonra, örneklere etanol presipitasyonu uygulandı.
  - 4 ml 95% etanol ile 160  $\mu$ l 3M Sodyum asetat, pH 5.2 karıştırılarak, herbir PCR ürünü içeren kuyucuğa 50  $\mu$ l konuldu ve kapaklar ile kapatıldı.
  - Pleyt 3000 rpm hızında 45 dakika 4 $^{\circ}$ C soğutmalı santrifüj cihazında santrifüj edildi, sonunda pleyt ters çerilerek sıvı boşaltıldı ve 2000 rpm de 1 dakika ters şekilde santrifüj edildi.

- Presipite olan PCR ürününe %70 etanol eklenerek 3700 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Bu yıkama basamağı bir kez daha tekrarlandı.
- Santrifüj sonunda pleyt ters çevilerek sıvı boşaltıldı ve 2000 rpm’de 1 dakika ters şekilde santrifüj edildi.
- Presipite olan DNA’ların üzerine 30 µl Hi-DiFormamide eklenerek 2000 rpm’de 1 dakika santrifüj edildi.
- Örnekler 95°C’de 3 dakika denatüre edildi ve hemen hızlıca buz üzerinde soğutuldu. Daha sonra pleyt uygun programlama yapıldıktan sonra ABI-3730 (48 kapiller) DNA Analyzer cihazına yüklendi.
- Forward ve reverse sekans elektroforagramları, SeqScape Software v3.0 programı kullanarak ve manuel olarak analiz edildi.

### 3.5.1.2. Mikrosatellit İnstabilite Analizi

MSI analizi Promega MSI Analysis System, Version 1.2 kiti kullanarak aşağıdaki protokole uygun olarak gerçekleştirildi.

Herbir olgu için tümör ve tümör olmayan alanlardan elde edilen DNA’lar, MSI High pozitif kontrol, MSI stabil negatif kontrol, K562 amplifikasyon kontrolü ve DNA içermeyen örnek (kontaminasyon kontrolü) ile birlikte çalışıldı. PCR karışımları son hacmi 10 µl olacak şekilde Tablo 6 ’ daki gibi steril biyokabinlerde hazırlandı.

**Tablo-6: PCR Malzemeleri**

<b>PCR Malzemeleri</b>	<b>Miktar (µl)</b>
Nükleaz-Free su	5,85
Gold ST★R 10X Buffer	1
MSI Analysis System 10X Primer Pair Mix	1
AmpliTaq Gold® DNA polimeraz	0,15
DNA (20 ng)	2
<b>Toplam Hacim</b>	<b>10 µl</b>

- Hazırlanan örnekler aşağıdaki tabloda belirtilen koşullarda PCR işlemine tabi tutuldu.

**Tablo-7: Amplifikasyon Termal Döngüsü**

Sıcaklık	Süre	Döngü
95 ° C	11 dk	1 döngü
96 ° C	1 dk	1 döngü
94 ° C	0,5 dk	15 döngü
58 ° C	0,5 dk	
70 ° C	1 dk	
90 ° C	0,5 dk	25 döngü
58 ° C	0,5 dk	
70 ° C	1 dk	
60 ° C	30 dk	1 döngü
4 ° C	∞	

Daha sonra 96 kuyucuklu pleytin her bir kuyucuğuna 24 ul Hi-Di Formamide, 1 ul ILS-600 ve 1 ul amplifiye PCR ürünleri eklendi.

- 95 derecede 4 dakika denature edildi.
- 3 dakika boyunca -20C de bekletildi.

•Santrifüj işlemi sonrası Floresan işaretli PCR ürünleri ABI-3730 (48 kapiller) otomatik sekanslama cihazında kapiller elektroforez yöntemi ile tespit edildi ve boyutlandı.

Herbir marker (NR-21, BAT-25, MONO-27 BAT-26 ve NR-24) için normal ve tümör genotipleri karşılaştırıldı ve stabil veya unstabil olarak skorlandı.

### 3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar sürekli değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma, en düşük ve en büyük değerler olarak, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi.

Son tanıya göre 4 gruba ayrılan olgularda sürekli değişkenlerdeki farklılık Kruskal-Wallis testi ile, kategorik değişkenlerdeki oranlar arasındaki farklılık Pearson Ki-kare testi ile değerlendirildi.

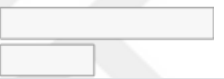
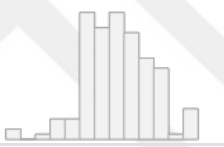
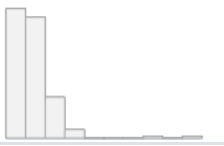

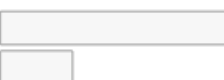
İstatistik analizler R version 3.5.1 programı ve tangram paketi ile yapıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Ve Klinik Bulgular

2011-2017 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji bölümünde raporlanmış 71 adet konvansiyonel adenom, 35 adet sesil serrated adenom ve 35 adet traditional serrated adenom tanılı vaka olmak üzere toplam 141 olgunun 98'i erkek (%69,6), 43'ü kadın (%30,4) idi. Yaş aralığı 27-88 olup, ortalaması (*sd*) : 63.31 (11.2), median 63 olarak saptandı. Adenomların çap aralığı 0,2-9,3 cm olup ortalaması (*sd*) : 1.49 (1.14), median 1.2 olarak saptandı. Kolonun sağ tarafında lokalize olan 34 (% 24.1) olgu, sol tarafında lokalize 107 (% 75.9) olgu mevcuttu. 70 olgu saplı (% 49.6), 71 olgu sesil (% 50.3) idi.

**Tablo-8: Demografik Ve Klinik Bulgular**

<b>Cinsiyet</b>	1- Erkek 2- Kadın	98(69.5%) 43(30.5%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Yaş</b>	mean (sd) : 63.31(11.2) min <med <max: 27 < 63 < 88 IQR (CV) : 16(0.18)	42 bağımsız değer		141 (100%)	0 (0%)
<b>Çap</b>	mean (sd) : 1.49(1.14) min <med <max : 0.2<1.2 <9.3 IQR (CV) : 0.9 (0.76)	28 bağımsız değer		141 (100%)	0 (0%)
<b>Makro</b>	1- saplı 2- sesil	70 (49.6%) 71 (50.3%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Lokalizasyon</b>	1- Sağ 2- Sol	34 (24.1%) 107 (75.9%)		141 (100%)	0 (0%)

İstatistiksel olarak konvansiyonel adenom, sesil serrated adenom, traditional serrated adenom ve hibrid grup arasında hastaların cinsiyeti ve yaşları arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık saptanmadı. Lezyon çapı sesil serrated adenomlarda (SSA) anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha küçük, sol kolon lokalizasyonu ise SSA'larda anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha azdır. Makroskopik olarak sesil olma durumu SSA'larda ve hibrid grupta anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek saptanmıştır. (Tablo-9)

**Tablo-9: Demografik Bilgilerin İstatistiksel Tablosu**

	<i>N</i>	<i>Konvansiyonel Adenom(TA-TVA)(n=63)</i>	<i>SA (n=31)</i>	<i>TSA (n=34)</i>	<i>Hibrid (n=13)</i>	<i>İstatistik test</i>
<i>Cinsiyet: kadın</i>	141	17/63 (26.984)	11/31 (35.484)	11/34(32.353)	4/13 (30.769)	$\chi^2_3=0.79$ , $P=0.853^2$
<i>Yaş</i>	141	63 (55, 69)	61 (54, 71)	65 (59, 74)	65(55,74)	$F_{3,137}=1.42, P=0.240^1$
<i>Çap</i>	141	1.20 (1.00' 1.78)	0.60(0.50' 1.50)	1.50(0.97' 2.07)	1.50(0.97' 2.07)	$F_{3,137}=7.54, P=<0.001^1$
<i>Makro: sesil</i>	141	13/63 (20.635)	31/31 (100.000)	18/34 (52.941)	9/13(69,23 1)	$\chi^2_3 = 54.77, P=<0.001^2$
<i>Lokalizasyon: sol</i>	141	55/63 (87.302)	13/31 (41.935)	28/34 (82.353)	11/13(84.6 15)	$\chi^2_3 = 25.33, P=<0.001^2$

## 4.2. Histopatolojik Bulgular



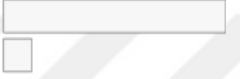


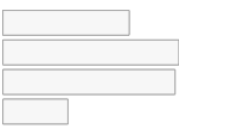
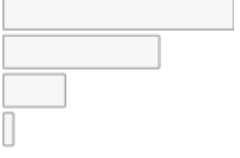
Tubuler yapı, 9 (% 6,4) olguda % 0 oranda, 14 (% 9,9) olguda < %25 oranda, 60 (% 42,5) olguda %25-75oranda , 58 (% 41,1) olguda %75 ve üzerioranda saptandı. Villöz yapı, 32 (% 22,7) olguda % 0 oranda, 26 (% 18,4) olguda < %25 oranda, 61 (% 43,3) olguda %25-75 oranda, 22 (% 15,6) olguda %75 ve üzeri oranda saptandı. Filiform yapı 16 (% 11,3) olguda mevcut iken, 125 (% 88,6) olguda saptanmadı. Serrasyon, 33 (% 23,4) olguda % 0 oranda, 46 (% 32,6) olguda < %25 oranda, 45 (% 31,9) olguda %25-75 oranda, 17 (% 12,1) olguda %75 ve üzeri oranda saptandı. Ektopik kript, 71 (% 50,3) olguda % 0 oranda, 48 (% 34) olguda < %25 oranda, 19 (% 13,5) olguda %25-75 oranda, 3 (% 2,1) olguda %75 ve üzeri oranda saptandı. Eozinofilik sitoplazma, 58 (% 41,1) olguda % 0 oranda, 64 (% 45,4) olguda < %25 oranda, 17 (% 12,1) olguda %25-75 oranda, 2 (% 1,4) olguda %75 ve üzeri oranda saptandı. Selender nüve 77 (% 54,6) olguda % 0 oranda, 44 (% 31,2) olguda < %25 oranda, 20 (% 14,2) olguda %25-75 oranda, 0 olguda %75 ve üzeri oranda saptandı.Kript tabanlarında genişleme, 47 (% 33,3) olguda mevcut iken, 94 (% 66,7) olguda saptanmadı. Tabanda müsinoz hiperplazi 65 (% 46,1) olguda % 0 oranda, 54 (% 38,3) olguda < %25 oranda, 21 (% 14,9) olguda %25-75 oranda, 1 (% 0,7) olguda %75 ve üzeri oranda saptandı.Yüzeyde müsinoz hiperplazi, 102 (% 72,3) olguda % 0 oranda, 28 (% 19,9) olguda < %25 oranda, 10 (% 7,1) olguda %25-75 oranda, 1 (% 0,7) olguda %75 ve üzeri oranda saptandı.

Adenomatöz tipte displazi 95(% 67,4) olguda mevcut iken 46(% 32,6) olguda saptanmadı. 93 (% 65,9) olguda düşük dereceli adenomatöz displazi izlenirken, 43 (%30,4) olguda yüksek derceli adnomatöz displazi saptandı.

Serrated displazi 22(%15,6) olguda mevcut iken, 119 (%84,3) olguda saptanmadı.22 (% 15,6) olguda düşük dereceli serrated displazi izlenirken, 5 (%3,6) olguda yüksek dereceli serrated diplazi saptandı. (Tablo-10)



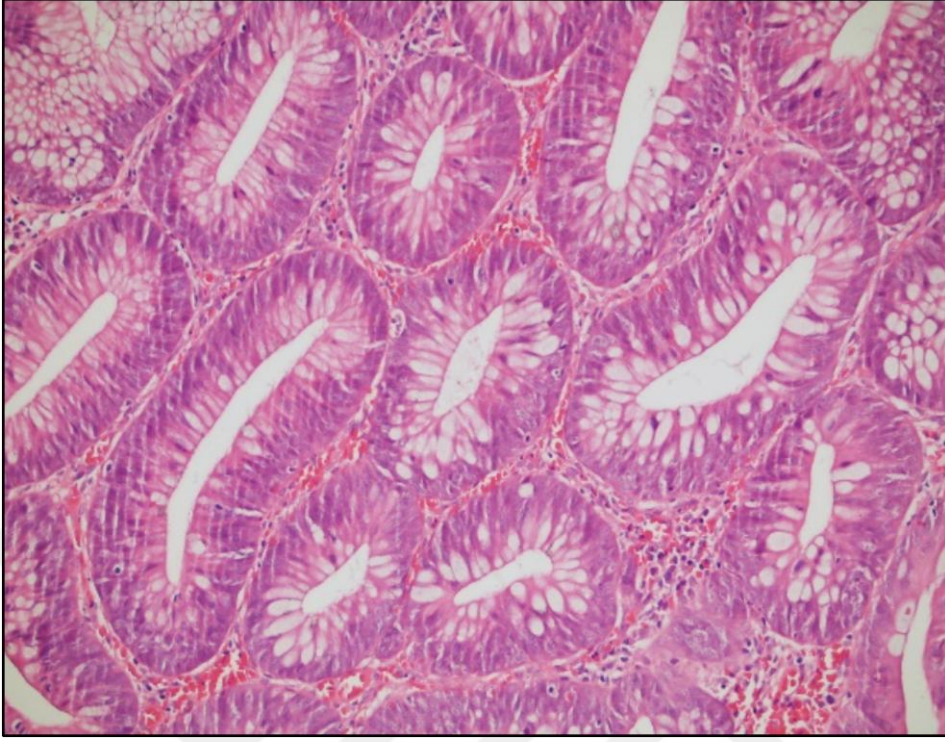
**Tablo-10: Histopatolojik Bulgular**

<b>Tubuler yapı</b>	1. Yok 2. küçük 25 3. 25-75 4. büyük 75	9 (6.4%) 14 (9.9%) 60 (42.5%) 58 (41.1%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Villoz yapı</b>	1. yok 2. küçük 25 3. 25-75 4. büyük 75	32(22.7%) 26(18.4%) 61(43.3%) 22(15.6%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Filiform yapı</b>	1. yok 2. var	125 (88.6%) 16 (11.3%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Tabanda müsinöz hiperplazi</b>	1. yok 2. küçük 25 3. 25-75 4. büyük 75	65 (46.1%) 54 (38.3%) 21 (14.9%) 1 (0.7%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Yüzeyde müsinöz hiperplazi</b>	1. yok 2. küçük 25 3. 25-75 4. büyük 75	102 (72.3%) 28 (19.9%) 10 (7.1%) 1 (0.7%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Serrasyon</b>	1. yok 2. küçük 25 3. 25-75 4. büyük 75	33 (23.4%) 46 (32.6%) 45 (31.9%) 17 (12.1%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Ektopik kript</b>	1. yok 2. küçük 25 3. 25-75 4. büyük 75	71 (50.3%) 48 (34.0%) 19 (13.5%) 3 (2.1%)		141 (100%)	0 (0%)

<b>Eozinofilik sitoplazma</b>	1. yok 2. küçük 25 3. 25-75 4. büyük 75	58 (41.1%) 64 (45.4%) 17 (12.1%) 2 (1.4%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Selender nüve</b>	1. yok 2. küçük 25 3. 25-75 4. büyük 75	77(54.6%) 44(31.2%) 20(14.2%) 0 (0.0%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Kript tabanında genişleme</b>	1. yok 2. var	94(66.7%) 47(33.3%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Adenomatöz displazi(AD)</b>	1. yok 2. var	46(32.6%) 95(67.3%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Serrated displazi (SD)</b>	1. yok 2. var	119 (84.3%) 22 (15.6%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Düşük dereceli AD</b>	1. yok 2. var	48 (34,04%) 93 (65.9%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Yüksek dereceli AD</b>	1. yok 2. var	98(69.5%) 43(30.4%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Düşük dereceli SD</b>	1. yok 2. var	119 (84.3%) 22 (15.6%)		141 (100%)	0 (0%)
<b>Yüksek dereceli SD</b>	1. yok 2. var	136 (96.4%) 5 (3.6%)		141 (100%)	0 (0%)

\*Tablo 10'un devamı

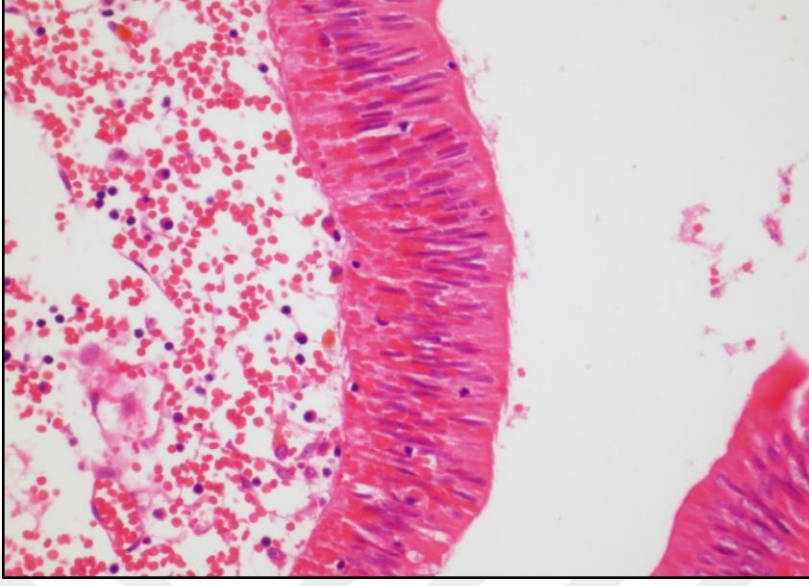
Resim-1: Tubuler yapı



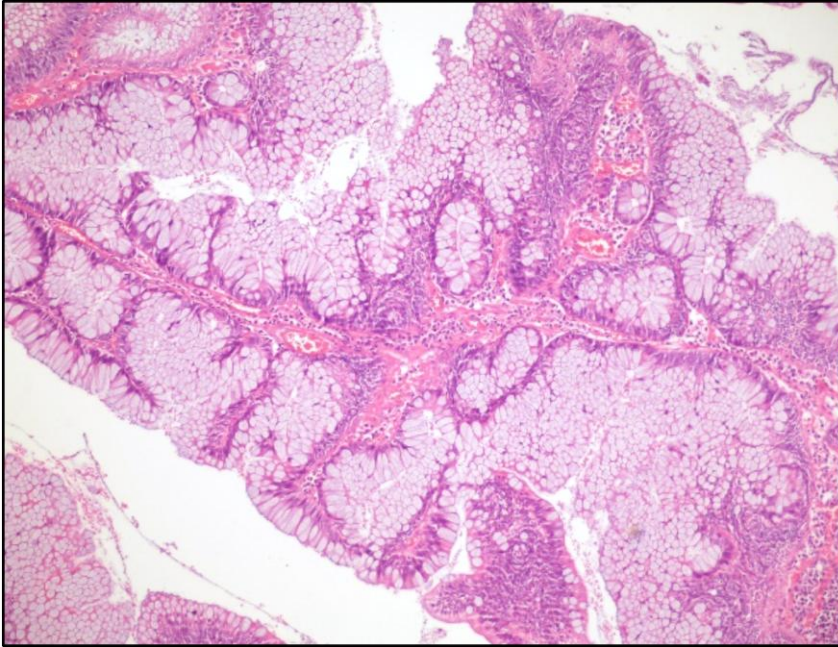
Resim-2: Villöz yapı



Resim-3:Selender nüve

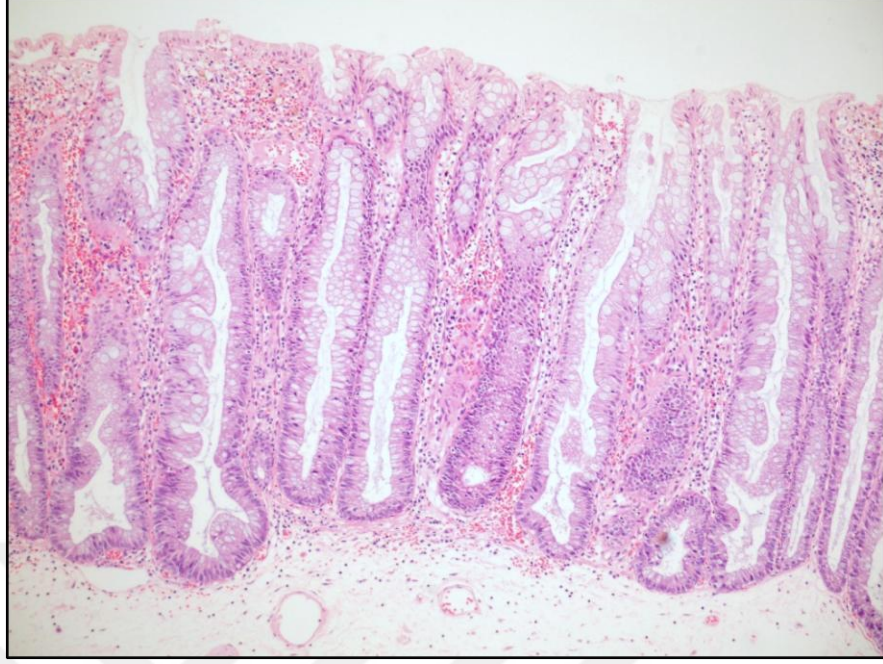


Resim-4: Yüzeyde müsinoz hipersekresyon

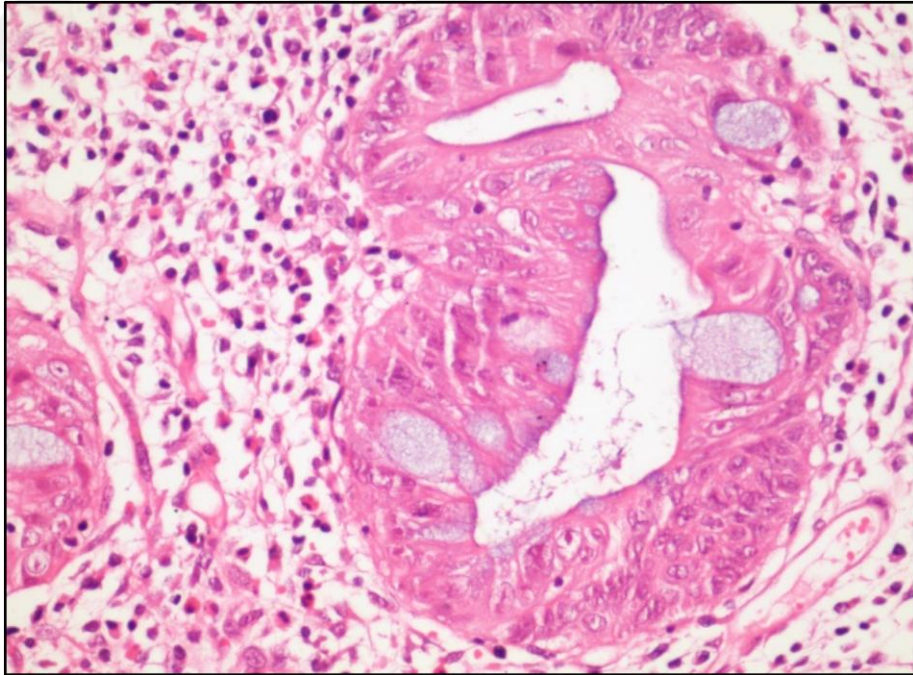




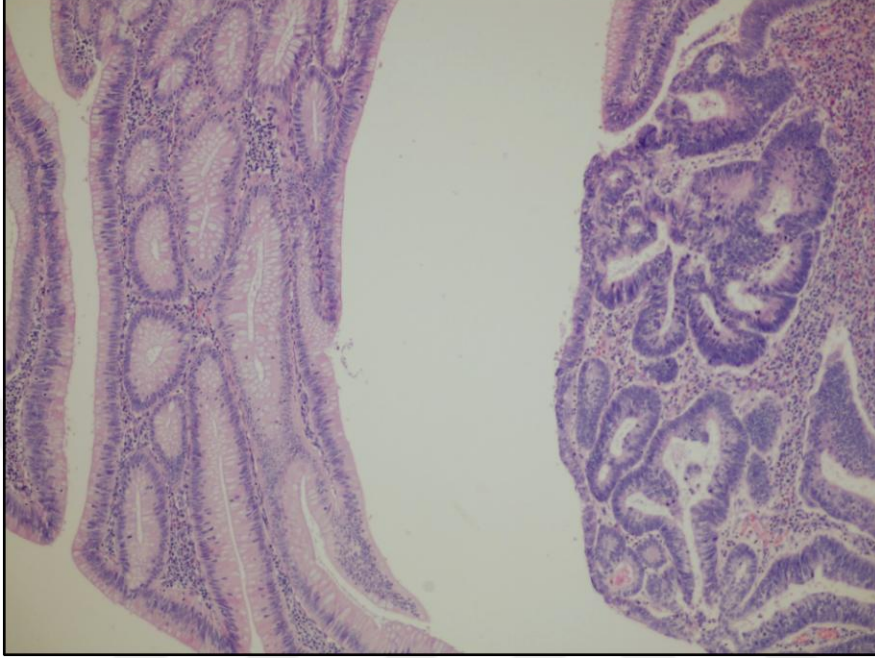
Resim-5: Kript tabanlarında genişleme



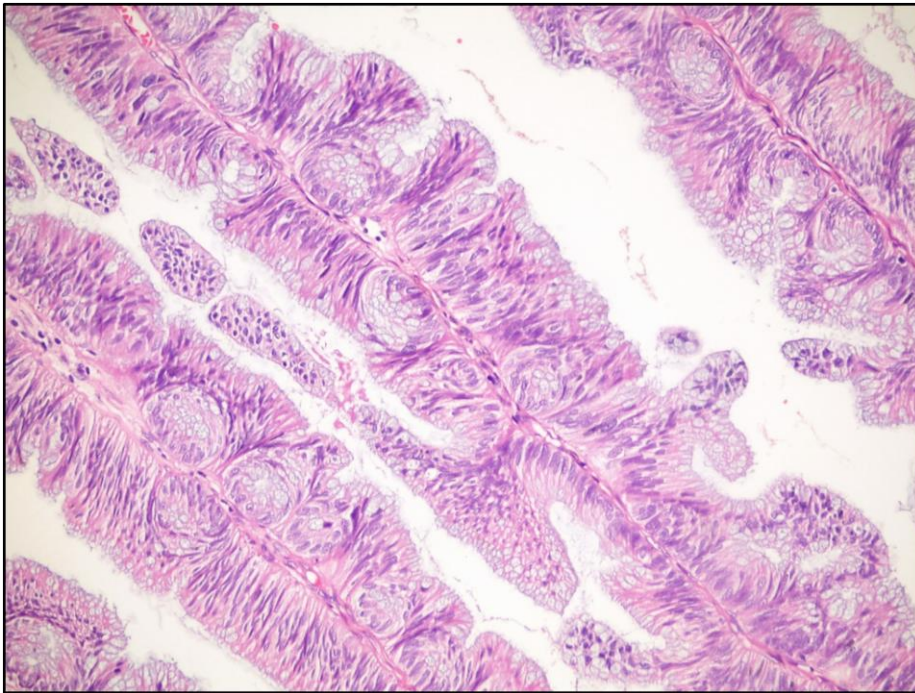
Resim-6: Serrated displazi



Resim- 7: Düşük ve Yüksek Dereceli Adenomatöz Tipte Displazi

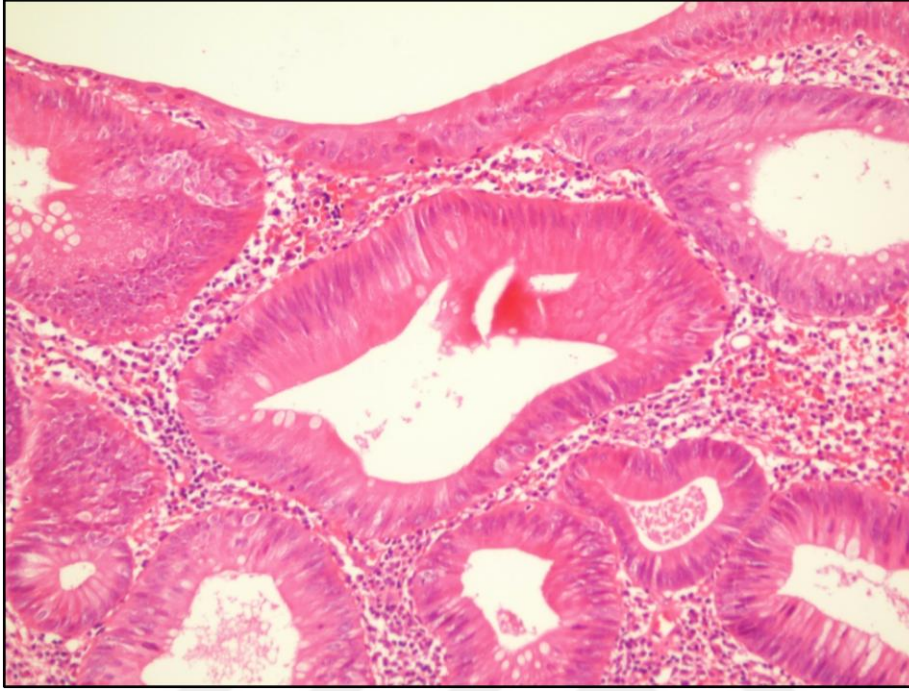


Resim-8: Ektopik Kript





Resim-9: Eozinofilik Sitoplazma



İstatistiksel olarak, önce dört ayrı tanının (Konvansiyonel adenom,SA,TSA ve Hibrid) , daha önceden yüzdelik değerler vererek( 0: <% 10, 1: %10-25, 2: %25-75 arası, 3: %75 ve üzeri) dört alt gruba böldüğümüz, tubuler yapı, villöz yapı, tabanda ve yüzeyde müsinöz hiperseksesyon, serrasyon, ektopik kript, eozinofilik sitoplazma, selender nüve ve var/yok olarak sınıflandırdığımız adenomatöz displazi, serrated displazi, tabanda genişleme, filiform yapı özelliklerini analiz ettik. Daha sonra da hibrid grubu çıkararak üç ana tanı grubunun tüm histopatolojik özelliklerini, daha önce belirlediğimiz yüzdeleri; var/ yok(0:<%10, 1: >10) şeklinde değiştirerek istatistiksel analiz yaptık.

Üçlü tanı grubunda yaptığımız istatistiksel analizde villöz yapı ve yüzeyde müsinöz hiperseksesyon varlığı açısından anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık saptanmadı. Tubuler yapı, tabanda müsinöz hiperseksesyon konvansiyonel adenomlarda anlamlı olarak ( $p < 0.05$ ) yüksek çıktı. Serrasyon varlığı TSA ve SSA'larda anlamlı olarak ( $p < 0.05$ ) yüksek saptandı. Ektopik kript, eozinofilik sitoplazma, selender nüve ve filiform yapı varlığı TSA'larda anlamlı olarak ( $p < 0.05$ ) yüksek saptandı. Kript tabanında genişleme SSA'larda anlamlı olarak ( $p < 0.05$ ) yüksek saptandı. Adenomatöz displazi konvansiyonel adenomlarda, serrated displazi ise SSA/P'lerde anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak yüksek saptandı. (Tablo-11)

**Tablo-11: Üçlü tanı grubunun istatistik tablosu**

	<b>N</b>	<b>Konvansiyonel Adenom(TA-TVA)(n=63)</b>	<b>SA (n=31)</b>	<b>TSA (n=34)</b>	<b>İstatistik Test</b>
Tubuler yapı : var	128	63/63 (100.000)	27/31 (87.097)	29/34 (85.294)	$\chi_2^2 = 9.46, P = 0.009^2$
Villoz yapı : var	128	47/63 (74.603)	24/31 (77.419)	30/34 (88.235)	$\chi_2^2 = 2.52, P = 0.284^2$
Filiform yapı : var	128	6/63 (9.524)	0/31 (0.000)	8/34 (23.529)	$\chi_2^2 = 9.47, P = 0.009^2$
Tabanda müsinöz hiperekresyon : var	128	45/63 (71.429)	9/31 (29.032)	14/34 (41.176)	$\chi_2^2 = 17.65, P = <0.001^2$
Yüzeyde müsinöz hipersekresyon : var	128	23/63 (36.508)	5/31 (16.129)	9/34 (26.471)	$\chi_2^2 = 4.33, P = 0.115^2$
Serrasyon : var	128	31/63 (49.206)	31/31 (100.000)	34/34 (100.000)	$\chi_2^2 = 44.02, P = <0.001^2$
Ektopik kript : var	128	23/63 (36.508)	5/31 (16.129)	34/34 (100.000)	$\chi_2^2 = 52.74, P = <0.001^2$
Kript tabanda genişleme : var	128	3/63 (4.762)	30/31 (96.774)	9/34 (26.471)	$\chi_2^2 = 80.63, P = <0.001^2$



Eozinofilik sitoplazma : var	128	30/63 (47.619)	13/31 (41.935 )	31/34 (91.176)	$\chi^2 = 21.41, P = <0.001^2$
Selender nüve : var	128	20/63 (31.746)	4/31 (12.903)	31/34 (91.176)	$\chi^2 = 46.92, P = <0.001^2$
Adenomatözdisplazi : var	128	63/63 (100.000)	5/31 (16.129)	18/34 (52.941 )	$\chi^2 = 70.56, P = <0.001^2$
Serratedisplazi : var	128	5/63 (7.937)	4/31 (12.903)	12/34 (35.294)	$\chi^2 = 12.42, P = 0.002^2$
Düşük dereceli AD : var	128	60/63 (95.238)	5/31 (16.129)	19/34 (55.882 )	$\chi^2 = 59.59, P = <0.001^2$
Yüksek dereceli AD : var	128	32/63 (50.794)	0/31 (0.000)	5/34 (14.706 )	$\chi^2 = 30.63, P = <0.001^2$
Düşük dereceli SD : var	128	5/63 (7.937)	4/31 (12.903)	12/34 (35.294 )	$\chi^2 = 12.42, P = 0.002^2$
Yüksek dereceli SD : var	128	1/63 (1.587)	0/31 (0.000)	4/34 (11.765 )	$\chi^2 = 7.76, P = 0.021^2$

\*Tablo 11'in devamı

Dörtlü tanı grubunun, yüzdelerle değerler vererek ( 0: < % 10, 1: %10-25, 2: %25-75 arası, 3: %75 ve üzeri) oluşturulan histopatolojik tablosunda yapılan istatistiksel analizde ise tüm parametrelerde anlamlı ( $p < 0.05$ ) farklılıklar saptandı.(Tablo-12)

**Tablo-12: Dörtlü tanı grubunun istatistik tablosu**

	N	TATVA (n=63)	SA (n=31)	TSA (n=34)	Hibrid (n=13)	Test Statistic
tubuleryapi	141					$\chi^2_9 = 40.90, P = <0.001^2$
yok		0/63 (0.000)	4/31 (12.903)	5/34 (14.706)	0/13 (0.000)	
kucuk25		0/63 (0.000)	4/31 (12.903)	10/34 (29.412)	0/13 (0.000)	
25-75		28/63 (44.444)	11/31 (35.484)	13/34 (38.235)	8/13 (61.538)	
buyuk75		35/63 (55.556)	12/31 (38.710)	6/34 (17.647)	5/13 (38.462)	
villozyapi	141					$\chi^2_9 = 43.17, P = <0.001^2$
yok		16/63 (25.397)	7/31 (22.581)	4/34 (11.765)	5/13 (38.462)	
kucuk25		19/63 (30.159)	5/31 (16.129)	2/34 (5.882)	0/13 (0.000)	
25-75		28/63 (44.444)	11/31 (35.484)	14/34 (41.176)	8/13 (61.538)	
buyuk75		0/63 (0.000)	8/31 (25.806)	14/34 (41.176)	0/13 (0.000)	
tabandamusinozhiperplazi	141					$\chi^2_9 = 31.29, P = <0.001^2$
yok		18/63 (28.571)	22/31 (70.968)	20/34 (58.824)	5/13 (38.462)	
kucuk25		29/63 (46.032)	7/31 (22.581)	12/34 (35.294)	6/13 (46.154)	
25-75		16/63 (25.397)	2/31 (6.452)	2/34 (5.882)	1/13 (7.692)	
buyuk75		0/63 (0.000)	0/31 (0.000)	0/34 (0.000)	1/13 (7.692)	
tabandagenisleme : var	141	3/63 (4.762)	30/31 (96.774)	9/34 (26.471)	5/13 (38.462)	$\chi^2_3 = 80.16, P = <0.001^2$
filiformyapi : var	141	6/63 (9.524)	0/31 (0.000)	8/34 (23.529)	2/13 (15.385)	$\chi^2_3 = 9.40, P = 0.024^2$

	N	TATVA	SA	TSA	Hibrid	Test Statistic
		(n=63)	(n=31)	(n=34)	(n=13)	
serrasyon_rec	141					$\chi^2_9 = 91.25, P = <0.001^2$
yok		32/63 (50.794)	0/31 (0.000)	0/34 (0.000)	1/13 (7.692)	
kucuk25		28/63 (44.444)	7/31 (22.581)	5/34 (14.706)	6/13 (46.154)	
25-75		3/63 (4.762)	16/31 (51.613)	20/34 (58.824)	6/13 (46.154)	
buyuk75		0/63 (0.000)	8/31 (25.806)	9/34 (26.471)	0/13 (0.000)	
ektopikkript	141					$\chi^2_9 = 73.95, P = <0.001^2$
yok		40/63 (63.492)	26/31 (83.871)	0/34 (0.000)	5/13 (38.462)	
kucuk25		20/63 (31.746)	5/31 (16.129)	16/34 (47.059)	7/13 (53.846)	
25-75		3/63 (4.762)	0/31 (0.000)	15/34 (44.118)	1/13 (7.692)	
buyuk75		0/63 (0.000)	0/31 (0.000)	3/34 (8.824)	0/13 (0.000)	
eozinofiliksitol plazma	141					$\chi^2_9 = 44.90, P = <0.001^2$
yok		33/63 (52.381)	18/31 (58.065)	3/34 (8.824)	4/13 (30.769)	
kucuk25		28/63 (44.444)	12/31 (38.710)	17/34 (50.000)	7/13 (53.846)	
25-75		2/63 (3.175)	1/31 (3.226)	13/34 (38.235)	1/13 (7.692)	
buyuk75		0/63 (0.000)	0/31 (0.000)	1/34 (2.941)	1/13 (7.692)	
selendernuve	141					$\chi^2_6 = 52.15, P = <0.001^2$
yok		43/63 (68.254)	27/31 (87.097)	3/34 (8.824)	4/13 (30.769)	
kucuk25		16/63 (25.397)	3/31 (9.677)	19/34 (55.882)	6/13 (46.154)	
25-75		4/63 (6.349)	1/31 (3.226)	12/34 (35.294)	3/13 (23.077)	
buyuk75		0/63 (0.000)	0/31 (0.000)	0/34 (0.000)	0/13 (0.000)	

\*Tablo 12'nin devamı

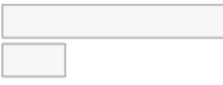

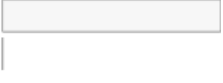
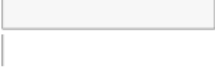
	N	TATVA (n=63)	SA (n=31)	TSA (n=34)	Hibrid (n=13)	Test Statistic
adenomatozdisplazi : var	141	63/63 (100.000)	5/31 (16.129)	18/34 (52.941)	9/13 (69.231)	$\chi^2_3 = 70.79, P = <0.001^2$
serrateddisplazi : var	141	5/63 (7.937)	4/31 (12.903)	12/34 (35.294)	1/13 (7.692)	$\chi^2_3 = 13.61, P = 0.003^2$
lowgradeAD : var	141	60/63 (95.238)	5/31 (16.129)	19/34 (55.882)	9/13 (69.231)	$\chi^2_3 = 59.93, P = <0.001^2$
highgradeAD : var	141	32/63 (50.794)	0/31 (0.000)	5/34 (14.706)	6/13 (46.154)	$\chi^2_3 = 31.35, P = <0.001^2$
lowgradeSD : var	141	5/63 (7.937)	4/31 (12.903)	12/34 (35.294)	1/13 (7.692)	$\chi^2_3 = 13.61, P = 0.003^2$
highgradeSD : var	141	1/63 (1.587)	0/31 (0.000)	4/34 (11.765)	0/13 (0.000)	$\chi^2_3 = 9.04, P = 0.029^2$

\*Tablo 12'nin devamı

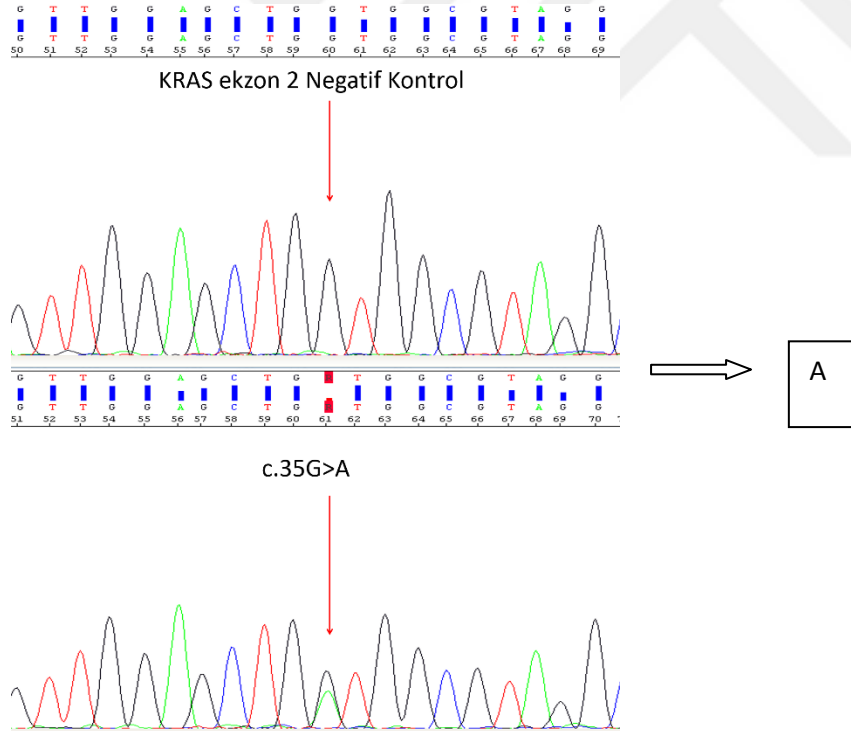
### 4.3. Moleküler Bulgular

Toplam 50 vakaya moleküler çalışmada, BRAF mutasyonu 11 (% 22) olguda mevcut iken, 39 (% 78) olguda mutasyon saptanmadı. KRAS mutasyonu 27 (% 54) olguda mevcut iken, 23(% 46) olguda mutasyon saptanmadı.NRAS mutasyonu hiçbir olguda saptanmadı.Mikrosatellit instabilite analizinde tüm olgular mikrosatellit stabil olarak saptandı.

**Tablo-13: Moleküler bulgular**

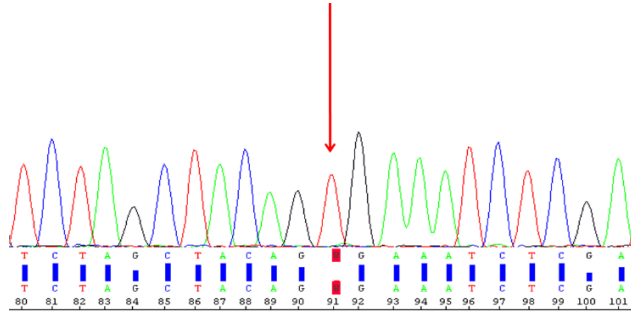
<b>BRAF</b>	1- yok 2- var	39 (78.0%) 11 (22.0%)		50 (35.46%)	91 (64.54%)
<b>KRAS</b>	1- yok 2- var	23(46.0%) 27(54.0%)		50 (35.46%)	91 (64.54%)
<b>NRAS</b>	1- yok 2- var	50 (100.0%) 0 (0.0%)		50 (35.46%)	91 (64.54%)
<b>MSI</b>	1- yok 2- var	50 (100.0%) 0 (0.0%)		50 (35.46%)	91 (64.54%)

**Şekil-2: A-B-C )BRAF ve KRAS mutasyonlarına ait örnek grafikler**



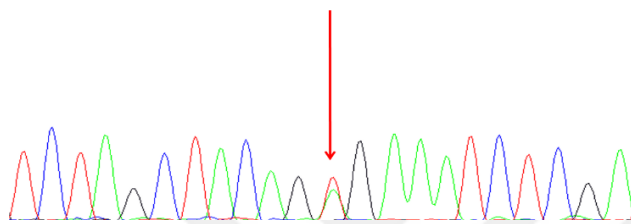
T C T A G C T A C A G T G A A A T C T C G A  
T C T A G C T A C A G T G A A A T C T C G A  
80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101

### BRAF Ekzon 15 Negatif Kontrol



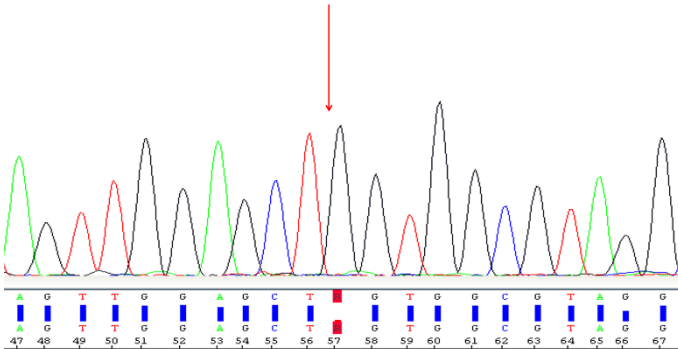
B

### c.1799T>A (p.V600E)



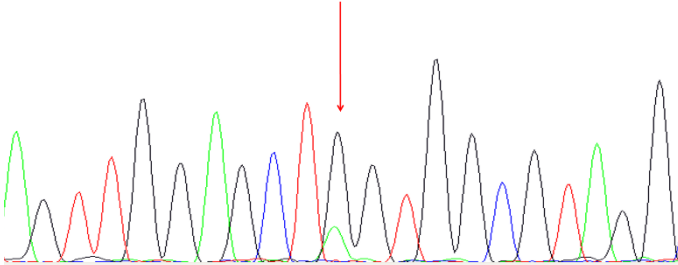
A G T T G G A G C T G G T G G C G T A G G  
A G T T G G A G C T G G T G G C G T A G G  
49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69

### KRAS ekzon 2 Negatif Kontrol



C

### c.34G>A



İstatistiksel olarak KRAS, NRAS mutasyonu ve MSI analizi açısından konvansiyonel adenom, TSA, SSA ve hibrid gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p > 0.05$ ) bir farklılık saptanmadı. BRAF mutasyonu TSA ve SSA’da anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak yüksek saptanmıştır.

**Tablo-14: Moleküler bulgular istatistiksel analiz bulgu**

	N	Konvansiyonel Adenom(TA-TVA)(n=63)	SSA (n=31)	TSA (n=34)	Hibrid (n=13)	İstatistik Test
BRAF : var	50	0/20 (0.000)	6/10 (60.000)	4/10 (40.000)	1/10 (10.000)	$\chi^2_3 = 16.78, P=0.001^2$
KRAS : var	50	11/20 (55.000)	2/10 (20.000)	6/10 (60.000)	8/10 (80.000)	$\chi^2_3 = 7.53, P=0.057^2$
NRAS : var	50	0/20 (0.000)	0/10 (0.000)	0/10 (0.000)	0/10 (0.000)	$\chi^2_3 = 6.00, P=0.112^2$
MSI : var	50	0/20 (0.000)	0/10 (0.000)	0/10 (0.000)	0/10 (0.000)	$\chi^2_3 = 6.00, P=0.112^2$

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kolon ve rektum yerleşimli konvansiyonel (tubuler ve tubulovillöz) adenomlar ile SSA/P ve TSA'lara ait tanıda yardımcı olabilecek klinik, histomorfolojik ve moleküler özellikleri inceleyerek, hangilerinin lezyona spesifik, hangilerinin lezyonlar için ortak özellik olduğunu saptamayı amaçladık. Böylece patoloğlar arası uyumsuzluk ve konfüzyona neden olan kolorektal adenomlardaki isimlendirme zorluklarını aşmak için yapılan çalışmalara da katkıda bulunabileceğimizi düşündük.

Amacımız doğrultusunda yaptığımız çalışmada 141 olguya ait yaş, cinsiyet, lokalizasyon, saplı ya da sesil olma durumu yanısıra lezyonda bulunan tubuler yapı, filiform yapı, villöz yapı, serrasyon, ektopik kript, eozinofilik sitoplazma, selender nüve, kript tabanlarında genişleme, tabanda ve yüzeyde müsinoz hipersekresyon varlığı, adenomatöz displazi, serrated displazi ve displazi derecesini inceledik ve hem mevcut kriterin herbir lezyon için olup olmadığını var/yok şeklinde ikili sistemde hem de lezyonun toplam alanına oranlayarak (0: <% 10, 1: %10-25, 2: %25-75 arası, 3: %75 ve üzeri) dördü sistemde istatistiksel olarak irdeledik. Bunu yapmaktaki amacımız, ikili sistemde var olarak işaretlediğimiz kriterin herbir lezyon için yüzde kaç oranda var olduğunu görebilmektir.

Elde ettiğimiz sonucu kısaca özetlersek, klinik ve demografik açıdan istatistiksel olarak lezyon çapı sesil serrated adenomlarda (SSA) anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha küçük, sol kolon lokalizasyonu ise SSA'larda anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha azdır. Makroskopik olarak sesil olma durumu SSA'larda ve hibrid grupta anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek saptanmıştır.

Histomorfolojik açıdan, ikili sistemde yaptığımız istatistiksel analizde tubuler yapı ve tabanda müsinoz hipersekresyon varlığı konvansiyonel adenomlarda anlamlı olarak ( $p < 0.05$ ) yüksek çıkmıştır. Serrasyon varlığı TSA ve SSA'larda anlamlı olarak ( $p < 0.05$ ) yüksek çıkmıştır. Ektopik kript, eozinofilik sitoplazma, selender nüve ve filiform yapı varlığı TSA'larda anlamlı olarak ( $p < 0.05$ ) yüksek çıkmıştır. Kript tabanında genişleme SSA'larda anlamlı olarak ( $p < 0.05$ ) yüksek çıkmıştır. Adenomatöz displazi konvansiyonel adenomlarda, serrated displazi ise SSA/P'lerde anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak yüksek saptandı. Dördü sistemde yaptığımız istatistiksel analizde ise tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı çıkmakla birlikte, yüzdelik dilimlere bakıldığında bazı parametrelerin bazı lezyonlarda %25 ve üzerinde yoğunlaşmaktayken bazı lezyonlarda %25 ve altında kaldığı dikkati çekmektedir. Bazıları ise %10 eşliğinin altında ya da üstünde yoğunlaşmaktadır.



Özellikle dikkat çeken parametrelerden biri olan luminal serrasyon tüm adenom/polip gruplarında saptanmış olmakla birlikte, konvansiyonel grupta görülen serrasyonların %94'ü lezyonun %25'inden azında mevcut iken, SSA/P ve TSA'larda serrasyonların %75-90'nı lezyonun %25 ve üzerinde mevcut idi.

Ektopik kript varlığına tüm gruplarda saptandı ancak konvansiyonel adenomlardaki ektopik kript varlığının % 64'ü %10 ve altı eşliğinde, %32'si %25 ve altı eşliğinde kalmış iken sadece % 4'ü %25-75 aralığında saptanmıştır. SSA/P'lerde ise ektopik kriptlerin %84'ü %10 ve altında, %16'sı %25 ve altında olarak izlenmiştir. TSA'ların %53'ünde %25 ve üzeri oranda ektopik kript saptanmış iken sadece %47'si %10-25 aralığında kalmıştır.

Eozinofilik sitoplazma varlığı tüm gruplarda saptanmıştır ve konvansiyonel adenomların ve SSA/P'lerin %96'sında %25 ve altı oranda bulunmuş iken TSA'ların % 91'inde %10 ve üzeri, %41'inde %25 ve üzeri oranda saptanmıştır.

Selender nüve varlığı da tüm gruplarda saptanmakla birlikte, konvansiyonel adenomların %68'inde, SSA/P'lerin 87'sinde %10 ve altında oranda saptanmış iken TSA'ların %91'inde %10 ve üstünde saptanmıştır.

Eozinofilik sitoplazma, selender nüve, ektopik kript varlığı ve yarık şeklinde luminal serrasyon özellikle TSA'ların karakteristik özellikleri olarak kabul edilir[42, 46]. Ancak literatürde son zamanlarda yapılan TSA ile diğer serrated lezyonlar ve konvansiyonel adenomların histomorfolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda bu parametrelerin diğer lezyonlar da görülebildiği ve TSA'ya spesifik olmadığı söylenmektedir. Vayrynen ve arkadaşlarının konvansiyonel ve serrated lezyonlarda ektopik kript varlığını araştırdıkları, 545 hastaya ait 922 adenom/polip ile yaptıkları çalışmada, 28(%6,5) tubuler adenomda, 14(%53,8) tubulovillöz adenomda, 2(%100) villöz adenomda ve 9(%100) traditional serrated adenomda ektopik kript saptamışlar ve özellikle villöz adenom ve traditional serrated adenomlarda ektopik kript yoğunluğunun daha fazla olduğunu belirtmişlerdir[85]. Chetty ve arkadaşlarının 149 TSA olgusu ile yaptığı çalışmada, %50'den fazla TSA'nın diğer serrated lezyonlarla iç içe ve konvansiyonel adenomlarla birlikte bulduklarını saptamışlardır[47]. Kalimuthu ve arkadaşları da TSA ve hiperplastik polip, SSA/P ve villöz ve tubulovillöz adenom birlikteliğinin artan oranlarda görülmeye başladığını söylemektedirler[86]. Bakhtiari ve arkadaşları da villöz ve tubulovillöz adenomlarla TSA 'lar arasındaki histolojik örtüşmeleri araştırdıkları çalışmalarında ektopik kript varlığı ve eozinofilik sitoplazmanın her iki lezyonda da bulunabildiğini luminal serrasyonun TSA'larda izlendiğini belirtmişlerdir[87].

Bizim çalışmamızda ektopik kript ve eozinofilik sitoplazma parametrelerine ek olarak luminal serrasyon ve selender nüve de TSA' lar dışındaki adenomlarda mevcuttu. Ancak daha önce de belirttiğimiz gibi her parametrenin her lezyonda bulunma yüzdesi farklıydı. Bu durum herhangi bir parametrenin bir lezyona spesifik olmadığını ancak daha geniş serilerle ve bizim yaptığımız gibi herbir parametre mevcudiyetine belli oranlar verilerek bakıldığında, hangi lezyonun ne oranda bir parametreye sahip olabileceğinin saptanabileceğini düşündürmektedir. Bu oranlar hastaya verilecek tanı için ve sonrasındaki tedavi sürecinde aydınlatıcı olabilir.

Çalışmamızda her gruba ait 10 adet vaka (konvansiyonel adenom, SSA/P, TSA, hibrid grup) olmak üzere toplam 50 vakaya uygulanan moleküler analizde, BRAF mutasyonu 11 (% 22) olguda, KRAS mutasyonu 27 (% 54) olguda saptandı. NRAS mutasyonu saptanmadı. Olgular mikrosatellit stabildi. BRAF mutasyonlarının 6 (%60) tanesi SSA/P'lerde, 4 (%40) tanesi TSA'larda, 1(%10) tanesi de hibrid grupta saptandı. Konvansiyonel adenomlardan 11 tanesinde(%55), SSA/P'lerden 2(%20) tanesinde, TSA'lardan 6(%60) tanesinde, hibrid gruptan da 8(%80) tanesinde KRAS mutasyonu saptandı.

Literatürde SSA/P 'lerde yaklaşık %92 oranda DNA metilasyonu, %80 oranında da BRAF mutasyonu saptanmaktadır. Az oranda da APC, KRAS ve p53 mutasyonları görülebildiği belirtilmiştir[36, 43, 57, 58]. TSA'ların ise üçte birinde BRAF mutasyonu, %27'sinde KRAS mutasyonu, %5-28'inde APC mutasyonu, %17-26'sında MGMT metilasyonu, %10-20'sinde de p53 mutasyonu izlenmektedir[58, 60-62]. TSA 'larda, KRAS mutasyonu adenomatöz tipte displazi içeren TSA'larla, BRAF mutasyonu ise serrated tipte displazi içeren TSA'larla ilişkili bulunmuştur[59]. Konvansiyonel adenom gelişiminde APC gen inaktivasyonu ile başlayan yolakta, sürecin devamında eklenen mutasyonlar (p53, SMAD2, SMAD4, KRAS) ile karsinoma ilerleyiş görülür[53]. NRAS mutasyonu görülme sıklığı az oranda ve daha çok adenomdan karsinoma geçiş ve daha ileri seviyelerde görüldüğü[88] ve mikrosatellite instabilitesinin de adenomdan karsinoma geçiş sürecinde etkin olduğu belirtilmiştir. Bizim moleküler çalışma sonuçlarımız da literatür bilgileri ile uyumludur.

Hibrid grup olarak adlandırdığımız ve histopatolojik olarak herhangi bir adenom grubuna dahil edemediğimiz 10 olgunun yapılan moleküler çalışma sonucunda, 8 tanesinin KRAS, 1 tanesinin BRAF mutasyonu gösterdiği saptanmıştır. Mutasyon saptanan bu 9 olgudan 7 tanesinin ilk tanısı TVA, 2 tanesinin ilk tanısı da TSA idi. Bu bulgular, bu lezyonların daha çok serrasyon gösteren tubulovillöz adenom ya da adenomatöz tipte displazi

gösteren TSA'lar ile ilişkili olduğu düşündürmektedir. Bettington ve arkadaşları yakın zamanda proksimal kolon yerleşimli, %50'den fazla serrasyon gösteren TVA'ları 'serrated TVA' olarak isimlendirmiş ve KRAS mutasyonu içerdiklerini söylemişlerdir[89]. Patologların günlük pratikte isimlendirme aşamasında en çok zorlandıkları iki lezyon serrasyon ve/veya ektopik kript içeren TVA ve adenomatöz tipte displazi gösteren TSA'lar olduğu düşünülmektedir.



## 6. SONUÇ

- 2011-2017 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji bölümünde raporlanmış toplam 141 adenom/polip olgusu incelenmiş ve bakılan histopatolojik parametrelerin tamamının tüm adenom/polip gruplarında farklı oranlarda pozitif olduğu saptanmıştır.
- Var/yok ikili sisteme göre bakılan istatistik sonuçları;
  - Lezyon çapı sesil serrated adenomlarda(SSA) anlamlı olarak daha küçük,sol kolon lokalizasyonu ise SSA'larda anlamlı olarak daha az saptandı.
  - Villöz yapı ve yüzeyde müsinöz hipersekresyon varlığı açısından gruplar arası farklılık saptanmadı.
  - Tubuler yapı, tabanda müsinöz hipersekresyon konvansiyonel adenomlarda diğer gruplara göre daha yüksek saptandı.
  - Serrasyon varlığı, TSA ve SSA'larda diğer gruplara göre daha yüksek oranda saptandı.
  - Ektopik kript, eozinofilik sitoplazma, selender nüve ve filiform yapı varlığı TSA'larda yüksek oranda saptandı.
  - Kript tabanında genişleme SSA'larda yüksek oranda saptandı.
  - Adenomatöz displazi konvansiyonel adenomlarda, serrated displazi ise SSA/P'lerde yüksek olarak saptandı.
- Yüzdeler oranlar verilerek bakılan istatistik sonuçlarına göre bazı kriterlerin her lezyon için farklı yüzdeler eşikte yoğunlaştığı saptandı.

- BRAF mutasyonu 6 adet SSA/P'de, 4 adet TSA'da, 1 adet hibrid grupta saptandı.
- KRAS mutasyonu 11 adet konvansiyonel adenomda, 2 adet SSA/P'de, 6 adet TSA'da, 8 adet hibrid grupta saptandı.
- Olguların hiçbirinde NRAS mutasyonu ve mikrosatellit instabilitesi saptanmadı.
- Histomorfolojik olarak tanı verilemeyen, arada kalınan hibrid grup moleküler olarak konvansiyonel adenom ve TSA benzeri özellik gösterdi.



## 7. KAYNAKLAR

1. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, ed. F.C. Fred T.Bosman, Ralph H. Hruban, Neil D. Theise. 2010, Lyon. 134.
2. Şencan, İ. and B. Keskinçilic, *Türkiye Kanser İstatistikleri*. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015.
3. Edge, S.B. and A.J.C.o. Cancer, *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*. Vol. 2010. 2010: Springer New York.
4. Robert D. Odze, J.R.G., *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2015, Philadelphia: Elsevier.
5. Lieberman, D., *Rectal bleeding and diminutive colon polyps*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(4): p. 1167-1174.
6. Imperiale, T.F., et al., *Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings*. *New England journal of medicine*, 2000. **343**(3): p. 169-174.
7. Winawer, S.J., et al., *Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps*. *New England Journal of Medicine*, 1996. **334**(2): p. 82-87.
8. Hong, S.N., et al., *Circulating vitamin D and colorectal adenoma in asymptomatic average-risk individuals who underwent first screening colonoscopy: a case-control study*. *Digestive diseases and sciences*, 2012. **57**(3): p. 753-763.
9. Fossi, S., et al., *Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas in first-degree asymptomatic relatives of patients with colon cancer*. *The American journal of gastroenterology*, 2001. **96**(5): p. 1601.
10. Yamaji, Y., et al., *Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese*. *Gut*, 2004. **53**(4): p. 568-572.
11. Kil Lee, S., et al., *Comparison of the clinicopathologic features between flat and polypoid adenoma*. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2008. **43**(9): p. 1116-1121.
12. Shinya, H. and W.I. Wolff, *Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps*. *Annals of surgery*, 1979. **190**(6): p. 679.
13. Loeve, F., et al., *Colorectal cancer risk in adenoma patients: a nation-wide study*. *International journal of cancer*, 2004. **111**(1): p. 147-151.
14. Lieberman, D.A., et al., *Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. *Gastroenterology*, 2012. **143**(3): p. 844-857.
15. O'Brien, M.J., et al., *The National Polyp Study: patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas*. *Gastroenterology*, 1990. **98**(2): p. 371-379.
16. Euscher, E.D., et al., *Large colorectal adenomas: An approach to pathologic evaluation*. *American journal of clinical pathology*, 2001. **116**(3): p. 336-340.
17. Konishi, F. and B. Morson, *Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey*. *Journal of Clinical Pathology*, 1982. **35**(8): p. 830-841.
18. Winawer, S.J., et al., *The national polyp study design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps*. *Cancer*, 1992. **70**(S3): p. 1236-1245.

19. Villavicencio, R. and D. Rex. *Colonic adenomas: prevalence and incidence rates, growth rates, and miss rates at colonoscopy*. in *Seminars in gastrointestinal disease*. 2000.
20. Hoff, G., et al., *Epidemiology of polyps in the rectum and colon: recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection*. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1986. **21**(7): p. 853-862.
21. Haggitt, R.C., et al., *Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy*. *Gastroenterology*, 1985. **89**(2): p. 328-336.
22. Longacre, T.A. and C.M. Fenoglio-Preiser, *Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia*. *The American journal of surgical pathology*, 1990. **14**(6): p. 524-537.
23. Torlakovic, E. and D.C. Snover, *Serrated adenomatous polyposis in humans*. *Gastroenterology*, 1996. **110**(3): p. 748-755.
24. Shussman, N. and S.D. Wexner, *Colorectal polyps and polyposis syndromes*. *Gastroenterology report*, 2014. **2**(1): p. 1-15.
25. Yamane, L., et al., *Serrated pathway in colorectal carcinogenesis*. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014. **20**(10): p. 2634.
26. Morimoto, L.M., et al., *Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential?* *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2002. **11**(10): p. 1012-1018.
27. Torlakovic, E., et al., *Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps*. *The American journal of surgical pathology*, 2003. **27**(1): p. 65-81.
28. Kahi, C.J., et al., *Findings in the distal colorectum are not associated with proximal advanced serrated lesions*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2015. **13**(2): p. 345-351.
29. Vleugels, J., J. IJspeert, and E. Dekker, *Serrated lesions of the colon and rectum: the role of advanced endoscopic imaging*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2015. **29**(4): p. 675-686.
30. Orłowska, J., *Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2013. **77**(6): p. 858-871.
31. Rex, D.K., et al., *Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel*. *The American journal of gastroenterology*, 2012. **107**(9): p. 1315.
32. Shida, Y., et al., *Differentiation between sessile serrated adenoma/polyp and non-sessile serrated adenoma/polyp in large hyperplastic polyp: A Japanese collaborative study*. *Molecular and clinical oncology*, 2013. **1**(1): p. 53-58.
33. Jass, J.R., *Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? 1*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004. **2**(1): p. 1-8.
34. Jass, J., *Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features*. *Histopathology*, 2007. **50**(1): p. 113-130.
35. Jass, J.R., *Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway?* *The Journal of pathology*, 2001. **193**(3): p. 283-285.
36. Yang, S., et al., *BRAF and KRAS Mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status*. *The American journal of surgical pathology*, 2004. **28**(11): p. 1452-1459.
37. Vakiani, E. and R.K. Yantiss, *Pathologic features and biologic importance of colorectal serrated polyps*. *Advances in anatomic pathology*, 2009. **16**(2): p. 79-91.

38. Lazarus, R., et al., *The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma*. American journal of clinical pathology, 2005. **123**(3): p. 349-359.
39. Eisen, G.M., et al., *High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study*. Gastrointestinal endoscopy, 2002. **55**(6): p. 687-694.
40. Snover, D.C., *Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma*. Human pathology, 2011. **42**(1): p. 1-10.
41. Oh, K., M. Redston, and R.D. Odze, *Support for hMLH1 and MGMT silencing as a mechanism of tumorigenesis in the hyperplastic-adenoma-carcinoma (serrated) carcinogenic pathway in the colon*. Human pathology, 2005. **36**(1): p. 101-111.
42. Snover, D., *Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis*. WHO classification of tumours of the digestive system, 2010: p. 160-165.
43. Huang, C.S., et al., *Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway*. The American journal of gastroenterology, 2004. **99**(11): p. 2242.
44. Bronner, M., S. Taylor, and A. Bennett. *Serrated sessile polyp. 1327 biopsy pathology of common and problematic lesions of the gastrointestinal tract*. in ASCP Workshop Book. 2010.
45. Matsumoto, T., et al., *Serrated adenoma of the colorectum: colonoscopic and histologic features*. Gastrointestinal endoscopy, 1999. **49**(6): p. 736-742.
46. Torlakovic, E.E., et al., *Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA)*. The American journal of surgical pathology, 2008. **32**(1): p. 21-29.
47. Chetty, R., et al., *Traditional serrated adenomas (TSAs) admixed with other serrated (so-called precursor) polyps and conventional adenomas: a frequent occurrence*. Journal of clinical pathology, 2015: p. jclinpath-2014-202827.
48. Snover, D.C., et al., *Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept*. American journal of clinical pathology, 2005. **124**(3): p. 380-391.
49. Kim, K.-M., et al., *KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype*. The American journal of surgical pathology, 2010. **34**(5): p. 667-675.
50. Munemitsu, S., et al., *Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1995. **92**(7): p. 3046-3050.
51. He, T.-C., et al., *Identification of c-MYC as a target of the APC pathway*. Science, 1998. **281**(5382): p. 1509-1512.
52. Vinay Kumar, M., MD, FRCPath, Abul K. Abbas, MBBS and Jon C. Aster, MD, PhD, *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition*. 8 ed. 2010: Elsevier.
53. Leggett, B. and V. Whitehall, *Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis*. Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2088-2100.
54. Tateyama, H., et al., *Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis*. The American journal of surgical pathology, 2002. **26**(2): p. 249-256.
55. Rashid, A. and J.P.J. Issa, *CpG island methylation in gastroenterologic neoplasia: a maturing field*. Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. 1578-1588.
56. Sweetser, S., T.C. Smyrk, and F.A. Sinicrope, *Serrated colon polyps as precursors to colorectal cancer*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013. **11**(7): p. 760-767.



57. Kambara, T., et al., *BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum*. Gut, 2004. **53**(8): p. 1137-1144.
58. Chan, T.L., et al., *BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas*. Cancer research, 2003. **63**(16): p. 4878-4881.
59. Tsai, J.-H., et al., *Traditional serrated adenoma has two pathways of neoplastic progression that are distinct from the sessile serrated pathway of colorectal carcinogenesis*. Modern Pathology, 2014. **27**(10): p. 1375.
60. Iino, H., et al., *DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer?* Journal of Clinical Pathology, 1999. **52**(1): p. 5-9.
61. Fogt, F., et al., *Genetic alterations in serrated adenomas: comparison to conventional adenomas and hyperplastic polyps*. Human pathology, 2002. **33**(1): p. 87-91.
62. Sawyer, E., et al., *Molecular characteristics of serrated adenomas of the colorectum*. Gut, 2002. **51**(2): p. 200-206.
63. O'Brien, M.J., et al., *Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points*. The American journal of surgical pathology, 2006. **30**(12): p. 1491-1501.
64. Guarinos, C., et al., *Serrated polyposis syndrome: molecular, pathological and clinical aspects*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2012. **18**(20): p. 2452.
65. Weisenberger, D.J., et al., *CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer*. Nature genetics, 2006. **38**(7): p. 787.
66. Arain, M.A., et al., *CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle*. The American journal of gastroenterology, 2010. **105**(5): p. 1189.
67. Gordon, D.J., B. Resio, and D. Pellman, *Causes and consequences of aneuploidy in cancer*. Nature Reviews Genetics, 2012. **13**(3): p. 189.
68. Grady, W.M. and J.M. Carethers, *Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1079-1099.
69. Al-Sohaily, S., et al., *Molecular pathways in colorectal cancer*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2012. **27**(9): p. 1423-1431.
70. Kang, G.H., *Four molecular subtypes of colorectal cancer and their precursor lesions*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2011. **135**(6): p. 698-703.
71. Andreyev, H., et al., *K-ras mutations in patients with early colorectal cancers*. Gut, 1997. **41**(3): p. 323-329.
72. Ren, J., et al., *Is K-ras gene mutation a prognostic factor for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Diseases of the colon & rectum, 2012. **55**(8): p. 913-923.
73. Davies, H., et al., *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. Nature, 2002: p. 949-54.
74. Parsons MT1, B.D., Thompson B, Young JP, Spurdle AB., *Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification*.

75. Sinicrope, F.A. and D.J. Sargent, *Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive and therapeutic implications*. Clinical cancer research, 2012: p. clincanres. 1469.2011.
76. Umar, A., et al., *Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability*. Journal of the National Cancer Institute, 2004. **96**(4): p. 261-268.
77. Sawhney, M.S., et al., *Microsatellite instability in interval colon cancers*. Gastroenterology, 2006. **131**(6): p. 1700-1705.
78. Søreide, K., et al., *Microsatellite instability in colorectal cancer*. British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery, 2006. **93**(4): p. 395-406.
79. Boland, C.R., et al., *A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer*. 1998, AACR.
80. Acharya, S., et al., *hMSH2 forms specific mismatch-binding complexes with hMSH3 and hMSH6*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996. **93**(24): p. 13629-13634.
81. McCabe, N., et al., *Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly (ADP-ribose) polymerase inhibition*. Cancer research, 2006. **66**(16): p. 8109-8115.
82. Thibodeau, S.N., G. Bren, and D. Schaid, *Microsatellite instability in cancer of the proximal colon*. Science, 1993. **260**(5109): p. 816-819.
83. Jass, J., et al., *Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors*. Gut, 1998. **42**(5): p. 673-679.
84. Chao, A., et al., *Patient and tumor characteristics of colon cancers with microsatellite instability: a population-based study*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2000. **9**(6): p. 539-544.
85. Väyrynen, S.A., et al., *Ectopic crypt foci in conventional and serrated colorectal polyps*. Journal of Clinical Pathology, 2016: p. jclinpath-2015-203593.
86. Kalimuthu, S.N., A. Chelliah, and R. Chetty, *From traditional serrated adenoma to tubulovillous adenoma and beyond*. World journal of gastrointestinal oncology, 2016. **8**(12): p. 805.
87. Hafezi-Bakhtiari, S., et al., *Histological overlap between colorectal villous/tubulovillous and traditional serrated adenomas*. Histopathology, 2015. **66**(2): p. 308-313.
88. Vogelstein, B., et al., *Genetic alterations during colorectal-tumor development*. New England Journal of Medicine, 1988. **319**(9): p. 525-532.
89. Bettington, M., et al., *Serrated tubulovillous adenoma of the large intestine*. Histopathology, 2016. **68**(4): p. 578-587.

## 8. EKLER

### EK-1: Etik Kurul Kararı

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	<b>“Kolon Adenomlarının (Adenomatöz ve Serrated) Histopatolojik ve Moleküler Özellikleri, Birbirleri ile Benzeyen ve Örtüşen Yönleri, İsimlendirme Zorlukları”</b>
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

<b>ETİK KURULU BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Nevra DURSUN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	Belge Adı	Açıklama		
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU  
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	<b>"Kolon Adenomlarının (Adenomatöz ve Serrated) Histopatolojik ve Moleküler Özellikleri, Birbirleri ile Benzeyen ve Örtüşen Yönleri, İsimlendirme Zorlukları"</b>		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1208	Tarih:23/03/2018	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Uz.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müh.Merve COŞKUN	Biyomedikal	İstanbul İli Fatih Bölgesi Genel Sekr.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı Soyadı:** Buket Bambul Sığırcı

### **İletişim Bilgileri**

**Adres:** Medyakent Sitesi A:17 D:20 Zekeriyaköy Sarıyer/İstanbul

**Telefon:** 05336297009

**Email:** buketbambul@hotmail.com

2. **Doğum Tarihi ve Yeri:** 13 Mayıs 1985/ Denizli

3. **Öğrenim Durumu:**

Denizli İstiklal İlkolulu 1992-1996

Denizli Anadolu Lisesi 1996-2003

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi 2003-2009

Yabancı Dil: İngilizce

4. **Çalıştığı Kurumlar:**

Darıca 1 No'lu Sağlık Ocağı 2009

Gebze 630 No'lu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu 2010

Kocaeli Merkez 3 No'lu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu 2010

SBÜ, İstanbul SUAM, Patoloji Bölümü 2011- 2012

SBÜ, Şişli Hamidiye Etfal SUAM, Nöroloji Kliniği 2012-2013

SBÜ, İstanbul SUAM, Patoloji Bölümü 2014-

5. **Katıldığı Kurslar ve Kongreler:**

1. Hepatobiliyer Sitemin Kolestatik ve Otoimmün Hastalıkları Kursu, İstanbul, 2015
2. Genel Patoloji Kursu, İstanbul, 2015
3. 25. Ulusal Patoloji Kongresi & 6. Sitopatoloji Kongresi, Bursa, 2015
4. Baş ve Boyun Patolojisi Kursu, İstanbul, 2016
5. 26. Ulusal Patoloji Kongresi & 7. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, Antalya, 2016
6. Jinekoloji Dışı Sitopatoloji Kursu, İstanbul, 2017
7. 7. Patoloji Kış Okulu, Ankara, 2018
8. Mikozis Fungoides ve Ayırıcı Tanı Kursu, İstanbul, 2018
9. 28. Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara, 2018

## 6. Yayınlar

### 6.1 Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Turk O., Atci I.B., Yilmaz H., Ozdemir N.G., Katar S., Antar V., Baran O., **Bambul Sigirci B.** ‘A rare case of cervical epidural extramedullary plasmacytoma presenting with monoparesis’.Romanian Neurosurgery.(2017)
2. Bahadır B., Behzatoglu K., Hacıhasanoglu E., Baykal Koca S., **Bambul Sigirci B.**, Yokat F. ‘Atypical spindle cell/pleomorphic lipomatous tumor: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 20 cases. Pathology International’ . Pathol Int. (2018)
3. Leblebici C., **Bambul Sigirci B.**, Kelten Talu C., Koca S.B., Huq G.E. ‘CD10, TDAG51, CK20, AR, INSM1, and Nestin Expression in the Differential Diagnosis of Trichoblastoma and Basal Cell Carcinoma’. International Journal Of Surgical Pathology.(2018)

### 6.2 Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler:

1. **Bambul Sigirci B.**, Behzatoglu K., Hacıhasanoglu E., Savli T.C., Bozkurt E.R.’ Atypical spindle cell lipomas: Histological and immunohistochemical analysis of 11 cases’. 29th European Congress Of Pathology. 2017
2. Cakir Y., Behzatoglu K., **Bambul Sigirci B.**, Usul G., Bozkurt E.R. ‘Extrapleural Solitary Fibrous Tumour: Clinicopathological and Immunohistochemical Analysis of 16 Cases’ 29th European Congress Of Pathology. 2017
3. Cakir Y., Behzatoglu K., Usul G., **Bambul Sigirci B.** ‘Leiomyoma of the Prostate: A Case Report’. 29th European Congress Of Pathology. 2017
4. **Bambul Sigirci B.**, Kelten Talu E.C., Aksoy S., Trabulus F.D., Leblebici C., Dursun N. ‘Cytology-biopsy correlation in 121 cases with spontaneous nipple discharge’. 30th European Congress Of Pathology. 2018
5. Kelten Talu E.C., Usul G., **Bambul Sigirci B.**, Baykal Koca S. ‘ Features of tumoural and non-tumoural areas in invasive breast carcinomas including PASH (pseudoangiomatous stromal hyperplasia) areas within the tumour’ 30th European Congress Of Pathology. 2018

### 6.3 Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Behzatoglu K., Boyacı C., **Bambul Sigirci B.**, ‘Paratestiküler Tümörler ve Klinikopatolojik Yaklaşım’ Üroonkoloji Bülteni , 22-23( 14)(2015)

### 6.4 Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Yıldız P., Behzatoglu K, **Bambul Sigirci B.**, ‘MESANE ÜROTELYAL KARSİNOMLARINDA PSÖDOANJİYOSARKOMATÖZ PATERN’ 25. Ulusal Patoloji Kongresi. 2015
2. **Bambul Sigirci B.**, Behzatoglu K., Okcu O., Cakir Y.’ BÖBREK YERLEŞİMLİ 2 PERİFERİK SİNİR KILIFI TÜMÖRÜ (SCHAWANNOM) OLGUSU’. 25. Ulusal Patoloji Kongresi. 2015

3. **Bambul Sigirci B.**,Bozkurt E.R. ‘SİGMOİD KOLONDA LOKALİZE İNVAZİV MİKROPAPİLLER KARSİNOM’ 25 .Ulusal Patoloji Kongresi. 2015
4. Cakir Y.,Gunver F.,Sari S.,**Bambul Sigirci B.**,Ozgun M.,Okcu O. ‘PARATİROİD KARSİNOMU: OLGU SUNUMU’ 25. Ulusal Patoloji Kongresi. 2015
5. Okcu O.,Erdem Huq G.,Boyaci C.,**Bambul Sigirci B.**,Cakir Y. ‘ABERRAN T-HÜCRE ANTIJENLERİ EKSPRESSE EDEN KLASİK HODGKIN LENFOMA: OLGU SUNUMU’ 25. Ulusal Patoloji Kongresi. 2015
6. **Bambul Sigirci B.**,Boyaci C.,Dursun N.’ BİLİYER İNTRADUKTAL PAPİLLER NEOPLAZİLER’ .26.Ulusal Patoloji Kongresi. 2016
7. Okcu O.,**Bambul Sigirci B.**,Cakir Y.,Bozkurt E.R., Behzatoglu K. ‘RABDOİD ÖZELLİKLER GÖSTEREN ÜÇ ÜROTELYAL KARSİNOM OLGUSU’ .26.Ulusal Patoloji Kongresi. 2016
8. Cakir Y., Dursun N.,Usul G.,Hacihanoglu E., **Bambul Sigirci B.**, "Pankreasın Solid Psödopapiller Neoplazmi: Olgu Sunumu", 26. Ulusal Patoloji Kongresi,266A Antalya 2016
9. **Bambul Sigirci B.**,Leblebici C.,Erdem Huq G. ‘ S-100 NEGATİF NON-NÖRAL MALİGN GRANÜLER HÜCRELİ TÜMÖR: BİR OLGU SUNUMU’ .27. Ulusal Patoloji Kongresi. 2017
10. Savli T.C., **Bambul Sigirci B.**,Gunver F.,Kelten Talu E.C., Antar V.’ SPİNAL PARAGANGLİOMA (İKİ OLGU SUNUMU’ .27. Ulusal Patoloji Kongresi. 2017
11. **Bambul Sigirci B.**,Kelten Talu E.C.,Leblebici C.,Trabulus F.D.,Aksoy S. ‘ MEME BAŞINDAN SPONTAN AKINTI ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN 121 OLGUYA AİT KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR’ 27. Ulusal Patoloji Kongresi. 2017
12. **Bambul Sigirci B.**,Dursun N.,Leblebici C. ‘KOLOREKTAL TUBULER VE TUBULOVİLLÖZ ADENOMLARDA İMMÜHİSTOKİMYASAL OLARAK MUC1, MUC2, MUC5AC VE MUC6 EKSPRESYON ANALİZİ’ 27.Ulusal Patoloji Kongresi .2017
13. Erdem Huq G.,Baykal Koca S.,**Bambul Sigirci B.**,Leblebici C.,Dursun N. ‘GASTRİK BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VE SİSTEMİK MASTOSİTOZ BİRLİKTELİĞİ’ 28. Ulusal Patoloji Kongresi.2018
14. Kelten Talu E.C.,Usul G.,**Bambul Sigirci B.**,Baykal Koca S. ‘PASH ODAKLARI İÇEREN İNVAZİV MEME KARSİNOMLARINDA TÜMÖRAL VE NON-TÜMÖRAL ALANLARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ’ 28. Ulusal Patoloji Kongresi.2018