



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ A.D.**

**KALIN BARSAK ADENOKARSİNOMLARI İLE
ADENOMLARINDA COX-2, BETA-CATENİN VE P53
İMMÜNOREAKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdullah Fahri ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr.Ümran YILDIRIM

DÜZCE- 2008



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ A.D.**

**KALIN BARSAK ADENOKARSİNOMLARI İLE
ADENOMLARINDA COX-2, BETA-CATENİN VE P53
İMMÜNOREAKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdullah Fahri ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. Ümran YILDIRIM

DÜZCE- 2008

ÖNSÖZ

Tüm ihtisasım süresince eğitimime büyük emeği geçen, tez çalışmamın konusunun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar tüm aşamalarında yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Ali Kemal Uzunlar ve Yrd.Doç.Dr. Ümran Yıldırım'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamın istatistik çalışmalarında yardımcı olan hocam Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Atilla Semih Mayda'ya teşekkür ederim.

Beni yetiştirerek bu günlere gelmemde büyük emeği ve desteği bulunan anneme, babama ve hayat anlayışıyla bana yol gösteren ağabeyime teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince sabır ve desteğini esirgemeyen eşim Süheyla Şahin'e ve bu dönem zarfında yeterli ilgiyi gösteremediğim güzel kızım Peren'e çok teşekkür ederim.

İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Dr. Ali Can Önal ve Dr. Mehmet Akif Kuzey'e teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen teknisyen arkadaşlarım Dinçer Korkmaz, Barış Yürük ve İsmail Birinci'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
KISALTMALAR.....	ii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Anatomi.....	
2.1.1. Kalın Barsağın Arterleri.....	
2.1.2. Kalın Barsağın Venleri.....	
2.1.3. Kalın Barsağın İnervasyonu.....	
2.1.4. Kalınbarsağın Lenfatikleri.....	
2.2. Embriyoloji.....	
2.3. Histoloji.....	
2.3.1. Mukoza.....	
2.3.2. Submukoza.....	
2.3.3. Muskularis Eksterna.....	
2.3.4. Seroza.....	
2.4. Fizyoloji.....	
2.5. Kalın Barsağın Tümörleri.....	
2.5.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	
2.5.2. Risk Faktörleri.....	
2.5.2.1. Diyet ve Çevresel Faktörler.....	
2.5.2.2. Genetik Faktörler.....	
2.5.2.3. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.....	
2.5.2.4. Diğer Faktörler.....	
2.5.2.5. Prekanseroz Lezyonlar.....	
2.5.3. Kolorektal Karsinogenez.....	
2.5.4. Kalın Barsak Kanserlerinin Patolojik Özellikleri.....	
2.5.4.1. Lokalizasyon.....	
2.5.4.2. Makroskopik Bulgular.....	
2.5.4.3. Mikroskopik Bulgular.....	
2.5.5. Kalın Barsak Kanserlerinde Yayılım.....	

2.5.6. Kalın Barsak Kanserlerinde Klinik Bulgular ve Tanı.....	
2.5.7. Kalın Barsak Kanserlerinde Evreleme ve Prognoz.....	
2.5.8. Kalın Barsak Kanserlerinde Tedavi.	
2.5.9. Kalın Barsak Kanserlerinin Moleküler Biyolojisi.....	
2.5.9.1. APC/Beta-catenin Yolu	
2.5.9.2. DNA Mismatch Tamir Genleriyle İlişkili Yol.....	
2.5.9.3. Apoptoz.....	
2.5.9.4. Apoptozda COX-2 Etkinliği.....	
2.5.9.5. Anjiogenez.....	
2.5.9.6. İnflamasyon ve İmmünsüpresyon.....	
2.5.9.7. İnvazyon.....	
2.5.9.8. Peroxisome Proliferator- Activated Receptor (PPAR).....	
2.6. COX-2.....	
2.7. Beta-catenin.....	
2.8. p53.....	
MATERYAL VE METOD.....	
BULGULAR.....	
Klinik ve Morfolojik Bulgular	
İmmünohistokimyasal Bulgular.....	
4.2.1. COX-2 İmmünoreaktivitesi.....	
4.2.2. Beta-catenin İmmünoreaktivitesi.....	
4.2.3. P53 İmmünoreaktivitesi.....	
5. TARTIŞMA.....	
6. SONUÇLAR.....	
7. ÖZET	
8. SUMMARY.....	
9. KAYNAKLAR.....	

KISALTMALAR

AJCC/UICC: Amerikan Kanser Birliği ve Uluslararası Kanser Merkezi

CEA: Karsino-Embriyonik Antijen

COX-2: Siklooksijenaz-2

DCC: Deleted in Colon Carcinomas

DPC: Deleted in Pancreatic Carcinomas

HCG: Human Koryonik Gonadotropin

HNPCC: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanserler

NSAİD: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

PBS : Fosfatla Tamponlanmış Salin

TGF-B: Tumor Growth Factor Beta

TNFR: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ :

Tüm dünyada malign hastalıklara bağlı ölümlerde erkeklerde akciğer ve prostat , kadınlarda akciğer ve meme karsinomundan sonra 3. sırada yer alan kolorektal karsinomlar gastrointestinal sistemin en sık rastlanan malign tümörüdür(1).

T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın yaptığı istatistiklere göre kolorektal kanser, akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4.sırada yer almaktadır. Dünyada yıllık 900.000'den fazla yeni vaka bildirilmekte ve yılda yaklaşık 500.000 kişi kolorektal karsinom nedeniyle kaybedilmektedir(2).

Kolorektal adenokarsinomların çoğu adenomların zeminininden gelişmektedir. Bu nedenle kolorektal kanserler preneoplastik veya adenomatöz dönemde yapılacak olan müdahalelerle önlenabilir tümörler arasındadır. Bu amaçla son zamanlarda araştırılan birçok molekül mevcuttur. Cox-2 de bu moleküllerden bir tanesidir.

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada düzenli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımıyla birlikte kolorektal kanserlerin görülme sıklığında azalma tespit edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki bireysel olarak bu ilaçların kullanımıyla kolorektal kanser gelişim riskinde yaklaşık %40-50 oranında azalma tespit edilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda ailesel adenomatoz polipozis sendromlu olgularda bu ilacın kullanımıyla hem gelişen polip sayısında hem de polip boyutlarında belirgin olarak azalma görülmüştür. Ayrıca aynı ilaçların kullanımıyla yapılan hayvan deneylerinde kolon karsinom boyutlarında ve sayısında belirgin derecede azalma tespit edilmiştir. Kolorektal karsinomların ve diğer malignitelerin prognoz ve tedavisinde bu yönüyle ışık tutacak olan bu enzimin etkisini hangi mekanizmayla oluşturduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Biz bu çalışmamızda kolon adenom ve karsinomlarında COX-2 immunreaktivitesini araştırdık. Ayrıca aynı olgularda kolon karsinogenezindeki rolü artık kesin olarak kabul edilen beta katenin ve çoğu olguda tümörojenik olan ve prognostik öneme sahip olan p53'ün önemini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER :

2.1.Anatomi:

Kalın bağırsak, ileumdan sonra başlayıp anüste sonlanır. Ortalama 150-180 cm uzunluğunda olup, sindirim sisteminin son 1/5'lik kısmını oluşturur.

Kalın bağırsaklar periton içinde ve retroperitoneal alanda karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince barsaklar, böbrekler, üreterler ve mesane gibi çok sayıda organla komşuluk gösterir. Kalın barsak ince barsaktan daha geniştir ve ileum-çekum birleşme yerinde kalın barsak içeriğinin ince barsağa geçişini engelleyen ileoçekal valv olarak adlandırılan bir kapak bulunur.

İnce barsaklardan farklı olarak : Kalın barsak duvarında longitudinal kas liflerinin sıkıca bir araya gelmesiyle (taenia libera,taenia omentalis,taenia mezokolika), yağ dokusundan oluşan yaprak şeklinde periton ile örtülü "appendices epiploica"lara ve sirküler kas liflerinin oluşturduğu fonksiyonel ceplenmeler olan haustralara sahiptirler. Haustra adı verilen keseler taeniaların barsak uzunluğundan ve kas tabakasından daha kısa olması nedeniyle oluşmuşlardır. Kalın barsak çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olmak üzere bölümlere ayrılmıştır:

İleoçekal valv (Bauchini kapağı): Bu valv ince barsağın mukoza.submukoza ve sirküler kas tabakasının çekum içine girmesiyle oluşur,longitudinal kas tabakası ve seroza içeri girmeden kalın barsağın aynı tabakaları ile devam eder.

Çekum; kalın barsağın ilk parçasıdır. Sağ iliak çukurda intraperitoneal yerleşmiştir. Uzunluğu 6 cm, çapı 7. 5-8. 5 cm olup kolonun en geniş kısmıdır. Mezenteri olmayan geniş bir poştur. Üzerinde apendiksin yapıldığı yerden tenya mezokolika, tenya libera ve tenya omentalis başlar.

Çıkan kolon;çekumdan karaciğerin sağ lobunun alt yüzüne kadar uzanır ve burada hepatik fleksurayı yapar. Ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır.

Transvers kolon; hepatik fleksura ile splenik fleksura arasında uzanır. Ortalama 50 cm uzunluğundadır. Transvers kolonun sağ ucu duodenum ikinci parçasına ve pankreas

başına tutunmuştur. Pankreas başından splenik fleksuraya kadar tamamı peritonla örtülüdür ve mezokolon ile karın arka duvarına tutunur.

İnen kolon; splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğundadır. Yan ve ön yüzü periton ile örtülüdür. Sol böbreğin dış kenarını izleyerek psoas major ve quadratus lumborum arasında krsta iliacaya kadar iner.

Sigmoid kolon; krsta iliaka hizasında psoas major kasının iç kenarından başlar; 3. sakral vertebra hizasında rektumda sonlanır. Ortalama uzunluğu 40 cm olup çapı kolon çapının en dar yeridir (ortalama 2.5 cm). Tamamen peritonla sarılıdır ve mezokolon ile karın arka duvarına tutunmuştur. Sigmoid kolonun aşağı kısımlarında tenyalar incelmeye başlar ve rektuma yakın kısımda tamamen kaybolurlar(3).

Rektum; 3. sakral vertebra hizasından başlayıp sakrum eğilimini takip ederek anal kanalla devamlılık gösterir. Uzunluğu 12-15 cm arasındadır. Üst kısmı, boş iken 4 cm genişliğinde iken alt kısımdaki ampulla daha geniştir. Rektum, başlangıç yeri olarak kabul edilen sakral promontorium hizasından pelvik tabana doğru ilerlerken proksimalde ve distalde sağa, orta bölümde sola konveksite gösteren üç kavis yapar. Bunlar lümen içinde mukoza çıkıntıları olarak görülürler ve Houston valvleri olarak adlandırılırlar. Rektumda haustralar, “appendices epiploica”lar, mezenter ve taenialar yoktur. 2/3 üst kısmı peritonla örtülüdür. Ön yüzü örten periton mesaneye geçerek erkekte “excavatio rectovezicalis”i uterusa geçerek kadında “excavatio rectouterina (Douglas çukuru)”yı oluşturur. Arka yüzde ise sigmoid kolona kadar retroperitonealdir. Burada 4. sakral vertebra korpusundan başlayıp o bölgedeki damar ve sinirleri örterek rektuma uzanan Waldeyer fasyası vardır. Retroperitoneal rektumun önünde ise erkekte mesaneye kadında vaginaya uzanan Denonvilier fasyası bulunur(4,5,6) .

2.1.1. Kalın barsağın arterleri:

Kalın barsaklar inferior ve superior mezenterik arterden beslenir. Superior mezenterik arterin ileokolik, sağ kolik ve medial kolik dalları çekum,appendiks,çıkan kolon ve transvers kolonun üçte iki sağ yarısını; inferior mezenterik arterin sol kolik, sigmoid ve superior hemoroidal dalları ise splenik fleksura ile inen kolon, sigmoid, rektosigmoid ve rektumun proksimalinin kanlanmasını sağlar. Rektumun orta 1/3'lük kısmı arteria hemoroidalis media, alt 1/3'lük kısmı ise arteria pudenda internanın dalı olan arteria hemoroidalis inferior ile beslenir. Sol ve orta kolik arterler birbirine dal vererek Riolan

kavsini oluşturur. Kolonun tüm arterleri kendilerine komşu arterlerle, kalın barsağın tüm uzunluğu boyunca anastomoz yapar, bunlara Drummond'un marjinal arterleri adı verilir. Arterler kolon duvarına ulaşmadan önce vasa recta'ları oluşturur.(3,4,5)

2.1.2. Kalın barsağın venleri:

Kalın barsağın venleri süperior ve inferior mezenterik venlere dökülür. Superior ve inferior mezenterik venler vena lienalis ile birleşerek portal sistemi oluşturur. Rektumun ve anal kanal çevresindeki ven pleksusundan çıkan dalların bir kısmı superior rektal ven ile inferior mezenterik vene, bir kısmı da medial ve inferior rektal venler ile internal iliak vene dökülür .(3,4,5)

2.1.3.Kalın barsağın innervasyonu:

Kalın barsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur.ekm,çıkan kolon ile transvers kolonun üçte iki sağ tarafı sempatiklerini liak ve süperior mezenterik pleksuslardan alır. Transvers kolonun üçte bir sol tarafı,inen kolon,sigmoid kolon ileanal kanalın üst kısmı sempatiklerini lumbar sempatik trunkus ve süperior hipogastrik pleksustan alır.Sempatik lifler T7-12 den çıkar ve submukozal (Meissner) ve miyenterik (Auerbach) sinir ağlarında sonlanır. Parasempatiklerini ise, sağ kolonda nervus vagustan alırken, sol kolonda L1-3'den gelen inferior hipogastrik pleksustan alır. Sempatik sistem sekresyonu ve hareketleri inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir. Rektum ve anal kanalın üst kısımları sempatik dallarını sempatik trunkusun lomber kısmından ve superior hipogastrik pleksustan, parasempatik dallarını pelvik splenik sinirlerden alırlar. Alt kısımları ise hipogastrik sinir yoluyla sempatik innervasyon, S2-4 den çıkan liflerle parasempatik innervasyon alır(3,4,5).

2.1.4. Kalın barsağın lenfatikleri:

Mezenter içinde barsak segmentleri boyunca uzanan damarlara eşlik eden lenfatikler dört ana ganglion grubunda toplandıktan sonra cysterna chyli aracılığıyla venöz sisteme dökülür. Dört grupta toplanan bu lenf düğümleri;kolon duvarının hemen yanında yer alan epikolik lenf bezleri, marjinal arterler etrafında yer alan parakolik lenf bezleri, mezenter

içindeki intermedier lenf bezleri,mezenterik arter ve venin kökleri etrafındaki esas lenf bezleri'ni içerir. Rektuma ait lenf drenajı bu organı besleyen kan damarlarını takip eder. Üst 1/3'e ait lenfatikler arteria hemoroidalis superior ve arteria mezenterika inferioru takip ederek aorta etrafındaki lenf bezlerine gelirler. Orta 1/3'e ait olanlar arteria hemoroidalis mediyayı izleyerek pelvis yan duvarı üzerindeki lenf bezlerine; alt 1/3'e ait olanlar ise anal kanal ve perianal derinin lenf yolları ile beraber her iki inguinal lenf bezlerine veya arteria iliaca interna etrafındaki lenf bezlerine drene olurlar(3,4,5).

2.2. Embriyoloji :

İntrauterin gelişiminin dördüncü haftasında primitif gut;ön barsak(foregut),orta barsak(midgut) ve arka barsak(hindgut) olarak üçe ayrılır. Gebeliğin yaklaşık 6. haftasında çekum bir divertikulum halinde tanınabilir. Kolon fetusun gelişimi süresince uzamaya devam eder ve son pozisyonunu alır. Distal arka barsak kloakaya girer ve anal kanal ile ürogenital yapının bazı kısımlarını oluşturur.Kloakayı saran membran anal kanaldan ruptüre olur. Kolonun proksimal kısmı (çekum, çıkan kolon, transvers kolon) embriyolojik orta barsaktan köken alır; kolonun kalan kısmı ve rektum ise embriyolojik arka barsaktan gelişir(7,8).

2.3.Histoloji :

Kalın barsak duvarı mukoza, submukoza,muskularis propriya ve seroza (rektumda perimuskuler doku) olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır. Rektumda seroza bulunmaz (9). Mukoza epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır:

Tunika mukoza: Bariyer görevi gören mukozal yüzey tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşeli olup abzorbtif hücreler ve goblet hücreleri olmak üzere iki tip hücreden oluşur.Abzorbtif hücreler iyon ve su emiliminden sorumludur.Abzorbtif hücreler oval, bazalde yerleşik nükleuslu,eozinofilik nükleuslu ve uniform görünümde hücrelerdir. Goblet hücreleri ise müsün sentez, depo ve salınımından sorumludur. Kolon mukozası ince barsak mukozasından daha fazla goblet hücresi içerir. İmmatür hücreler diğer bütün epitel hücrelerinin öncülüdür.Bu hücreler rutin Hematoksilen Eozin boyamaları ile şeffaf

görünürken, müsin boyamasıyla stoplazmasındaki granüller görünür hale gelir. Goblet hücrelerinin taşıdığı müsinin yapısı ,kalın barsak boyunca farklılıklar gösterir. Mukozal yüzeye açılan Liberkühn kripleri de matür absorbtif hücreler ve goblet hücreleriyle devamlılık gösterir. Buna ek olarak immatür ve indiferansiye prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve Paneth hücreleride kriplerin bazalinde bol miktarda bulunur. Paneth hücrelerinin çok sayıda eozinofilik sekretuar granülü bulunur ve lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içerir. Bunlar normalde çekum ve proksimal sağ kolonda bulunurlar. Kolonun endokrin hücreleri proksimal ve distal kolonda özellikle rektumda bulunur. Kollagen ve diğer proteinlerden oluşan bazal membran kompleksi kolon epitelini destekler. Kollagen boyalarla boyanan bazal membran kalınlığı birkaç mikronu geçmez. Kripler, stoplazmalarında müköz granüller bulunan basit kolumnar epitelle döşeli olup daha heterojen hücre popülasyonuna sahiptir. Kriplerin bazaline inildikçe daha az olgunlaşmış hücreler görülür. Diferansiyasyon azaldıkça mukus içeriği azalır,kriplerin üst bölümüne doğru daha eozinofilik hücreler ortaya çıkar(10). Paneth hücreleri sadece çekum ve çıkan kolonun ilk kısmında bulunur ve sekretuar hücrelerdir. Sitoplazmalarında iri eozinofilik sekretuar granüller taşır. Lamina propriada kollojen lifler, düz kas demetleri, sinirler, kapillerler ve lenfatikler arasında seyrek dağılım gösteren lenfosit, plazma hücresi, histiosit ve mast hücreleri mevcuttur. Subepitelyal bazal membrandan lamina propriaya çıkan müsin fagosite eden makrofajlar,müsifaj diye adlandırılır. Bu hücrelerin müsin içerikleri pas ve alcian blue boyaları ile gösterilebilir. Nükleer kırıntılar ve hücre debrisleri içeren apoptotik cisimcikler görülebilir. Lamina propria germinal merkezleri olan, boyutları yaş ile değişen ve rektumda daha büyük ayrıca sayıca daha fazla olma eğiliminde lenfoid nodüller içerebilir .Muskularis mukoza kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir lifleri içerir.

Tunika submukoza: Lamina proprianın hücresel içeriğine sahip, nöral pleksusu (Meissner pleksusu) bulunan, gevşek bağ dokusundan oluşmuş bir tabakadır.Mukozada bulunan iltihabi hücrelerin çoğu burada bulunur.

Tunika muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından oluşmuştur ve bunların arasında miyenterik Auerbach pleksusu bulunur.

Tunika seroza: Tek sıralı yassılaştırmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşur. Kan damarları ve lenfatikler içerir. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar. inen kolon, çıkan kolon ve rektumun distali ile anal kanal peritonun arkasında kalır (5,6,9,11).

2.4.Fizyoloji :

Kalın barsakların başlıca görevleri depolama, emilim, taşıma ve salgılamadır. Klorür emilimi karşılığında az miktarda bikarbonat lümene verilerek ortamın alkali olması sağlanır (pH 8-8.4). Potasyum salgılanan mukus ile lümene geçer. Hergün yaklaşık 600-1000 ml ileum içeriği kolona geçer. Bunun %90'ı sudur. Ancak dışkı ile atılan su miktarı 180 ml düzeyindedir. Su emiliminin hemen tamamı çekum ve çıkan kolonda meydana gelir. Ayrıca kolondan sodyum, klorür, sakkaroz ve laktoz da emilir. Kalın barsaklar dışkı ve bazı gazları depolarlar. Normal dışkının %70'i su, %30'u ise katı maddeden oluşur. Motilite, kalın barsaklarda itici ve itici olmayan tip olmak üzere iki farklı hareket görülür. İtici olmayan hareketlerde haustraların sırayla kasılmasıyla kolon içeriğinin karışması ve sıvı elektrolit emilimi ve değişimi için mukoza teması sağlanmış olur. İtici tip hareketlerle içerik distale doğru taşınır. Bu taşınma birden fazla haustranın birarada kasılması, kütleli itme ve peristaltik hareketlerle olur. Ender olarak antiperistaltik hareketler de görülebilir. Ağızdan alınan gıdalar normal şartlarda 4.5 saatte çekuma gelir, 6 saatte çıkan kolonu doldurur, sağ fleksuraya erişir, 12 saatte sol fleksuraya varır ve yaklaşık 20 saatte rektosigmoide ulaşır (5).

2.5.Kalın barsağın tümörleri:

2.5.1. İnsidans ve epidemiyoloji: Kalın barsak tümörleri gastrointestinal traktın en sık tümörleridir. Her iki cinste eşit olarak görülen bu tümör malign tümörlere ait ölümlerin üçüncü sebebinin teşkil eder (%10-15). Amerika Birleşik Devletler'inde her sene 134.000 yeni vaka tanı alıp bunların 55.000'i bu hastalık nedeniyle ölmektedir. Ortalama tanı yaşı 62'dir (13). Yaşla birlikte görülme sıklığı da artar. Vakaların yaklaşık 1/6'sı 50 yaş altındadır (14). Predispozisyon (familiyal polipozis coli, pozitif aile anamnezi, kronik inflamatuvar barsak hastalığı vb) olmadıkça 50 yaş altında nadir görülürler. Kolorektal tümörler Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Danimarka, İsveç, Kanada ve Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde yüksek oranda görülürken Afrika ve Güney Amerika kıtalarında ise çok daha düşük oranlarda rastlanmaktadır. Bu kıtalardan göç eden topluluklarda kolorektal karsinom insidansının, 20-30 yıl sonra, yeme alışkanlıklarına ve çevresel faktörlere bağlı olarak buldukları ülkenin kolorektal karsinom insidansına yaklaştığı saptanmıştır. Proksimal kolon kanserleri siyah ırkta artış gösterirken, rektum adenokarsinomları beyaz ırkta daha sıktır. (6,13,14,15,16,17,18,19,21)

2.5.2. Risk faktörleri: Diyet, çevresel faktörler, heredite, prekanseröz lezyonlar, kronik inflamasyon ve diğer patolojik faktörler kolorektal tümörlerin etyolojisinde yer alırlar.(7,9,13)

2.5.2.1.Diyet ve çevresel faktörler: Epidemiyolojik çalışmalarda ülkeler ve toplumlar arasındaki insidans farklarının çevresel faktörler özellikle de beslenme alışkanlıklarından kaynaklandığı gösterilmiştir. Bitkisel liflerden fakir, karbonhidrat ve yağdan zengin, antioksidan içermeyen, vitamin ve eser elementlerden yoksun beslenme tarzı kolorektal kanser gelişiminde etkili olmaktadır . Et ve yağın fazla tüketilmesi ile kolonun florasının bozulduğu bunun da karsinogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir.Yağın fazla tüketilmesi karaciğerde kolesterol ve safra asitlerinin sentezini artırır ve bunlarda intestinal bakterilerce karsinojenlere dönüştürülebilirler. Lif oranı düşük gıdalar ile beslenen kişilerde fekaloid materyalin ve bu materyal içerisindeki toksik maddelerin barsak yüzeyi ile uzun süre temasının karsinogeneiz açısından risk teşkil ettiği düşünülmektedir. Antioksidan ajanların ve A, C ve E vitaminlerini az alınmasının oksijen radikallerinin oluşumu nedeniyle tümör oluşum riskini artırır.(14,22) Diğer birçok kanserde olduğu gibi kolorektal kanserlerde de alkol ve sigara önemli risk faktörleridir.(9,11,12,13,20,21,23)

2.5.2.2. Genetik faktörler: Herediter kolorektal kanserler tüm vakaların %6-10'unu oluşturmaktadır. Bu hastalıklar klasik olarak; çok sayıda polip ile karakterize polipozis sendromları ve polip içermeyen ya da çok az sayıda polip içeren nonpolipozis sendromları şeklinde sınıflandırılabilir(24). Herediter polipozis kolorektal kanserler (HPCC); Tüm kalın barsak mukozasını kaplayan 500-2500 adet polip bulunur. Otozomal dominant geçiş gösteren Familial Adenomatöz Polipozis, Gardner sendromu ve otozomal resesif geçiş gösteren Turcot sendromu zemininde gelişirler. Sporadik vakalara oranla daha genç yaşta ortaya çıkarlar.Bu hastalarda profilaktik kolektomi uygulanmazsa kalın barsak kanseri gelişme riski orta yaşlarda % 100'e çıkar(19). Herediter nonpolipozis kolorektal kanserler (HNPCC) otozomal dominant geçiş gösterirler ve Lynch sendromu olarak adlandırılırlar. Tüm kolorektal karsinomların 1-5' ini oluştururlar.DNA mismatch onarım genlerinin birinde mutasyon vardır.Bu mutant gene sahip kişilerde kanser beklenin aksine daha çok sağ kolunda ve daha genç yaşlarda gelişir. Bunlar kolon dışı tümörlerle birlikte olup olmamalarına göre iki alt gruba ayrılırlar:(25,26,27)

Lynch I: Kolon dışı tutulumun olmadığı bu grupta tümör, genellikle erken (ortalama 45) yaşlarda başlayıp %70 oranında proksimal kolonu tutar.

Lynch II: Başta endometriyum, over, üreter/renal pelvis, mide, ince barsak, hepatobiliyer trakt olmak üzere kolon dışı tümörlerin eşlik ettiği gruptur.

2.5.2.3. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bu grubun tipik örnekleridir. Ülseratif koliti olan hastalarda kalın barsak karsinomu insidansı artmış olarak belirtilmiştir. Bu oran önceki serilerde %5-10 arasında bulunurken günümüzde %2'ye yakındır ve tüm kolorektal karsinomların yalnızca %1'ini oluşturmaktadır. Bu risk, çocukluk çağında başlayan, 10 yıldan uzun süredir ve aralıksız devam eden tüm kolonu tutmuş vakalarda daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada karsinom gelişme riski 10 yıl içinde %3, 20 yıl içinde %23, 35 yıl içinde %43 olarak bulunmuştur. Kalın barsak karsinomu, Crohn hastalığının da önemli bir komplikasyonudur ama ülseratif kolite göre daha az oranda karsinom gelişim riskine sahiptir.

2.5.2.4. Diğer faktörler: Hormonal faktörler, kolesistektomi, ureterosigmoidostomi, ileostomi ve anastomozlar, radyasyon, mesleki faktörler bu grupta yer alır .

2.5.2.5. Prekanseroz lezyonlar: Kalın barsak kanseri gelişiminde en önemli lezyonlar poliplerdir. Polipler, yüzey epitelinden kaynaklanan lümeneye doğru uzanım gösteren, saplı (pedinküllü) veya sapsız olabilen benign tümörlerdir(13,19).

Kolorektal polip ve tümörlerin sınıflandırılması:

I-Non-neoplastik polipler

1-Hiperplastik polipler

2-Hamartomatöz polipler

3-İnflamatuvar polipler

4-Lenfoid polipler

III-Malign lezyonlar

a-Adenokarsinom

b-Karsinoid tümör

c-Anal zon karsinom

II-Neoplastik epitelyal polipler

1-Adenomlar:

a-Tübüler adenom

b-Tübülovillöz adenom

c-Villöz adenom

d-Serrated adenom

e-Flat adenom

IV-Lenfoma

V -Mezenkimal Lezyonlar

1-Benign lezyonlar

a-Leiomyom

b-Lipom

c-Nöroma

d-Anjioma

2-Malign lezyonlar

a-Leiomyosarkom

b-Liposarkom

c-Malign iğsi hücreli tümör

d-Kaposi sarkom

I-NONNEOPLASTİK POLİPLER: Gastrointestinal sistem boyunca en sık kalın barsakta görülen poliplerin çoğuna sporadik olarak rastlanır. Yaşla birlikte görülme sıklıkları artar.

1-Hiperplastik polipler, histolojik olarak; neoplazi göstermeyen epitelle döşeli mukozanın meme başı şeklinde düzgün olarak protrüzyonu sonucu gelişir. Tek olabildiği gibi sıklıkla çok sayıda da olabilen bu poliplerin yüzey epitel hücrelerinin maturasyonu bozulduğu ve dökülmesi geciktiği için epitelinde katlanmalar oluşur. Bu katlantılar sonucu mikroskopik olarak testere dişi manzarası oluşur. Yüzey epiteli altında bazal membran kalınlaşmış olarak izlenir. Hiperplastik poliplerin malignite potansiyeli son yıllara kadar yok olarak nitelendirilse de mismatch tamir mekanizmasında bozukluk ve mikrosatellit oluşumu nedeniyle özellikle sağ taraf yerleşimli olanların malignite potansiyeli taşıyabilecekleri ileri sürülmüştür. Bazı polipler endofitik büyüme paterni gösterirler. Sağ kolonda daha sık görülen bu poliplere inverted papillom denir(13,14).

2-Hamartomatöz polipler, kalın barsakta normalde de bulunan hücre ve dokuların aşırı proliferasyonu sonucu gelişen, özellikle Cronkhite-Canada, Cowden, Familial juvenil adenozis ve Peutz-jeghers sendromlarında multiple olarak izlenen poliplerdir(14).

3-İnflamatuvar (pseudo) polipler, genellikle yaşlılarda rastlanan uzun süreli inflamasyon sonucu oluşan rejeneratif mukozal kabarıntıdan ibarettir(19).

4-Lenfoid polipler, lenfoid hiperplazi nedeniyle mukozanın kabarılaşması nedeniyle oluşur(19).

II-NEOPLASTİK POLİPLER:

Adenomlar, displastik kalın barsak epiteli ve destekleyici stroma içeren benign tümörlerdir. Bu displazi hafif dereceleyle, karsinoma in situ arasında olabilir. Tek ya da çok sayıda olabilirler. Adenomlar; boyutlarına, makroskopik görünümüne (sesil, pedinküllü, flat), yapısal oranlarına (tubuler, villöz, tubulovillöz), displazi derecelerine (hafif, orta, ağır) göre sınıflandırılabilirler. Yetmiş yaş ve üstünde görülme sıklıkları %53-63 arasındadır. Kanser gelişme sıklığı benzer olmakla birlikte adenomlar erkeklerde kadınlardan üç kat fazla görülür. Sporadik adenomlarda ailesel geçiş kuvvetli bir şekilde tanımlanmıştır. Adenomların kansere dönüşme riski polibin çapı, sayısı, histolojik tipi ve atipi derecesi ile ilişkilidir.

Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı villöz adenomda %10-18, tubulovillöz adenomda %6-8, tubuler adenomda %2-3 şeklinde bulunmuştur. Bu oran, çapı 1 cm'nin altında olan tubuler adenomlarda %0.3, tubulovillöz adenomlarda %1.5, villöz adenomlarda %2.5 iken 2 cm'nin üstündeki tubuler adenomlarda %6.5, tubulovillöz adenomlarda %11.4, villöz adenomlarda %17-70'dir .

Yüksek dereceli displazilerde yapısal olarak; kriptlerde düzensiz dallanmalar, tomurcuklanmalar bazende kribriform patern gözlenirken, sitolojik olarak da iri, hiperkromatik nükleus, belirgin veziküler nükleolus izlenir.

a-Tübüler adenomlar en sık görülen çoğu asemptomatik, yaşla birlikte oluşum riski artan adenom tipidir. Tübüler adenomların genellikle neoplazi göstermeyen mukoza içinde fibromüsküler doku ile çok sayıda kan damarından oluşan bir sapı bulunur. Bu sap üzerine yerleşik yuvarlak düzgün yüzeyleli topuz kısmında birim alana düşen bez sayısı artmış, bezleri döşeyen büyük hiperkromatik nükleuslu epitel hücreleri kalabalıklaşmıştır. Mitotik aktivite artmış, müsin üretimi azalmıştır (13,14,28,29)

b-Tübulo-villöz adenomlar hem tübüler hem de villöz yapıdadır. Robbins' e göre %75' den fazla tübüler yapı varsa; tübüler adenom, % 50' den fazla villöz yapı varsa villöz adenom, % 25-50 villöz yapı varsa tübulo-villöz adenom diye nitelendirilir. (9,13,19,30)

c-Villöz adenomlar yüzeye parmaklı viliform uzanımlar gösteren, karnabahar görünümünde, düzensiz displastik epitel ile döşeli, genellikle sesil, 1-3 cm çapta , displastik ve düzensiz görünümündedir. (13,31,32)

d-Serrated adenomlar genellikle sigmoid veya anal bölgeye yerleşik büyük çaplara ulaşabilen adenomlardır. Yüzey epiteli poliplerdeki testere dişi görünümündeyken epitel

altındaki glandlar adenomlardakine benzer şekilde anormal proliferasyon gösterir. P53 ve bcl-2 ekspresyonu bakımından adenomlardan daha az aktivite gösterirler.

e-Flat adenomlar, malignitelere öncü bir lezyon olup, hızla büyüyerek infiltratif tümörlere ilerler. Bu lezyonlara özellikle Japonlarda sıkça rastlanırken batıda daha nadir görülür(13). Sıklıkla 1 cm'den daha küçük, yüzeysel hafifçe kabarık, santralinde çökme gösteren plak benzeri yapıdadır. Bu lezyonlarda % 10 -% 41 oranında displazi görülür. Adenomatöz bezlerin vertikal uzunluğu, non-neoplastik mukozanın kalınlığının iki katını aşmaz. Adenomatöz epitel kripleri yüzeyine sınırlıyken alttaki sağlam epitelle devamlılık gösterir. Lezyonun santralinde adenomatöz değişiklikler tam kat izlenir (7,13,14,19,33,34).

2.5.3.Kolorektal Karsinogenez:

Kolorektal karsinogenezde birden fazla sayıda mutasyonun aşamalı olarak birikiminin görüldüğü farklı yollar vardır. Bu mutasyonlar, gerçekleştikleri genler ve birikim mekanizmaları itibarıyla farklılık gösterirler(11).

APC/B-catenin yolu; Familial adenomatöz kolon polipozis ve Gardner sendromlu olgularda APC geni hasarlıdır (5q21). Bu gen kolon epitel hücrelerinde adhezyondan sorumludur. APC geninde mutasyon sporadik olgularda da en sık rastlanan (%80) mutasyondur. Herediter nonpolipozis kolon polipozis sendromlu vakalarda DNA replikasyonu esnasında onarımdan görevli dört gende (hMSH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2) defekt vardır. Bu mutasyonlar 50000-100000 kez tekrarlanırsa bu tabloya mikrosatellit instabilite denir. Bu durumda mutasyon oranı bin kat artmıştır(35). Lokalize bir epitel proliferasyonu ile başlayan süreç, artan displazi derecesinin eşlik ettiği küçük adenomların oluşumunun ardından bunların progresif olarak genişlemesiyle devam eder ve sonunda invaziv kansere dönüşür.

Karsinogenezde önemli diğer mekanizmalar hipometilasyon, K-ras (aktif bir onkogen), Tumor suppressör gen inaktivasyonu ve p-53 kaybıdır.

1990'lı yıllarda yapılan çalışmalar romatoid artritli hastalarda gastrointestinal kanserlerin insidansının az olduğunu göstermiştir(13,19). Bu hastaların ortak özellikleri NSAİİ kullanmalarıdır. NSAİİ'lerin antineoplastik etkileri uzun süreli aspirin ve diğer bazı NSAİİ'lerin kullanımının kolorektal kanser riskini % 40-50 düşürdüğünü gösteren gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. NSAİİ'ler ve aspirinin iyi bilinen ortak özellikleri COX-1 ve COX-2 enzimlerini bloke ederek araziidonik asidin inflamatuvar mediatörlere dönüşmesini engellemeleridir.

2.5.4. Kalın Barsak Kanserlerinin Patolojik Özellikleri:

2.5.4.1.Lokalizasyon: Kolorektal karsinomların yaklaşık %50'si rektosigmoid bölgede, %30'u sağ kolonda, kalanı da kolonun diğer kısımlarında yerleşim gösterir(50). Erkeklerde rektum daha sık tutulurken kadınlarda sağ barsak daha sık tutulur. Ancak son yıllarda ras protoonkojen mutasyonlarını yüksek oranda içeren tümörlerin çekum, çıkan kolon ve transvers kolonda yerleşme eğiliminde olduğu görülmektedir. Benzer şekilde sağ kolon yerleşimli tümörler ileri yaşlarda, siyahlarda ve divertiküler hastalığı olanlarda daha sıktır. Kolorektal karsinomların %3-6'sı multisentrik olarak gelişebilir(6,10,13,14,19,20,36).

2.5.4.2. Makroskopik bulgular : Kolorektal karsinomların büyük bir kısmı polipoid veya ülseratif/infiltratif tiptedir. Polipoid tipte olanlar lümeneye doğru büyüme gösteren, iyi sınırlı, normal kolon mukozasıyla keskin sınırlar oluşturan büyük kitleler şeklinde olup daha çok sağ kolonda yerleşirler. infiltratif olanlar yüzeysel olarak daha az kabarık ve santral ülserasyon alanı bulunur. Daha çok sol kolonda izlenir. Bu tümörlerin adenomun malign transformasyonundan çok de novo geliştikleri düşünülür. Nadiren(% 0,3) oranında midedeki linitis plastikaya benzer şekilde diffüz bir tutulum olur. Genelde, tümörün makroskopik ve mikroskopik sınırları arasında iyi bir korelasyon vardır. Kesit yüzü barsak duvarının yerini almış gri-beyaz görünümündedir. Sınırlar, keskin ya da ana kitleden parmaklı çıkıntılar gösteren düzensizlikte olabilir. Yüksek derecede müsin içeren tümörler jelatinöz ve parlak görünümündedir. Makroskopik incelemede değerlendirilmesi gereken önemli özellikler; tümörün duvarda sınırlı olup olmadığı, perikolik dokuya uzanıp uzanmadığı, makroskopik damar invazyonunun varlığı ve diğer alanlarda herhangi bir tip karsinom ya da polip bulunup bulunmadığı ve anal bölgede perianal bölgeye yayılımıdır(4,9,13,21,27).

2.5.4.3. Mikroskopik özellikler :

Adenokarsinom: Kolorektal karsinomun tanımlayıcı özelliği muskularis mukozayı aşarak submukozaya girmesidir. İyi (%20), orta (%60) ya da az (%20) derecede diferansiye, değişik miktarlarda müsin sekrete eden bir tümördür(19). Tümör hücreleri kolumnar hücreler, goblet hücreleri, seyrek endokrin hücreler ve çok nadir Paneth hücrelerinin kombinasyonundan oluşur. Gland lümenleri sıklıkla hücre kalıntıları içerir. Karsinomlar daima inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon oluştururlar. Bu reaksiyon özellikle tümör çevresinde belirgindir.

inflatuar hücrelerin büyük bir kısmı T lenfositlerdir fakat B lenfositler, plazma hücreleri, histiositler ve S-100 protein pozitif dentritik hücreler de görülebilir. Nadiren, interlökin 5 üretimine bağlı çok sayıda eozinofil görülebilir(13,19,21). İyi diferansiye tümörlerde bez yapıları düzenli karakterdedir. Tümör hücrelerinin nükleusları bazalde yerleşik , uniform şekilde ve boyuttur. Orta diferansiye tümörlerde malign hücre adalarının yanında daha az düzenli bezlerde vardır. Tümör hücrelerinin nükleusları büyük ve bazalden daha yukarı seviyeye yerleşmiştir. Tümörün %25-75 'ini solid adalar oluşturmuştur(13). Az diferansiye tümörlerde bezlerin diferansiasyonu aşırı bir şekilde bozulmuş ve tümör daha çok solid adalardan oluşmuştur. Bez yapısı tümörün %25 'inden daha azdır(13). Tümör barsak duvarının tüm katlarını tutup perikolik yağ dokuya ulaşmış, perinöral alanları ve venleri invaze etmiş olabilir. Nadiren tümör stroması metaplastik kemik oluşumu gösterebilir. Tümör kenarları odaklar halinde rezidüel polip içerebilir; fakat bu bölgede glandlardaki hiperplastik değişiklikler daha sık bir bulgudur. Bu glandlar uzun, daha kıvrıntılı ve normal mukozadan daha çok goblet hücresi içerirler. Müsin sekresyonunda da değişikliklerin izlendiği bu bölge transisyonel mukoza olarak adlandırılır. Bu muhtemelen malign lenfoma ve metastatik karsinom gibi diğer tümörlerin kenarlarında ya da anastomoz alanlarında olduğu gibi tümör dışı olaylarda da görülebilen reaktif bir değişikliktir (9,13,19,20,21,27).

. **Müsinöz karsinom:** Kalın barsak tümörlerinin % 10 'unu oluşturur. 1/3 'ü villöz adenomla ilişkilidir. Kolorektal karsinomun geniş ekstraselüler müsin gölleri içinde tümör hücrelerinin birikimi ile karakterize tipidir. Tümörün % 50 sinden fazlası mukus salgılar. Bazı vakalarda ekstraselüler ve intraselüler müsin birikimi karışımı vardır. İntraselüler müsin birikimi taşlı yüzük görünümüne neden olur. Bu tümörler genellikle egzofitik büyüme gösterirler. Klasik adenokarsinoma göre daha malign seyrederek. Bu tümörlerde klasik adenokarsinomlar gibi iyi, orta ve az diferansiye diye gruplara ayrılır(13,19,20,21).

. **Taşlı yüzük hücreli karsinom(linitis plastika tip karsinom):** % 1 oranında görülen bu tip genellikle genç hastalarda görülür. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin varlığı ile karakterizedir(7). Daha sık görülen gastrik taşlı yüzük hücreli karsinomlar gibi makroskopik olarak duvarı diffüz infiltrate eder, ancak adenomatöz bir polipten de gelişebilir. Herediter nonpolipozis kolorektal karsinomda ve mikrostabilite instabilitesi olan sporadik tümörlerde sık rastlanır. Prognozu son derece kötüdür. Mikroskopik olarak tümör diffüz şekilde yayılır, hiç glandüler yapı oluşturmaz ya da çok az oluşturur. Müsinöz karsinomdaki yapının aksine müsinin önemli bir kısmı ya da tümü intraselülerdir. Bu intraselüler birikim nükleusu kenara iterek taşlı yüzük görünümüne neden

olur. Lenf düğümleri, peritoneal yüzey ve overe metastaz yapma eğilimindedir. Primer taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı vermeden önce primer gastrik lezyonun kolorektal metastazı olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır(9,13,19,20) .

. **Berrak hücre değişiklikleri içeren karsinom:** Tümör hücrelerinde glikojen birikimine bağlı saydam bir görünümün izlendiği adenokarsinom varyantıdır (13,20).

. **Skuamöz diferansiyasyon gösteren karsinom:** Kolorektal karsinomlarda skuamöz diferansiyasyon görülebilir. Bunların büyük çoğunluğu çekumda yerleşir. Pekçok vakada skuamöz komponent glandüler komponent ile birlikte (adenoskuamöz karsinom). Saf skuamöz hücreli karsinom kolonda oldukça nadirdir. Daha önceden var olan adenomatöz poliplerdeki skuamöz diferansiyasyon alanlarından skuamöz hücreli karsinom gelişebileceği bildirilmiştir. Klinik bulgular klasik adenokarsinoma benzer. Nadiren tümörün ürettiği paratiroid hormon benzeri madde nedeniyle hiperkalsemi bulguları görülür(6,13,19,21).

. **Bazaloid karsinom:** Kolorektumda az sayıda bildirilmiş olup anal kanalda görülen bazaloid karsinoma benzer. Metaplastik zeminde geliştiği tahmin edilmektedir(13,19,21).

. **Hepatoid adenokarsinom:** Kolondan kaynaklanabilir. Daha sıklıkla görüldüğü midedeki hepatoid adenokarsinoma benzer (13,21).

. **Medüller (solid, az diferansiye) adenokarsinom:** Genellikle kadınlarda çekumda ya da sağ kolonda görülür. Bazı hücrel özellikleri nöroendokrin karsinomu düşündürmekle birlikte nöroendokrin markerler negatiftir. Geniş eozinofilik stoplazmalı, belirgin nukleollü, veziküler nukleuslu malign hücre tabakalarından oluşan, belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü nadir bir tiptir(9,13,19,21) .

. **Anaplastik (spindle ve giant cell, sarkomatoid) karsinom:** Diğer organlarda görülen anaplastik karsinoma benzer ve oldukça agresif seyrederek (13,20,21).

. **Trofoblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom:** Mide ve safra kesesinde görülebildiği gibi kolorektal adenokarsinomda da trofoblastik hücreleri taklit eden koryokarsinomatöz alanlar bulunabilir. Tümörde immunhistokimyasal olarak hCG varlığı gösterilebilir. Bazen tümörün tamamı koryokarsinom yönünde boyanabilir. Bu durum, klasik adenokarsinomda görülen hCG reaktivitesinden ayırt edilmelidir (13,27).

. **Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom:** Nöroendokrin diferansiyasyon gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde olduğu gibi kendini değişik şekillerde gösterebilir. Tanı anında çoğunlukla metastaz yapmış oldukları için prognozları kötüdür. Rektal bölgede kolonun diğer bölgelerinden daha sık görülür. Rektumdakiler daha benign seyrederek. Endoskopide çoğunlukla 1cm'den daha küçük, hareketli, submukozal kitleler

olarak izlenirler. 2 cm'den daha büyük olanlarda metastaz daha sık görülür. 2 cm'den küçük, mukoza ya da submukozada sınırlı rektal karsinoidler lokal eksizyon ile tedavi edilebilirler. Daha büyük boyutlu olanlar ve/veya muskularis eksterna invazyonu gösterenlerde radikal cerrahiye gereksinim vardır. İmmüno kimyasal olarak glukagon, glisentin ve pankreatik polipeptit pozitifliği sıktır. Müsinöz tip adenokarsinomda olduğu gibi endokrin hücreler dağınık bir şekilde bulunabilir. Makroskopik olarak yassı ve hafifçe çökük plak ya da polipoid lezyon şeklindedir. Mikroskopik olarak stromayı invaze eden kordonlar, solid adalar, tubuler ya da asiner yapılar oluşturan benzer görünümde küçük hücrelerden oluşurlar(9,13,20,21,27).

2.5.5. Kalın Barsak Tümörlerinde Yayılım :

Kalın barsak tümörleri çevre dokulara direkt olarak invazyon, implantasyon ile ya da lenfatikler ve kan damarları ile metastaz yaparak yayılırlar. Genellikle kalın barsak duvarının derinliğine doğru yayılır. Distale doğru yayılım nadirdir. Metastatik yayılım en sık bölgesel lenf düğümleri ve karaciğerde görülür. Lenf düğümü metastazı, az diferansiye alanlar içeren ve yüksek infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerde daha sıktır. Lenf bezinde tutulum varsa, lenf bezinin yakınındaki dokuların incelenmesi gerekir. Bu, tümörün lenf düğümü kapsülünü aşarak çevre venlere invazyonunu tespit açısından önemlidir. Karaciğer metastazı kan damarı invazyonunun yaygın bir göstergesidir . Diğer sık görülen metastaz bölgeleri; periton, akciğer ve overlerdir. Over metastazının insidansı, kolorektal tümörün rezeksiyonu sırasında postmenopozal kadınlarda bilateral ooferektomi yapmayı gerektirecek kadar yüksektir. Daha nadir metastaz bölgeleri santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavitedir . Rektumdaki tümörlerde retrograd lenfatik yayılımda olabilir(3,9,10,11,13,20,21,24).

2.5.6. Kolorektal Tümörlerde Klinik Bulgular ve Tanı:

Kolorektal karsinomların görülme sıklığı 50 yaş üzerinde giderek artar ve 60-70 yaşında maksimuma ulaşır. Ortalama yaş erkeklerde 63, kadınlarda 62'dir(3,24). Cinsiyet açısından belirgin bir fark olmamakla birlikte erkeklerde biraz daha sıktır (3,4,10,13,24).

Kolon karsinomları ilk yıllarda asemptomatik kalsa da sonraki dönemde barsak alışkanlıklarında değişiklikler, rektal kanama, anemi, nonspesifik karın ağrısı gibi semptomlarla belirti verir. İlk ve en sık bulgu ise dışkılamadaki değişimdir(3,14,24).

Sağ taraf yerleşimli tümörlerde hastalar gizli kanama nedeniyle demir eksikliği anemisi ile kliniğe başvururlar ve genelde daha ileri dönemlerde belirti verirler. Lümen geniş, feçes daha sıvı kıvamlı ve tümör sıklıkla egzofitik büyüme gösterdiğinden obstruktif bulgular nadirdir. Tümör sol kolonda yerleşmiş ise;lümenin darlığı, feçesin sert olması, tümörün daha çok anüler tarzda büyümesi nedeniyle konstipasyon bulguları sık görülür (3,14,25). Rektal kanama ikinci sıklıkta bildirilen yakındır. Aşık ya da gizli olabilir. Tümör distale yaklaştıkça kanama kırmızı olur. Karın ağrısı, yemeklerden sonra şişkinlik, bulantı, hazımsızlık gibi nonspesifik şikayetler akut apandisit, kolesistit veya peptik ülser ile karıştırılabilir. Rektum tümörlerinde ağrılı dışkılama görülebilmekle birlikte bu geç dönem bulgusudur.Hastaların yaklaşık %5'i kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları ile başvururlar(3,14,24).

Hastalarda bu klinik bulguların ve belirtilerin herhangi birisi görüldüğünde rutin fizik muayeneye rektal muayene de eklenmelidir. Rektal muayenede bu bölgedeki tümörler değişik şekillerde ele gelebilir. Kalın barsak tümörlerinin yarısından çoğu rektosigmoidde yer aldığından kolonoskopinin tanıda önemli yeri vardır. Baryumlu kolon grafisi lezyonun barsak içindeki durumunu gösterir. Skiröz veya anüler lezyonlarda elma yeniği görünümü oluşurken , polipoid lezyonlarda lümen içinde kitle görülür. Kalın barsak tümörlerinde CEA (karsino embriyonik antigen) düzeyleri %97 oranında artmıştır(13,21). Kalın barsağında tümör rastlanan vakalarda metastaz açısından değerlendirilmelidir. Ultrason, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi faydalanılacak yöntemlerdir(3,24).

2.5.7.Kalın Barsak Tümörlerinde Evreleme ve Prognoz :

Kolorektal karsinomları evrelemede Dukes,Astler-Coller ve TNM sistemleri kullanılır:

1932 Dukes evrelemesi

Evre A Tümör kolon duvarında sınırlı, Muskularis propriayı aşmamış

Evre B Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiştir. Lenf bezi tutulumu yok.

Evre C1 Bölgesel lenf bezlerinde metastaz yok.

Evre C2 Mezenterik kan damarları etrafındaki lenf bezlerinde metastaz mevcut.

1936 Dukes evrelemesi

Evre A Tümör mukozada sınırlıdır.

Evre B1 Tümör submukozaya sınırlı, lenf bezi invazyonu yok.

Evre B2 Tümör kas tabakasına sınırlı, lenf bezi invazyonu yok.

Evre C1 Tümör barsak duvarını aşmadığı halde lenf bezi metas tazı mevcut.

Evre C2 Tümör barsak duvarını aşmış ve lenf bezi metastazı mevcut.

Astler ve Coller tarafından 1954 yılında başka bir evreleme sistemi geliştirilmiştir.

Temelde Dukes sistemine benzemekle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf düğümü tutulumunu da değerlendirmesiyle farklılık göstermektedir.

Astler-Coller evrelemesi :

Evre A Tümör mukozada sınırlı.

Evre B1 Tümör muskularis propriyaya girmiş ancak bunu aşmamış.

Evre B2 Tümör muskularis propriyayı aşmış.

Evre C1 Tümör lenf düğümlerine metastaz yapmış ancak halen kalın barsak duvarına sınırlı.

Evre C2 Tümör lenf düğümlerine metastaz yapmış ve barsak duvarını aşmış.

Daha ayrıntılı fakat prognozla Dukes kadar ilişkili olmayan başka bir evreleme sistemi olan TNM; Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği(UICC)'nin tümör, lenf bezi ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla ortaya konmuştur(6,7,13).

TNM Evrelemesi (AJCC/UICC):

T= Primer tümör

TX: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma insitu

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze

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

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

N= Bölgesel lenf bezleri

NX: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemedi

N0: Lenf bezi metastazı yok

N1: 1-3 lenf bezi tutulumu mevcut

N2: 4 veya daha fazla lenf bezi tutulumu mevcut

M= Uzak metastaz

MX: Uzak metastaz değerlendirilememekte

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

Evre 0 Tis N0 M0

Evre I T1 N0 M0

T2 N0 M0

Evre II T3 N0 M0

T4 N0 M0

Evre III Herhangi bir T N1 M0

Herhangi bir T N2 M0

Evre IV Herhangi bir T Herhangi bir N M1

Prognoz:

Çoğu geniş serilerde kolorektal karsinomun, küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %40-60 arasındadır. Rekürrenslerin %71' i ilk iki yılda, %91 'i beş yılda meydana gelir . Kolorektal karsinomlarda klinikopatolojik prognostik faktörler şunlardır:

1. Yaş: Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkilidir.

Gençlerdeki kötü prognoz, tanıdaki gecikme, zeminde ülseratif kolit varlığı, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinomların daha sık görülmesi ile ilişkilidir (9,13,20,21,37,38).

2. Cinsiyet: Prognoz, kadınlarda erkeklerden biraz daha iyidir(9,13,21,37) .

3. Tümör lokalizasyonu: Prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada, sol kolon karsinomlarının daha iyi prognozlu olduğu, sigmoid kolon ve rektumda olanların ise kötü seyirli olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise tümör lokalizasyonunun prognostik öneminin minimal olduğu sonucu elde edilmiştir(9,13,21,39,40).

4. Serum CEA düzeyi: 5.0 ng/ml den yüksek serum CEA seviyelerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir (13,21,27).

5. Birden fazla tümör odağı varlığı: Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. Senkron ya da metakron malignitesi olan hastaların sağ kalım oranı, soliter kolorektal karsinomlu hastalarinki ile benzerdir(41).
6. Lokal yayılım: Polipte insidental olarak yakalanmış fokal mikroskopik karsinomda, tümör genelde mukoza ve submukozaya sınırlı olduğundan prognoz mükemmeldir. Tümör, serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf bezlerini tuttuğunda prognoz kötüleşir(13,14,15)
7. Tümör boyutu: Tümör boyutu ile prognoz arasında korelasyon olmasına rağmen,bunun güvenilir prognostik faktör olmasını engelleyecek kadar çok istisna vardır. Tümör boyutu ve lenf nodu metastazı ilişkisi de benzer şekilde zayıftır(13,17,40,42) .
8. Obstrüksiyon: Dukes'e göre evrelenen bazı serilerde obstrüksiyon,bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur(37,40) .
- 9.Perforasyon: Barsak duvarında yaygın tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyonda prognoz kötüdür(40) .
10. Tümör sınırları ve inflamatuvar reaksiyon: Ekspansif sınırlı ve tümör ile komşu doku arasında inflamatuvar yanıt oluşturan tümörler daha iyi prognozludur. Bazı tümörler barsak duvarı içinde lateral olarak yayıldığı için, proksimal-distal ya da lateral sınırlarda tümör kalmamasına özen gösterilmelidir. Bu durumda büyük olasılıkla lokal nüks gelişir. Rektal karsinomlarda barsak duvarı boyunca lokal yayılım, kanıtlanmış prognostik göstergedir. Total mezorektal rezeksiyon sonrası tümör, radial cerrahi sınıra 2 cm'den yakınsa lokal nüks olasılığı artar . Belirgin peritümöral lenfosit infiltrasyonu ve Crohn'a benzer şekilde muskuler tabaka ya da perikolik dokuda lenfoid agregat varlığı iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Tümör stromasının eosinofiller ve S-100 protein (+) dentritik hücreler ile infiltrasyonu da iyi prognoz göstergesidir(19,21,30,43,44).
- 11.Vasküler invazyon: Vasküler invazyon varlığında, beş yıllık sağ kalım süresi belirgin azalma gösterir. Bu ektramural damarlarda olduğu zaman ,barsak duvarında lokalize olanlardan daha önemli prognostik bulgudur. Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir (7,19,20,21,27).
- 12.Perinöral invazyon: Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir(9,19,21).
- 13.Lenf nodu tutulumu: Tümör lenf düğümlerine yayıldığında beş yıllık sağ kalım oranı belirgin bir düşüş gösterir. Tutulan lenf bezi sayısının fazla olması, bunların tümör apikalinde ve mezenter damar köklerinde olması ve perikapsüler yayılım bulunması kötü

prognoz göstergesidir. Pozitif lenf nodu sayısı 6'dan fazla ise beş yıllık sağ kalım oranı %10 dan daha azdır. immunhistokimyasal ya da moleküler tekniklerle tespit edilen mikrometastazlar da kötü prognozla ilişkilendirilmekle birlikte bu konu halen tartışmalıdır. Parakortikal immunoblastlar ve/veya sinus histiyositlerinde artma şeklinde hücresele immunité bulguları izlenen lenf düğümü olan kolorektal karsinomlu hastaların sağ kalımı, bu değişiklikleri içermeyenlere göre daha uzundur(13,19,20,21,27,45).

14. Mikroskopik tümör tipi: Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlara göre kötü prognozludur(6,13).

15. Asiner morfoloji: Mikroasiner büyüme paterni, bağımsız bir prognostik faktör olmamakla birlikte kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (13).

16. Nöroendokrin hücre varlığı: Adenokarsinomlarda endokrin hücre varlığının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir(13,21,27).

17. Müsin ile ilişkili antijenler: Müsin ile ilişkili olan sialyl-Tn ve sialyl-Lewis(x) antijenlerini eksprese eden karsinomlar daha agresif klinik seyir gösterirler(13)

18. Hücre proliferasyonu: Hücre siklusunun S-fazında ölçülmüş yüksek proliferatif aktivitenin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (13).

19. Evre: Kolorektal karsinomlarda prognozu belirlemede en önemli bulgu, lokal yayılıma, lenf nodu tutulumuna ve uzak metastaz olup olmadığına dayanan evrelemedir (6,9,13,19,20,21,27,46).

20. Anjiogenez: Neovaskularizasyon, tümör büyümesinde kritik bir rol oynar. Mikrodamar düzeyinin yüksekliği kötü prognostik faktör olarak yorumlanmıştır. Kolorektal karsinomlarda birbirinden bağımsız çalışmalarda anjiogenezin, nüks gelişimini öngördüğü ve sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır(13,19,21,27) .

21. Onkogen ekspresyonu: Rekürren hastalıklarda K-ras mutasyonu ve ras p21 proteininin aşırı ekspresyonu çok daha sık görülür. p53 ekspresyonu ile histolojik derece ve evre arasında korelasyon olmamasına rağmen bir çalışmada p53' ün aşırı ekspresyonu ile kötü prognozun ilişkili olduğu bulunmuştur. Diğer çalışmalarda ise p53'ün tek başına bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur(7,13,30).

2.5.8. Tedavi:

Kolorektal karsinomlarda küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur. Kemoterapi veya radyoterapi buna ek olarak kullanılabilir. Kemoterapide 5-Fluorourasil intravenöz ve oral olarak kullanılabilir(24). Cerrahinin tipi tümörün yerleşim yerine ve evresine göre değişir. Çekum ve çıkan kolon karsinomlarında, ileokolektomi tedavi seçeneğidir. Peritoneal rezeksiyonun altındaki tümörler ise genellikle abdominoperineal rezeksiyon ile tedavi edilirler. Seçilen vakalarda sfinkter koruyucu cerrahi tercih edilmektedir. Kolonun diğer alanlarında bulunan karsinomlar anterior rezeksiyon ile tedavi edilirler. Anastomoz hattında bazen lokal nüksler görülebilir. Bu, operasyon sırasında tümör hücrelerinin implantı ile olabilir. Rezeksiyonlarda kalın barsak kanserinin olduğu segmentin yanı sıra o segmentin damar ve sinir paketi de rezeksiyonla çıkarılmalıdır(9,13,20,47).Günümüzde kolon karsinomların rezektabilitesi %92, kür amaçlı yapılan operasyonlardaki ölüm oranı %2'dir. Cerrahi sonrası 1. yıl içindeki düzenli endoskopik kontroller, olabilecek nükslerin tespitinde önemlidir . Kombine postoperatif kemoterapi ve radyoterapi, lokal rekürrens riskini azaltır (13,27).

2.5.9.Kalın Barsak Tümörlerinin Moleküler Biyolojisi :

Kalın barsağın ailesel karsinomlarının çeşitli tiplerinin tanımlanmasıyla bu tümörlerle ilişkili bazı genetik değişiklikler de keşfedilmiştir. Bunu, sporadik kolorektal kanserlerde meydana gelen somatik mutasyonların gösterilmesi takip etmiştir. Bu genlerin en önemlileri APC, mismatch tamir genleri, p53, k-ras ve DCC'dir . Kalın barsak karsinogenezinde APC/ Beta katenin yolu ile DNA mismatch tamir genleriyle ilgili yol olmak üzere iki ana yol vardır(13,14,27).

I- APC/beta-catenin Yolu : APC mutasyonu kalın barsak kanserlerinin %70-80' ini oluşturur.Tümör gelişebilmesi için her iki APC alleli de kaybolmalıdır. APC geni hücre içinde pek çok rol oynayan bir protein olan beta-kateninin seviyesini düzenlemektedir. B-katenin hücreler arası yapışıklığı devam ettiren E-kaderin proteinin sitoplazmik parçasına tutunur. Ayrıca nükleusta aktif hücre çoğalmasında rol oynar. Beta-katenin regülasyonu karsinogenezin tüm basamaklarında bozulmuştur. Bu yolla gelişen tümörlerde önce küçük bir alanda epitelde proliferasyon oluşur. Daha sonra küçük adenomlar gelişir. Bu adenomlar

zamanla hem büyür, hem de displastik hale dönüşerek invaziv karsinomaya dönüşürler(35). APC-beta katenin yolunda şu olaylar gelişir:

1.APC Tümör baskılayıcı genin kaybı: Adenom oluşumunda ilk olaydır. Normal APC beta katenin yıkımını sağlarken, APC'nin mutasyonu durumunda beta-katenin hücrede birikerek nükleusta myc ve siklin D1' in çeşitli genlerde transkripsiyonu aktive eder ve hücre proliferasyonunu hızlandırır. Alfa katenin ve E-kaderin ekspresyonu ise metastaz ve lokal invazyonla doğrudan ilişkilidir(13,48).

2.K-ras Mutasyonu : K-ras geni guanozin difosfat ile aktiflenmiş guanozin trifosfat arasındaki bir sinyal iletim molekülünü kodlar. Mutasyona uğramış ras geni aktiflenir ve mitotik sinyalleri iletmeye devam eder, apoptozu engeller. Metastazik vakalarda daha sık gözlenir(14,24,49,50).

3. 18q21 Delesyonu : Kalın barsak kanserlerinin % 60-70'inde bu genin kaybı saptanmıştır. DCC (Deleted in colon carcinoma), DPC4/SMAD4(deleted in pankreatik carcinoma) ve SMAD2 kromozomlarını taşır. DCC aksonal iletide rol alan adezyon molekülü olan netrin-1'i kodlar. DPC4/SMAD4 ve SMAD2 ise hücre siklusunu durduran transforming growth factor beta moleküllerini kodlayarak hücre büyümesinin kontrolden çıkmasına neden olur(7,13,48).

4.TP53 Kaybı : Kalın barsak kanserlerinin % 70-80'inde tümör baskılayıcı bir gen olan Tp53 kaybolur (14).

II- DNA Mismatch Tamir Genleriyle İlişkili Yol : Spesifik olarak, DNA mismatch tamir genlerinin kaybı sonucu mikrosatellit adı verilen tekrarlayan kısa DNA dizileri DNA replikasyonu sırasında dengesizleşir ve bu durum tekrarlayan dizilerde devam ederek mikrosatellit dengesizliği oluşturur. Mikrosatellit dengesizlik, hatalı DNA mismatch tamirinin moleküler işaretidir. Mikrosatellit dizilerinin çoğu genlerin kodlama yapmayan bölgeleri üzerinde bulduklarından bu genlerde meydana gelen mutasyonlar zararsızdır. Bununla birlikte, bazı mikrosatellit dizileri, hücre büyümesinin regülasyonu ile ilişkili genlerin kodlama yapan bölgelerinde yer alırlar. Bu genler arasında tip II TGF-beta reseptörü ve BAX'da vardır. TGF-beta sinyalizasyonu kolon epitel hücrelerinde büyümeyi engeller. BAX geni ise apoptoza neden olur. Mismatch tamir genlerinin kaybı, bu genlerde ve diğer büyüme regülasyonu yapan genlerde mutasyonların birikmesine ve kolorektal karsinomların ortaya çıkmasına yol açar. Mismatch tamir defektinden kaynaklanan tümörlerde, proksimal kolon yerleşimi, müsinöz histoloji ve lenfosit infiltrasyonu gibi bazı

morfolojik özellikler de tespit edilmiştir. Bu tümörler genel olarak, aynı evredeki APC/Beta-cathenin yolundan kaynaklanan tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler . Kolorektal karsinomların artmış proliferasyon aktivitesi, Ki-67 ve PCNA boyaları, AgNOR sayımı ve basit mitotik sayım ile S fazının tespitine dayalı olarak ölçülebilir. Bu tür sayımlar mikroskopik olarak tespit edilen grade ile çok korele değildir ancak kendine ait prognostik önem taşır(13,14,26,51,52).

2.5.9.1. Apoptoz :

Programlanmış hücre ölümü olarak tarif edilen apoptoz; embriyogenez, morfogenez, bağışıklık sistemi, hücre popülasyonunun düzenlenmesi, enfeksiyöz hastalıklarda savunma mekanizması olarak ve muhtemelen yaşlanmada merkezi bir rol oynayan doğal bir süreçtir (53,54,55,56,57,58,59,60,61). Birkaç membran reseptörü ve sitoplazmik protein içeren moleküler olaylar zinciri tarafından sonlandırılan aktif hücre ölüm sürecidir(62,63).

Apoptotik hücre ölümü, nekrotik hücre ölümünden ayrılmalıdır. Nekrotik hücre ölümü, hızlı hücre şişmesi ve lizisi ile karakterli akut hücre hasar sonucu görülür. Aksine, apoptotik hücre ölümü hücrelerin kontrollü otosindirimi ile karakterizedir . Apoptozisin p53, bad, bax, bak, bcl-xs ve bik gibi indükleyici ve bag-1, bcl-2, bcl-xl ve mcl-2 inhibitörlerle idare edildiği düşünülmektedir (47,51,56, 57,58, 60,61,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73).

COX-2'yi overeksprese etmek için genetik olarak değiştirilmiş farelerin intestinal epitel hücrelerinde COX-2 ile beraber antiapoptotik bir madde olan BCL-2 düzeyi de kararlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu hücreler bütiratla stimule edilmiş apoptozise dirençli hale gelirler. COX- 2 overekspresyonu transgenik farelerde meme karsinogenezi için yeterli olmaktadır. Bu esnada tümörlü meme dokusunda BCL-2 artarken, proapoptotik proteinler BAX ve BCL-XL azalmaktadır(99,100).

2.5.9.2. Anjiyogenez:

Tümörün büyümesinde en önemli faktörlerden birisi kanlanmasıdır. Tümör hücreleri sentezledikleri vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi faktörlerle kendi beslenmelerini kolaylaştırır. Kolon kanser hücrelerinde, COX-2 overekspresyonunun vasküler endotel hücrelerinin kollajen matrikse göç etmelerini sağladığı, bunun da in vitro ortamda kapiller yapıları arttırdığı gözlenmiştir. Bu etkiler NS-398 adlı selektif COX-2

inhibitörüyle bloke edilebilir. Yapılan çalışmalarda tümör büyümesi COX-2 (-) farelerde, wild tip ya da COX-1 (-) farelerden daha az olarak izlenmektedir. Vasküler dansite COX-2 (-) farelerde, COX-1 (-) farelerden daha azdır. Buna ek olarak COX-2'nin genetik kaybı veya farmakolojik inhibisyonu VEGF üretiminde azalmaya yol açmaktadır. Bu durum COX-2 (-) farelerde tümör büyümesindeki azalmayı muhtemelen açıklayabilir. Diğer bir çalışmada fare anjiyogenezis modeli ele alınmış, celecoxib adlı selektif COX-2 selektif inhibitörü korneal damar oluşumunu inhibe ettiği rapor edilmiştir(103).

2.5.9.3. İnflamasyon ve immunsupresyon:

Kronik inflamasyon epitelyal karsinogenez için önemli bir risk faktörüdür. Kronik inflamasyon olan bölgelerde sitokin kaynaklı COX-2 indüksiyonu sayesinde prostaglandinler artar. Bu durumun kronik inflamasyonda kanser riskinin arttırmasının nedenlerinden birisi olduğunu düşünülmektedir. Tümörlerin büyümesi tipik olarak immunsupresyon ile ilişkilidir.(104) Tümör hücrelerinden salgılanan koloni stimule edici faktörler, monosit ve makrofajlardan prostaglandin E2 (PGE2) sentezini uyandır. PGE2 immunregülatuar lenfokinlerin üretimini, T ve B hücre proliferasyonunu, doğal katil hücrelerin sitotoksik aktivitelerini inhibe eder. PGE2 aynı zamanda tümör nekroz faktörünü de inhibe eder, immüsupresif etkisi olan interlökin 10'u aktive eder(105). Selektif COX-2 inhibisyonunun interlökin 10 ve interlökin 12 arasındaki dengeyi düzenleyerek antitümör aktivitesini arttırdığı düşünülmektedir(106). COX-2 inhibitörleri de bunlara paralel olarak tümör kaynaklı immunsupresyonun azalmasını sağlar(107).

2.5.9.4. İnvazyon:

COX-2 insan kanser hücrelerinin invaziv özelliklerini düzenlemede önemli bir proteindir. COX-2 kanser hücrelerinde sabit olarak overeksprese edildiğinde prostaglandin sentezi artmakta ve hücreler daha invazif hale gelmektedir. Tsujii ve DuBois artmış invazivite ile membran metalloproteinaz-2 arasında ilişki olduğu bulmuştur(108). Bu enzim bazal membranın kollajen matriksini sindirir. Böylece tümör hücrelerinin dokudaki invazivitesi artar. Başka bir çalışmada ise COX-2 overekspresyonu, artmış CD44 ile ilişkili bulunmuştur. Hyalüronat için hücre yüzey reseptörü ve CD44 ün spesifik blokajı tümör hücre invazyonunu belirgin olarak azaltmıştır(109).

2.5.9.5.Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR):

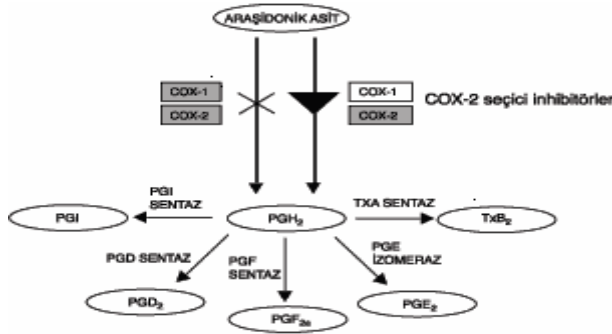
COX-2 kaynaklı prostaglandinler tarafından aktive edilen eikosanoid reseptörleri hakkındaki bilinenler son zamanlara kadar oldukça sınırlıydı. Peroxisome proliferator-activated reseptörler (PPAR) COX-2 kaynaklı bazı endojen prostaglandinler tarafından da aktive edilebilen nükleer hormon süperailisine ait transkripsiyon faktörleridir. 3 PPAR izotipi tanımlanmıştır (α , δ , and γ). PPAR'ların lipid metabolizması, immunité, sellüler diferansiyasyonda fizyolojik rolleri vardır. PPAR' lar ve kanser arası ilişki son zamanlarda giderek artan bir merak konusudur. PPAR γ 'nın hücre siklusunun kontrolünde ve tümör büyümesini inhibisyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. PPAR δ mRNA sının normal ve tümörlü örneklerde, COX-2 ile beraber upregüle olduğu saptanmıştır. PPAR'lar ve COX-2 arasındaki ilişki daha da aydınlatıldığında, COX-2'nin fonksiyonel özelliklerinin mekanizması daha iyi anlaşılacaktır (110,111).

2.6.COX-2:

2.6.1.Prostaglandinlerin sentezi:

Araşidonik asid hücre membranı fosfolipidlerinin içinde ester olarak bulunan 20 karbonlu bir poliansatüre yağ asisidir. Prostaglandinlerin prekürsörüdür. Prostaglandin sentezinde ilk basamak fosfolipaz A2 ile fosfolipidlerinin hidrolizi ve araşidonik asidin salınımıdır. İkinci reaksiyon ise COX (siklooksigenaz) tarafından katalizlenir. COX prostaglandin sentezinin hız sınırlayıcı enzimidir. Bu anahtar reaksiyonda, moleküler oksijen araşidonik asidin içine katılır ve prostaglandin G2 (PGG2) adlı kararsız ara ürün oluşur. Prostaglandin G2 (PGG2) COX'ın peroksidaz aktivitesi sayesinde hızlıca prostaglandin H2 (PGH2) ye dönüşür. Bundan sonra spesifik izomerazlar PGH2'yi farklı prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüştürür. PGH2'den derive olan her maddenin kendine özgü önemli biyolojik aktiviteleri vardır.

Eikosanoidlerin sentezi



aspirin: COX-1 ve COX-2'nin geri dönüşümsüz inhibitörü

Seçici olmayan NSAID: Geri dönüşümlü COX-1 ve COX-2 inhibitörleri (Indometacin, ibuprofen, diclofenac, naproxen)

2.6.2. COX'un temel özellikleri :

COX'un iki ana isoformu vardır. (COX-1 ve COX-2) .Bu iki isoform birçok açıdan birbirinden farklıdır. COX-1 vücudun hemen her dokusunda sürekli olarak eksprese edilir. Gastrik mukozanın bütünlüğünün sürdürülmesi, böbrek kan akışını düzenlenmesi, trombosit fonksiyonları gibi fizyolojik fonksiyonları kontrol eden prostaglandinlerin üretiminde aracılık eder. COX-1 ekspresyonu stimuluslarla 2-4 kat artabilir, glikokortikoidlerle COX-1 düzeyleri çok az etkilenir COX-2 ise bazal durumlarda çoğu dokuda saptanamayacak kadar az miktardadır. İnflamatuar sitokinlerle, growth faktörlerle ve endotoksinlerle ekspresyonunu pek çok hücrede (makrofaj, fibroblast, kondrosit, epitelyal ve endotel hücreleri) 10 – 80 misli artabilir. Sonuç olarak COX-2 patolojik ve inflammatuar doku süreçlerinde rol alan, üretimi hızlı indüklenebilen, regülasyonu sıkı olarak düzenlenen bir maddedir. COX-2 ekspresyonunu vücutta onkogenlerin, büyüme faktörlerinin ve tümör promotörlerinin indüklediğini gösterilmiştir. COX-2 nin bunun dışında bazı noninflammatuar dokularda da eksprese edilebilir (112,116,117,118,119,120).

Ekspresyon İndüklenebilir

Protein büyüklüğü SDS-PAGE'de çift band, molekül ağırlıkları 72kDa ve 74kDa

Gen büyüklüğü 8.3 kb

Kromozom numarası 1

mRNA büyüklüğü 4.5 kb; çok sayıda AU'dan zengin bölgeler içerir

Lokalizasyon Endoplasmik retikulum, çekirdek zarı

Hücre ve doku ekspresyonu Beynin bazı bölgeleri, böbrek, aktive makrofajlar, inflamasyon sırasında sinoviyositler, malign epitelyal hücreler.

Noninflamatuvar doku fonksiyonlarında COX-2'nin rolü

Böbrek: Makula densa (juxtalomerular aygıt), İntravasküler volüm regülasyonu
Henlenin kortikal kalın çıkan loopu

Beyin: Endotelyal hücreler Ateş cevabı (?), Kortikal nöronlar arası bağlantı,SSS gelişimi
Öğrenme ve hafıza

Gastrointestinal trakt: İntestinal epitelden mukozal sıvı salgılanması, bakterilerden temizlenme , gastrik ülserlerin iyileşmesi

Kemik: Osteoblastik diferansiyasyon Kemik remodeling'inin regülasyonu

Uterus: Embriyo implantasyonu

2.6.3. COX-2' nin biyolojik özellikleri ve regülasyonu:

COX-2 geninin promotor bölgeleri TATA sekuansı ve inflamatuvar araçlara duyarlı transkripsiyon faktörü taşırlar. Böylece hızlıca indüklenebilir(121). Glukokortikoidler COX-2 nin ekspresyonunu transkripsiyonel düzeyde inhibe edilebilir, ya da stabilitesi değiştirebilir (122,123). COX-2 nin indüklenebilirliği COX-2 geninin 59-flanking bölgesinde çok sayıda cis-acting elemanlarının varlığı ile de kısmen açıklanabilir(124). COX-2 mRNA'sının stabilitesinin artması da COX-2 indüksiyonuna yol açabilir(125).

COX-1 ve COX-2 proteinlerinin aktif bölgeleri birbirine çok benzer olmasına karşın COX-2'nin selektif inhibisyonu sağlanabilir. Bu özellik iki enzim arasında anahtar rol oynayabilecek farklılıklardan kaynaklanır. COX-1' in aminoasit dizisinde sıradaki izölösinin yerini COX-2 de daha küçük bir aminosit olan valin almakta, bu değişiklik COX-2'deki merkezi kanalın etrafında kullanılmayan geniş hacimli "yan cep" olarak adlandırılan bir aktif alan yaratmaktadır. Bu ek alana bağlanmak üzere tasarlanan bileşikler potent ve selektif COX-2 inhibitörleridir (126,127).

2.6.4. COX-2 ekspresyonunun arttığı malign ve premalign durumlar:

- Kolorektal adenom ve kanser(128)
- Gastrik intestinal metaplazi ve kanser (129)
- Barrett özofagusu ve özofagus kanseri(130,131)

- Kronik hepatit ve hepatosellüler karsinom(132,133)
- Pankreatik kanser (134)
- Oral lökoplaki ve baş-boyun kanseri(135)
- Atipik adenomatöz hiperplazi ve non-small cell akciğer kanseri (136,137)
- Duktal karsinoma in situ ve meme kanseri (138)
- Prostatik intraepitelyal neoplazi ve prostat kanseri (139,140)
- Mesane displazisi ve kanseri (141,142)
- Servikal displazi ve kanser (143)
- Endometrial kanser (144)
- Aktinik keratoz ve deri kanseri (145)
- Gliom(146)

NSAİİ'lerin tümör kemopreventasyonu ve tümörlere etkileriyle ilgili en geniş kapsamlı bulgular familial adenomatöz polipozisli (FAP) insanlar ve FAP'ın deneysel hayvan modelleriyle yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (147-151). FAP 'te poliplerden bazıları kolon kanserlerine ilerlemektedir. İnsanlarda yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda NSAİ bir ilaç olan sulindakın FAP'lı olgularda kolorektal adenomların büyüklüğünü küçülttüğü, sayısını % 60 oranında azalttığı gösterilmiştir(148,149). Son yıllarda gastrointestinal yan etkileri olmayan spesifik COX-2 inhibitörü NSAİİ'ler üretilmiştir. Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada celecoxib adlı spesifik COX-2 inhibitörünü kullanan FAP'lı hastalarda duodenal polip gelişme sıklığının% 30 azaldığı gösterilmiştir(152). Kimyasal olarak kolon kanseri indüklenmiş farelerde çeşitli NSAİİ'ler tümörogenezi engellemiş ve tümörü dramatik olarak küçütmüşlerdir. COX-2 ekspresyonunun hücrelerde malign transformasyonun gerçekleşmesine nasıl katkıda bulunduğu moleküler düzeyde henüz tam olarak bilinmemektedir. COX-2 overekspresyonu karsinogenezde önem taşıyan pek çok hücrel mekanizmayı etkilemektedir. COX-2 ekspresyonunun apoptozisi ve hücrelerarası adezyonu azaltan; anjiyogenezi ve proliferasyonu arttıran etkileri vardır(153,154,155).

2.6.5.COX-2'nin karsinogenezde etkilediği mekanizmalar :

Ksenobiyotik mekanizma: COX siklooksigenaz ve peroksidaz aktiviteleri olan bifonksiyonel bir enzimdir.COX siklooksigenaz aktivitesiyle araşidonik asidi PGG2'ye oksitler. Peroksidaz aktivitesiyle de PGG2'yi PGH2'ye çevirir. COX-2 aynı zamanda

peroksidaz aktivitesiyle, bazı prokarsinojenleri (örn:Benzo[a]piren) karsinojenlere çevirebilir(101). Karaciğerde bu tip oksidatif olaylar sitokrom P450s tarafından katalizlenir. Karaciğer dışında mesela kolon gibi bir organda P450s ve diğer monooksijenazların konsantrasyonları düşüktür. Bu durumda bazı ksenobiyotikler COX'un peroksidaz aktivitesi sayesinde mutajenlere ko-okside olabilirler. Bu etki özellikle tütün karsinojenlerine maruz kalınan akciğer, oral kavite, mesane gibi organ bölgeleri için geçerlidir. Bunlara ek olarak COX'un araşidonik asidi metabolize etmesiyle bazı mutajenler oluşur. Araşidonik asidin oksidasyon ürünleri, örneğin malondialdehit oldukça reaktiftir. Bu madde DNA'da hasara yol açabilir(102). COX-2 ekspresyonu prokarsinojenlerle de indüklenebilir. Örneğin benzo[a]piren adlı tütün dumanında ve ızgara yapılmış gıdalarda bulunan bir polisiklik aromatik hidrokarbon COX-2 transkripsiyonunu stimule edebilir. COX-2 benzo[a]piren-7,8-diolü DNA'ya direkt bağlanan benzo[a]piren-7,8-diol-9,10-epokside çevirir. Bu bulgular benzo [a]piren kaynaklı COX-2 indüksiyonunun, bu maddenin kendisinin benzo[a]piren-7,8-diol-9,10-epokside dönüşümü katalizlediğini, COX-2 inhibisyonunun tütün dumanı gibi benzo[a]piren içeren maddelerin yol açtığı kanserlerin önlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.7. β -CATENİN:

Adezyon molekülleri heterojen bir ligand/reseptör grubudur. Hücrelerin diğer hücrelere ve ekstraselüler matrikse adezyonunu sağlar. Bu moleküller; hücre adezyonu, hücrelerin farklılaşması ve dokudaki organizasyonu, immün hücrelerin aktivasyonu ve birbiriyle olan bağlantıları, lökositlerin dolaşıma geçmesi gibi birçok fizyolojik olaylarda rol alırlar. Adezyon molekülleri, moleküller, yapısal ve fonksiyonel farklılıkları göz önüne alındığında dört ana grupta toplanır(156): İntegrinler, Selektinler, Kadherinler, İmmünooglobulin süper ailesi

Normal hücresel adezyon kaybı tümör biyolojisinde kritik bir rol oynar. Tümör hücrelerinde hücre-hücre adezyon farklılıkları tümörün gelişme paternini ve kohezyon derecesini yansıtır. Tümör hücrelerinin kontakt inhibisyonunun kaybı, etraf dokuya invazyon ve metastazda ilk adımdır (156). Bu mekanizmada cadherinlerin rolü en fazladır ve adezyon moleküllerinin ana unsurunu oluştururlar. Cadherinlerin; E-cadherin (epitelyal), D-cadherin (desmosomal), P-cadherin (plasental) ve N-cadherin (nöral) gibi çeşitli tipleri bulunmaktadır. E-cadherin (120 kD) bütün epitelyal hücrelerde bulunan kalsiyum bağımlı

bir transmembran glikoproteinidir. 16. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. E-cadherin ekstraselüler, transmembran ve intraselüler domainlere (etki alanı) sahiptir. Ekstraselüler domain kalsiyum bağlayıcı bölge içerirken intraselüler domain cateninleri bağlar (156,157).

Kateninler, α -katenin (102 kD), β -katenin (88 kD) ve γ -katenin (80 Kd) olmak üzere üç protein grubuna sahiptirler(156). Bunlardan β -katenin hücrede intrastoplazmik olarak yerleşir ve multifonksiyoneldir(156-159). Normal epitelyal hücrelerde bazolateral membran boyunca bulunur. β -katenin, E-cadherini hücre iskeletindeki aktini bağlar. Oluşan E-cadherin β -katenin kompleksi sinyal transdüksiyonunda ve gen ekspresyon regülasyonunda rol alır. Bu kompleks, interselüler adezyonun temelini oluşturarak bir invazyon süpresör sistemi gibi fonksiyon gösterir(157-163). β -katenin Wingless/Wnt sinyal yolunda da etkilidir. Bu yolda Epidermal growth factor (EGF) reseptörü, adenomtozis polipozis coli (APC) tümör süpressör geni ve nükleer transkripsiyon faktörleri olan TCF-4 (T cell factor-4) ve LEF-1 (lenfoid enhancing factor-1) ile etkileşir. β -catenin- TCF-4 kompleksi β -catenin dokudaki düzeyini artırır. Hücrelerdeki β -katenin ekspresyonu, membranda E-cadherin ,sitoplazmada APC proteini ve glikojentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) tarafından düzenlenir (156,162,164,165,166,167).

E-cadherin- β -katenin kompleksinin komponentlerinden biri ya da her ikisinde oluşacak anomaliler ve anormal APC ekspresyonu, hücre-hücre adezyonunu olumsuz etkiler(157,162,167,168). Yapılan çalışmalarda hücre membranına bağlı E-cadherin ve/veya β -katenin ekspresyonunun azalması ya da tamamen kaybının karsinojenik sürecin başlaması, invazyon ve metastaz yeteneğinin kazanılması ile korele olduğu saptanmıştır (157,160,164). E-cadherin ekspresyonunda oluşan değişiklikler sıklıkla E-cadherin geninde delesyon, nokta mutasyonu ya da promotor bölgenin metilasyonundan kaynaklanır (156,164). APC gen mutasyonları, sitoplazmada β -catenin seviyesinin artmasına neden olan mutant APC proteinini oluşturur. β -catenin geninin exon-3 bölgesinde bulunan serin-treonin fosforilasyon alanlarında gelişen mutasyon ile APC geni inaktive olarak serbest β -catenin seviyesinin artmasına neden olur. Literatürde β -catenin mutasyonları, kolorektal tümörler (162,163,169), mide-özefagus tümörleri(156,157,170), akciğer tümörleri(160,171), mesane tümörleri(161), endometriyum tümörleri(172) ve prolaktinomlarda tespit edilmiştir (173).

Yapılan bazı çalışmalarda E-cadherin ve β -catenin ekspresyonunun azalması ya da kaybı ile grade, stage, tümör progresyonu ve sağkalım oranında azalma arasında belirgin ilişki gösterilmiştir(161).

2.8. p53 :

P53 geni 17. kromozomun kısa kolunda (17p) lokalizedir. İnsan kanserlerinde en sık görülen genetik anormalliktir (174,175). 393 aminoasit içeren, 53 kDa ağırlığında bir tümör süpresör genidir ve immünohistokimyasal olarak saptanabilmektedir (176). p53 tümör süpresör proteinin transkripsiyonel aktivitesi hücre büyümesi, apoptozis ve tümör ilerlemesinin düzenlenmesinde çok önemlidir. p53 tümör süpresör proteinin mutasyonu kanser orjininde önemli rol oynar (177). İyonize radyasyonun neden olduğu DNA hasarına cevap olarak hücre siklusu ilerlemesi ve apoptozisi kontrol eden yolu düzenleyen p53 aktive olur (178). p53 geni insan kanserlerinde tespit edilen en sık mutasyona genidir ve hücre siklusunun kontrolü ile ilişkilidir. Birkaç raporda wild tip p53 ekspresyonunun transforme hücre klonunda hücre büyümesini özellikle G1 fazını inhibe edebildiği gösterilmiştir. Wild tipin büyüme süpresör gen olarak fonksiyonu tanımlanmıştır ve birçok kanser hücre klonunda wild tip p53'ün büyüme durdurduğunu tanımlanmıştır (179).

Wild tip p53 çok kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve hücre proliferasyonu ve transformasyonunda inhibitör etkilidir. Bu genin mutasyonu sonucu mutant p53 proteini oluşur. Wild tip p53'e göre oldukça uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve süpresör fonksiyonu yoktur. Mutasyona p53 proteini tümör hücrelerinde intranükleer yerleşmiştir ve immünohistokimyasal olarak tespit edilir. Benign tümörlerde ve borderline tümörlerde genellikle p53 negatiftir(180).

p53 gen aktivasyonunun homozigot kaybı her tip kanserde görülür. p53 proteininin major fonksiyonel aktivitesi hücre siklusunu durdurmak ve DNA hasarına cevap olarak apoptozisi başlatmaktır. Fizyolojik durumda yarılanma ömrü kısadır (yaklaşık 20 dakika) (174). Normal over dokusunda p53 protein saptanmıştır. Gastrointestinal sistem karsinomları, AC karsinomları, melanom, over karsinomları, meme karsinomlarının büyük kısmında ve premalign lezyonların bazılarında p53 immünreaksiyonu saptanabilir(181).

Kanser hücrelerinde wild tip p53 fonksiyonunun kaybı tümör büyümesinin daha agresif olmasına ve standart tedaviye cevabın yetersizliğine neden olabilir. p53'ün 4000'den fazla mutasyonu tanımlanmıştır (182).

3. MATERYAL VE METOD:

Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı' na gönderilerek kalın barsak kanseri tanısı almış 1998-2008 yıllarına ait 95 adet rezeksiyon ile 24 adet kolonoskopik biyopsi olmak üzere toplam 119 adet kalın barsak adenokarsinomu ile adenom materyali retrograd ve anterograd olarak değerlendirilmeye alındı.

Makroskobik incelemeye alınan kolektomi materyalleri antemezenterik hat boyunca tümörün bütünlüğü bozulmayacak şekilde açıldı. Mukoza ve tüm duvar makroskopik olarak incelendi. Tümörden tümör –mukoza ilişkisini gösterecek şekilde tüm duvar kalınlığı boyunca parçalar alındı. Ayrıca tümör-sağlam mukoza bileşkelerinden,sağlam mukozalardan en az iki parça alındı. Ayrıca proksimal ve distal cerrahi sınırların tamamı, mezenterde bulunabilen lenf düğümleri çıkarılarak değerlendirilmeye alındı. Geçmiş yıllara ait olgularda vaka hakkındaki bilgiler raporlardan elde edilip, gerekli olan doku blokları arşivden çıkarıldı. Olgulara ait H&E boyalı tüm arşiv preparatları tekrar değerlendirilerek immunhistokimyasal çalışma için en uygun bloklar seçildi.İmmünohistokimyasal çalışma için, her vakadan tümör mukoza ilişkisinin örneklendiği birer parafin blok seçildi. Çalışmada COX-2 : RB-9072-P, p53 Ab5(Do-7): MS-186-P , Beta-catherin :RB-9035-P Klonları ile boyama yapılabilmesi için bloklardan üçer adet 3 µ kalınlığında kesitler polysine'li lamlara alındı. Kesitlerin kurumaması için işlemlerin tümü oda ısısında ve nemli bir ortamda (humidified chamber) gerçekleştirildi.

Daha sonra şu işlemler uygulandı:

1. Parafin kesitler 75° etüvde 40 dakika inkübe edildi.
2. Ksilende iki kez 15'er dakika bekletildi.
3. Hidrasyon aşaması için : % 96'lık Absolü alkolde 10 dakika
(2 değişim Alkol) % 70'lik Absolü Alkolde 10 dakika bekletildi
4. Prepatlar distile su ile yıkandı.
5. Antijen retrieval (ph=6 olan sitrat Buffer solusyonunda 2 kez 8 dakikaka 700 watt'ta şoklandı) aşaması ile maskelenmiş antijenlerin geri kazanılması sağlanmıştır ve oda sıcaklığına gelinceye kadar 10-15 dakika soğutmaya bırakılmıştır.
6. Kesitler distile suya alındı.
7. %3'lük H2O2 ile 10 dakika muamele edildi.

8. Distile su ile 5 dakika yıkandı.
9. Fosfatla tamponlanmış salin (PBS) solüsyonu ile iki kez 5'er dakika yıkandı.
- 10.Ultra V blok solüsyonu 3 dakika uygulandı.
- 11.Konsantre primer antikorlardan Beta Catenin 1/200 , COX-2 1/100 , p-53 1/100 oranlarında dilüentle sulandırılmıştır
- 12.Bütün primer antikorlar oda sıcaklığında 60 dakika bekletildi.
- 13.Biotinylated goat anti-polyvalent (sarı link) solüsyonu 20 dakika uygulandı.
- 14.PBS solüsyonunda 2 kez 5'er dakika yıkandı.
- 15.Steptavidin peroksidase (pembe link) solüsyonu 20 dakika uygulandı.
- 16 PBS solüsyonunda 2 kez 5'er dakika yıkandı.
- 17.DAB kromojeni 3-10 dakika arası uygulandı.
- 18.Kesitler distile su ile yıkandı.
- 19.Harris'in hematoksileni ile 1 dakika süreyle zıt boya yapıldı.
- 20.Kesitler çeşme suyunda yıkandı.
- 21.Değişik konsantrasyonlardaki alkollerden (70°, 80°, 96°) geçirilip dehidratasyon yapıldı.
- 22-Etüvde kurutuldu.
- 23.Kesitler ksilende parlatıldı.
- 24.Mounting medium kullanılarak kapatıldı.

Preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Tümör ve komşu mukozanın birlikte değerlendirilebildiği tüm preparatlarda tümör hücrelerinde ve komşu mukozada COX-2, p53 ve β -catenin ile boyanma dereceleri ;

COX-2 boyanma şiddeti (Negatif, zayıf, orta, şiddetli),

COX-2 boyanma yüzdesi (%1-25, 26-50, 51-75, 76-100)

Beta-catenin boyanma yüzdesi (yok, %1-9, %10-89, %90-100)

p53 boyanma yüzdesi (%1-25, 26-50, 51-75, 76-100) olarak değerlendirilmiştir.

- İmmünoreaktivite saptanmayan vakalar;boyanma yok
- Tümör hücrelerinin %20'den azında görülen immünoreaktivite hafif derecede boyanma
- Tümör hücrelerinin %20-50 arasında görülen immünoreaktivite orta derecede boyanma
- Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında görülen immünoreaktivite şiddetli derecede boyanma olarak değerlendirildi.

Adenomatöz poliplerde de immünoreaktivite değerlendirilip, adenokarsinomlarla karşılaştırıldı. Vakalarda yaş, cinsiyet, tümörün lokalizasyonu, diferansiyasyon derecesi, çap, invazyon derinliği, metastatik lenf düğümleri, damar ve sinir invazyonu ile tümör ve

adenomların büyüme paternleri, COX-2, p-53, β -catenin immünoreaktiviteleri ile olan ilişkileri değerlendirildi.

İki değişken arasındaki ilişki incelenirken Fisher'in ki-kare testi kullanıldı.

Çalışmada her olguda aşağıdaki faktörler gözden geçirildi:

- 1) Yaş-cins: Olgulara ait yaş ve cinsiyet bilgileri patoloji raporlarından elde edildi.
- 2) Histolojik grade: Olgular glandüler yapılanmalarına göre 3 gruba ayrıldı. %75'inden fazlasında glandüler yapılanma bulunan tümörler Grade 1 (iyi diferansiye), %25-75'inde glandüler yapılanma bulunan tümörler Grade 2 (orta derecede diferansiye), %0-25 arasında glandüler yapılanma bulunan tümörler Grade 3 (az diferansiye) karsinom olarak belirlendi.
- 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.
- 4) Lenfovasküler invazyon: Damar invazyonu bulunan tümörler, damar invazyonu (+), bulunmayanlar damar invazyonu (-) olarak gruplandırıldı.
- 5) Perinöral invazyon: Perinöral invazyon bulunan tümörler perinöral invazyon (+), bulunmayanlar perinöral invazyon (-) olarak gruplandırıldı.
- 6) Nekroz: Nekroz bulunan tümörler nekroz (+), bulunmayanlar nekroz (-) olarak gruplandırıldı.
- 7) Lenf bezlerinin durumu: Lenf nodu metastazı pozitif ve negatif olarak değerlendirildi.
- 8) Evre: Evrelendirmede TNM sistemi kullanıldı.
- 9) Tümör boyutu: Tümörler en büyük çapına göre 2 cm'den küçük, 2-5 cm arası ve 5 cm'den büyükler diye üç grupta değerlendirildi.
- 10) Adenom tipi: Adenom histolojik görünümüne göre tubuler, tubulovillöz, villöz adenom olarak üç gruba ayrılmıştır.

4. BULGULAR:

4.1. Klinik ve Morfolojik Bulgular :

Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilmiş olan 95 adet rezeksiyon ile 24 adet kolonoskopik biyopsi olmak üzere toplam 119 adet kalın barsak adenokarsinomu ile adenomu çalışmaya dahil edildi. Arşivde bulunan adenokarsinom ve adenomların immün boyamaya uygun olanları çalışmaya dahil edildi.

Çalışılan kalın barsak adenokarsinomlarının 36 (%46,7)'si iyi diferansiye, 25 (%32,4)'i orta derecede diferansiye, 16 (%20,9)'si az diferansiye gruptaydı. Çalışılan kalın barsak adenomlarının 18 (%42,8)'i tübüler, 15 (%35,8)'i tübülovillöz, 9 (%21,4)'u villöz yapıdaydı. Çalışma kapsamına alınan 119 hastadan 29(%24,3)'u kadın,90 (%75,7)'i erkek olup olgular 38 ila 82 yaşları arasında ve ortalama yaş 60,79'dur.

Tümörlerin 36 (%46,7)'si iyi diferansiye, 25 (%32,4)'i orta derecede diferansiye,16 (%20,9)'u az diferansiye gruptadır. Olguların 8 (%10,5)'i evre 1'de (TNM),44 (%57)'ü evre 2'de , 25(%32,5)'i evre 3'te yer almaktadır .

45(%58,4) olguda lenfovasküler invazyon mevcut olup 32 (%41,6) olguda görülmedi. Perinöral invazyon 30(%39) olguda mevcut olup 47 (%61) olguda görülmedi . Lenf nodu tutulumu 25 (%32,5) olguda mevcut olup 52(%67,5) olguda saptanmadı. Nekroz 51(%66.2) olguda mevcut olup 26(%33.8) olguda görülmedi(Tablo 4.4).

Kalın barsak adenokarsinomlu hastalar arasında en genci 44 yaşında iken, en yaşlı hasta 82 yaşında idi.Hastaların 35(%45.5)'i, 50-69 yaşları arasındaydı.23(%29.9) tanesi 50 yaşından küçük,19(%24.6)'u 69 yaşından büyüktü. Kalın barsak kanserlerinin erkeklerde daha fazla olduğu görüldü. İstatiksel olarak kalın barsak adenokarsinomlarının cinsiyetlere göre dağılımlarında anlamlı bir fark görülmedi(Tablo4.1).

Tablo 4.1. Kalın Barsak Kanselerinde Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı:

Yaş grupları	30-49	50-69	70-89	Toplam
Erkek (%)	17 (%73)	25 (%71)	14 (%73)	56 (%72)
Kadın (%)	6 (%27)	10 (%29)	5 (%27)	21 (%28)
Toplam (%)	23 (%100)	35 (%100)	19 (%100)	77 (%100)

p>0.05

Kalın barsak adenokarsinomlarının diferansiyasyonları ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde erkeklerde iyi diferansiye karsinom daha sık (%80.6) izlenirken kadınlarda kötü diferansiye karsinom daha sık (% 43.7) olarak izlendi(Tablo 4.2). Ancak istatistiksel olarak erkeklerde ve kadınlarda tümör diferansiyasyonu açısından ilişki anlamlı bir fark bulunamadı($p>0.05$).

Tablo 4.2. Her İki Cinsiyette Kalın Barsak Kanserlerinin Diferansiyasyonlarına Göre Dağılımı:

Diferansiyasyon	Erkek (%)	Kadın (%)	Toplam (%)
İyi diferansiye	29(80.6)	7(19.4)	36 (%46,7)
Orta diferansiye	18(72)	7(28)	25 (%32,4)
Az diferansiye	9 (56.3)	7 (43.7)	16 (%20,9)
Toplam	56 (%72)	21 (%28)	77 (%100)

$p>0.05$

Çalışma grubundaki kalın barsak adenokarsinomlarınının 36'sı(%46.7) iyi diferansiye,25'i(%32.4) orta diferansiye, 16'sı(%20.9) az diferansiye adenokarsinomdu. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Kalın Barsak Kanserlerinin Diferansiyasyon Derecesine Göre Dağılımı

Diferansiyasyon	Sayı (%)
İyi diferansiye	36 (%46,7)
Orta diferansiye	25 (%32,4)
Az diferansiye	16 (%20,9)
Toplam	77 (%100)

Kalın barsak kanserli hastalarda lenfovasküler invazyon varlığıyla diferansiyasyon dereceleri arasındaki ilişki incelendi(Tablo 4.4). Az diferansiye adenokarsinomlarda lenfovasküler invazyon varlığının daha sık (%93.8) görüldüğü izlendi. Lenfovasküler invazyon yönünden az diferansiye adenokarsinomlarla iyi ve orta diferansiye adenokarsinomlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (ki-kare:16.27 $p<0.001$).

Kalın barsak kanserli hastalarda perinöral invazyon varlığıyla diferansiyasyon dereceleri arasındaki ilişki incelendi(Tablo 4.4).Az diferansiye adenokarsinomlarda perinöral invazyon varlığının daha sık(%81.3) görüldüğü izlendi. Perinöral invazyon yönünden az diferansiye adenokarsinomlarla iyi ve orta diferansiye adenokarsinomlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (ki-kare:15.33 p<0.001).

Tablo 4.4. Kalın Barsak Kanserlerinin Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon Durumuna Göre Dağılımı:

Diferansiyasyon	Lenfovask. invazyon var (%)	Lenfovask. invazyon yok (%)	Perinöral İnvazyon var (%)	Perinöral İnvazyon yok (%)
İyi Diferansiye	14(38.9)	22(61.1)	10(27.8)	26(72.2)
Orta Diferansiye	16(64)	9(36)	7(28)	18(72)
Az Diferansiye	15(93.8)	1(6.2)	13(81.3)	3(18.7)
Toplam	45(58.4)	32(41.6)	30(39)	47(61)

Lenfovasküler invazyon ; ki-kare:16.27 p<0.001

Perinöral invazyon ; ki-kare:15.33 p<0.001

Kalın barsak kanserli hastalarda nekroz varlığıyla diferansiyasyon dereceleri arasındaki ilişki incelendi(Tablo 4.5).İstatistiksel olarak az diferansiye adenokarsinomlarda nekrozun daha sık(%93.8) görüldüğü izlendi(ki-kare:16.52 p<0.001).

Tablo 4.5. Kalın Barsak Kanserlerinin Nekroz Varlığına Göre Dağılımı:

Diferansiyasyon	Nekroz var(%)	Nekroz yok(%)
İyi Diferansiye Adenokarsinom	16(44.4)	20(55.6)
Orta Diferansiye Adenokarsinom	20(80)	5(20)
Az Diferansiye Adenokarsinom	15(93.8)	1(6.2)
Toplam	51(66.2)	26(33.8)

ki-kare:16.52 p<0.001

Kalın barsak kanserli hastalarda lenf nodu tutulumuyla diferansiyasyon dereceleri arasındaki ilişki incelendi(Tablo 4.6). Az diferansiye adenokarsinomlarda lenf nodu tutulumunun daha sık(%75) olduğu gözlenirken,iyi diferansiye adenokarsinomlarda daha az tutulduğu izlendi(ki-kare:21.30 p<0.001).

Tablo 4.6. Kalın Barsak Kanserlerinin Lenf Nodu Tutulumuna Göre Dağılımı:

Diferansiyasyon	Lenf nodu tutulumu var(%)	Lenf nodu tutulumu yok(%)
İyi Diferansiye Adenokarsinom	4(11.1)	32(88.9)
Orta Diferansiye Adenokarsinom	9(36)	16(64)
Az Diferansiye Adenokarsinom	12(75)	4(25)
Toplam	25(32.5)	52(67.5)

ki-kare:21.30 p<0.001

Kalın barsak adenokarsinomları Duke ve TNM evreleme sistemlerine göre evrelendirildi. Duke evrelemesine göre vakaların büyük çoğunluğu evre B’de ,TNM evrelemesine göre ise 2. evrede(%57) bulunuyordu. Her iki evreleme sistemine göre de lenf nodu metastazı yapmış tümörlerin oranı %32.5’di(Tablo 4.7 ve 4.8).

Tablo 4.7. Kalın Barsak Kanserlerinin Duke Evreleme grupları:

Duke Evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
A	8	(%10,5)
B	44	(%57)
C	25	(%32,5)
Toplam	77	(%100)

Tablo 4.8. Kalın Barsak Kanserlerinin TNM Evreleme Sistemine Göre Dağılımı

TNM Evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre 1	8	(%10,5)
Evre 2	44	(%57)
Evre 3	25	(%32,5)
Evre 4	-	-
Toplam	77	(%100)

Kalın barsak adenokarsinomlarının diferansiyasyonları ile yerleşim yerleri arasındaki ilişki incelendiğinde çıkan kolonda en sık orta diferansiye, transvers kolonda iyi ve orta diferansiye, rektosigmoid bölgede ise daha çok iyi diferansiye kanserlerin bulunduğu görüldü(Tablo 4.9). Fakat kalın barsak adenokarsinomlarının diferansiyasyonları ile yerleşim yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı($p>0.05$).

Tablo 4.9. Kalın Barsak Kanserlerinin Diferansiyasyonlarına Göre Yerleşim Yerleri :

Yerleşim Yeri	İyi diferansiye(%)	Orta diferansiye(%)	Az diferansiye(%)	Toplam (%)
Çıkan Kolon	3 (18.7)	8 (50)	5 (31.3)	16 (100)
Transvers K.	2 (40)	2 (40)	1 (20)	5 (100)
İnen Kolon	1 (25)	1 (25)	2 (50)	4 (100)
RektoSigmoid	30 (57.7)	14 (26.9)	8 (15.4)	52 (100)
Toplam	36 (46.7)	25 (32.4)	16 (20.9)	77 (100)

$p>0.05$

Kalın barsak adenokarsinomlarının diferansiyasyonları ile hastaların yaşları arasındaki ilişki incelendi(Tablo 4.10).30-49 yaşları arasında adenokarsinom diferansiyasyonları açısından yaklaşık olarak eşit sıklıkta izlendi.50-69 yaşları arasında iyi ve orta diferansiye adenokarsinomlar,70-89 yaşları arasında ise iyi diferansiye adenokarsinomlar daha sık(%63.1) olarak izlendi.Ancak kalın barsak adenokarsinomlarının diferansiyasyonları ile hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Kalın Barsak Kanserlerinin Diferansiyasyonları ile Hastaların Yaşları Arasındaki İlişki:

Yaş	İyi diferansiye(%)	Orta diferansiye(%)	Az diferansiye(%)	Toplam (%)
30-49	8 (34.8)	7 (30.4)	8 (34.8)	23 (100)
50-69	16 (45.7)	14 (40)	5 (14.3)	35 (100)
70-89	12 (63.1)	4 (21)	3 (15.9)	19 (100)
Toplam	36 (46.7)	25 (32.4)	16 (20.9)	77 (100)

$p>0.05$

Kalın barsak adenokarsinomlarında tümör boyutları incelendiğinde tümörlerin %67.5'inin 2-5 cm çapta olduğu görüldü. Tümörlerin %27.5'i 5 cm ve üstündeyken sadece %5'i 2cm ve altındaydı(Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kalın Barsak Kanserlerinde Tümör Büyüklüğüne Göre Vaka Dağılımı:

Tümör Boyutu	Sayı (n)	(%)
2 cm ve altı	4	5
2-5 cm	52	67.5
5 cm ve üstü	21	27.5
Toplam	77	100

Kalın barsak adenomlarının yerleşim yerlerine göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte tüm adenomların en sık rektosigmoid bölgede yerleşmiş oldukları görüldü(Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kalın Barsak Adenomlarının Yerleşim Yerlerine Göre Dağılımı:

Adenom	Çıkan Kolon (%)	Transvers Kolon (%)	İnen Kolon (%)	Rektosigmoid Kolon (%)	Toplam (%)
TA	1 (5.5)	2 (11.2)	3 (16.6)	12 (66.7)	18 (100)
TVA	2 (13)	1 (6.5)	1 (6.5)	11 (74)	15 (100)
VA	1 (11.1)	-	1 (11.1)	7 (77.8)	9 (100)
Toplam	4 (9.5)	3 (7.1)	5(11.9)	30(71.5)	42 (100)

$p>0.05$

Adenomların yaş gruplarına göre dağılımları incelendi(Tablo 4.13). Tübüler adenomun en sık 50-69, villöz adenomunda en sık 70 yaş sonrası görüldüğü izlendi. Adenomun tipi ile görülme yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı($p>0.05$)

Tablo 4.13. Kalın Barsak Adenomlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımları:

Adenom	TA	TVA	VA
30-49	5(27.8)	3 (20)	2(22.2)
50-69	8(44.4)	6 (40)	3(33.3)
70-89	5(27.8)	6 (40)	4(44.5)
Toplam	18 (100)	15 (100)	9 (100)

$p>0.05$

4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular :

4.2.1. COX-2 İmmünoreaktivitesi:

Kalın barsak adenokarsinomları ve adenomlarında COX-2 immunoreaktivitesi tutulum şiddeti ve tutulum yüzdesine göre incelendi(Tablo 4.14 - 4.15). Stoplazma ve membranlarda pozitiflikler saptandı.Tübüler adenomların zayıf şiddette ve %50 'nin altında COX-2 eksprese ettikleri görüldü. Tübülovillöz adenomların daha çok zayıf-orta şiddette ve %26-75 aralığında COX-2 eksprese ettikleri görüldü. Villöz adenomların daha çok orta şiddette ve %51-75 aralığında COX-2 eksprese ettikleri görüldü. Adenomların COX-2 ile boyanma şiddeti veya yüzdesi açısından aralarında anlamlı bir fark izlenmedi($p>0.05$). İyi diferansiye adenokarsinomların daha çok orta şiddette ve %51-75 aralığında COX-2 eksprese ettikleri görüldü. Orta diferansiye adenokarsinomların daha çok orta şiddette ve %76-100 aralığında COX-2 eksprese ettikleri görüldü. Az diferansiye adenokarsinomların daha çok orta şiddette ve %76-100 aralığında COX-2 eksprese ettikleri görüldü.Ancak adenokarsinomların COX-2 ile boyanma şiddeti veya yüzdesi açısından aralarında anlamlı bir fark bulunamadı($p>0.05$).

Adenomlar ve adenokarsinomlar arasında COX-2 ile boyanma şiddeti açısından ilişkisi incelendiğinde, adenokarsinomların adenomlara göre daha şiddetli boyanma gösterdikleri tespit edildi. Bu istatikselsel olarak anlamlı bulundu (ki-kare:21.8, $p<0.001$).

Adenomlar ve adenokarsinomlar arasında COX-2 ile boyanma yüzdesi açısından ilişkisi incelendiğinde, adenokarsinomların adenomlara göre daha fazla yüzde ile boyanma gösterdikleri tespit edildi. Bu istatikselsel olarak anlamlı bulundu (ki-kare: 40.71, $p<0.001$).

Tablo 4.14. Kalın Barsak Adenomları ve Adenokarsinomlarında COX-2

İmmünoreaktivitesinin şiddeti:

Tanı	COX-2 İmmünoreaktivitesi (şiddet)				Toplam (%)
	Negatif-0 (%)	Zayıf-1 (%)	Orta-2 (%)	Şiddetli-3(%)	
TA	4(22.2)	11(61.1)	3(16.7)	-	18(100)
TVA	2(13.3)	7(46.7)	5(33.3)	1(6.7)	15(100)
VA	1(11.1)	2(22.2)	4(44.5)	2(22.2)	9(100)
İDA	2(5.6)	9(25)	18(50)	7(19.4)	36(100)
ODA	-	4(16)	14(56)	7(28)	25(100)
ADA	1(6.3)	1(6.3)	10(62.4)	4(25)	16(100)
Toplam	10(8.4)	34(28.6)	54(45.4)	21(17.6)	119(100)

ki-kare:21.8 $p<0.001$

TA:Tübüler adenom, TVA:Tübülovillöz adenom, VA:Villöz Adenom, İDA: İyi diferansiye adenokarsinom, ODA: Orta diferansiye adenokarsinom, ADA: Az diferansiye Adenokarsinom

Tablo 4.15. Kalın Barsak Adenomları ve Adenokarsinomlarında COX-2 İmmünoaktivitesinin yüzdesi:

Tanı	COX-2 İmmünoaktivitesi (yüzdesi)				Toplam (%)
	1 (%1-25)	2(%26-50)	3(%51-75)	4(%76-100)	
TA	8(44.5)	10(55.5)	-	-	18(100)
TVA	2(13.3)	7(46.7)	6(40)	-	15(100)
VA	-	3(33.3)	4(44.5)	2(22.2)	9(100)
İDA	1(2.8)	8(22.2)	18(50)	9(25)	36(100)
ODA	-	4(16)	7(28)	14(56)	25(100)
ADA	1(6.3)	1(6.3)	2(12.5)	12(75)	16(100)
Toplam	12(10.1)	33(27.7)	37(31.1)	37(31.1)	119(100)

ki-kare:40.71 p<0.001

4.2.2. Beta-Catenin İmmünoaktivitesi:

Kalın barsak adenokarsinomları ve adenomlarında beta-kenenin immunreaktivitesi tutulum varlığı ve yüzdesine göre incelendi (Tablo 4.16). Sadece iki vakada beta kateninle boyanma göstermedi. Tübüler adenomlarda az çok yüzde açısından dengeli ekspresyon görüldü. Tübülovillöz ve villöz adenomların %90 ve üzerinde beta-kenenin eksprese ettikleri görüldü. Ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark görülmedi(p>0.05).

İyi diferansiye adenokarsinomların yarısının %10-89 diğer yarısının ise %90 ve üzerinde beta-kenenin eksprese ettikleri görüldü. Orta diferansiye adenokarsinomların ve az diferansiye adenokarsinomların daha çok %90 üzerinde üzerinde beta-kenenin eksprese ettikleri görüldü. Ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05). Adenomlar ve adenokarsinomlar arasında beta-kenenin ile boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı(p>0.05).

Tablo 4.16. Kalın Barsak Adenomları ve Adenokarsinomlarında Beta-katenin İmmünoreaktivitesi:

Tanı	Beta-katenin İmmünoreaktivitesi				Toplam
	1 (%)-	2-%10dan az	3-(%10-89)	4-(%90↑)	
TA	-	5(27.8)	7(38.9)	6(33.3)	18(100)
TVA	-	-	2(13.3)	13(86.7)	15(100)
VA	1(11.1)	-	-	8(88.9)	9(100)
İDA	-	-	18(50)	18(50)	36(100)
ODA	-	-	8(32)	17(68)	25(100)
ADA	1(6.3)	-	5(31.2)	10(62.5)	16(100)
Toplam	2(1.7)	5(4.2)	40(33.6)	72(60.5)	119(100)

p>0.05

2.5.6. p53 İmmünoreaktivitesi:

Kalın barsak adenokarsinomları ve adenomlarında p53 immunoreaktivitesi tutulum yüzdesine göre incelendi(Tablo 4.17). Nükleuslarda boyanmalar tespit edildi. Yedi vakada %25'in altında immünreaksiyon görüldü. Tübüler adenomların tümünde p53 reaktivitesi %50'nin altındaydı.Tübülovillöz ve villöz adenomlarda p53 reaktivitesi %26-100 aralığında ve daha çok %50'nin altında izlendi. İyi diferansiye adenokarsinomlarda p53 reaktivitesi %50'nin üzerinde eşit olarak dağılmıştı. Orta diferansiye adenokarsinomlarda p53 reaktivitesi daha çok %50'nin üzerinde izlendi. Az diferansiye adenokarsinomlarda p53 reaktivitesi daha çok %75'in üzerinde izlendi.Adenomlar ve adenokarsinomlar arasında p53 ile boyanma yüzdesi açısından ilişkisi incelendiğinde, adenokarsinomların adenomlara göre daha fazla boyanma gösterdikleri tespit edildi. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (ki-kare:61.84, p<0.001).

Tablo 4.17.Kalın Barsak Adenomları ve Adenokarsinomlarında p53 Reaktivitesi:

Tanı					Toplam (%)
	0(%)	1(%)	2(%)	3 (%)	
TA	6(33.4)	12(66.6)	-	-	18(100)
TVA	-	7(46.7)	5(33.3)	3(20)	15(100)
VA	-	4(44.5)	2(22.2)	3(33.3)	9(100)
İDA	-	-	18(50)	18(50)	36(100)
ODA	-	2(8)	10(40)	13(52)	25(100)
ADA	1(6.3)	-	5(31.2)	10(62.5)	16(100)
Toplam	7(5.9)	25(21)	40(33.6)	47(39.5)	119(100)

ki-kare:61.84 p<0.001

5-TARTIŞMA:

Kolorektal karsinomlar gastrointestinal sistemin en sık rastlanan malign tümörüdür. Tüm dünyada malign hastalıklara bağlı ölümlerde erkeklerde akciğer ve prostat ,kadınlarda akciğer ve meme karsinomundan sonra 3. sırada yer almaktadır(1). Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın yaptığı istatistiklere göre kolorektal kanser, akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4.sırada yer almaktadır. Ülkemizde kolorektal kanser görülme sıklığı % 6.2 dir. Erkeklerde kolorektal kanserin görülme sıklığı akciğer, mesane, mide ve larinks kanserinden sonra 5.sırada yer alırken, kadınlarda over ve meme kanserini takiben 3.sıradadır(2). Dünyada yıllık 900.000'den fazla yeni vaka bildirilmekte ve yılda yaklaşık 500.000 kişi kolorektal karsinom nedeniyle kaybedilmektedir.

Kolorektal karsinomlarda prognostik faktörler 4 alt grupta toplanmıştır (193):

1) Çok sayıda çalışma ile klinik sonuçları kanıtlanmış prognostik faktörler: Lokal yayılım, bölgesel lenf nodu metastazı, damar ya da lenfatik invazyon, rezidüel tümör varlığı, preoperatif CEA seviyeleri

2A) Pekçok çalışma ile prognoz üzerine etkisi gösterilmiş ancak üzerinde çalışmaların devam ettiği prognostik faktörler: Histolojik grade, radial cerrahi sınır

2B) Çok sayıdaki çalışmada umut verici sonuçlar alınan fakat yeterli kesin kanıt bulunamayan prognostik faktörler: Histolojik tip, tümör yayılım paterni

3) Henüz yeterli sayıda çalışma yapılmamış prognostik faktörler: DNA içeriği, diğer moleküler genetik markerler, perinöral invazyon, mikrodamar yoğunluğu, diğer protein sekresyonları, peritümöral desmoplazi, peritümöral inflamatuvar reaksiyon, nöroendokrin diferansiyasyon alanı varlığı, proliferasyon indeksi

4) Yeterince çalışma ile prognostik önemi olmadığı gösterilmiş faktörler:Tümör boyutu, büyüme paterni

Bunlardan en önemlisi tümörün klinikopatolojik evresidir (6,9,13,14,19,20,21,27,46). Çalışmamızdaki kalın barsak adenokarsinomlu vakaların Duke'e göre %10.5'u evre A(TNM'e göre1), %57'si evre B(TNM'e göre 2), %32.5'i evre C(TNM'e göre 3)'de olduğu görüldü.TNM'e göre evre 1 de yakalanan hastaların azlığı bölgede çeşitli nedenlere bağlı olarak erken tanının yetersiz olduğunu düşündürmüştür.

Kalın barsak adenokarsinomları histolojik olarak, iyi diferansiye, orta diferansiye, az diferansiye olarak üçe ayrılmaktadır. Literatürde ise en sık (%60) orta diferansiye adenokarsinomlar görülürken iyi ve az diferansiye adenokarsinomlarının daha az oranda görüldükleri tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda incelenen 77 kolon adenokarsinomu vakası içinde 36 (%46,7)'si iyi diferansiye, 25 (%32,4)'i orta derecede diferansiye, 16 (%20,9)'si az diferansiye gruptaydı.

Kalın kolon adenokarsinomlarının daha çok distal rektosigmoidde yerleştiklerini bildirilmiştir (183). Son yıllarda sağ taraf yerleşimli adenokarsinomların her yaş grubunda özellikle kadınlarda, sol taraf yerleşimlilerin aksine artış gösterdiği bildirilmektedir (185). Çalışmamızda adenokarsinom vakaları daha çok rektosigmoid bölgede (%67.5) yerleşmiş olup literatürde belirtilenden biraz daha fazlaydı.

Kalın barsak adenokarsinomlarının diferansiyasyonları ile yerleşim yerleri arasındaki ilişki araştırılmış ve sol kolonda yerleşen tümörlerin sağ kolon ve rektumdakilere nazaran daha az diferansiye oldukları bildirilmiştir (186, 188). Çalışmamızda tüm diferansiyasyon derecelerinde tümörlerin en sık rektosigmoid bölgeye yerleşmiş oldukları izlenirken iyi diferansiye tümörlerin %83.3'ünün, az diferansiye tümörlerin %50'sinin bu bölgede yerleşmiş oldukları görüldü.

Literatürde kolon adenokarsinomlu hastaların % 59'u erkek, % 41'i kadın olup, Erkek/Kadın oranı 1.44 olarak bildirilmiştir. Japonya ve Amerika'da yapılan farklı serilerde de erkeklerde kadınlara oranla daha sık görüldüğü ortaya konmuştur (183, 184). Amerika'da SEER 'in 2000-2003 yılları arasında yaptığı çalışmada zenci erkeklerde yüzbinde 72.9, beyazlarda yüzbinde 56.1, Asyalı erkeklerde yüzbinde 51.2 oranında görülen kolon adenokarsinomlarının ırksal farklılıklar göstermesine rağmen erkeklerde daha fazla oranda izlendiği tespit edilmiştir (185). Bizim çalışmamızda da kolon adenokarsinomlu 119 hastadan 29 (%24,3)'u kadın, 90 (%75,7)'i erkekti. Ayrıca tüm yaş gruplarında erkeklerde karsinomun daha sık olduğu görülmüş olup literatürde bildirilenlerden daha fazla tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda kolon karsinomlarının 60 yaşından sonra görülme sıklığının arttığı ve birçok seride vakaların çoğunun 40 yaş üstünde görüldüğü bildirilmektedir. Bulgularımız literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirildi. Predispozisyon (pozitif aile anamnezi, kronik inflamatuvar barsak hastalığı vb.) olmadıkça 40 yaş altında nadir olarak

görülürler (13). Çalışmamızdaki en genç hasta 38 yaşında iken en yaşlı hasta 82 yaşında idi. Ayrıca çalışmamızda 50-69 yaşları arasındaki vaka oranı %45.5 olarak bulundu. Ayrıca çalışmamızda cinsiyet ile tümör diferansiasyonu arasındaki ilişki incelenmiş olup erkeklerde iyi diferansiye karsinom daha sık izlenirken kadınlarda tümör diferansiasyonları her üç grupta da eşit olarak dağılmıştı.

Yapılan çalışmalarda kolon karsinomlarında lenfatik invazyon %8 ila %73 oranında izlenmekle birlikte tümör stage ve gradı arttıkça lenfatik invazyon sıklığı da artmaktadır(185). Çalışmamızda kolon adenokarsinomlu hastalarda lenfovasküler invazyon ile tümör diferansiasyonları karşılaştırıldı. Az diferansiye adenokarsinomlarda %93.8 oranında lenfovasküler invazyon izlenirken, orta derece diferansiye kanserlerde %64, iyi diferansiye kanserlerde %38.9 oranında tespit edildi. Biz çalışmamızda lenfatik ve vasküler invazyonu birlikte değerlendirdik. Bulgularımız literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirildi.

Kolon adenokarsinomlarında perinöral invazyon oranı %14 -32 olarak belirtilmektedir ve görülme oranı tümör stage ve gradı arttıkça artmaktadır(185) Biz aynı hasta gurubunda perinöral invazyon ile diferansiasyon dereceleri arasındaki ilişkiyi araştırdık ve az diferansiye adenokarsinomlarda perinöral invazyon varlığının daha sık (%81.3) olduğunu tespit ettik.

Yine aynı hasta gurubumuzda nekroz varlığıyla diferansiasyon dereceleri arasındaki ilişki incelenmiş olup az diferansiye adenokarsinomlarda nekrozun daha sık olduğunu (%93.8) ve sonucun literatür bilgileriyle uyumlu olduğunu tespit ettik.

Kolon karsinomlarında lenf nodu tutulumuyla diferansiasyon dereceleri arasındaki ilişki incelendi. Az diferansiye adenokarsinomlarda lenf nodu tutulumunun daha sık olduğu (%75) izlendi.1990'da Dünya Gastroenteroloji kongresinde uygun evreleme için en az 12 lenf nodunun örneklenmesi gerektiği açıklanmıştır.Bizim çalışmamızdaki çoğu vakada yeterli örnekleme yapılmıştı.

Kalın barsak adenomlarının yerleşim yerlerine göre dağılımı incelendiğinde tüm adenom gruplarının en sık rektosigmoid bölgede yerleşmiş oldukları görüldü. Adenomların

%71.5'i rektosigmoidde yerleşim gösterirken en az transvers kolonda yerleştikleri izlendiler. Endoskopik çalışmalar sonucunda bulunan tüm sporadik adenomların %66-%77' si rektosigmoid bölgede yerleşim gösterirken takip eden endoskopilerde tüm adenom tiplerinin daha yüksek insidansla sağ kolonda yerleşme eğilimi gösterdikleri belirtilmiştir(185). Adenom yerleşimi yaşla birlikte distal lokalizasyondan proksimal lokalizasyona doğru yer değiştirir(185). Pekse ve arkadaşları , adenomların rektumda %41.8 ,sigmoid kolonda %21.7, transvers kolonda %6, sağ kolonda %6.5 oranında izlendiklerini bildirmişlerdir(29). Çalışmamızdaki adenomların lokalizasyonları da bu değerlere çok yakın olarak tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda yaş ve cinsiyetin adenom gelişimiyle korele olduğu belirtilmektedir(185). Amerikan Ulusal Polip Çalışmasında, adenomların erkeklerde %61.8 oranında, kadınlarda ise %38.4 oranında görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada ayrıca adenom prevalansının sekizinci dekatta altıncı dekattan daha fazla rastlandığını belirtmektedir(185). Diğer bazı çalışmalarda adenomlar 40 yaşından önce %20-30, 60 yaşından sonra %40-50 oranında görüldükleri otopsielerde bu oranın %60'a kadar çıktığı belirtilmiştir(9, 189). Çalışmamızda adenomların yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde tübüler adenomun en sık 50-69, tubulovillöz adenomlar 50 yaş ve villöz adenomun da 70 yaş sonrası görüldüğü izlendi.

Kanser hücrelerindeki genetik mutasyonlar hücrelerde protein kayıpları veya birikimleriyle sonuçlanabilmektedir. Hücrelerde biriken veya kayba uğrayan bu proteinler hücresel proliferasyonda artış veya neoplastik hücrelerin yayılması gibi istenmeyen etkilere neden olabilmektedirler. Kolon kanser hücrelerinde disregülasyona uğramış böyleleri proteinler arasında en önemlileri B-catenin, E-cadherin, COX-2 ve p53 proteindir.

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik araştırmalar, düzenli olarak NSAİİ (nonsteroid anti-inflamatuar ilaç) kullanan kişilerde, başta kolorektal kanserler olmak üzere tüm gastrointestinal kanserlere daha az rastlanıldığını göstermiştir(190-197). Bazı çalışmalarda kolorektal kanser riskini %40-50 düşürdüğü belirtilmektedir(198-199). NSAİİ'lar ve aspirinin iyi bilinen ortak özellikleri COX-1 ve COX-2 enzimlerini bloke ederek araziidonik asidin inflamatuvar mediatörlere dönüşmesini engellemeleridir. COX-2'nin PGE2 üretimine bağımlı mekanizmasında, kolorektal kanserlerde PGE2 düzeyi artar ve buna bağlı olarak hücre proliferasyonunu sağlayarak tümörün gelişimine neden olur. Hücre proliferasyonunu;

sekonder olarak PGE2, epidermal growth faktör reseptör transaktivasyonunu sağlayarak, bcl-2 ekspresyonunu arttırarak ve apoptozisi inhibe ederek sağlar (200). Ayrıca PGE2, kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini ve hareketlerini artırır ve immunsupresiftir, bu tümör gelişimi için önemlidir (201). Sonuç olarak COX-2 ekspresyonu anjiogenezisi indükler. Bu etki de tümör anjiogenezisini sağlar ve bunun sonucunda da tümör büyüyüp metastaz yapar. Bunun yanısıra COX-2, vasküler endotelial growth faktör(VEGF) ve fibroblast growth faktör(FGF) gibi proanjiogenik faktörlerin salınımına sebep olur. Tümörde COX-2 salınımı, VEGF salınımı ve mikrodamar yoğunluğu ile ilişkilidir (202). NSAİİ'lar birçok çalışmada gösterilen COX-2 nin tümör gelişimi sırasında tetiklediği mekanizmaları (hücrelerarası adezyonu ve apoptozisi azaltarak, angiogenezi ve proliferasyonu arttırır) baskılayarak bu antitümöral etkisini gösterdiği ileri sürülmektedir.

Farklı çalışmalara göre kolorektal adenokarsinomlarda %90, kolorektal adenomlarda ise %40-90 oranında COX-2 salınımı görülür. (205). Adenomlarda COX-2 salınımının boyut ile ilişkili olup, displazi derecesi ve yapısı ile ilişkili olduğuna dair net bir çalışma mevcut değildir.(203)

Kolorektal karsinogenezin değişik gelişim aşamalarında COX-2 ekspresyonu düzeylerinin birbiriyle karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, COX-2 ekspresyonu düzeyinin ileri evre karsinomlarda, erken evre karsinom ve adenomlarından yüksek olduğu bulunmuştur.Bu çalışmada ayrıca COX-2 ekspresyonu postoperatif olgularda tek başına kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir(204). Zhan ve arkadaşlarının kolorektal karsinogenezin değişik gelişim aşamalarında COX-2 ekspresyon düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında, COX-2 ekspresyonu düzeyinin ileri evre karsinomlarda, erken evre karsinom ve adenomlardan yüksek olduğunu bulmuşlardır (212).

Normal kolon mukoza hücrelerinde COX-2 ekspresyonu sadece sitoplazmik apikal ve zayıf olarak izlenirken tümör hücrelerinde yaygın ve kuvvetli sitoplazmik ekspresyonun saptanması bu hücrelerin kuvvetli COX-2 etkisine maruz kaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda 77 kolon adenokarsinomlu ve 42 adenomlu vakada, COX-2 antikorunu ile boyama yapıldı. Adenomların çoğunda ve tümör çevresi sağlam mukozada apikal ve zayıf sitoplazmik boyanma saptanmış olup, tümör hücrelerinde ise yaygın ve şiddetli sitoplazmik ve membranöz boyanma belirlendi. Kalın barsak adenokarsinomları ve adenomlarında COX-2 immunoreaktivitesi tutulan hücre yüzdesine ve tutulum şiddetine göre incelendi. Karsinomların kendi aralarında diferansiyasyonlarına göre ve adenomların ise tiplerine göre, ayrıca adenomlarla adenokarsinomların COX-2 ekspresyonu yönünden

farkı araştırıldı. Adenokarsinomlar adenomlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek COX-2 immunoreaktivitesi gösterdi. Adenokarsinomların diferansiyasyonlarına, adenomların ise tiplerine göre kendi aralarında COX-2 ekspresyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

β -catenin hücreler arasında kontakt inhibisyonu sağlayan adezyon moleküllerinden olup plazma membranında adezyon molekülü olan E-kadherini hücre iskeletindeki aktine bağlar (157,159,161,213). Oluşan bileşik, bir invazyon süpressör sistemi gibi fonksiyon gösterir. E-kadherin’de oluşan değişiklikler hücreler arasındaki normal adezyonların bozulmasına sebep olur. Bu proteinin stoplazmik kısmı β -katenine bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks alfa –katenin ve aktine bağlanarak hücreler arası adezyonun sağlanmasında rol oynar(207). β -catenin- E-kadherin kompleksinde gelişebilecek anomalilerin, karsinojenik sürecin başlamasına neden olduğu düşünülmektedir (157,160,164). β -katenin’in APC proteini ile birlikte kolon kanseri oluşumunda etkili olduğu yönünde çalışmalar vardır. Buna göre β -katenin, axin ve glikojen sentaz enzimlerinin oluşturduğu komplekste APC proteini de yer almaktadır. Glikojen sentaz kinaz β -katenin’i fosforilleyerek kompleksten ayrılmasına ve β -katenin’in DNA bağlayan bir protein olan T hücre faktör (Tcf) veya Lymphoid enhanced faktör (Lef) denilen faktöre bağlanarak transkripsiyon genlerini aktive eder. Bu da kolon kanserinin gelişimini aktive eder (206).

Normal kolonik mukozanın adenomatoz polip ve kolorektal kansere dönüşmesi genelde uzun bir süreçtir. Bu süreçteki ana genetik yol adenomatoz poliplerin %80 APC gen mutasyonları içermeleridir. APC proteini kapı koruyucu göreve sahip olup bu proteinin disfonksiyonu kromozomal instabiliteye neden olur. APC proteini sitoplazmadaki beta-katenin onkoproteini ile ilişkilidir ve glikojen sentaz kinaz-3 beta ile birlikte indirgenmesi için beta-katenini transfosforile ederler. APC mutasyonunda beta-katenin indirgenmeden kaçır ve transkripsiyonel faktörlerle ilişkili olacağı nükleus içine transloke olur ve c-myc, cyclin D1 gibi kritik genleri aktive eder.

Erinanç’ın kolon karsinogeneziyle ilgili çalışmasında adenomatöz polip grubunun %24,4’de, adenokarsinom grubunda ise %30’da beta-catenin ile nükleer boyanma saptanmış, nükleer beta-catenin ekspresyonunun ağır displazi gösteren olgularda daha kuvvetli boyanma gösterdiği tespit edilmiştir.(208) Kim ve arkadaşlarının mide adenom ve karsinomları üzerinde yapmış oldukları çalışmada 115 adenomun 17’sinde (%11.3), 111 karsinomun 19’unda (%17.1) β -catenin immünoreaktivitesinde artış izlenmiştir.

Kolorektal poliplerdeki beta-katenin ekspresyon seviyeleri ile ilgili yapılmış birçok çalışmada displastik kolonik lezyonlarda beta-katenin ekspresyonundaki değişikliklerin ve hücrel lokalizasyonunun erken dönemde değişme gösterdiği ve karsinomlardaki beta-katenin ekspresyonu adenomlara nazaran istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir(209,210)

Çalışmamızda 77 kolon adenokarsinomlu ve 42 adenomlu vakada, standartlara uygun immünohistokimyasal yöntem uygulanarak poliklonal β -catenin antikoruna ile boyama yapıldı. Kalın barsak adenokarsinomları ve adenomlarında β -catenin immunoreaktivitesi tutulum varlığı ve yüzdesine göre incelendi. Karsinomların diferansiyasyonlarına göre ve adenomların tiplerine göre kendi aralarında ,ayrıca adenomların adenokarsinomlarla β -catenin ekspresyonu yönünden farkı araştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Şu ana kadar bir çok çalışma, kolorektal karsinogenezin çeşitli aşamalarında multiple gen değişikliğinin etkili olduğunu göstermiştir. Bu konsept genelde adenom karsinom sekansı üzerine oturtulmuştur. Bundan farklı olarak son yıllarda 'de novo' kolon karsinogenezi olarak adlandırılan başka bir mekanizma üzerinde de durulmaktadır. Her iki mekanizmada da p53'ün rolünde farklılık olmayıp, mutagen p53 geninin kolon karsinogenezinin geç evresinde rol aldığı düşünülmektedir.

Genomun bekçisi olarak tanımlanan p53 geni, hücre siklusunun en önemli düzenleyicilerinden biri olup, hücre oluşurken DNA kusurlarını fark etmek ve onarılmayacak bir hasar durumunda genler kaskadını aktifleyerek hücreyi apoptoza götürmekle yükümlüdür. Bu genin her iki allelinin deaktive olması ile adenomdan karsinoma geçiş olur. Kolorektal kanserlerin %50'sinden fazlasında bu genin mutasyonu saptanabilir.

17p kromozom kolunda yerleşen p53 geni tümör supresör genler grubuna ait DNA hasarları ve diğer hücrel streslere cevap olarak hücre gelişimini durdurma ve apoptozu indüklemeye gibi görevleri olan nükleer bir fosfoproteindir.(214,215,216) Normalde oldukça düşük konsantrasyonlarda bulunan bu protein mutasyona uğradığında stabilitesi artar ve hücre çekirdeğinde birikir ve immünekspresyonu belirgin hale gelir. Bu mutasyon birçok genetik değişiklikle büyüyen tümörün hücre siklus arresti ve apoptozu engellemesine neden olur. Hücre genetik materyalinde kimyasal, hipoksik, radyoaktif, viral ya da selüler onkojenik kökenli bir hasar oluştuğunda hücre siklusunu G1 fazında durdurur ve onarım için zaman kazanılmasını sağlar. Ancak buna rağmen hasar onarılamaz ise bax ve Fas üzerinden

apoptozu indükleyerek hücrenin ortadan kaldırılmasında rol oynar. Böylece genetik hasarlı hücrelerin kontrol ve imhasını gerçekleştirir. Normal hücrelerde p53 seviyesi hücre büyümesi ve canlılığının devamı için sıkı bir şekilde kontrol edilir ve 20 dakika gibi kısa bir yarılanma süresi vardır. (217,218).

Bunz ve arkadaşları çalışmalarında insan fibroblastlarında ve epitel hücrelerinde p53 eksikliğini anöploidiye yol açmadığını göstermiş, kolorektal karsinomlarda da anöploidinin erken gelişimine rağmen p53 yüksekliğinin geç ortaya çıkışının da bunu desteklediğini rapor etmişlerdir (219).

Erken kolorektal neoplazili 157 hasta üzerinde p53'ün rolünün araştırıldığı bir çalışmada, p53 ekspresyonu oranları sırasıyla, adenomatöz polip, insitu karsinom intramukozal karsinomda %10.3, %21.7 ve %34.9 olarak bulunmuştur(211). Masayuki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 37 adenomun üçünde (% 8),ve 38 fokal karsinomun 20'sinde(%54) p53 ile pozitif boyanma saptanmıştır. Shariat ve arkadaşlarının çalışmalarında bağımsız tümör belirteçlerinin kombinasyonunun tümörlerin klinik gidişlerini daha iyi yansıtacağını bildirmişlerdir(220).

Çalışmamızda 77 kolon adenokarsinom ve 42 adenom vakasını, p53 antikoruna ile boyadık. Karsinomların diferansiyasyonlarına göre ve adenomların tiplerine göre kendi aralarında ,ayrıca adenomların adenokarsinomlarla p53 ekspresyonu yönünden farkını araştırdık. Adenokarsinomların adenomlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek p53 immunoreaktivitesi gösterdiğini tespit ettik. Adenokarsinomların diferansiyasyonlarına, adenomların ise tiplerine göre kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Sonuç olarak, kolon adenomları ile karsinomları arasında etyopatogeneizde yer alan COX-2, beta-katenin ve p53'ün yerini araştırdığımız çalışmamızda normal dokuya göre COX-2 ve p53 ekspresyonu her iki grupta da artmış olmasına rağmen karsinom grubundaki olgularda adenomlara göre daha yüksek oranda tespit edildi. Bu da p53'ün adenom-karsinom geçişi dahil olmak üzere karsinogeneizde önemli yer almaktadır. Ayrıca COX-2'nin kolorektal kanserin başlangıcında ilerlemesinde ve gelişiminin devamında rol aldığını göstermektedir.

6.SONUÇLAR

1998- 2008 yılları arasında, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarında incelenen 119 olgu çalışma kapsamına alındı. Bu olgulardan 77'si adenokarsinom, 42'si adenom tanısı almıştı.

Çalışmamızdaki adenokarsinomların %46,7'si iyi diferansiye,%32,4'ü orta diferansiye, %20,9'u az diferansiye gruptaydı.

Kalınbarsak adenokarsinomlu vakaların 29 (%24,3)'u kadın, 90 (%75,7)'i erkekti. Çalışmamızda tüm yaş gruplarında erkeklerde karsinomun daha sık olduğu görüldü.

Vakalar 38 ila 82 yaşları arasında olup genel yaş ortalaması 60,79'du.

Kalın barsak kanserli hastalarda lenfovasküler invazyon varlığıyla diferansiyasyon dereceleri arasındaki ilişki incelendiğinde kötü diferansiye adenokarsinomlarda lenfovasküler invazyon varlığının daha sık olduğu izlendi.

Kalın barsak kanserli hastalarda perinöral invazyon varlığıyla diferansiyasyon dereceleri arasındaki ilişki incelendiğinde kötü diferansiye adenokarsinomlarda perinöral invazyon varlığının daha sık olduğu izlendi.

Kalın barsak kanserli hastalarda nekroz varlığıyla diferansiyasyon dereceleri arasındaki ilişki incelendiğinde kötü diferansiye adenokarsinomlarda nekrozun daha sık olduğu izlendi.

Kalın barsak kanserli hastalarda lenf nou tutulumuyla diferansiyasyon dereceleri arasındaki ilişki incelendiğinde kötü diferansiye adenokarsinomlarda tutulumun daha sık olduğu izlendi.

Kalın barsak adenokarsinomları Duke ve TNM evreleme sistemlerine göre evrelendirildiğinde vakaların büyük çoğunluğu Duke evrelemesine göre evre B'de ,TNM evrelemesine göre ise 2. evrede bulunuyordu.

Kalın barsak adenokarsinomlarının diferansiyasyonları ile yerleşim yerleri arasındaki ilişki incelendiğinde çıkan kolonda en sık orta diferansiye, transvers kolonda iyi ve orta diferansiye, rektosigmoid bölgede ise daha çok iyi diferansiye kanserlerin bulunduğu görüldü.

Kalın barsak adenokarsinomlarının diferansiyasyonları ile hastaların yaşları arasındaki ilişki incelendiğinde 50 yaş öncesi kötü diferansiye karsinom görülme oranının 50 yaş sonrasına göre daha fazla olduğu görüldü.

Kalın barsak adenokarsinomlarında tümör boyutları incelendiğinde tümörlerin %67.5'inin 2-5 cm çapta olduğu görülürken, %27.5'i 5 cm ve üstünde, sadece %5'i 2cm'nin altında ölçüldü.

Kalın barsak adenomlarının yerleşim yerlerine göre dağılımı incelendiğinde tüm adenomların en sık rektosigmoid bölgede yerleşmiş oldukları görüldü.

Adenomların yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde tübüler adenomların en sık 50-69, villöz adenomlarında en sık 70 yaş sonrası görüldüğü izlendi.

Çalışmamızda kalın barsak adenokarsinomları ve adenomlarında COX-2 immunoreaktivitesi tutulum şiddeti ve tutulum yüzdesine göre incelendiğinde COX-2'nin tübüler adenomlarda zayıf şiddette ve %50 'nin altında, tübülovillöz adenomlarda daha çok zayıf-orta şiddette ve %26-75 aralığında villöz adenomlarda daha çok orta şiddette ve %51-75 aralığında eksprese edildikleri görüldü. Adenomların COX-2 ile boyanma şiddeti veya yüzdesi açısından aralarında anlamlı bir fark izlenmedi.

İyi diferansiye adenokarsinomların daha çok orta şiddette ve %51-75 aralığında orta diferansiye adenokarsinomların daha çok orta şiddette ve %76-100 aralığında ,kötü diferansiye adenokarsinomların daha çok orta şiddette ve %76-100 aralığında COX-2 eksprese ettikleri görüldü. Ancak adenokarsinomların COX-2 ile boyanma şiddeti veya yüzdesi açısından aralarında anlamlı bir fark bulunamadı.

Adenomlar ve adenokarsinomlar arasında COX-2 ile boyanma şiddeti açısından ilişkisi incelendiğinde, adenokarsinomların adenomlara göre daha şiddetli ve daha yüksek oranda boyanma gösterdikleri tespit edildi. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Kalın barsak adenokarsinomları ve adenomlarında beta-katenin immun reaktivitesi tutulum varlığı ve yüzdesine göre incelendiğinde tübülovillöz ve villöz adenomların %90 ve üzerinde beta-katenin eksprese ettikleri görüldü. Ancak istatistiksel olarak adenomlar arasında anlamlı bir fark görülmedi. İyi diferansiye adenokarsinomların yarısının %10-89 diğer yarısının ise %90 ve üzerinde beta-katenin eksprese ettikleri görüldü. Orta diferansiye adenokarsinomların ve kötü diferansiye adenokarsinomların daha çok %90 üzerinde üzerinde beta-katenin eksprese ettikleri görüldü. Ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark görülmedi(p>0.05).

Adenomlar ve adenokarsinomlar arasında beta-katenin ile boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Kalın barsak adenokarsinomları ve adenomlarında p53 immunoreaktivitesi tutulum yüzdesine göre incelendiğinde tübüler adenomların tümünde p53 immünoreaktivitesi %50'nin altındayken, tübülovillöz ve villöz adenomlarda p53 immünoreaktivitesi %26-100 aralığında ve daha çok %50'nin altında izlendi. İyi diferansiye ve orta diferansiye adenokarsinomlarda p53 immünoreaktivitesi daha çok %50'nin üzerinde izlendi . Kötü diferansiye adenokarsinomlarda p53 immünoreaktivitesi daha çok %75'in üzerinde izlendi. Adenomlar ve adenokarsinomlar arasında p53 ile boyanma yüzdesi açısından ilişkisi incelendiğinde, adenokarsinomların istatistiksel olarak adenomlara göre daha fazla boyanma gösterdikleri tespit edildi.

7.ÖZET:

Kalın Barsak Adenokarsinomları ve Adenomlarında COX-2, β -catenin ve p53 İmmünoaktivitelerinin Değerlendirilmesi ve Birbirleriyle karşılaştırılması:

Anahtar kelimeler: Kalın barsak karsinomları, adenomlar, COX-2, β -catenin, p53 immünohistokimyasal inceleme.

GİRİŞ: Kalın barsak kanserleri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerden sorumlu akciğer, meme, prostat tümörlerinden sonra dördüncü kanser türüdür. Besin alışkanlıklarının değişmesi ile birlikte, kanser görülme sıklıklarında artmıştır.

Çalışmamıza alınan kalın barsak karsinomlu ve adenomu bulunan vakaların klinik prognostik, histolojik özellikleri ve COX-2, β -catenin ve p53 ile immünohistokimyasal olarak boyanma özellikleri araştırıldı.

MATERYAL VE METOD: 1998- 2008 yılları arasında, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarında incelenen 77'si adenokarsinom, 42'si adenom tanısı almış 119 olgu çalışma kapsamına alındı. Adenokarsinomların 36'sı iyi, 25'i orta, 16'sı az diferansiye adenokarsinomdu. Adenomların ise 18'i tübülöz, 15'i tübülovillöz, 9'u ise villöz adenomdu. Vakalar WHO'nun derecelendirme ve evreleme sistemine göre sınıflandırıldı. Kalın barsak kanser ve adenomlarının genel özellikleri, prognostik faktörleri ve COX-2, β -catenin ve p53 immünoaktiviteleri incelendi.

SONUÇLAR: Adenokarsinomlarda diferansiyasyon ne kadar kötüyse lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, nekroz ve lenf nodu tutulumunun o kadar sık olduğu görüldü.

Adenokarsinomlarda adenomlara göre COX-2 ile boyanma şiddeti ve yüzdesi açısından daha fazla immünoaktivite izlendi. Az diferansiye karsinomlarda COX-2'nin boyanma şiddeti ve yüzdesi daha fazla izledik. Bu nedenle COX-2'yi kötü prognozu gösteren marker olarak değerlendirdik.

β -catenin adenokarsinom ve adenomlarda benzer immünoaktivite gösterdi.

Adenokarsinomlarda adenomlara göre p53 ile boyanma yüzdesi açısından daha fazla immünoaktivite izlendi. Az diferansiye karsinomlarda p53 ile boyanma yüzdesi daha fazla izlendi. Bu nedenle p53'ü kötü prognozu gösteren bir marker olarak değerlendirdik.

8.SUMMARY:

Immunochemical Assessment of COX-2, β -catenin and p53 of Colorectal Cancers and Colon Adenomas and Further Comparison with each other.

Key words: Colorectal carcinoma, adenoma, COX-2, β -catenin, p53, immunohistochemical assessment .

Introduction: Colorectal carcinoma is fourth common malignant tumor after the another major causes of deaths from the malign diseases lung carcinoma, prostatic carcinoma and breast carcinoma. Colorectal carcinomas incidence rates increased with the dietary changes.

In this study, clinical ,prognostic and histological properties of colorectal carcinomas and adenomas were investigated by using immunohistochemical markers COX-2, β -catenin and p53.

Methods: In this study, we investigated 77 colorectal carcinomas and 42 adenomatous polyps at Pathology Department of Düzce University Medical School during the period from 1998 to 2008. In our study, 36 adenocarcinomas were well differentiated ,25 adenocarcinomas were moderately differentiated and 16 adenocarcinomas were poorly differentiated . 18 of the adenomas were tubular adenomas, 15 of the adenomas were tubulovillous adenomas , 9 of the adenomas were villous adenomas. Cases were classified according to WHO. General and prognostic features of colorectal carcinomas and adenomas were investigated by applying immunoreactivities, namely COX-2, β -catenin and p53.

Results: We found that, while the adenocarcinomas been poorly differentiation, lympho-vascular invasion, perineurial invasion, necrosis and lymph node involvement seen frequently. In our study, adenocarcinomas were expressed COX-2 more than adenomas We found that, poorly differentiated adenocarcinomas expressed COX-2 more than well differentiated and moderately differentiated adenocarcinomas. Thus we thought that COX-2 could be used bad prognostic factor for colorectal carcinomas.

Adenocarcinomas and adenomas was expressed β -catenin similarly.

In our study, adenocarcinomas were expressed p53 more than adenomas . We found that, poorly differentiated adenocarcinomas expressed p53 more than well differentiated and moderately differentiated adenocarcinomas. Thus we thought that p53 could be used bad prognostic factor for colorectal carcinomas.

9.KAYNAKLAR:

- 1) Kumar, Cotran, Robbins, Basic Pathology, Temel Patoloji (Yedinci Edisyon), İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi 2003 :165-210
- 2) T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582 Ankara
- 3) Schwartz S, Shires GT, Spencer F, Colon, Principles of surgery (6 th ed.)pp:1192-1278, USA 1994.
- 4) İlgi S, Gökşen Y, Sayek i:Temel Cerrahi. Edit. : Sayek i. Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Kolorektal Polipler ve Polipozis sendromları, Kolorektal Karsinomlar. Cilt 1,1. baskı, Ankara:Güneş Kitabevi, 1991:555-67,816-839.
- 5) Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M: Cerrahi Gastroenteroloji. Edit. :Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y. Kolon Hastalıkları. 4. baskı, İstanbul: Nobel tıp Kitabevi, 1997:142-168.
- 6) Harpaz N, Saxena R: Modern Surgical Pathology. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. Gastrointestinal Tract, Large Intestine. Vol 1,1st ed: Saunders, 2003:749-852
- 7)Douglas Levine and Rodger C.Haggitt, Histology for Pathologist,colon, pp:519-538. Lippincott-Raven, Philedelphia, 2004.
- 8) Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB: Gastrointestinal Pathology an Atlas and Text. In: Fenoglio-Presier CM. The Normal Anatomy of the Colon, Nonneoplastic Lesions of the Colon, Carcinomas and other Epithelial and Neuroendocrine Tumours of the Large Intestine. 2 th ed., Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999:747-761.
- 9) Harry S. Cooper, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, (4 th ed.) pp:1543-1602. Lippincott williams&Wilkins, Philedelphia, 2004.
- 10) S.C.Sommers. Biopsy Diagnosis of the Digestive Tract (2 nd ed.)pp:576-782,Raven Press, New York,1993
- 11) Crawford JM, Kumar V:Robbins Temel Patoloji. In Çevikbaş U. Ağız Boşluğu ve Gastrointestinal Sistem. 7.ed, istanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2003:563-590.
- 12) Levine DS, Haggitt RC:Histology for Pathologists. In: Sternberg SS. Colon. 1 st ed. New York:Raven Press Ltd,1992:573-591.
- 13) Juan Rosai, Surgical Pathology, (9th ed.) pp:776-855, China, 2004.
- 14) James M. Crawford, The Gastrointestinal System, Robins Pathologic Basis of Disease, (6.th ed.) pp:775-845, USA 1999.
- 15) Reddy B.S ,Novel approaches to the prevention of colon cancer by nutritional manipulation and chemoprevention , Cancer Epidemiology Biomarcers & Prevention, 9:239-247, 2000.
- 16) W.C.Willett. Diet and Cancer: One view at the start of the millenium, Cancer Epidemiology,Biomarcers & Prevention, 10(3);3-8, 2001.
- 17)Friedenrelch CM. Physical activity and cancer prevention from observational to intervention research. Cancer epidemiology Biomarcers & Prevention, 10:287-301, 2001.
- 18)Bruce WR, Glacca A, Medline A, Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer, Cancer epidemiology Biomarcers & Prevention, 9;1271-1279,2000.

- 19) Hamilton Sr, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S ve ark.: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. In: Hamilton SR, Aaltonen LA. Tumours of Colon and Rectum. 1 st ed, Lyon, France: IARC Press; 2000: 103-143.
- 20) Dalton P, Chandrasoma P: Gastrointestinal Pathology. In: Chandrasoma P. Colorectal Malignant Neoplasm. 1st ed. Stamford Connecticut: Appleton & Lange, 1999: 313-364.
- 21) Jass JR: Diagnostic Histopathology of Tumours. In: etcher CDM, Livingstone C. Tumours of the Small and Large Intestines (Including the Anal region). Vol 1, second ed: 2000: 369-409.
- 22) Barnes C, Rhoda L, et al, Effect of aspirin on prostoglandin E2 formation and transforming growth factor alfa expression in human rectal mucoza. Cancer epidemiology Biomarcers & Prevention, 8: 311-315, 1999.
- 23) Dingley K, Curtis KD, Nowell S, et al., DNA and protein adduct formation in the colon and blood of humans after exposure to dietary relevant dose of. Cancer epidemiology Biomarcers & Prevention, 8: 507-512, 1999
- 24) Sayek İ. Kolorektal karsinomlar, Sayek İ, Temel Cerrahi, (2. baskı). Güneş Kitabevi, PP 829-839, Ankara 1993
- 25) Salahshor S, Koelbe K, et al., Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in familial and sporadic colorectal cancer. Laboratory investigation, 81, 4: 535-541, 2001.
- 26) Pedroni M, Sala E, Searcelli A, Borghi F, et al Microsatellite instability, and mismatch-repair protein expression analysis in familial and sporadic colorectal carcinogenesis. Cance Research 61: 896-899, 2001
- 27) Redston M. Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract, and Pancreas. 1 st ed: Saunders, 2004: 441-472.
- 28) Lascurian- Morhan E. Prevalance of adenomas and carcinomas of the colon. Result of the rectosigmoid exam. Rev. Gastroenterology Mex, 66(3): 131-136, 2001.
- 29) Pesce G, Acampa G, P ontcorvo C. Our experience of 350 endoscopic polypectomies of the colon. Minerva Chir. 51(1-2): 39-46, 1996.
- 30) Diagnostic Histopathology of Tumors, Tumors of intestines, J.R. Jass, 369-410. Churcill Livingstone, Hong Kong, 2000.
- 31) Alonso G, Lozzi D, et al. Factors assoiated with high grade dysplasia and cancer in colorectal adenoma. Acta Gastroenterol Latinum., 25(3): 131-135, 1995
- 32) O'brien MJ, Winawer SJ et al. The national polyp study. Patient and polyp characteristics assoiated with high grade dysplasia in colorectal adenomas. Gastroenterology., 98: 371-379, 1990.
- 33) Redston M. Surgical Pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 1st ed: Saunders, 2004: 441- 472.
- 34) Williams AR, Balasooriya BA and Day DW. Polyps AND cancer of the large bowel. A necropsy study in Liverpool. Gut; 23, 835-842, 1982.
- 35) Nives Peeina-slaus. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. Cancer cell international 3: 17-24, 2003.
- 36) Croizet O, Moreau j, et al. Follow-up patients with hiperplastic polyps of the large bowel. Gastrointestinal Endos. 46(2): 119-123, 1997
- 37) Griffin MP, Bergstralh EJ. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. Cancer, 60. 2318-2324, 1987.

- 38) Khorana AA, Ryan CK, Cox C, Eberly S, Sahasrabudhe DM. Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with stage II and stage III colon carcinoma. *Cancer* 2003;97:960-8.
- 39) Russel AH, Tong D, Adenocarcinoma of proximal colon. *Cancer*,53:360-367,1984.
- 40) Steinberg SM, Barkin JS, Prognostic indicators of colon tumors. The gastrointestinal tumor study group experience. *Cancer*, 57:1866-1870,1986.
- 41)Koga S, Kaibara N, et al. Synchronous and metachronous malignancies of colon and rectum. *Cancer*. 54:1870-1874,1984.
- 42)Wolmark N, Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer.*Cancer*. 51:1315-1322, 1983.
- 43) Nacapoulou L. Prognostic significance of histologic host response in cancer of large bowel. *Cancer*. 47:930-936,1981.
- 44) Ambe K. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet*,344: 707-711,1994.
- 45) Singson RPC, Geller SA, et al. Estimation of tumor stage and lymph node status in patient with adenocarcinoma, *Mod Pathology*, 12, 5:479-484,1999.
- 46) Galizia G, Ferraraccio F, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore M et al. Prognostic value of p27, p53, and vascular endothelial growth factor in Dukes A and B colon cancer patients undergoing potentially curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1904-1914.
- 47) Ohno S, Tachibana M, Shibakita M, et al. Prognostic significance of Fas and Fas ligand system-associated apoptosis in gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2000;7 (10) :750-757.
- 48) Fearson E, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*,61:759-767.
- 49) Etoh T, Inoue H, Sato K. Clinical significance of K-Ras mutations in intraoperative tumor drainage blood from patients with colorectal cancer, *Annals of Surgical Oncology*, 8:407-412,2000.
- 50) Tortola S, Marcuello E, Ganzales I, et al, p53 and K-ras gene mutations correlate with tumor aggressiveness but are not routine prognostic value in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*,17:51375-1381,1999.
- 51) Potocnik U, Glavac D, et al. Causes of microsatellite instability in colorectal cancer screening. *Cancer genetics and cytogenetics* 126:85-96,2001.
- 52) Smyrk TC, Watson P, et al, Tumor infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer*, 91, 12:417-2422,2001.
- 53) Banasiak KJ, Haddad GG, Mechanisms underlying hypoxia induced neuronal apoptosis, *Progress in Neurobiology*,62: 215-249, 2000.
- 54) Potten CS, Booth C, The role of radiation induced and spontaneous apoptosis in the colonic mucosa, *Mechanisms of aging development* 122:1849-1864,2001.
- 55) Moragoda L, Xiau Z, Aging is associated with increased proliferation and decreased apoptosis in the colonic mucosa, *Mechanisms of aging and development* 122:1849-1864, 2001.
- 56) Elkablawy AM, Maxwell P, Williamson K, Anderson N, Hamilton PW. Apoptosis and cell-cycle regulatory proteins in colorectal carcinoma: Relationship to tumour stage and patient survival. *Journal of Pathology* 2001; 194:436-443.

- 57) Kim R, Emi M, Tanabe K, Uchida Y, Toge T. The role of Fas ligand and transforming growth factor beta in tumor progression. *Cancer* 2004; 100: 2281-91.
- 58) Song J, Rutherford T, Naftolin F, Brown S, Mor G. Hormonal regulation of apoptosis and the Fas and Fas ligand system in human endometrial cell. *Molecular Human Reproduction* 2002;8(5):447-455.
- 59) Ugurel S, Seiter S, Rappl G. ve ark.Heterogenous Susceptibility to CD95-Induced Apoptosis in Melanoma Cells Correlates with bcl-2 and bcl-x Expression and is sensitive to Modulation by Interferon-gama. *Int J Cancer* 1999;82:727-736.
- 60) Grzanka A, Sujkowska R, Janiak A, Adamska M. Immunogold labelling of PCNA and Ki67 antigen at the ultrastructural level in laryngeal squamous cell carcinoma and its correlation with lymph node metastasis and histological grade. *Acta Histochem* 2002;102:139-49.
- 61) Acikalin MF, Oner U, Tel N, Pasaoglu O, Cakli H, Colak E. Prognostic significance of Ki-67 expression for patients with laryngeal squamous cell carcinoma primarily treated by total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003 Nov 6. Available from:URL:<http://www.springerlink.com>
- 62)Hamann KJ, Dorcheid DR, Ko FD, Conforti AE, Sperling AI, Rabe KF, White SR. Expression of Fas (CD95) and FasL (CD95L) in human airway Epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:537-42.
- 63) Ker JFR, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. *Cancer* 1994;73:2013-26.
- 64) Steller, Mechanisms and genes of cellular suicide, *Science*, 267:1445-1449,1995.
- 65) Satar R, Ali SA, Abbasi A, Molecular mechanism of apoptosis: prediction of three dimensional structure of caspase-6 and its interactions by homology modeling. *BBRC*, 308, 497-504,2003.
- 66) Belluco C, Esposito G, Bertorelle R ve ark Fas ligand is up-regulated during the colorectal Adenoma-carcinoma sequence. *EJSO* 2002; 28: 120-125.
- 67) O'Connell J, Bennett MW, O'Sullivan GC, Roche D, Kelly J, Collins JK Shanahan F. Fas ligand expression in primary colon adenocarcinomas: Evidence that the Fas counterattack is prevalent mechanism of immune Evasion in human colon cancer. *Journal of Pathology* 1998;186:240-246.
- 68) Younes M, Schwartz MR, Ertan A, Finnie D, Younes A. Fas Ligand Expression in Esophageal Carcinomas and their Lymph Node Metastases. *Cancer* 2000;88:524-8..
- 69) Tavassoli FA. *Pathology of the Breast*. 2nd ed. Connecticut:Appelton & Lange, 1999
- 70) Shimoyama M, Kanda T, Liu L, Koyama Y, Suda T, Sakai Y, Hatakeyama K. Expression of fas ligand is an early event in colorectal Carcinogenesis. *J Surg Oncol*2001; 76: 63-68.
- 71) Yakirevich E, Maroun L, Cohen O, Izhak OB, Rennert G, Resnick MB. Apoptosis, proliferation, and Fas(APO-1,CD95)/Fas ligand expression inMedullary carcinoma of the breast. *Journal of Pathology* 2000;192:166-173Shimoyama M, Kanda T, Liu L, Koyama Y, Suda T, Sakai Y, Hatakeyama
- 72) Homma A, Furuta Y, Oridate N, Nakano Y, Kohashi G, Yagi K et al. Prognostic significance of clinical parameters and biological markers inpatient with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer Res* 1999;5:801-6
- 73) Kılıçturgay K. Apoptoz ve lenfosit aracılığı ile sitoliz. In: Kılıçturgay K editör. *immünoloji*. 3. baskı. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi; 2003.p:191-202.
- 74) Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*:88:355-365,1997.

- 75) Hsu H, Xiong J et al. The TNF receptor 1 associated protein TRADD signals cell death and Nf- κ B activation. *Cell*;495-504,1995.
- 76) Galizia G, Ferraraccio F, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore M et al. Prognostic value of p27, p53, and vascular endothelial growth factor in Dukes A and B colon cancer patients undergoing potentially curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1904-1914.
- 77) Krammer PH, Galle PR, Möller P, Debatin KM. CD95(APO-1/Fas)- mediated apoptosis in normal and malignant liver, colon, and hematopoietic cells. *Advances in Cancer Research* 1998;75:251-273.
- 78) Kılıçturgay K. Apoptoz ve lenfosit aracılığı ile sitoliz. In: Kılıçturgay K editör. *immünoloji*. 3. baskı. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi; 2003. p:191-202.
- 79) Owen-Schaub LB, Radinsky R, Kruzel E, Berry K, Yonehara S. Anti-Fas on nonhematopoietic tumors: levels of Fas/Apo-1 and bcl-2 are not predictive of biological responsiveness. *Cancer Res* 1994;54:1580-6.
- 80) Renehan AG, Booth C, Potten CS, What is apoptosis, and why is it important? *BMJ* 322,23, 1536-1538,2001.
- 81) Wang Q, Cheng C, et al. Regulation of bcl-2 family molecules and caspase cascade involved in gypenosides induced apoptosis in human hepatoma cells. *Cancer letters* 183, 169-178,2002.
- 82) Metcalfe A.D, Klinowska T., Gilmore A, Developmental regulation of bcl-2 family progression in the involuting mammary gland. *Journal of cell science* 112,1771-83,1999.
- 83) Rowan S, Fisher DE, Mechanisms of apoptotic cell death. *Leukemia*;11:457-465,1997.
- 84) Dong HL, Eliot MJ, et al. Caspase activation and changes in bcl-2 family member protein expression associated with e2f-1 mediated apoptosis in human esophageal cancer cells. *Clinical cancer research*, 6, 1579-1589,2000.
- 85) Granville DJ, Hunt DW, Apoptosis: molecular aspects of cell death and disease. *Laboratory investigation*,78, 8,893-913,1998.
- 86) Korsmayer SJ, bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulator of cell death. *Blood*, 80, 4:879-886,1992.
- 87) Patron M, Smith I, et al. Studies of apoptosis in breast cancer, *BMJ* 322:1528-1532,2001.
- 88) Kitamura Y, Kamoshima W, et al. Alteration of proteins regulating apoptosis, bcl-2, bcl-xl, bax, bak, bad, bcl-1 and cyp32, in Alzheimer's disease. *Brain Research* 780,260-269,1998.
- 89) Ke N, Reed JC. Bcl-2 family member that differently binds and regulated bax and bak. *JBC*,276,16:12481-84,2001.
- 90) Li XS, Mannuchi R, et al. Overexpression of bcl-xl underlies the molecular basis for resistance to staurosporine-induced apoptosis in PC-3 cells. *Cancer research* 61, 1699-1706,2001.
- 91) Soini Y, Kinnula V, et al, Apoptosis and expression of apoptosis regulating proteins bcl-2, mcl-1, bcl-X, and bax in malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 1999 Nov;5(11):3508-15.
- 92) Yang S, Tsai T, et al, Down-modulation of Bcl-XL, release of cytochrome c and sequential activation of caspases during honokiol-induced apoptosis in human squamous lung cancer CH27 cells. *Biochem Pharmacol*. 2002 May 1;63(9):1641-51.
- 93) Granville DJ, Cartjy CM, et al. Apoptosis: molecular aspects of cell death and disease. *Lab Invest*. 1998 Aug;78(8):893-913.

- 94) Nunez G, Hu Y, et al. Caspases: the proteases of the apoptotic pathway. *Oncogene*; 17:3237-3245, 1998.
- 95) Lacasse EC, Baird S. The inhibitors of the apoptosis (IAPs) and their emerging role in cancer. *Oncogene*; 17:3247-3259, 1998.
- 96) Steller H. Mechanisms of cellular suicide. *Science*; 267:1445-1449, 1995.
- 97) Schmitz I. Regulation of death receptor-mediated apoptosis pathways. *The int. J Bio.* 1123-1136, 2000.
- 98) Gren DR, Reed Jr. Mitochondria and apoptosis. *Science*; 281:1309-1315, 1998.
- 99) Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83: 493-501
- 100) Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT, Smith E, Haudenschild C, Lane TF, Hla T. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem.* 2001 May 25; 276(21): 18563-9. Epub 2001 Mar 07.
- 101) Wiese FW, Thompson PA, Kadlubar FF. Carcinogen substrate specificity of human COX-1 and COX-2. *Carcinogenesis.* 2001 Jan; 22(1): 5-10.
- 102) Plastaras JP, Guengerich FP, Nebert DW, Marnett LJ. Xenobiotic-metabolizing cytochromes P450 convert prostaglandin endoperoxide to hydroxyheptadecatrienoic acid and the mutagen, malondialdehyde. *J Biol Chem.* 2000 Apr 21 ; 275(16): 11784-
- 103) Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, Edwards DA, Flickinger AG, Moore RJ, Seibert K. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res.* 2000 Mar 1; 60(5): 1306-11.
- 104) Balch CM, Dougherty PA, Cloud GA, Tilden AB. Prostaglandin E2-mediated suppression of cellular immunity in colon cancer patients. *Surgery.* 1984 Jan; 95(1): 71-7.
- 105) Kambayashi T, Alexander HR, Fong M, Strassmann G. Potential involvement of IL-10 in suppressing tumor-associated macrophages. Colon-26-derived prostaglandin E2 inhibits TNF-alpha release via a mechanism involving IL-10. *Immunol.* 1995 Apr 1; 154(7):3383-90.
- 106) Stolina M, Sharma S, Lin Y, Dohadwala M, Gardner B, Luo J, Zhu L, Kronenberg M, Miller PW, Portanova J, Lee JC, Dubinett SM. Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis. *J Immunol.* 2000 Jan 1; 164(1): 361-70.
- 107) Plescia OJ, Smith AH, Grinwich K. Subversion of immune system by tumor cells and role of prostaglandins. *Proc Natl Acad Sci U SA.* 1975 May; 72(5): 1848-51.
- 108) Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc natl acad sci usa* 1997; 94: 3336-40.
- 109) Dohadwala M, Luo J, Zhu L, Lin Y, Dougherty GJ, Sharma S, Huang M, Pold M, Batra RK, Dubinett SM. Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2-dependent invasion is mediated by CD44. *J Biol Chem.* 2001 Jun 15; 276(24): 20809-12. Epub 2001 Apr 24.
- 110) Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature.* 2000 May 25; 405(6785):421-4.
- 111) Xin X, Yang S, Kowalski J, Gerritsen ME. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 1999 Mar 26; 274(13): 9116-21.
- 112) Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochim Biophys Acta.* 1996 Jan 5; 1299 (1): 125-40

- 113) Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS, Fitzgerald GA. Human platelet/ erythro leukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB J*. 1991 Jun; 5(9): 2304-12
- 114) Habib A, Creminon C, Frobert Y, Grassi J, Pradelles P, Maclouf J. Demonstration of an inducible cyclooxygenase in human endothelial cells using antibodies raised against the carboxyl-terminal region of the cyclooxygenase-2. *J Biol Chem*. 1993 Nov 5; 268(31) :23448-54.
- 115) O'Sullivan MG, Chilton FH, Huggins EM Jr, McCall CE. Lipopolysaccharide priming of alveolar macrophages for enhanced synthesis of prostanoids involves induction of a novel prostaglandin H synthase. *J Biol Chem*. 1992 Jul 25; 267(21): 14547-50.
- 116) O'Sullivan MG, Huggins EM Jr, Meade EA, DeWitt DL, McCall CE. Lipopolysaccharide induces PG H synthase-2 in alveolar macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992 Sep 16; 187(2): 1123-7.
- 117) Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JT, et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res*. 1996 Oct 1; 56(19): 4424-9
- 118) Inoue H, Yokoyama C, Hara S, Tone Y, Tanabe T. Transcriptional regulation of human prostaglandin-endoperoxide synthase-2 gene by lipopolysaccharide and phorbol ester in vascular endothelial cells. Involvement of both nuclear factor for interleukin-6 expression site and cAMP response element. *J Biol Chem*. 1995 Oct 20; 270(42): 24965-71
- 119) Sheng H, Shao J, Dixon DA, Williams CS, Prescott SM, DuBois RN, Beauchamp RD. Transforming growth factor-beta1 enhances Ha-ras-induced expression of cyclooxygenase-2 in intestinal epithelial cells via stabilization of mRNA. *J Biol Chem*. 2000 Mar 3; 275(9): 6628-35.
- 120) Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO, Dang C, Howe LR, Weksler BB, Subbaramaiah K. Cyclooxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol*. 2001 Sep; 2(9): 544-51.
- 121) Copeland RA, Williams JM, Giannaras J, Nurnberg S, Covington M, Pinto D, Pick S, Trzaskos JM. Mechanism of selective inhibition of the inducible isoform of prostaglandin G/H synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Nov 8; 91(23): 11202-6
- 122) Masferrer JL, Isakson PC, Seibert K. Cyclooxygenase-2 inhibitors: a new class of antiinflammatory agents that spare the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996 Jun; 25(2): 363-72.
- 123) Smith WL, Meade EA, DeWitt DL. Pharmacology of prostaglandin endoperoxide synthase isozymes-1 and -2. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Apr 18; 714: 136-42
- 124) Inoue H, Yokoyama C, Hara S, et al. Transcriptional regulation of human prostaglandin-endoperoxide synthase-2 gene by lipopolysaccharide and phorbol ester and cAMP response element. *J Biol Chem* 1995; 270: 24965-71
- 125) Chiu CH, McEntee MF, Whelan J. Sulindac causes rapid regression of preexisting tumors in Min/+ mice independent of prostaglandin biosynthesis. *Cancer Res*. 1997 Oct 1; 57(19): 4267-73.
- 126) Dizdar Y., Kolon kanserinde COX-2 ekspresyonunun histopatolojik parametrelerle korelasyonu ve tedavideki prognostik önemi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı Onkolojik Biyoloji ve İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul 2003
- 127) Williams CS, DuBois RN. Prostaglandin endoperoxide synthase: why two isoforms? *Am J Physiol*. 1996 Mar; 270(3 Pt 1): G393-400.

- 128) Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, Kimura S, Kato H, Kondo M, Hla T. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 1995 Sep 1; 55(17): 3785-9.
- 129) Ristimaki A, Honkanen N, Jankala H, Sipponen P, Harkonen M. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res.* 1997 Apr 1; 57(7): 1276-80.
- 130) Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, Tarnawski AS. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med.* 1999 Dec; 5(12): 1418-23
- 131) Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res.* 1998 Jul 15; 58(14): 2929-34.
- 132) Kondo M, Yamamoto H, Nagano H, Okami J; Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1999 Dec; 5(12): 4005-12.
- 133) Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, Kawaguchi T, Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Hepatology.* 1999 Mar; 29(3): 688-96.69
- 134) Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, 3rd. Cyclooxygenase-2 expression is upregulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res.* 1999 Mar 1; 59(5): 987-90.
- 135) Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res.* 1999 Mar 1; 59(5): 991-4.
- 136) Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, Karjalainen A, Vainio H, Ristimaki A. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res.* 1998 Nov 15; 58(22): 4997-5001.
- 137) Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, Woerner BM, COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer.* 2000 Dec 15; 89(12): 2637-45.
- 138) Parrett ML, Harris RE, Joarder FS, et al. Cyclooxygenase-2 gene expression in human breast cancer. *Int J Oncol* 1997; 10: 503-7
- 139) Uotila P, Valve E, Martikainen P, . Increased expression of cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-2 in human prostate cancer. *Urol Res.* 2001 Feb; 29(1): 23-8.
- 140) Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Bostwick DG, Mukhtar H. Over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *Prostate.* 2000 Jan; 42(1): 73-8.
- 141) Shirahama T. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in transitional cell carcinoma and its preneoplastic lesions in the human urinary bladder. *Clin Cancer Res.* 2000 Jun; 6(6): 2424-30.
- 142) Mohammed SI, Knapp DW, Bostwick DG, Foster RS, Khan KN, Masferrer JL, Woerner BM, Snyder PW, Koki AT. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder. *Cancer Res.* 1999 Nov 15; 59(22): 5647-50.
- 143) Kulkarni S, Rader JS, Zhang F, Liapis H, Koki AT, Masferrer JL, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2001 Feb; 7(2): 429-34.
- 144) Tong BJ, Tan J, Tajeda L, Das SK, Chapman JA, DuBois RN, Dey SK. Heightened expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator activated receptor-delta in human endometrial adenocarcinoma. *Neoplasia.* 2000 Nov-Dec; 2(6): 483-90.

- 145) Muller-Decker K, Reinerth G, Krieg P, Zimmermann R, Heise H, Bayerl C, Marks F, Furstenberger G. Prostaglandin-H-synthase isozyme expression in normal and neoplastic human skin. *Int J Cancer*. 1999 Aug 27; 82(5): 648-56.
- 146) Joki T, Heese O, Nikas DC, Bello L, Zhang J. Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) in human glioma and in vitro inhibition by a specific COX-2 inhibitor, NS-398. *Cancer Res*. 2000 Sep 1;60(17): 4926-31
- 147) Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 1993 May 6; 328(18):1313-6.
- 148) Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 1991 Sep; 101(3): 635-9.
- 149) Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 1993 Dec; 80(12): 1618-9.
- 150) Thorson AG, Lynch HT, Smyrk TC. Rectal cancer in FAP patient after sulindac. *Lancet*. 1994 Jan 15; 343 (8890): 180.
- 150) Waddell WR, Ganser GF, Cerise EJ, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *Am J Surg*. 1989 Jan; 157(1): 175-9.
- 151) Winde G, Schmid KW, Schlegel W, Fischer R, Osswald H, Bunte H. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of a low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. *Dis Colon Rectum*. 1995 Aug; 38(8): 813-30
- 152) Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, *N Engl J Med*. 2000 Jun 29; 342(26): 1946-52. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29; 342(26): 1946-52.
- 153) Beazer-Barclay Y, Levy DB, Moser AR, Dove WF, Hamilton SR, Sulindac suppresses tumorigenesis in the Min mouse. *Carcinogenesis*. 1996 Aug;17(8) :1757-60.
- 154) Mahmoud NN, Boolbol SK, Dannenberg AJ. The sulfide metabolite of sulindac prevents tumors and restores enterocyte apoptosis in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis*. 1998 Jan; 19(1): 87-91.
- 155) Boolbol SK, Dannenberg AJ, Chadburn A, Martucci C, Cyclooxygenase-2 overexpression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res*. 1996 Jun 1; 6(11):2556-60.
- 156) Washington K, Hamilton K. Expression of beta-catenin and alfa catenin and E-cadherin in barrett's esophageal adenocarcinomas. *Mod pathol*. 1998; 11(9);805-813.
- 157) Huiping C, Jonassan JG.,et al. Alterations of E-cadherin and beta-catenin in gastic cancers. *BMC Cancer* 2001;1:16-30
- 158) Jawhari, Pignatelli, Farthing. The importance of the E-cadherin , beta-catenin complex in the maintenance of intestinal epithelial homoestasis:more than intercellular glue? *Gut* 1997; 41:581-584
- 159) Tsuji H, Takahashi H. Nuclear localization of beta-catenin in the hair matrix cells and differentiated keratinocytes. *Journal of Dermatological Science* 2001; 27:170:177

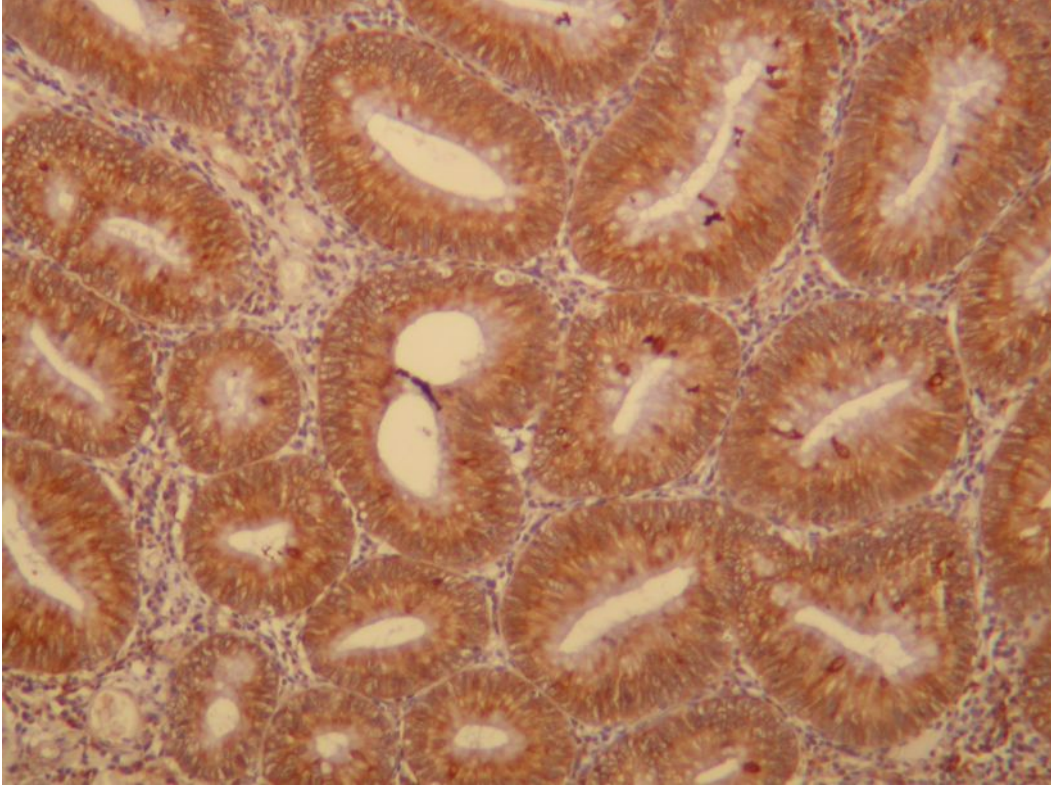
- 160) Moustafa AA, Yen L. Regulation of E-cadherin , beta-catenin complex patterns by epidermal growth factor receptor modulation in human lung cancer cells. *Lung Cancer* 2002;37:49-56
- 161) Muro G, Munoz J, et al. Prognostic value of the expression of E-cadherin , beta-catenin in bladder cancer. *European Journal of Cancer* 2000;36:357-362
- 162) Aust DE, Terdiman J, et al. Altered distribution of beta catenin, and its binding proteins E-cadherin and APC, in ulcerative colitis related colorectal cancers. *Mod pathol.* 2001; 14:29-39
- 163) Murata M, Iwao K, Miyoshi Y. Activation of the beta catenin gene by interstitial deletions involving exon 3 as early event in colorectal tumorigenesis. *Cancer Letters* 2000;159:73-78
- 164) Zhou YN, Xu CP, Han B. Expression of E-cadherin , beta-catenin in gastric carcinoma and its correlation with the clinicopathological features and patient survival. *World J Gastroenterology* 2002;8.(6): 987-993.
- 165) Porfiri E, Albert I, et al. Induction of beta-catenin-LEF-1 complex by WNT-1 and transforming mutants of beta-catenin. *Oncogene* 2007 ;15:2833-2839.
- 166) Korinek V, Barker N, Morin P. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC2/2. *Colon carcinoma Science* 1997;275-279.
- 167) Morin P, Sparks A, Korinek V. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997;275
- 168) Akiyama Y, Yagi O K, Ishikawa T. Genetic alterations are frequent in APC but rare in the TGF-beta TYPE II receptor gene in cancer in adenomas of the colon. *Cancer letters* 1998; 125:89-96.
- 169) Nilbert M, Ramberch E. beta-catenin activation through mutation is rare in rectal cancer. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2001; 128:43-45.
- 170) Tanaka M, Edanuki G, Kitajama G. Abnormal expression of E-cadherin, beta-catenin may be a molecular marker of submucosal invasion and lymph node metastasis in early gastric cancer. *British Journal of surgery* 2002; 89:236-244.
- 171) Hidaka N, Nagao T, Asoh A. Expression E-cadherin , beta-catenin, gamma-catenin in bronchioloalveolar carcinoma and conventional pulmonary adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1998; 11(11): 1039-1045.
- 172) Ellenson LH, Soslow RA, et al. E-cadherin, beta-catenin expression patterns in high grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol* 2002; 15: 1032-1037.
- 173) Qian ZR, Li CC, Yamasaki H. Role of E-cadherin, alpha- beta and gamma catenin and p120 in prolactinoma behavior. *Mod Pathol* 2002; 15: 1357-1365.
- 174) Kumar V, Abbas A.K, Fausto N; Neoplasia, chapter 7, in Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed,p269-342, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.5
- 175) Seidman JD,Russel P,Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of the Ovary, chapter 18, Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Ed Kurman RJ. 5th ed., p791-904 Springer,New York, 2002
- 176) Vojtesek B, Bartek J, Midgley CA, Lane DP. An immunochemical analysis of the human nuclear phosphoprotein P53. *J Immunol Methods.* 1992 Jul 6;151 (1-2):237-44
- 177) Vikhanskaya F, D'Incalci M and Brogginini M. p73 competes with p53 and attenuates its response in a human ovarian cancer cell line. *Nucleic Acids Res.* 2000 January 15; 28(2): 513-519.

- 178) Wang S, Guo M, Ouyang H, Li X, Cordon-Cardo C; The catalytic subunit of DNA-dependent protein kinase selectively regulates p53-dependent apoptosis but not cell-cycle arrest. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 February 15; 97(4): 1584–1588.
- 179) Vikhanskaya F, Erba E, D'Incalci M and Broggini M. Introduction of wild-type p53 in a human ovarian cancer cell line not expressing endogenous p53. *Nucleic Acids Research*, 1994, Vol.22, No:6, pp:1012-1017.
- 180) Azumi N, Czernobilsky B. Immunohistochemistry, chapter 25, Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Ed Kurman RJ. 5th ed., p:1267 Springer, New York, 2002
- 181) Henriksen R, Strang P, Wilander E., Backström T., Tribukait B and Öbergi K. P53 Expression in Epithelial Ovarian Neoplasms: Relationship to Clinical and Pathological Parameters, Ki-67 Expression and Flow Cytometry. *Gynecol Oncol*. 1994;53:301-306
- 182) Nijman HW, Lambeck A, van der Burg, van der Zee and Daemen T. Immunologic aspect of ovarian cancer and p53 as tumor antigen. *J Transl Med*. 2005; 3: 34.
- 183) Cheng X, Chen VW, et al. Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by , race, gender and age group in USA, 1992-1997. *Cancer*, 15;92(10): 2547-2554, 2001.
- 184) Cooper GS, Yuan Z, et al. A national population-based study of incidence of colorectal cancer and age. *Cancer*, 1;75(3): 775-781. 1995.
- 185) Cecillia M.F-Preiser, Noffsinger A, et al. *Gastrointestinal Pathology an Atlas and Text* Third edition. pp:691-1036. Lippincott-Raven, Philadelphia, 2008
- 186) Griffin PM, Liff JM, et al. Adenocarcinoma of the colon and rectum in persons under 40 years old. *Gastroenterology*. 100(4):1033-1040, 1991.
- 187) Mayer A, Takimoto M, Fritz E, Schellander G, Koşer K, Ludwig H. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71:2454-60
- 188) O'connell JM, Maggard MA, et al. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg*. 69(10):866-872. 2003
- 189) Nelson RL, Persky V, Turyk M. Time trends in colorectal cancer subsite location related to age and how it affects choice of screening modality. *J Surg Oncol*. ;69(4):235-238, 1998.
- 190) Laakso M, Mutru O, Isomaki H and Koota K. Cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. ,13: 522- 526, 1986.
- 191) Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, Hoover R, And Freumeni JF. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst*. 85: 307- 311, 1993.
- 192) Farrow Dc, Vaughan TL, Hansten PD, Stanford JL, Risch HA, Gamon MD, Chow WH et al. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*. 7: 97-102, 1998.
- 193) Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA, Lancashire RJ. Effect of antiinflammatory drugs on overall risk of common cancer: case control study in general practice research database. *BMJ*. 2000 Jun 17; 320 (7250): 1642- 6
- 194) Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up- Regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*: 1994 oct ; 107 (4): 1183- 8.
- 195) Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD: Aspirin use and risk of fatal cancer . *Cancer Res.*, 53: 1322- 1327, 1993.

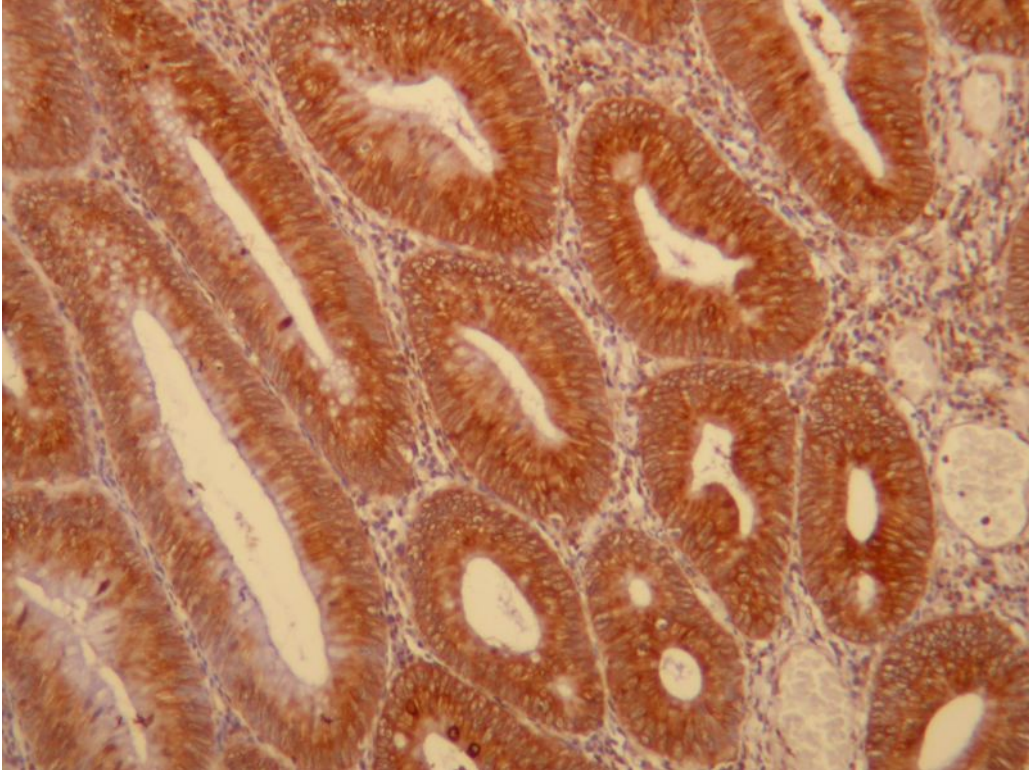
- 196) Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD and Shapiro S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 9: 119-123, 2000.
- 197) Funkhouser EM, And Sharp GB. Aspirin and reduced risk of esophageal carcinoma . *Cancer (Phila)*. 76: 1116- 1119, 1995.
- 198) Laakso M, Mutru O, Isomaki H, Koota A: Cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 522-526
- 199) Thun MJ: Aspirin , NSAIDs and digestive tract cancers. *Cancer Metastasis Rev* 1994; 13: 269-288
- 200) Sheng H, Shao J, Dixon DA, Williams CS, Prescott SM, DuBois RN, Beauchamp RD. Transforming growth factor-beta1 enhances Ha-ras-induced expression of cyclooxygenase-2 in intestinal epithelial cells via stabilization of mRNA. *J Biol Chem.* 2000; 275: 6628-6635.
- 201) Sheng H, Shao J, Washington MK, DuBois RN: Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 18075-18081
- 202) Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN: Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705-716
- 203) Joo YE, Kim HS, Min SW, Lee WS, Park CH, Park CS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. Expression of cyclooxygenase-2 protein in colorectal carcinomas. *Int J Gastrointest Cancer.* 2002; 31(1-3): 147-54.
- 204) Zhan J, Liu JP, Zhu ZH, Yao HR, Chen CY. Relationship between COX-2 expression and clinicopathological features of colorectal cancers. *Chin Med J (Engl)*. 2004 Aug;117(8): 1151-4
- 205) Wendum D, Masliah J, Trugnan G, Flejou JF: Cyclooxygenase-2 and its role in colorectal cancer development. *Virchows Arch.* 2004 ;445 :327-333
- 206) Iwamoto M, Ahnen DJ, Franklin WA, Maltzman TH. Expression of β -catenin and full-length APC protein in normal and neoplastic colonic tissues. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1935-1940.
- 207) Schohl A, Fagotto F. β -catenin, MAPK and Smad signaling during early Xenopus development. *Development* 2001;129:37-52.
- 208) A. Ensari, Ö.H. Erinanç Kolorektal Karsinogenezde TGF-SMAD Arayolu, Matriksmetalloproteinazlar ve Doku inhibitörlerinin ilişkisi 20030809158 Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Ankara - " 2006 ")
- 209) S C C Wong, E S F Lo, A K C Chan, K C Lee, W L Hsiao J Nuclear β catenin as a potential prognostic and diagnostic marker in patients with colorectal cancer from Hong Kong: *Clin Pathol Mol Pathol* 2003;56:347-352
- 210) Han Chang, Jang-Ming Su, Chee C. Huang et al Using a combination of cytochrome P450 1B1 and β catenin for early diagnosis and prevention of colorectal cancer)
- 211) Terry MB, Neugut AI, Mansukhani M, Wayne Jet al. Tobacco, alcohol, and p53 overexpression in early colorectal neoplasia. *BMC Cancer* 2003; 3: 29.)
- 212) Kitayama J, Tomozawa S, Tsuno NH, Sunami E, Hatano K, Osada T, Saito S. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with tumour recurrence ,especially hematogenic metastasis, of colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2000 Aug; 83 (3): 324- 8.
- 213) Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 Glucose transporter in human breast cancer. *Cancer* 1993; 72:2979-2985.
- 214) Smith EM, Summersgill KF, Allen J, et al: Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 1069-76.

- 215) Spafford MF, Koeppe J, Pan Z, Archer PG, Meyers AD, Franklin WA. Correlation of tumor markers p53, bcl-2, CD34, CD44v6 and Ki-67 with survival and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 627-32.
- 216) Sternberg SS, Antonioli DA ; Pathology of the larynx, in: Diagnostic Surgical Pathology, 3rd edition, Vol 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins,1999,925-947
- 217) Strand S, Galle PR : Immune evasion by tumors: involvement of Fas (CD95/Apo1) system and its clinical implications. Mol Med Today 1998; 4:63-8.
- 218) Thompson CB : Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995; 267: 1456-62.
- 219) Bunz F, Fauth C, Speicher MR. Targeted inactivation of p53 in human cells does not result in aneuploidy. Canc Res 2002 ; 62 : 1129 -33
- 220) Shariat SF, Tokunaga H, Zhuo JH. P53, p21, pRb and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. J Clin Onchol 2004 ; 22 (6) :1014 -1024

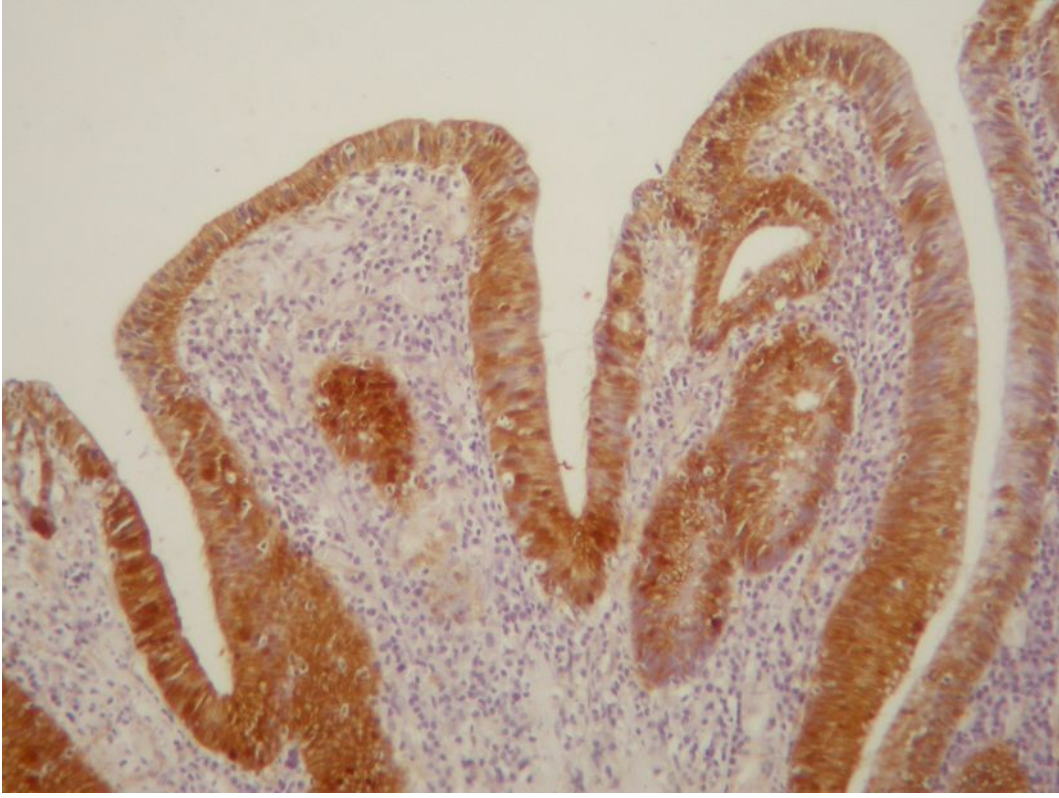
10-RESİMLER:



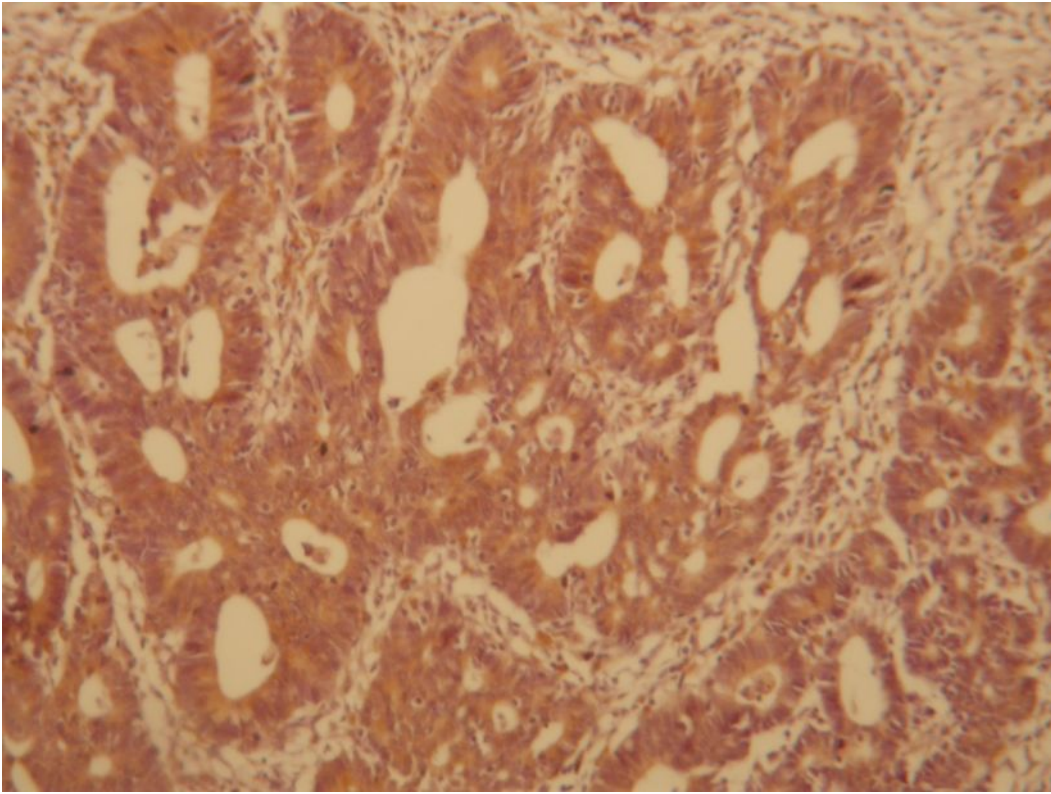
Resim 1. Tübüler Adenom (COX-2 10x10)



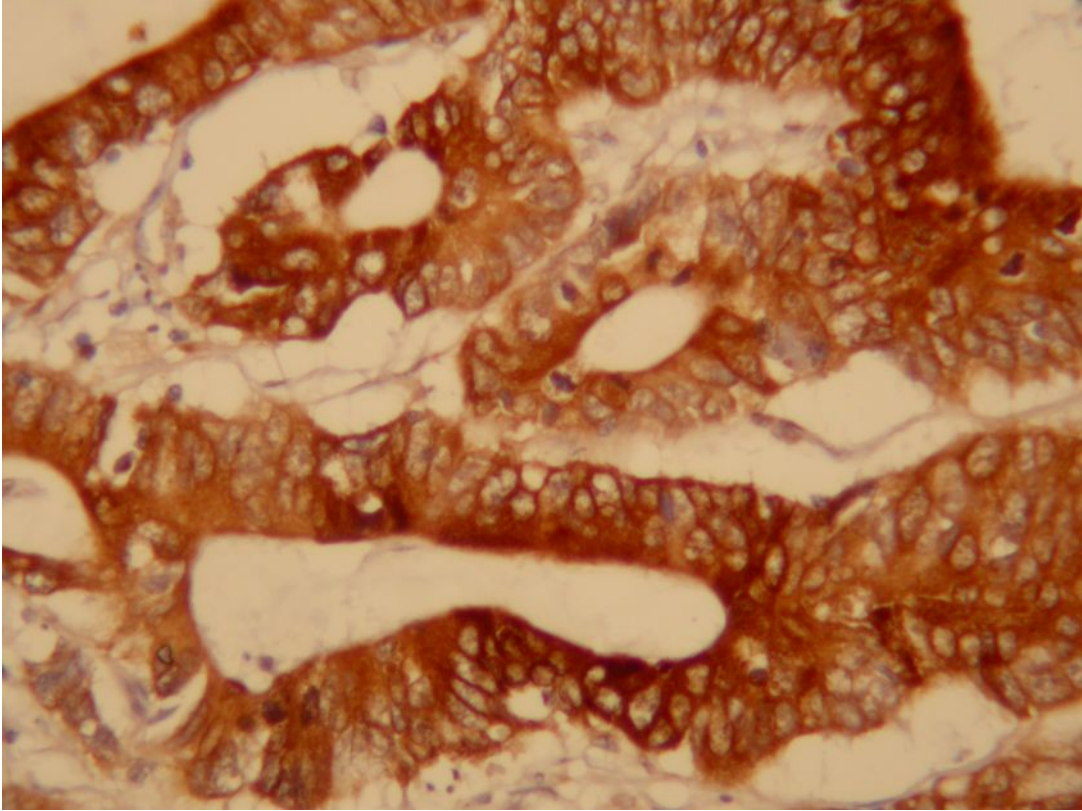
Resim 2. Tübülovillöz Adenom (COX-2 10x10)



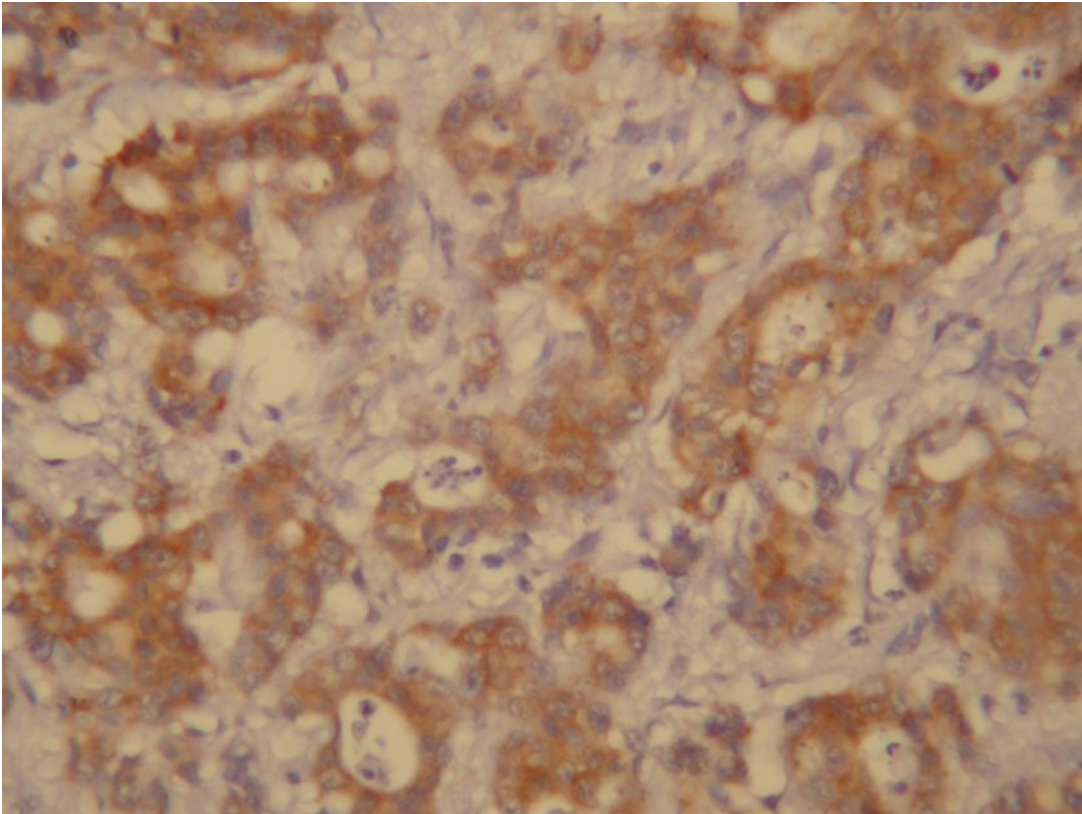
Resim 3. Villöz Adenom (COX-2 10x10)



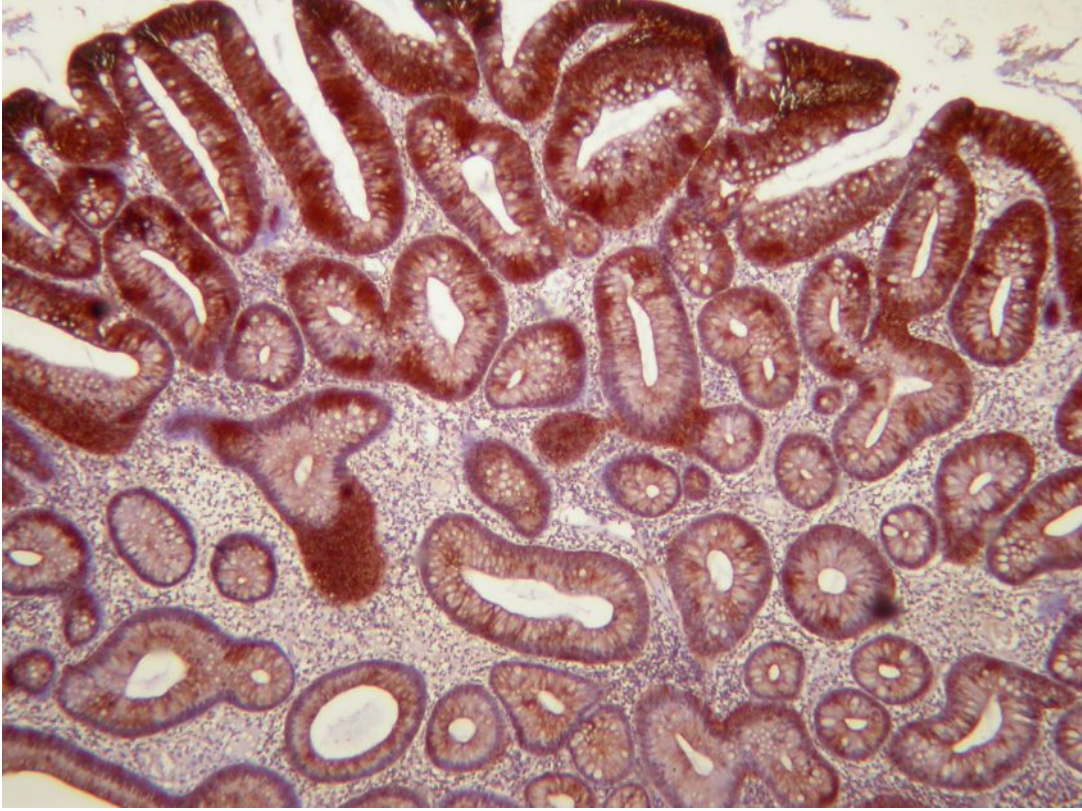
Resim 4. İyi Diferansiye Adenokarsinom (COX-2 10x10)



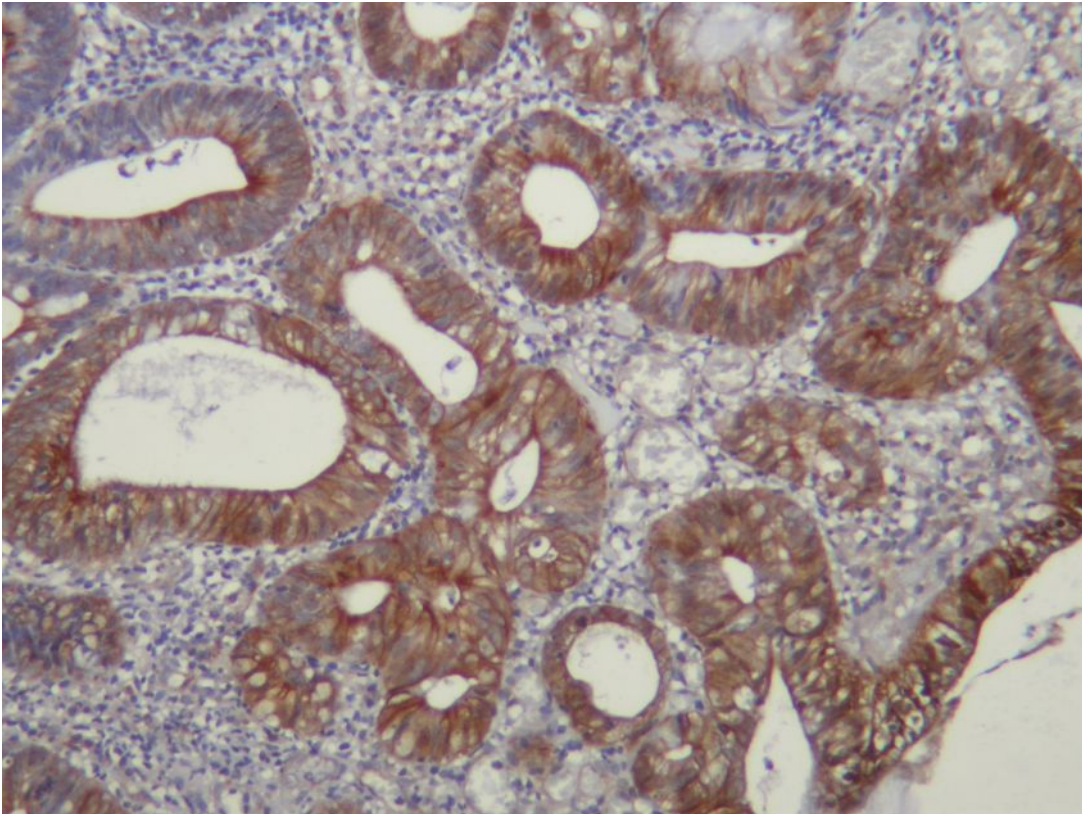
Resim 5. Orta Diferansiye Adenokarsinom (COX-2 20x10)



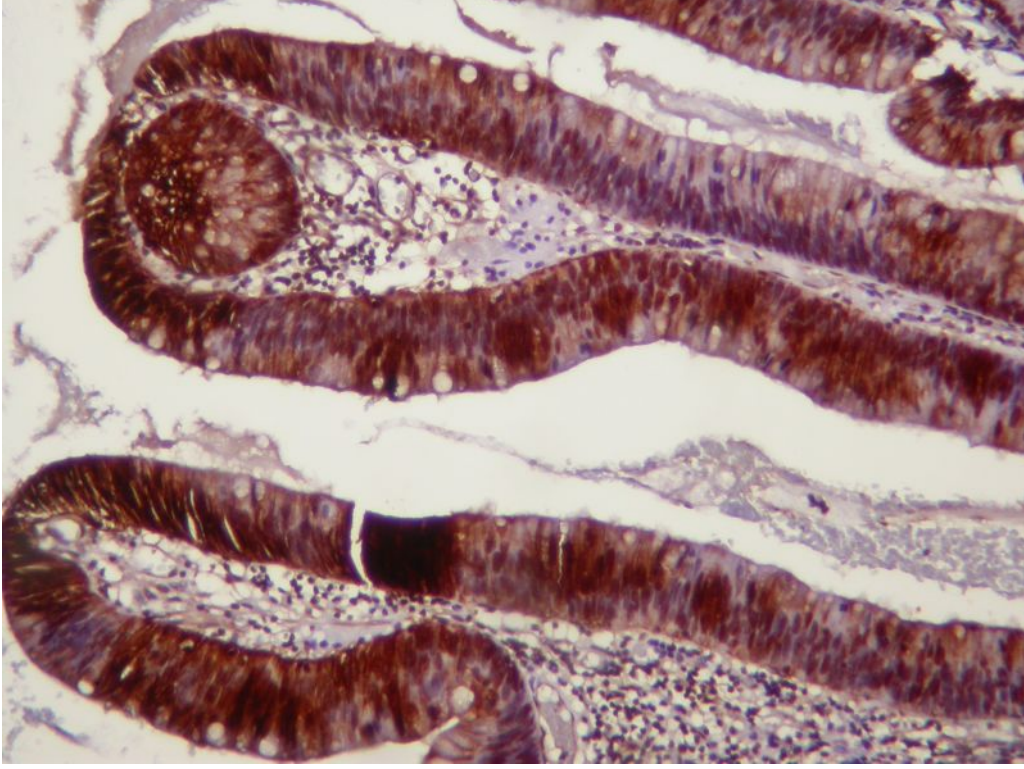
Resim 6. Az Diferansiye Adenokarsinom (COX-2 20x10)



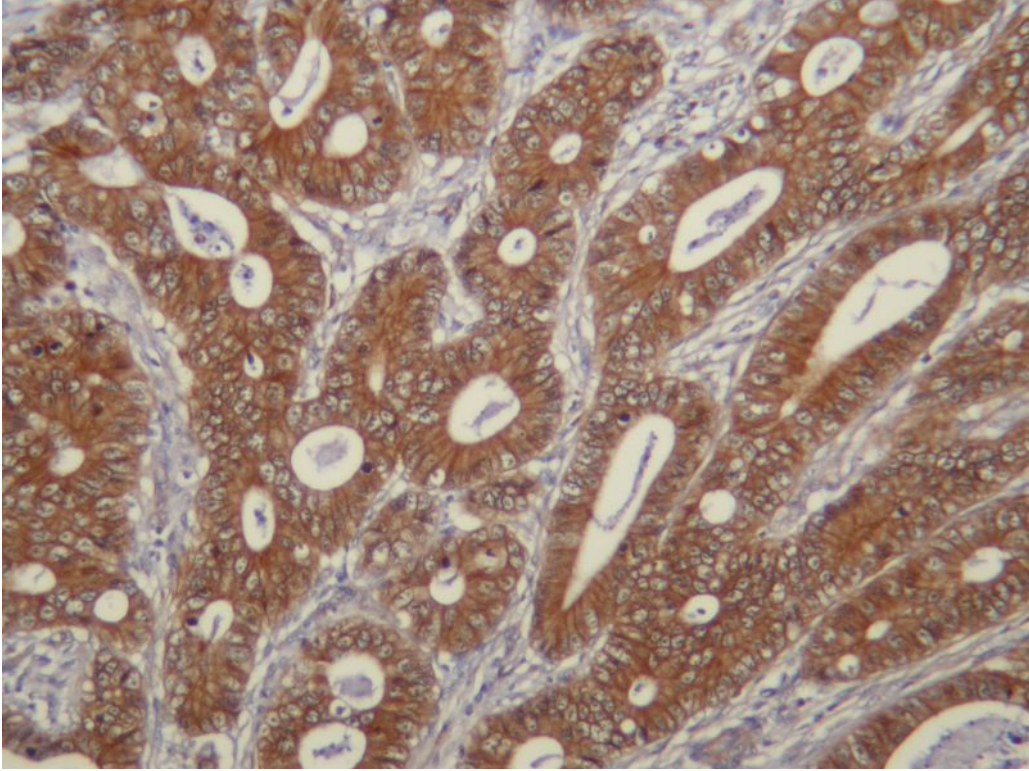
Resim 7. Tübüler Adenom (Beta-katenin 4x10)



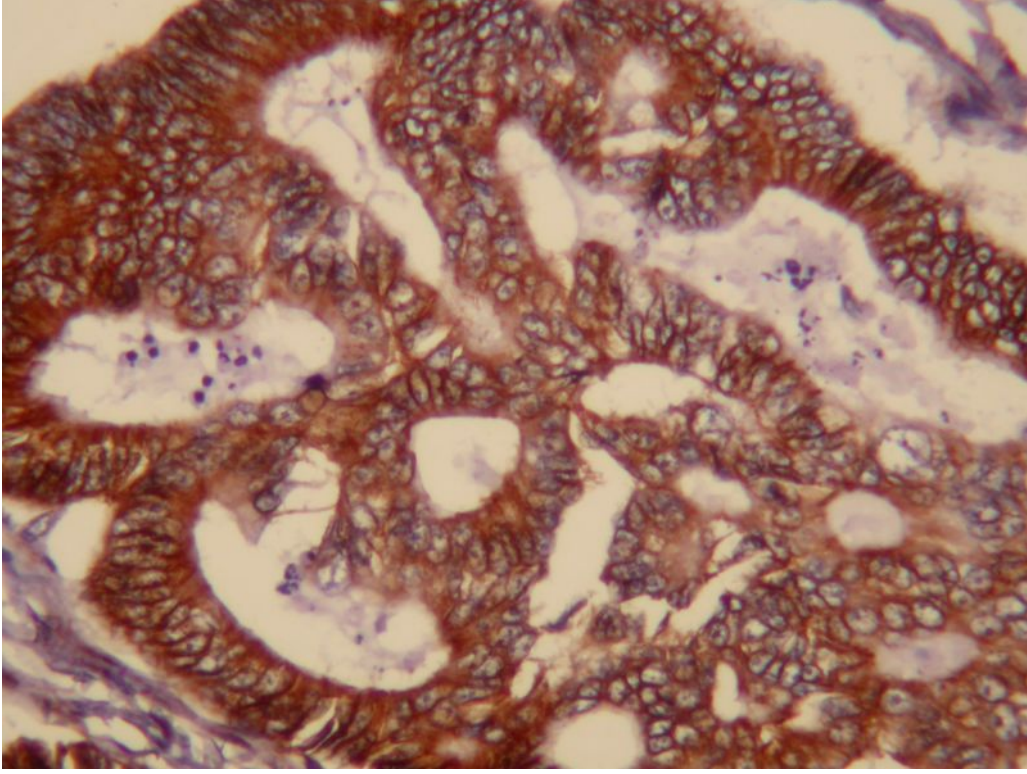
Resim 8. Tübülovillöz Adenom (Beta-katenin 10x10)



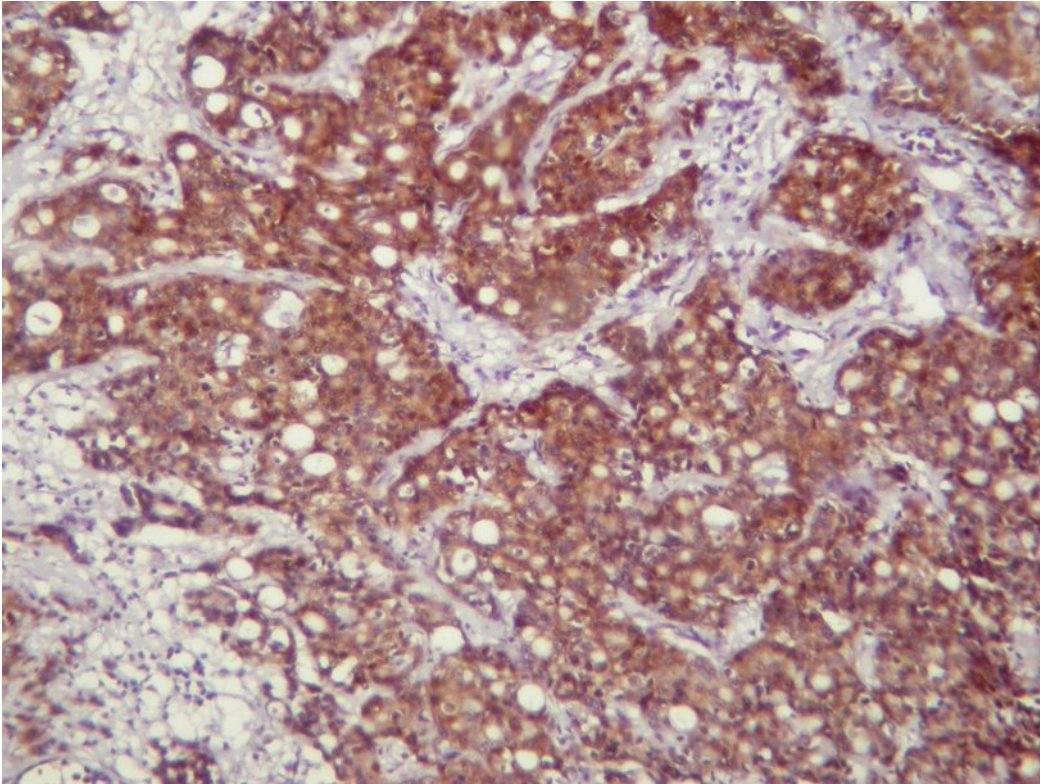
Resim 9. Villöz Adenom (Beta-katenin 20x10)



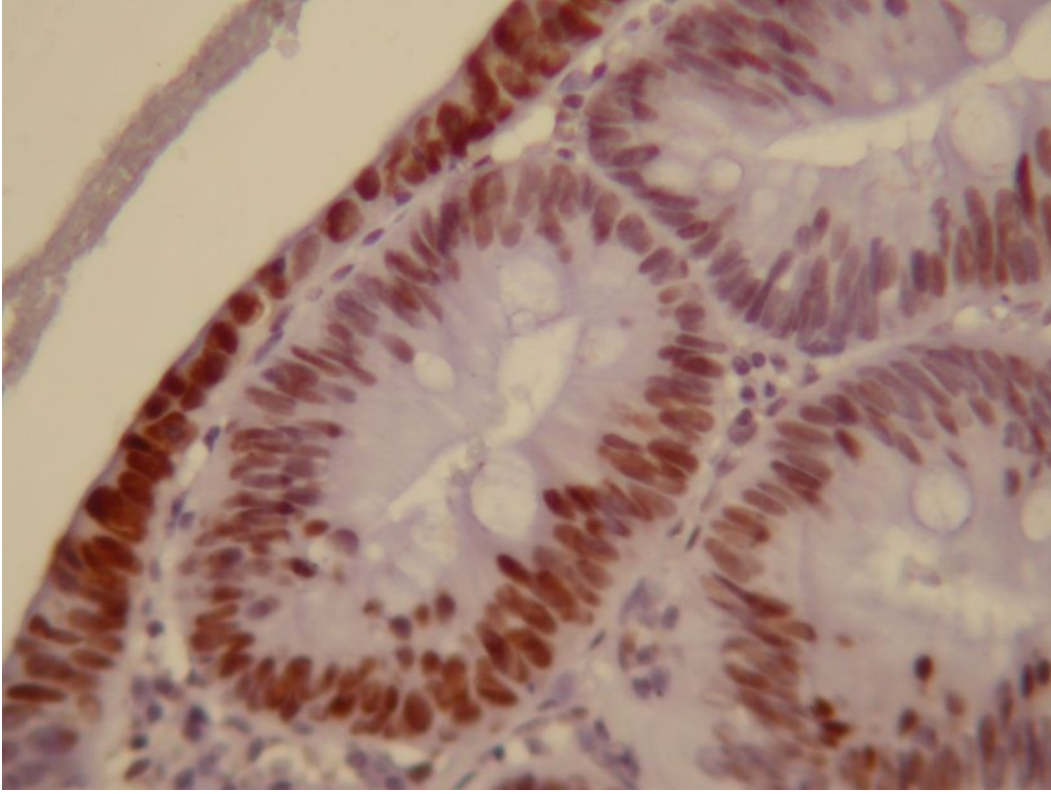
Resim 10. İyi Diferansiye Adenokarsinom (Beta-katenin 10x10)



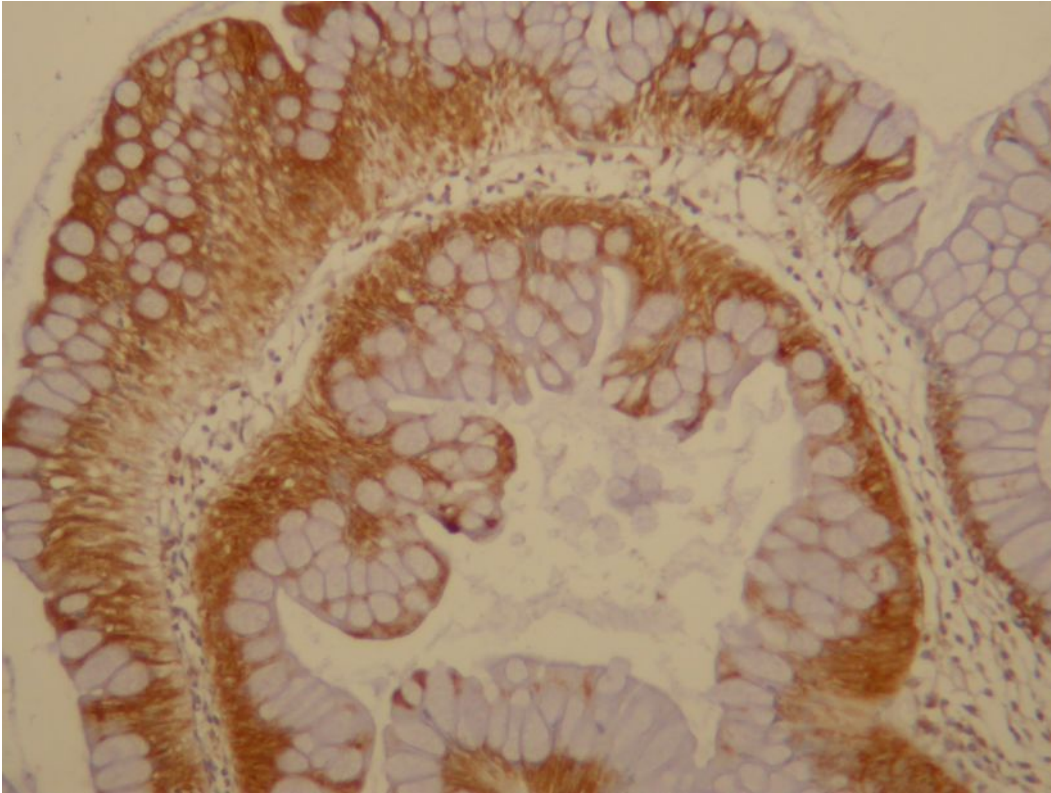
Resim 11. Orta Diferansiye Adenokarsinom (Beta-katenin 20x10)



Resim 12. Az Diferansiye Adenokarsinom (Beta-katenin 4x10)

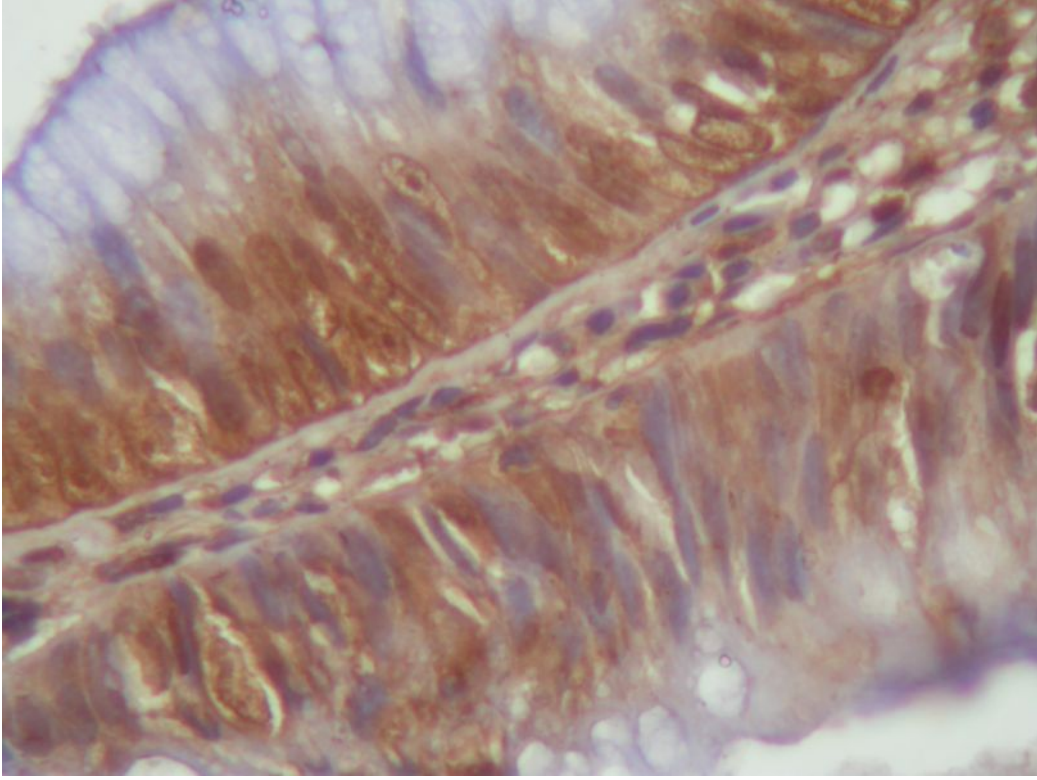


Resim 13. Tübüler Adenom (p53 4x10)

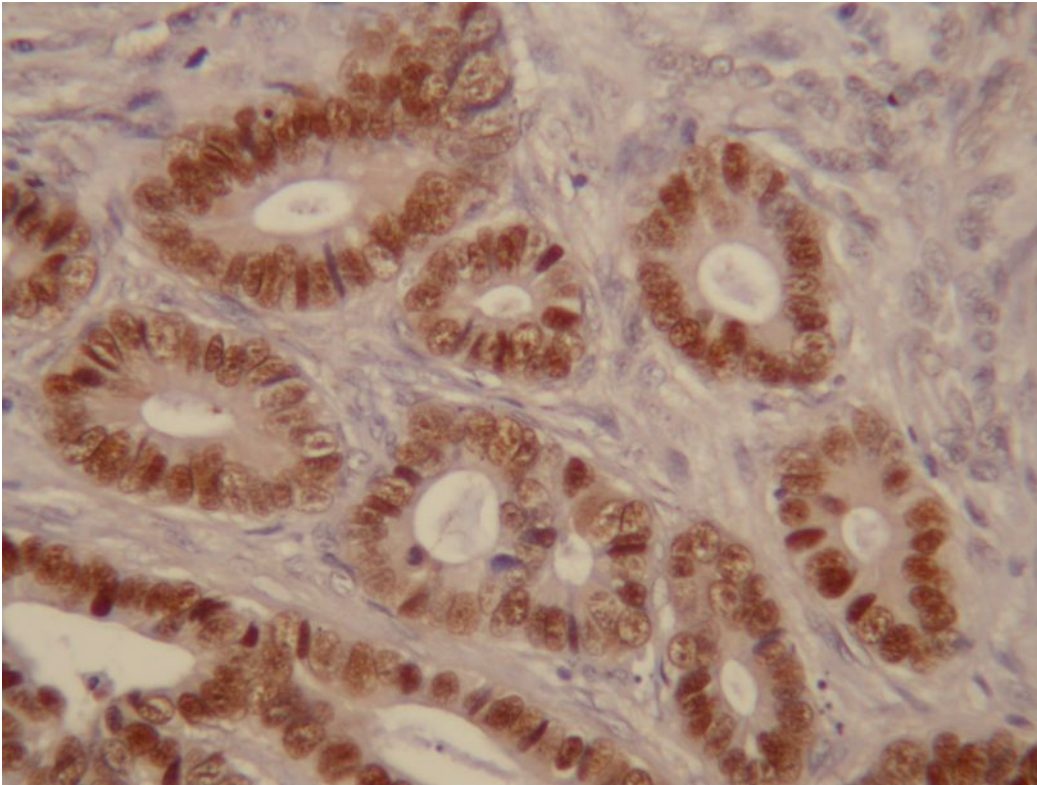


Resim

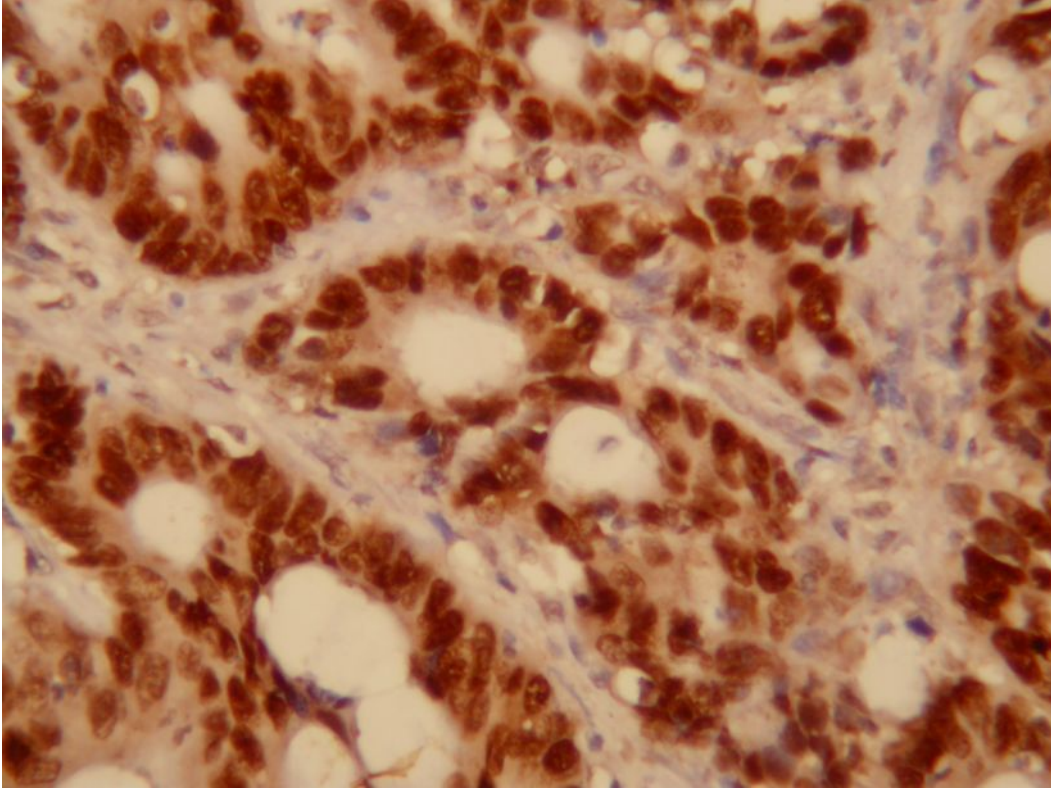
14. Tübülovillöz Adenom (p53 20x10)



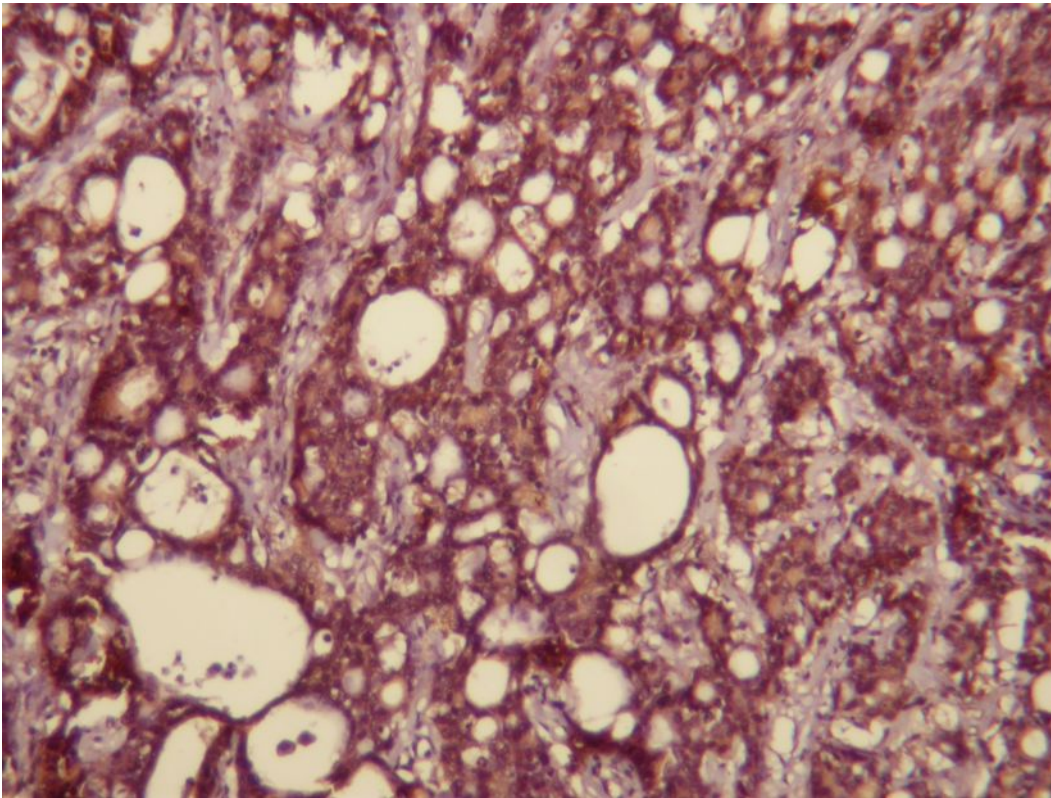
Resim 15. Villöz Adenom (p53 40x10)



Resim 16. İyi Diferansiye Adenokarsinom (p53 20x10)



Resim 17. Orta Diferansiye Adenokarsinom (p53 20x10)



Resim 18. Kötü Diferansiye Adenokarsinom (p53 10x10)

11-ÖZGEÇMİŞ:

1976 yılında Malatya'da doğdum. İlk,orta ve lise öğrenimimi Malatya'da tamamladıktan sonra 1999 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Murgul Sağlık Merkezi, Mut TEAŞ ve Malatya DHMİ'de toplam 4 yıl görev yaptıktan sonra 2004 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü ihtisasına başladım. Halen burada araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.