

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

**KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA VE ADENOMLARDA  
İMP3, GALEKTİN4, C-erbB2 SALINIMININ TANISAL DEĞERİ  
VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Hadice AKYOL**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN**

**ELAZIĞ  
2013**

## **DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. İrfan ORHAN**

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

---

**Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN**

**Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

---

**Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN**

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

*Aileme...*

## TEŐEKKÖR

İhtisas sürem boyunca eğitimimde ve tezimi hazırlamamda emeğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN'a ve Anabilim Dalımız öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Mustafa AKIN'a, birlikte güzel ve zor günleri paylaştığım asistan arkadaşlarıma, her konuda bana yardımcı olan laboratuvar ve büro çalışanlarına, başta sevgili annem ve babam olmak üzere sevgisinden güç aldığım aileme, büyük özveri göstererek beni destekleyen sevgili eşime ve canım oğluma sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

Kolorektal karsinomlar, yüksek mortalite ve morbidite nedeni olup dünyada ve ülkemizde sık görülmektedir. Kolorektal karsinogenezde son yıllarda üzerinde çok durulan temel mekanizma adenom-karsinom sekansıdır. Ancak her adenomdan karsinom gelişmemektedir. Kolorektal karsinomların prognozunda birçok faktör etkilidir. En önemli prognostik parametre TNM evrelemesidir. Bir diğeri lenf nodu metastazıdır. Bu çalışmada kolorektal karsinomlarda yeni immün belirteçler olan İMP3, Galektin4 ve C-erbB2'nin salınımını ve prognostik faktörlerle ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamıza Patoloji arşivinden rastgele seçilen 30 adet kolorektal adenokarsinom (10 iyi diferansiye, 10 orta derecede diferansiye, 10 az diferansiye), 30 adet kolon adenomu (10 tübüler, 10 villöz, 10 tübülovillöz) ve 10 normal kolon mukozası alındı. İMP3, Galektin 4 ve C-erbB2 ile boyanan olgularda boyanma yaygınlığı ve şiddetinin tanısal değeri ile evre ve lenf nodu metastazı ilişkisi araştırıldı.

İMP3 ve Galektin 4 ile normal mukoza-adenom, normal mukoza-karsinom arasında anlamlı ilişki gözlenirken ( $p<0.05$ ) lenf nodu metastazı, evre ile anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ). İMP3 boyanma şiddeti ile adenom-karsinom grupları arasında ve villöz adenomlarla diğer adenom grupları arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0.05$ ). İMP3 boyanma şiddetinde karsinomların diferansiyasyon dereceleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Galektin 4 ile boyanma şiddetinin karsinomlarda diferansiyasyon derecesi azaldıkça anlamlı olarak azaldığı görüldü ancak adenom-karsinom grupları arasında anlamlı ilişki izlenmedi ( $p>0.05$ ). C-erbB2 membranöz boyanmadığından olgular ve prognostik faktörlerle olan ilişkisi değerlendirilmedi.

Sonuç olarak, İMP3'ün ve kısmen Galektin-4'ün tanıda kullanılabileceği ancak bu belirteçlerle lenf nodu metastazı ve evre arasında ilişkinin anlamlı olmadığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal karsinom, İMP3, Galektin-4, C-erbB2, prognostik faktör

## ABSTRACT

### DIAGNOSTIC VALUE OF IMP3, GALECTIN-4, C-erbB2 EXPRESSIONS IN COLORECTAL CARCINOMAS AND ADENOMAS AND ITS RELATIONSHIP WITH PROGNOSTIC FACTORS

Colorectal carcinoma is the cause of high mortality and morbidity, is common in the world and our country. On colorectal carcinogenesis in recent years, focused on basic mechanism is adenoma-carcinoma sequence. However each adenoma not develops to carcinoma. Many factors are effective in the prognosis of colorectal carcinomas. The most important prognostic parameter is TNM staging, another one lymph node metastasis. This study, we aimed to determine the relationship between the new immun markers IMP3, Galectin 4 and C-erbB2 expression and prognostic factors.

In our study, 30 colorectal adenocarcinoma (10 well differentiated, 10 medium degree differentiated and 10 poorly differentiated), 30 colon adenoma ( 10 tubular, 10 túbülovillous, 10 villous) and 10 normal type colon mucosa samples were randomly selected. Samples stained with IMP3, Galectin 4, C-erbB2 and the relationship between extent and intensity of staining and lymph nodule metastasis, stage were examined.

Between IMP3 and Galectin 4 with normal mucosa-adenoma, normal mucosa-carcinoma has a significant correlation ( $p < 0.05$ ), but with lymph node metastases, stage no significant correlation was found ( $p > 0.05$ ). Significant correlation was found between intensity of staining IMP3 and the adenoma-carcinoma groups and between villous adenomas and the other adenom groups ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between intensity of staining IMP3 degree and the differentiation of carcinoma ( $p > 0.05$ ). The intensity of Galectin 4 staining was significantly decreased with decreasing degree of differentiation of carcinoma however, no significant relationship was observed between the adenoma-carcinoma groups C-erbB2 staining negative therefore relationship between groups and the prognostic factors was not evaluated.

Consequently, IMP3 and partly Galectin-4 can be used for diagnosis but between these markers with lymph node metastasis and stage was no a significant relationship.

**Key words:** Colorectal carcinoma, IMP3, Galectin-4, C-erbB2, prognostic factors

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>İTHAF</b>	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xiii</b>
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Kolonun Normal Yapısı Ve Gelişimi	3
1.1.1. Embriyoloji	3
1.1.2. Anatomi	4
1.1.3. Histoloji	6
1.1.4. Fizyoloji	8
1.2. Kolon Ve Rektum Karsinomları	9
1.2.1. Epidemiyoloji	9
1.2.2. Etiyoloji	9
1.2.2.1. Diyet	9
1.2.2.2. Kronik İnflamatuar Barsak Hastalığı	10
1.2.2.3. Radyasyon	10
1.2.2.4. Öncü Lezyonlar	10
1.2.2.4.1. <i>Aberan Kript Odağı</i>	10
1.2.2.4.2. <i>Adenomatöz Polipler</i>	11
1.2.2.4.2.1 Tübüler Adenom	11
1.2.2.4.2.2 Villöz Adenom	11
1.2.2.4.2.3 Tübülovillöz Adenom	12
1.2.2.4.2.4 “Serrated” Polipler	12
1.2.2.4.2.5 Yassı (Flat) Adenom	12
1.2.2.4.3. <i>Diğer Polipler</i>	13



1.2.2.4.3.1	Lenfoid Polip	13
1.2.2.4.3.2	Jüvenil Polip	13
1.2.2.4.3.3	Peutz – Jeghertz Polipleri	13
1.2.2.4.3.4	İnflamatuvar Polip (Psödopolip)	13
1.2.2.4.4.	<i>Polipozis Sendromları</i>	14
1.2.2.4.4.1	Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP)	14
1.2.2.4.4.2	Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Karsinom (HNPCC) Sendrom	14
1.2.2.4.4.3	Serrated Polipozis	14
1.2.2.4.4.4	Jüvenil Polipozis Sendromu	15
1.2.2.4.4.5	Peutz – Jeghers Sendromu	15
1.2.2.4.4.6	Cowden Sendromu	15
1.2.2.4.4.7	Cronkhite – Canada Sendromu	15
1.2.2.5.	Diğer Nedenler	15
1.2.3.	Genetik Yatkınlık	16
1.2.4.	Kolorektal Karsinogenez	16
1.2.4.1.	Adenomatöz Polipozis Coli (APC) Geni	17
1.2.4.2.	K-ras Geni	18
1.2.4.3.	p53 Geni	19
1.2.4.4.	Kromozom 18q Kaybı	20
1.2.4.5.	Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI)	21
1.2.4.6.	CpG Adacık Metilasyon Fenotipi	22
1.2.5.	Lokalizasyon	22
1.2.6.	Klinik Özellikler	22
1.2.7.	Makroskopi	23
1.2.8.	Histopatoloji	24
1.2.8.1.	Müsinöz Adenokarsinom	26
1.2.8.2.	Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	26
1.2.8.3.	Medüller Karsinom	26
1.2.8.4.	Serrated Adenokarsinom	26
1.2.8.5.	Kribriform Komedo Tip Adenokarsinom	27
1.2.8.6.	Mikropapiller Adenokarsinom	27

1.2.8.7. Adenoskuamöz Karsinom	27
1.2.8.8. İndiferansiye Karsinom	27
1.2.8.9. Skuamöz Hücreli Karsinom	27
1.2.8.10.Nöroendokrin Tümörler	28
1.2.9. Evreleme	28
1.2.9.1. Tümör İnvazyonu (T)	29
1.2.9.2. Lenf Nodu Tutulumu (N)	29
1.2.10. Dereceleme	32
1.2.11. Yayılım Ve Metastaz	33
1.2.12. Tedavi	34
1.2.13. Tedavide Kullanılan Biyolojik Belirteçler	34
1.2.14. Prognostik Parametreler	35
1.3. İmmünohistokimyasal Belirleyiciler	37
1.3.1. İMP3	37
1.3.2. Galektin 4	39
1.3.3. C- erbB2	40
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>42</b>
<b>3. BULGULAR</b>	<b>44</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>58</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>65</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>86</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b>	Kolorektal Tümörlerin Histolojik Sınıflaması (WHO 2010)	25
<b>Tablo 2:</b>	"Dukes" Evrelemesi	30
<b>Tablo 3:</b>	Astler-Coller Evrelemesi	30
<b>Tablo 4:</b>	Kolorektal tümörlerde TNM evrelemesi	31
<b>Tablo 5:</b>	Kolorektal karsinomların dereceleme sistemi	33
<b>Tablo 6:</b>	İMP3, Gal-4 ve C-erbB2 boyanma şiddeti - evre ilişkisi	45
<b>Tablo 7:</b>	İMP3, Gal-4, cerbB2 boyanma şiddeti-lenf nodu metastazı ilişkisi.	46
<b>Tablo 8:</b>	Karsinomlarda diferansiyasyon - lenf nodu ilişkisi.	47
<b>Tablo 9:</b>	İMP3 boyanma şiddeti - tanı grupları ilişkisi.	47
<b>Tablo 10:</b>	İMP3 boyanma yaygınlığı - tanı grupları ilişkisi.	47
<b>Tablo 11:</b>	İMP3 boyanma şiddetinin diferansiyasyon derecesi ile ilişkisi.	49
<b>Tablo 12:</b>	Gal-4 boyanma şiddeti - tanı grupları ilişkisi.	51
<b>Tablo 13:</b>	Gal-4 boyanma yaygınlığı - tanı grupları ilişkisi.	52
<b>Tablo 14:</b>	Karsinomlarda diferansiyasyon derecesi ve Gal-4 boyanma şiddeti.	54

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Olguların cinsiyet dağılımı	44
<b>Şekil 2:</b> Ortalama yaş - grup grafiği	44
<b>Şekil 3:</b> Karsinom olguları - evre dağılımı	45
<b>Şekil 4:</b> Grupların İMP3 boyanma yaygınlığı	48
<b>Şekil 5:</b> Gruplarda İMP3 boyanma şiddeti.	48
<b>Şekil 6:</b> Adenomlarda İMP3 ile (+) boyanma (İmmünperoksidaz ×200).	49
<b>Şekil 7:</b> Villöz adenomda İMP3 ile (++) boyanma (İmmünperoksidaz ×200).	50
<b>Şekil 8:</b> Orta derece diferansiye adenokarsinomda İMP3 ile (++) boyanma (İmmünperoksidaz ×100).	50
<b>Şekil 9:</b> Az diferansiye adenokarsinomda İMP3 ile (+++) boyanma (İmmünperoksidaz ×200).	51
<b>Şekil 10:</b> Gruplara göre Gal-4 boyanma şiddeti	52
<b>Şekil 11:</b> Gruplara göre Gal-4 boyanma yaygınlığı.	53
<b>Şekil 12:</b> Gal-4 ile supranükleer boyanma (İmmünperoksidaz x100).	53
<b>Şekil 13:</b> Normal mukoza- adenomda Gal-4 boyanması (İmmünperoksidaz x40).	54
<b>Şekil 14:</b> Orta derecede diferansiye adenokarsinomda (+++) Gal-4 boyanması (İmmünperoksidaz x200).	55
<b>Şekil 15:</b> Az diferansiye adenokarsinomda Gal-4 ile (+) boyanma (İmmünperoksidaz ×400).	55
<b>Şekil 16:</b> C-erbB2 ile negatif boyanan normal kolon mukozası (İmmünperoksidaz ×100).	56
<b>Şekil 17:</b> Orta derecede diferansiye adenokarsinomda C-erbB2 ile yoğun sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz x200) .	56
<b>Şekil 18:</b> C-erbB2 ile tübülovillöz adenomda sitoplazmik boyanma (immünperoksidaz x200).	57
<b>Şekil 19:</b> İyi diferansiye adenokarsinomda C-erbB2 ile granüler sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz ×100).	57

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ADA</b>	: Az diferansiye adenokarsinom
<b>AJCC</b>	: Amerikan Kanser Komitesi
<b>APC</b>	: Adenomatöz polipozis koli
<b>BBA</b>	: Büyük büyütme alanı
<b>CEA</b>	: Karsinoemriyonik antijen
<b>EGFR</b>	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
<b>FAP</b>	: Familiyal adenomatöz polipozis
<b>FISH</b>	: Floresan in situ hibridizasyon
<b>GAL-4</b>	: Galektin-4
<b>HNPCC</b>	: Herediter non polipozis kolon kanseri
<b>İDA</b>	: İyi diferansiye adenokarsinom
<b>İHK</b>	: İmmünohistokimya
<b>İMP3</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2 mRNA bağlayan protein 3
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>MMR</b>	: Mismatch repair
<b>MSI</b>	: Mikrosatellit instabilitesi
<b>NM</b>	: Normal mukoza
<b>ODA</b>	: Orta derece diferansiye adenokarsinom
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>TA</b>	: Tübüler adenom
<b>TGF</b>	: Transforming growth factor
<b>TNM</b>	: Primer tümör, lenf düğümü, metastaz
<b>TVA</b>	: Tübülovillöz adenom
<b>UICC</b>	: Uluslar Arası Kanser Savaş Örgütü
<b>VA</b>	: Villöz adenom
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## 1.GİRİŞ

Kolorektal karsinomlar; gelişmiş, endüstriyel ülkelerde daha sık görülmekte ve yeni oluşan kanserlerin % 9,7' sini oluşturmaktadır. Erkeklerde prostat, akciğer ve mide karsinomlarından sonra dördüncü, kadınlarda ise meme ve serviks karsinomundan sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir (1). Kolorektal karsinomlar en sık olarak 60 ile 79 yaşları arasında görülür. İnsidans yaşla birlikte artar. Ancak 40 yaş öncesi görülmesi nadir olmakla birlikte bu yaş grubunda genetik yatkınlık ve inflamatuvar barsak hastalığına bağlı gelişim söz konusudur (1-4). Yüksek kalorili, hayvansal yağ ve protein bakımından zengin ancak bitkisel içerikten yoksun diyetle beslenenlerde görülme sıklığı artar (1). Mortalite oranı kadın ve erkekte benzerdir. Distal ve proksimal bölge kolon karsinomlarının görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır (3).

Kolorektal karsinomlar için prognostik önemi olan birçok faktör tanımlanmıştır. Klinik olarak; yaş, cinsiyet, semptomlar önemli olup histopatolojik olarak tümörün evresi, derecesi, lenf nodu metastazı, DNA ploidişi prognostik faktörler arasında sayılabilir. En önemli prognostik faktör tümör evresidir. Bugün tümör- lenf nodu- metastaz (TNM) evrelemesi kabul görmektedir (2). Metastatik lenf nodu varlığı prognozu önemli ölçüde etkilemektedir. Lenf nodu metastazı olmadığında uzak organ metastazının gelişme riski % 23 oranındadır (6).

Kolorektal kanser gelişiminde diyet başta olmak üzere çevresel faktörler, yaş, adenom varlığı, inflamatuvar barsak hastalığı gibi predispozan faktörler ile aile öyküsü etkilidir. Olguların çoğu adenomatöz polip zemininden gelişir (7). Adenomlar, displastik kalın barsak epiteli ve destekleyici stroma içeren benign tümörlerdir. Displazi hafif derecede, karsinoma in situ arasında olabilir. Tek ya da çok sayıda olabilirler. Adenomlar boyutlarına, makroskopik görünümüne (sesil, pedinküllü, flat), yapısal oranlarına (tübüler, villöz, tübülovillöz), displazi derecelerine (hafif, orta, ağır) göre sınıflandırılabilirler. Adenomların 70 yaş ve üstünde görülme sıklıkları % 53-63 arasındadır. Kanser gelişme sıklığı benzer olmakla birlikte adenomlar erkeklerde kadınlardan üç kat fazla görülür. Sporadik adenomlarda ailesel geçiş kuvvetli bir şekilde tanımlanmıştır. Adenomların kansere dönüşme riski polibin çapı, sayısı, histolojik tipi ve atipi derecesi ile ilişkilidir.

Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı villöz adenomda % 10-18, tübülovillöz adenomda % 6-8, tübüler adenomda % 2-3 şeklinde bulunmuştur (2, 8).

Kolorektal karsinom ve karsinoma ilerleyiş mekanizmaları çeşitli immünohistokimyasal (İHK) belirteçlerle değerlendirilmiştir. Bunlardan İMP3, IGF-II m-RNA bağlayıcı protein ailesine ait bir onkofetal proteindir (9). İMP ailesi üyeleri, RNA hareketi ve stabilizasyonu, hücre büyümesi ve embriyogenezin erken aşamaları sırasında hücre göçünden sorumlu önemli role sahip proteinlerdir (10). İMP3 geni kromozom 7p11.2'de lokalizedir (12). İMP3, insan ve fare embriyogenezi sırasında gelişmekte olan epitel, kas ve plasentadan salgılanır. Yetişkin dokularda belirlenemeyecek ölçüde az salgılandığı bildirilmiştir (9, 10). İMP3 pankreas, akciğer, mide ve kolon kanserleri, renal hücreli karsinomlar ve yumuşak doku sarkomları gibi birçok malign tümörde salgılanırken, tümöre komşu benign dokularda ekspresyona edilmez (9, 11, 13). Bu bulgular, onkofetal bir protein olan İMP3'ün hücre çoğalmasının düzenlenmesi ve tümör invazyonunda kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir (14). İMP3'ün karsinogenezdeki rolü, IGF-II'nin 5'-3' mRNA bölgesine bağlanarak, IGF-II'nin gen ekspresyonunu düzenlemesi ve IGF-I reseptörünün tirozin fosforilasyonunu stimüle etmesi şeklindedir (15, 16). Tirozin fosforilize IGF-I reseptörü hücreye mitojenik sinyaller göndererek hücre çoğalmasını ve tümörogenezi uyarır (17, 18).

Karbonhidrat bağlayan proteinlerin bir üyesi olan ve  $\beta$ -galaktozidazlar için afinite gösteren galektinler ilk olarak 1994 yılında tanımlanmışlardır (19). Galektinlerin tümör invazyon ve metastazında rolü olduğu düşünülmektedir. Bu proteinlerin hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimine, hücre proliferasyonuna ve angiogeneze aracılık ettiği bildirilmiştir. Lokalizasyon çalışmaları sonucunda, bu proteinlerin çok sayıda intrasellüler kompartmanlara ayrılabilirdiği saptanmıştır (20, 21). Galektin 4 LGALS4 geni tarafından kodlanır. Galektin 4 salınım paternleri dokulara göre farklılık gösterir ve çoğu çalışma göstermiştir ki tümör ilişkili galektin 4 salınımı m-RNA düzeylerinde değişikliklerle ilişkilidir (22). Yapılan çalışmalarda galektin 4 seviyelerinin kolorektal kanserlerde azaldığı izlenmiştir (22, 23).

HER2/neu olarak da bilinen C-erbB2 hücre büyümesini kontrol eden, tirozin kinaz reseptör ailesine ait transmembran glikoproteinidir (24). Onyedinci kromozomun üzerinde q21 pozisyonunda bulunan bir onkojendir (25). Çok sayıdaki

büyüme faktörleri için koreseptör gibi davranır ve tirozin kinaz aktivitesi gösterir. C-erbB2 (HER2/neu) geninde nokta mutasyonları ile aminoasit değişikliği olmasıyla amplifikasyon geliştiği saptanmıştır. Aşırı eksprese olduğu zaman onkogen olarak kabul edilir (24). C-erbB2 onkogen ürünü olan protein reseptörü immünohistokimyasal yöntemlerle malign hücrelerin sitoplazmik membranında pozitif boyanma şeklinde gösterilebilir. Yapılan bazı çalışmalar, C-erbB2 onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunun önemli bir mediyatörü olduğunu göstermektedirler. Bir diğer ölçüm yöntemi ise gen amplifikasyonunun flöresan insitu hibridizasyon ( FISH ) yöntemi kullanılarak ölçülmesidir. Over, meme, endometrium, akciğer, mesane, gastrointestinal sisteme ait karsinomların bir kısmında C-erbB2 ekspresyonu mevcuttur (26). Meme karsinomu ile C-erbB2 ekspresyonu arasında literatürde çok sayıda yayın olmasına karşılık kolorektal karsinomlarda bu konuda yapılmış az sayıda yayın mevcuttur. Kolorektal karsinomalarda membranöz C-erbB2 ekspresyonu % 0-87 aralığında değişmekte olup % 70 oranında sitoplazmik ekspresyon izlenen çalışmalar mevcuttur (27, 28).

Bu çalışmadaki amacımız kolorektal kanserler ve kolon adenomlarında İMP3, Galektin 4 ve C-erbB2'nin immünreaktivitesini belirlemek ve prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmaktır.

## **1.1. Kolonun Normal Yapısı Ve Gelişimi**

### **1.1.1. Embriyoloji**

Primitif barsak intrauterin hayatın 5. Haftasında, embriyoda ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve arka barsak (hindgut) olarak farklılaşır (30, 32). Orta barsak duodenum distal bölümü ile ince barsaklar ve kolonun sağ yarısını meydana getirir. Orta barsağın ventralinde, yolk sak'ın hemen posteriorundaki şişlik çekumun yerini belirleyerek ince ve kalın barsak arasındaki sınır ortaya çıkar. Başlangıçta orta barsak kısa mezenter ile posterior abdominal duvara tutunmuştur. Orta barsağın gelişimi ile mezenter de uzar (32). Altıncı haftada barsaklar hızlı büyüyerek umbilikal kord içine herniye olurlar (fizyolojik herniasyon). Barsaklar 10. haftada, karın boşluğuna geri dönmeye başlarlar. Bu olaylar sırasında orta barsak saatin tersi yönünde 270 derecelik bir dönüş de yapar. Arka barsaktan, transvers kolonun 1/3 distalinden anal kanalın üst kısmına kadar olan barsaklar gelişir (anal



kanalın distal parçası ektodermal anal çukurdan gelişir). Arka barsağın kaudal kısmı, ürektal septum tarafından arkada rektum ve anal kanal; önde mesane ve üretra olacak şekilde ikiye ayrılır ( 32, 33).

### **1.1.2. Anatomi**

Kalın barsak, ileumdan sonra başlayıp anüse kadar uzanır. Ortalama 150-180 cm uzunluğunda olup, sindirim sisteminin son 1-1,5 metrelik kısmını oluşturur. Kalın barsaklar periton içinde ve retroperitoneal alanda karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince barsaklar, böbrekler, üreterler ve mesane gibi çok sayıda organla komşuluk gösterir. Kalın barsak ince barsaktan daha geniştir ve ileum-çekum birleşme yerinde kalın barsak içeriğinin ince barsağa geçişini engelleyen ileoçekal valv olarak adlandırılan bir kapak bulunur.

İnce barsaklardan farklı olarak kalın barsak duvarında longitudinal kas liflerinin sıkıca bir araya gelmesiyle “taenia”lara, yağ dokusundan oluşan yaprak şeklinde periton ile örtülü “appendices epiploica”lara ve sirküler kas liflerinin oluşturduğu fonksiyonel ceplenmeler olan “haustra”lara sahiptirler. Haustra adı verilen keseler taeniaların barsak uzunluğundan ve kas tabakasından daha kısa olması nedeniyle oluşmuşlardır (34).

Kalın barsak çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olmak üzere bölümlere ayrılmıştır (34).

Sağ iliak fossada intraperitoneal olarak yerleşen çekum, kalın barsağın ilk parçasıdır. Uzunluğu ortalama 6 cm, genişliği 7,5-8,5 cm olan çekum, kolonun en geniş kısmıdır. Çekum, geniş bir lümene sahip olması ve duvarının ince olması nedeni ile intestinal obstrüksiyonlarda kolonun en sık perforasyon olan kısmıdır. İleumun çekuma açıldığı yerde ince barsağın kolon içine girmesi ile oluşan ileoçekal valf (Bauchini valfi) bulunur. Yarım ay şeklinde iki dudaktan oluşan valf, hem ileum içeriğinin kolona hızlı geçmesini hem de kolon içeriğinin ileuma geri dönmesini engeller. Alt iç duvarında ve ileoçekal valfin yaklaşık 2-3 cm altında appendix vermiformis bulunur. Apendiksin yapıştığı yerden tenya mezokolika, tenya libera ve tenya omentalis başlar (34-36).

Çıkan kolon, çekumdan karaciğerin sağ lobunun alt yüzüne kadar uzanır ve sola, biraz öne doğru bükülerek burada hepatik fleksurayı yapar. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda olan çıkan kolon, arkada kuadratus lumborum kası ve sağ böbreğin alt

kısmı ile önde ileum kıvrımları, omentum majusun sağ kenarı ve karın duvarı ile komşudur. Ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Arka duvarı gevşek bağ dokusu ile karın arka duvarına tutunmuştur. Bazen arka yüzü peritonla örtülü olabilir (35, 36).

Transvers kolon, hepatik fleksuradan başlar, aşağıya doğru konveks bir kavis yaparak umblikal ve sol hipokondriyak bölgeyi çaprazlayarak geçer. Dalağın alt ucundan aşağıya doğru bükülerek splenik fleksurayı oluşturur. Ortalama 50 cm (30-60) uzunluğuyla kolonun en uzun kısmıdır. Pankreas başından splenik fleksuraya kadar tamamı peritonla örtülüdür ve mezokolon ile karın arka duvarına tutunur.

İnen kolon, splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğunda olup, kolonun en dar lümenine ve en kalın kas tabakasına sahip olan bölümüdür. Sol böbreğin dış kenarını izleyerek psoas majör ve kuadratus lumborum kası arasından iliak kristaya kadar inerek küçük pelvis giriminde sigmoid kolonla sonlanır. Yan ve ön yüzü periton ile örtülü olan inen kolonun arka yüzü gevşek bağ dokusu ile karın arka duvarına yapışır (35, 36).

Sigmoid kolon, krista iliaka hizasında psoas major kasının iç kenarından minör pelvis giriminde başlar; 3. sakral vertebra hizasında rektumda sonlanır. Ortalama uzunluğu 40 cm olup çapı kolonun dar yeridir (ortalama 2,5 cm). Tamamen peritonla sarılıdır ve uzunluğu değişebilen mezokolon ile karın arka duvarına tutunmuştur. Sigmoid kolonun aşağı kısımlarında tenyalar incelmeye başlar ve rektuma yakın kısımda tamamen kaybolurlar (35, 36).

Rektum, 3. sakral vertebra hizasından başlayıp sakrum eğilimini takip ederek anal kanalla devam eder. Uzunluğu 12-15 cm arasındadır. Üst kısmı, boş iken 4 cm genişliğinde olup alt kısımdaki ampulla daha geniştir. Rektumda haustralar, “appendices epiploica”lar, mezenter ve taenialar yoktur. 2/3 üst kısmı peritonla örtülüdür. Ön yüzü örten periton mesaneye geçerek erkekte “excavatio rectovezicalis”i uterusu geçerek kadında Douglas çukuru da denen “excavatio rectouterina”yı oluşturur. Arka yüzde ise sigmoid kolona kadar retroperitonealdir. Retroperitoneal rektumun önünde ise erkekte mesaneye kadında vaginaya uzanan Denonvilier fasyası bulunur (35, 37).

Kalın barsağın arterleri: Kalın barsaklar inferior ve süperior mezenterik arterden beslenir. Süperior mezenterik arterin ileokolik, sağ kolik ve orta kolik dalları çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısını besler. İnférieur

mezenterik arter ise sol kolik, sigmoid ve süperior hemoroidal dalları ile sol fleksura, inen kolon, sigmoid, rektosigmoid ve rektumun proksimalinin kanlanması sağlar. Rektumun orta 1/3'lük kısmı arteria hemoroidalis media, alt 1/3'lük kısmı ise arteria pudenda internanın dalı olan arteria hemoroidalis inferior ile beslenir (35, 36).

Kalın barsağın venleri: Kalın barsakların venleri süperior ve inferior mezenterik venlere dökülürler. Rektumun ve anal kanalın çevresindeki ven pleksusundan çıkan dalların bir kısmı süperior rektal ven vasıtası ile inferior mezenterik vene, bir kısmı da medial ve inferior rektal venler vasıtası ile internal iliak vene dökülürler (35).

Kalın barsakların sinirleri: Kalın barsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik lifler T7-12'den çıkar ve submukozal (Meissner) ve myenterik (Auerbach) sinir uçlarında sonlanır. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile sol kolonda L1-3'den gelen liflerle olur. Sempatik sistem sekresyonu ve hareketleri inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir. Rektum ve anal kanalın üst kısımları sempatik dallarını sempatik trunkusun lomber kısmından ve süperior hipogastrik pleksustan, parasempatik dallarını pelvik splanknik sinirlerden alırlar. Alt kısımları ise sempatik innervasyonu hipogastrik sinir yoluyla, parasempatik innervasyonu S2-4'ten çıkan lifler olur (35, 36).

Kalın barsağın lenfatikleri: Mezenter içinde barsak segmentleri boyunca uzanan damarlara eşlik eden lenfatikler dört ana ganglion grubunda toplandıktan sonra cisterna chyli aracılığıyla venöz sisteme dökülür. Dört grupta toplanan bu lenf nodları, kolon duvarının hemen yanında yer alan epikolik lenf nodları, marjinal arterler etrafında yer alan parakolik lenf nodları, mezenter içindeki intermedier lenf nodları, mezenterik arter ve venin kökleri etrafındaki esas lenf nodlarını içerir. Rektuma ait lenf drenajı bu organı besleyen kan damarlarını takip eder (35, 37).

### **1.1.3. Histoloji**

Çekumdan rektuma kadar olan kolon kısmı hemen hemen aynı histolojik yapıya sahiptir. Mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere başlıca dört tabakadan oluşur. Rektumda seroza bulunmaz.

Mukoza; epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır. Mukozal yüzey tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşeli olup absorbtif hücreler ve goblet hücreleri içerir. Mukozal yüzeye açılan

Liberkühn kriptleri de matür absorbtif hücreler ve goblet hücreleriyle devamlılık gösterir. Buna ek olarak, immatür ve farklılaşmamış prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve Paneth hücreleri de kriptlerin bazalinde bol miktarda bulunur. Su ve elektrolitleri absorbe eden absorbtif hücreler oval, bazalde yerleşik nükleuslu, eozinofilik ve uniform görünümde hücrelerdir. Goblet hücreleri müsin sentezi, depolanması ve salınımından sorumludur.

Kolon mukozası ince barsak mukozasından daha fazla goblet hücresi içerir. İmmatür hücreler diğer bütün epitel hücrelerinin öncülüdür. Bu hücreler rutin Hematoksilen Eozin boyamaları ile şeffaf görünürken, müsin boyamasıyla sitoplazmasındaki granüller görünür hale gelir. Normalde çekum ve proksimal sağ kolonda bulunan Paneth hücrelerinin çok sayıda eozinofilik sekretuar granülü bulunur ve lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içerir. Kolonun endokrin hücreleri proksimal ve distal kolonda özellikle rektumda bulunur. Kriptler, sitoplazmalarında müköz granüller bulunan basit kolumnar epitelle döşeli olup daha heterojen hücre popülasyonuna sahiptir. Kriptlerin bazaline inildikçe daha az olgunlaşmış hücreler görülür. Diferansiyasyon azaldıkça mukus içeriği azalarak kriptlerin üst bölümüne doğru daha eozinofilik hücreler ortaya çıkar. Lamina propria; fibroblastlar, damar, sinir, düz kas ve inflamatuvar hücreleri içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3'lük bölümünde sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiositlerdir. Fibroblastlar tüm lamina propria boyunca izole hücreler ya da kriptaların yüzeyel bölümünün bazal membrana komşu bir yerinde perikriptal fibroblastlar olarak bulunabilirler. Yüzey epitelinin altındaki bazal membran genellikle 1-2 mm'dir. Ancak yetişkinlerde 7 mm, çocuklarda 4 mm kalınlığa dek erişebilir. Lamina propria germinal merkezleri olan, boyutları yaş ile değişen, rektumda daha büyük ve ayrıca sayıca daha fazla olma eğiliminde olan lenfoid nodüller içerebilir. Lenfoid dokunun fazla olmasının nedeni, kalın barsaktaki oldukça yüksek bakteriyel popülasyona bağlıdır. Muskularis mukoza kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir lifleri içerir. Mukozayı daha derin submukozadan ayırır.

Lamina propria'nın hücresel içeriği submukozada da yer alır. Submukoza gevşek bağ dokudan oluşur ve iki nöral pleksus (Meissner ve derin submukozal pleksus), arterioller, venüller ve lenfatikleri içerir.

Muskuler tabaka içte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında uzanır. Dış longitudinal tabaka lifleri tenya coli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır.

Seroza, tek sıralı yassılaştırmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşur. Kan damarları ve lenfatikler içerir. Çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sararak inen kolon, çıkan kolon ve rektumun distali ile anal kanal peritonun arkasında kalır (30, 38).

#### **1.1.4. Fiziyojji**

Kalın barsağın primer fiziyojjik görevleri; mikroflora metabolizması ile alınan gıdaların yıkılması, su ve elektrolitlerin emilmesi, semisolid maddelerin depolanması, feçesin rektum ve anüse doğru ilerletilmesidir. Alınan materyallerin kalın barsağa gelmesiyle barsak florası tarafından geride kalan karbonhidrat ve proteinin aerobik ve anaerobik metabolizması olur (40). Kalın barsakta klorun emilimi karşılığında az miktarda bikarbonat lümene salınarak ortam alkali hale getirilir. Bunun sonucu olarak ortamın Ph'sı 8–8,4 civarında dengelenir. Hergün yaklaşık olarak kolona 500–1000 ml kadar ileum içeriği geçer. Bu içeriğin % 90'ı sudur ancak dışkı ile atılan su miktarı 180 ml düzeyindedir. Suyun hemen hemen tamamı çekum ve çıkan kolonda emilir. Su ile birlikte sodyum, sakkaroz ve laktoz gibi önemli yapılar da emilir. Bu emilim sonucunda dışkının % 70'i su, % 30'u katı maddeden oluşur (37).

Kolon ve rektum intestinal sistemde bakteri florasının en yoğun olduğu bölümlerdir. Kolonda bulunan bakteriler, organizma için gerekli bazı vitaminlerin (K, B12, tiamin, riboflavin) sentezinde rol oynarlar (5).

**Motilite:** Kalın barsaklarda itici ve itici olmayan tip olmak üzere iki farklı hareket görülür. İtici olmayan hareketlerde haustraların sırayla kasılmasıyla kolon içeriğinin karışması ve sıvı elektrolit emilimi ve değişimi için mukoza teması sağlanmış olur. İtici tip hareketlerle içerik distale doğru taşınır. Bu taşınma birden fazla haustranın birarada kasılması, kütleli itme ve peristaltik hareketlerle olur. Ender olarak antiperistaltik hareketler de görülebilir (37). Kolon motilitesi duygusal

durumlar (öfke, anksiyete, korku vs.) ve hormonlar gibi faktörlerden etkilenir. Glukagon ve somatostatin inhibitör iken kolesistokinin hareketleri stimüle eder. Bu hormon gastrokolik refleksten sorumludur (41).

## **1.2. Kolon Ve Rektum Karsinomları**

### **1.2.1. Epidemiyoloji**

Dünya çapında 2008 yılında yaklaşık 1.23 milyon yeni kolorektal karsinom olgusu görülmüş olup bu yeni tanı konulan kanserlerin yaklaşık % 9,7 sini oluşturmaktadır. Kolorektal karsinomlar, Birleşik Devletler, Avustralya, Yeni Zelanda ve Doğu Avrupa ülkelerinde daha yaygın olmakla birlikte tüm dünyada görülür. Meksika, Güney Amerika ve Afrika'da ise görülmesi 10 kat daha düşüktür (1, 2).

İnsidansı yaşla birlikte artar. Kolorektal karsinomların görülme sıklığı 60 ile 79 yaşları arasında pik yapar ve olguların % 20'den daha azını 50 yaş altı hastalar oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre rektal kanser insidansı yaklaşık % 50, kolon kanseri insidansı ise yaklaşık % 20 daha yüksek bulunmuştur (1, 2).

Ölüm oranı görülme sıklığının yaklaşık yarısı kadardır. Ancak tedavi olanaklarına ulaşabilirliğe göre ölüm oranında büyük farklılıklar vardır, gelişmiş ülkelerde ölüm oranı düşüktür (1).

### **1.2.2. Etiyoloji**

Kolorektal karsinom gelişiminde başta diyet olmak üzere inflamatuvar barsak hastalığı gibi prekürsör lezyonlar etkilidir.

#### **1.2.2.1. Diyet**

Kolorektal kanser gelişiminde kırmızı et tüketimi, diyetle hayvansal yağlardan zengin yüksek kalorili beslenme, obezite, sigara ve alkol tüketimi önemli risk faktörleridir (8). Sebzeler, meyveler ve tahıl tüketimi, kalsiyum ve vitamin D, uzun süreli NSAID alımı, kadınlarda östrojen replasman tedavisi ve fiziksel aktivite kolorektal karsinom gelişimini önlemektedir (2).

### **1.2.2.2. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalığı**

Ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı diye iki majör formdan oluşur. Ülseratif kolit, etiyojisi bilinmeyen, çocukları ve erişkinleri etkileyen yaşamın üçüncü dekatında pik yapan kronik inflamatuvar hastalıktır. İnflamatuvar hastalığı 15 yaşından önce başlayan pankolitli hastaların, 30 yaşından sonra kolorektal kanser riski % 30 artar. Kolorektumun yarısından fazlasını tutan ülseratif kolitli hastalarda kanser gelişim riski % 15'dir. Sola lokalize daha az yaygın olgularda malignensi riski % 5 azalmıştır. Fakat ülseratif proktitis artan risk ile ilişkili değildir. Bu risk, çocukluk çağında başlayan, uzun süredir ve aralıksız devam eden, tüm kolonu tutmuş olgularda daha yüksektir (1).

Ülseratif kolit ilişkili kolorektal kanserler genellikle multipl, flat, infiltratif ve musinöz veya taşlı yüzük hücreli tipindedir. Düşük dereceli tübüloglandular adenokarsinomlar yalnız ülseratif kolit veya Crohn Hastalığında görülür ve iyi diferansiye olduğundan tanısı zordur (1). Sporadik ve ülseratif kolit ilişkili kanserdeki moleküler değişiklikler benzer olup sıklığı ve sırası farklıdır. Ülseratif kolit ile ilişkili kanserlerde APC mutasyonu geç ve TP53 mutasyonu erken dönemde meydana gelir. MSI-H kolorektal kanserler siktir.

Crohn hastalığında, ince ve kalın barsakta karsinom riski 3 kat artmıştır (43). Ülseratif kolitde olduğu gibi hastalığın erken ortaya çıkması ve uzun süreli maruziyet risk faktörleridir. Kolorektal kanser karakteri ülseratif kolite benzerdir ancak anüsün skuamoz hücreli karsinom sıklığı artmıştır (43).

### **1.2.2.3. Radyasyon**

Tedavi amaçlı pelvik radyasyon, kolorektal karsinom gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (44).

### **1.2.2.4. Öncü Lezyonlar**

#### **1.2.2.4.1. *Aberan Kript Odağı***

Aberan kript odağı, kolorektal epitelyal neoplazmların en erken morfolojik prekürsörüdür. Normal kolon mukozası ile adenomatoz polip arasında bir geçiş lezyonunu temsil ettiği düşünülmektedir. Bu terim ilk olarak 1987 yılında Bird tarafından tanımlanmıştır. Azoksimetan verilen sıçanlarda kromoendoskopi ile

inceleme ile mukozada normale göre daha genişlemiş, koyu boyanan ve musin içeriği azalmış, “aberran kript” olarak adlandırılan alanlar gösterilmiştir (45).

Mikroskopik olarak yüksek oranda ras mutasyonu içeren hiperplastik polip özelliğinde olan aberran kript odağı ve “adenomatoz polipozis coli” (APC) gen mutasyonu ile ilişkili displastik aberran kript odağı olarak iki ana tip tanımlanmıştır (1).

#### **1.2.2.4.2. Adenomatöz Polipler**

Kolorektal bölgenin neoplastik polipleri, epitelyal proliferasyon ve displazi gelişimi ile karakterize olup, adenomatoz polip veya adenom olarak adlandırılırlar (46). Adenomatoz polipler, gerçek neoplastik lezyonlar olup karsinom prekürsörüdürler. Kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunun adenomatoz poliplerden geliştiği düşünülmektedir. Kolorektal adenomlar, epitelyal yapılarına göre tübüler, villoz ve tübülvilloz olmak üzere üç sub tipe ayrılır (46). En sık görülen tipi olan tübüler adenomun görülme sıklığı % 65-85'tir. Bunu sırasıyla %16-27 ile tübülvilloz adenom ve % 3-9 ile villoz adenom takip eder.

Karsinom gelişim oranları ise tübüler adenomda % 2-3, tübülvilloz adenomda % 6-8 ve villoz adenomda % 10-18 olarak bildirilmektedir (46).

##### *1.2.2.4.2.1 Tübüler Adenom*

Tübüler adenomların büyük bir kısmı kolonda gözlenmekle birlikte, mide ve ince barsakta da (özellikle ampulla çevresi) görülebilir (47). Kolonda dağılımları % 40'ı sağ kolon, % 40'ı sol kolon ve % 20'si rektumdur (48). Makroskopik olarak polip büyüklüğü genellikle 1 cm'nin altındadır. Histolojik olarak sap kısmı fibromuskuler doku ve belirgin kan damarlarını içerir ve bu alan nonneoplastik normal mukoza ile kaplıdır (48).

##### *1.2.2.4.2.2 Villöz Adenom*

En sık rektum ve rektosigmoid bölge yerleşimli olup, diğer poliplere göre daha ileri yaşta izlenir. Genellikle sesil görünümündedir ve 10 cm gibi büyük çaplara ulaşabilir. Çevre mukozadan 1-3 cm kabarık, kadifemsi veya karnıbahar benzeri görünüm oluştururlar (1). Diğer polip tiplerine göre daha sık semptom verir. Rektal kanamaya neden olabilir ve nadiren de protein ve potasyumdan zengin mukoid materyal sekresyonuna yol açabilirler (49).



#### 1.2.2.4.2.3 *Tübülovillöz Adenom*

Tübüler ve villoz yapıların karışımından oluşmaktadır. Tübüler yapı % 75' den fazla ise tübüler adenom, % 50' den fazla villoz yapı varsa villoz adenom, % 25-50 villoz yapı varsa tübülovillöz adenom denilmektedir (1). Tübülovilloz adenomların % 38'i 2 cm'nin üzerinde olup, genellikle 1-2 cm arasında izlenirler (1). Tübülovilloz adenomların % 62,5'i proksimal kolonda, % 37,5'i ise distal kolonda yerleşir (49).

#### 1.2.2.4.2.4 *“Serrated” Polipler*

Bu grupta hiperplastik polip (HP), sesil “serrated” adenoma/polip (SSA/P), “Traditional serrated” adenoma (TSA) yer alır. Hiperplastik polip, serrated poliplerin % 75'ini oluşturur. Rektumda görülen benign epitelyal proliferasyonları temsil eder. İnsidansı 40 yaştan sonra artış gösterir. Hiperplastik polipler, genellikle 3-6 mm boyutunda sesil poliplerdir. Özellikle büyük boyutlarda olanlarda % 0,6-9,6 oranında adenomatöz alanlar içermektedir (50). Hiperplastik polipler, nonneoplastik olarak kabul edilmekle birlikte, bu poliplerde ras mutasyonu sık olup, klonalite gösterilmiştir. Üç tip hiperplastik polip tanımlanmıştır: Mikroveziküler, Goblet hücreli, Musin fakir tip (1, 50).

Sesil serrated adenom/polipler tüm serrated poliplerin % 15-25'ini oluşturur. “Serrated” adenomlar, çoğu kaynakta mikst hiperplastik adenomatoz polip ile eş anlamlı olarak kullanılmakla birlikte bunların kolorektal epitelyal neoplazilerin farklı bir subtipi olduğunu ileri sürülmekte ve neoplastik oluşumu vurgulamak amacıyla “serrated” adenom terimi tercih edilmektedir (51). Yapısal görünüşleri hiperplastik polipe, sitolojik görünüşleri adenoma benzer (52). Mikroskopik olarak küçük büyütmelerde kripte epitelyal testere dişi benzeri (serrated) görünüm dikkati çeker (51). Çoğunda belirgin atipi yoktur ancak bu poliplerin sağ kolonda olma eğilimi, maligniteye dönüşüm riski ve MSI ile birliktelikleri diğer neoplastik poliplere göre yüksektir (1, 52).

#### 1.2.2.4.2.5 *Yassı (Flat) Adenom*

Genellikle 1 cm altında, yassı ya da hafif kabarık lezyonlar şeklindedir. “Flat” adenomların çoğunun yüksekliği 2 mm'nin altındadır ve makroskopik olarak yüzeysel hafif kabarık plak şeklinde izlenirler. Sağ kolonda daha sıktır. Histolojik

görünüm karakteristik olarak tübüler adenoma benzer. Adenomatöz değişiklikler luminal yüzeyde kriptlerde sınırlı olup altında nonneoplastik epitel bulunur. Bu lezyonlarda % 10-41 oranında displazi görülür (53).

#### **1.2.2.4.3. Diğ̈er Polipler**

##### *1.2.2.4.3.1 Lenfoid Polip*

Her yaş grubunda ve genellikle rektumda izlenen benign lezyonlardır (63). Mukoza submukozada lokalize, belirgin germinal merkez içeren lenfoid dokudan oluşurlar (1).

##### *1.2.2.4.3.2 Jüvenil Polip*

En sık hayatın ilk 2 dekatında görülür. Olguların büyük çoğunluğu rektumda yerleşim gösterir. Sıklıkla tek ve büyük (1-3 cm) olup, genellikle saptır. Makroskopik olarak yüzeyi erezyone, hafifçe lobüler, kırmızı renkte, granüler görünüme sahiptir (55). Histopatolojik olarak müsün içeren dilate glandlar arasında granülasyon dokusu görünümünde bol stroma bulunur (56). Nadiren sporadik juvenil polipte intraepitelyal neoplazi (displazi), hatta karsinom odağı bulunabilir (1, 55).

##### *1.2.2.4.3.3 Peutz – Jeghertz Polipleri*

Mide, ince barsak ve kolonda görülen hamartomatöz bir lezyondur. Tek ya da Peutz Jeghers sendromunda olduğu gibi multipl olabilir. Makroskopik boyutu 1 cm'den küçük olabileceği gibi 3,5 cm'den daha büyük de olabilir (57).

Mikroskopik olarak muskularis mukozadan kaynaklanan, dallanan düz kas ağı ile çevrili glandlardan oluşur. Epitelyal komponenti polibin oluştuğu intestinal bölgedeki normal barsak epiteline benzer görünümde dir. Hamartomatöz karakterdeki bu polipler malign potansiyel taşımamaktadır (57).

##### *1.2.2.4.3.4 İnflamatuvar Polip (Psödopolip)*

Ülseratif kolitli hastaların % 10-20'sinde izlenir. Ayrıca crohn hastalığı, amibiyazis ve şistozomiyazis ile iskemiye bağlı durumlarda görülebilir (56). Morfolojik olarak juvenil polipe benzer reaktif epitel, inflamasyonlu granülasyon dokusu ve fibröz dokudan oluşmaktadır (58).

#### **1.2.2.4.4. Polipozis Sendromları**

##### *1.2.2.4.4.1 Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP)*

Otozomal dominant geçiş gösteren çok sayıda polip ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (59). 5.kromozomda bulunan APC genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. FAP hastalarında tüm kolon epiteli kriptler boyunca artmış proliferasyon gösterirler. Bu hiperproliferatif epitel, oluşan mutasyonlar ya da gen delesyonları ile neoplastik transformasyona uğrar (60). APC gen mutasyonunun geniş bir klinik spektrumu bulunur ve klinik görünümüne göre klasik FAP, yassı FAP, Gardner Sendromu ve Turcot Sendromu olarak sınıflandırılır (61).

##### *1.2.2.4.4.2 Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom (HNPCC) Sendrom*

HNPCC, ilk olarak 1913 yılında Warthin tarafından tanımlanmıştır. Otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır. Daha sonra 1971 yılında Lynch ve Krush tarafından tariflenen bu sendrom, kolon ve rektum, endometrium, ince barsak, üreter veya renal pelviste karsinom gelişimi ile karakterizedir. Bu grup içerisinde yer alan karsinomlar tüm kolorektal karsinomların % 5-10'unu oluşturmaktadır (62). Olguların büyük bir çoğunluğunda (% 90) mikrosatellit instabilite bulunur ve "germline" mutasyonlar izlenir (1).

##### *1.2.2.4.4.3 Serrated Polipozis*

Sigmoid kolonun proksimalinde en az 5 "serrated" polip ( $\geq 2$  adet polip çapı  $>10\text{mm}$ ) veya sigmoid kolon proksimalinde her sayıda "serrated" polip (1. derece akrabasında serrated polipozis olan bir bireyde) veya tüm kolonda yaygın  $>20$  adet her çapta "serrated" polip varlığında tanısı konur.

Tip I Serrated polipozis, özellikle proksimal kolonda yerleşen multipl SSA/P ile karakterize ailevi bir sendromdur (50). BRAF mutasyonu sık görülür ve kanser riski artmıştır. Tip II Serrated polipozis, kolon ve rektum boyunca yaygın ve özellikle proksimal kolonda yerleşen multipl hiperplastik polip ile karakterize ailevi bir sendromdur. K-ras mutasyonu sık ancak kanser riski düşüktür (1, 50).

#### 1.2.2.4.4.4 *Jüvenil Polipozis Sendromu*

Yaşamanın ilk iki dekadında görülen poliplerdir. Kolorektal bölgede 5'ten fazla juvenil polip varlığında veya gastrointestinal trakt boyunca izlenen juvenil poliplerde veya juvenil polipozis aile öyküsü ile birlikte herhangi bir sayıda juvenil polip varlığında tanı konulur. Bu hastalarda % 30-40 oranında kolorektal karsinom, % 10-15 oranında üst gastrointestinal sistem karsinomu gelişmektedir (56).

#### 1.2.2.4.4.5 *Peutz – Jeghers Sendromu*

Mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal hamartomatoz polipler ile karakterize otozomal dominant bir sendromdur (57). Normal populusyona göre karsinom insidansı artmış olup memede % 54, kolonda % 39, pankreasta % 36, midede % 29 ve overde % 21 oranında karsinom geliştiği bildirilmiştir (1, 57).

#### 1.2.2.4.4.6 *Cowden Sendromu*

Üç germ yaprağından gelişen bu sendrom organlardaki multipl hamartomlar ile karakterizedir. Otozomal dominant geçiş gösterir. Cowden sendromuyla ilişkili klasik hamartom trishilemomadır. Diğer klinik bulguları, mukokutanöz lezyonlar, tiroid anomalileri, memenin fibrokistik hastalığı ve karsinomu, gastrointestinal hamartomlar, çok sayıda erken başlayan uterin leiomyomlar, makrosefali ve mental retardasyondur. Vakaların % 35'inde gastrointestinal polipler görülmektedir. Bu sendromun gastrointestinal polipleri malign potansiyel taşımaz (63).

#### 1.2.2.4.4.7 *Cronkhide – Canada Sendromu*

Multipl kolorektal polip ve ektodermal anomaliler (tırnak atrofisi, deri pigmentasyonu, alopesi gibi) ile karakterize kalıtsal olmayan bir sendromdur. Bu hastalarda poliplerde adenomatoz değişiklikler ve kolorektal karsinom gelişebilir (63).

### 1.2.2.5. **Diğer Nedenler**

Bu grupta hormonal faktörler, safra asiti artışı ve kolesistektomi, ureterosigmoidostomi, ileostomi ve anastomozlar, mesleki faktörler (asbest ve organik çözücüler) yer alır (1).

### **1.2.3. Genetik Yatkınlık**

Kolorektal karsinomların % 35'inden fazlasında genetik yatkınlığın mevcut olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur. Tüm kolorektal karsinomların yaklaşık % 10-35 i ailesel geçiş gösterir, sadece bir kısmı ise sendromlarla açıklanabilir. Yüksek riskli herediter mutasyonlu kolorektal predispoze sendromlar % 6 kadardır.

Yüksek riskli genetik hastalıklar morfolojik olarak polip sayısına göre çok sayıda poliple karakterize sendromlar (ör. Familial adenomatöz polipozis) ve az sayıda veya nonpolipozis sendromlar (ör. Lynch sendromu) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu sendromların çoğunluğu otozomal dominant geçiş gösterir.

Birinci derece yakın akrabasında kolorektal karsinom bulunan kişilerde kolorektal karsinom gelişme olasılığı normal popülasyona göre iki kat artmıştır. Bu akraba elli yaş altında ise risk üç katına çıkar (1).

### **1.2.4. Kolorektal Karsinogenez**

Son yıllarda üzerinde çok durulan temel mekanizma adenom-karsinom sekansıdır. Bu süreç multipl klonal genetik değişikliklerle ortaya çıkar. Normal epitelden displastik epitele ve karsinoma kadar uzanan basamaklı bir ilerleme söz konusudur. Bu mekanizmanın tanımlanması invaziv karsinomun genetik çalışmaları için mükemmel bir model oluşturur. Ayrıca kolonoskopik polipektomi çalışmalarında, 'indeks polip' alanında poliplerde büyüme, regresyon ve karsinoma ilerlemenin gösterilmesi açısından da değerlidir (64).

Çeşitli histopatolojik çalışmalarda kolorektal adenomlarda malign odak görülme sıklığı % 0,2-8,3 iken, adenomatöz doku kalıntısının invaziv kansere ilerlemesi tüm kolorektal karsinomların % 14-23'ünde gözlenmektedir (64, 65). Rezeksiyon spesmenlerinde ve endoskopik incelemelerde, eş zamanlı adenom ile karsinom izlenme sıklığı yaklaşık % 30 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde karsinomlu hastalarda adenom izlenme olasılığı, tek başına primer karsinom izlenme olasılığından daha fazladır (64). Kolorektal karsinom gelişimindeki adenom-karsinom sekansında yer alan gen grupları 3 grupta toplanabilir. Bunlar onkogenler, tümör süpresör genler ve DNA onarım genleridir. Normal koşullar altında onkogenler hücre büyümesini uyarır. Onkogenlerin mutasyonları ya da aşırı ekspresyonları durumunda ise hücre fonksiyon kazanarak büyüme sinyallerinin yokluğunda da çoğalabilir (64).

Tümör süpresör genler, normalde hücre siklusundaki ilerlemeyi durdurur veya apoptozu uyarır. Mutasyona uğradıklarında veya allel kayıplarında eksprese edilemediklerinde inhibitör kontrol fonksiyonları kaybolur. DNA onarım genleri ise, diğer genlerin mutasyon hızlarından sorumludur. Onarım genleri mutasyona uğrayınca, genlerde oluşan hataları düzeltilemez. Böylece onkogen ve tümör süpresör genlerdeki mutasyonlar birikerek artış gösterir (64).

Kolorektal tümör oluşumu için önerilen genetik modelde onkogenin mutasyonel aktivasyonunun tümör süpresör gen inaktivasyonu ile birlikte kolorektal tümörlerin gelişimine yol açtığı savunulmaktadır. Bu değişiklikler tümörün klinik progresyonuna paralel bir şekilde oluşmakta ve bu süreçte değişikliklerin ortaya çıkış sırasından daha çok, ortaya çıkan toplam değişiklikler önem kazanmaktadır. Bu modeldeki anahtar onkogen ras'tır ve anahtar tümör süpresör genler 5q, 17p, 18q kromozomları üzerinde yer almaktadır. Diğer somatik (edinsel) değişiklik olarak DNA üzerinde metil gruplarının kaybı ve bazı proteinlerin aşırı ekspresyonu olduğu düşünülmektedir (64).

#### **1.2.4.1. Adenomatöz Polipozis Coli (APC) Geni**

Bir tümör süpresör gen olup, 5q21-22'de yerleşimlidir, kalıtsal mutasyonu FAP'tan sorumludur (70). Kolorektal karsinomda APC'nin bir önemli fonksiyonu da intrasellüler beta-katenin düzeyini azaltmasıdır. "Wild" tip APC proteini, "ubikuitin-proteazom" yoluyla, beta-katenin ve glikojen sentez kinaz 3 beta (GSK3-beta) ile kompleks oluşturarak beta-katenin degradasyonunun artmasına neden olur (67, 68). Mutasyona uğramış APC proteini, intrasellüler beta-katenin ile reaksiyona girer. Aktif beta-katenin nükleusa transloke olup, c-myc, siklin D1 ve 'peroksizom proliferatör aktivatör reseptör delta'nın transkripsiyonel aktivasyonunu gerçekleştirerek, hücre proliferasyonunu sağlar. Beta-katenin düzeyindeki artış proliferasyondaki artışı da beraberinde getirir ve sonuçta adenom oluşur (70). APC proteinin, kolorektal kanser oluşumunda önemli olan ve az bilinen diğer bir fonksiyonu da mikrotübüllerle ilişkili kromozom ayrılmasında rol oynamasıdır. Mutant olmayan "wild" tip APC proteini bağlanarak mikrotübüllerin toplanmasını destekler (64, 66, 69).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda mitoz sırasında, mikrotübüllerin son kısmında APC kümelenmesi gösterilmiş ve APC'nin mikrotübül bağlanma

bölgesinden yoksun olan mutant tipinin, hücrelerde defektif kromozomal ayrışma ve instabiliteye yol açtığı izlenmiştir. Bu da “wild” tip APC proteini mikrotübüllerin kinetokron son bölgesinde, stabilizasyona neden olarak, kromozomların bağlanmalarına eşlik ettiğini göstermektedir. Diğer bir mekanizmaya göre ise mikrotübül kinetokronunda lokalize olan APC'nin, mitotik kontrol noktası proteinleri Bub-1 ve Bub-3 ile kompleks oluşturmasıdır. Bu kompleks oluşumun gerçekleşmemesi ve Bub-1'in mutasyonel inaktivasyonu, kolorektal kanser hücre çizgisinde kromozomal instabiliteye neden olmaktadır (64, 69, 71). Bu mutasyon kolon kanserli olguların % 40-80'inde izlenmektedir (72). APC mutasyonu, tümör progresyonu sırasında da tüm evrelerde benzer sıklıkta izlenirken, allelik kayıp veya heterozigosite kaybı (LOH) görülmesi erken adenomdan invaziv karsinoma doğru ilerledikçe artış göstermektedir. Ayrıca boyutu 0,5 cm olan adenomlarda bile mutasyonel APC varlığı, adenom-karsinom sekansının erken dönemlerini de kapsadığı düşüncesini güçlendirmektedir (64, 73).

#### **1.2.4.2. K-ras Geni**

Adenom-karsinom sekansının erken dönemlerinde oluşan K-ras onkogen mutasyonun aktivasyonu diğer bir genetik değişikliktir. Mutasyon üç ras geninden 12, 13 ya da 61 kodonlarından birinde oluşur ve sonuçta H-ras, K-ras ve N-ras aktive onkogenlere dönüşür. Bu onkogenler pankreas adenokarsinomunda (% 90), kolon (% 50), akciğer (% 30), tiroid (% 50) tümörlerinde ve myeloid lösemide (% 30) izlenmektedir (74).

K-ras onkogen, normal proliferasyon ve diferansiyasyonda kritik düzenleyici role sahip, sinyal transdüksiyonunda görevli, 21 kDa ağırlığında bir proteindir (74). Sitoplazmada hücre membranı tarafında yerleşimli, “guanosine 5' triphosphate” (GTP) bağımlı ve diğer bir çok proteinle regüle edilen GTPaz aktivitesi olan bir proteindir. GTP ile bağlandığında ras proteini aktive olur. GTP, guanozin 5'difosfata (GDP) hidrolize olduğunda inaktive olur. K-ras onkogeninde oluşan tüm karsinogenik mutasyonlar GTP'ye bağımlı tüm kodonları etkiler, GTPaz aktivitesini azaltır ve sonuçta aktif ras proteini ortaya çıkar (64, 74).

Kolorektal karsinomların ve büyük çaplı adenomların % 35-42'sinde aktif K-ras mutasyonu izlenmektedir. K-ras, kolorektal karsinogenezde başlatıcı faktör olmaktan çok büyümede önemli bir antitedir (64, 75).

APC mutasyonu adenomatöz poliplerde displazi varlığı ile aynı oranda mevcut olup, hiperplastik poliplerde gözlenmemektedir. Buna karşın K-ras mutasyonu displastik olan ve olmayan poliplerde yaklaşık olarak aynı düzeyde izlenmektedir. Ayrıca tüm K-ras mutasyonu izlenen displastik poliplerde APC mutasyonu da mevcuttur. K-ras mutasyonunun displazide tek başına yetersiz olduğu gösterilmiştir (72).

K-ras mutasyonunun büyük metakron adenomlarla anlamlı birlikteliği olmakla birlikte, adenomların komponenti olan villöz yapı ve boyut ile ilişkilendirilememiştir (76). Bazı araştırmacılar K-ras mutasyonun kanserle birlikte olmayan adenomlarda, metakron kanser ile birlikte olan adenomlara göre anlamlı oranda daha fazla izlendiğini göstermişlerdir (64). Ayrıca K-ras mutasyonunun kanserli kolonlarda normal mukozada da gösterilmesi kanser riski yüksek olguların erken tanısında kullanılabileceği ileri sürülmüştür (77).

#### **1.2.4.3. p53 Geni**

Onyedinci kromozomun kısa kolunda lokalize olan p53 geni insan kanserlerinde sık görülen bir genetik değişikliktir. Kolorektal karsinomlarda çoğunlukla 17p'deki allelik kayıp sonucunda oluşmaktadır (78). İnsan kanserlerinde p53 geni mutasyonlarının görülme sıklığının yüksek olması, p53'ün tümör gelişiminde önemli işlevlere sahip olduğunun göstergesidir. p53 bu işlevlerini gen transkripsiyon kontrolü, DNA onarımı, hücre siklusu kontrolü, genomik instabilite, kromozom ayrışması, anjiogenez, apoptoz ve tümör baskılanması gibi hücresel süreçlerde yerine getirmektedir. Tüm bu işlevleri ve özellikle tümör gelişmesini baskılayıcı rolü ile 'genomun koruyucusu' olarak tanımlanan p53 proteini DNA hasarı, hipoksi, nükleotid havuz depleasyonu, viral infeksiyonlar ve onkogen aktivasyonu gibi çeşitli genomik stres durumlarında aktive olmaktadır. Ancak normal p53 işlevinin bozulması, kanser gelişimini baskılayan hücre içi yolların işlevlerinin bozulmasına neden olmakta ve bu durum hücrelerin kanserleşme sürecine katkıda bulunmaktadır (79, 80). "Wild" tip p53 ile birlikte görülen kolorektal karsinomlarda, kromozomal aberasyon izlenmekte ve kromozomal olarak dengeli bazı hücre dizelerinde de p53 mutant olarak bilinmektedir. Bu değişiklikler p53 yolundaki farklı akış yollarının etkisinden kaynaklanan farklı mutasyonların varlığı şeklinde açıklanabilir (64, 81).



p53'deki fonksiyonel inaktivite genellikle DNA'da "missense" (yanlış anlamlı veya anlam değiştiren) mutasyon şeklinde sonuçlanır (64, 79). Normal hücrelerdeki p53 proteinin kısa yarılanma süresi vardır, ancak mutant p53 proteini "MDM-2 ubiquitin" bağımlı proteolize dirençlidir ve hücrede birikir. p53 ömrü 6-20 dakika iken, mutant tipin ömrü 3-6 saattir. Bu özellik p53'ün immünohistokimyasal olarak indirekt gösterilebilmesini sağlar (64, 78).

Kolorektal tümörlerdeki p53 mutasyonun sıklığını gösteren çalışmalar daha çok immünohistokimyasal ekspresyon, DNA sekans çalışmaları ile 17p allelik kaybın araştırılmasına dayanmaktadır. p53 deki değişiklik, adenomlarda % 5-26, adenomatöz poliplerin invaziv odaklarında % 53 ve adenokarsinomlarda % 70 oranında gösterilmiştir. Bu veriler p53 inaktivasyonunun adenomdan karsinoma dönüşüm ile ilişkili olduğunu göstermektedir (82).

#### **1.2.4.4. Kromozom 18q Kaybı**

Kolorektal karsinomda allelik kayıpların en sık gözlemlendiği ikinci bölgedir. 18q kaybı, erken adenomlarda % 10-30'unda görülürken, daha büyük adenomlarda % 60'a kadar yükselmektedir (82). 18q'daki allelik kayıp 18q21'in merkezindeki, önemli tümör supresör gen olan "deleted in colorectal cancer" (DCC) bölgesindedir (83). DCC bir nöral hücre adezyon molekülü homoloğu olup, mutasyonları kolorektal karsinomların progresyonu, invazyonu ve metastazında rol almaktadır (84).

Bu bölgede, ilişkili olarak gösterilen diğer tümör supresör genler Smad 2 ve Smad 4'tür (85, 86). Her iki genin protein ürünü; hücre büyümesi, farklılaşması, matris ürünleri ve apoptoz gibi birçok olayda rol oynar.

Smad 4 delesyonu, Transforming growth factor-beta (TGF-beta) sinyalini engeller ve mutant Smad 2 ve Smad 4 proteinleri "ubiquitin-proteazom" yoluyla hızlı degradasyon için hedef haline gelir. Mutant Smad 2 ve Smad 4 kolorektal karsinom ve birçok insan kanserlerinde gösterilmiştir.

Smad kalıtsal mutasyonu nadir bir ailevi hastalık olan juvenil polipozis sendromlarının 1/3'ünde gözlemlenmiştir ancak sporadik adenomlarda Smad gen mutasyonu prevalansı ile ilgili bilinen bir veri yoktur (64, 87).

#### 1.2.4.5. Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI)

Kolorektal tümörlerin karsinogenezinde son zamanlarda, önerilen alternatif yolak MSI varlığı ile karakterizedir. MSI kolorektal kanserlerin yaklaşık % 15' inde bulunur (101). Mikrosatellit, ardışık tekrarlanmalar içeren DNA tipidir. Genellikle 1-5 baz çifti arasında birden fazla tekrarlanma şeklindedir. Yüzlerce, hatta binlerce mikrosatellit insan genomları arasında serpiştirilmiş olarak bulunmakta ve DNA replikasyonu sırasında hataya neden olabilmektedir. Bu hatalar genellikle mismatch repair (MMR) proteini ile onarılmaktadır, MMR yokluğunda da mikrosatellit hataları birikim göstermektedir. Bu hataların sıklığı belirgin olarak arttığında MSI terimi ya da replikasyon hata pozitif ("replication error positive", RER) terimi kullanılmaktadır. MSI gösteren tümörler sergiledikleri hata düzeyine göre, düşük ve yüksek düzeyde kararsız (sırasıyla MSI-L, MSI-H) olarak sınıflandırılmaktadır (64, 88). Hücrede MMR yokluğunda sadece mikrosatellitlerde değil, replikasyon hatasında da risk artmaktadır. Bu sekansta tekrar edilen anahtar düzenleyici gen bölgesinden kodlanan tüm nükleotitleri içerir ve MSI yüksek mutasyon ya da mutant fenotip bölgesi için bir belirleyici olabilir (89).

MMR geninde 5 mutasyon tariflenmiştir: hMSH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2 ve MSH6. HNPCC'de bunların çoğunluğunun kalıtsal mutasyonu izlenebilmektedir ancak %90'dan fazlası hMSH1 veya hMSH2 şeklindedir (64, 70). Ayrıca birçok HNPCC tümörü, gelişiminden önce MMR'nin her iki kopyasının da inaktivasyonuna neden olacak şekilde, her iki allel çiftinde mutasyon ya da "wild" tip allel yokluğunu barındırır (64). Bu genlerin somatik mutasyonu, sporadik MSI kanserlerinde daha az sıklıkla bulunur. hMLH1 ya da hMSH2 ekspresyonlarının yokluğu sporadik MSI-H tümörlerinin %95'inde gösterilmiş ve hMLH1 ekspresyon kaybının genin promoter bölgesinin hipermetilasyonu ile birlikte olduğu bildirilmiştir (64, 70).

MSI, HNPCC'li hastalardaki tüm adenokarsinomlarda ve sporadik kolorektal karsinomların % 10-15'inde izlenmiştir (88, 90). Sporadik kolorektal kanser ve HNPCC'de MSI-H varlığı diploid DNA içeriği, Duker evrelemesi, proksimal kolon yerleşimi, sağkalım ve müsinöz diferansiyasyon ile anlamlı bir korelasyon göstermektedir (64, 91).

#### **1.2.4.6. CpG Adacık Metilasyon Fenotipi**

DNA metilasyonu, bir guanin bazına göre 5' konumunda sitozin bazlarının 5 karbon (C5) konumuna bir metil grubunun kovalent bağla bağlanması anlamına gelir. Bu, DNA molekülünde çok küçük bir kimyasal modifikasyon olsa da ve DNA kodunu değiştirmese de, düzenleme açısından sonuçları çok önemli olabilir. Olağandışı DNA metilasyonu çeşitli kanserlerle yakından ilişkilidir. İnsan kanserinde iki anormal DNA metilasyonu vardır: 5-metil-sitozinin tümden kaybı (genel hipometilasyon) ve gen promotörüyle ilişkili (CpG adasına özgü) hipermetilleme (1,92). Gen promotörleri hipermetillendiklerinde gen ifadesinden sorumlu faktörlere bağlanamazlar. Böylece gen inaktif bir hale gelir. Çok sayıda gen içeren DNA metillemesi üzerine yapılan çalışmalar, bazı kanser tiplerinde kanserle ilişkili gen gruplarının eşzamanlı olarak metillendiği görülmektedir; bu, CpG adası metilleyicisi (CIMP) fenotipi olarak bilinen bir olgudur. CIMP li tümörler genellikle MLH1 mismatch geninin metilasyonundan dolayı MSI-H'dirler. Ancak CIMP karsinomların % 50'den fazlası mikrosatellit stabildirler (92).

#### **1.2.5. Lokalizasyon**

Kolorektal karsinomların çoğu sigmoid kolon ve rektumda yerleşir. Yaşla birlikte daha proksimalde yerleşim artar. Moleküler patoloji de bölge farklılıkları göstermektedir. Mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) ve CpG adacık metilasyon mikrosatellit stabil tümörler daha çok çekum, çıkan kolon ve transvers kolonda yerleşir. CpG adacık metilasyonu içermeyen mikrosatellit stabil tümörler genelde sol kolonda yerleşirler (1).

#### **1.2.6. Klinik Özellikler**

Kolon karsinomları ilk yıllarda asemptomatiktir sonraki dönemde barsak alışkanlıklarında değişiklikler, rektal kanama, anemi ve nonspesifik karın ağrısı gibi semptomlarla belirti verir. İlk ve en sık bulgu ise dışkılamadaki değişimdir (93). Sağ taraf yerleşimli tümörlerde hastalar gizli kanama nedeniyle demir eksikliği anemisi ile kliniğe başvururlar ve genelde daha ileri dönemlerde belirti verirler. Lümen geniş, feçes daha sıvı kıvamlı ve tümör sıklıkla egzofitik büyüme gösterdiğinden obstruktif bulgular nadirdir (8).

Tümör sol kolonda yerleşmiş ise; lümenin darlığı, feçesinin sert olması, tümörün daha çok anüler tarzda büyümesi nedeniyle konstipasyon bulguları sık görülür (1,8). İkinci sıklıkta bildirilen yakınma rektal kanamadır. Aşikâr ya da gizli olabilir. Tümör distale yaklaştıkça kanama kırmızı olur. Karın ağrısı, yemeklerden sonra şişkinlik, hazımsızlık gibi nonspesifik şikâyetler akut apandisit, kolesistit veya peptik ülser ile karıştırılabilir. Rektum tümörlerinde ağrılı dışkılama görülebilmekle birlikte bu geç dönem bulgusudur. Hastaların yaklaşık % 5'i kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları ile başvururlar (94).

Hastalarda bu klinik bulguların ve belirtilerin herhangi birisi görüldüğünde rutin fizik muayeneye rektal muayene de eklenmelidir. Rektal muayenede bu bölgedeki tümörler değişik şekillerde ele gelebilir. Kalın barsak tümörlerinin yarısından çoğu rektosigmoid bölgede yerleşmiş olmasından dolayı kolonoskopinin tanıda önemli yeri vardır. Baryumlu kolon grafisi lezyonun barsak içindeki durumunu gösterir. Polipoid lezyonlarda lümen içinde kitle, skiröz veya anüler lezyonlarda elma yeniği görünümü oluşur. Kalın barsak tümörlerinde Karsino embriyonik antijen (CEA) düzeyleri % 97 oranında artmıştır (93). Kalın barsağında tümör rastlanan vakalarda metastaz açısından değerlendirilmelidir. Ultrason, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi tanıda faydalanılacak yöntemlerdir (93).

### **1.2.7. Makroskopi**

Kolorektal karsinomlarda belirgin intraluminal büyüme ile ekzofitik/fungatif, belirgin intramural büyüme ile endofitik/ülseratif, luminal daralma ve kolorektal duvarın çepeçevre tutulumuyla anüler ve daha az yaygın olarak diffüz infiltratif/linitis plastica paterninde makroskopik büyüme gösterirler. Proksimal kolonda yerleşen tümörler genellikle ekzofitik kitleler oluştururken, inen kolonda yerleşen tümörler çoğunlukla endofitik ve anüler kitleler oluşturur (95).

Kesit yüzleri gri-beyaz olan tümörler genellikle iyi sınırlıdır veya çevresinde parmak benzeri çıkıntılar olabilir. Müsinöz tümörlerde jelatinöz görünüm vardır. Çoğu tümörün kesit yüzeyi homojen görünümündedir. Bazı alanlarda nekroz olabilir. Yüksek mikrosatellit instabiliteye sahip tümörler, genellikle iyi sınırlıdır ve % 20'si müsinözdür (1, 8).

### 1.2.8. Histopatoloji

Adenokarsinom tanısı için displastik hücrelerle döşeli, farklı büyüklük ve şekildeki glandüler yapılardan oluşan tümörün muskularis mukozayı geçtiğinin görülmesi gereklidir. Kolorektal adenokarsinomun morfolojik kriterlerini taşıyan, epitele sınırlı ya da lamina propriayayı dolduran ancak submukozaya ilerlemeyen lezyonların metastaz yapma kapasitesi yoktur. % 90'ından fazlası karsinomdur. İyi (% 20), orta (% 60) ya da az (% 20) derecede diferansiye olabilen tümör değişik miktarlarda müsin sekrete eder (1).

Tümör hücreleri kolumnar hücreler, goblet hücreleri, seyrek endokrin hücreler ve nadir Paneth hücrelerinin kombinasyonundan oluşur. Gland lümenleri sıklıkla hücre kalıntıları içerir. Karsinomlar daima inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon oluştururlar. Bu reaksiyon özellikle tümör çevresinde belirgindir. İnflamatuvar hücrelerin büyük bir kısmı T lenfositlerdir fakat B lenfositler, plazma hücreleri, histiositler ve dentritik hücreler de görülebilir. Nadiren, interlökin 5 üretimine bağlı çok sayıda eozinofil görülebilir (1, 8). İyi diferansiye tümörlerde bez yapıları düzenli karakterdedir. Tümör hücrelerinin nükleusları bazalde yerleşmiş, uniformdur. Orta diferansiye tümörlerde malign hücre adalarının yanında daha az düzenli bezlerde vardır. Tümör hücrelerinin nükleusları büyük ve bazalden daha yukarıda yerleşmiştir. Tümörün % 25-75'ini solid adalar oluşturmuştur. Az diferansiye tümörlerde bezlerin diferansiasyonu aşırı bir şekilde bozulmuş ve tümör daha çok solid adalardan oluşmuştur. Bez yapısı tümörün % 25'inden daha azdır (8). Tümör barsak duvarının tüm katlarını tutup perikolik yağ dokuya ulaşmış, perinöral alanları ve venleri invaze etmiş olabilir. Nadiren tümör stroması metaplastik kemik oluşumu gösterebilir. Tümör kenarları odaklar halinde rezidüel polip içerebilir; fakat bu bölgede glandlardaki hiperplastik değişiklikler daha sık görülür. Bu glandlar uzun, daha kıvrıntılı ve normal mukozadan daha fazla goblet hücresi içerirler. Müsin sekresyonunda da değişikliklerin izlendiği bu bölge transisyonel mukoza olarak adlandırılır. Bu muhtemelen malign lenfoma ve metastatik karsinom gibi diğer tümörlerin kenarlarında ya da anastomoz alanlarında olduğu gibi tümör dışı olaylarda da görülebilen reaktif bir değişikliktir (1, 5, 8, 96, 97).

**Tablo 1: Kolorektal Tümörlerin Histolojik Sınıflaması ( WHO 2010 )**

---

	<u>Premalign lezyonlar</u>
	Adenom
	o Tübüler
	o Villoz
	o Tübülovilloz
	Düşük dereceli glanduler intrepitelyal neoplazi
	Yüksek dereceli glanduler intraepitelyal neoplazi
	Serrated lezyonlar
	o Hiperplastik polip
	o Sesil serrated adenoma/polip
	o Traditional serrated adenom
	Hamartomlar
	o Cowden-ilişkili polip
	o Juvenil polip
	o Peutz-Jegher polip
	<u>Karsinomlar</u>
	Adenokarsinom
	o Musinoz adenokarsinom
	o Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
	o Serrated adenokarsinom
	o Mikropapillar karsinoma
	o Meduller karsinom
	o Kribriform komedo-tip adenokarsinom
	Skuamoz hücreli karsinom
	Adenoskuamoz karsinom
	Spindle hücreli karsinom
	Andiferansiye karsinom
	<u>Nöroendokrin neoplazmlar</u>
	Nöroendokrin tümör (NET)
	o NET G1(Carcinoid)
	o NET G2
	Nöroendokrin karsinoma(NEC)
	o Büyük hücreli NEC
	o Küçük hücreli NEC
	Mikst adenonöroendokrin karsinom
	EC hücre, serotonin üreten neoplazm
	L hücre, glukagon benzeri peptid ve PP/PYY oluşturan NETs
	<hr/>
	Leiomyom
	Lipom
	Gastrointestinal stromal tumor
	Leiomyosarkom
	Anjiosarkom
	Kaposi sarkom
	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
	MALT tipi marjinal zon B hücreli lenfoma
	Mantle hücreli lenfoma
	Burkitt lenfoma
	Burkitt” benzeri “atipik Burkitt” lenfoma
	Diğer
	<hr/>
MEZENKİMAL TÜMÖRLER	
LENFOMALAR	
SEKONDER TÜMÖRLER	

---

### **1.2.8.1. Müsinöz Adenokarsinom**

Tümörün % 50'den fazlası ekstraselüler müsin gölcüklerinden oluşuyorsa müsinöz adenokarsinom olarak isimlendirilir. Çoğunluğu rektumda yerleşir ve kolorektal karsinomların % 15'ini oluşturmaktadır. Kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinoma oranla, adenomlarla daha sık birliktelik gösterir. Epitelyum maturasyon derecesi diferansiyasyonu belirler fakat çoğu müsinöz adenokarsinom MSI-H'tir. Genellikle ekzofitik şekillidirler, lenf nodu metastaz oranı yüksektir ve prognozu daha kötüdür (98).

### **1.2.8.2. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom**

Genellikle genç erişkinleri etkileyen bir formdur. Makroskopik olarak duvarda diffüz gelişim paterni ve mikroskopik olarak çok az veya hiç gland oluşturmeyen gelişim paterni mevcuttur. Tümör hücrelerinin % 50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin bulunur. Lenf nodu, peritoneal yüzey, over ve nadiren de karaciğere metastaz görülür. Peritoneal yayılım esas yayılma paternidir ve prognozu oldukça kötüdür (1).

### **1.2.8.3. Medüller Karsinom**

Sıklıkla çekum ve sağ kolonda görülen bu nadir varyant malign hücrelerin oluşturduğu tabakalardan oluşur. Nöroendokrin diferansiyasyon gösterebilir. Ancak nöroendokrin belirteçler negatiftir (8). Malign hücreler veziküle nükleuslu, belirgin nükleolus ve bol pembe sitoplazmalıdır. Yoğun lenfosit infiltrasyonu eşlik eder. MSI değişik derecelerde olabilir. Bu tümörler kötü diferansiye ve indiferansiye kolorektal karsinoma göre daha iyi prognozludur (1).

### **1.2.8.4. Serrated Adenokarsinom**

Nadir bir varyanttır. Epitelyal saçaksı yapılar bulunan, berrak ya da eozinofilik sitoplazmalı veziküler çekirdekli hücreler izlenmesi, nekroz olmaması yada nekrozun % 10'dan az olması, müsin üretimi olması ve müsinöz tümör alanlarında papiller yapılar bulunması ile tanınırlar. Bu tümörler MSI, BRAF mutasyonu ve CpG adacık hipermetilasyonuna sahiptirler (99, 100).

#### **1.2.8.5. Kribriform Komedo Tip Adenokarsinom**

Meme adenokarsinomlarında olduğu gibi geniş kribriform glandların lümeninde nekroz bulunur. Genellikle mikrosetallit stabildirler (103).

#### **1.2.8.6. Mikropapiller Adenokarsinom**

Bu varyant vasküler kanallara benzer şekilde, stromada küçük tümör adalarından oluşmaktadır. Nadirdir. Meme ve mesane tümörlerinde de tanımlanmıştır. İmmunohistokimyasal olarak karakteristik MUC1 boyanma paterni gösterirler (104).

#### **1.2.8.7. Adenoskuamöz Karsinom**

Oldukça nadir görülürler. Tüm kolorektal karsinomların % 0,05-0,5'ini oluşturmaktadır. Tanısı için malign glandüler ve skuamöz komponent bulunmalıdır. Cinsiyet farkı izlenmez. Otuzlu yaşlardan itibaren geniş bir yaş aralığında görülür bu özelliği müsinöz karsinoma benzer. Olguların 1/3'ü çekum ve sağ kolonda yer alır. Bunu rektum, sigmoid kolon ve anal bölge izler. Genel olarak ileri evrelerde saptanırlar. Yaklaşık % 80 vakada tanı anında lenf nodu veya karaciğer metastazı mevcuttur. Beklenen ortalama sağkalım süresi azdır (1, 4, 105).

#### **1.2.8.8. İndiferansiye Karsinom**

Epitelyal diferansiyasyon izlenimi alınan ancak gland oluşturmeyen karsinomlar için bu tanım kullanılmaktadır. Bazı yazarlara göre bu tanı için %5'den az gland formasyonu gerekmektedir. Sellülarite ve desmoplaziye bağlı olarak büyük ve yumuşak kıvamlı kitleler oluşturmaktadır. Tümör hücreleri tabakalar, kordonlar ve trabeküller oluştururlar, genellikle infiltratif bir patern izlerler ve yaygın nekroz içerirler. Anaplazi değişken oranda görülür. Saf indiferansiye karsinomlar oldukça nadir görülmektedir, çoğu tümör indiferansiye komponent içermektedir. İndiferansiye komponent oranı arttıkça tümörün DNA onarım kusuru içermeye ihtimali artar, özellikle peritümöral lenfositik yanıt belirgin ise bu olasılık daha da artar (1, 105).

#### **1.2.8.9. Skuamöz Hücreli Karsinom**

Primer skuamöz hücreli karsinomlar kolorektal bölgede oldukça nadirdir. Etyopatogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı otörlere göre bu tümör



skuamöz diferansiyasyon gösteren adenom alanlarından köken alır ve vücudun farklı yerlerinde izlenen skuamöz hücreli karsinomlar ile benzeri histopatolojik özellikler içerir. Lenf nodu tutulumu olmayan skuamöz hücreli karsinomların 5 yıllık sağkalım oranı % 85 olarak bildirilmektedir (1, 4).

#### **1.2.8.10. Nöroendokrin Tümörler**

Tüm kolon tümörleri içerisinde % 1-2 oranında görülürler. Bu tümörler gastrointestinal endokrin sistemdeki endoderm kökenli epitel hücrelerinden gelişir. Bu tümörlerin sınıflandırılmasında son yıllarda lokalizasyon, çap, invazyon derinliği ve fonksiyon özellikleri kullanılır. Nöroendokrin diferansiyasyon şu şekilde gelişir:

1. Dağınık endokrin hücreler tipik adenokarsinomlarda (müsinöz tipte kısmen) bulunabilirler. Bu hücrelerin tümör gelişimi ve prognozla ilgileri yoktur. % 15-50 oranında görülürler. Kromogranin ile veya hibridizasyonla tanınırlar. Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) sonrası sıkça rastlanır.
2. Karışık kompozisyon: Bu grupta adenokarsinom ile karışık endokrin diferansiyasyon alanları mevcuttur.
3. Bu formda tümörler nöroendokrin karsinom özelliği gösterirler. Ancak organoid yapı görülmez ve daha ziyade büyük hücrelidirler. Bu tümörler küçük hücreli nöroendokrin karsinomun intermedier varyantı, atipik karsinoid ve yüksek dereceli nöroendokrin karsinom gibi isimlerle anılırlar.
4. Küçük hücreli nöroendokrin karsinom: Akciğerdeki karşılığına benzer. Çoğu sağ kolon yerleşimlidir.
5. Karsinoid tümör (5, 8).

#### **1.2.9. Evreleme**

Kolorektal karsinomlarda evreleme için ilk olarak 1937 yılında “Dukes” tarafından tarif edilen, rektal karsinomlarda kullanılmak üzere önerilen sistem kullanılmaktadır (Tablo 1. 2). Bu sistem, tümörün penetrasyon derinliği ile lenf nodu metastazının varlığı ya da yokluğuna dayalı olup, prognoz ile direkt ilişkili olduğu için halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha sonra 1954 yılında “Astler ve Coller” tarafından farklı bir evreleme sistemi önerilmiştir (Tablo 1. 3).

Günümüzde ise tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) sınıflama sistemi evrelemede Duker sınıflama sisteminin yerini almıştır. Bu sınıflama sistemi 2002 yılında Uluslararası Kanser Savaş Örgütü(UICC) kabul edilmiştir.

TNM sınıflama sisteminde yer alan bazı parametreler ise;

#### **1.2.9.1. Tümör İnvazyonu (T)**

T<sub>is</sub> tanımı glandüler bazal membran (intraepitelyal) veya lamina propria (intramukozal) ile sınırlı ancak muskularis mukozaya uzanım göstermeyen lezyonlar için kullanılmaktadır. Muskularis mukozaya taşan invazyonların prognozu etkilediği bildirilmektedir (1, 4). Perikolik yağ doku ve peritoneal örtü birlikte serozayı oluşturur. Seroza invazyonunu belirlemek bazen oldukça güç olabilir, ancak subserozaya invazyon (T3) ile periton perforasyonu (T4) birbirinden oldukça farklı durumlardır (4). Bu özellik intraabdominal progresyon açısından yüksek riske işaret eder. Serozal yüzey üzerinde tümör hücrelerinin inflamatuvar reaksiyon veya mezotelyal hiperplazi ile birlikte veya tek başına yer alması T4 olarak sınıflandırılır. Ayrıca tümör hücrelerinin serozal yüzey üzerinde yer alması da, inflamatuvar ve/veya hiperplastik reaksiyonu ile birlikte serozaya çok yakın olması durumu da T4 olarak tanımlanmalıdır. Bu üç durum özellikle ilk iki durum kötü prognoz ile ilişkilidir (1, 4).

#### **1.2.9.2. Lenf Nodu Tutulumu (N)**

Prognoz açısından en önemli parametrelerden biridir. Ortalama sağkalımı göstermesi açısından muhtemelen en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmelidir. Çünkü lenf nodu tutulumu lokal nüksten daha çok sistemik yayılım riski ile daha yakından ilişkilidir (41). Ayrıca lenf nodu metastazı olmayan rektum karsinomlarında prognoz direkt olarak saptanan lenf nodu sayısına bağlıdır. TNM prensiplerine göre N0 demek için ideal olarak 12-14 tane lenf nodu incelenmelidir (4).

Adventisyal yağ dokusunda izlenen bir tümör nodülü boyutuna bakılmaksızın düzgün sınırlı ve yuvarlak ise lenf nodu metastazı olarak kabul edilmelidir. Yine boyutuna bakılmaksızın, bir tümör nodülü düzensiz sınırlı ise 'indirekt tümör yayılımı' olarak nitelendirilmelidir ve T kategorisine alınmalıdır.

Bununla beraber venöz invazyon göstergesi olarak V1 (mikroskopik) veya V2 (makroskopik) olarak kodlanmalıdır (1,4).

Bazı yazarlar 2mm'den küçük metastazları mikrometastaz olarak kabul etme eğilimi içindedirler. Ancak ilgili prognostik bilgi halen yeterli değildir. Bu vakalar günümüzde halen N1 olarak değerlendirilmektedir (107).

Birkaç çalışmada göre primer tümörden uzak lenf nodu metastazları daha kötü bir klinik gidişle ilişkili bulunmuştur. TNM klasifikasyonuna göre bölgesel lenf nodu tanımı primer tümörün lokalizasyonu ile değişmektedir. Ancak eksternal iliak ve common iliak lenf nodu metastazları her zaman M1 olarak değerlendirilmelidir (4, 108).

**Tablo 2:** "Dukes" Evrelemesi

Evre A	Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış
Evre B	Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiştir. Lenf nodu tutulumu yok
Evre C	Lenf nodunda metastaz mevcut

**Tablo 3:** Astler-Coller Evrelemesi

Evre A	Tümör mukozada sınırlı
Evre B1	Tümör submukozaya sınırlı, lenf nodu tutulumu yok
Evre B2	Tümör kas tabakasına sınırlı, lenf nodu tutulumu yok
Evre C1	Tümör barsak duvarını aşmadığı halde lenf nodu tutulumu mevcut
Evre C2	Tümör barsak duvarını aşmış ve lenf nodu tutulumu mevcut
Evre D	Uzak metastaz mevcut

**Tablo 4:** Kolorektal tümörlerde TNM evrelemesi

Evre 0	T <sub>is</sub>	N0	M0
Evre 1	T1, T2	N0	M0
Evre 2A	T3	N0	M0
Evre 2B	T4a	N0	M0
Evre 2C	T4b	N0	M0
Evre 3A	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Evre 3B	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Evre 3C	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Evre 4a	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre 4b	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

**TNM Evrelemesi :**

T= Primer tümör

TX: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör yok

T<sub>is</sub>: Karsinoma insitu

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze

T3: Tümör subseroza ya da nonperitonealize perikolik/perirektal dokuya invaze

T4: Tümör komşu organ ya da yapılara invazyon göstermekte ve/veya visseral peritonu perforasyon etmektedir.

T4a: Tümör visseral peritonu perforasyon etmiş

T4b: Tümör komşu organ ya da yapılara invaze

N= Bölgesel lenf nodları

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi

N0: Lenf nodu metastazi yok

N1: 1-3 lenf nodu tutulumu mevcut

- N1a: 1 bölgesel lenf nodu metastazı
- N1b: 2-3 bölgesel lenf nodu metastazı
- N1c: Lenf nodu metastazı olmaksızın nonperitonealize perikolik/perirektal yumuşak dokuda veya subserozada tümör depozitleri
- N2: 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu mevcut
  - N2a: 4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
  - N2b: 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

M= Uzak metastaz

- MX: Uzak metastaz değerlendirilememekte
- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Uzak metastaz mevcut
  - M1a: Bir organla sınırlı metastaz
  - M1b: Birden fazla organ veya periton metastazı

**1.2.10. Dereceleme**

Dereceleme en sık kullanılan patolojik değişkenlerden biri olmasına rağmen doğru bir şekilde tayin etmek oldukça zordur. Kolorektal karsinomlar için de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından onaylanan dereceleme sistemleri tümörün solid komponent oranı esasına dayanır (Tablo 1. 6) (1, 4). Bu sistemin uygulanmasıyla kabaca kolorektal adenokarsinomların % 10'u iyi differansiye, % 70'i orta derece diferansiye ve % 20'si az differansiye adenokarsinomlardan oluştuğu izlenmiştir. Derecenin bağımsız bir prognostik parametre olup olmadığı konusunda tartışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmaların ışığında az diferansiye karsinomlarda sağkalımla yakın ilişki izlenirken, iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye karsinomlarda sağkalım ile değişken bir ilişki saptanmıştır. Bu tespitlerin de etkisiyle AJCC tarafından ikili bir dereceleme sistemi önerilmiştir. Bu dereceleme sistemine göre kolorektal karsinomlar düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Tablo 1. 6). İyi diferansiye ve orta derecede diferansiye karsinomlar olarak adlandırdığımız grup bu sınıflamaya göre düşük dereceli karsinom kategorisinde yer almaktadır ve kural olarak da % 50 ve üzerinde gland formasyonu yapması esas alınmaktadır. Gland formasyonunun % 50'nin altında izlendiği karsinomlar (az diferansiye karsinomlar) ise yüksek dereceli karsinomlar olarak adlandırılmaktadır.

Kolorektal karsinomların derecelemesi yalnızca olağan tipte adenokarsinomlara uygulanmaktadır. Tanım olarak taşlı yüzük hücreli karsinomlar

ve küçük hücreli karsinomlar az diferansiye karsinomlar olarak kabul edilir. Bazı gruplara göre müsinöz karsinomlar da az diferansiye karsinom grubunda yer alırlar.

Bir karsinom diferansiyasyon açısından heterojen ise dereceleme az diferansiye komponent göz önüne alınarak yapılmalı, ancak invazyon alanı hesaba katılmamalıdır (1). Ayrıca genel olarak tümörlerin perifer ve derin kısımları daha yüzeysel kısımlarına göre daha az diferansiyedir ki bu da bu kısımların daha agresif olduğunu düşündürür. Az diferansiye küçük bir odağın bulunması tümörü ‘az diferansiye’ olarak sınıflamak için yeterli değildir (1, 4).

**Tablo 5:** Kolorektal karsinomların dereceleme sistemi

Derece	Açıklama	Kriterler	AJCC Önerisi
GX	Derece belirlenemiyor		
G1	İyi diferansiye	> % 95 gland formasyonu Glandların çoğu (> % 75) düzenli Yüksek dereceli nukleus özellikleri yok	Düşük derece
G2	Orta derecede diferansiye	% 50-95 gland formasyonu	Düşük derece
G3	Az diferansiye	< % 50 gland formasyonu	Yüksek derece
G4	İndiferansiye	Gland formasyonu belirgin değil	Yüksek derece

### 1.2.11. Yayılım Ve Metastaz

Kolorektal karsinom en sık bölgesel lenf nodları ve karaciğere metastaz yapar. Lenf nodu metastazı varlığında tümörün lenf nodu kapsülünü aşır çevreleyen venlere invazyon yapıp yapmadığı önemlidir. Uzak metastaz kötü prognoz göstergesi olmakla birlikte tedavi seçeneklerindeki değişiklikler birçok durumda bunu değiştirmiştir. Örneğin karaciğer metastazı olan ama rezektabl olanlar M0 kadar iyi davranmaktadır. Daha az sıklıkta metastaz görülen diğer alanlar periton, akciğer ve overlerdir. Nadir metastazlar ise merkezi sinir sistemi, kemik, testisler, uterus ve oral kavitede görülmektedir (109).

### **1.2.12. Tedavi**

Kolorektal kanserlerin primer tedavisi cerrahidir. Kemoterapi ve radyoterapi yardımcı tedavi yöntemleridir. Cerrahi tedavi prensipleri tanı evresine göre değişir. Uzak organ metastazı olmayan tümörlerde küratif rezeksiyon uygulanır. Tümörün lokalizasyonuna göre uygulanan barsak segmenter rezeksiyonları değişmektedir. Klasik olarak tümör proksimalinde 15-20 cm, distalinde ise 5 cm'lik sağlam barsak ansını içine alacak şekilde bir rezeksiyon yapılmalıdır. Çekum ve çıkan kolon tümörlerinde sağ hemikolektomi, transvers kolon tümörlerinde transvers kolektomi, splenik fleksura ve inen kolon kanserlerinde sol hemikolektomi uygulanır. Rektosigmoid bölge ve rektum üst 1/3'ünde lokalize tümörlerde anterior rezeksiyon, rektum orta 1/3'ünde lokalize tümörlerde low anterior rezeksiyon ve rektum alt 1/3'ünde lokalize tümörlerde abdomino-perineal rezeksiyon (Miles operasyonu) seçkin küratif rezeksiyon seklidir (110, 111).

Metastatik hastalıkta; eğer tek bir hepatik metastaz veya bir lobda çok sayıda metastaz varsa ve karaciğer dışı hastalık bulgusu yok ise seçilecek tedavi bu lezyonların rezeksiyonudur. Bu yaklaşım uzun dönemli hastaliksız yaşam için tek çaredir ve % 25-35 oranında 5 yıllık hastaliksız yaşam sağlar. Akciğer metastazlarında ise <3 cm olan lezyonlar çıkarılmalıdır.

Kolorektal karsinom için küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık % 40- 60 arasındadır. Kolorektal karsinomlarda, tümör muskularis propriayı tamamen penetre etmemiş ise beklenen 5 yıllık sağkalım % 95, tamamını penetre etmiş, ancak lenf nodu yayılımı yoksa % 80, lenf nodu metastazı varsa % 20-40'tır (113).

Küratif cerrahi rezeksiyon sonrasında nüks ve metastazların önlenmesi amacıyla adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Kolorektal kanserler genellikle radyoterapiye dirençlidirler. Ancak preoperatif dönemde adjuvan olarak, postoperatif dönemde ise nüksleri önlemek amacıyla kullanılabilir (112).

### **1.2.13. Tedavide Kullanılan Biyolojik Belirteçler**

Birçok çalışmada K-ras mutasyonu içermeyen (wild-tip K-ras) metastatik kolorektal kanser olgularında anti-EGFR monoklonal antikör (cetuximab, panitumumab) aracılı tedavinin tümörün progresyonun azalttığı ve genel sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

BRAF mutasyonu varlığında, K-ras mutasyonu taşıyan kolorektal kanser olgularına benzer şekilde anti-EGFR monoklonal antikor tedavisinden fayda görmesi beklenmez. Diğer yandan sorafenib gibi anti-BRAF antikor tedavilerinin kullanılması kararında da BRAF gen mutasyonlarının durumunun belirlenmesi önem kazanmaktadır (114, 115).

MSI-H kolorektal kanser olguları standart 5-Florourasil kemoterapisine cevapsızdır, ancak irinotekan ve mitomisin-C kemoterapilerine ise daha iyi cevap vermektedir (116).

#### **1.2.14. Prognostik Parametreler**

Kolorektal karsinomlarda, günümüzde en önemli ve bağımsız prognostik faktör cerrahi sonrası yapılan TNM evrelemesidir. Aynı evrede olan hastaların farklı klinik gidiş göstermeleri, yeni prognostik biyolojik belirteçlerin gerekliliğini göstermektedir. Prognostik parametreleri şöyle sıralayabiliriz:

Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkilidir. Gençlerdeki kötü prognoz, tanıdaki gecikme, zeminde ülseratif kolit varlığı, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinomların daha sık görülmesi ile ilişkilidir (5, 8, 97).

Kadınlarda prognoz erkeklere göre daha iyidir (5, 8).

Serum CEA düzeyinin 5 ng/ml'den yüksek olması, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoza kötü etki eder (117).

Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. Kalın barsakta senkron veya metakron malignite bulunan hastaların beklenen yaşam süreleri soliter kolorektal karsinomlu hastalara benzerdir.

Polipte insidental olarak keşfedilen, sıklıkla mukoza ve submukoza arasında sınırlı mikroskopik karsinom odağının prognozu mükemmeldir. Tümör serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf nodu metastazı olduğunda prognoz kötüdür.

Polip zemini içermeyen ilerlemiş kolorektal karsinomlar polipoid tümörlere göre daha kötü prognozludur (5, 97).

Obstrüksiyon Dukas evrenmesinden bağımsız olarak bazı serilerde kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (8).

Barsak duvarında yaygın tümör invazyonuyla sonuçlanan perforasyon kötü prognozla ilişkilidir. İlerleyici karsinom ile komşu normal mukoza arasında dejeneratif değişiklikler yapan lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan inflamatuvar



infiltrat oluşturan tümörler daha iyi prognozludur. Belirgin peritümöral lenfosit infiltrasyonu ve Crohn'a benzer şekilde müküler tabaka ya da perikolik dokuda lenfoid agregat varlığı yanısıra tümör stromasının eozinofiller ve S-100 protein pozitif dendritik hücreler ile infiltrasyonu iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (8). 30 büyük büyütme alanında (BBA) 4 veya daha fazla mast hücresi varlığının beklenen yaşam süresini kısalttığı ileri sürülmüştür (2).

Damar invazyonu olduğunda 5 yıllık yaşam süresi belirgin olarak azalır. Bu, ektramural damarlarda olduğunda barsak duvarında bulunanlardan daha önemli prognostik bulgudur. Lenf damarı invazyonu kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte evre III hastalarda yoğun olduğunda prognozu kötüleştiren bir faktördür (31).

Perinöral invazyon ilerlemiş hastalığın bağımsız bir göstergesidir ve diğer kötü prognostik bulgulara eşlik etme eğilimindedir (31).

Bazı tümörler barsak duvarı içinde lateral olarak yayıldığı için, tüm cerrahi sınırlarda tümör kalmamasına özen gösterilmelidir. Bu durumda büyük olasılıkla lokal nüks gelişir. Rektal karsinomlarda barsak duvarı boyunca lokal yayılım, kanıtlanmış prognostik göstergedir. Rektal karsinomda cerrahi sınırların tümör tarafından tutulumu rektal karsinomun lokal rekürrensini belirleyen en önemli faktör olabilir. Ek olarak, total mezorektal rezeksiyondan sonra radial cerrahi sınıra 2 mm'den daha yakında tümör varsa rektal adenokarsinomun lokal rekürrens riski yüksektir (118).

Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve farklılaşma derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinomun prognozları sıradan adenokarsinoma göre daha kötüdür. Medüller karsinomun ise daha iyi prognozlu olduğuna inanılır (8).

Mikroasiner büyüme paterni kötü prognozla ilişkilidir, fakat tek başına bir prognostik faktör değildir (8).

Mikrodamarlanmanın fazla olması kötü prognostik faktör olarak yorumlanmıştır (8).

Müsin ilişkili antijenler (Sialy-Tn, Sialy-Lewis x, MUC1) eksprese eden kolorektal karsinomların daha agresif bir klinik gidişleri vardır (8).

Matriks yıkım enzimlerinin (katepsin, ürokinaz, doku plazminojen aktivatörü, metalloproteinaz inhibitörü) ve apoptozis ile ilgili genlerin ekspresyonu (bcl2, bax, survivin) ve metabolik enzimlerin (GLUT 1, siklooksijenaz 2) prognostik önemi bildirilmiştir (120).

Ayrıca K-ras ve BRAF mutasyonu, 18. kromozomda heterozigosite kaybı (LOH18q), 17p, 1p, 5q, 8p kaybı, siklin A'nın artmış, p27'nin azalmış ekspresyonu prognostik öneme sahip moleküler değişikliklerdir (120).

Yüksek düzeylerde mikrosatellit kararsızlık gösteren kanserlerde TGF- $\beta$ 1 reseptör genindeki mutasyonların iyi prognostik önemi vardır (8).

Tümör lenf nodlarına yayıldığında beş yıllık sağkalım oranı belirgin bir düşüş gösterir. Tutulan lenf nodunun lokalizasyonu da önemlidir. Tutulan lenf nodu sayısının fazla olması, bunların tümör apikalinde ve mezenter damar köklerinde olması ve perikapsüler yayılım bulunması kötü prognoz göstergesidir. Pozitif lenf nodu sayısı 6'dan fazla ise beş yıllık sağkalım oranı % 10'dan daha azdır (122).

Tümör çapının prognostik önemi diğer tümörlerin tersine kolon karsinomlarında minimaldir (8).

Mikrometastazların önemi tartışmalı olmakla birlikte, metastatik lenf nodlarının mezenter cerrahi sınırına yakın ve tümörden uzak olması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (121).

### **1.3. İmmünohistokimyasal Belirleyiciler**

#### **1.3.1. İMP3**

Literatürde KOC (K-homolog zincir içeren protein) ve L523S olarak da bilinen İMP3 (insülin benzeri büyüme faktörü 2 mRNA bağlayan protein 3), onkofetal RNA bağlayıcı proteindir. 580 aminoasitten oluşmuştur iki RNA motifi ve dört K homolog zincir içerir (123-129). İMP3; İMP1, İMP2 ve İMP3'den oluşan İMP ailesinin bir üyesidir (124, 125, 130-133). İMP ailesi, embriyogenezin erken evreleri boyunca mRNA stabilizasyonunda, DNA bağlanması ve kopyalanmasında, hücre büyümesi, çoğalması ve hücre göçünde önemli bir role sahiptir (123, 124, 130-135).

Embriyogenezin erken dönemlerinde salınır (132, 134, 136) ve embriyogenez süresince en fazla barsak, pankreas, böbrek, kas dokusu, plasenta ve beyinde İMP3

salınımı olur (125, 130). Erişkin bireylerde İMP3 salınımı bazı dokularla sınırlıdır. Bunlar: plasentadaki intermediyer trofoblastlar, lenf nodu germinal merkezleri, fibroblastlar, lenfositler, over, tuba, testis, safra kesesi, hipofiz bezi ön lobu, desidualize endometriyal stromal hücreler, beyin, kıl folliküllerinin iç kök kılıfı, intestinal ve endoservikal mukozadır (124-126, 134, 137).

İlk olarak 1996 yılında Mueller ve ark. (138) tarafından pankreas karsinomu hücrelerinde tanımlanmış olan İMP3, kromozom 7p11.2'de lokalize IGF2BP3 (insülin benzeri büyüme faktörü 2 bağlayan protein 3) proteini tarafından kodlanır (123, 125, 130, 132, 135-137). Daha sonra birçok malignitede salındığı tespit edilmiştir (125,139). İMP3; hepatoselüler karsinom, kolanjiokarsinom, kolorektal adenokarsinom, mide adenokarsinomu, pankreas adenokarsinomu, özofagus adenokarsinomu, safra kesesi karsinomu, hodgkin lenfoma, melanom, merkel hücreli karsinom, endometrial seröz karsinom, over karsinomu, pulmoner ve pulmoner dışı küçük hücreli karsinom, pulmoner büyük hücreli nöroendokrin karsinom, küçük hücre dışı akciğer karsinomu, malign plevral mezotelyoma, folliküler tiroid karsinomu, larinksin skuamöz hücreli karsinomu, böbrek hücreli karsinom, ürotelyal karsinom, osteosarkom, menenjiom, hipofiz adenomu ve hipofiz karsinomu olmak üzere pek çok tümör tipinde salınır (124, 125, 131, 132).

Yapılan geniş çaplı araştırmalar, İMP3'ün pek çok organ sistemlerinde tümörün agresif davranışının belirleyicisi olduğunu ve metastazlarda artmış İMP3 salınımının daha kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (124, 125, 128, 130, 132-134, 140, 141). İMP3 salınımının böbrek hücreli karsinom, pankreasın duktal karsinomu, hepatoselüler karsinom, kolon adenokarsinomu, mide adenokarsinomu, endometrioid adenokarsinom, merkel hücreli karsinom, küçük hücre dışı akciğer karsinomu, menenjiom, ürotelyal karsinom ve meme karsinomlarında artmış metastaz riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (124, 125). İntrahepatik kolanjiokarsinomda İMP3 salınımının erken rekürrensi öngördüğü gösterilmiştir (141).

Yapılan çalışmalarda düşük dereceli tümörlere göre, yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek oranlarda İMP3 salınımı görülmüştür. Ayrıca baş-boyun bölgesinde normal epitel ile karşılaştırıldığında epidermoid karsinomda daha yüksek salındığı izlenmiştir (127). Bazı çalışmalar ise over karsinomlarının berrak hücreli

tipinde İMP3 salınımının primer tedaviye kötü cevap verildiğini veya daha yüksek klinik evreyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular İMP3'ün, tümörlerin biyolojik davranışlarının belirlenmesinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan birkaç çalışmada, düşük dereceli ve yüksek dereceli displazi ile insitu karsinom ve invaziv karsinomda giderek artan düzeyde İMP3 salınımı belirlenmiş ve bu sonuçlar İMP3'ün karsinogenezde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir.

Son yıllarda İMP3'ün kolon karsinomlarında prognostik değerini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada İMP3'ün artmış değerlerinin ileri klinik ve cerrahi evre, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve Ki-67 pozitifliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (142). Başka bir çalışmada ise diffüz İMP3 ekspresyonu büyük tümör çapı (>3cm) ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunurken; yaş, cinsiyet, tümör derecesi ve adjuvan kemoterapi ilişkisi izlenmemiştir. Aynı çalışmada istatistiksel olarak anlamsız bulunsada serozal invazyon gözlenen vakalarda İMP3'ün diffüz ekspresyonuna eğilim bulunmuştur (143).

### **1.3.2. Galektin 4**

Karbonhidrat bağlayan proteinlerin bir üyesi olan ve  $\beta$ -galaktozidazlar için afinite gösteren galektinler ilk olarak 1994 yılında tanımlanmışlardır (19). Tüm galektinler karbonhidrat tanıma bölgelerinde ortak bir aminoasit sekansı paylaşırlar. Galektinler üç subgruba ayrılır: prototip, chimera-tip ve tandem-repeat tip (102, 144, 145, 148). Bu proteinlerin hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimine, hücre proliferasyonuna ve anjiogeneze aracılık ettiği bildirilmiştir. Galektinlerin tümör invazyon ve metastazında da rolü olduğu düşünülmektedir. Galektinlerin lokalizasyon ve transportları tamamıyla net değildir, ekstra sellüler, intrasellüler veya nükleer yerleşimli olabilirler (102). Lokalizasyon çalışmaları sonucunda, bu proteinlerin çok sayıda intrasellüler kompartmanlara ayrılabilirdiği saptanmıştır (20, 21).

İnsanlarda normalde kolon ve rektumda eksprese edilen galektinler; galektin -1, -3, -4, -8'dir. Galektin-4 (Gal-4) tandem-repeat tip olup birbirinden genellikle farklı olan iki karbonhidrat tanıma bölgesi içerir (102, 144, 145) ve LGALS4 geni tarafından kodlanır. Gal-4 36 kDa büyüklüğünde olup sellüler bileşke ve membranların stabilizasyonu fonksiyonu vardır (102). Genel olarak tümör ilişkili

Gal-4 salınımı m-RNA düzeylerinde değişiklikle ilişkilidir (22). Galektin-4 genelde normal mukozaya göre kanserli dokuda daha az salınır. Gal-4 salınım paternleri dokulara göre farklılık gösterir. Kolonda malign transformasyonda baskın özellik dens supranükleer Gal-4 agregatlarının ilerleyici kaybı olarak görülmektedir. Memede ise normal dokuda Gal-4 ekspresyonu yok iken malignitede oldukça yüksek ekspresyon mevcuttur (22). Galektin-4'ün tümör supressör olarak görev yaptığı ve Wnt sinyal yolağında down-regulasyon yaparak hücre proliferasyonunu engellediğini ortaya koymuştur. Adenom ve invaziv karsinom alanları normal doku ile karşılaştırıldığında azalan boyanma paterni izlenmiştir (23, 145). Son yıllarda Gal-4'ün prognozla ilişkisi ve özellikle kanserli hastaların takibinde kullanılabileceğine ilişkin yayınlar mevcuttur. Sonuç olarak Gal-4 Duke B kolon tümörlerinde önemli prognostik değere sahip olduğu ve Gal-4 eksprese eden tümör hücre oranı artışının kötü prognozla ilişkisi olduğu saptanmıştır (146). Dolaşımdaki galektin seviyelerini Eliza testi ile tesbit ederek bunun kolorektal karsinom varlığını veya varsa progresyon durumunu gösterebilecek bir immünohistokimyasal belirteç olabileceği üzerine yapılan bir çalışmada dolaşımdaki Gal-4 seviyelerinde tümör evresi ilerledikçe anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ayrıca Gal-4'ün kolorektal karsinom takibinde tamamlayıcı bir marker olarak CEA\CA19-9 ile kombine kullanımının yararlı olabileceğini destekleyen veriler elde edilmiştir (145).

### **1.3.3. C- erbB2**

İnsan kanser modelinde C-erbB2 reseptör overekspresyonu ve gen amplifikasyonu onkojenik transformasyon ve tümörögenizde rol oynar. C-erbB2 geni, ErbB-2, ErbB2, Erb-B2, C-erbB2/neu, HER2/neu, p185 olarak da adlandırılan 17. kromozomun uzun kolunda lokalize bir protoonkogendir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ailesi veya HER ailesinin [HER-1 (C-erbB-1,EGFR), HER-2 (C-erbB-2), HER-3 (C-erbB-3), HER-4 (C-erbB-4)] dört üyesinden biri olan HER2/neu 185 kDa ağırlığında tirozin kinaz aktivitesi olan transmembran glikoproteini kodlar. Bu transmembran glikoprotein 119 bölümden oluşur. C-erbB2 için tanımlanmış ligand proteini yoktur (147).

Reseptör aktivasyonu için ligand, reseptör, dimer oluşumu gibi üç değişkene ihtiyaç vardır (147). Ligand reseptöre bağlandıktan sonra, bu reseptör HER-1, HER-2, HER-3 ve HER-4 reseptörlerinden biri ile bağlanarak dimer oluşturur. Dimer

oluşumu iki aynı reseptör (homodimer) ile veya iki farklı reseptör (heterodimer) ile olabilir. Daha sonra intraselüler bölgede yer alan tirozin kinaz fosforile olur ve sinyal iletim yolları ligand ve dimer tipine bağlı olarak aktive olur. Nükleusda bazı genler aktive olarak hücre bölünmesi gerçekleşir. C-erbB2' nin belli bir ligandı olmamasına karşın, C-erbB2 heterodimerleri uzun süreli ve potent etkiye sahip olduklarından C-erbB2 ailenin diğer üyeleri tarafından dimerleşme için tercih edilir (148). Bu durum C-erbB2' nin tümörögenезisdeki önemini açıklamaktadır, çünkü ortamda C-erbB2 ne kadar fazla ise oluşan heterodimer sayısı, iletilen sinyalin süresi ve gücü o oranda artmaktadır.

Over, meme, endometrium, akciğer, mesane, gastrointestinal sisteme ait karsinomların bir kısmında C-erbB2 ekspresyonu mevcuttur (148). Meme karsinomu ile C-erbB2 ekspresyonu arasında literatürde çok sayıda çalışma olmasına karşılık kolorektal karsinomlarda bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. C-erbB2'nin kolorektal tümörlerde salınımı ile ilgili önceki çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Kolorektal karsinomalarda membranöz C-erbB2 ekspresyonu % 0-87 aralığında değişmekte olup % 70 oranında sitoplazmik ekspresyon izlenen çalışmalar mevcuttur (27, 28).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvar'ında 2005-2011 yılları arasında tanı alan on adet normal kolon mukozası (NM), otuz adet kolon adenomu (on adet tübüler (TA) tip, on adet villöz (VA) tip, on adet tübülovillöz (TVA) tip), 30 adet kolon adenokarsinomu [on adet iyi diferansiye (İDA), on adet orta derece diferansiye (ODA), on adet az diferansiye (ADA)] olgusu çalışmaya alındı. Olgulara ait arşiv preparatları ışık mikroskopunda yeniden incelenerek tanıları doğrulandıktan sonra İHK uygulama için parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı.

Yeniden değerlendirilen yetmiş olguya ait bloklardan elde edilen kesitler poly-lysine kaplı lamalar üzerine alındı. İlk olarak 10 dakika etüvde 60°C sıcaklıkta bekletilen lamalar daha sonra İMP3 (Bioss, Rabbit Anti-İMP3/IGF-2BP3 polyclonal antibody, 100µg, 1/100, USA) , Galektin 4 (Abcam, Anti-GAL4 antibody, 1,25µg, monoclonal, UK) ve C-erbB2 (Thermo Scientific C-erbB2/HER-2/neu Ab-12, Mouse, 1/100, UK) boyamaları için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System, SN: 712299, REF: 750-700, Arizona, USA) işleme alındı. Primer antikor ile işlemden sonra lamalar musluk suyunda yıkanarak ultramount ile kapatıldı. Pozitif kontrol olarak İMP3 için plasenta, Galektin 4 için kolon mukozası ve C-erbB2 için de meme dokusuna ait örnekler kullanıldı.

Antikorlar ile boyalı lamalar Olympus marka BX51 ışık mikroskopunda değerlendirildi. İMP3 ve Galektin 4 için sitoplazmik boyanma; C-erbB2 için ise membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi.

İMP3 ve Galektin 4 için tüm olgularda pozitif boyanan alanların yüzdesi ve boyanma şiddeti kaydedildi. Buna göre yaygınlık için sitoplazmik boyanma hücrelerin % 70'inden fazlasında görülüyorsa (+++), % 41-70 arasındaysa (++), % 10-40 arasındaysa (+), % 10'undan azında ve boyanma yoksa negatif (0) olarak kabul edildi. Ayrıca boyanma şiddeti zayıf (+), orta derecede (++) ve şiddetli (+++) olarak 1'den 3'e kadar skorlandı.

Yine tüm olgularda C-erbB2 için pozitif boyanan alanların yüzdesi ve boyanma şiddeti kaydedildi. Buna göre membranöz boyanma hücrelerin % 70'inden fazlasında görülüyorsa (+++), bu oran % 40-70 arasındaysa (++), % 10-40 arasındaysa (+), % 10'undan azında boyanma mevcut veya boyanma yoksa negatif

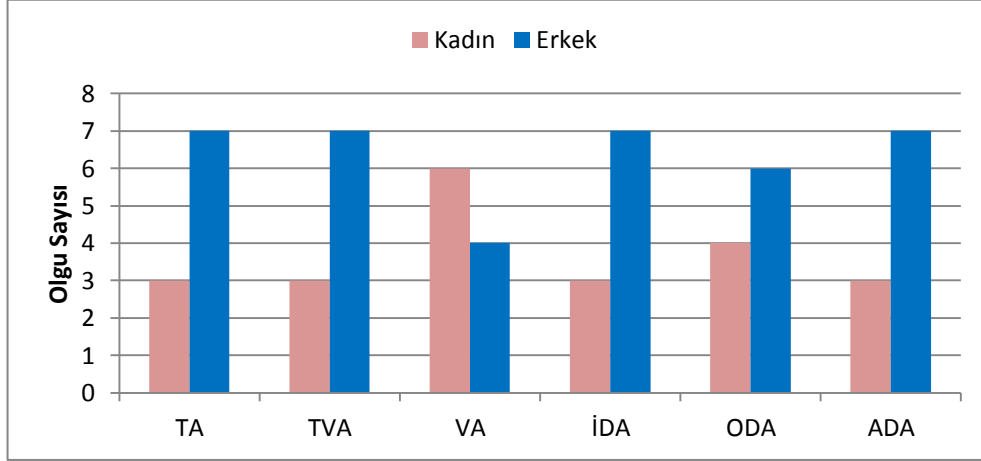
(0) olarak kabul edildi. Boyanma şiddeti zayıf (+), orta derecede (++) ve şiddetli (+++) olarak 1'den 3'e kadar skorlandı.

Adenom ve karsinom gruplarına ait değerler alt grupların ortalaması alınarak oluşturuldu. Her belirteç için gruplar arasında farklılık Ki-kare testi ile değerlendirildi. p değeri 0.05'den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



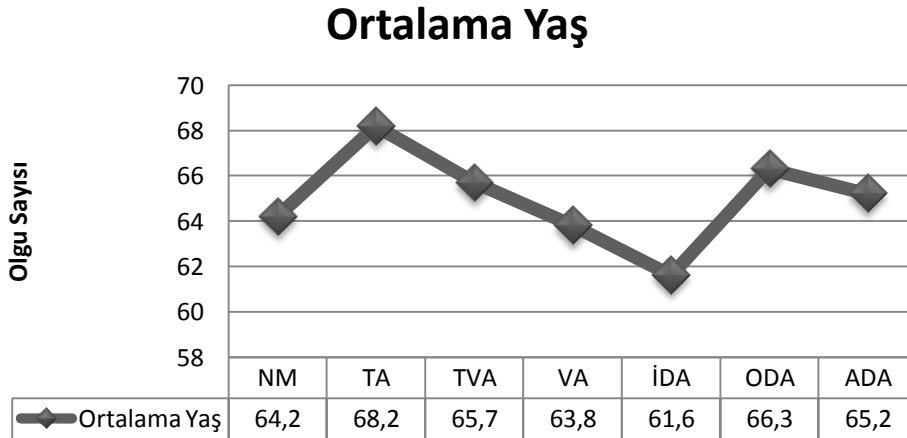
### 3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 70 olgudan adenom tanısı alanların 12'si (% 40) kadın, 18'i (% 60) erkek; karsinom tanısı alanların 10'u (% 33) kadın, 20'si (% 67) erkek hastalardı (Şekil 1).



Şekil 1: Olguların cinsiyet dağılımı.

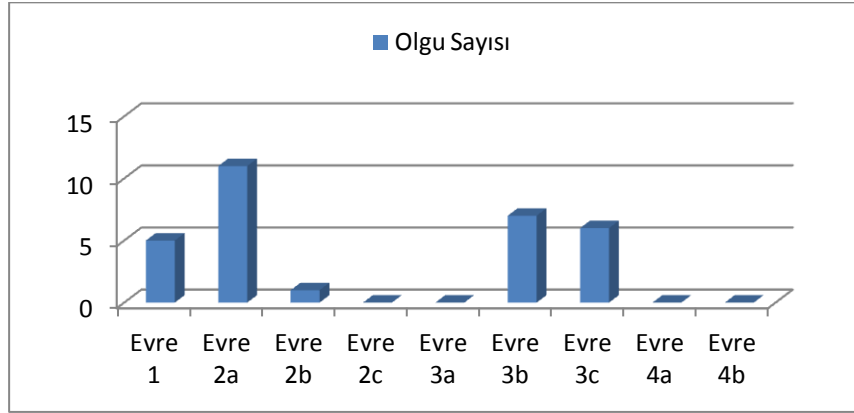
Yaş bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). Adenomlarda yaş ortalaması  $65,90\pm 11,83$ , karsinomlarda  $64,83\pm 14,1$  ve kontrol grubunda ise  $64,20\pm 8,59$  olarak bulundu (Şekil 2).



Şekil 2: Ortalama yaş - grup grafiği.

Olguların tümör evresinin değerlendirilmesinde 5 olgu evre 1, 11 olgu evre 2a, 1 olgu evre 2b, 7 olgu evre 3b, 6 olgu evre 3c olarak bulundu (Şekil 3). Çalışmamızda kullandığımız İMP3, Gal-4, C-erbB2 belirteçlerinin boyanma

yaygınlığı ve şiddeti evrelerle karşılaştırıldığında farklılık anlamlı görülmedi (Tablo 6) ( $p>0,05$ ).



Şekil 3: Karsinom olguları - evre dağılımı.

Tablo 6: İMP3, Gal-4 ve C-erbB2 boyanma şiddeti - evre ilişkisi.

		Evre					p
		Evre 1	Evre 2a	Evre 2b	Evre 3b	Evre 3c	
İMP3 boyanma şiddeti	0	0	1	0	0	0	0,309
		%0	%100	%0	%0	%0	
	1	0	4	0	2	3	
		%0	%44,4	%0	%22,2	%33,3	
	2	3	6	1	5	1	
	%18,8	%37,5	%6,2	%31,2	%6,2		
	3	2	0	0	2		
		%50	%0	%0	%0	%50	
Gal-4 boyanma şiddeti	0	0	0	0	0	0	0,143
		%0	%0	%0	%0	%0	
	1	0	1	0	0	2	
		%0	%33,3	%0	%0	%66,7	
	2	3	2	1	5	3	
	%21,4	%14,3	%7,1	%35,7	%21,4		
	3	2	8	0	2	1	
		%15,4	%61,5	%0	%15,4	%7,7	
C-erbB2 boyanma şiddeti	0	5	11	1	7	6	a
		%16,7	%36,7	%3,3	%23,3	%20	
	1	0	0	0	0	0	
		%0	%0	%0	%0	%0	
	2	0	0	0	0	0	
	%0	%0	%0	%0	%0		
	3	0	0	0	0	0	
		%0	%0	%0	%0	%0	

a: negatif boyanma nedeni ile değerlendirilemedi.

Lenf nodu metastazı çalışmamızda 30 karsinomlu olgunun 12'sinde (% 17,1) mevcuttu. Karsinomlarda diferansiyasyon derecesi ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 8). İMP3, Gal-4, C-erbB2 yaygınlık ve şiddeti ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7:** İMP3, Gal-4, cerbB2 boyanma şiddeti - lenf nodu metastazı ilişkisi.

		Lenf nodu metastazı		p
		var	yok	
<b>İMP3 boyanma şiddeti</b>	0	0	1	0,522
		%0	%100	
	1	5	4	
		%55,6	%44,4	
	2	5	11	
	%31,2	%68,8		
	3	2	2	
		%50	%50	
<b>Gal-4 boyanma şiddeti</b>	0	0	0	0,221
		%0	%0	
	1	2	1	
		%66,7	%33,3	
	2	7	7	
	%50	%50		
	3	3	10	
		%23,1	%76,9	
<b>C-erbB2 boyanma şiddeti</b>	0	12	18	a
		%40	%60	
	1	0	0	
		%0	%0	
	2	0	0	
	%0	%0		
	3	0	0	
		%0	%0	

a: negatif boyanma nedeni ile değerlendirilemedi.

**Tablo 8:** Karsinomlarda diferansiyasyon - lenf nodu ilişkisi.

		Diferansiyasyon Derecesi			Total	p
		İDA	ODA	ADA		
Metastatik lenf nodu	var	1	3	8	12	0,04
		%8,3	%25,0	%66,7	%100,0	
	yok	9	7	2	18	
		%50,0	%38,9	%11,1	%100,0	

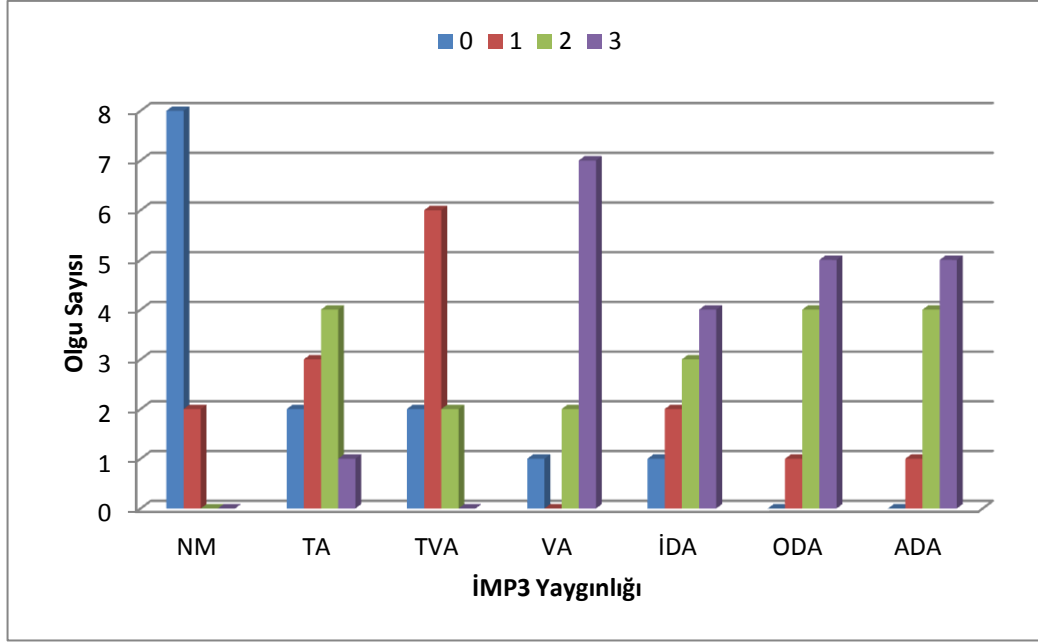
İMP3 boyanma yaygınlığı ve şiddetinde normal mukozaya, adenom ve karsinom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $p < 0,05$ ) (Tablo 9-10) (Şekil 4-5).

**Tablo 9:** İMP3 boyanma şiddeti - tanı grupları ilişkisi.

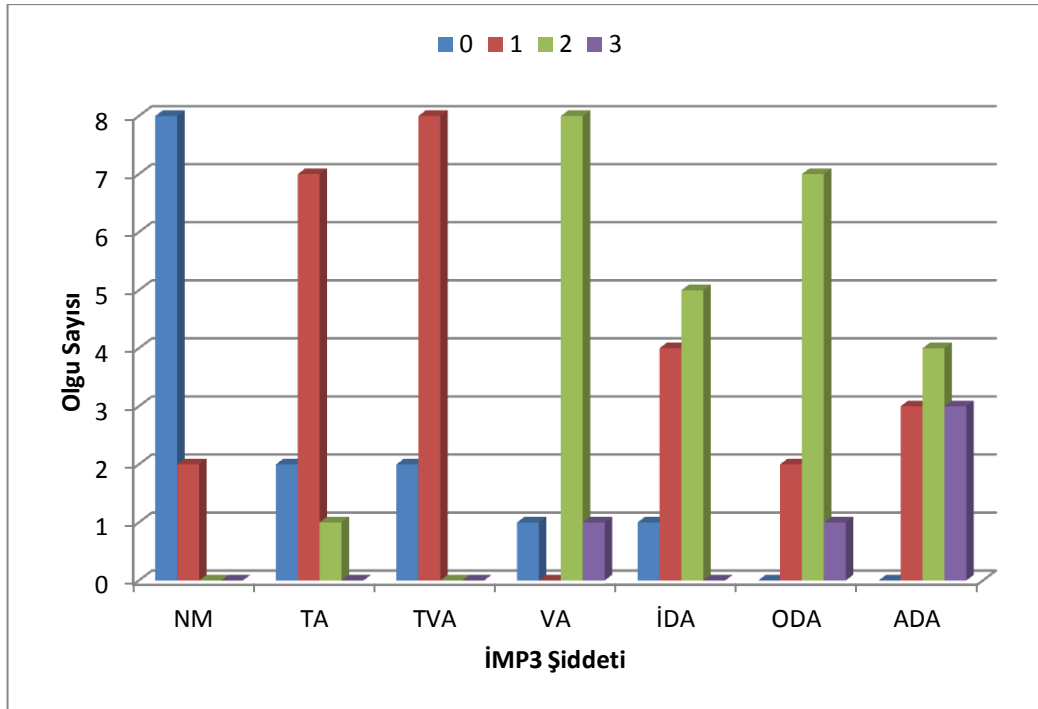
		Tanı						p	
		NM	TA	TVA	VA	İDA	ODA		ADA
İMP3 boyanma şiddeti	0	8	2	2	1	1	0	0	,000
		%57,1	%14,3	%14,3	%7,1	%7,1	%0	%0	
	1	2	7	8	0	4	2	3	
		%7,7	%26,9	%30,8	%0	%15,4	%7,7	%11,5	
	2	0	1	0	8	5	7	4	
		%0	%4	%0	%32	%20	%28	%16	
	3	0	0	0	1	0	1	3	
		%0	%0	%0	%20	%0	%20	%60	

**Tablo 10:** İMP3 boyanma yaygınlığı - tanı grupları ilişkisi.

		Tanı						p	
		NM	TA	TVA	VA	İDA	ODA		ADA
İMP3 Boyanma Yaygınlığı	0	8	2	2	1	1	0	0	,000
		%57,1	%14,3	%14,3	%7,1	%7,1	%0	%0	
	1	2	3	6	0	2	1	1	
		%13,3	%20	%40	%0	%13,3	%6,7	%6,7	
	2	0	4	2	2	3	4	4	
		%0	%21,1	%10,5	%10,5	%15,8	%21,1	%21,1	
	3	0	1	0	7	4	5	5	
		%0	%0	%0	%0	%0	%0	%0	

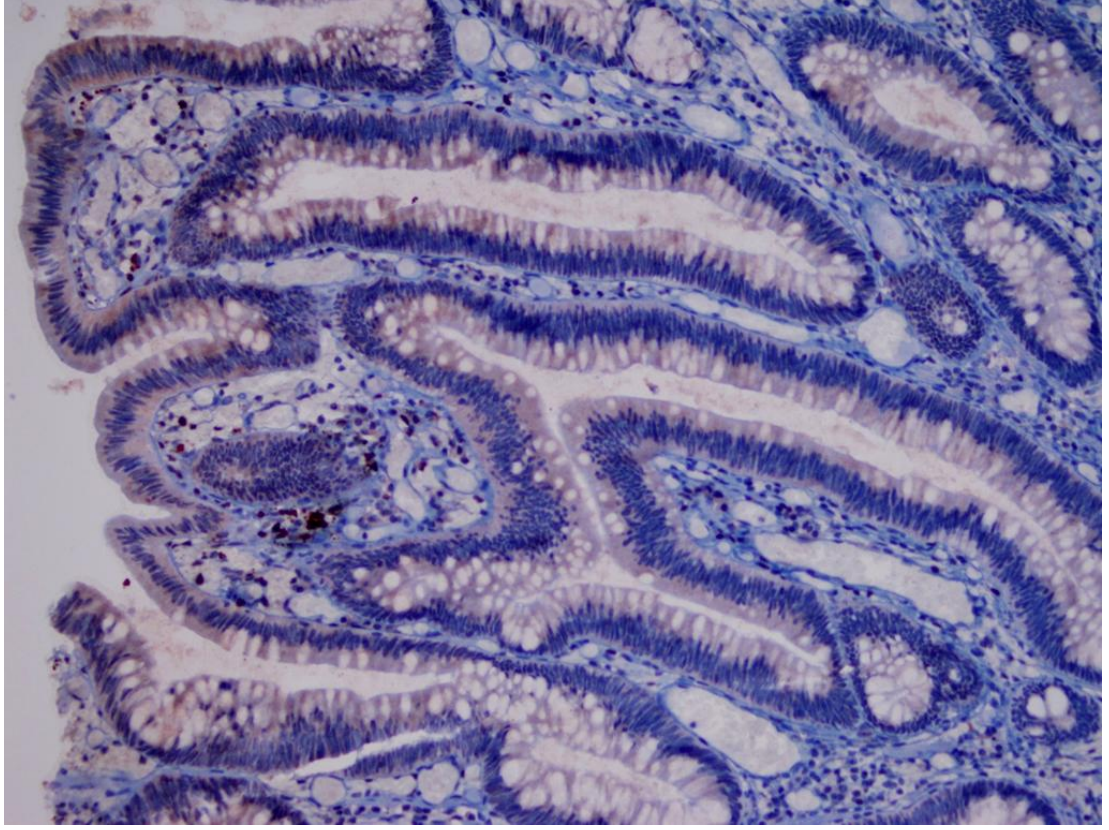


Şekil 4: Grupların İMP3 boyanma yaygınlığı.



Şekil 5: Gruplarda İMP3 boyanma şiddeti.

Adenom ve karsinom grupları arasında İMP3 boyanma şiddeti ve yaygınlığı karşılaştırıldığında boyanma şiddeti karsinom grubunda daha fazla idi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ) (Şekil 6 - 8).



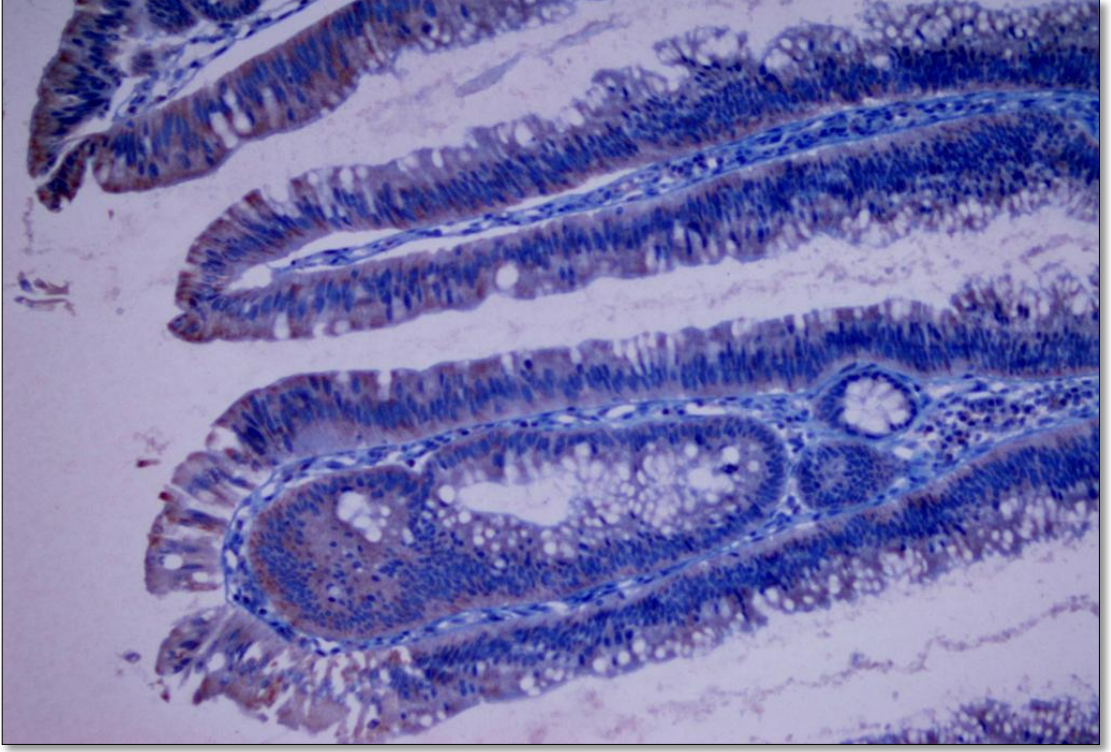
**Şekil 6:** Adenomlarda İMP3 ile (+) boyanma (İmmünperoksidaz ×200).

İMP3 boyanma şiddeti iyi-orta-az diferansiye adenokarsinomlar arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

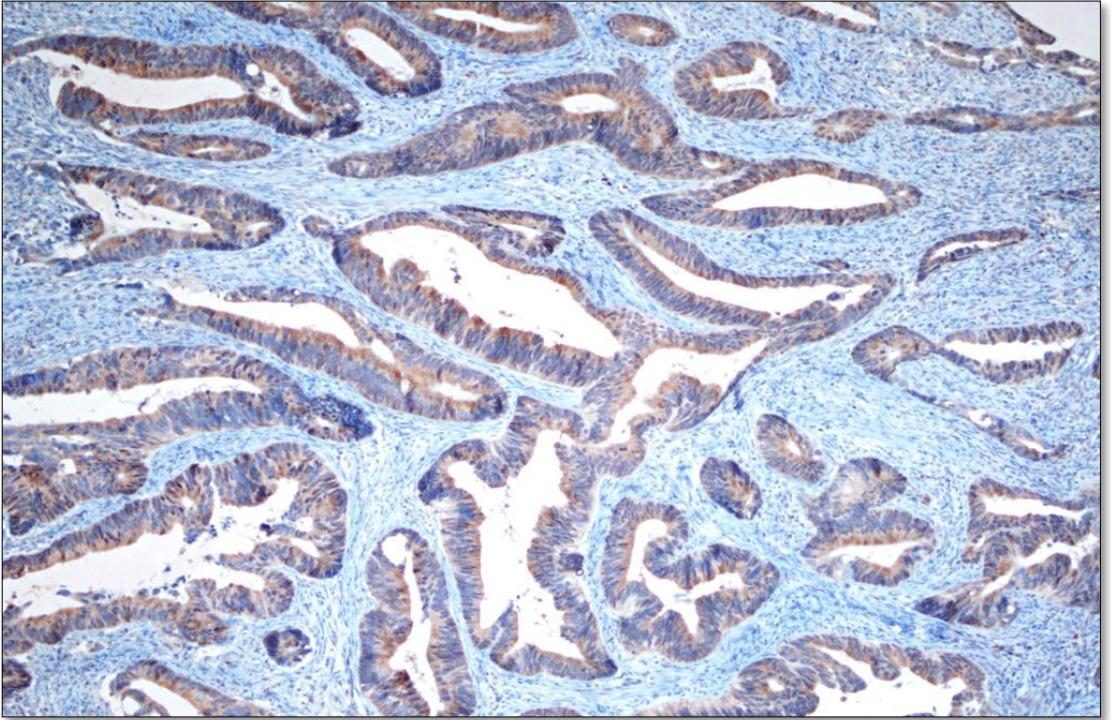
**Tablo 11:** İMP3 boyanma şiddetinin diferansiyasyon derecesi ile ilişkisi.

		Diferansiyasyon Derecesi			p
		İDA	ODA	ADA	
İMP3 Boyanma Şiddeti	0	1	0	0	0,317
		%100	%0	%0	
	1	4	2	3	
		%44,4	%22,2	%33,3	
	2	5	7	4	
		%31,2	%43,8	%25	
	3	0	1	3	
		%0	%25	%75	



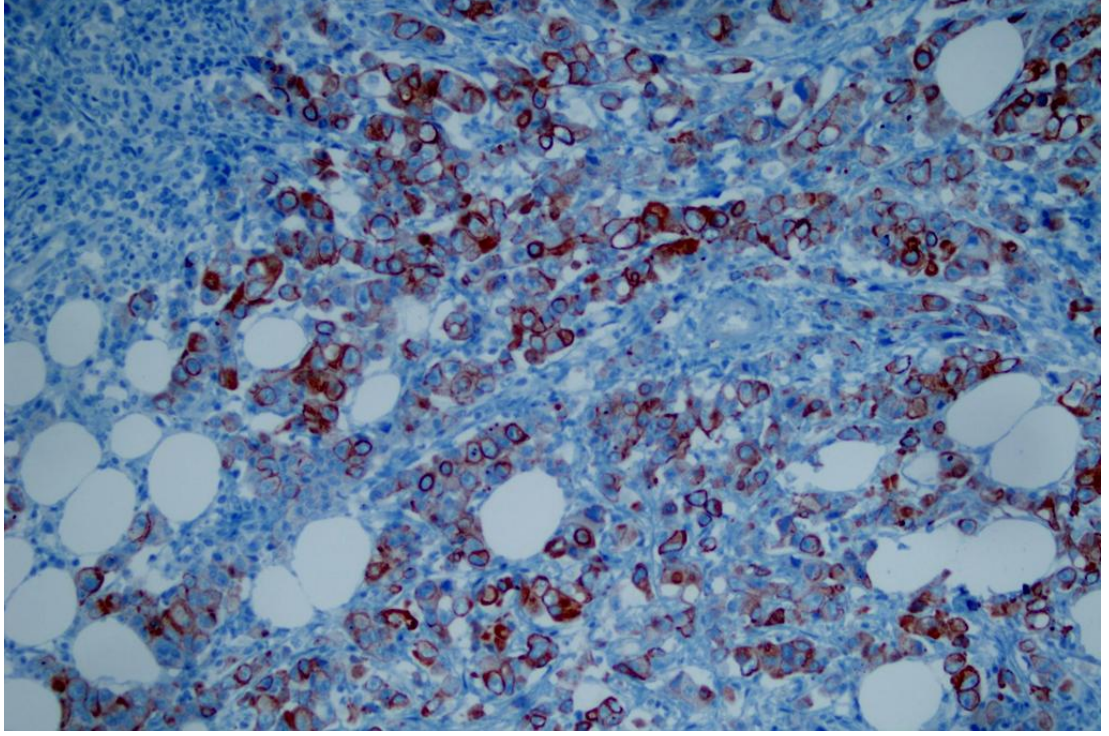


**Şekil 7:** Villöz adenomda İMP3 ile (++) boyanma (İmmünperoksidaz  $\times 200$ ).



**Şekil 8:** Orta derece diferansiye adenokarsinomda İMP3 ile (++) boyanma (İmmünperoksidaz  $\times 100$ ).

İMP3 boyanma şiddeti ve yaygınlığı açısından villöz adenomlar diğer adenomlarla karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Şekil 4-5).



**Şekil 9:** Az diferansiye adenokarsinomda İMP3 ile (+++) boyanma (İmmünperoksidaz  $\times 200$ ).

Gal-4 boyanmada yaygınlık ve şiddet açısından normal mukoza ile adenom ve normal mukoza ile karsinom grupları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ) ancak adenom ile karsinom grupları karşılaştırıldığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 12-13) (Şekil 10-11).

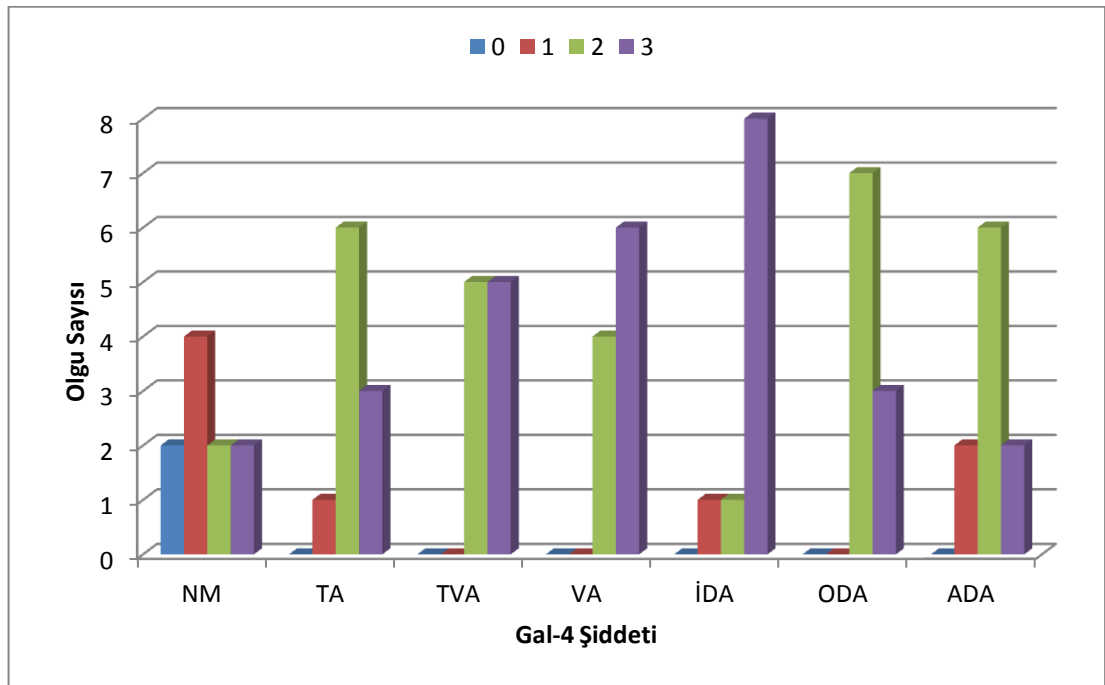
**Tablo 12:** Gal-4 boyanma şiddeti - tanı grupları ilişkisi.

	Tanı							p	
	NM	TA	TVA	VA	İDA	ODA	ADA		
<b>Gal-4 Boyanma Şiddeti</b>	<b>0</b>	6 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %7,1	0 %0	0 %0	,000
	<b>1</b>	4 %50	1 %12,5	0 %0	0 %0	1 %12,5	0 %0	2 %25	
	<b>2</b>	0 %0	6 %20,7	5 %17,2	4 %13,8	1 %3,4	7 %24,1	6 %20,7	
	<b>3</b>	0 %0	3 %11,1	5 %18,5	6 %22,2	8 %29,6	3 %11,1	2 %7,4	

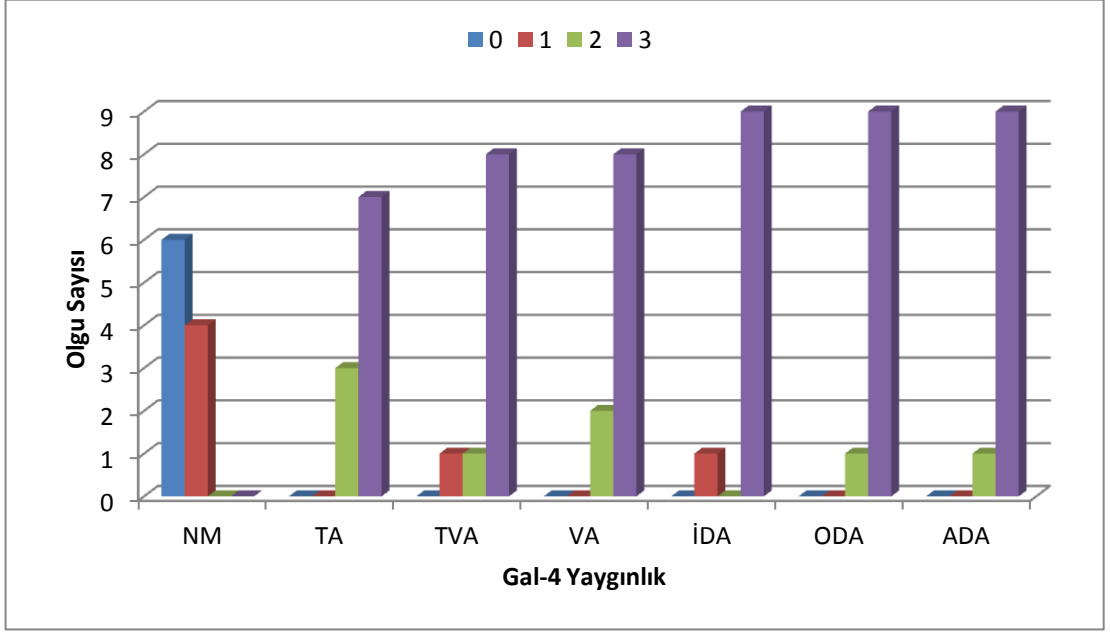


**Tablo 13:** Gal-4 boyanma yaygınlığı - tanı grupları ilişkisi.

	Tanı							p	
	NM	TA	TVA	VA	İDA	ODA	ADA		
<b>Gal-4 Boyanma Yaygınlığı</b>	<b>0</b>	6 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %7,1	0 %0	0 %0	,000
	<b>1</b>	4 %50	0 %0	1 %12,5	0 %0	1 %12,5	0 %0	2 %25	
	<b>2</b>	0 %0	3 %33,3	1 %11,1	2 %22,2	0 %0	1 %11,1	2 %22,2	
	<b>3</b>	0 %0	7 %14,9	8 %17	8 %17	9 %19,1	9 %19,1	6 %12,8	

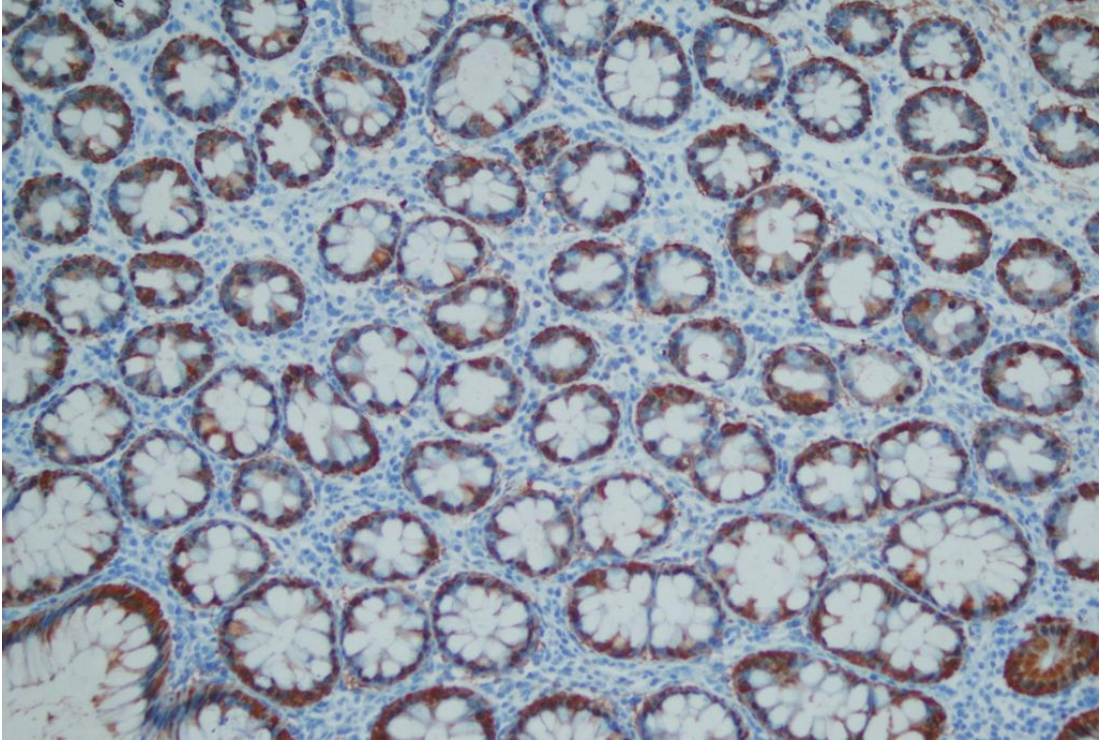


**Şekil 10:** Gruplara göre Gal-4 boyanma şiddeti

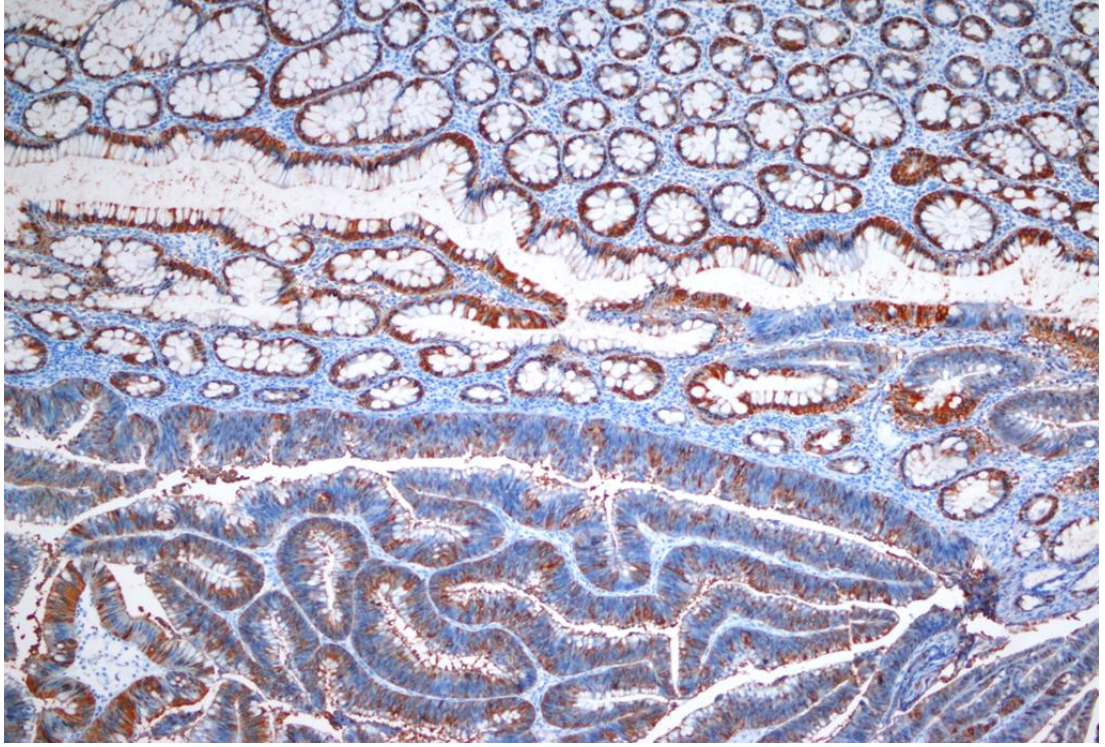


**Şekil 11:** Gruplara göre Gal-4 boyanma yaygınlığı.

Normal mukoza Galektin 4 ile supranükleer boyandı (Şekil 12). Hem adenomlar hemde karsinomlarda ise yoğun sitoplazmik boyanma izlendi (Şekil 13).



**Şekil 12:** Gal-4 ile supranükleer boyanma (İmmünperoksidaz x100).



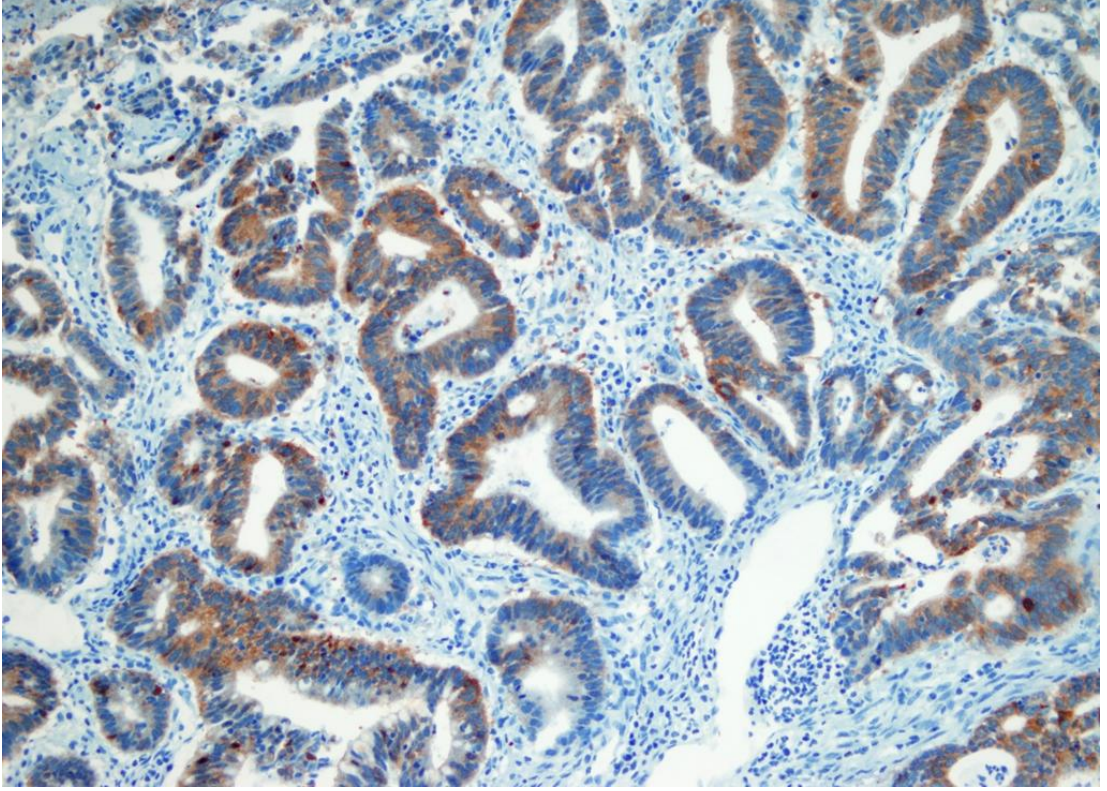
**Şekil 13:** Normal mukoza- adenomda Gal-4 boyanması (İmmünperoksidaz x40).

Gal-4 boyanma şiddetinde karsinom ve adenom grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ancak Gal-4 boyanma şiddeti karsinomlarda iyi, orta ve az diferansiye gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0,05$ ) (Tablo 14).

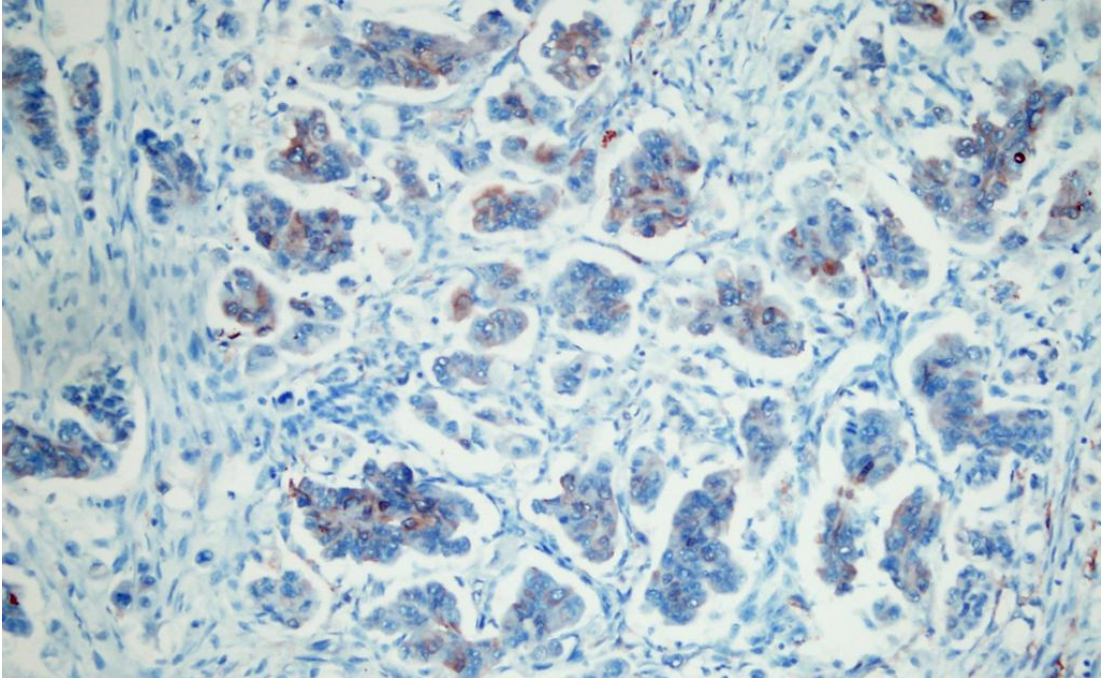
**Tablo 14:** Karsinomlarda diferansiyasyon derecesi ve Gal-4 boyanma şiddeti.

		Diferansiyasyon Derecesi			P
		İDA	ODA	ADA	
Gal-4 Boyanma Şiddeti	0	0	0	0	0,024
		%100	%0	%0	
	1	1	0	2	
		%33,3	%0	%66,7	
	2	1	7	6	
		%7,1	%50	%42,9	
	3	8	3	2	
		%61,5	%23,1	%15,4	





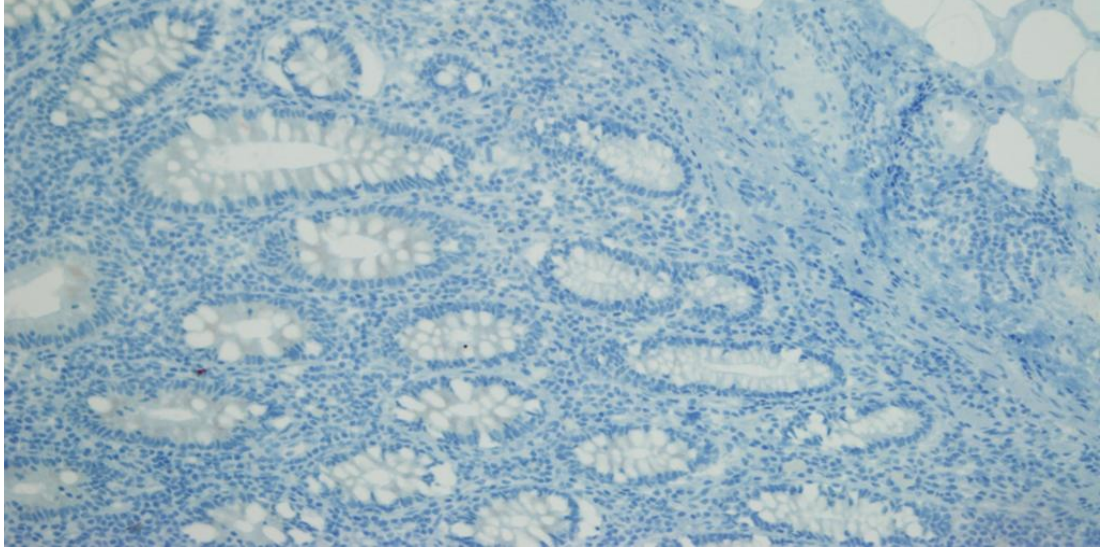
**Şekil 14:** Orta derecede diferansiye adenokarsinomda (+++) Gal-4 boyaması (İmmünperoksidaz x200).



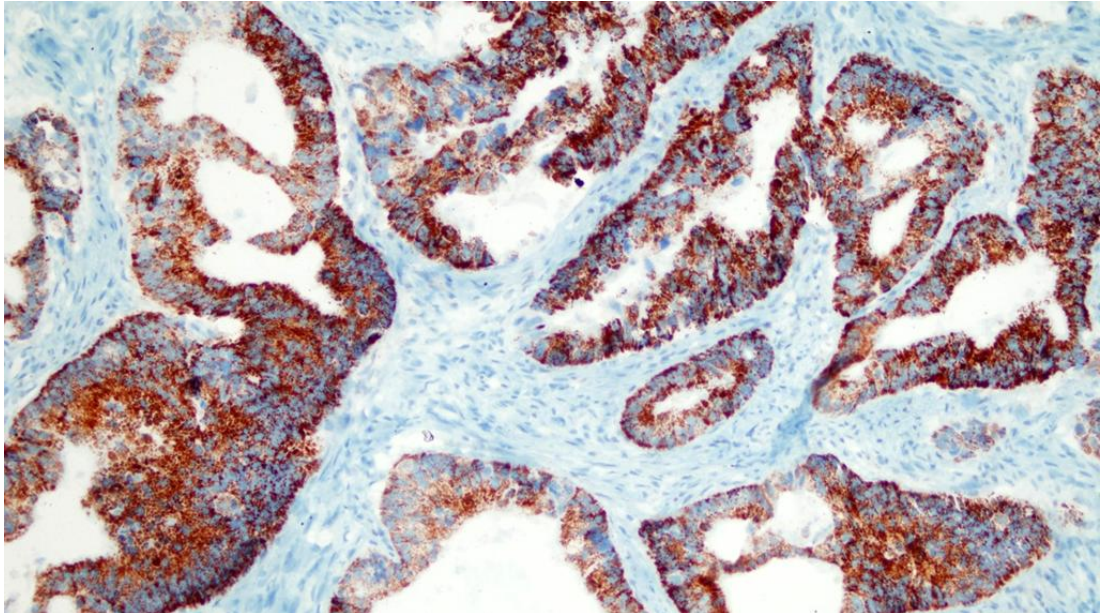
**Şekil 15:** Az diferansiye adenokarsinomda Gal-4 ile (+) boyanma (İmmünperoksidaz x400).



Tirozin kinaz reseptör ailesine ait transmembran glikoprotein olan C-erbB 2 malign hücrelerde immünohistokimyasal yöntemle sitoplazmik membranda pozitif boyanma şeklinde görülebilir. Çalışmamıza ait olguların hiçbirinde C-erbB2 membranöz boyamadı. Olguların 49'unda (% 70) sitoplazmik boyanma izlenirken 21 olguda (% 30) boyanma görülmedi. Sitoplazmik boyanma çoğu çalışmada dikkate alınmadığından gruplar arası değerlendirme yapılamadı (Şekil 16-19).

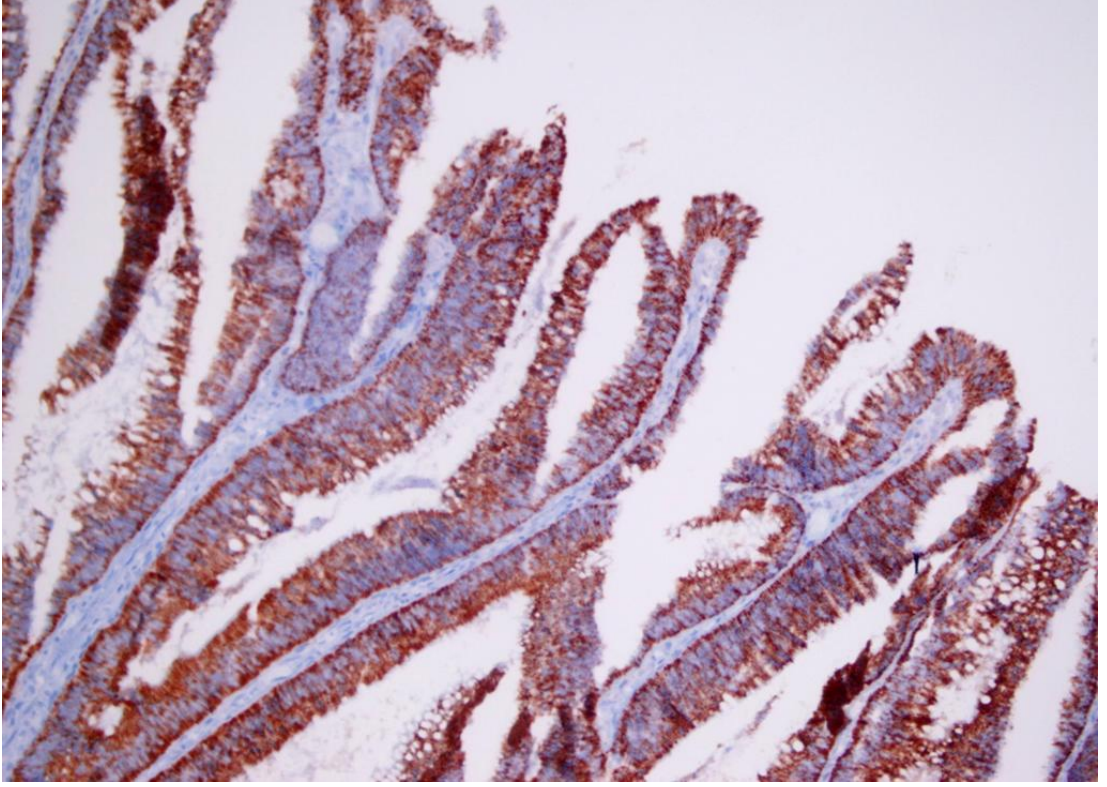


**Şekil 16:** C-erbB2 ile negatif boyanan normal kolon mukozası (İmmünperoksidaz  $\times 100$ ).

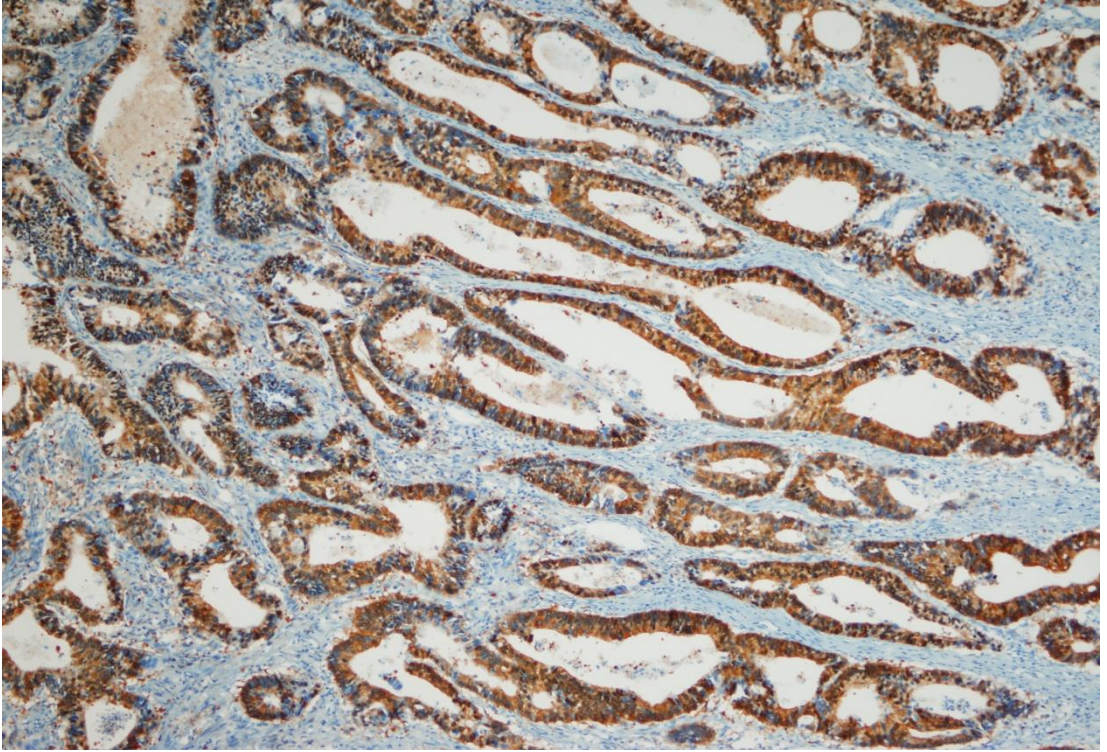


**Şekil 17:** Orta derecede diferansiye adenokarsinomda C-erbB2 ile yoğun sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz  $\times 200$ )





**Şekil 18:** C-erbB2 ile tübülovillöz adenomda sitoplazmik boyanma (immünperoksidaz x200).



**Şekil 19:** İyi diferansiye adenokarsinomda C-erbB2 ile granüler sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz  $\times 100$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Kolorektal karsinomlar özellikle gelişmiş ülkelerde daha sık görülür. Erkeklerde dördüncü, kadınlarda üçüncü sırada yer alır. Dünyada görülen mortalite ve morbiditenin önemli nedenleri arasında sayılmaktadır (1). Etiyolojide diyet, kronik inflamasyon, radyasyon ve öncül lezyonlar gibi pek çok faktör rol alır (1). Son yıllarda üzerinde çok durulan temel mekanizma adenom-karsinom sekansıdır. Multiple klonal genetik değişikliklerle oluşur, normal epitelden karsinoma uzanan progresyon söz konusu olduğundan adenom varlığı önemlidir (64). Ancak adenomların ortaya çıkışı ve karsinom oluşumuna kadar geçen süre önemli derecede farklılık göstermektedir. Önemli olan nokta her adenomatöz polipin karsinoma dönüşmeyeceğidir. Adenom-karsinom ilişkisini belirleyen adenomun tipi, sayısı, boyutu gibi özelliklerdir (2).

Tüm kanserlerde olduğu gibi kolon karsinomlarının da önemli bir özelliği metastaz yapmalarıdır. Kolon karsinomları metastazlarını genellikle en önce bölgesel lenf düğümlerine yaparlar. Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz varlığı karsinomun prognozunu olumsuz yönde etkiler ve metastatik lenf düğümü sayısı önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilir (8). Ancak kolorektal karsinomun en önemli prognostik belirleyicisi “patolojik evre”dir (2).

Günümüzde kolorektal karsinomların prognozunu belirlemek ve tedavisine yön vermek amacı ile birçok farklı İHK belirteçler kullanılmaktadır. Çalışmamızda, hücre büyümesi, proliferasyonu ve anjiogenezin değişik aşamalarında yer alan ayrıca tümör invazyon ve metastazında rolleri olduğu düşünülen İMP3, Galektin-4, C-erbB2’ nin kolorektal karsinom ve adenomlar ile prognostik faktörlerden evre ve lenf nodu metastazi ilişkisi araştırılmıştır.

İMP3 ilk olarak pankreatik karsinom hücrelerinden elde edilmiş ve daha sonraları yapılan çalışmalarda insanlardaki pek çok malign tümörde salındığı bildirilmiştir (125, 129). İMP ailesi, hücre büyümesinin düzenlenmesi, farklılaşması ve apoptozisde önemli rol oynar ve artan İMP3 salınımı neoplastik hücre proliferasyonunu başlatır (129).

Yapılan çalışmalarda İMP3’ün farklı organ sistemlerine ait benign lezyonlar ile düşük dereceli displazi ve yüksek dereceli displazi ile invaziv karsinom ayırımında faydalı bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (125). Lu ve ark.’nın (158) yaptıkları

çalışmada yüksek ve düşük dereceli özofagus displazilerinde İMP3 salınımı incelenmiş ve düşük dereceli displazi içeren olguların % 14'ünde, yüksek dereceli displazi içeren olguların ise % 94'ünde İMP3 pozitifliği bulunmuştur. Li ve ark.'nın (159) çalışmasında serviksin insitu adenokarsinomlarında % 93,2 oranında orta-güçlü derecede İMP3 boyanması görülürken, tubal metaplazi odaklarında veya benign endoservikal glandların hiçbirinde İMP3 ile boyanma görülmemiştir. Özkalay ve ark.'nın (160) yaptıkları çalışmada benign ürotelyal epitel, düşük dereceli noninvaziv ürotelyal karsinom ve yüksek dereceli noninvaziv ürotelyal karsinom tanısı almış olgularda İMP3 salınımı görülmezken, düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının % 11,76'sında ve yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının % 55'inde İMP3 salınımı bulunmuştur. Jin ve ark.'nın (39) yaptıkları çalışmada ise papiller tiroid karsinomu, folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ve folliküler karsinomda, folliküler adenom ve hiperplastik nodüllerle karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde İMP3 salınımına rastlamışlardır.

Literatürde kolorektal karsinomlar ve İMP3 ilişkisi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda kolorektal karsinomlarda İMP3 pozitifliği % 65-74 arasında değişmektedir (141,142, 162). Nechifor ve ark. (119) çeşitli dokularda İMP3 salınımını değerlendirmek için yaptıkları çalışmada normal kolon mukozasında İMP3'ü negatif, adenokarsinomda ise diffüz (+++) olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda normal kolon mukozasında İMP3 % 80 olguda boyanmadı. Ancak adenomatöz polipler ve adenokarsinomlarda değişen yaygınlık ve şiddette boyanma görüldü. İMP3 ile kuvvetli (+++) boyanma adenomatöz poliplerde % 3,3; karsinomlarda ise % 13,3 olarak bulundu. Dawei ve ark. (141) normal mukoza, karsinom ve lenf nodu metastazlı gruplarda İMP3 salınımını çalışmış ve lenf nodu metastazında diğer iki gruba göre İMP3'ü daha yüksek ve farklılığı anlamlı bulmuştur. Aynı çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksinde de gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür. İMP3 pozitif hastalarda küratif kolektomi sonrası metastaz oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca 5 yıllık surveyde ise İMP3 pozitif olan hastalarda anlamlı bir azalma bulunmuştur. Çalışmamızda lenf nodu metastazı ve evre ile İMP3 arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Ancak adenom ve karsinom grupları arasındaki istatistiksel anlamlılık İMP3'ün karsinogenezde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.



Literatürde İMP3 pozitifliğinin kötü prognoz ve lenf nodu ile ilişkisini destekler çalışmalar mevcuttur. Yuan ve ark. (142) lenf nodu metastazı, ileri evre, tümör çapı ile İMP3 salınımı arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Beş yıllık survey lenf nodu metastazı pozitif hastalarda anlamlı olarak kısa bulunmuş ve aynı hastalarda İMP3 salınımı lenf nodu metastazı negatif hastalara göre 1,5 kat fazla görülmüştür. Lohead ve ark. (54) İMP3'ün k-ras ve BRAF mutasyonu, p53 ekspresyonu, MSI gibi moleküler özelliklerle, evre ve diferansiyasyon gibi patoljik özellikler arasında ilişkisini incelemiştir. İMP3 pozitifliği ile kötü diferansiyasyon ve artmış mortalite arasında, hasta özellikleri ve moleküler değişkenlerden bağımsız olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Galektinler 15 lektinden oluşan bir ailedir,  $\beta$  galaktoz ile reaktivite verir, homolog karbonhidrat tanıma bölgesi ve aminoasit dizileri içerir (102). Galektinler önemli immün regülatörlerdir, hücrede aktivasyon, apoptoz, adezyon, migrasyon ve kemotaksisi düzenlerler (23). Gal-4 bu ailenin önemli bir üyesidir. Tümör ilişkili Gal-4 ekspresyonu ile ilgili çalışmaların büyük kısmı sadece mRNA düzeylerini bildirmiştir. Kolon kanserlerinde normal mukozaya göre Gal-4 mRNA daha düşük düzeyde salınırken hepatosellüler karsinom, mide, akciğer ve meme karsinomlarında normal dokudan yüksek düzeyde salınır. İmmünohistokimyasal olarak kolonda malign transformasyonun en belirgin özelliği yoğun supranükleer yerleşimli Gal-4 agregatlarının ileriyici kaybıdır. Adenokarsinomda supranükleer agregatlar kaybolur diffüz sitoplazmik boyanma izlenir (22). Satelli ve ark. (23) normal mukoza, adenomlar ve lokal invaziv karsinomlarla yaptıkları çalışmada Gal-4 'ün kolorektal karsinom hücrelerinin proliferasyon, migrasyon, motilite ve sikluslarını negatif yönde etkilediğini ve Wnt sinyal yolağındaki genlerde down regülasyon yaparak tümör supresör olarak görev yaptığını bildirmiştir. Çalışmada normal dokuda Gal-4 ile pozitif boyanma görülürken, adenomlarda zayıf, karsinomlarda ise negatif boyanma izlenmiştir. Ayrıca kolorektal karsinom ve Gal-4 arasındaki ilişkiyi belirlemek için doku örneklerinde Gal-4 ekspresyonu geniş bir yelpazede incelenmiştir. Gal-4 ekspresyonu normal mukozada en yüksek olarak bulunmuş, adenokarsinomda çok az bulunmuştur. Aynı çalışmada adenokarsinoma predispozisyon yaratan inflamatuvar barsak hastalığında da Gal-4 seviyesi diğer iltihabi durumlara göre düşük bulunmuştur.

Gal-4 ile yapılan araştırmaların büyük çoğunluğu PCR, Western Blot gibi teknikler kullanılarak değerlendirilmiştir. Kim ve ark. (144) adenom, karsinom ve ülseratif kolitli hastalarda yaptıkları çalışmada normal kolon mukozasında Gal-4 ekspresyonunu displazi, inflamasyon ve karsinoma göre anlamlı oranda yüksek bulmuştur. Nagy ve ark. (146) 55 kolorektal karsinomlu vakada yaptıkları çalışmada Gal-4 ekspresyonunu sadece Duke B kolon tümörlerinde prognostik olarak anlamlı bulmuşlardır. Gal-4 eksprese eden tümörlü hücre miktarı ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişkili bulmuşlardır. Galektin inhibitörlerinin tümöröenez ve metastazı azaltabileceği yönünde iddialar mevcuttur (143). Gal-4 normal dokularda daha sınırlı dağılıma sahip olduğundan ve meme karsinomu ile diğer birçok kanserde erken evrelerde artış gösterdiğinden tanısal ve prognostik bir immün belirteç olarak umut vericidir (22). Watanabe ve ark. (145) kolorektal kanserli hastalarda dolaşımdaki galektin düzeylerini ölçerek bu konuyu araştırmıştır. Diğer çalışmaların aksine tümör evresi ilerledikçe dolaşımdaki Gal-4'ün anlamlı artış gösterdiğini bularak CEA ve CA19-9 ile birlikte tamamlayıcı immün belirteç olarak kullanımının yararlı olacağını bildirmiştir.

Mevcut alışmamızda normal kolon mukozasında Gal-4 ile supranükleer boyanma, adenom ve karsinomlarda ise diffüz sitoplazmik boyanma görüldü. Normal mukoza-adenom ve normal mukoza-karsinom grupları ayrı ayrı Gal-4 boyanma şiddeti ve yaygınlığı ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklılık izlendi ( $p < 0,05$ ). Ancak adenom ve karsinom grupları arasında istatistiksel olarak farklılık görülmedi ( $p > 0,05$ ). Adenom eşitlerinde boyanma şiddeti ile gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken ( $p > 0,05$ ), karsinomlarda diferansiyasyon derecesi azaldıkça Gal-4 ile boyanma şiddetinin azaldığı ve gruplar arasındaki farklılığın anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Ancak lenf nodu metastazı ve evre ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki görülmedi.

Hücre büyümesini kontrol eden C-erbB2, tirozin kinaz reseptör ailesine ait transmembran glikoproteinidir. Aşırı eksprese olduğu zaman onkogen olarak kabul edilir (24). C-erbB2 onkogen ürünü olan protein reseptörü immünohistokimyasal yöntemlerle malign hücrelerin sitoplazmik membranında pozitif boyanma şeklinde gösterilebilir (26). Çalışmamızda olgularımızın tümünde C-erbB2 ile sitoplazmik boyanma görüldü. Hem adenom hemde karsinom grubu arasında boyanma yaygınlığı

ve şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Literatürde kolorektal karsinomlarda membranöz C-erbB2 ekspresyonu % 0-87 aralığında değişmekte olup % 70 oranında sitoplazmik ekspresyon izlenen çalışmalar mevcuttur (27-29, 150-155). Kavanagh ve ark. (153) 27 rektum ve 79 kolon karsinomu ile yaptıkları bir çalışmada C-erbB2 pozitifliğini rektumda % 7, kolonda % 11 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada C-erbB2 aşırı salınımı ile yaş, cinsiyet, lenfovasküler invazyon, TNM evresi, perinöral invazyon, tümör boyutu ve survey ile herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Kountourakis ve ark. (152) 106 adet kolorektal karsinom vakası üzerinde çalışmış ve C-erbB2 pozitifliğini sitoplazmik ve membranöz olmak üzere iki ayrı başlık altında incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda membranöz boyanma oranı % 5.66 olarak izlenmiştir. Membranöz C-erbB2 salınımı ile lenf nodu metastazı negatif olgular arasında ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada sitoplazmik boyanma % 16.98 olarak bulunmuş ve klinikopatolojik hiçbir parametre ile istatistiksel anlamlılığı görülmemiştir. Schuell ve ark. (27) yaptıkları çalışmada C-erbB2 ile negatif boyanma oranını % 70, pozitif boyanma oranını ise % 4 olarak bulmuşlar ve kolorektal karsinomlarda nadiren tedaviye yön verici düzeyde C-erbB2 salınımı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmada benzer şekilde tümör derecesi, cinsiyet, lokalizasyon ve survey ile C-erbB2 arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Arnaout ve ark. (49) 70 kolorektal karsinom üzerinde yaptıkları çalışmada hiçbir olguda C-erbB2 ile membranöz boyanma izlememişlerdir. Elezoğlu ve ark.'nın (149) kolorektal karsinomlarda yaptıkları çalışmada olgularda evre ve derece arttıkça C-erbB2 boyanmasının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Ancak lenfatik, perinöral, vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ochs ve ark. (99) da evre 2 kolon kanserlerinde benzer şekilde C-erbB2 salınımının prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir. McKay ve ark. (151) 249 kolorektal karsinomlu olgudan oluşmuş bir seride tümörlü alanlarda C-erbB2 ekspresyonunu % 81,8 olarak bulmuşlardır ancak olguların çoğunda bitişik normal mukozada da benzer oranda ekspresyon gözlemişlerdir. Ayrıca lenf nodu metastazı ile C-erbB2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Tüm bu sonuçlara rağmen C-erbB2 ile ilgili çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçlar açık değildir. Osako ve ark. (150) çalışmalarında tümör hücrelerinin büyük çoğunluğunda sitoplazmik veya membranöz boyanmayı

pozitif olarak kabul etmiştir. Ayrıca yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör yerleşimi, subserozal invazyon, lenf nodu metastazı, venöz invazyon, histopatolojik tip, karaciğer metastazı ve Dukes sınıflaması ile C-erbB2 aşırı salınımı arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Sonuç olarak sitoplazmik C-erbB2 ile tümör çapı, subserozal invazyon ve karaciğer metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Ek olarak C-erbB2 salınımı Dukes D hastalarda Dukes A grubu hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kapitanovic ve ark. (156) adenokarsinomlarda C-erbB2 salınımının benign kolon lezyonlarına göre anlamlı farklılık gösterdiğini bulmuştur. Porcelli ve ark. (157) ise çalışmalarında C-erbB2 salınımını preneoplastik lezyonlarda anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Bu nedenle sitoplazmik C-erbB2 salınımının adenom-karsinom sekansında önemli role sahip olduğunu öne sürmüştür. Park ve ark.(155) 137 kolorektal karsinomlu hastada yaptıkları çalışmada C-erbB2 pozitifliğini % 47,4 olarak bulmuştur. Bu çalışma ayrıca TNM evresi ve postoperatif rekürrens ile C-erbB2 salınımı arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda C-erbB2 ile membranöz boyanma görülmemiştir ancak çok sayıda çalışma dikkate alındığında boyanma konusunda henüz bir standardizasyon mevcut değildir. Ancak meme karsinomları göz önüne alındığında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) onayladığı skorlama sistemi membranöz boyanmayı tanı ve tedavi planlamada öne çıkarmaktadır. Bizde literatürdeki birçok çalışma gibi skorlama yaparken sadece membranöz boyanmayı göz önünde bulundurduğumuzdan tanı grupları ve prognostik parametrelerin karşılaştırılması yapılmadı.

Sonuç olarak;

1. İMP3 boyanma şiddeti ve yaygınlığı normal mukoza-adenom-karsinom arasında anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Tanı amacıyla rutin çalışmalarda kullanılabilir.
2. Lenf nodu metastazı, evre ile İMP3 boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).
3. İMP3 boyanma şiddeti açısından adenom ve karsinom grupları arasında farklılık anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).
4. Normal mukoza ile adenom ve normal mukoza ile karsinom grupları karşılaştırıldığında Gal-4 boyanma şiddeti ve yaygınlığındaki farklılık

istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak grupların lenf nodu metastazı ve evre ile ilişkisi anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

5. Gal-4 boyanma şiddetinin karsinomlarda diferansiyasyon derecesi azaldıkça anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $p<0,05$ ).
6. Olgularımızda C-erbB2 ile membranöz boyanma görülmedi.

## 5. KAYNAKLAR

1. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI, et al. Carcinoma of the Colon and Rectum. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (editors) Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. Lyon, IARC Press, 2010; 132-181.
2. Liu C, Crawford JM. Gastrointestinal Sistem. Göksel S (çeviren). Kumar V, Fausto N, Abbas A. Hastalığın Patolojik Temeli. Sav A, Özdamar ŞO. 7'inci baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009; 828-870.
3. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Epithelial Neoplasms of the Colon. Gastrointestinal Pathology, An Atlas and Text. 3'rd ed, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2008; 898-1034.
4. Odze R, Goldblum JR. Epithelial Neoplasms of Large İntestine. Redston M.(editor) Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. 2'nd ed, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009; 597-637.
5. Mills S.E, Carter D, Oberman H.A, Reuter V, Stoler M. İntestinal Neoplasm. Cooper HS. (editor) Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2009; 1368-1431.
6. Chin K.F, Greenman F, Gardiner E, Kumar H, Topping K, Monson J. Preoperative serum vascular endothelial growth factor can select patients for adjuvant treatment after curative resection in colorectal cancer. Br J Cancer 2000; 83, 1425-1431.
7. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etiyolojisi ve Predispozan Faktörler. Güncel Gastroenteroloji 2007; 11: 19-26.

8. Rosai J. Gastrointestinal Tract Large Bowel. Houston M. (editor) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10<sup>th</sup> ed, China, Mosby Company, 2010; 752-775
9. Nielsen J, Christiansen J, Lykke- Andersen J, Johnsen A.H, Wewer U.M, Nielsen F.C. A family of insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins represses translation in late development. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 1262-1270
10. Mueller-Pillasch F, Pohl B, Wilda M, Lacher U, Beil M, Wallrapp C. et al. Expression of the highly conserved RNA binding protein KOC in embryogenesis. *Mech Dev* 1999; 88: 95-99.
11. Mueller-Pillasch F, Lacher U, Wallrapp C, Micha A, Zimmerhackl F, Hameister H. et al. Cloning of a gene highly overexpressed in cancer coding for a novel KH-domain containing protein. *Oncogene* 1997; 14: 2729-2733.
12. Monk D, Bentley L, Beechey C, Hitchins M, Peters J, Preece MA et al. Characterisation of the growth regulating gene IMP3, a candidate for Silver-Russel syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 575-581.
13. Yantiss RK, Woda BA, Fanger GR, Kalos M, Whalen GF, Tada H et al. KOC (K homology domain containing protein overexpressed in cancer): a novel molecular marker that distinguishes between benign and malignant lesions of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 188-195.
14. Sitnikova L, Mendese G, Liu Q, Woda BA, Lu D, Dresser K et al. IMP3 Predicts aggressive superficial urothelial carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1701-1706.

15. Liao B, Hu Y, Herrick DJ, Brewer G. The RNA-binding protein IMP-3 is a translational activator of insulin-like growth factor II leader-3 mRNA during proliferation of human K562 leukemia cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 18517-18524.
16. Foulstone E, Prince S, Zaccheo O, Burns JL, Harper J, Jacobs C et al. Insulin-like growth factor ligands, receptors, and binding proteins in cancer. *J Pathol* 2005; 205: 145-153.
17. Fichera E, Liang S, Xu Z, Guo N, Mineo R, Fujita-Yamaguchi Y. A quantitative reverse transcription and polymerase chain reaction assay for human IGF-II allows direct comparison of IGF-II mRNA levels in cancerous breast, bladder, and prostate tissues. *Growth Horm IGF Res* 2000; 10: 61-70.
18. Torrisi R, Mezzetti M, Johansson H, Barreca A, Pigatto F, Robertson C, Decensi A. Time course of fenretinide-induced modulation of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGFBP-3 in a bladder cancer chemoprevention trial. *Int J Cancer* 2000; 87: 601-605.
19. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell* 1994; 76: 597-598.
20. Camby I, Le Mercier M, Lefranc F, Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions. *Glycobiology* 2006; 16: 137-157.
21. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 29-41.
22. Huflejt ME, Leffler H. Galectin-4 in normal tissues and cancer. *Glycoconjugate Journal* 2004; 20: 247-255.



23. Satelli A, Rao PS, Thirumala S, Rao US. Galectin-4 functions as a tumor suppressor of human colorectal cancer. *Int J Cancer* 2011; 129: 799-809.
24. Tangjitgamol S, Ramirez PT, Sun CC, See HT, Jhingran A, Kavanagh JJ, Deavers MT. Expression of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, estrogen receptor, and progesterone receptor in small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and prognostic study. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 646–656.
25. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
26. Rosty C, Couturier JR, Salomon AV, Genin P, Freneaux P, Zafrani BS, Garau XS. Overexpression/amplification of HER–2/neu is uncommon in invasive carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 23: 13–17.
27. Schuell B, Gruenberg T, Scheithauer W, Zielinski C, Wrba F. HER-2/neu protein expression in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 123
28. Pavlakis K, Kountourakis P, Stathopoulos E, Psyri A, Rontogianni D, Kafousi M, et al. HER-2 protein expression, cellular localization and gene amplification in colorectal carcinoma. *Appl Immunohistochem. Mol Morphol* 2007; 15: 441-445
29. Demirbaş S, Sücüllü I, Yildirim S, Celenk T. Influence of the c-erb B-2, nm23, bcl-2 and p53 protein markers on colorectal cancer. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 13-19

30. Mills SE. Colon. Dahl J, Greenson JK.(editors) Histology for Pathologist. 3th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 627-643.
31. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol. 2003; 16: 376-88.
32. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar A.C. (Çeviren) 7. baskı, Ankara, Palme kitabevi, 1996: 231-259.
33. Petorak İ. Medikal Embriyoloji. 2.baskı, İstanbul; Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. 1996; 196.
34. Schwartz S, Shires GT, Spencer F, Colon, Principles of surgery, 6th ed, USA, McGraw-Hill, 1994; 1192-1278.
35. İlgi S, Gökşen Y, Sayek İ (editor): Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları, Kolorektal Karsinomlar. Temel Cerrahi. Cilt 1, 2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999; 555-567, 816-839
36. Kuran O. Sistematik Anatomi. 3. baskı, İstanbul, Filiz Kitabevi 1993: 403-416.
37. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M: Kolon Hastalıkları. Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y (editors). Cerrahi Gastroenteroloji. 4. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1997:142-168.
38. Junquiera LC, Carneiro J. Temel Histoloji Text&Atlas. Solakoğlu S, Aytekin Y. (Çeviren) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2006: 320-322
39. Jin L, Seys AR, Zhang S. Diagnostic utility of IMP3 expression in thyroid neoplasms: a quantitative RT-PCR study. Diagn Mol Pathol 2010; 19: 63-69.

40. Corman LM, Allison SI, Kuehne JP. Kolon ve Rektal Cerrahinin El Kitabı. Adana: Nobel Tıp Kitabevi. 2004: 1–20.
41. Guyton AC, Hall JE. (editors) Gastrointestinal Fizyoloji. Dikmenoğlu NH (çeviren).Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (çeviren). 10'uncu baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2001; 718-763.
42. Marshall JR: Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention, and lifestyle. Gastroenterol Clin North Am 2008; 37: 73-82.
43. Freeman HJ: Colorectal cancer risk in Crohn's disease. World J Gastroenterol 2008; 14: 1810-1811.
44. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Zanetti R, Schmidlin F, Schubert H, et al. Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. Int J Cancer 2008; 123: 1141-1145.
45. Cho NL, Redston M, Zabuer AG, Carothers AM, Hornick J, Wilton A, et al. Aberrant crypt foci in the adenoma prevention with celecoxib trial. Cancer Prev Res 2008;1: 21-31.
46. Burgart LJ: Colorectal polyps and other precursor lesions; need for an expanded view. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31: 959-970
47. Jass JR: Gastrointestinal polyposes: clinical, pathological and molecular features. Gastroenterol Clin North Am 2007; 36: 927-946.
48. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al: Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer

Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595

49. Arnaout AH, Dawson PM, Soomro S, Taylor P, Theodorou NA, Feldmann M, et al. HER2 (c-erbB-2) oncoprotein expression in colorectal adenocarcinoma: an immunohistological study using three different antibodies. *J Clin Pathol* 1992; 45: 726-727.
50. O'Brien MJ: Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 947-968.
51. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg pathol* 2003; 27: 65-81.
52. Barry Iacopetta: Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002; 101: 403-408.
53. Lambert R, Kudo SE, Vieth M, Allen JI, Fujii H, Fujii T, et al. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1182-1199.
54. Lochhead P, Imamura Y, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Liao X, et al. Insulin-like growth factor 2 messenger RNA binding protein 3 (IGF2BP3) is a marker of unfavorable prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3405-3413.
55. Wang LC, Lee HC, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB: Gastrointestinal polyps in children. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 196-201.

56. Brosens LA, Van Hattem A, Hyland LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007; 56: 965-967.
57. Jansen M, de Leeuw WW, Baas AF, Myoshi H, Mathus-Vliegen L, Taketo MM, et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz –Jeghers polyposis. *Gut* 2006; 55: 1.
58. Yada S, Matsumoto T, Kudo T, Hirahashi M, Yao T, Mibu R, Iida M. Colonic obstruction due to giant inflammatory polyposis in a patient with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2005; 40: 536-541.
59. Galatiatsos P, Foulkes WD: Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385-398.
60. Lepisto A, Kiviluoto T, Halttunen J, Jarvinen HJ: Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009; 41: 504-509.
61. Boland CR: Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. *Fam Cancer* 2005; 4: 211-218.
62. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009; 41: 112-117
63. Schreiber IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndrome: clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 476-490.

64. Leslie A, Carey F.A, Partt NR, Steele. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *R.J.C. Br J Surg* 2002; 89: 845-860.
65. Colacchio TA, Forde KA, Scantlebury VP. Endoscopic polypectomy: inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1981; 194(6): 704-707.
66. Su LK, Burrell M, Hill DE, Gyruris JA, Brent R, Wiltshire R, Trent J. APC binds to the novel protein EB1. *Cancer Res* 1995; 55: 2972-2977.
67. Munemitsu S, Albert I, Souza B, Rubinfeld B, Polakis P. Regulation of intracellular beta catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. *Biochemistry* 1995; 92: 3046-3050.
68. Aberle H, Bauer A, Stappert J, Kispert A, Kember R. Beta catenin is a target for the ubiquitin–proteasome pathway. *EMBO J* 1997; 16: 3797-3804.
69. Brrueta L, Kraeft SK, Tirnauer JS, Schuyler SC, Chen LB. The adenomatous polyposis coli-binding protein EB1 is associated with cytoplasmic and spindle microtubules. *Cell Bio* 1998; 95: 10596-10601.
70. Christian NA, Ajay G, Hubert EB, Richard B. Molecular pathogenesis of colorectal cancer implications for molecular diagnosis. *Cancer* 2005; 104: 2035-2047.
71. Yang WV. APC as a Checkpoint Gene: The Beginning or the End? *Gastroenterology* 2002; 123: 935-939.
72. Jen J, Powell MS, Papadopoulos N, Smith JK, Hamilton RS, Vogenistein B, Kinzler WK. Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. *Cancer Res* 1994; 54: 5523-5526.

73. Barbletz T, Herman K, Jung A, Faller G, Krichner T. Expression of nuclear beta catenin and c-myc is correlated with tumor size but not with proliferative activity of colorectal adenomas. *Am J of Pathol* 2000; 156: 865-870.
74. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* 1989; 49: 4682-4689.
75. Mulder JWR, Offerhaus GJA, Feyter EP, Floyd JJ, Kern SE, Vogelstein B, Hamilton SR. The relationship of quantitative nuclear morphology to molecular genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence of the large bowel. *Am J of Pathol* 1992; 141: 797-804.
76. Nusko G, Sasche R, Mansmann U, Wittekind CH, Hahn EG. K-RAS-2 gene mutations as predictors of metachronous colorectal adenomas. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1035-1041.
77. Zhu D, Keohavong P, Finkelstein SD, Swalsky P, Bakker A, Weissfeld J, et al. K-ras gene mutations in normal colorectal tissues from K-ras mutation-positive colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1997; 57: 2485-2492.
78. Karahan N, Çandır Ö, Çetin R. Kolorektal karsinomlarda p53 immünreaktivitesinin klinik ve histopatolojik parametreler ile ilişkisi. *SDÜ Tıp Dergisi* 2001; 8: 56-60.
79. Oren M, Rotter V. Introduction: p53 the first twenty years. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 9-11.
80. Ay ME, Terzioğlu O, Terzi C, Ay İÖ. p53 ve p73 ekspresyon düzeyi kolorektal kanser için tanısal bir belirteç midir? *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 15: 26-34.

81. De Angelis PM, Clausen OPF, Schjolberg A, Stokke T. Chromosomal gains and losses in primary colorectal carcinomas detected by CGH and their associations with tumour DNA ploidy, genotypes and phenotypes. *Br J Cancer* 1999; 80: 526-535.
82. Rashid A, Zahurak M, Goodman SN, Hamilton SR. Genetic epidemiology of mutated K-ras proto-oncogene, altered suppressor genes, and microsatellite instability in colorectal adenomas. *Gut* 1999; 44: 826-833.
83. Fearon ER, Jones P. Progressing toward a molecular description of colorectal cancer development. *FASEB Journal* 1992; 6: 2783-2790.
84. Houlston RS. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. *J Clin Mol Pathol* 2001; 54: 206-214.
85. Zauber P, Solitare MS, Marotta SP, Bishop T. Loss of heterozygosity for chromosome 18q and microsatellite instability are highly consistent across the region of the DCC and SMAD4 genes in colorectal carcinomas and adenomas. *The J Applied Res*, 2008; 8: 14-23.
86. Kim SK, Fan Y, Papadimitrakopoulou V, Clayman G, Hittelman WN, Hong WK, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene, is altered infrequently in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 2519-2521.
87. Soyöz M, Özçelik N. TGF beta (transforming growth factor beta) ve sinyal iletimi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2007; 27: 426-433.
88. Ahuja N, Mohan AL, Li Q, Stolker JM, Herman JG, Hamilton SR, Baylin SB, Issa JPI. Association between CpG island methylation and microsatellite in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1997; 57: 3370-3374.



89. Loeb LA. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51: 3075-3079.
90. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 93-112.
91. Lothe RA, Peltomaki P, Meling GI, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Pylkkanen L, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res* 1993; 53: 5849-5852.
92. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009; 58: 90-96.
93. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al: Pathological Assessment of pericolonc tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod pathol* 2007; 20: 843-855
94. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnic B, Lagorce-Page C, et al: Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964.
95. Jass JR: Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50: 113-130.
96. Dalton P, Chandrasoma P (editor): *Colorectal Malignant Neoplasm. Gastrointestinal Pathology*. 1st ed. Stamford Connecticut: Appleton&Lange, 1999: 313-364.

97. Jass JR: Tumours of the Small and Large Intestines (Including the Anal region). Fletcher C.D.M (editor). Diagnostic Histopathology of Tumours. Vol 1, second ed. New York: Churcill Livingstone, 2000: 369-409
98. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, Gabriella DC, Angela LB, Renato C et al. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1429-1439.
99. Ochs A.M, Wong L, Kakani V, Neerukonda S, Gorske J, Rao A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and HER/neu in stage 2 colon cancer and correlation with survival. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4: 262-267
100. Makinen MJ: Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50: 131-150.
101. Cui M, Ye F, Jiang B, Deng P, Wang X, Jiang Y, Zhang DY Effect of genomic instability and mutations on the signaling pathways in colon cancer cells. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013 1; 5: 574-82.
102. Rumilla K.M, Erickson L.A, Erickson A.K, Lloyd R.M. Galectin-4 expression in carcinoid tumors. *Endocrine Pathology* 2006; 17: 243-249.
103. Chirieac LR, Shen L, Catalano PJ, Issa JP, Hamilton Sr: Phenotype of microsatellite-stable colorectal carcinomas with CpG island methylation. *AM J Surg Pathol* 2005; 29: 429-436.
104. Hisamori S, Nagayama S, Kita S, Kawamura J, Yoshizawa A, Sakai Y. Rapid progression of submucosal invasive micropapillary carcinoma of the colon in

- progressive systemic sclerosis: report of a case. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 399-405.
105. Riddell RH, Petras RE, Williams GT, Sobin LH. Atlas of tumor pathology. Tumors of the intestines. Armed Force Institute of Pathology 2003; 133-188.
  106. Parfitt JR, Drimann DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: A review of its pathological assesment. *J Clin Pathol* 2007; 60: 849-855.
  107. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979-994.
  108. Greene FL, Page DL, Balch CM. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York, Springer-Verlag 2002: 435.
  109. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582 Ankara
  110. Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler) Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği Yayınları, 2003, 427-450.
  111. Terzi C, Ünek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2004; 9: 71-80.
  112. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation

therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3277-3283.

113. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky a, et al: Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964.
114. Normanno N, Tejpar S, Morgillo F, De luca A, Van Cutsem E, Ciardiello F. Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 519-527.
115. Sartore-Bianchi a, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009;69: 1851-1857.
116. Zaanan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, Parc Y, Louvet C, De Gramont A, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol.* 2010; 21: 772-780.
117. TCD Cerrahi, <http://www.tcdcerrahi.org/fulltext.php?id=674>
118. Cameron J.L. Kalın Barsak. Ulualp K. (çeviren) Güncel Cerrahi Tedavi. Andican A. (çeviri editörü) 1. basım, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti. 2001; 173-304.
119. Nechifor-Boila A, Nechifor-Boila A, Loghin A, Catana R, Borda A. Expression of insulin-like growth factor-2 mRNA binding protein 3 (IMP3)

in various normal and neoplastic human tissues. *Revista Romana de Medicina de Laborator* 2012; 20: 163-172.

120. McLeod HL, Murray GI. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1999; 79: 191-203.
121. Calaluce R, Miedema BW, Yesus YW. Micrometastasis in colorectal carcinoma: a review. *J Surg Oncol*. 1998; 67: 194-202.
122. Kim J, Huynh R, Abraham I, Kim E, Kumar RR. Number of lymph nodes examined and its impact on colorectal cancer staging. *Am Surg*. 2006; 72: 902-905.
123. Li S, Cha J, Kim J, Kim KY, Kim HJ, Nam W, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3: a novel prognostic biomarker for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011; 33: 368-374.
124. Righi A, Zhang S, Jin L, Scheithauer BW, Kovacs K, Kovacs G, et al. Analysis of IMP3 expression in normal and neoplastic human pituitary tissues. *Endocr Pathol* 2010; 21: 25-31.
125. Jennifer J, Hosey F, Xu H. The use insulin like-growth factor 2 messenger RNA binding protein-3 in diagnostic pathology. *Hum Pathol* 2010; 6: 1-12.
126. Pryor JG, Simon RA, Bourne PA, Spaulding BO, Scott GA, Xu H. Merkel cell carcinoma expresses K homology domain-containing protein overexpressed in cancer similar to other high-grade neuroendocrine carcinomas. *Hum Pathol* 2009; 40: 238-243.
127. Clauditz T.S, Wang C.J, Gontarewicz A, Blessmann M, Tennstedt P, Borgmann K, et al. Expression of insulin-like growth factor-2 mRNA binding

protein 3 (IMP3) in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 125-132.

128. Li L, Xu H, Spaulding BO, Cheng L, Simon R, Yao JL, et al. Expression of RNA-binding protein IMP3 (KOC) in benign urothelium and urothelial tumors. *Hum Pathol* 2008; 39: 1205-1211.
129. Hanley KZ, Facik MZ, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, Bonfiglio TA, et al. Utility of anti-L523S antibody in the diagnosis of benign and malignant serous effusions. *Cancer* 2008; 114: 49-56.
130. Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, Wu CL, Woda B, Rock K, et al. Oncofetal protein IMP3, a novel molecular marker that predicts metastasis of papillary and chromophobe renal cell carcinomas. *Cancer* 2008; 112: 2676-2682.
131. Ikenberg K, Fritzsche FR, Haerdi UZ, Hofmann I, Hermanns T, Seifert H, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 (IMP3) is overexpressed in prostate cancer and correlates with higher gleason scores. *BMC Cancer* 2010; 10: 341-347.
132. Bellezza G, Cavaliere A, Sidoni A. IMP3 expression in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 2008; 39: 1205-1211.
133. King R, Pasha T, Rouillet MR, Zhang PJ, Bagg A. IMP3 is differentially expressed in normal and neoplastic lymphoid tissue. *Hum Pathol* 2009; 40: 1699-1705.
134. Walter O, Prasad M, Lu S, Quinlan RM, Edmiston KL, Khan A. IMP3 is novel biomarker for triple negative invasive mammary carcinoma associated with a more aggressive phenotype. *Hum Pathol* 2009; 40: 1528-1533.

135. Riener MO, Fritzsche FR, Clavien PA, Pestalozzi BC, Hensch NP, Jochum W, et al. IMP3 expression in lesions of the biliary tract: a marker for high-grade dysplasia and an independent prognostic factor in bile duct carcinomas. *Hum Pathol* 2009; 40: 1377-1383.
136. Köbel M, Xu H, Bourne PA, Spaulding BO, Shih IM, Mao TL, et al. IGF2BP3 (IMP3) expression is marker of unfavorable prognosis in ovarian carcinoma of clear cell subtype. *Mod Pathol* 2009; 22: 469-475.
137. Schaeffer D, Owen DR, Lim HJ, Buczkowski AK, Chung SW, Scudamore CH, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 (IGF2BP3) overexpression in pancreatic ductal adenocarcinoma correlates with poor survival. *BMC Cancer* 2010; 10: 59-67.
138. Ikeda K, Tate G, Suzuki T, Kitamura T, Mitsuya T. IMP3/L523S, a novel immunocytochemical marker that distinguishes benign and malignant cells: the expression profiles of IMP3/L523S in effusion cytology. *Hum Pathol* 2010; 41: 745-750.
139. Hart J, Parab M, Mandich D, Cartun RW, Ligato S. IMP3 immunocytochemical staining increases sensitivity in the routine cytologic evaluation of biliary brush specimens. *Diagn Cytopathol* 2012; 40: 321-326.
140. Chen YL, Jeng YM, Hsu HC, Lai HS, Lee PH, Lai PL, Yuan RH. Expression of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 predicts early recurrence and poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Surg*. 2013; 11: 85-91.
141. Li D, Yan D, Tang H, Zhou C, Fan J, Li S, Wang X, Xia J, Huang F, Qiu G, Peng Z. IMP3 is a novel prognostic marker that correlates with colon cancer progression and pathogenesis. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 3499-3506.

142. Yuan RH, Wang CC, Chou CC, Chang KJ, Lee PH, Jeng YM Diffuse expression of RNA-binding protein IMP3 predicts high-stage lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1711-1719.
143. Barrow H, Rhodes JM, Yu LG The role of galectins in colorectal cancer progression. *Int J Cancer* 2011; 129: 1-8.
144. Kim SW, Park KC, Jeon SM, Ohn TB, Kim TI, Kim WH, Cheon JH Abrogation of galectin-4 expression promotes tumorigenesis in colorectal cancer. *Cell Oncol* 2013; 36: 169-178.
145. Watanabe M, Takemasa I, Kaneko N, Yokoyama Y, Matsuo E, Iwasa S, Mori M, Matsuura N, Monden M, Nishimura O Clinical significance of circulating galectins as colorectal cancer markers. *Oncol Rep.* 2011; 25: 1217-26.
146. Nagy N, Legendre H, Engels O, André S, Kaltner H, Wasano K, et al. Refined prognostic evaluation in colon carcinoma using immunohistochemical galectin fingerprinting. *Cancer* 2003 15; 97: 1849-58.
147. Hayes DF, Thor AD. C-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful markers. *Seminars in Oncology* 2002; 29: 231-245
148. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Symmans WF, Pusztai L, Bloom KJ. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003. *The Oncologist* 2003; 8: 307-325.
149. Elezoğlu B, Tolunay Ş. Kolorektal Adenokarsinomlarda Stromal Mast Hücre Sayısı, Mikrodamar Yoğunluğu ve C-erbB-2 Boyanmasının Sağkalım ve Prognostik Faktörler ile İlişkisi. *Türk Patoloji Dergisi* 2012; 28: 110-118.



150. Osako T, Miyahara M, Uchino S, Inomata M, Kitano S, Kobayashi M. Immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in colorectal cancer and the correlation with patient survival. *Oncology* 1998; 55: 548-555.
151. McKay JA, Loane JF, Ross VG, Ameyaw M-M, Murray GI, Cassidy J, McLeod HL. C-erbB-2 is not a major factor in the development of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002; 86, 568-573
152. Kountourakis P, Pavlakis K, Psyrris A, Rontogianni D, Xiros N, Patsouris E, Pectasides D, Economopoulos T. Clinicopathologic significance of EGFR and Her-2/neu in colorectal adenocarcinomas. *Cancer J* 2006; 12: 229-236
153. Kavanagh DO, Chambers G, Grady LO, Barry KM, Waldron RP, Bennani F, et al. Is overexpression of HER-2 a predictor of prognosis in colorectal cancer? *BMC Cancer* 2009; 9: 1-6
154. Li Q, Wang D, Li J, Chen P. Clinicopathological and prognostic significance of HER-2/neu and VEGF expression in colon carcinomas. *BMC Cancer* 2011; 11: 277-285.
155. Park DI, Kang MS, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, et al. HER-2/neu overexpression is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 491-497.
156. Kapitanovic S, Radosevic S, Kapitanovic M, Andelinovic S, Ferencic Z, Tavassoli M, et al. The expression of p185(HER-2/neu) correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1997; 112: 1103-1113.

157. Porcelli B, Frosi B, Terzuoli L, Arezzini L, Marinello E, Vernillo R, et al. Expression of p185 and p53 in benign and malignant colorectal lesions. *Histochem Journal* 2001; 33: 51-57.
158. Lu D, Vohra P, Chu PG. An oncofetal protein IMP3: a new molecular marker for the detection of esophageal adenocarcinoma and high grade dysplasia. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 521-525.
159. Li C, Rock KL, Woda BA. IMP3 is a novel biomarker for adenocarcinoma insitu of the uterine cervix: an immunohistochemical study in comparison with p16 (INK4a) expression. *Mod Pathol* 2007; 20: 242-247.
160. Özkalay N, Şentürk N, Düzcan E. IMP3 expression in urothelial carcinomas of the urinary bladder. *Türk Patoloji Dergisi* 2011; 27: 31-37.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2002 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Pratisyen Hekim olarak Keban Sağlık Ocağı'nda görev yaptım. 2005-2008 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştıktan sonra 2008 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen eğitimime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.