



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**REKTAL ADENOKARSİNOMLARDA ALDEHİD DEHİDROGENAZ 1 (ALDH1) VE  
GAMMA SYNUCLEİN EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK DEĞERİ**

**Dr. İsmail Harmankaya**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Pınar KARABAĞLI**

KONYA, 2015



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**REKTAL ADENOKARSİNOMLARDA ALDEHİD DEHİDROGENAZ 1 (ALDH1) VE  
SYNUCLEİN GAMMA EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK DEĞERİ**

**Dr. İsmail Harmankaya**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Pınar KARABAĞLI**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14102037 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA, 2015

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta tez danıŐmanım ve Anabilim Dalı BaŐkanı'mız Yrd. Doç. Dr. Pınar Karabağlı olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Serdar UđraŐ, Prof. Dr.Fusun Baba, Doç. Dr. Halil Kıyıcı, Yrd. Doç. Dr. Zeliha Esin elik ve Yrd. Doç. Dr. Ceyhan Uđurluođlu'na ve çalıŐmamızı istatiksels olarak değerlendiren Halk Sağlığı Anabilim Dalı oğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Fatih Kara ile birlikte asistan arkadaşlarım, laboratuvar çalıŐanları ve aileme teŐekkür ederim.

Dr. İsmail Harmankaya

2015, Konya

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENELBİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1.Rektumun Anatomi ve Embriyolojisi.....	4
2.1.1.Rektumun Komşulukları .....	5
2.1.2.Pelvis Peritonu ve Fasya İlişkileri .....	5
2.1.3.Rektumun Beslenmesi ve Dolaşımı .....	6
2.1.4.Rektumun İnnervasyonu .....	7
2.2.Rektumun Histolojisi.....	7
2.3.Kolorektal Adenokarsinomların Etiyolojisi .....	8
2.3.1.Aberan Kript Odağı.....	8
2.3.2.Adenomatöz Polipler .....	8
2.3.2.1. Tubuler Adenom .....	9
2.3.2.2. Villoz Adenom .....	9
2.3.2.3. Tubulovillöz Adenom .....	10
2.3.3. Serrated Adenom/Mikst Hiperplastik-Adenomatöz Polip .....	10
2.3.4.Yassı (“Flat”) Adenom.....	10
2.3.5.Deprese (Çökük) Adenom.....	11
2.3.6. Hiperplastik Polip.....	11
2.3.7.Juvenil Polip .....	11
2.3.8.Peutz-Jeghers Polipleri .....	11
2.3.9.İnflamatuvar Polip .....	12
2.3.10. Lenfoid Polip.....	12
2.4.Polipozis Sendromları .....	12
2.4.1.Familyal Adenomatöz Polipozis .....	12
2.4.1.1.Klasik Familyal Adenomatöz Polipozis .....	13
2.4.1.2.Yassı Familyal Adenomatöz Polipozis .....	13
2.4.1.3.Gardner Sendromu .....	13
2.4.1.4.Turcot Sendromu.....	13

2.4.2. Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Karsinom Sendromu.....	14
2.4.3. Juvenil Polipozis Sendromu .....	14
2.4.4. Peutz-Jeghers Sendromu .....	14
2.4.5. Cowden Sendromu .....	15
2.4.6. Cronkhite-Canada Sendromu .....	15
2.5. Diyet .....	15
2.6. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıkları .....	15
2.7. Diğer Nedenler .....	15
2.8. Kolorektal Karsinogenez .....	16
2.8.1. Adenom-Karsinom Sekansı.....	16
2.8.2. Adenomatöz Polipozis Coli Geni .....	17
2.8.3. K-ras Geni .....	18
2.8.4. p 53 Geni .....	19
2.8.5. Kromozom 18q Kaybı .....	20
2.8.6. Metilasyon .....	21
2.8.7. Mikrosatellit İnstabilitesi .....	22
2.9. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri.....	23
2.9.1. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri .....	23
2.9.2. Rektal tuşe ve endoskopik tetkikler .....	23
2.9.3. Radyolojik görüntüleme yöntemleri.....	24
2.9.3.1. Baryumlu tetkikler.....	24
2.9.3.2. Bilgisayarlı Tomografi .....	25
2.9.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	25
2.9.3.4. Endorektal Ultrasonografi.....	26
2.9.3.5. Pozitron emisyon tomografisi .....	26
2.10. Kolorektal Karsinomların Lokalizasyonu ve Kliniği .....	27
2.11. Kolorektal Karsinomların Patolojisi.....	28
2.11.1. Kolorektal Karsinomların Makroskopisi.....	28
2.11.2. Kolorektal Karsinomların Histopatolojisi .....	28
2.11.3. Kolorektal Karsinomların Varyantları.....	30

2.11.4 Kolorektal Karsinomlarda Derece ve Evre .....	31
2.11.5. Kolorektal Karsinomlarda Yayılım ve Metastaz.....	34
2.12. Kolorektal Karsinomlarda Tedavi .....	34
2.13. Prognostik Faktörler .....	36
2.14. ALDH 1 .....	37
2.15. Gamma Synuclein .....	39
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>40</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>58</b>
<b>6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>62</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>63</b>
<b>8.ÖZET .....</b>	<b>67</b>
<b>9.SUMMARY.....</b>	<b>68</b>
<b>10.ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>69</b>

## **KISALTMALAR**

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALDH: Aldehit Dehidrogenaz

APC: Adenomatöz Polipozis Coli

APR: Abdominoperineal rezeksiyon

BT: Bilgisayarlı tomografi

CA: Karbohidrat antijen

CEA: Karsinoembriyonik anijen

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

ERUS: Endorektal ultrasonografi

FAP: Familyal adenomatöz polipozis

HNPCC: Herediter nonpolipöz kolorektal kanser

HPCC: Herediter polipöz kolorektal kanser

İMA: İnferior mezenterik arter

İMV: İnferior mezenterik ven

KRK: Kolorektal kanser

MSI: Mikrosatellit İnstabilitesi

PA-MRG: Faz sıralı (phased array) manyetik rezonans görüntüleme

PET: Pozitron emisyon tomografisi

SKC: Sfinkter koruyucu cerrahi

TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktörü alfa

TNM : Tümör, Nod, Metastaz

US: Ultrasonografi

## 1.GİRİŞ

Rektum kanseri gastrointestinal sistemin en sık görülen malignitelerinden biri olup, kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2007-2008 yıllarında 12 ilin kanser kayıt merkezi verilerine göre, kolorektal kanser (KRK) görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7,8 ile kadınlarda üçüncü ve % 7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır<sup>1</sup>. Deri kanserleri hariç tutulduğunda kolorektal kanserler, ABD'de kadın ve erkeklerde en sık görülen 3. kanser türüdür. 2014'te Amerikan Kanser Derneği'nin tahmin ettiği verilere göre her yıl kolon kanseri için 96,830 yeni vaka tespit edilirken, rektum kanseri için bu sayı 40,000 olarak tahmin edilmektedir<sup>2</sup>. Kolorektal kanser Avrupa'da ise 2. sıklıkta görülen kanser türüdür (%13,2). Avrupa'da yılda 212,000 kişi kolorektal kanser sebebiyle hayatını kaybetmektedir<sup>3</sup>.

Sporadik KRK için yaş risk faktörüdür. 40 yaşın altında KRK nadirken, 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlamaktadır. KRK vakalarının % 90'ı 50 yaş üzerinde iken; 80 yaş üzerinde bu oran erkekler için % 10'a, kadınlar için % 15'e kadar yükselmektedir. KRK'nin yaşam boyu görülme sıklığı % 2,4-5 civarındadır<sup>1</sup>.

Kolorektal kanserlerde tümör gelişimi multifaktoriyel olup, son yıllarda ortaya çıkan en önemli temel süreç adenom-karsinom sekansı'dır. Adenom-karsinom sekansı, multipl klonal genetik değişikliklerle ortaya çıkan, normal epitelden displastik epitele ve karsinoma kadar uzanan çok basamaklı progresyonu gösteren bir süreçtir. Bu süreç invaziv karsinom gelişiminde rol oynayan genetik çalışmalar için mükemmel bir model olması yanı sıra prekürsör lezyonların endoskopik olarak erken tespiti için de önemlidir<sup>4</sup>.

Rektum kanserlerinin kolorektal kanserler arasında her evrede sağ kalımın en olumsuz olduğu tümörler olduğu bilgisi, günümüzde değişmektedir. Günümüzde tarama yöntemleriyle saptanan poliplerin kansere dönüşmeden eksize edilmesinin yanı sıra hastalığın erken tanısı ile kür şansı artmıştır<sup>2</sup>.

Cerrahi tekniğin optimizasyonu ve neoadjuvan tedavi yaklaşımı son yıllarda rektum kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım sürelerinin, kolon kanserinden daha iyi olmasına yol açmış görünmektedir. Rektum kanserinin birincil tedavisi cerrahidir.



Ancak cerrahi öncesi uygulanan neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi tümörde küçülme sağlayarak tedavi başarısını artırmaktadır. Rektum kanserinde tedavi stratejisinin (cerrahi, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi) doğru belirlenmesi lokal nüksü azaltmak ve sağkalımı artırmak için gereklidir<sup>3</sup>.

Aldehit dehidrogenaz (ALDH) ailesinin üyeleri aldehidlerin enzimatik detoksifikasyonunda ve hücre içinde retinoik asit, betain ve gamma-aminobutirik asit üretiminde önemli bir rol oynar. Bunun yanında ALDH'lar bazı hormonlara bağlamasında, korneada UV ışınlarının etkilerini azaltmasında etkilidir. ALDH ailesinin birkaç enziminin normal ve kanser kök hücresi göstergesi olduğu saptanmıştır<sup>5</sup>.

ALDH1 neredeyse tüm memeli dokularında lokalize olan bir enzim ailesidir. ALDH enziminin' in 17 izoformundan biri olan ALDH1 sitozolik formudur. Hematopoetik kök hücrelerde yüksek seviyede ALDH aktivitesi gösterilmiştir<sup>6</sup>.

Kanser kök hücre belirteci olan ALDH1'in kemoterapiye rezistansta, tümör progresyonunda ve metastazında etkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak düşük dereceli kolorektal kanserlerde izlenen ALDH1 ekspresyonunun yüksek dereceli tümörlerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>7, 8</sup>. ALDH1'in birçok kanserde tedaviye dirençle ilişkili olduğu ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Rektum kanserlerindeki neo-adjuvan kemoterapi sonrası incelenen vakalarda yüksek ALDH1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>9</sup>.

Synuclein kromozom 10q23 bölgesinde 127 aminoasitten oluşan bir proteindir. Synuclein ailesinin 3 üyesi alfa, beta ve gamma'dır. Synucleinler nöronal hücrelerde ve nörodejeneratif hastalıklarda eksprese olurlar. Alfa ve beta subünitleri Alzheimer ve Parkinson hastalığındaki amiloid plaklarda bulunmuştur. Son çalışmalarda metastatik ve ileri evre meme, over, karaciğer, prostat ve kolon kanserlerinde normal dokulardan farklı olarak anormal gamma synuclein ekspresyonu gösterilmiştir. Gamma synuclein ekspresyonu meme kanser hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu ve metastazıyla ilişkili bulunmuştur<sup>10, 11</sup>. Gamma synucleinin normal endometrium dokusunda hiç eksprese olmamasına rağmen,

endometrioid endometrial karsinomlarda invazyon, metastaz ve prognoz için kullanılabilecek bir belirteç olduğu öne sürülmektedir<sup>11</sup>.

Çalışmamızda rektum kanserinde gammasynucleinve ALDH1 ekspresyonlarının tümör derece ve evresi, tümör agresivitesi ve prognozundaki önemini anlamayı hedefledik.

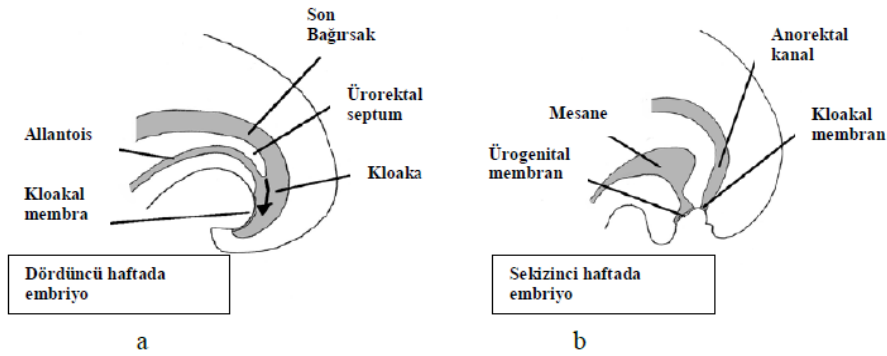
Çalışmamız sonucunda rektum adenokarsinomlarında farklı evredeki tümörlerde ALDH1 ve gamma synuclein antikolarıyla ekspresyonun patolojik parametrelerle ilişkisinin anlamlı bulunması durumunda rutin pratikte hastalığın prognozunu öngörme ve farklı tedavi protokollerinin düzenlenmesinde bu antikolardan yararlanılabilecektir.

Gamma synuclein ekspresyonu daha önce rektum tümörlerinde çalışılmamıştır.

## 2.GENELBİLGİLER

### 2.1. Rektumun Anatomi ve Embriyolojisi

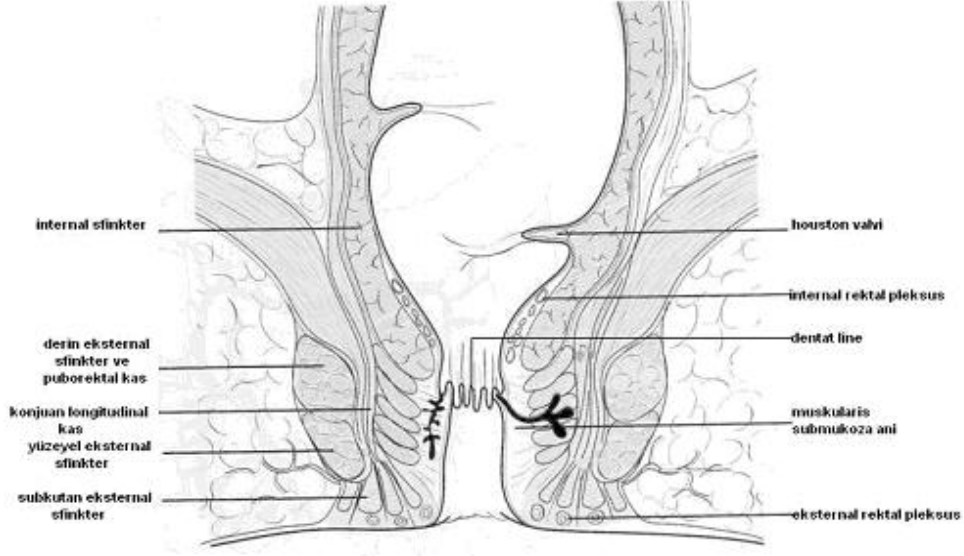
Sindirim sisteminin epiteli ve parankimi endodermden, kas ve periton elemanları mezodermden köken alır. Primitif bağırsak; faringeal bağırsak, ön bağırsak, orta bağırsak ve son bağırsaktan oluşur. Rektum, transvers kolonun distali, inen kolon, sigmoid kolon ve anal kanalın üst kısmı ile birlikte son bağırsaktan gelişir<sup>12</sup>. Embriyolojik gelişim sırasında ilk iki ay içerisinde transvers membran kloaka içinde aşağıya doğru yönelerek önde allantois, arkada ise son bağırsak kalacak şekilde kloakayı ikiye ayırır. Oluşan ürorektal septumun önünde ürogenital sinüs, arkada ise anorektal kanal gelişir (Şekil 2.1)<sup>12</sup>. Rektum dokuzuncu haftada anal membranın yırtılmasıyla dışarı açılır.



Şekil 2.1. Dördüncü ve sekizinci haftada embriyo

Rektum 3. sakral vertebra düzeyinden başlayıp, inferiorda anüs ile sonlanır. Uzunluğu 13-15 cm olup alt kısmı genişleyerek ampulla rektiye oluşturur. Rektum hem frontal hem sagittal kesitte eğrilikler gösterir. Pelvis diafragmasından geçerek levator ani kasları içinde seyreden 3-4 cm'lik kısmı anal kanal olarak tanımlanır. Anal kanal iç örtüsü başlıca iki yönde değişim göstermiştir. Yukarıda mukoza aşağıda cilt izlenir. İki örtü arasındaki sınır linea pektinea (linea dentata) olarak değerlendirilir. Anal kanal linea pektineanın altında farklı bir cilt ile kaplıdır. Kıl, ter ve yağ bezi içermeyen bu deriye pekten adı verilir. Pekten, kıl ve ter bezi içeren normal deri ile devam eder. İki farklı deri arasındaki sınır anal verj olarak adlandırılır. Cerrahi ve anatomik olarak iki farklı anal kanal tanımı kullanılmıştır. Anatomik anal kanal, anal verj ile linea dentata arasında kalan kısımdır. Cerrahi anal kanal ise anal verj ile anorektal halka arasında kalan 3-4 cm'lik bölümdür

(Şekil2.2)<sup>13</sup>. Diğer kolon segmentlerinden farklı olarak appendices epiploica, tenya koli, haustra ve mezenteri bulunmamaktadır.



**Şekil 2.2.** Distal rektum ve anal kanal anatomisi

### 2.1.1 Rektumun Komşulukları

Rektumun arkasında 3, 4 ve 5. sakral vertebralar ve koksiks, süperior rektal arter ve ven, piriform kas, sakral pleksus, sempatik trunkus, koksigeal kas ve levator ani kası yer alır. Öndeki komşulukları kadın ve erkekte farklıdır. Erkeklerde, önde mesanenin fundusu ve vezikula seminalislerin üst bölümünden ekskavasyon rektovezikalis ile ayrılır. Bu periton kıvrımının altında ise mesane, vezikula seminalisin alt bölümleri, duktus deferensler, üreterlerin terminal bölümleri ve prostat ile komşuluğu vardır. Kadında, önde periton kıvrımının üstünde uterus, vaginanın üst parçası, ekskavasyon rektouterina yer alır. Periton kıvrımının altında rektum önünde vagina yer almaktadır<sup>14</sup>.

### 2.1.2. Pelvis Peritonu ve Fasya İlişkileri

Rektumun her biri 5 cm uzunluğunda 3 parçadan oluştuğu varsayılır. 1/3 üst bölümde ön ve yan yüzler, 1/3 orta bölümde ise sadece ön yüz periton ile örtülüdür.

1/3 alt kısmı ise tamamen periton dışında kalır<sup>15</sup>. Peritonun rektum üzerinde öne doğru döndüğü yer peritoneal refleksiyon olarak adlandırılmıştır. Erkeklerde anal

verjden 8-9 cm, kadında ise 5-8 cm yukarıda yer almaktadır. Peritoneal refleksiyon rektal tuşe ile ulaşılabilir mesafededir.

Endopelvik fasyanın visseral yaprağından köken alan rektumun fasya propriası (perirektal fasya) rektumu çevreler. Bu fasya rektumu çevreleyen yağ dokusu, sinirler, kan damarları ve lenfatikleri sarar ve mezorektumu oluşturur. İsmi mezorektum olmakla beraber bu yapı gerçek bir mezo özelliği göstermemektedir. Seksüel ve üriner fonksiyonları sağlayan sinirler bu fasyanın dışında kalırlar. Endopelvik fasyanın paryetal yaprağının kalınlaşmasıyla oluşan presakral fasya (Waldeyer fasyası) sakrum, koksiks, sinirler ve presakral venleri sarar.

Rektum cerrahisinde diseksiyonun bu iki fasya arasındaki damarsız alanda yapılması ameliyat sırasında oluşabilecek komplikasyonları azaltır ve onkolojik ilkelere uygun bir diseksiyon yürütülmesini sağlar. Distal rektum ön yüzünde Denonvillier fasyası ile ürogenital organlardan ayrılır.

Üreter, pelvis giriminde arteria iliaka kommünisin bifurkasyonunu çaprazlayarak periton ve arteria iliaka interna arasında aşağıya doğru dönerek mesaneye ulaşır. Fasya planlarına uyularak yapılan bir rektum serbestleştirilmesi üreterlerin yaralanmasını engeller.

### **2.1.3. Rektumun Beslenmesi ve Dolaşımı**

Üst rektum; inferior mezenterik arter (İMA)' in uç dalı olan superior rektal arter tarafından, orta rektum; arteria iliaka interna yan dalı olan orta rektal arter tarafından, alt rektum ise internal iliak arterin dalı olan arteria pudendalis internadan çıkan inferior rektal arter tarafından kanlandırılır. Üst rektal ven; inferior mezenterik ven (İMV) aracılığıyla portal sisteme dökülür. Orta ve alt rektal ven; internal iliak ven aracılığıyla inferior vena kavaya dökülür. Üst ve orta rektum lenfatikleri; inferior mezenterik lenf düğümlerine, 1/3 distal bölümün lenfatikleri; hem inferior mezenterik lenf düğümlerine hem de internal iliak lenf düğümlerine drene olurlar. Distal veya perirektal olarak da adlandırılan distal lenfatikler mezorektum içinde yer alırlar. Anal kanalın lenfatik drenajı ise inguinal lenf düğümlerine doğrudur<sup>16</sup>.

#### **2.1.4. Rektumun İnnervasyonu**

Rektum otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik lifleri ile inerve olur. Parasempatik inervasyon, sakral parasempatik sinirlerle (N.Erigentes) gerçekleşir. Bu sinirler 2. 3. ve 4. sakral sinirlerden oluşur. Bu sinirler aşağıya, öne ve laterale doğru uzanıp sempatik liflerle birleşerek inferior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Sempatik sinirler L1, L2 ve L3 segmentlerinden çıkarlar. Paravertebral sempatik sinirlerden geçerek preaortik pleksusları ve aşağı doğru uzanarak aort bifurkasyonunun altındaki superior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Bu bölgede hipogastrik sinir sağlı-sollu aşağıya doğru inerek rektumun lateralinden inferior hipogastrik pleksusu oluşturur.

#### **2.2. Rektumun Histolojisi**

Rektumun dört fonksiyonel tabakası vardır: içten dışarıya doğru sırası ile mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (adventisya) yer alır.

Mukoza: Epiteyum, destekleyici lamina propria ve ince muskularis mukoza komponentlerinden oluşur. Mukozanın esas fonksiyonu su, sodyum, vitamin ve minerallerin emilme ve potasyum ve bikarbonatın lümene sekresyonudur. Rektum mukozasında plika ve villuslar izlenmez. Goblet hücreleri ve enterositler en fazla sayıda olan hücre tipleridir. Enteroendokrin hücreler dağınık yerleşim gösterirken, ince barsakta görülen paneth hücreleri kolonun diğer kısımlarında olduğu gibi rektumda da mevcut değildir. Mukoza rektumda proksimale göre daha kalın olup, venler daha belirgin hale gelmiştir. Lieberkühn kriptaları da daha uzun olarak izlenmektedir. Lamina propriada submukozaya doğru uzanan lenfositler ve plazma hücreleri görülür.

Submukoza: Gevşek kollagen dokudan oluşan bu tabaka mukozayı destekler ve geniş vasküler yapıları, lenfatikleri ve sinirleri içerir. İzole veya küçük kümeler halindeki parasempatik ganglionlar mukozal glandlara ve muskularis mukozaya dallar verir ki bu submukozal pleksusa Meissner pleksusu denir.

Muskularis propria: İçte sirküler tabaka, dışta longitudinal tabaka şeklinde sıralanmış düz kas yapılarından oluşur. Bu iki tabaka arasında büyük kümeler

şeklinde Auerbach pleksusu denilen parasempatik ganglionlar bulunur. Bu sayede güçlü peristaltik dalga oluşur.

Seroza: En dışta ise seroza-adventisya yer alır. Bu tabaka, mezotelyum olarak adlandırılan tek katlı yassı epitel ile döşeli olup, kan, lenf damarları ve yağ dokusundan zengin bir tabakadır.

### **2.3. Kolorektal Adenokarsinomların Etiyolojisi**

#### **2.3.1. Aberan Kript Odağı**

Aberan kript odağı, kolorektal epitelyal neoplazmların en erken morfolojik prekürsörü olup, normal kolon mukozası ile adenomatöz polip arasında bir geçişlezyonunu temsil ettiği düşünülmektedir. Bu terim ilk olarak 1987 yılında Bird tarafından tanımlanmış ve azoksimetan verilen sıçanlarda kromoendoskopi yöntemi ile mukozada normale göre daha genişlemiş, koyu boyanan ve musin içeriği azalmış, “aberan kript” olarak adlandırılan alanlar gösterilmiştir<sup>17</sup>.

#### **2.3.2. Adenomatöz Polipler**

Kolorektal bölgenin neoplastik polipleri, epitelyal proliferasyon ve displazi gelişimi ile karakterize olup, adenomatöz polip veya adenom olarak adlandırılırlar. Adenomatöz polipler karsinom prekürsörüdürler ve kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunun adenomatöz poliplerden geliştiği düşünülmektedir. Kolorektal adenokarsinom prevalansı yüksek olan ülkelerde adenomatöz polip prevalansının da yüksek olması, adenomatöz polip gelişen hastalarda kolorektal karsinom gelişimi riskinin artması, adenomatöz poliplerin karsinoma göre daha genç yaş grubunda görülmesi, kolonoskopik polipektomi yapılan hastalarda kolorektal kanser insidansında azalma bildirilmesi gibi bulgular da bunu desteklemektedir. Adenomatöz polip prevalansı, 40 yaş öncesinde yaklaşık olarak %20-30 iken, 60 yastan sonra %40-50 olarak bildirilmektedir<sup>18</sup>.

Kolorektal adenomların çoğu benign lezyonlardır. Sadece küçük bir bölümünde tanı sırasında invaziv kanser mevcuttur. Malign dönüşüm riski polip boyutu, epitelyal subtip ve epitelyal displazinin şiddeti ile yakın ilişkilidir. Boyut, malignite riski ile korelasyon gösteren en önemli özelliktir. Örneğin, çapı 1 cm'den

daha küçük olan adenomlarda kanser son derece nadir görülür. Çapı 4 cm'den büyük olan lezyonların yaklaşık %40'ında kanser odağı olduğu bildirilmektedir. Boyuta ek olarak, yüksek dereceli displazi de aynı polipteki kanser gelişimi açısından risk faktörüdür<sup>19</sup>.

Kolorektal adenomlar, makroskopik görünümüne göre, yüzeyden kabarık ("protrude"/ekzofitik), yassı ("flat") ve çökük (deprese) olmak üzere üç ana grupta incelenirler. Ekzofitik yapıdakiler, saplı veya sapsız polipleri içerir ve tanınmaları daha kolaydır. Yassı ve deprese adenomlar ise makroskopik olarak daha zor tanınan, mukozada kırmızı renk değişikliği gibi doku değişikliklerine yolaçan ve özel boyama teknikleri ile fark edilebilen lezyonlardır.

Kolorektal adenomlar, epitelyal yapılarına göre tubüler, villöz ve tubulovillöz olmak üzere üç sub tipe ayrılır. En sık görülen tipi tubüler adenom olup, görülme sıklığı %65-85'tir; bunu sırasıyla %16-27 ile tubulovillöz adenom ve %3-9 ile villöz adenom takip eder. Karsinom gelişim oranları ise tubuler adenomda %2-3, tubulovillöz adenomda %6-8 ve villöz adenomda %10-18 olarak bildirilmektedir<sup>18</sup>.

### **2.3.2.1. Tubuler Adenom**

Tubuler adenomların büyük bir kısmı kolonda gözlenmekle birlikte, mide ve ince barsakta da (özellikle ampulla çevresi) görülebilir. Kolonda olguların %40'ı sağ kolon, %40'ı sol kolon ve %20'si rektumda lokalizedir. Genellikle asemptomatik lezyonlardır. Otopsilerde tubuler adenom görülme sıklığı %30-35 olarak bildirilmiştir<sup>20</sup>. Makroskopik olarak polip büyüklüğü genellikle 1cm'nin altındadır. Histolojik olarak sap kısmı fibromuskuler doku ve belirgin kan damarlarını içerir ve bu alan non-neoplastik normal mukoza ile kaplıdır. Tubuler adenomlar fokal villoz alanlar içerebilir ve villoz alan görülme insidansı polibin büyüklüğü ile ilişkilidir.

### **2.3.2.2. Villöz Adenom**

En sık rektum ve rektosigmoid bölgedeyleşimli 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 karnabahar benzeri görünüm oluştururlar<sup>21</sup>. Diğer polip tiplerine göre daha sık semptom verir; rektal



kanamaya neden olabilir ve nadiren de protein ve potasyumdan zengin mukoid materyal sekresyonuna yol açabilir<sup>21</sup>.

### **2.3.2.3. Tubulovilloz Adenom**

Tubuler ve villöz 1/4-4/1 oranında birarada bulunmasıyla tanımlanır. Tubulovillöz adenomların %38'i 2 cm'nin üzerinde olup, genellikle 1-2 cm arasında izlenirler<sup>18</sup>.

### **2.3.3. “Serrated” Adenom/Mikst Hiperplastik-Adenomatöz Polip**

“Serrated” adenomlar, çoğu kaynakta mikst hiperplastik adenomatöz 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. Mikroskopik olarak küçük büyütmede kript epiteline testere dişi benzeri (“serrated”) görünüm dikkati çeker. Görülme insidansı %0,6-1,3 olup, en sık sigmoid kolon ve rektumda yerleşimlidir ve ortalama çapları 2-10 mm arasındadır<sup>18</sup>. Bu poliplerde tubuler ya da villoz komponente rastlanabilmektedir. Histolojik özellikleri hiperplastik poliplerinkiler ile örtüşür. Displazinin tipik sitolojik özellikleri yoktur. Ancak geleneksel adenomlar gibi malignite potansiyeli taşırlar. Serrated adenomlarda kript bazali de dahil olmak üzere tüm gland uzunluğu boyunca serrated yapılanma, kript dilatasyonu ve laterale doğru büyüme olmasına rağmen, hiperplastik poliplerde serrated yapılanma polibin sadece yüzeyindedir<sup>19</sup>.

### **2.3.4. Yassı (“Flat”) Adenom**

Genellikle 1 cm altında, yassı ya da hafif kabarık lezyonlar seklindedir. “Flat” adenomların çoğunun yüksekliği 2 mm'nin altındadır ve makroskopik olarak yüzeyden hafif kabarık plak şeklinde izlenirler. Histolojik görünüm karakteristik olarak tubüler adenoma benzer. Adenomatöz değişiklikler luminal yüzeyde kriptlerde sınırlı olup, altında non-neoplastik epitel bulunur. Yassı adenomlar, aynı boyutlardaki klasik adenomlara göre 4 kat daha fazla yüksek dereceli displaziye (karsinoma in situ) ilerleme eğilimindedir<sup>18</sup>.

### **2.3.5. Deprese (Çökük) Adenom**

Deprese adenomlar, makroskopik olarak daha zor tanınan, mukozada kırmızı renk değişikliği gibi doku değişikliklerine yol açan ve özel boyama tekniklerinin uygulandığı endoskopik incelemelerde fark edilebilen lezyonlardır<sup>22</sup>. Deprese adenomlar, boyut olarak diğer adenomlara göre daha küçük olmakla birlikte daha fazla malign değişim gösterme olasılıkları bulunmaktadır<sup>22</sup>.

### **2.3.6. Hiperplastik Polip**

Sıklıkla rektumda görülen benign epitelyal proliferasyonları temsil eder. Batı ülkelerinde erişkin popülasyonun yaklaşık %85'inde izlenirken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %2-3'tür. İnsidansı 40 yaştan sonra artış gösterir. Hiperplastik polipler, genellikle 3-6 mm boyutunda sessil poliplerdir. Özellikle büyük boyutlarda olanlarda %0,6-9,6 oranında adenomatöz alanlar bulunabilir<sup>18</sup>.

### **2.3.7. Juvenil Polip**

En sık hayatın ilk 2 dekatında görülür. Olguların büyük çoğunluğu rektumda yerleşim gösterir. Sıklıkla tek ve büyük (1-3 cm) olup, genellikle saplıdır. Makroskopik olarak yüzeyi erode, hafifçe lobuler olabilen, kırmızı renkte, granüler görünüme sahiptir. Histopatolojik olarak müsin içeren dilate glandlar arasında granülasyon dokusu görünümünde bol stroma bulunur. Nadiren sporadik juvenil polipte intraepitelyal neoplazi (displazi), hatta karsinom alanı bulunabilir<sup>18</sup>.

### **2.3.8. Peutz-Jeghers 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. Mikroskopik olarak muskularis mukozadan kaynaklanan, dallanan düz kas ağı ile çevrili glandlardan oluşur. Epitelyal komponenti polipin olduğu intestinal bölgedeki normal barsak epiteline benzer görünümündedir. Hamartomatöz karakterdeki bu polipler, malign potansiyel taşımamaktadır<sup>18</sup>.

### **2.3.9. İnflamatuvar Polip**

Ülseratif kolitli hastaların %10-20'sinde izlenir. Ayrıca Crohn hastalığı, iskemik hastalıklar, amibiyazis ve şistozomiyaziste de görülebilir<sup>18</sup>. Morfolojikolarak juvenil polipe benzer reaktif epitel, inflamasyonlu granülasyon dokusu ve fibröz dokunun değişik oranlarda kombinasyonundan oluşur<sup>18</sup>.

### **2.3.10. Lenfoid Polip**

Her yaş grubunda ve genellikle rektumda izlenen benign lezyonlardır. Mukoza ve/veya submukozada lokalize, belirgin germinal merkez içeren lenfoid dokudan oluşurlar<sup>18</sup>.

## **2.4. Polipozis Sendromları**

### **2.4.1. Familyal Adenomatöz Polipozis**

Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP) ilk olarak 1925 yılında tariflenen, çok sayıda polip ile karakterize otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. 5.kromozomda bulunan APC genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. APC, Wnt sinyalizasyonunda, sellüler adezyonda, intersellüler etkileşimde, epitelin intraselüler sinyal iletiminde ve hücre siklus düzenlenmesinde rol oynar, ayrıca apoptozun düzenlenmesinde de indirekt role sahip olabilmektedir<sup>23</sup>. FAP'a neden olan mutasyonlar, APC proteinin uç kısmında delesyona da neden olabilmektedir. Uç kısmından kesilmeye uğrayan protein, normal APC alelinden oluşan APC proteinini inaktive etmektedir. FAP hastalarındaki tüm kolon epiteli, kriptler boyunca artmış proliferasyon ile karakterize olup, APC genindeki inaktivasyonun buna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu hiperproliferatif epitel, takiben oluşan mutasyonlar ya da gen delesyonları ile neoplastik transformasyona uğrar. APC geni, muhtemelen, gastrointestinal sistemde hiperproliferasyondan ve ekstraintestinal belirtilerden sorumludur, ayrıca apoptozda azalmaya ve anormal müsin sentezine de yol açabilmektedir. Sonuç olarak APC gen mutasyonunun geniş bir klinik spektrumu bulunur ve klinik görünümüne göre klasik FAP, yassı FAP, Gardner Sendromu ve Turcot Sendromu olarak sınıflandırılabilir<sup>23</sup>.

#### **2.4.1.1.Klasik Familial Adenomatöz Polipozis**

Tanı için en az 100 adet adenomatöz polip varlığı gerekmektedir. Polipler daha çok rektum ve sigmoid kolon başta olmak üzere tüm kolonda yerleşimli olup, gastrointestinal kanalın mide, ince barsak gibi diğer bölümlerinde de görülebilir. Bu sendromda ortalama olarak 40 yaş civarında kolorektal karsinom gelişirken, 20-25 yaşları arasında karsinom gelişme riski %1-6'dır<sup>23</sup>. Olguların 1/4'ünde K-ras mutasyonu bildirilmiş olup, bu mutasyon morfolojik olarak normal görünümdeki mukozada da artmıştır<sup>23</sup>.

#### **2.4.1.2.Yassı Familial Adenomatöz Polipozis**

Genellikle sağ kolonda yerleşen yassı ve nadiren de mukozadan kabarık polipler görülür. Polip sayısı genelde 100'ün (ortalama30) altındadır<sup>20</sup>. Çoğunlukla klasik FAP sendromundan 15 yıl daha geç, ancak sporadik kolorektal karsinomdan 10 yıl daha erken karsinom gelişir. Yaşam boyu karsinom gelişme riski %50 olarak bildirilmektedir<sup>20</sup>.

#### **2.4.1.3.Gardner Sendromu**

Kolorektal polipozise ek olarak epidermoid kist, osteomlar, dental anomaliler ve desmoid tümör görülür. APC geninde hem“germline” (kalıtsal) hem de somatik (edinsel) mutasyonlar görülür. Gelişiminde bu genin her iki allelinde de inaktivasyon olduğu düşünülmektedir. FAP sendromunda olduğu gibi kolorektal karsinom gelişme riski yüksektir<sup>20</sup>.

#### **2.4.1.4.Turcot Sendromu**

Kolorektal adenomatöz polipler yanı sıra beyin tümörleri (medulloblastom) görülür. Otozomal resesif genetik geçiş gösteren ve APC geninde ya da “mismatch repair” (MMR/yanlış eşleşme onarımı) geninde mutasyon sonucunda gelişen bir sendromdur<sup>20</sup>.

#### **2.4.2. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom Sendromu**

Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom (HNPCC), ilk olarak 1913 yılında Warthin ve daha sonra 1971 yılında Lynch ve Krush tarafından tariflenen, kolorektal, endometrial, ince barsak, üreterveya renal pelviste karsinom gelişimi ile karakterize otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır<sup>23</sup>. Bu grup içerisinde yer alan karsinomlar tüm kolorektal karsinomların %5-10'unu oluşturur. Olguların büyük bir çoğunluğunda (%90) mikrosatellit instabilitesi bulunur ve "germline" mutasyonlar izlenir. Tümör oluşumu sırasında ilgili MMR geninin "wild" tipi allelinin inaktive edildiği, bu yüzden mutasyonun artarak tümör ilerlemesinin hızlandığı ileri sürülmüştür<sup>24</sup>.

#### **2.4.3. Juvenil Polipozis Sendromu**

İlk olarak 1975 yılında tanımlanmış olup, makroskopik ve mikroskopik olarak sporadik juvenil polip görünümündedir. Kolorektal bölgede 5'ten fazla polip veya gastrointestinal trakt boyunca juvenil polip ya da juvenil polip aile hikayesi ile birlikte herhangi bir sayıda juvenil polip varlığında tanısı konulur. Bu hastalarda %30-40 oranında kolorektal karsinom, %10-15 oranında üst gastrointestinal sistem karsinomu görülmektedir ancak tek başına juvenil polip neoplastik olarak kabul edilmez<sup>18</sup>.

#### **2.4.4. Peutz-Jeghers Sendromu**

Mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal hamartomatöz polipler ile karakterize, otozomal dominant bir sendromdur. Bu sendrom, serin/treonin aktivitesini kodlayan LKB1 genindeki mutasyona bağlı olarak gelişir. Bu sendromda hamartomatöz polipler yanı sıra, karakteristik mukokutanöz pigmentasyon gözlenir. Normal popülasyona göre karsinom insidansı artmış olup; memede %54, kolonda %39, pankreasta %36, midede %29 ve overde %21 oranında karsinom geliştiği bildirilmiştir<sup>18</sup>.

#### **2.4.5. Cowden Sendromu**

Multipl hamartomlar ile karakterize, otozomal dominant geçişli bir sendromdur. İntestinal hamartomatöz polip, fasiyal trikilemmoma, akrall keratoz ve oral papillom karakteristiktir. Bu hamartomlar, malign potansiyel taşımaz, ancak tiroid ve meme tümörlerine yatkınlık vardır. Altta yatan genetik anomali 10. kromozomda bulunan PTEN'deki "germline" mutasyondur<sup>18</sup>.

#### **2.4.6. Cronkhide-Canada Sendromu**

Multipl kolorektal polip ve ektodermal anomaliler (tırnak atrofisi, deri pigmentasyonu, alopesi gibi) ile karakterize kalıtsal olmayan bir sendromdur. Bu hastalarda poliplerde adenomatöz değişiklikler ve kolorektal karsinom gelişebilir<sup>18</sup>.

#### **2.5. Diyet**

Kolorektal kanser gelişiminde kırmızı et tüketimi, diyetle yağ alımının artışı ve obezitenin karsinom insidansında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lifli gıdalardan zengin beslenme, vitaminler (vitamin A, C, E) ve mikronutrientlerin ise kolorektal karsinom gelişimi açısından koruyucu olduğu düşünülmektedir<sup>25</sup>.

#### **2.6. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

Ülseratif koliti olan hastalarda kolon karsinomu insidansı normal populasyona göre %1 oranında artmaktadır. Bu risk, çocukluk çağında başlayan, uzun süredir ve aralıksız devam eden tüm kolonu tutmuş olgularda daha yüksektir. Crohn hastalığında ise ülseratif kolite göre daha düşük oranda karsinom gelişebilmektedir<sup>20</sup>.

#### **2.7. Diğer Nedenler**

Hormonal faktörler, safra asiti artışı ve kolesistektomi, üreterosigmoidostomi, ileostomi ve anastamozlar, mesleki faktörler (asbest ve organik çözücüler) bu grupta yer alır.

## 2.8. Kolorektal Karsinogenez

### 2.8.1. Adenom-Karsinom Sekansı

Kolorektal karsinogenezde son yıllarda üzerinde çok durulan temel mekanizma, adenom-karsinom sekansı olup, bu süreç multipl klonal genetik değişikliklerle ortaya çıkan, normal epitelden displastik epitele ve karsinoma kadar uzanan basamaklı bir progresyona işaret etmektedir. Bu mekanizmanın tanımlanması invaziv karsinomun genetik çalışmaları için mükemmel bir model oluştururken ve kolonoskopik polipektomi çalışmalarında, poliplerde büyüme, regresyon ve karsinoma ilerlemenin gösterilmesi açısından da değerlidir<sup>4</sup>.

Çesitli 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. Rezeksiyon spesmenlerinde ve endoskopik incelemelerde, eş zamanlı adenom ile karsinom izlenme sıklığı yaklaşık olarak %30 olup, benzer olarak karsinomlu hastalarda adenom izlenme olasılığı, tek başına primer karsinom izlenme olasılığından daha fazladır<sup>4</sup>.

Kolorektal karsinom gelişimindeki adenom-karsinom sekansında yer alan ilişkili genler; onkogenler, tümör supresör genler ve DNA onarım genleri olmak üzere 3 grupta toplanabilir. Normal koşullar altında onkogenler hücre büyümesini uyarır. Onkogenlerin mutasyonları ya da aşırı ekspresyonları durumunda ise hücre fonksiyon kazanarak büyüme sinyallerinin yokluğunda da proliferasyon olabilir. Tümör supresör genler, normalde hücre siklusundaki ilerlemeyi durdurur veya apoptozu uyarır. Ancak mutasyon veya allel kayıplarında ekspresyon edilemediklerinde inhibitör kontrol fonksiyonları kaybolur. DNA onarım genleri ise, diğer genlerin mutasyon hızlarından sorumludur. Onarım genleri mutasyona uğrayınca, hataları düzeltilemez, onkogen ve tümör supresör genlerdeki mutasyonlar birikerek artış gösterir<sup>4</sup>.

Kolorektal tümör oluşumu için önerilen genetik modelde onkogenin mutasyonel aktivasyonunun tümör supresör gen inaktivasyonu ile birlikte kolorektal tümörlerin gelişimine yol açtığı savunulmaktadır. Bu değişiklikler tümörün klinik

progresyonuna paralel bir sekansta 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 supresör 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<sup>4</sup>.

### **2.8.2. Adenomatöz Polipozis Coli Geni**

Adenomatöz Polipozis Coli (APC), 5q21-22'de yerleşimli bir tümör supresör gen olup, kalıtsal mutasyonu FAP'tan sorumludur. APC gen ürünü, aralarında beta-katenin, glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK3-beta), son bağlanan protein 1 ("end bindingprotein1/EB-1"), "human homologue of the Drosophila discs large tumoursuppressor protein" (h DLG) ve "Bub kinaz" nın bulunduğu birçok gen ürünü ile ilişkilidir<sup>4</sup>.

Mutasyona uğramış APC proteini, intrasellüler beta-katenin ile reaksiyona girer ve böylece aktif beta-katenin nükleusa transloke olup, c-myc, siklin D1 ve 'peroksizom proliferator aktivator reseptör delta'nın transkripsiyonel aktivasyonunu gerçekleştirerek, hücre proliferasyonunu sağlar. Beta-katenin düzeyindeki artış proliferasyondaki artışı da beraberinde getirir ve sonuçta adenom oluşur<sup>26</sup>.

APC proteinin, kolorektal kanser oluşumunda önemli olan, az bilinen diğer bir fonksiyonu da mikrotübüllerle ilişkili kromozom ayrılmasında rol oynamasıdır. Mutant olmayan "wild" tip APC proteini bağlanarak mikrotübüllerin toplanmasını destekler<sup>4</sup>. Ayrıca 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. Buda gösteriyor ki "wild" tip APC proteini mikrotübüllerin kinetokron son bölgesinde stabilizasyona neden olarak, kromozomların bağlanmalarına eşlik etmektedir. Diğer bir mekanizmaya göre ise mikrotübül kinetokronunda lokalizeolan 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<sup>4</sup>.



APC mutasyonu kolon kanserli olguların %40-80'inde izlenmektedir. APC mutasyonu, tümör progresyonu sırasında da tüm evrelerde benzer sıklıkta izlenirken, allelik kayıp veya heterozigosite kaybı (LOH) görülmesi erkenadenomdan invaziv karsinoma doğru ilerlediçe artış göstermektedir. Ayrıca boyutu 0-5 cm olan adenomlarda bile mutasyonel APC'nin gösterilmesi, adenomkarsinom sekansının erken dönemlerini de kapsadığı düşüncesini güçlendirmektedir<sup>4</sup>.

### 2.8.3. K-ras Geni

Diğer bir genetik değişiklik, adenom-karsinom sekansının erken dönemlerinde oluşan K-ras onkogen mutasyonun aktivasyonudur. 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 pankreasın adenokarsinomunda (%90) en fazla olmak üzere, kolon (%50), akciğer (%30), tiroid (%50) tümörlerinde ve myeloid lösemide (%30) izlenmektedir<sup>27</sup>.

K-ras onkogen, normal proliferasyon ve diferansiyasyonda kritik düzenleyici role sahip, sinyal transdüksiyonunda görevli, 21 kDa ağırlığında bir proteindir. 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 hidrolize olduğunda inaktive olur. K-ras onkogeninde oluşan tüm karsinojenik mutasyonlar GTP'ye bağımlı tüm kodonları etkiler, GTPaz aktivitesini azaltır ve sonuçta aktif ras proteini ortaya çıkar<sup>27</sup>.

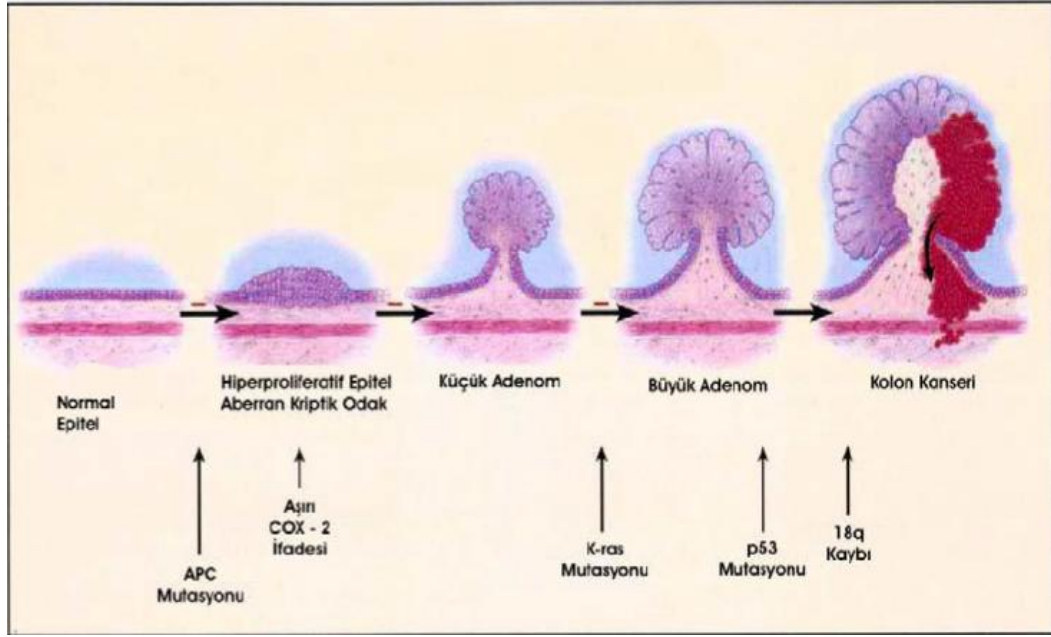
Aktif K-ras mutasyonu kolorektal karsinomların ve büyük çaplı adenomların %35- 42'sinde izlenmektedir. K-ras, kolorektal tümörögenizde başlatıcı faktör olmaktan çok, büyümede önemli bir antitedir. APC mutasyonu adenomatöz poliplerde displazi varlığı ile neredeyse tamamen aynı oranda mevcut olup, hiperplastik 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 mevcut olup, K-ras mutasyonunun tek başına displazide yetersiz olduğu gösterilmiştir<sup>27</sup>.

#### 2.8.4. p 53 Geni

p53 geni insan kanserlerinde sık görülen bir genetik değişiklik olup, 17. kromozomun kısa kolunda lokalize olup, kolorektal karsinomlarda çoğunlukla 17p'deki allelik kayıp sonucunda oluşmaktadır. İnsan kanserlerinde p53 geni mutasyonlarının görülme sıklığının yüksek olması, p53'ün tümör gelişimindeki önemli ve kritik olaylar dizgesinde 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 hücrenel 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<sup>28</sup>.

p53'deki fonksiyonel inaktivite genellikle DNA'da "missense" (yanlış anlamlı veya anlam değiştiren) mutasyon şeklinde sonuçlanır. Normal hücrelerdeki p53 proteinin kısa yarılanma süresi vardır, ancak mutant p53 proteini "MDM-2 ubikuitin" bağımlı proteolize dirençlidir ve hücrede birikir. p53'ün ömrü 6-20 dakika iken, mutant tipin ömrü 3-6 saattir ve bu özellik p53'ün immunhistokimyasal olarak indirekt olarak gösterilebilmesini sağlar<sup>29</sup>.

Kolorektal tümörlerdeki p53 mutasyonun sıklığını gösteren çalışmalar daha çok immunhistokimyasal ekspresyon, DNA sekans çalışmaları ile 17p allelik kaybın araştırılmasına dayanmaktadır. p53 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 (Şekil2.3)<sup>30</sup>.



**Şekil 2.3.** Kolorektal kanser gelişiminde moleküler basamaklar<sup>30</sup>

### 2.8.5.Kromozom 18q Kaybı

Kolorektal karsinomda allelik kayıpların en sık gözlemlendiği bölge 17p'den sonra 18q kromozom bölgesidir. 18q kaybı, erken adenomların %10-30'unda görülürken, daha büyük adenomlarda %60'a kadar yükselmektedir<sup>30</sup>. 18q'daki allelik kayıp 18q21'in merkezindeki, önemli tümör supresör gen olan "deleted in colorectal cancer" (dcc) bölgesindedir. dcc, bir normal hücre adezyon molekülü homoloğu olup, mutasyonları kolorektal karsinomların progresyonu, invazyonu ve metastazında rol almaktadır<sup>30</sup>.

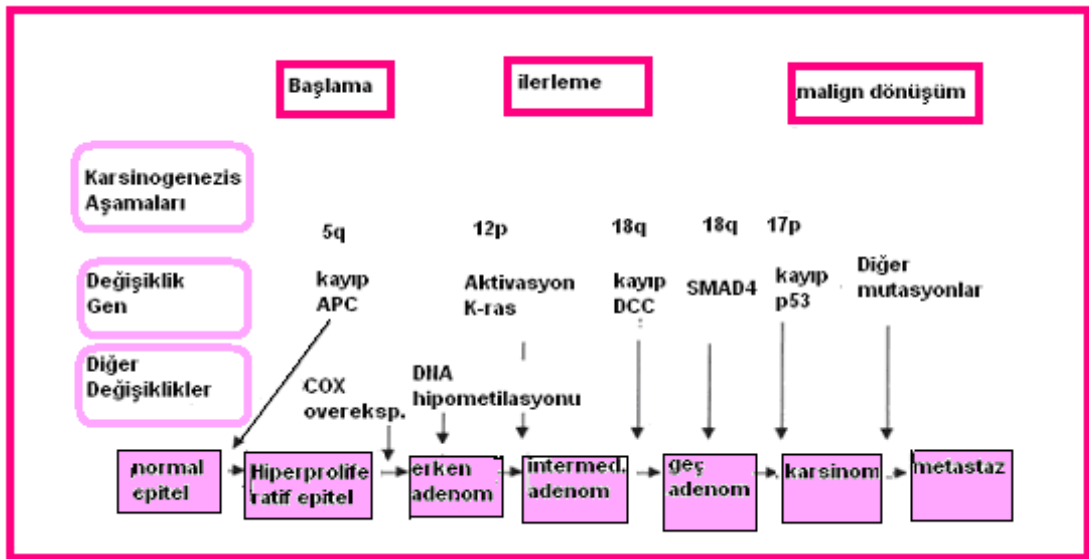
Bu bölgede, ilişkili olarak gösterilen diğer tümör supresör genler Smad 2 ve Smad 4'dür. Her iki genin protein ürünü; hücre büyümesi, farklılaşması, matriks ürünleri ve apoptoz gibi birçok olayda rol oynar. Kolorektal kanser hücre dizisinde Smad 4 delesyonu, TGF-beta sinyalini engeller ve mutant Smad 2 ve Smad 4 proteinleri "ubikuitin-proteazom" yoluyla hızlı degradasyon için hedef haline gelir. Mutant Smad 2 ve Smad 4 kolorektal karsinom ve hücre dizisini de içeren birçok insan kanserlerinde gösterilmiştir. Sporadik adenomlarda Smad gen mutasyonu prevalansı ile ilgili bilinen bir veri yoktur, ancak Smad kalıtsal mutasyonu nadir bir ailevi hastalık olan juvenil polipozis sendromlarının 1/3'ünde gözlemlenmiştir. Bu yol ile ilgili olarak, TGF-beta tip 2 reseptör mutasyonu, mikrosatellit instabilitesi

gösteren kolorektal karsinomların %90'ında tek başına gösterilmesi, kolorektal karsinogenezde TGFbeta'nın rolü olduğunun önemli bir göstergedir<sup>4</sup>.

### 2.8.6. Metilasyon

Tümör oluşumu sırasında değişik gen modlarının potansiyel alternatifi DNA metilasyonu olarak bilinen epigenetik bir süreçtir. Tümörögenezdeki rolü henüz tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte çeşitli çalışmalarda tümör komşuluğundaki normal mukozada DNA metiltransferaz düzeyinin arttığı, adenom ve karsinom alanlarında bunun daha da belirgin olduğu izlenmiştir<sup>31</sup>.

Metilasyondaki bu yaygın değişikliklere karşın alternatif araştırmalar hipermetilasyona spesifik DNA sekansına odaklanmışlardır. Birçok tümör supresör genin promoter bölgesindeki hipermetilasyon tanımlanmış ve transkripsiyonel sessizleşme (duraklama) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. APC genini ilgilendiren hipermetilasyon promoter bölgesinde APC ekspresyon kaybıyla ilişkili olarak sporadik karsinomların %18'inde ve sporadik adenomların %18'inde gösterilmiştir. APC fonsiyonlarındaki değişiklikler, kolorektal karsinogenezin erken evrelerinde ortaya çıkan hipermetilasyonun önemli bir mekanizma olduğunu destekleyen delillerdendir (Şekil 2.4)<sup>25</sup>.



Şekil 2.4. Kolorektal tümörögenezde adenom-karsinom sekansı<sup>25</sup>

Sonuç olarak Mikrosatellit instabilitesi (MSI) gösteren sporadik kolorektal kanserlerle ilişkili olarak hipermetilasyon artış göstermektedir. hMLH1 geninin spesifik önemi sporadik mikrosatellit değişikliği içeren kolorektal kanserlerin büyük bölümündeki hipermetilasyondur. Bu bulgu sıklıkla hMLH1 ekspresyon kaybı ile ilişkilidir<sup>25</sup>.

### **2.8.7.Mikrosatellit İnstabilitesi**

Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI) son zamanlarda, kolorektal tümörlerin karsinogenezindeki önerilen alternatif yolak MSI varlığı ile karakterizedir. 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 MMR proteini ile onarılmakta, 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<sup>4</sup>.

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. Bugün MMR geninde 5 mutasyon tariflenmiştir: hMSH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2 ve MSH6. Bunların çoğunluğunun kalıtsal mutasyonu HNPCC’de izlenebilmektedir ve %90’dan fazlası hMSH1 veya hMSH2 şeklindedir<sup>26</sup>. Ayrıca birçok HNPCC, gelişiminden önce MMR’nin her iki kopyasının da inaktivasyonuna neden olacak şekilde, her iki allel çiftinde mutasyon ya da “wild” tip allel yokluğunu barındırır. Bu genlerin somatik mutasyonu, sporadik MSI kanserlerinde daha az sıklıkla bulunur. hMLH1 yada hMSH2 ekspresyonlarının yokluğu sporadik MSI-H tümörlerinin %95’inde gösterilmiş ve hMLH1 ekspresyon kaybının genin promoter bölgesinin hipermetilasyonu ile birlikte olduğu bildirilmiştir<sup>26</sup>.

MSI, HNPCC'li hastalardaki tüm adenokarsinomlarda ve sporadik kolorektal karsinomların %10-15'inde izlenmiştir. Sporadik kolorektal kanser ve HNPCC'de MSI-H varlığı diploid DNA içeriği, Duker evrelemesi, proksimal kolon yerleşimi, sağkalım ve musinöz diferansiyasyon ile anlamlı bir kolerasyon göstermektedir<sup>4</sup>.

Önemli bir nokta da MSI pozitif kolorektal tümörlerde yüksek sıklıkta TGF-beta tip II reseptör (RII) mutasyonu varlığıdır. Bu reseptörü kodlayan gen mononükleotid tekrarları içerir ve bu nedenle DNA MMR'deki defekte hassastır. İnaktive RII her iki allel çiftini de etkileyen mutasyon, MSI gösteren kolorektal karsinomların %90'ında izlenmektedir<sup>4</sup>.

RII mutasyonu değişik progresyon evrelerindeki MSI pozitif adenomlarda çalışılmıştır; erken evrelerde RII mutasyonu tespit edilenler yüksek gradeli displastik adenomlar ve fokal invaziv karsinom içeren adenomlarda yaklaşık %75 oranında prevalans izlenmiş ve TGFbetaRII mutasyonunun, kolorektal tümör oluşumunda MMR eksikliğinde kritik bir basamak olduğu savunulmuştur<sup>4</sup>.

## **2.9.Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.9.1. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri**

Karaciğer fonksiyon testleri ve tümör belirteçleri önemlidir. Rektum kanserli hastalarda karsinoembriyonik anijen (CEA) ve karbohidrat antijen (CA) 19-9 yükselir ancak, bunların tanı ya da tarama testi olarak kullanılması önerilmez. CEA gastrit, peptik ülser, divertikülit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet veya akut ve kronik inflamatuvar durumlarda yükselir. CEA rektum kanseri için prognostik değer taşıyabilir. Aynı evredeki hastalardan CEA değeri 5 ng/mL'den yüksek olanlarda prognoz daha kötüdür. Ameliyattan sonra CEA değeri normale dönmeyen hastalarda geride hastalık riski olabilir ve ileri tetkik gerekir. Postoperatif izlemde CEA yükselmesi nüks hastalıkla ilişkili olabilir. Bu nedenlerle preoperatif her hastada rutin olarak CEA bakılmalıdır<sup>32</sup>.

### **2.9.2. Rektal tuşe ve endoskopik tetkikler**

Gelişen görüntüleme yöntemlerine rağmen klinik muayenenin ilk basamağı olmalıdır. Rektal tuşe ile tümörün yeri, boyutları, anal girime olan mesafesi,

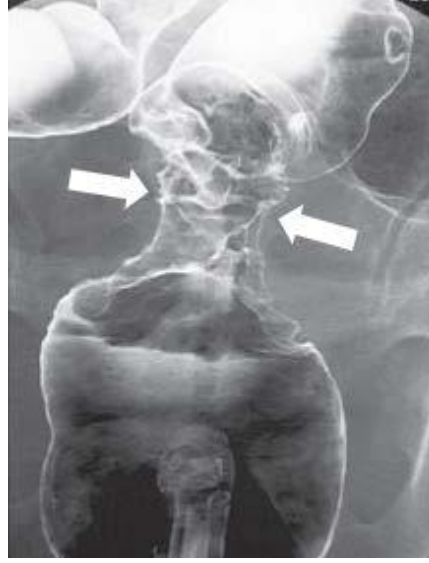
morfolojisi, çevre dokular ile olan ilişkisi saptanabilir. Ancak tümör infiltrasyonuna bağlı fiksasyon ile tümör etrafındaki yoğun inflamasyona bağlı fiksasyonun ayırt edilmesinin zor olduğu akılda tutulmalıdır. Muayeneyi yapan kişinin deneyimi ile doğru tanı yüzdesi artar (%80), ancak parmakla rektumun ilk 8-10 cm'lik bölümünün incelenebilirliği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle rektal tuşe ile başlanılan klinik muayene mutlaka endoskopik incelemeyle tamamlanmalıdır. Rijid sigmoidoskop tüm rektumun incelenmesi için yeterli olmasına karşın, %2-7 arasında değişen senkron kolon tümörü olasılığı nedeniyle rektum tümörü şüpheli hastalarda total kolonoskopi yapılmalıdır<sup>33</sup>. Endoskop ile kanserin yeri, boyutları, morfolojik özellikleri, anal verjden uzaklığı saptanabilir, kitleden biopsi alınabilir. Ancak erken kolorektal kanser tanısının gözden kaçabileceği hatırlanmalıdır. Özellikle flat ve deprese tiplerde mukozada tanıyı kolaylaştıracak bir lezyon yoktur. Ayrıca rektum tümörlerinin çoğunluğunun heterojen olması nedeniyle tek bir biyopsinin tümörün gerçek morfolojisini tanımlamayacağı düşünülerek, birden çok biyopsi alınmalıdır<sup>34</sup>.

### **2.9.3. Radyolojik görüntüleme yöntemleri**

Ultrasonografi (US), endorektal ultrasonografi (ERUS), bilgisayarlı tomografi (BT), tomografi rekonstrüksiyonu ile elde edilen sanal kolonoskopi (özellikle tamamlanması mümkün olmayan kolonoskopilerde), faz sıralı (phased array-PA) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve son zamanlarda özellikle nüks düşünülen vakalarda kullanılabilecek pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET-BT gibi hibrid görüntüleme yöntemleri kullanılabilmektedir. Bu yöntemler ile sadece lümen içi değerlendirme yapılmaz, komşu dokulara yayılım ve sistemik yayılım açısından çok değerli bilgiler edinilebilir<sup>35</sup>. Tümör ön tanılı hastalarda rutin değerlendirme amaçlı akciğer grafisi de neredeyse %10'u bulabilen senkron metastaz varlığının gözden kaçırılmaması için yapılmalıdır<sup>35</sup>.

#### **2.9.3.1. Baryumlu tetkikler**

Günümüzde tanı algoritmasında yer almamaktadır. Polipoid lezyonlarda lümen içine uzanan kitle, anüler lezyonlarda elma yeniği görünümü saptanır (Şekil2.5). Aynı zamanda fistülleşme ve delinme gibi patolojiler de baryumlu grafiler ile gösterilebilir<sup>36</sup>.



**Şekil 2.5.** Baryumlu grafide proksimal rektumda tümöre bağlı darlık<sup>36</sup>

### **2.9.3.2. Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı Tomografi lezyonun derinliği, pelvisteki komşu organlarla olan ilişkisi ve sistemik metastaz araştırması için gereklidir. Kolorektal kanserler, BT’de lümen içine doğru büyüyen polipoid kitle veya düzensiz ekzantrik ya da konsantrik duvar kalınlaşması şeklinde karşımıza çıkabilirler. Kanser sadece rektum duvarı içinde ise, dış yüzey sınırları düzenlidir, perirektal yağlı alan homojen görünümündedir ve çevre yapılar ile aradaki plan ayırt edilebilir. Habis lezyonlarda ise görünüm, tümörün evresine göre değişmekle birlikte, dış yüzey sınırlarında düzensizlik, çevre yağlı dokularda heterojenite ve yağlı planlarda silinme şeklindedir. Bilgisayarlı tomografinin kontrast çözünürlüğü düşük olduğu için rektum duvarının katları ayırt edilemez ve çevre yağlı planlarındaki mikroskopik tümör yayılımı gösterilemez. Bu nedenle BT, kanserin duvar içindeki derinliğini belirlemekte (T evrelemesi) özellikle erken evre tümörlerde yetersizdir. Lenf düğümünün içyapısı ve lenf düğümünde kısmen bulunan daha küçük metastazlar ise BT’de görüntülenemeyebilir. Ayrıca, delinme, fistül ve perirektal abse gibi durumlarda tanıya katkısı büyüktür<sup>37</sup>.

### **2.9.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntülemede kanser dokusu ile yağ doku arasında oluşan keskin kontrast nedeniyle rektum çevresi kanser yayılımı BT’ye göre daha iyi değerlendirilse de, lokal evrelemede konvansiyonel MRG’nin BT’ye belirgin bir üstünlüğü yoktur. Endorektal coil MRG (ERK-MRG) anüse



yerleştirilen sargı sayesinde rektal duvar tabakalarını daha iyi görüntüleyebilmesi nedeniyle daha başarılı olmuştur<sup>38</sup>.

#### **2.9.3.4. Endorektal Ultrasonografi**

Endorektal Ultrasonograficihazı 25 cm uzunluğunda rijit bir prob üzerine yerleştirilmiş, 360 derece dönebilen, saniyede 4-6 tur yapabilen bir ultrasonik transdüserden oluşmaktadır. ERUS'un en belirgin avantajı; rektum duvar tabakalarını, dolayısıyla kanserin rektum duvarındaki invazyon derinliğini göstermedeki başarısıdır<sup>38</sup>.

ERUS ile lenf düğümü tutulumunu belirlemek, duvar tutulumunu belirlemekten daha zordur. Tanı yöntemi olarak; evrelemedeki yüksek doğruluk oranı, maliyetinin düşüklüğü, hastaların radyasyona maruz bırakılmaması avantaj iken; yapana bağımlı yani subjektif olması, deneyim gerektirmesi ve T2 tümörlerde göreceli olarak yetersiz kalması gibi bazı dezavantajları da vardır. ERUS'ta evreleme hatalarının büyük çoğunluğunu T2 tümörlerin çevredeki inflamasyon nedeniyle T3 olarak değerlendirilmesi oluşturur. Bununla beraber nekroz, kanama, radyoterapi görmüş olma, biyopsi sonrası değişiklikler, fibrozis, dışkı artefaktları diğer yüksek evreleme nedenleri arasında sayılabilir. Özellikle T1 ve T2 kanserlerin ayırt edilmesi istenildiğinde ve lokal eksizyon planlanan erken evre olgularda, ERUS uygun ve güvenilir bir tanı yöntemidir<sup>38</sup>. Son yıllarda 3 boyutlu görüntü veren cihazların teknolojik gelişmeleri neticesinde ERUS, rektum kanserlerinin evrelendirilmesinde cerrahi yaklaşımları değiştirecek şekilde aşama kaydetmiştir<sup>38</sup>.

#### **2.9.3.5. Pozitron emisyon tomografisi**

Pozitron emisyon tomografi ameliyat öncesi evrelemede rutin olarak henüz kullanılmamaktadır. Ancak, BT ve diğer geleneksel görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha duyarlı ve spesifik bulunmaktadır. Henüz rutinde yer bulamamış olsa da standart görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan lezyonlara PET-BT sayesinde tanı konabildiği gösterilmiştir<sup>38</sup>.

Günümüzde, özellikle ameliyat sonrası dönemde izlemde CEA yükselmesi olan ancak standart görüntüleme yöntemlerinin negatif sonuçlandığı olgularda PET-

BT'ye başvurulmaktadır. Kemoterapi gören hastalarda sensitivitesi düşmektedir. Bu nedenle son kemoterapi tarihinden en erken 1 ay sonra yapılması uygundur<sup>38</sup>.

## **2.10. Kolorektal Karsinomların Lokalizasyonu ve Kliniği**

Kolorektal karsinomların yaklaşık %50'si rektosigmoid bölgede, %30'u sağ kolonda, %20'si ise diğer bölgelerde yerleşim göstermektedir; ancak son yıllarda ras protoonkojen mutasyonlarını yüksek oranda içeren tümörlerin çekum, çıkan kolon ve transvers kolonda yerleşme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde sağ kolonda yerleşimli tümörler ileri yaşlarda, siyah ırkta ve divertikuler hastalığı olanlarda sık görülmektedir<sup>39</sup>. Semptomatik olan hastaların çoğunda dışkılama alışkanlıklarında değişiklik, hematokezya, rektal dolgunluk hissi veya karın ağrısı vardır. Karın ağrısının nedeni kısmi tıkanma ya da peritona yayılım olabilir. Rektum kanserinin pelvik taban kaslarını tutarak tenesmusa yol açabileceği unutulmamalıdır. Ender olarak lokal ileri rektum kanserleri siyatik siniri ya da obturator siniri tutarak nöropatik ağrı sendromuna neden olabilirler. Dışkılama sırasında ağrı distal rektum kanserlerinde görülebilen bir belirtidir. Şiddetli anal ağrı olan olgularda rektum tümörü anal sfinkterleri invaze etmiş olabilir ve çok duyarlı olan anal mukoza ağrıya yol açabilir. Diğer olası semptomlar arasında abdominal distansiyon, bulantı, kusma, kilo kaybı ve düşüklük sayılabilir. Hastaların önemli bir kısmının asemptomatik olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Kolorektal kanser tanısı konan hastaların yaklaşık %20'si tanı anında uzak metastaz yapmış durumdadır<sup>3</sup>.

Endoskopik tarama yöntemlerinin varlığı ve çoğu karsinomun adenomdan kaynaklandığının bilinmesi sayesinde kansere karşı önlem alınabilmesi mümkün olabilmektedir. Ne yazık ki, kolorektal kanserler sinsi gelişirler, bu nedenle uzun süre farkedilmeyebilirler. Çekum ve diğer sağ kolon tümörleri sıklıkla demir eksikliği anemisine sekonder halsizlik ve yorgunluk nedeniyle klinikte dikkati çekerler. Bu nedenle, yaşlı bir erkekte ya da postmenopozal bir kadındaki demir eksikliği anemisinin altında yatan neden olarak gastrointestinal kanserin mutlaka dışlanması gereklidir. Sol taraf kolorektal adenokarsinomları gizli kanama, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ya da kramp tipi sol alt kadran ağrısı nedeni olabilirler<sup>19</sup>.

## 2.11. Kolorektal Karsinomların Patolojisi

### 2.11.1. Kolorektal Karsinomların Makroskopisi

İntraluminal kitle ekzofitik, endofitik, diffüz infiltratif veya duvarı çepecevre saran tarzda (anuler) gözlenebilir. Proksimal kolonda yerleşen tümörler genellikle ekzofitik kitleler oluştururken, inen kolonda yerleşen tümörler çoğunlukla endofitik ve anuler kitleler oluşturur. Makroskopik olarak nekroz alanları ve mürren izlenebilir<sup>18</sup>.

### 2.11.2. Kolorektal Karsinomların Histopatolojisi

Kolorektal karsinogenez çalışmaları kanser gelişiminin genel mekanizmalarına temel bir yaklaşım sağlamıştır. Kolon adenokarsinomlarına yol açan moleküler olaylar kombinasyonu heterojendir ve hem genetik hem de epigenetik anomalileri kapsar. En az iki adet genetik yolak tanımlanmıştır: Artmış WNT sinyaline yol açan sorunların olduğu APC/ $\beta$ - katenin yolağı ve DNA mismatch tamirinde kusurlar ile ilişkili olan mikrosatellit instabilitesi yolağı. Her iki yolda da birden fazla mutasyonun aşamalı olarak birikimi söz konusudur. Ancak etkilenen genler ve mutasyonların birikme mekanizmaları farklıdır. En sık görüleni metilasyon nedeniyle gen susturma olan epigenetik olaylar her iki yolda da progresyonu hızlandırır<sup>19</sup>.

Sporadik kolon tümörlerinin yaklaşık %80'inde söz konusu olan klasik adenom- karsinom sekansı (ardışıklığı), tipik olarak neoplastik sürecin erken dönemlerinde APC tümör supresöründe gerçekleşen mutasyon ile ilişkilidir. Adenomun gelişebilmesi için, APC geninin her iki kopyasının da mutasyon ya da epigenetik olaylarla inaktive olması gereklidir. APC, WNT sinyal yolağının bir komponenti olan  $\beta$ -kateninin negatif bir düzenleyicisidir. APC proteini normalde  $\beta$ -katenine bağlanarak onun yıkımını sağlar. APC'de fonksiyon kaybı olduğunda  $\beta$ -katenin birikerek nükleusa geçer ve burada proliferasyondan sorumlu olan MYC ve siklin D1 gibi transkripsiyon genlerini aktive eder. Bunu, bir takım ek mutasyonlar izler. Bunlar arasında, büyümeyi hızlandıran ve apoptozu engelleyen aktive edici KRAS mutasyonları da vardır. KRAS mutasyonunun geç dönem olaylardan biri olduğu sonucu, çapı 1 cm'den küçük adenomların %10'undan azında, çapı 1 cm'den büyük adenomların %50'sinde ve invaziv adenokarsinomların da %50'sinde KRAS

mutasyonu olduğu bulgusu tarafından desteklenmektedir. Neoplastik progresyonda, TGF- $\beta$  sinyalizasyonunda efektör olan SMAD2 ve SMAD4'ü kodlayan tümör supresör genlerde de mutasyon vardır. TGF- $\beta$  sinyali normalde hücre siklusunu inhibe ettiğinden, bu genlerin kaybı kontrolsüz hücre artışına yol açar. Tümör supresör *TP53* kolon kanserlerinin %70- 80'inde mutasyona uğramıştır. Ancak bu gen adenomlarda nadiren etkilenmiştir. Bu durum, *TP53* mutasyonunun tümör gelişiminin geç aşamalarında gerçekleştiğini göstermektedir. *TP53* ve diğeri tümör supresör genlerdeki “fonksiyon kaybı” genellikle kromozom delesyonları nedeniyle meydana gelir. Burada APC/ $\beta$ -katenin yolağının başlıca özelliği olan kromozom instabilitesi dikkat çekicidir<sup>19</sup>.

Adenokarsinom tanısı için displastik hücrelerle döşeli, farklı büyüklük ve şekildeki glandüler yapılardan oluşan tümörün muskularis mukozayı geçtiğinin görülmesi gereklidir. Kolorektal karsinomların %90' dan fazlasını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ/WHO) histolojik sınıflaması Tablo2.1' de verilmiştir<sup>40</sup>. Adenokarsinomun morfolojik kriterlerini taşıyan, epitele sınırlı ya da tüm lamina propriayı dolduran ancak submukozaya ilerlemeyen lezyonların metastaz yapma kapasitesi yoktur. Günümüzde bu lezyonların adlandırılması için epitele sınırlı, bazal membranı geçmeyen lezyonlar için in situ adenokarsinom yerine yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi, lamina propriayı dolduran lezyonlar için ise intramukozal adenokarsinom yerine intramukozal neoplazi terimleri tercih edilmektedir<sup>40</sup>.

Tablo 2.1 Kolorektal tümörlerin DSÖ sınıflandırması

<b>Premalign Lezyonlar</b>	
Adenom	<b>Serrated lezyonlar</b>
Tubuler	Hiperplastik Polip
Villöz	Sesil Serrated Adenom/polip
Tubulovillöz	Traditional Serrated adenom
Displazi (düşük dereceli)	<b>Hamortomlar</b>
Dizplazi (yüksek dereceli)	Cowden ilişkili polip
	Peutz Jeghers polib
	Juvenil polip
<b>Karsinomlar</b>	<b>Nöroendokrin Neoplazmlar</b>
Adenokarsinom	Nöroendokrin tümör (NET)
Kribriform komedo tip Adenokarsinom	NET Derece 1 (Karsinoid)
Medüller Karsinoma	NET Derece 2
Mikropailler Karsinoma	Nöroendokrin Karsinoma (NEK)
Müsinöz Karsinoma	Büyük Hücreli NEK
Serrated Karsinoma	Küçük Hücreli NEK
Taşlı yüzük hücreli Karsinoma	Miks Adenonöroendokrin Karsinoma
Adenoskuamöz karsinom	Enterokromaffin hücreli, serotonin üreten NET
İğsi hücreli karsinom	Glukagon benzeri peptit üreten NET'ler
Skvamöz hücreli karsinom	
Undiferansiye karsinom	
	<b>Lenfomalar</b>
<b>Mezenkimal Tümörler</b>	
Leiomyom	<b>Sekonder Tümörler</b>
Lipom	
Anjiosarkom	
Gastrointestinal Stromal Tümör	
Kaposi Sarkomu	
Leiomyosarkom	

### 2.11.3. Kolorektal Karsinomların Varyantları

**Müsinöz adenokarsinom:** Tümörün %50'den fazlası ekstraselüle rmüsinden oluşuyorsa müsinöz adenokarsinom olarak isimlendirilir. Kolorektal karsinomların %15'ini oluşturur ve çoğunluğu rektumda yerleşir. Kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinoma oranla, adenomlarla daha sık birliktelik gösterir. MSI oranı yüksek olup, lenf nodu metastaz oranı yüksektir ve prognozu daha kötüdür<sup>18</sup>.

**Taşlı yüzük hücreli karsinom:** Genellikle genç erişkinleri etkileyen bir formdur. Makroskopik olarak duvarda diffüz gelişim paterni ve mikroskopik

olarak çok az veya hiç gland oluşturmayan gelişim paterni mevcuttur. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin bulunur<sup>40</sup>. Lenf nodu, peritoneal yüzey, over ve nadiren de karaciğere metastaz görülür. Peritoneal yayılım esas yayılma paternidir ve prognozu oldukça kötüdür.

**Adenoskuamöz karsinom:** Bir tümörün adenoskuamöz olarak isimlendirilmesi için skuamöz diferansiyasyon alanlarının nadir, küçük alanlar şeklinden çok daha yaygın olarak izlenmesi gerekir. Kolonun saf skuamöz hücreli karsinomu nadirdir<sup>40</sup>.

**Medüller karsinom:** Nadir görülen bir varyant olup, genellikle kadınlarda çekum ya da sağ kolonda yerleşimlidir. Tümör veziküler nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü hücrelerin tabakaları şeklinde izlenir. Belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu mevcut olup, yüksek MSI ile karakterize tümörlerde prognoz iyidir<sup>40</sup>.

**Serrated Adenokarsinom:** Glandüler serrasyonlar gösteren morfolojik olarak sesil serrated poliplere benzeyen nadir bir varyanttır. Hücreler düşük nükleus sitoplazma oranına sahiptirler<sup>40</sup>.

**Kribriform Komedo tip Adenokarsinom:** Bu nadir varyantta geniş kribriform yapılar ve ortasında nekroz alanları bulunur. Meme karsinomlarına benzer görünümüne sahiptirler<sup>40</sup>.

**Andiferansiye karsinom:** Epitelyal tümör ötesinde diferansiyasyon göstermez. Bazı tümörlerde mikrosatellit instabilite görülür<sup>40</sup>.

#### 2.11.4 Kolorektal Karsinomlarda Derece ve Evre

Her ne kadar az diferansiye ve müsinöz histolojik paternler kötü prognozu işaret etseler de, en önemli iki prognostik faktör tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı olup olmadığıdır. Muskularis propria invazyonu sağ kalım süresini belirgin şekilde kısaltan özelliklerdendir. Sağ kalım süresi, lenf nodu metastazı varlığı durumunda daha da kısalmır<sup>19</sup>.

Adenokarsinomlar mikroskopik olarak glandüler görünümüne göre iyi, orta, az diferansiye olarak derecelendirilir. Glandüler yapıların oranı %95'ten fazla ise iyi

diferansiye (grade 1), %50-95 ise orta derecede diferansiye (grade 2), %0-49 ise az diferansiye (grade 3) olarak derecelendirilir. Eđer tümörde gland formasyonu yok ise, müsin üretimi görülmüyorsa veya nöroendokrin diferansiasyon, skuamöz diferansiasyon ve sarkomatoid diferansiasyon yok ise andiferansiye karsinom olarak isimlendirilir. Heterojen tümörlerde derecelendirme daha az diferansiye alanagre yapılır<sup>40</sup>. Evrelemede ise yaygın olarak AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından yapılan TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflaması ve evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.4)<sup>19, 41</sup>

**Tablo 2.2.**TNM Sınıflaması (AJCC-UICC, 2010)

	<b>Tümör (T)</b>
Tx	Primer tümör değerlendirilmemiş
T0	Primer tümör bulunamamış
Tis	İn situ (intramukozal) kanser
T1	Tümör submukozayı tutmuş
T2	Tümör kas tabakasını tutmuş
T3	Tümör kas tabakasını aşır subserozaya ulaşmış ya da peritonsuz perirektal dokulara çıkmış
T4	Tümör serozayı aşmış ya da doğrudan komşu organ yapıları tutmuş
T4a	Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiş
T4b	Tümör diğer organ yada yapıları doğrudan invaze etmiş yada yapışık
<b>Bölgesel Lenf Düğümleri (N)</b>	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilmemiş
N0	Bölgesel lenf düğümleri metastazı yok
N1	Perirektal lenf düğümlerinden 1-3' ünde metastaz
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada,mezenterde veya peritonize olmayan perirektal dokularda tümördepozitleri olması
N2	Perirektal lenf düğümlerinden 4 ya da daha fazlasında metastaz
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
<b>Uzak metastaz (M)</b>	
Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilmemiş
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1 a	1 organ(Karaciğer, akciğer, over)
M1b	1'den fazla organ/alan ya da periton metastaz



### 2.11.5. Kolorektal Karsinomlarda Yayılım ve Metastaz

Kolorektal karsinomlar en sık bölgesel lenf nodları ve karaciğere metastaz yaparlar. Lenf nodu metastazı evreyi etkileyen önemli bir faktördür (Şekil 2.6)<sup>41</sup>. Lenf nodu metastazı varlığında tümörün lenf nodu kapsülünü aşip çevreleyen venlere invazyon yapıp yapmadığı önemlidir. Kolorektal karsinomuna ait cerrahi spesmenlerde minimum 14-15 adet lenf nodu ayırt edilmelidir<sup>20</sup>.

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b

Şekil2.6. TNM sınıflamasına göre evreler(AJCC 2010)

### 2.12. Kolorektal Karsinomlarda Tedavi

Rektum kanseri bölgesel kaldığı zaman yüksek oranda tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalığın başlıca tedavisi cerrahidir ve olguların yaklaşık %45'inde tek başına cerrahi ile hastalısız sağkalım elde edilir. Kolorektal karsinomlarda kemoterapi ve radyoterapi yardımcı tedavi yöntemleridir<sup>3, 20</sup>. Cerrahi tedavi prensipleri tümörün evresine ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Kanserli barsak segmenti, bu segmentin damar ve lenfatiklerini içeren mezenteri ile birlikte çıkarılmalıdır. Kolorektal karsinom için küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık yaşam süresi büyük serilerde %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<sup>20</sup>. Rezeksiyon sınırları sadece distalde değil, bütün yönlerde tümörden yeterince uzakta olmalıdır. Uygun olgularda cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi için hasta multidisipliner olarak değerlendirilmelidir<sup>20</sup>.

Radyoterapi (RT) ve kemoterapinin (KT), ameliyat öncesi dönemde uygulanması (neoadjuvan tedavi) için üç temel endikasyon vardır. Bunların ilki rezektabl tümörlerde lokal nüksü azaltmak, ikincisi lokal ileri tümörleri küçülterek cerrahiye uygun hale getirmek ve üçüncü olarak da aşağı yerleşimli tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi şansını arttırmaktır. RT'nin klasik adjuvan tedavinin aksine, ameliyat öncesi dönemde uygulaması daha etkili olmaktadır. Çünkü bu dönemde herhangi bir müdahale yapılmamış pelvis dokularının damarsal bütünlüğünün korunması nedeniyle tedavinin etkinliği artmaktadır ve ince bağırsaklar henüz pelviste bulunmadıkları için RT'nin olumsuz etkilerinden daha az etkilenmektedir. Neoadjuvan RT ve/veya RT-KT sonrası gelişebilecek fibroze bağlı olarak ameliyatta diseksiyonun güçleşmesi, artmış tromboembolizm, pelvis ve femur başı kırığı ve fistül gelişimi riskleri sayılabilir. Rektum kanserinde, klinik olarak evre 2 ve 3 değerlendirilen hastalarda neoadjuvan tedavi endikasyonu vardır. Bu hastalara ameliyat öncesi dönemde KT-RT uygulanmalı ve ameliyat sonrası dönemde KT süresi tamamlanmalıdır. Ameliyat öncesi RT iki temel protokole göre uygulanmaktadır, kısa ve uzun süreli RT. Uzun süreli RT uygulamasında toplam 40-50 Gy doz 1.8 Gy'lik dozlar halinde 4-5 haftada uygulanmakta, tedavi bitiminden 8 hafta sonra da ameliyat planlanmaktadır. Bu protokole RT'nin evre geriletici ve tümör küçültücü etkisinden yararlanılmakta ve sfinkter koruyucu ameliyatlara yapılabilmektedir. Kısa süreli RT uygulamasında 20-30 Gy doz 1 haftada uygulanmakta ve tedavinin bitiminden 1-4 hafta sonra ameliyat planlanmaktadır. Bu protokole; RT'nin tümör hücrelerinin canlılığını azaltıcı etkisinden yararlanılmakta lokal kontrolün sağlanması ile lokal nüks oranlarının düşürülmesi amaçlanmaktadır. Her iki yöntemde de uygulanan dozlar, biyolojik etkinlik yönünden eşittir<sup>42</sup>.

RT'nin KT ile birlikte kullanılması, KT'nin tümör hücrelerinin radyasyona olan duyarlılığını arttırması yönünden daha iyi sonuçlar verir. Bu tedavide 5-Fluorourasil (5-FU) bazlı bir KT protokolü uygulanır fakat 5-FU tek başına verilmez.

Genellikle yanında etkisini arttıracak başka bir ilaç ilave edilir. Bu amaçla en sık kullanılan madde folinik asit (Lökovorin)'tir<sup>43</sup>.

### 2.13. Prognostik Faktörler

Prognoz, aşağıda sıralanan klinik ve patolojik parametrelerle ilişkilidir:

- 1.Çok yaşlı ve çok genç hastalarda prognoz daha kötüdür. Kadınlar erkeklere göre daha iyi bir prognoza sahiptir<sup>20</sup>
- 2.Kolorektal karsinomlarda en önemli prognostik faktör evredir<sup>41</sup>.
- 3.Yüksek serum CEA düzeyi, tümör evresinden bağımsız olarak prognoz ile ters orantılıdır<sup>20</sup>.
- 4.Tümörün lokalizasyonu prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Lokalizasyonun minimal prognostik önemi olmakla birlikte, sol kolondaki tümörlerin iyi, sigmoid kolon ve rektum yerleşimlerinin ise kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir<sup>20</sup>.
- 5.Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. Kalın barsakta senkron veya metakron malignite bulunan hastaların beklenen yaşam süreleri soliter kolorektal karsinomlu hastalara benzerdir<sup>20</sup>.
- 6.Polipte insidental olarak gözlenen, sıklıkla mukoza ve submukoza arasında sınırlı mikroskopik karsinom odağının prognozu mükemmeldir<sup>20</sup>.
- 7.Serozal yayılım ve bölgesel lenf nodu metastazı kötü prognoz ile ilişkilidir<sup>20</sup>.
- 8.Tümör boyutu ve prognoz arasında belirgin bir ilişki olmasına rağmen bunun güvenilir bir belirleyici olmadığına dair kanıtlar vardır. Aynı şekilde tümörün boyutu ve lenf nodu metastazlarının sıklığı arasındaki ilişki zayıftır<sup>20</sup>.
- 9.Polip zemini içermeyen ilerlemiş kolorektal karsinomlar polipoid tümörlere göre daha kötü prognozludur<sup>20</sup>.
10. Obstrüksiyon ve perforasyon varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir<sup>20</sup>.
11. Karsinomun itici sınırlara sahip olması ve tümör ile komşu normal doku arasında lenfositlerin varlığı prognozu olumlu etkiler<sup>20</sup>.
12. Venöz invazyonu varlığında hastalısız yaşam süresi en az 5 yıl olmak üzere belirgin derecede azalır. Lenfatik invazyon, kan damarları invazyonu kadar önemli değildir. Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığın işaretidir<sup>20</sup>.
- 13.Müsinöz, taşlı yüzük hücreli ve anaplastik tipin prognozu kötüdür<sup>20</sup>.
14. Neovaskularizasyon, tümör büyümesinde kritik bir rol oynar ve artışı kötü prognostik faktör olarak yorumlanır. Çok sayıdaki bağımsız çalışmada, tümör

angiogenezinin rekürrensi önceden bildirdiği ve kolorektal karsinomda beklenen yaşam süresini kısalttığı bildirilmiştir<sup>20</sup>.

15. Müsin ilişkili antijenler Sialy-Tn ve Sialy-Lewis (x) eksprese eden kolorektal karsinomların daha agresif bir klinik gidişleri vardır. MUC1 ve Sialy-Lewis (x) reaktif tümörlerin progresyon insidansı daha yüksek olup, MUC1 bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir<sup>20</sup>.

16. Çeşitli çalışmalarda özelliklerektal tümörlerde anoploidi ve rekürrens riski arasında belirgin ilişki gösterilmiştir<sup>20</sup>.

17. Hücre siklusunun S-fazında ölçülmüş yüksek proliferatif aktivitenin kötü prognozla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir<sup>20</sup>.

18. Kolorektal karsinomlarda kromozom 18q allelinin kaybı oldukça güçlü bir negatif prognostik faktördür. Evre III kolon karsinomu için mikrosatellitinstabilitesi bulunan tümörlerde 18q allelinin tutulması, adjuvan kemoterapisonrası olumlu sonuca işaret eder<sup>20</sup>.

19. Yüksek düzeylerde mikrosatellit instabilitesi gösteren kanserlerde TGF-beta 1 reseptör genindeki mutasyonların iyi prognostik önemi vardır<sup>20</sup>.

20. Tümör lenf nodlarına yayıldığında 5 yıllık sağkalım oranı belirgin bir azalma gösterir. Tutulan lenf nodu sayısının fazla olması, bunların tümör apikalinde ve mezenter damar köklerinde olması ve perikapsüler yayılım içermesi kötü prognoz göstergesidir. İmmunohistokimyasal ya da moleküler tekniklerle saptanan mikrometastazlar da tartışmalı olmakla birlikte, kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir<sup>20</sup>.

21. Rektal karsinomlarda radyal sınır (peritonsuz yüzeydeki yumuşak doku sınırı) tek lokal rekürrens göstergesidir<sup>20</sup>.

22. Perirektal tümör depozitlerinin varlığı kötü prognostik faktördür<sup>20</sup>.

## **2.14. ALDH1**

ALDH1 neredeyse tüm memeli dokularında lokalize olan bir enzim ailesidir. ALDH enziminin 17 izoformu tanımlanmıştır. ALDH1 sitozolik formudur. Hematopoetik kök hücrelerde yüksek seviyede ALDH aktivitesi gösterilmiştir<sup>6</sup>.

Aldehit dehidrogenaz (ALDH) ailesinin üyeleri aldehidlerin enzimatik detoksifikasyonunda ve hücre içinde retinoik asit, betain ve gamma-aminobutirik asit

üretiminde önemli bir rol oynar. Bunun yanında ALDH'lar bazı hormonlara bağlamasında, korneada UV ışınlarının etkilerini azaltmasında etkilidir. ALDH ailesinin birkaç enziminin normal ve kanser kök hücresi göstergesi olduğu saptanmıştır<sup>5</sup>.

Kanser kök hücre teorisine göre kanser, kendi kendini yenileyebilen ve farklılaşabilen bir grup hücreden kaynaklanır. Bu hücreler kanser kök hücresi olarak tanımlanabilir. Aldehid dehidrogenaz aktivitesi (ALDH) kök hücre özellikleri ile ilişkili bulunmuş bir belirteçtir. Meme kanserlerinde CD44+/CD24-/düşük ve ALDH1+ fenotipleri olan hücreler meme kanserinin içindeki kanser kök hücre gruplarının tespitinde kullanılmaktadır<sup>44</sup>.

ALDH retinoik asit, folik asit ve betain gibi hayati biyomoleküllerin metabolik ara ürünü olan aldehitlerin metabolizması için gerekli bir enzimdir. Giderek artan kanıtlar özellikle retinoik asit sentezine katılan ALDH' nın hücre çoğalması, farklılaşması ve hayatta kalmasındaki önemli rolünü destekler niteliktedir<sup>5</sup>.

ALDH genlerinde birçok mutasyon tanımlanmıştır ve ALDH enzim eksiklikleri katarakt (ALDH1A1, ALDH3A1,ALDH18A1), nöbetler (ALDH7A1), hiperprolinemi (ALDH4A1), kalp hastalığı (ALDH2), alkol duyarlılığı (ALDH1A1, ALDH1B1, ALDH2), bazı kanserler (ALDH2), metabolik ve gelişimsel anomalilere (gamma-hidroksibutirik asidüri, piridoksin, Sjogren-Larsson sendromu ve tip II hiperprolinemi) sebep oluyor<sup>5</sup>.

Kanser kök hücre belirteci olan ALDH1'in kemoterapiye rezistansta, tümör progresyonunda ve metastazında etkili olduğu gösterilmiştir. Normal kolorektal dokuyla kıyaslandığında ALDH1 in kolorektal karsinom dokusundaki ekspresyonunun önemli derecede yüksek olduğu görülmüştür. Ek olarak düşük dereceli tümörlerde izlenen ALDH1 ekspresyonunun yüksek dereceli tümörlerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>7, 8</sup>. Bir çalışmada rektum kanserlerindeki neo-adjuvan kemoterapi sonrası incelenen vakalarda yüksek ALDH1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>9</sup>.

## 2.15. Gamma Synuclein

Synuclein ailesinin 3 üyesi olup bunlar alfa, beta ve gammadır. İlk iki protein nöronal hücrelerde ve presinaptik sinir uçlarında bulunurlar ve temel görevleri nörotransmitterlerin sinaptik seviyesini düzenlemektir. Synucleinler bazı nörodejeneratif hastalıklarda eksprese olurlar. Alfa ve beta subünitleri Alzheimer ve Parkinson hastalığındaki amiloid plaklarda bulunmuştur. Gamma synuclein ilk meme kanserinde bulunmuş olup meme kanser spesifik gen 1 olarak adlandırılmıştır. Gamma Synuclein kromozom 10q23 bölgesinde lokalize ve 127 aminoasitten oluşan bir proteindir<sup>45</sup>.

Gamma synucleinin nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi tesbit edilememiştir. Fakat meme, mide, pankreas, özofagus, kolon ve prostat kanserlerinde kuvvetli bir bağlantı olduğu rapor edilmiştir. Gamma synuclein geninin metilasyona maruz kalması tümör gelişmesinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca Gamma Synuclein meme kanser tedavisinde kullanılan antimikrotubul ajanlar ve bazı kemoterapötiklere karşı direktten sorumlu tutulmaktadır<sup>45</sup>.

Son çalışmalarda metastatik ve ileri evre meme, over, karaciğer, prostat ve kolon kanseri ile normal dokulardan farklı olarak anormal gamma synuclein ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Gamma synuclein ekspresyonu meme kanser hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu ve metastazıyla ilişkili bulunmuştur<sup>10, 11</sup>. Klinik çalışmalarda meme kanseri ve kolon kanserinde Gamma synuclein ekspresyonu ile kötü klinik gidişle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Endometrial adenokarsinomlarda da Gamma Synuclein ekspresyonu kötü prognozla ilişkilidir. Gamma synucleinin normal endometrium dokusunda hiç eksprese olmadığı gösterilmiştir. Endometrioid endometrial karsinomda da invazyon, metastaz ve prognozda kullanışlı bir belirteç olarak önerilmektedir<sup>11</sup>.

Gamma synuclein ekspresyonu ilacın indüklediği apoptotik yanıtla ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>46</sup>.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Projemiz 13.05.2014 tarihli Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda 2014/152 karar sayısı ile kabul edilmiştir. Çalışmamızda 01.01.2010- 01.05.2014 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen rektum rezeksiyon materyallerinden rektal adenokarsinom tanısı alan 55 olgunun tümöral ve normal mukoza örnekleri incelendi. Her olgunun uzak metastaz öyküsü hasta dosyaları üzerinden taranarak saptandı. Hasta verileri Radyasyon Onkolojisi ve Onkoloji Anabilim Dalı izniyle klinikteki hasta dosyalarından elde edildi. Hastalara ait Patoloji Anabilim Dalımızda arşivlenen preparatlar ve parafin bloklar çalışmamızda kullanıldı. İlk önce arşivimizde bulunan hematoksilin eozin boyalı preparatlar ışık mikroskopisi ile tümörün histolojik derecesi ve patolojik T ve N evresi açısından değerlendirilerek olgular buna göre gruplandırıldı. Her olguda tümörü temsil eden ve tümör içermeyen, tümör dokusuna uzak cerrahi sınıra ait normal rektum dokusu içeren preparatların blokları belirlendi. Bloklardan laboratuvarımızda Leica marka RM2255 model mikrotom cihazıyla 4 mikron kalınlığında Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara alınan kesitler 60 derecede 60 dakika etüvde deparafinize edildikten sonra yarı otomatik Ventana Benchmark XT immunohistokimya boyama cihazında ALDH1 ve gamma synuclein, antikorlarıyla immünohistokimyasal olarak boyandı. Boyama prosedürü tablo 3' de gösterilmiştir. Boyanan preparatlar Olympus BX53 marka, çift başlıklı ışık mikroskopunda 2 patoloğ araştırmacı tarafından (PK, İH) değerlendirildi.

Tablo 3:İmmunhistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorlar ve uygulama yöntemleri

	ALDH1	GAMMA SYNUCLEİN
Antikor özellikleri	Policlonal rabbit, Biorbyt LLC, California, Orb683	Mouse monoclonal antibody, santa cruz biotechnology 1H10D2:sc-65979
Konsantrasyon	1/100	1/40
Ön İşlem	60 dk EDTA	60 dk Sitrata
İnkübasyon Süresi	92 dk	60 dk

Çalışmada her olguda aşağıdaki özellikler gözden geçirildi:

- 1) **Yaş-cins:** Olgulara ait yaş ve cinsiyet bilgileri patoloji raporlarından elde edildi.
- 2) **Histolojik derece:** Olgular DSÖ kriterleri gözönüne alınarak glandüler yapılanmalarına göre 3 gruba ayrıldı. % 95'inden fazlasında glandüler yapılanma bulunan tümörler derece 1 (iyi diferansiye), % 50-95'inde glandüler yapılanma bulunan tümörler derece 2 (orta derecede diferansiye), % 0-49 arasında glandüler yapılanma bulunan tümörler derece 3 (az diferansiye) karsinom olarak belirlendi<sup>40</sup>.
- 3) **Lokal invazyon:** Lokal invazyonun derecesine göre submukozaya invaze tümörler pT1, muskularis propriaya invaze tümörler pT2, subseroza ya da perikolik/perirektal dokuya invaze tümörler pT3, komşu organ ya da yapılara invaze tümörler pT4 olarak gruplandırıldı<sup>41</sup>.
- 4) **Lenfovasküler invazyon:** İnvazyon bulunan tümörler (+), bulunmayanlar (-) olarak gruplandırıldı.
- 5) **Perinöral invazyon:** Perinöral invazyon bulunan tümörler (+), bulunmayanlar (-) olarak gruplandırıldı.
- 6) **Lenf nodlarının durumu:** Lenf nodu metastazı pozitif ve negatif olarak değerlendirildi.
- 7) **Evre:** Evrelendirmede TNM sistemi kullanıldı<sup>41</sup>. Patoloji raporlarından elde edilen verilerle tümörün pT ve pN'si, Radyasyon Onkolojisi ve Onkoloji kliniğinden elde edilen verilerle ise metastaz durumu değerlendirildi. Olgular evre 1, evre 2, evre 3, evre 4 olarak gruplandırıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirme pozitif hücrelerin yüzdesi ve boyanma kuvvetine göre yapıldı. Skorlamada yoğunluk; yok 0, hafif 1, orta 2 ve kuvvetli 3 olarak skorlandı. Pozitif hücrelerin yüzdesine göre; yok 0, %1-25 ise 1, %26-50 ise 2, %51-75 ise 3, %76-100 ise 4 olarak skorlandı<sup>9</sup>.

İstatiksel olarak verilerin değerlendirilmesinde SPSS-18 programı kullanıldı. Prognostik parametreler ile ALDH1 antikorumun boyanma sonuçları Ki Kare testi ile değerlendirildi. Ki kare anlamlılık p =0,05 olarak alındı.



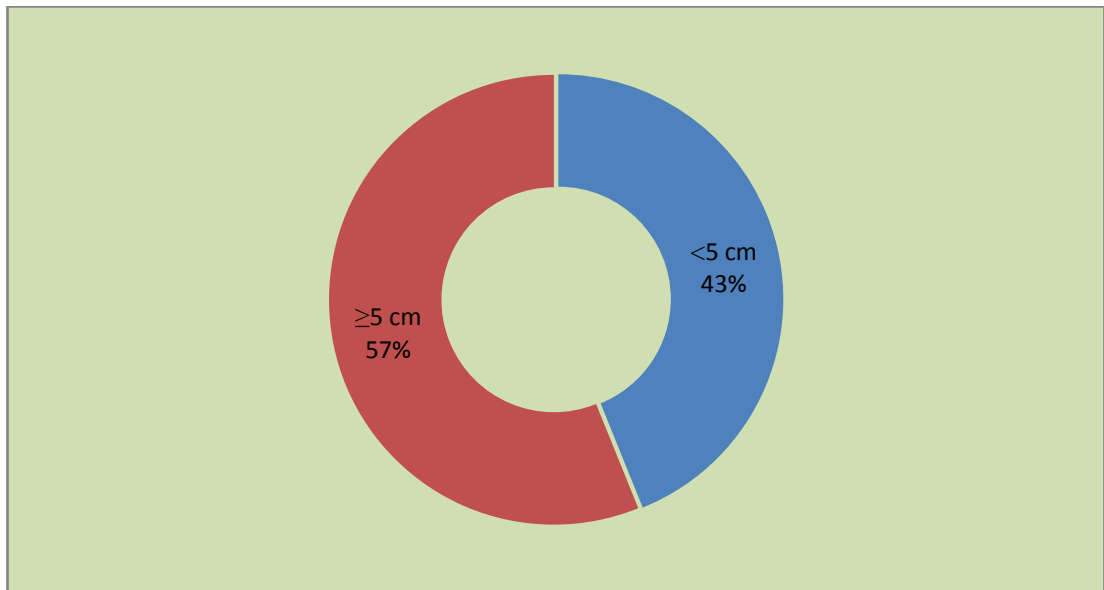
#### 4.BULGULAR

Rektum tümörlü rezeksiyon materyallerinde tümörü temsil eden blok ve tümöre en uzak normal mukoza özelliğindeki cerrahi sınır materyalleri içeren 55 olgu incelendi. Bu olguların yaşları 32 ile 84 arasında dağılım göstermektedir. Bu olgularda ortalama yaş 64.4' tür. Tanı sırasında olguların 20' si (%36) 60 yaş ve/veya altındadır, 35 (%64) olgu ise 60 yaş üstündedir. Olguların cinsiyetlere göre dağılımında ise 17' si (%31) kadın, 38'i (%69) erkektir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Olguların klinik özellikleri

Klinik Özellikler	Olgu sayısı	Yüzde
Yaş (32-84)		
≤60	20	36
>60	35	64
Cinsiyet		
Kadın	17	31
Erkek	38	69

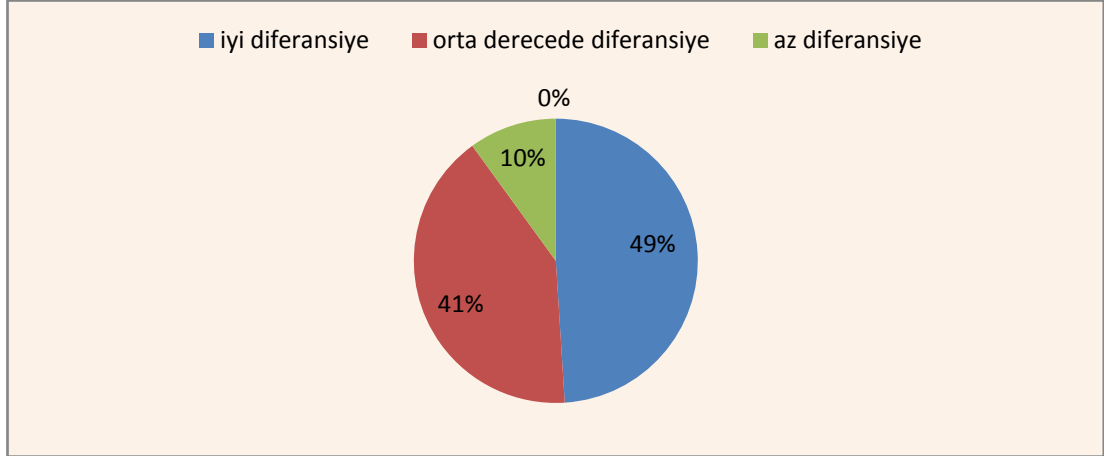
Toplam 55 olguda en küçük tümör boyutu 1.5 mm, en büyük tümör boyutu 15 cm dir. Olguların 24'ünde (%43) tümör 5 cm den küçük iken 31 (%57) olguda tümör 5 cm ve/veya büyüktür (şekil 4.1).



Şekil 4.1 Olguların tümör boyutuna göre dağılımı

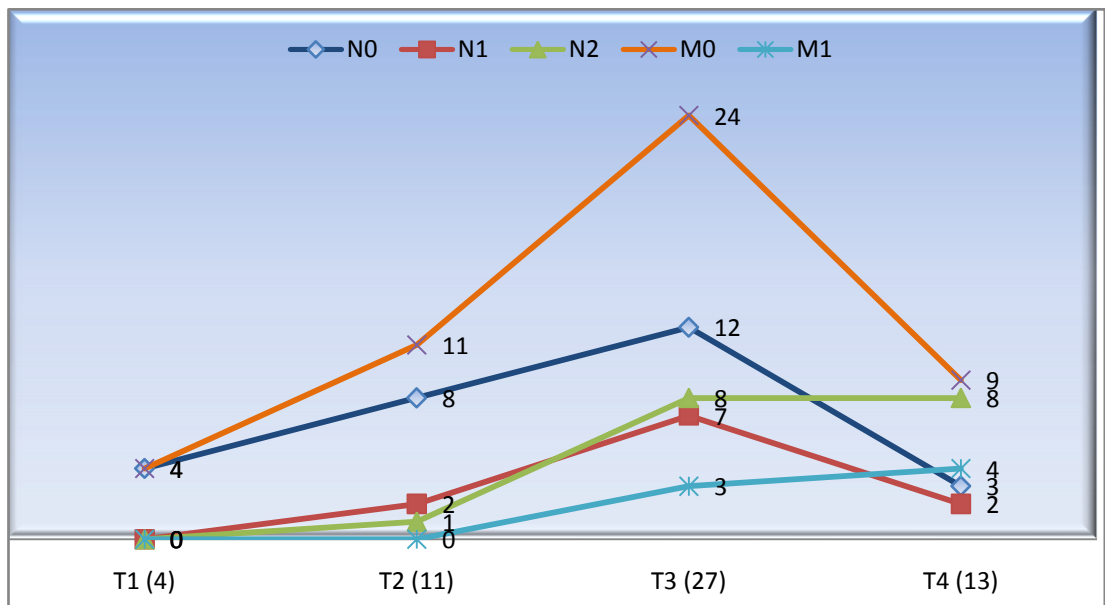
Normal mukoza örneklerinin tümöre mesafesi 1-85 cm arasında değişmektedir. Olguların 27'sinde (%49)  $\leq 10$  cm, 28 (%51) olguda ise  $>10$  cm mesafededir.

Adenokarsinom olgularının histomorfolojik olarak 27'si (49%) iyi diferansiye, 23'ü (41%) orta derecede diferansiye, 5'i (%10) az diferansiye olarak belirlenmiştir. (Şekil4.2)



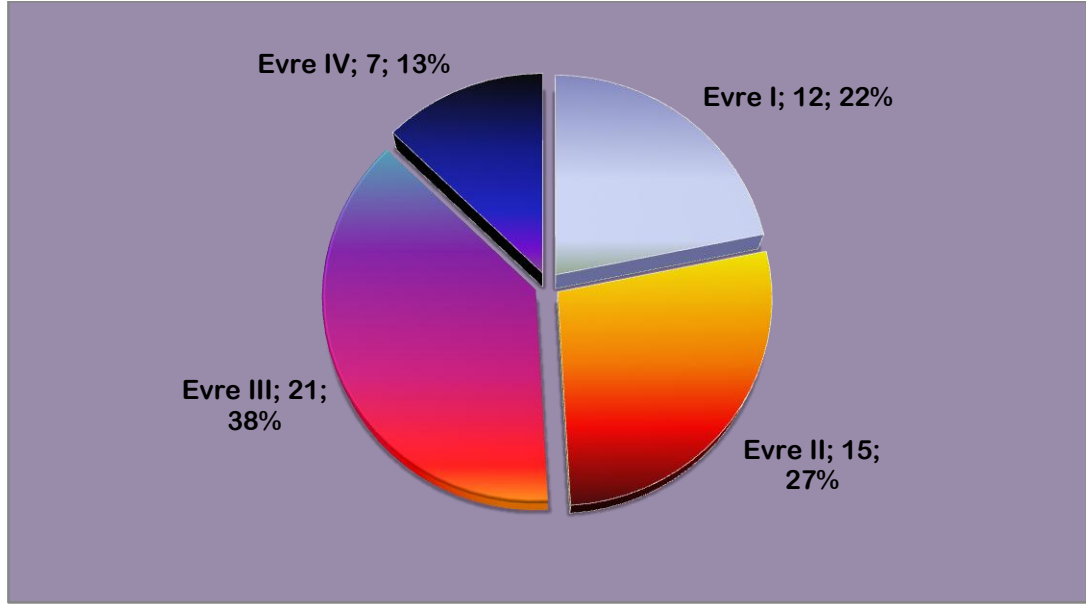
Şekil4.2 Olguların diferansiyasyon derecelerine göre dağılımları

Olgular TNM evreleme sistemine göre sınıflandırıldığında invazyon derinliğine göre 4'ü (%8) T1, 11'i (%20) T2, 27'si (%49) T3 ve 13'ü (%23) T4; lenf nodu metastazı varlığına göre 27'si (%49) N0, 11'i (%20) N1, 17'si (%31) N2 ve uzak organ metastazına göre 48'i (%87) M0, 7'si (%13) M1 olarak tespit edilmiştir (Şekil4.3).



Şekil4.3 Olguların TNM evrelemesi

Olgular evrelerine göre sınıflandırıldığında evre I 12 (%22) adet, evre II 15(%27) adet, evre III 21 (%38) adet, evre IV 7 (%13) adet olduğu bulundu (Şekil 4.4).

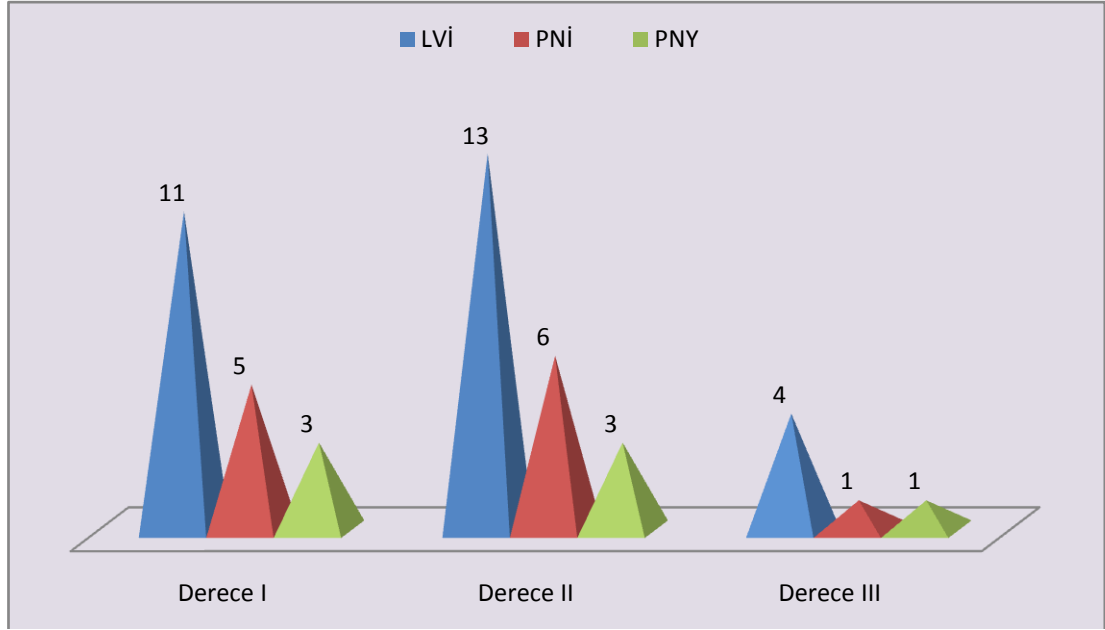


Şekil 4.4. Olguların evrelerine göre dağılımı

Olguların lenfovasküler invazyon (LVİ), perinöral invazyon (PNİ) ve perinodal yayılım (PNY) açısından değerlendirdiğimizde 28 (%51) vakada LVİ, 12 (%21) vakada PNİ ve 7 (%12) vakada ise PNY izlenmiştir (Tablo 4.2, Şekil 4.5).

Tablo 4.2. Olguların derecelerine göre LVİ, PNİ ve PNY açısından dağılımı

Derece	Sayı:55 (%)	LVİ	PNİ	PNY
Derece I	19 (%49)	11(%58)	5(%26)	3(%16)
Derece II	22 (%41)	13(%59)	6(%27)	3(%14)
Derece III	6 (%10)	4(%66)	1(%17)	1(%17)



Şekil 4.5. Olguların derecelerine göre LVİ, PNI ve PNY açısından dağılımı

Gamma Synuclein ile boyanan tümör ve normal mukoza örneklerinde herhangi bir epitelyal boyanma olmadı. Kontrol grubu olarak kullandığımız serebellum dokusunda ganglion hücrelerinde (purkinje hücreleri) sitoplazmik boyanma izlendi. Tümör ve normal mukoza olgularındaki sinir, ganglion hücresi ve damar düz kaslarında boyanma izlendi. Vakalarımızdan iki adet dokuya farklı firma ve klonlu gamma synuclein antikorunu (Abcam-ab52633) ile tekrar boyama prosedürü gerçekleştirildi fakat sonuçlarda herhangi bir değişiklik izlenmedi.

ALDH1 antikorunu ile yapılan immunohistokimyasal boyamada kontrol grubu olarak erişkin testis dokusu kullanıldı<sup>8</sup>. Tümör ve mukoza örneklerinde diffüz bir boyanma görüldü. Boyanma kuvveti açısından tümörler arasında ve normal mukoza örneklerinde farklılıklar izlendi (Tablo 4.3).

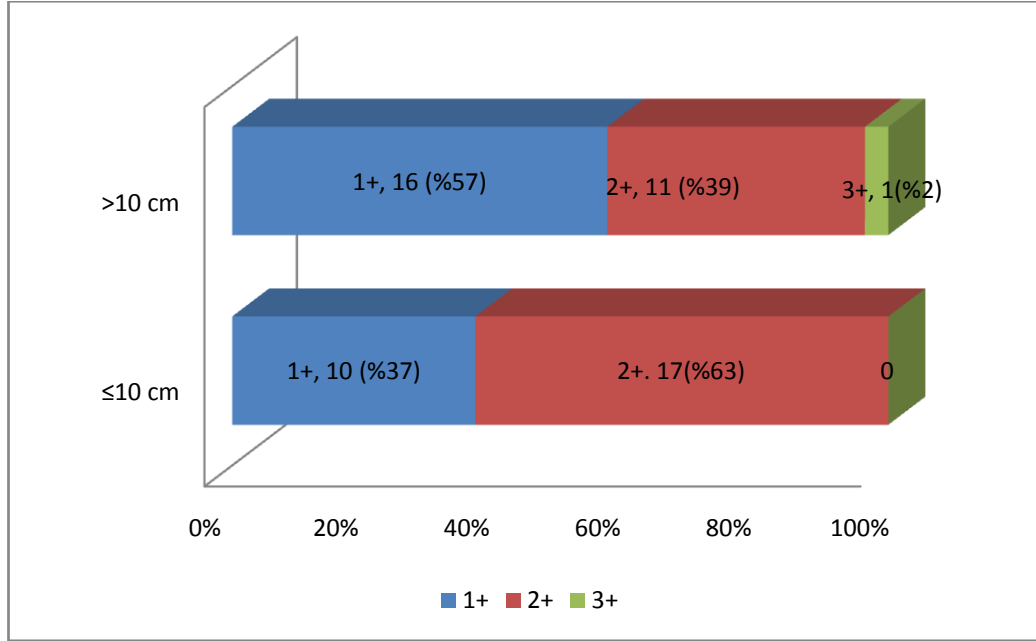
Tablo 4.3. Olguların klinikopatolojik özelliklerine göre ALDH1 ekspresyonu

	Tümör dokusu					Normal mukoza		
	Sayı (s)	%	1+ s (%)	2+ s (%)	3+ s (%)	1+ s (%)	2+ s (%)	3+ s (%)
	55	(%)	33 (60)	21 (38)	1 (2)	26(47)	28 (51)	1 (2)
Yaş								
≤60 yaş	20	%36	14(70)	6(30)	0(0)	7(35)	13(65)	0(0)
>60 yaş	35	%64	19(54)	15(43)	1(3)	19(54)	15(43)	1(3)
Cinsiyet								
Erkek	38	%69	22(58)	15(39)	1(3)	22(58)	15(39)	1(3)
Kadın	17	%31	11(65)	6(35)	0(0)	4(24)	13(76)	0(0)
Boyut								
<5 cm	24	%43	16(67)	8(33)	0(0)	16(67)	8(33)	0(0)
≥5 cm	31	%57	17(55)	13(42)	1(3)	12(39)	18(58)	1(3)
Derece								
I	27	%49	12(44)	15(56)	0(0)	10(37)	17(63)	0(0)
II	23	%41	17(74)	5(22)	1(4)	13(57)	9(39)	1(4)
III	5	%10	4(80)	1(20)	0(0)	3(60)	2(40)	0(0)
T1	4	%8	2(50)	2(50)	0(0)	1(25)	3(75)	0(0)
T2	11	%20	9(82)	2(12)	0(0)	4(36)	7(64)	0(0)
T3	27	%49	13(48)	13(48)	1(4)	14(52)	12(44)	1(4)
T4	13	%23	9(63)	4(37)	0(0)	7(54)	6(46)	0(0)
N0	27	%49	14(52)	12(44)	1(4)	10(37)	16(59)	1(4)
N1	11	%20	7(64)	4(36)	0(0)	8(73)	3(27)	0(0)
N2	17	%31	12(71)	5(29)	0(0)	8(47)	9(53)	0(0)
Metastaz								
M0	48	%87	28(58)	19(40)	1(2)	19(40)	28(58)	1(2)
M1	7	%13	5 (71)	2(29)	0 (0)	5 (71)	2 (29)	0 (0)
Evre								
I	12	%22	9 (75)	3(25)	0(0)	4(33)	8(67)	0(0)
II	15	%27	8(53)	6 (40)	1(7)	6(40)	8 (53)	1(7)
III	21	%38	13 (62)	8(38)	0(0)	11(52)	10(48)	0(0)
IV	7	%13	5(71)	2 (29)	0(0)	5 (71)	2 (29)	0(0)
LVI								
Negatif	27	%49	15(56)	11(41)	1(3)	11(41)	15(56)	1 (3)
Pozitif	28	%51	18(64)	10(36)	0(0)	15(54)	13(46)	0(0)
PNİ								
Negatif	43	%79	24(56)	18 (42)	1(2)	19(45)	23(53)	1(2)
Pozitif	12	%21	9 (75)	3 (25)	0(0)	7 (58)	5 (42)	0(0)
PNY								
Negatif	48	%88	29(60)	18(37)	1(3)	25 (52)	22(45)	1(3)
Pozitif	7	%12	4 (57)	3 (43)	0(0)	1(14)	6(86)	0(0)

Yaş/cinsiyet ve boyut ile ALDH1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlenmedi (sırası ile p=0.744, 0.439, 0,509).

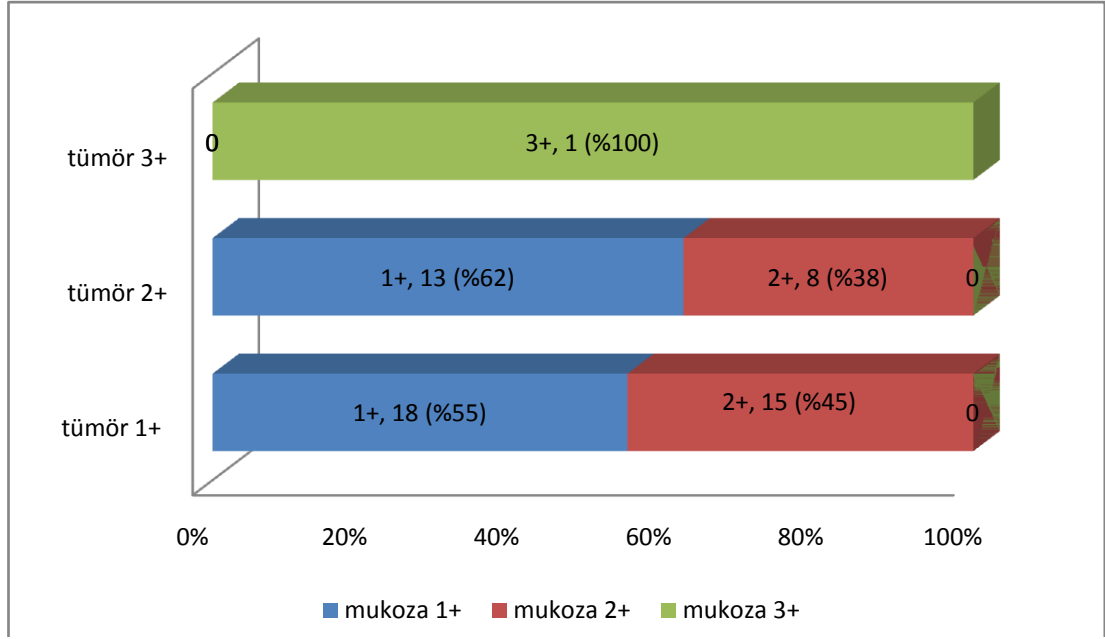
Tümöre 10 cm ve/veya daha yakın olan 10 (%37) olguda 1 (+) boyanma izlenmişken 17 (%63) olguda 2(+) boyanma kuvveti izlenmiştir. Tümöre 10 cm den daha uzak mesafede olan mukoza örneklerinde 16 (%57) vakada 1(+), 11 (%39)

vakada 2(+) ve 1(%4) vakada 3(+) boyanma kuvveti izlenmiştir (Şekil 4.6). Sonuç olarak tümöre yakın mukoza örneklerinde boyanma kuvveti daha fazla iken tümörden uzaklaştıkça boyanma kuvveti de azalmaktadır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p 0.161).



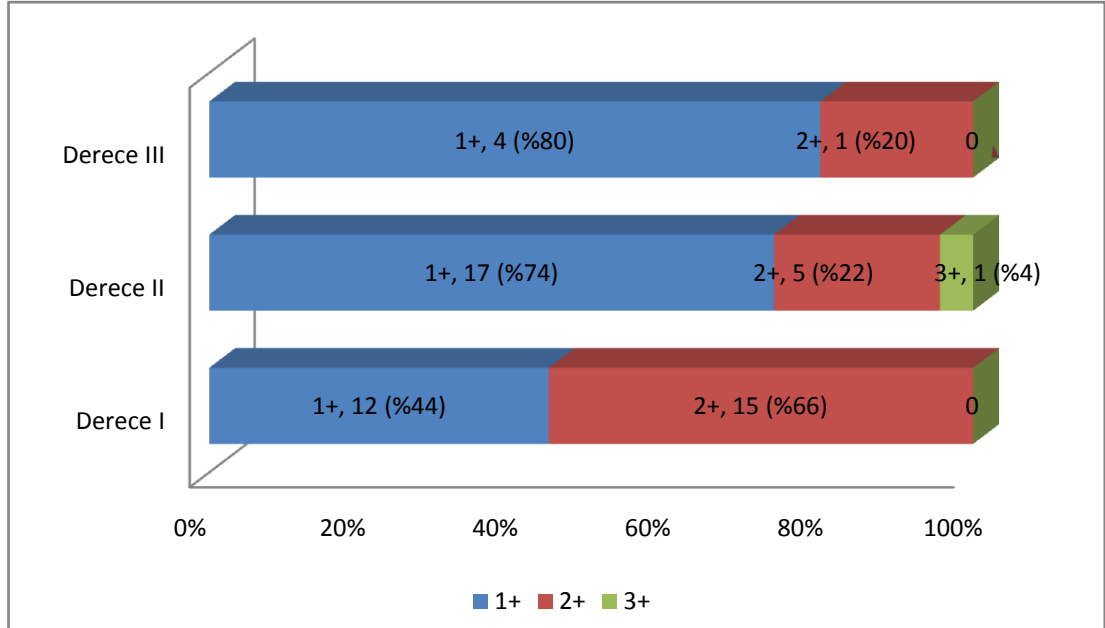
Şekil 4.6.Mukozanın tümöre uzaklığı ve ALDH1 boyanma özellikleri

Tümör dokusu ile normal mukoza örnekleri arasında ALDH1 antikoru ile boyanma kuvveti kıyaslandığında 23 (% 42 ) olguda farklı ekspresyonlar izlendi. 1 (+) boyanma izlenen olguların %45'inde (15) normal mukozada 2 (+), 2 (+) boyanan olguların %62'sinde (12) ise normal mukozada 1 (+) boyanma saptanmıştır. Bir olguda hem tümör dokusunda hem de normal doku örneğinde 3 (+) boyanma görülmüştür (Şekil 4.7.).



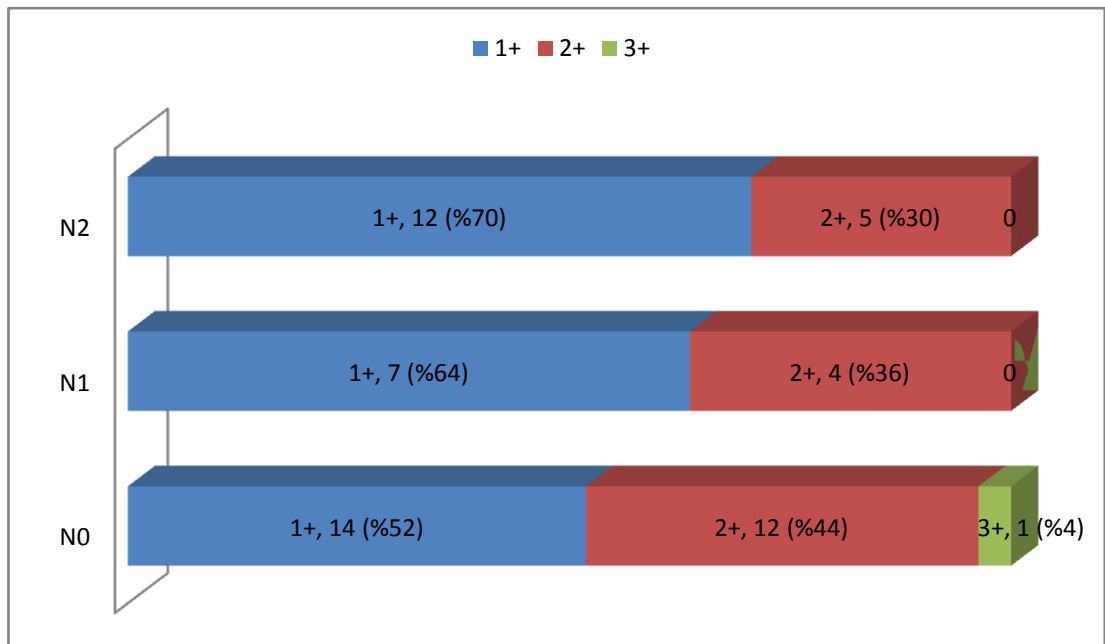
Şekil 4.7. Tümör ile mukoza arasındaki ALDH1 boyanma özellikleri

Derece I tümörlerin %56' sında (12), Derece II tümörlerin % 74' ünde, (17) Derece III tümörlerin % 80'inde (4) 1 (+) boyanma izlenmiştir. Tümör derecesi arttıkça ALDH1 ekspresyon kuvvetinin azaldığı görüldü (Şekil 4.8.). Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p 0.101). ALDH1 ekspresyonu ile invazyon derecesi (T) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p 0.546).



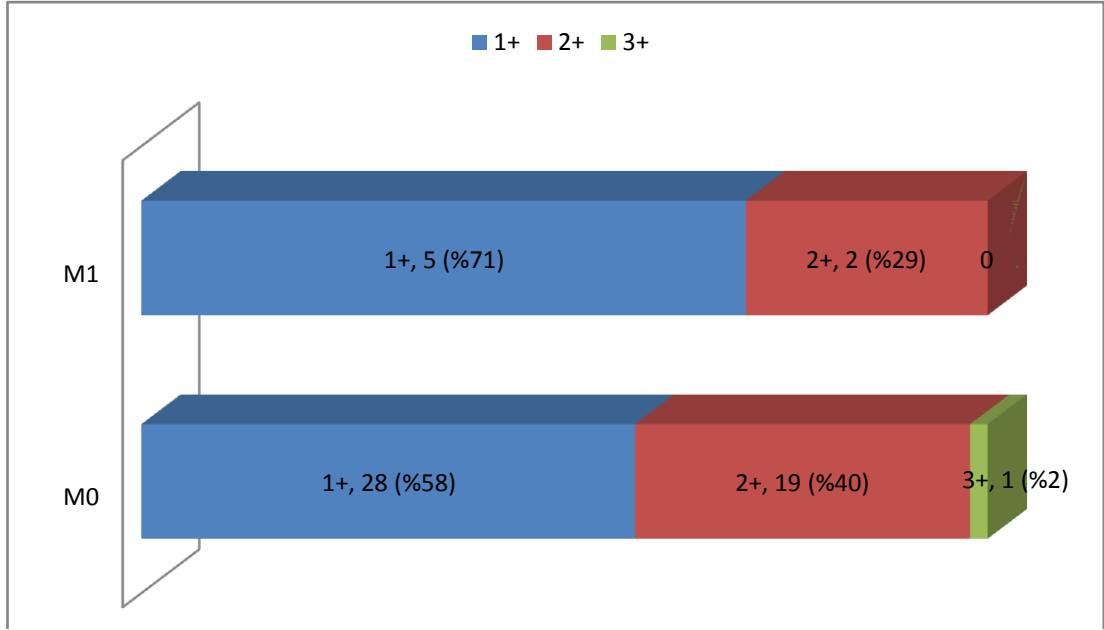
Şekil 4.8. Tümör dereceleri ve ALDH1 boyanma özellikler

Lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, LVİ ve PNI olan vakalarda olmayanlara kıyasla boyanma kuvveti belirgin olarak azalmıştır. (Şekil 4.9.- 4.12.) Fakat istatiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (sırasıyla p değerleri: 0.860, 0.773, 0.521 ve 0.460).

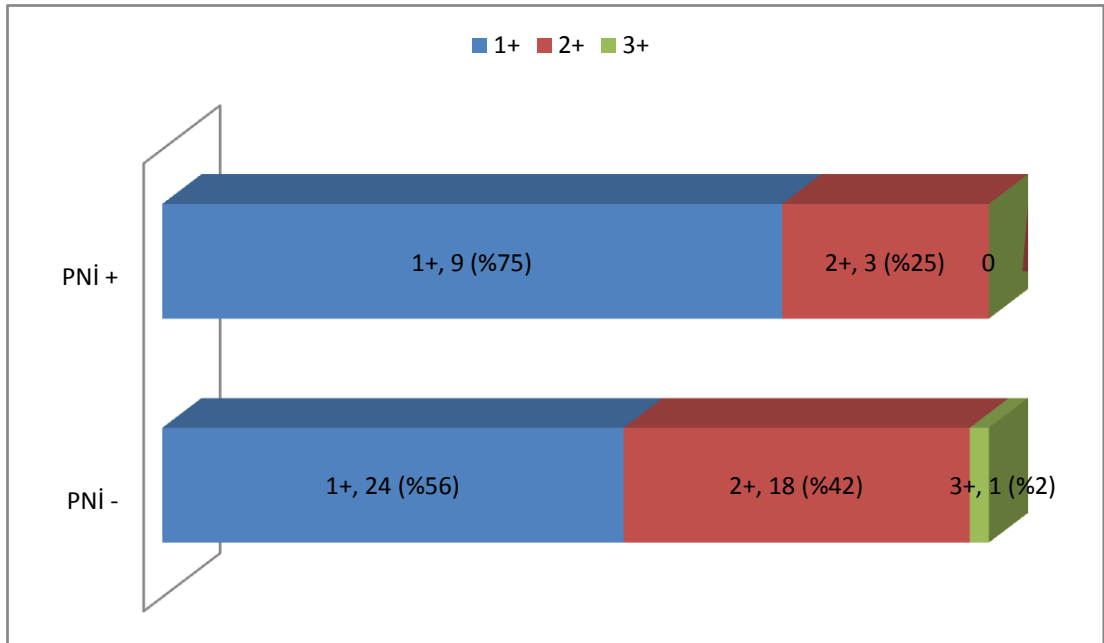


Şekil 4.9. Lenf nodu metastazı ve ALDH1 boyanma özellikleri

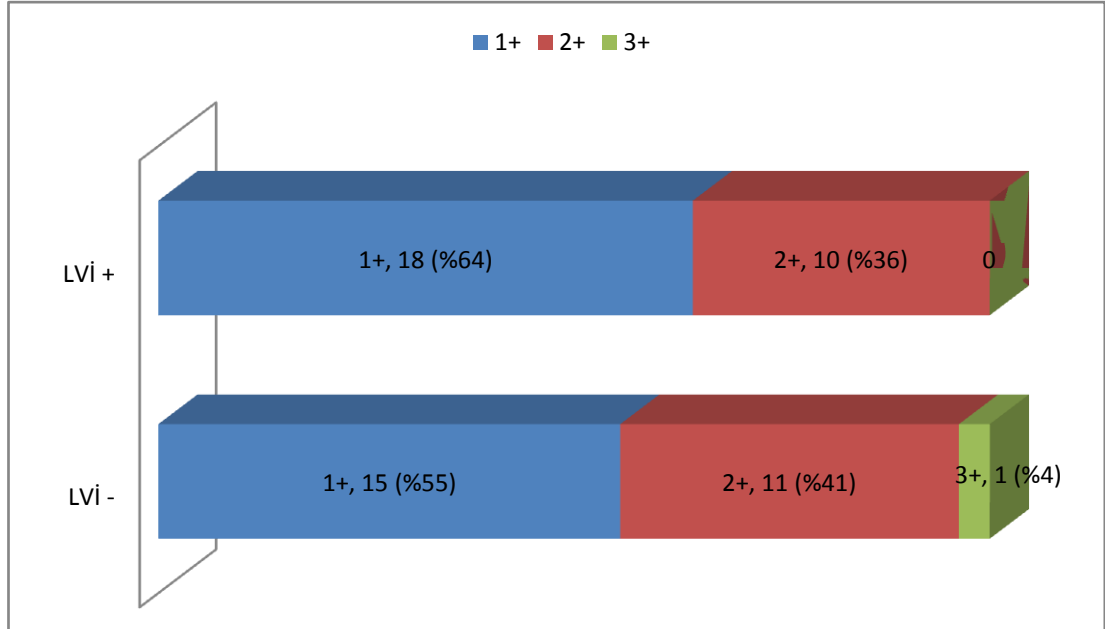




Şekil 4.10. Uzak organ metastazı ve ALDH1 boyanma özellikleri

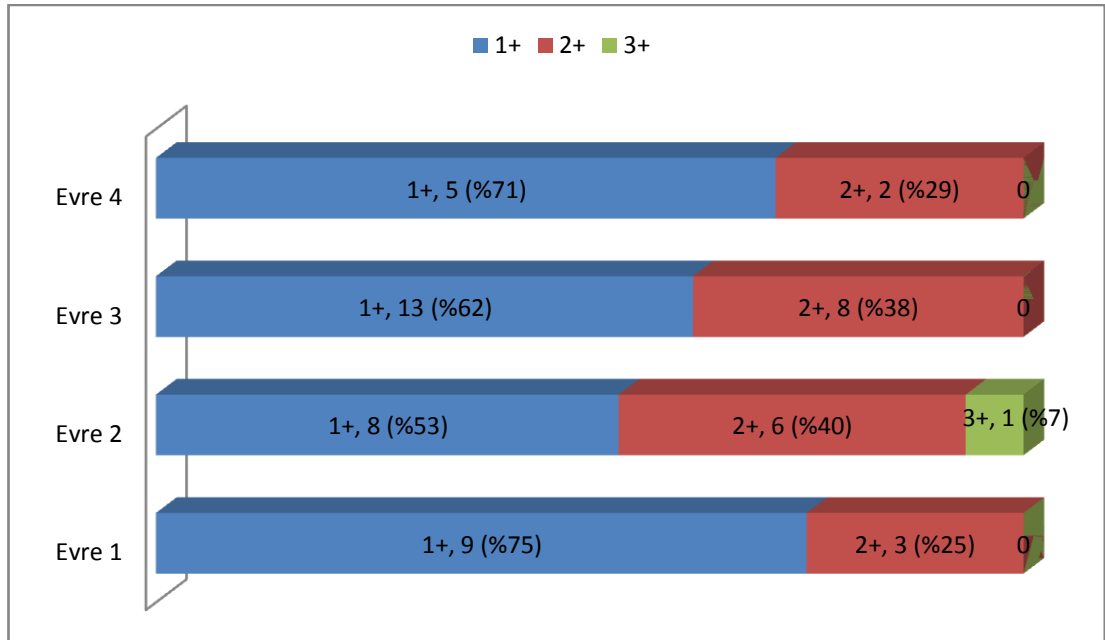


Şekil 4.11. PNI ve ALDH1 boyanma özellikleri

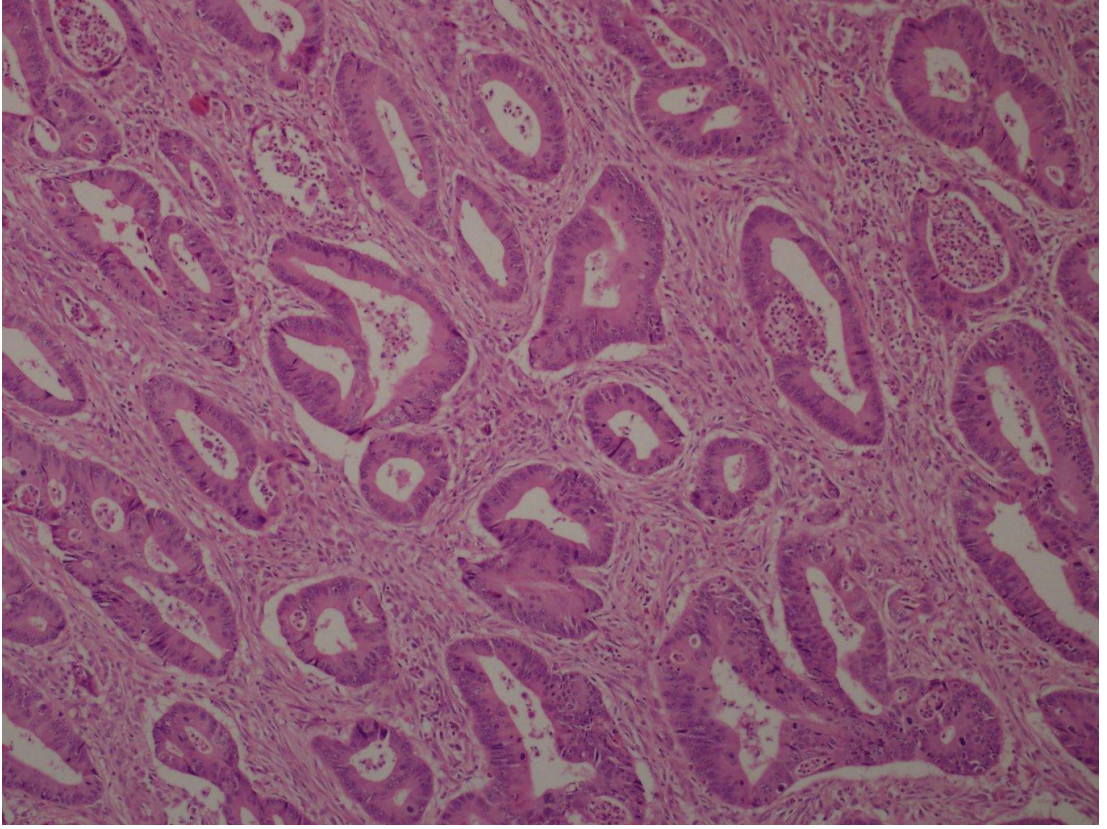


Şekil 4.12. LVI ve ALDH1 boyanma özellikleri

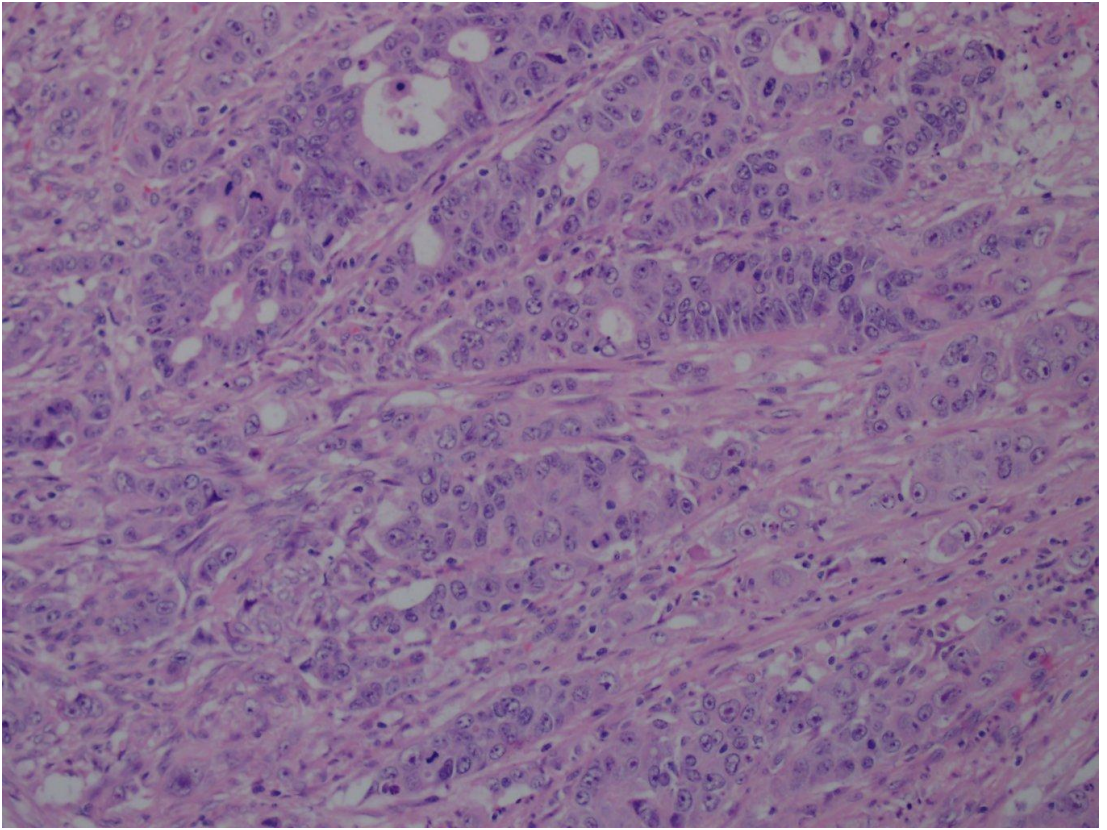
Tümörlerin evrelerine göre kıyaslandığında tümörün evresi arttıkça boyanma kuvvetinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür (Şekil 4.13.). Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p 0,435).



Şekil 4.13. Tümör evresi ve ALDH1 boyanma özellikleri

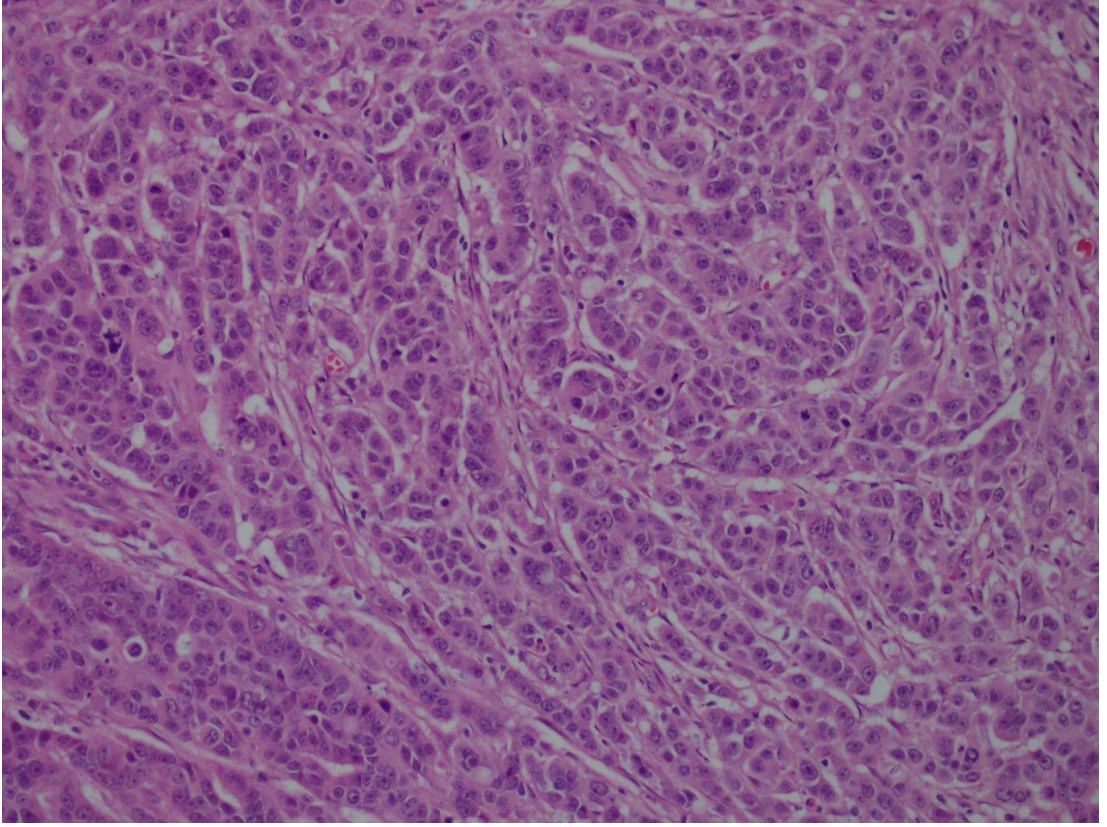


Şekil 4.14.Derece 1 adenokarsinom (H-E 100X)

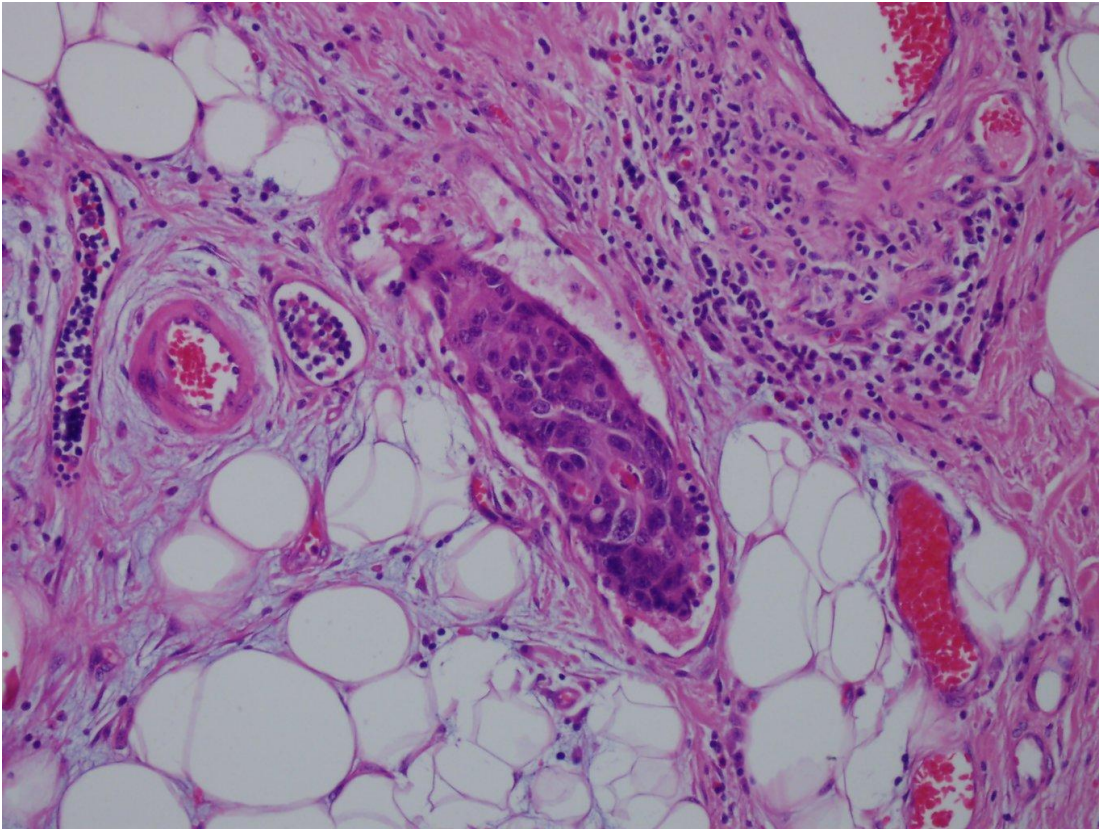


Şekil 4.15.Derece 2 adenokarsinom (H-E 200X)



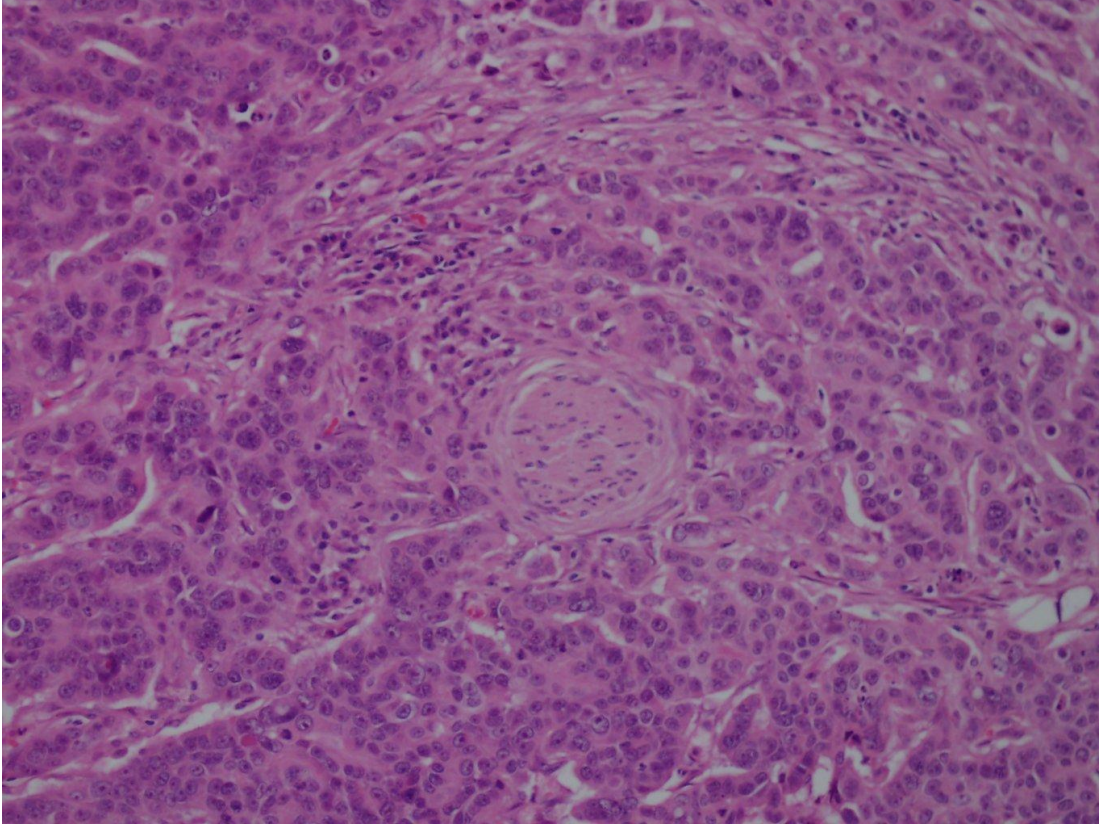


Şekil 4.16. Derece 3 adenokarsinom (H-E 200X)

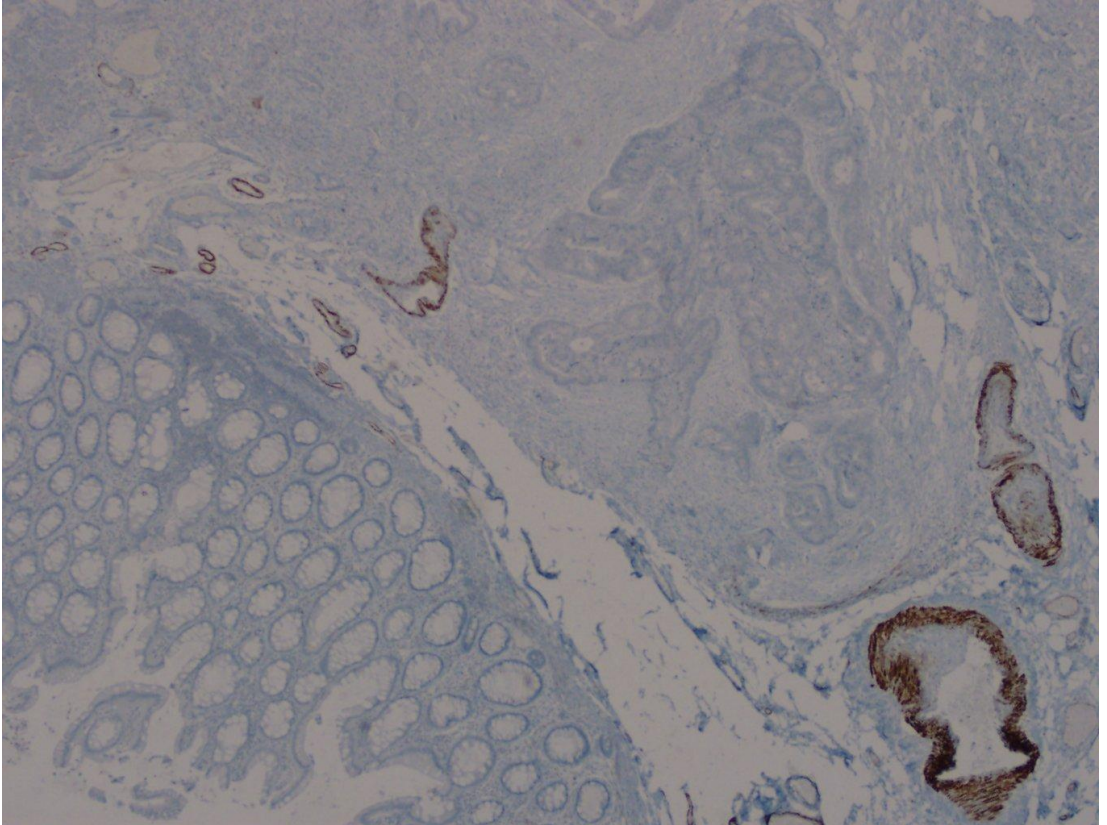


Şekil4.17. Tümör çevresindeki dokuda lenfovasküler invazyon odağı ( H-E 200X).



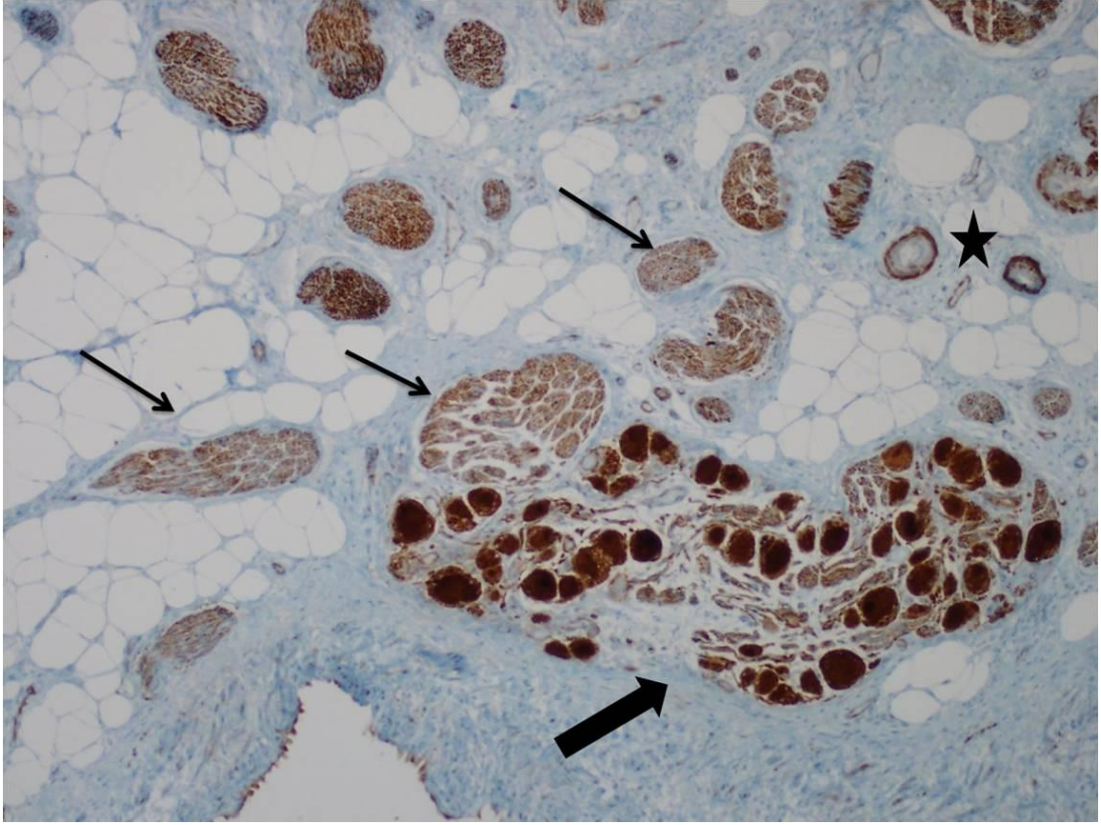


Şekil4.18. Adenokarsinom olgusunda perinöral invazyon odağı  
( H-E 200X).

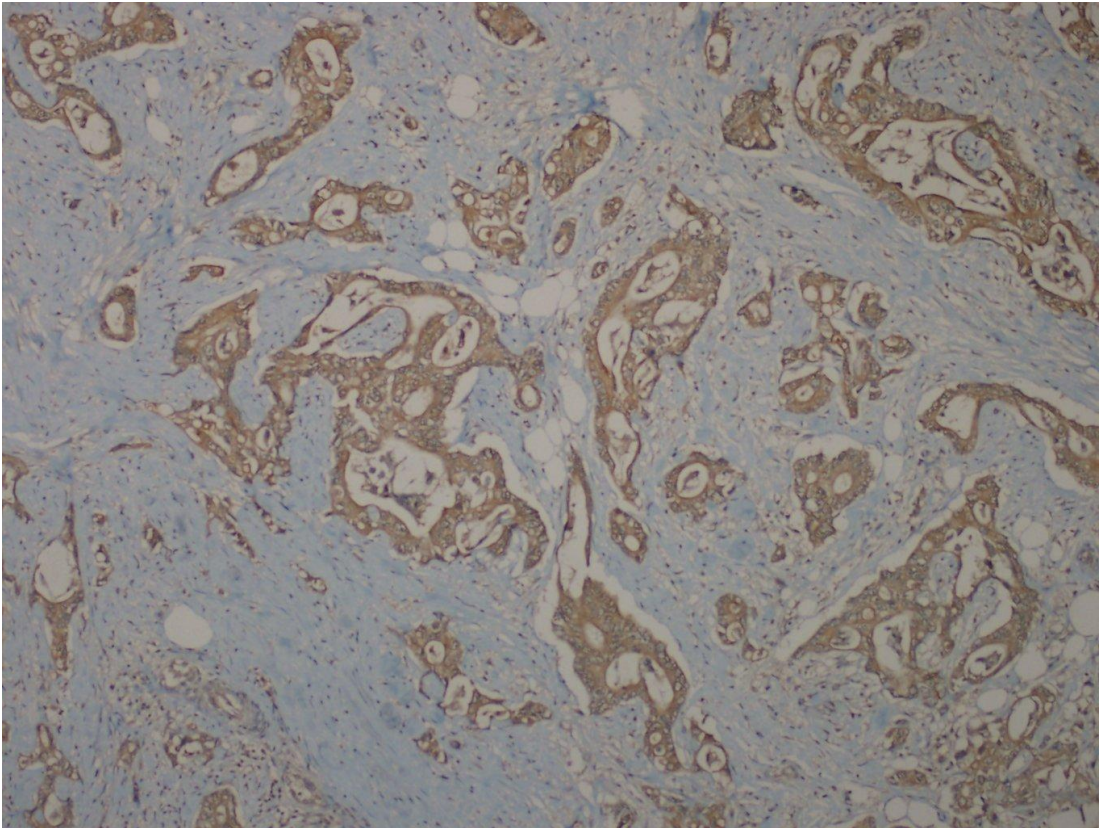


Şekil 4.19. Gamma synuclein ile tümör ve normal mukoza negatif, arter ve arteriol duvarlarında pozitif boyanma (200X).



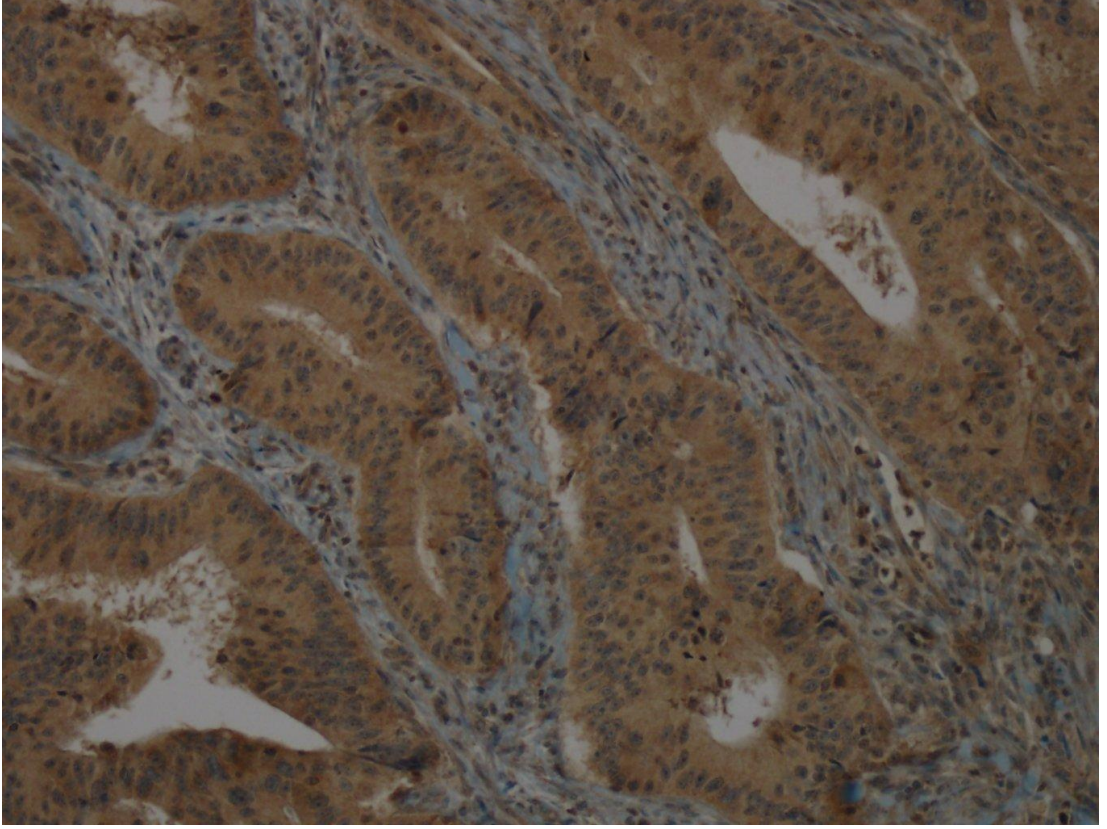


Şekil 4.20. Gamma synucleinin ganglion hücrelerinde (kalın ok), periferik sinirlerde (ince ok) ve arter duvarlarında ( yıldız)ekspresyonu(200X).

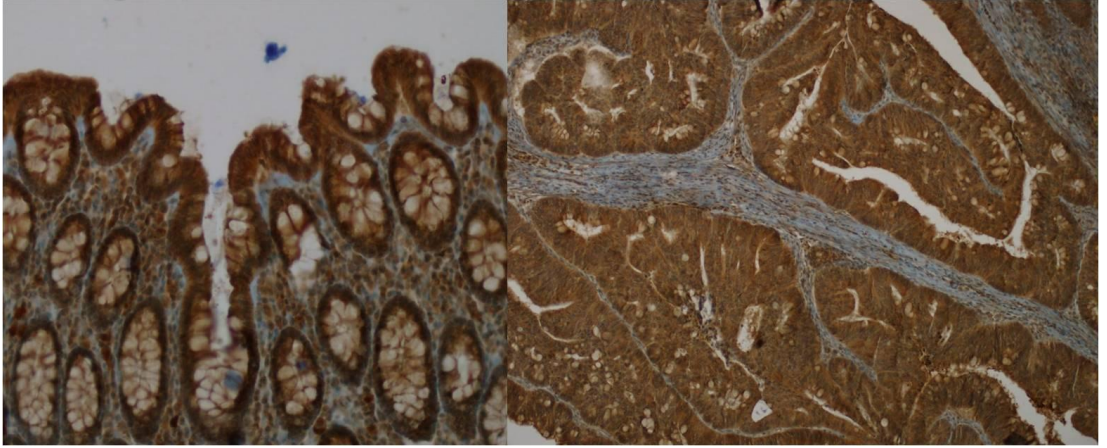


Şekil 4.21. ALDH1'in tümör dokusunda 1+ boyanması görülmektedir (100X).

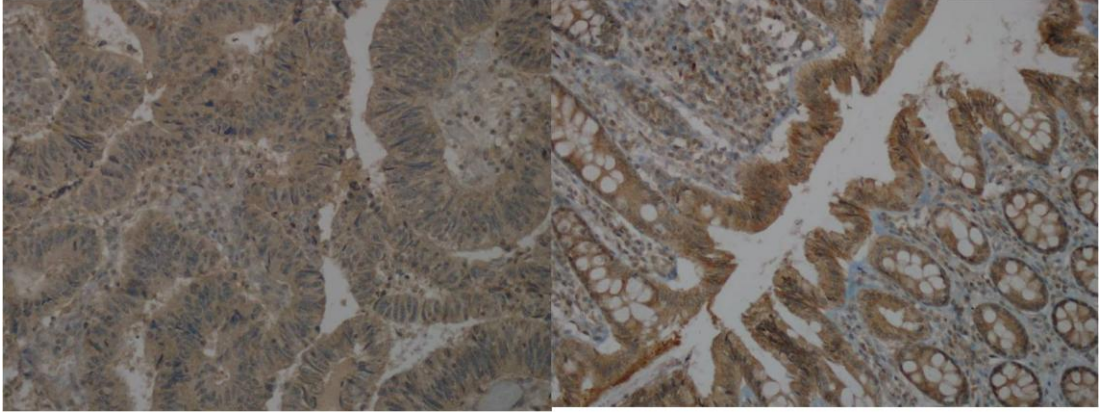




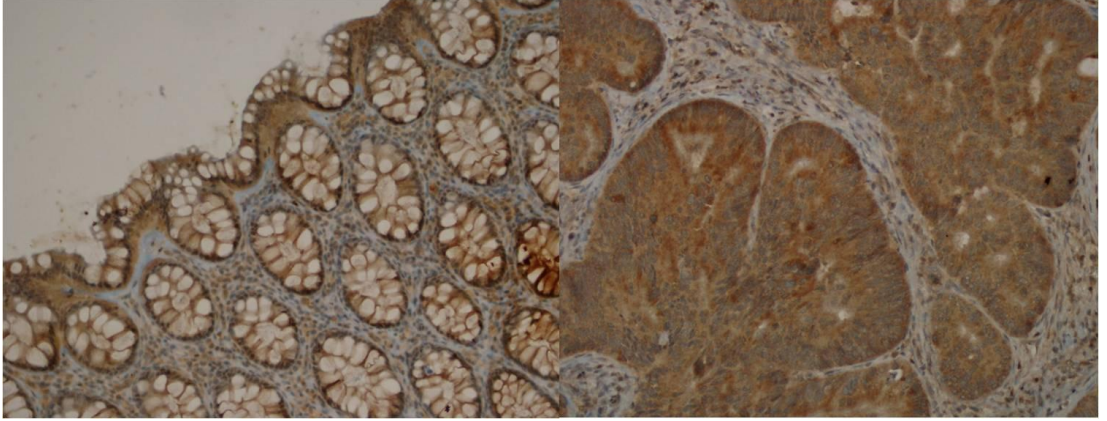
Şekil 4.22. ALDH1'in tümör dokusunda 2+ boyanması görülmektedir (200X).



Şekil 4.23. ALDH1'in tümör dokusunda ve normal mukozada 3+ boyanması görülmektedir (200X).



Şekil 4.24.Aynı olguda ALDH1' in Tümörde 1+ ve Mukozada 2+boyanma özelliği gösterilmektedir (200X).



Şekil Aynı olguda ALDH1' in Mukozada1+ ve Tümörde 2+boyanma özelliği gösterilmektedir(200X).



## 5.TARTIŞMA

Kolon ve rektum kanserleri, dünya genelindeki toplam kanser vakalarının yaklaşık %9,4'ünü oluşturmaktadır ve senede yaklaşık bir milyon yeni vaka izlenmektedir. Kolon kanserlerinde kadın ve erkekler için görülme oranı benzer olmasına rağmen, rektum kanseri erkeklerde daha sık görülmektedir<sup>19</sup>. Bizim çalışmamızda Erkek/Kadın oranı 69/31 dir. Kolorektal kanserlerin %30'i rektumda görülmektedir ve anatomik farklılıklar nedeniyle rektum kanserleri diğer kolorektal kanserlerden ayrı değerlendirilmektedir. Anal kanaldan itibaren 15. cm'e kadar görülen tümörler rektum kanseri olarak kabul edilmektedir<sup>47</sup>.

Çalışmamızda 50 yaş altında ve üstünde tanı alıp cerrahi rezeksiyon yapılmış hasta gruplarını incelediğimizde 50 yaş ve üzerinde tanı alan hastalar vakaların %87'sidir. Singapur'da yapılan bir çalışmada cerrahi rezeksiyon uygulanmış bir seride bu oran % 86,4 olarak bulunmuştur<sup>48</sup>.

Gamma Synuclein western blot, immünfloresan ve immunohistokimyasal yöntemlerle tesbit edilebilmesine rağmen literatürde immünhistokimyasal yöntemin kullanılması, düşük maliyetli olması ve kullanım kolaylığı için immunohistokimyasal yöntem tercih edilmiştir.

Gamma synuclein başlangıçta meme kanser spesifik gen olarak tesbit edilmiştir. Bir çalışmada kolon adenokarsinomlarında gamma synuclein'in seviyeleri intravasküler emboli ve tümör nüksü ile ilişkili olmasına rağmen preoperatif serum CEA düzeyleri arasında ilişkili bulunamamıştır. Kötü klinik gidiş ile gamma synucleinin ekspresyonunun korele olduğu ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir<sup>49</sup>.

Çeşitli çalışmalarda gamma synuclein'in metastatik ve ileri evre meme, over, karaciğer, prostat ve kolon kanser-normal dokulardan farklı olarak anormal ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Gamma synuclein ekspresyonu meme kanser hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu ve metastazıyla ilişkili bulunmuştur<sup>10</sup>.

Endometrium tümörlerinde yapılan bir çalışmada gamma synuclein'in normal endometrium dokusunda hiç eksprese olmadığı gösterilmiştir. Endometrioid endometrial karsinomda ise invazyon, metastaz ve prognozda kullanışlı bir belirteç

olarak önerilmektedir. Bununla birlikte östrojen progesteron reseptörü, hasta yaşı ve histopatolojik derecesi ile ilişki bulunamamıştır. Klinik çalışmalarda meme kanseri ve kolon kanserinde Gamma synuclein ekspresyonu ile kötü klinik gidişle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Endometrial adenokarsinomlarda da Gamma Synuclein ekspresyonu kötü prognozla ilişkilidir. Gamma synuclein ekspresyonunun klinik ve patolojik olarak önemli olduğu vurgulanmıştır<sup>11</sup>.

Gamma synucleinin nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi tesbit edilememiştir. Fakat meme, mide, pankreas, özofagus, kolon ve prostat kanserlerinde kuvvetli bir bağlantı olduğu rapor edilmiştir. Gamma synuclein geninin metilasyona maruz kalması tümör gelişmesinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca Gamma Synuclein meme kanser tedavisinde kullanılan antimikrotubul ajanlar ve bazı kemoterapötiklere karşı direkten sorumlu tutulmaktadır<sup>45</sup>.

Karaciğere metastaz yapan ve yapmayan 217 olgulu bir kolorektal karsinom çalışmasında gamma synuclein ekspresyonunun metastaz yapan olgularda daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>50</sup>.

Kolon kanserli vakalarda yapılan bir başka çalışmada ise tümör çevresindeki kapiller damarlarda, arter duvarlarında, lenfoid dokuda ve yağ dokusunda boyanmalar izlenmiştir<sup>46</sup>. Bizim çalışmamızda karsinom odağı ve normal mukozada boyanma izlenmemesine rağmen arter duvarlarında, periferik sinir ve ganglion hücrelerinde sitoplazmik boyanmalar görülmüştür.

Zhao ve ark (2014) mesane karsinomlarında 113 vakalık bir seride Gamma synuclein ile yapmış oldukları bir çalışmada normal dokuda boyanma izlenmemesine rağmen tümör dokusunda anlamlı bir boyanma izlenmiş ve bunun tümörün evresi ile kuvvetle ilişkili olduğu bulunmuştur. Tümörün prognostik parametreleri ve tümör rekürrensi ile Gamma Synuclein ekspresyonu arasında ilişki olduğunu tesbit etmişlerdir. Tümörün çapı, tümör odağının sayısı ve tümör derecesi ile ilişkili olmasına rağmen cinsiyet yaş ve tümör evresi ile tümörün rekürrensi arasında herhangi bir ilişki tesbit edememişlerdir. Bununla birlikte survi ile gamma synuclein ekspresyon seviyesi arasında ilişki bulunamamıştır<sup>45</sup>.

Gamma synuclein ekspresyonunun meme, mide, pankreas, özofagus, kolon, prostat ve mesane gibi organların karsinomlarında ekspresyonu bildirilmiş olmasına

rağmen bizim çalışmamızda rektum kanserlerinde ekspresyon olmadığı gösterilmiştir.

Aldehit dehidrogenaz (ALDH) ailesinin üyeleri aldehidlerin enzimatik detoksifikasyonunda ve hücre içinde retinoik asit, betain ve gamma-aminobutirik asit üretiminde önemli bir rol oynar. ALDH ailesinin birkaç enziminin normal ve kanser kök hücresi göstergesi olduğu saptanmıştır<sup>5</sup>.

ALDH1 western blot, elisa ve immunohistokimyasal yöntemlerle tesbit edilebilmesine rağmen literatürde immünhistokimyasal yöntemin kullanılması, düşük maliyetli olması ve kullanım kolaylığı için bizim tarafımızdan bu çalışmada immunohistokimyasal yöntem tercih edilmiştir.

Hou ve ark 98 vakalık kolon kanseri ve 15 adet normal kolon dokusunda yapmış oldukları çalışmada iyi, orta ve kötü diferansiye kolon adenokarsinomlarında, lenf nodu metastazı olan olguların olmayanlara göre ve evre 3ve 4 tümörlerin evre 1 ve 2 tümörlere kıyasla ALDH1 pozitif ekspresyon oranlarının önemli derecede farklı olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda tümör diferansiasyonu, lenf nodu metastaz durumu ve evre ile ALDH1 arasında ekspresyon farklılıkları bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Hastaların survileri ile yapılan kıyaslamada ALDH1 negatif grubun pozitif gruba göre daha iyi olduğu görüldü<sup>51</sup>.

Kanser kök hücre belirteci olan ALDH1'in kemoterapiye rezistansta, tümör progresyonunda ve metastazında etkili olduğu gösterilmiştir. Normal kolorektal dokuyla kıyaslandığında ALDH1'in kolorektal karsinom dokusundaki ekspresyonunun önemli derecede yüksek olduğu görülmüştür. Ek olarak düşük dereceli tümörlerde ALDH1 ekspresyonunun yüksek dereceli tümörlerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>7,8</sup>.

ALDH1'in birçok kanserde tedaviye dirençle ilişkili olduğu ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Rektum kanserlerindeki neo-adjuvan kemoterapi sonrası incelenen vakalarda yüksek ALDH1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>9</sup>.

İleri evre kolorektal kanserlerde yapılan bir çalışmada ALDH1 ekspresyonunun tümör ve normal mukoza ile kıyaslandığında tümör hücrelerinde

belirgin bir boyanma izlenmiştir. Metastatik tümörlerde ve ileri evre tümörlerde ALDH1 ekspresyonu daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada metastaz, rekürrens veya sürvi ile ALDH1 ekspresyonu arasında korelasyon bulunamamıştır<sup>52</sup>.

Kolon karsinomu ve normal kolon dokularının kullanıldığı bir çalışmada ALDH1 ekspresyonu kanser dokusunda %76,5, normal kolon dokusunda ise %13,3 olarak bulunmuş. Tümör derecesi ve TNM evresi ile ALDH1 ekspresyonu arasında önemli bir korelasyon izlenmiştir<sup>51</sup>.

Zhou ve Sun'ının (2014) baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarında ALDH1' in prognostik rolünü araştırmak için yaptıkları meta analiz çalışmasında ALDH1 ekspresyonunun T evresi ile ilişkili olmadığını tesbit etmişlerdir. Ancak diferansiyasyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Klinikopatolojik özellikler ve kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu bulmuşlardır<sup>53</sup>.

Bizim çalışmamızda tümör ve normal mukoza arasında boyanma yüzdesi bakımından farklılıklar izlenmemesine rağmen boyanma kuvveti açısından farklılıklar görüldü. Zhou ve Sun'ın (2014) yapmış olduğu çalışmada olduğu gibi T evresi bakımından bizim çalışmamızda da anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Evre ve tümör derecesi açısından ALDH1 ekspresyonunu incelediğimizde Hou ve ark (2013) anlamlı bir fark bulmalarına rağmen bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kolorektal kanserler tüm kanserler içerisinde ülkemizde 4. sıklıkta görülmesine rağmen, ABD’ de 3., Avrupa’da ise 2.sıklıkta görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülen bir kanser türüdür. Rektum kanseri kolorektal kanserlerin 1/3’ünü oluşturmaktadır.

Rektum kanseri yaşlı hastalarda sıklıkla görülmektedir. Rektum kanserli hastaların %86’sı 50 yaş üzerinde olup bizim çalışmamızda bu oran %87 olarak bulunmuştur. Bunun için rektum kanseri insidansını azaltmak için toplumun 50 yaşından önce kanser taramaları açısından araştırılması önerilir.

Gamma synuclein ve ALDH1 antikolarının farklı tümörlerde prognostik parametreler ile ilişkili olduğu birçok yayında belirtilmektedir.

Gamma synuclein antikoru ile literatürde rektum kanserlerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu konuda ilk olan çalışmamızda ise rektumda ne kanserli alanda ne de normal mukozada herhangi bir ekspresyon görülmemiştir. Uygulanan farklı bir Gamma synuclein antikoru ile de sonuç değişmemiştir.

ALDH1 antikoru kök hücre belirteci olarak birçok kanser türünde prognostik parametrelerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizde çalışmamızda rektum kanseri ve normal mukozal dokuda derece, evre, lenf nodu metastazı, LVİ ve PNİ ile ALDH1 ekspresyonu arasında boyanma kuvveti açısından ters orantılı bir ilişki görülmekle beraber istatistiksel olarak bunun anlamlı olmadığı sonucunu bulduk.

Rektum kanseri kök hücrelerine yönelik tedavilere öncülük edebilecek bir belirteç olarak ALDH1’in rektum kanserindeki önemini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda ALDH1 ekspresyonunun prognostik önemi olmadığını saptadık. Literatürde birçok kanserde ALDH1 ile tümörün prognostik parametrelerle ilişkisinden bahsedildiği gözönüne alındığında ALDH1 ekspresyonunun daha geniş serilerde çalışılması, western blot ve elisa gibi immunohistokimya dışı diğer tekniklerle de çalışmaların yapılması önerilebilir.

## 6.KAYNAKLAR

- [1] [www.kanser.gov.tr](http://www.kanser.gov.tr): 2014.
- [2] [www.cancer.org](http://www.cancer.org): 2014.
- [3] Terzi MC: Rektum kanseri. Türk Cerrahi Derneği Cerrahi Kitabı 2012.p 1-16
- [4] Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ: The colorectal adenoma-carcinoma sequence. The British journal of surgery 2002, 89:845-60.
- [5] Jackson B, Brocker C, Thompson DC, Black W, Vasiliou K, Nebert DW, Vasiliou V: Update on the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH) superfamily. Human genomics 2011, 5:283-303.
- [6] Chang B, Liu G, Xue F, Rosen DG, Xiao L, Wang X, Liu J: ALDH1 expression correlates with favorable prognosis in ovarian cancers. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2009, 22:817-23.
- [7] Zhou F, Mu YD, Liang J, Liu ZX, Chen HS, Zhang JF: Expression and prognostic value of tumor stem cell markers ALDH1 and CD133 in colorectal carcinoma. Oncology letters 2014, 7:507-12.
- [8] Avoranta ST, Korkeila EA, Ristamaki RH, Syrjanen KJ, Carpen OM, Pyrhonen SO, Sundstrom JT: ALDH1 expression indicates chemotherapy resistance and poor outcome in node-negative rectal cancer. Human pathology 2013, 44:966-74.
- [9] Deng Y, Zhou J, Fang L, Cai Y, Ke J, Xie X, Huang Y, Huang M, Wang J: ALDH1 is an independent prognostic factor for patients with stages II-III rectal cancer after receiving radiochemotherapy. British journal of cancer 2014, 110:430-4.
- [10] Wan F, Dong L, Zhang F, Wang Y, Chen F, Ni S, Chen Y, Long J: Clinical study of the relationship between gamma-synuclein and the response of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. The Journal of international medical research 2013, 41:743-53.
- [11] Zou J, Fan YJ, Meng YQ, Xu H, Fan J: An exploratory analysis of gamma-synuclein expression in endometrioid endometrial cancer. BMJ open 2012, 1-7
- [12] Başaklar C: Embriyoloji. Medikal Embriyoloji "Lanngman's Medical Embriology" Türkçe çevirisi 1996, 7. Baskı: p 250- 9.
- [13] Büğra D. : Kolon, rektum, anal bölge anatomisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi 2004, 9:1-10.
- [14] Çimen A: Rektum Anatomisi. Anatomi 1992, 3. Baskı:328-33.
- [15] Kuran O: Rektum Anatomisi. Sistematik Anatomi 1993, 3. Baskı:410-6.
- [16] FrankH.Netter.: Rektum Kanlanması. Netter's Atlas of human anatomy 2000.p 409-415
- [17] Cheng L, Lai MD: Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. World journal of gastroenterology : WJG 2003, 9:2642-9.

- [18] Cooper HS: Intestinal Neoplasms. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Edited by In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004. pp. 1543-601.
- [19] Tuzlalı S, Güllüođlu M, U. Ç: Ağız Boşluğu ve Gastrointestinal Kanal. 9. baskı ed. Fatih-İstanbul: Nobel Tip Kitabevleri, 2014.
- [20] Rosai J. : Gastrointestinal Tract, Large Bowel. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10 th ed. Edinburg, UK: Mosby-Elsevier Inc, 2011. pp. 731-802.
- [21] Kumar R., Fausto N: The Gastrointestinal Tract-Small and Large Intestines. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 2004, 7 th ed:797-875.
- [22] Han D, Sohn JH, Cho YJ, Jeon YC, Kim HJ, Park KN, Chang SJ: Flat depressed early colon cancer: a case report. Journal of Korean medical science 1997, 12:465-8.
- [23] Erarslan E, Türkay C: Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler. Güncel Gastroenteroloji 2007, 11/1:19-26.
- [24] İnce T.A, Ovunc O: Kolon polipleri ve kromoendoskopi. Güncel Gastroenteroloji 2003, 7(4):255-65.
- [25] Goral V: Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. Guncel Gastroenteroloji 2003, 7(1):32-40.
- [26] Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR: Molecular pathogenesis of colorectal cancer: implications for molecular diagnosis. Cancer 2005, 104:2035-47.
- [27] Bos JL: ras oncogenes in human cancer: a review. Cancer research 1989, 49:4682-9.
- [28] Oren M, Rotter V: Introduction: p53--the first twenty years. Cellular and molecular life sciences : CMLS 1999, 55:9-11.
- [29] Karahan N, Candır O, Cetin R: Kolorektal karsinomlarda p53 immunreaktivitesinin klinik ve histopatolojik parametreler ile ilişkisi. SDU Tıp Dergisi 2001, 8(2):56-60.
- [30] 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, 44:826-33.
- [31] Hernandez-Blazquez FJ, Habib M, Dumollard JM, Barthelemy C, Benchaib M, de Capoa A, Niveleau A: Evaluation of global DNA hypomethylation in human colon cancer tissues by immunohistochemistry and image analysis. Gut 2000, 47:689-93.
- [32] Türkçapar N ÖA: Tümör Markırları ve Klinik Önem. Güncel Gastroenteroloji 2005, 9:271-81.
- [33] Adloff M, Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M: Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. American journal of surgery 1989, 157:299-302.

- [34] Thomas GD, Dixon MF, Smeeton NC, Williams NS: Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma. *Journal of clinical pathology* 1983, 36:385-91.
- [35] Kosugi C, Saito N, Murakami K, Ochiai A, Koda K, Ono M, Sugito M, Ito M, Oda K, Seike K, Miyazaki M: Positron emission tomography for preoperative staging in patients with locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma in lymph node metastasis. *Hepato-gastroenterology* 2008, 55:398-402.
- [36] Tuncel E: Baryumlu Tetkikler. Güneş & Nobel Kitabevi ed, 1994.p 35-40
- [37] Karantanas AH, Yarmenitis S, Papanikolaou N, Gourtsoyiannis N: Preoperative imaging staging of rectal cancer. *Digestive diseases* 2007, 25:20-32.
- [38] Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS: Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum* 1999, 42:770-5.
- [39] Harpaz N, Saxena R: Gastrointestinal Tract, Large Intestine. In: *Modern Surgical Pathology*. Edited by Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. 1st. ed. Philadelphia: Saunders, 2003. pp. 749- 852.
- [40] Bosman FT, Carneiro, F., Hruban, R.H., Theise, N.D.: *Tumors of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics*. Lyon, France,: IARC Press, 2010. pp. 131-81.
- [41] Stephen B, April G, David R: *Colon and Rectum*. 7 th ed. Chicago: Springer, 2010. pp. 143-165
- [42] Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, Kahlenberg MS, Baez-Diaz L, Ursiny CS, Petrelli NJ, Wolmark N: Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, 27:5124-30.
- [43] Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J: Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1992, 10:79-84.
- [44] de Beca FF, Caetano P, Gerhard R, Alvarenga CA, Gomes M, Paredes J, Schmitt F: Cancer stem cells markers CD44, CD24 and ALDH1 in breast cancer special histological types. *Journal of clinical pathology* 2013, 66:187-91.
- [45] Zhao J, Xing N: Identification of gamma-Synuclein as a Stage-Specific Marker in Bladder Cancer by Immunohistochemistry. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2014, 20:2550-5.
- [46] Amsterdam A, Shezen E, Raanan C, Schreiber L, Slilat Y, Fabrikant Y, Melzer E: Differential staining of gamma synuclein in poorly differentiated compared to highly differentiated colon cancer cells. *Oncology reports* 2012, 27:1451-4.



- [47] Balch GC, De Meo A, Guillem JG: Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World journal of gastroenterology* : WJG 2006, 12:3186-95.
- [48] Yeo SA, Chew MH, Koh PK, Tang CL: Young colorectal carcinoma patients do not have a poorer prognosis: a comparative review of 2,426 cases. *Techniques in coloproctology* 2013, 17:653-61.
- [49] Liu C, Dong B, Lu A, Qu L, Xing X, Meng L, Wu J, Eric Shi Y, Shou C: Synuclein gamma predicts poor clinical outcome in colon cancer with normal levels of carcinoembryonic antigen. *BMC cancer* 2010, 10:359.
- [50] Guo CG, Sun LC, Liu Q, Xie YB, Wang X: [SNCG expression and clinical significance in colorectal cancer liver metastasis]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery* 2012, 15:625-8.
- [51] Hou Y, Liu YY, Zhao XK: Expression of aldehyde dehydrogenase 1 in colon cancer. *Asian Pacific journal of tropical medicine* 2013, 6:574-7.
- [52] Hessman CJ, Bubbers EJ, Billingsley KG, Herzig DO, Wong MH: Loss of expression of the cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 correlates with advanced-stage colorectal cancer. *American journal of surgery* 2012, 203:649-53.
- [53] Zhou C, Sun B: The prognostic role of the cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 in head and neck squamous cell carcinomas: a meta-analysis. *Oral oncology* 2014, 50:1144-8.

## 7.ÖZET

T.C. SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

### REKTAL ADENOKARSİNOMLARDA ALDEHİD DEHİDROGENAZ 1 (ALDH1) VE GAMMA SYNUCLEİN EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK DEĞERİ

İsmail HARMANKAYA

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ/ Konya, 2015

Rektum kanserlerinin kolorektal kanserler arasında her evrede sağkalımın en olumsuz olduğu tümörler olarak kabul edilmesine rağmen, günümüzde sağkalım oranı rektum kanseri lehine değişmektedir. Cerrahi tekniğin optimizasyonu ve neo-adjuvan tedavi yaklaşımı son yıllarda rektum kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım sürelerinin kolon kanserinden daha iyi olmasına yol açmış görünmektedir. Erken evre rektum tümörlü hastaların tedavisinde küratif tedavinin köşe taşı cerrahidir. Oysa transmural invazyon ve/veya pozitif perirektal lenf nodu olan hastalarda, hastalığın lokal kontrolü ve kürü açısından olumlu sonuçlar elde edebilmek için cerrahi tedaviye RT ve KT'nin eklenmesi gerekir.

ALDH ailesinin üyeleri aldehidlerin enzimatik detoksifikasyonunda ve hücre içinde retinoik asit, betain ve gamma-aminobutirik asit üretiminde önemli bir rol oynar. Bunun yanında ALDH'lar bazı hormonlara bağlamasında, korneada UV ışınlarının etkilerini azaltmasında etkilidir. ALDH ailesinin birkaç enzimi normal ve kanser kök hücresi göstergesi olduğu saptanmıştır. Kanser kök hücre belirteci olan ALDH1 ekspresyonunun kemoterapiye rezistansta, tümör progresyonunda ve metastazında anlamlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Synuclein gamma ise vertebral sinir sisteminde 3 farklı genden eksprese edilen synuclein ailesi Alzheimer ve Parkinson hastalığındaki amiloid plaklarda bulunmuştur. Son çalışmalarda metastatik ve ileri evre meme over, karaciğer, prostat ve kolon kanser-normal dokulardan farklı olarak anormal gamma synuclein ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Gamma synuclein ekspresyonu meme kanser hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu ve metastazıyla ilişkili bulunmuştur. Biz de çalışmamızda rektum kanserinde gamma- synuclein ekspresyonunun ALDH1 ekspresyonu ile ilişkisi, tümör agresivitesi ve prognozundaki önemini belirlemek istedik.

01.01.2010- 01.05.2014 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen rektum rezeksiyon materyallerinden rektal adenokarsinom tanısı alan 55 olgunun tümöral ve normal mukoza örnekleri incelendi. Prognostik parametreler ile ALDH 1 ve Gamma synuclein antikollarının ekspresyonları arasındaki ilişki araştırıldı.

Sonuç olarak Gamma synucleinin rektum kanseri ve normal mukozasında boyanmadığı görüldü. ALDH 1 ise farklı boyanma kuvveti sergilemesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Adenokarsinom; rektum;ALDH1; synuclein gamma; immunohistokimya

## SUMMARY

### Expression and prognostic value of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) and Synuclein Gamma in rectal adenocarcinoma

Rectal cancer survival in all stages of colorectal cancer tumors is considered to be the most negative, nowadays in favor of rectal cancer survival rate varies. Optimization of surgical technique and neo- adjuvant treatment of rectal cancer in recent years of the five -year survival from colon cancer seems to have led to better. In the treatment of early stage rectal tumor patients cornerstone of curative treatment is surgery. However, transmural invasion and / or positive perirectal lymph node in patients with local control and cure of the radiotherapy and chemotherapy.

Members of the family of ALDH enzymatic detoxification of aldehydes and intracellularly retinoic acid, betaine and gamma-aminobutyric acid plays an important role in manufacturing. Besides, some hormone binding to ALDH, the cornea is effective in reducing the effects of UV rays. ALDH more enzymes of the family of normal and cancer stem cells is determined that index. ALDH1 with cancer stem cell marker expression in resistance to chemotherapy, tumor progression and metastasis have been shown in studies was significant.

Synuclein gamma 3 different genes in the nervous system of the vertebral expressed synuclein family in amyloid plaques in Alzheimer's and Parkinson's disease has been found. In recent studies metastatic and advanced breast-ovary, liver, prostate and colon cancer abnormal unlike normal tissue has been shown that the expression of  $\gamma$ -synuclein. Expression of  $\gamma$ -synuclein breast cancer cell proliferation, invasion and metastasis is associated with. In our study, we aimed to determine the importance of gamma- synuclein and ALDH1 expression association with tumor aggressiveness and prognosis in rectal cancer.

Fifty five patients rectal resection specimens tumoral and nontumoral mucosa samples were analyzed. Which were rectal adenocarcinoma diagnosed in Selcuk University Faculty of Medicine Department of Pathology between 01.01.2010- 05.01.2014. The expression of both ALDH 1 and Gamma synuclein was investigated the relationship with prognostic parameters of the rectal adenocarcinomas. Consequently Gamma synuclein of rectal cancer and normal mucosa were not demonstrated. Although the ALDH 1 exhibit different staining forces were not statistically significant.

**Key Words:** Adenocarcinomas; rectum; ALDH-1; synuclein gamma; immunohistochemistry

## ÖZGEÇMİŞ

İsmail HARMANKAYA, 15.01.1983 tarihinde Konya'nın Kadınhanı ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kadınhan' da tamamladı. Daha sonra 2001 yılında girdiği Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinden 2007 yılında mezun oldu. Eylül 2007- Kasım 2008 tarihleri arasında Erzurum Oltu Devlet Hastanesi acil servisinde pratisyen hekim olarak çalıştı. Kasım2008-Eylül 2009 tarihleri arasında Erzurum Şenkaya ilçesine bağlı Akşar Aile Sağlığı Merkezinde aile hekimi olarak görev yaptı. Eylül 2009-Kasım 2009 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahi bölümünde çalıştı. Ocak 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında Konya Özel Büyükşehir Hastanesinde acil serviste pratisyen hekim olarak çalıştı. Şubat 2011 tarihinden itibaren Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında görev yapmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.