



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ**

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Sibel Bektaş

**KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMDA
TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ GOLPH3
EKSPRESYONU VE HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Neslihan Komut

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAğLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ**

**KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMDA
TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ GOLPH3
EKSPRESYONU VE HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Neslihan Komut

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sibel Bektaş
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez sürecimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, çalışkanlığı ve azmi ile örnek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak akademik gelişimime katkı sağlayan eğitim sorumlusu ve tez danışman hocam Prof. Dr. Sibel Bektaş'a, asistanlığa başladığım ilk günden bugüne kadar bilgi ve becerilerimin gelişmesinde azami emeği olan, desteğini hep hissettiğim ve bilgisine sonsuz saygı duyduğum eğitim görevlisi hocam Uzm. Dr. Ayşenur İğdem'e, gerek eğitimimizde gerek çalışmalarımızda kıymetli katkıları olan Doç. Dr. Elife Kımiloğlu'na, tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum emekli olarak bölümümüzden ayrılan Prof. Dr. Nusret Erdoğan'a, Prof. Dr. Dilaver Demirel'e, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim bölümümüzden ayrılan uzmanlarımız Dr.Nilsen Erdoğan ve Dr. Filiz Yılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın her aşamasında ve hayatımda iyi ve kötü günlerimi paylaştığım, bilgi ve tecrübelerini sınırsızca sunan, sevgilerini her zaman hissettiğim başta kıymetli dostlarım Dr. Merve Cin ve Dr. Özgecan Gündoğar olmak üzere, her biri benim için çok değerli emektar asistan arkadaşlarım Dr. İrem Yanık'a, Dr. Pelin Akbaş'a, Dr. Ayşegül Oymak'a, Dr. Ahenk Karagülle'ye, meslek hayatına yeni bir yolda devam eden kıymetli dostum Dr. Havva Ceren Ağcakoyunlu'ya ve desteğini esirgemeyen Dr. Selçuk Cin'e teşekkür ederim.

Laboratuvarımızda çalışan ve tez sürecimde destek olan başta Ayşegül Altay, Hülya Yüzgüllü, Kadir Taşkolu ve Hülya Çetinkaya olmak üzere, isimlerini burada sayamadığım ve hep hatırlayacağım tüm teknisyen arkadaşlarım ile yardımsever ve çalışkan tüm sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak kızları olmaktan gurur duyduğum, her anımda ve her koşulda destekçim, sadece varlıklarıyla bile güç veren, sınırsız sevgileriyle kuşatan, huzur ve mutluluğumun asıl kaynağı canım annem Zeynep Komut'a ve canım babam Hamza Komut'a, dünyada kendime en yakın hissettiğim insan, canımdan çok sevdiğim, en büyük destekçim, sırdaşım, arkadaşım, biricik kardeşim Av. H. Aslıhan Komut Doğan'a, en az kardeşim kadar değerli eşi hakim adayı İsmet Doğan'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
RESİM LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOLOREKTAL KARSİNOM	3
2.1.1. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.2. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.1.3. KLİNİK ÖZELLİKLER	3
2.1.4. PATOGENEZ	4
2.1.5. MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER	8
2.1.6. EVRE	9
2.2. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI	11
2.3. GOLGİ FOSFOPROTEİN 3 (GOLPH3)	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
3.1. ETİK KURUL VE BÜTÇE DESTEK BİLGİLERİ	21
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER	21
3.3. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME	21
3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM VE DEĞERLENDİRME ...	24
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	25
4. BULGULAR	26
4.1. KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	26

4.2. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI İLE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ	30
4.3. GOLPH3 İLE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ .	35
4.4. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI İLE GOLPH3 EKSPRESYONUNUN İLİŞKİSİ	44
4.5. SAĞKALIMA ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİ	45
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	61
7. RESİMLER	63
8. KAYNAKLAR	66
9. EKLER	72
EK1.zgeçmiş	72
EK2. Etik kurul onayı	76

KISALTMALAR

- ACF** : Aberrant cript foci/ Aberran kript odağı
- AJCC** : American Joint Committee on Cancer / Amerikan Kanser Komitesi
- APC** : Adenomatosis poliposis koli
- ASCO** : American Society of ClinicalOncology/ Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
- CAP** : Collage of AmericanPathologist
- CDK** : Siklin bağımlı kinaz
- CIN** : Kromozomal instabilite
- CIMP** : CpG ada metilasyon fenotipi
- CIN** : Kromozomal instabilite
- CK** : Sitokeratin
- DAB** : 3,3' diamino benzidin tetra hidroklorür
- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- EMT** : Epitelyal mezenkimal transizyon
- ER** : Endoplazmik retikulum
- ESMO**: European Society for Medical Oncology / Avrupa Medikal Onkoloji Topluluğu
- FAP** : Familyal adenomatöz poliposis
- GOLPH 3**: Golgifosfo protein 3
- HNPCC**: Herediter nonpoliposis kolorektal kanser
- H&E** : Hematoksilen & Eozin
- IGF-2** : İnsulin-likegrowth factor-2
- ITBCC**: International Tumor Budding Consensus Conference / Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı
- İHK** : İmmünohistokimya
- JSCCR**: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum / Japon Kolon ve Rektum Kanseri Derneği
- LOH** : Loss of heterozygosity
- KRK** : Kolorektal karsinom
- MAPK**: Mitojen aktif edici protein kinaz
- MDM 2**: Murine Double Minute 2

MLH1: MutL homolog 1
MLH3: MutL homolog 3
MMPs: Matriks metallo proteinazları
MMR : Mismatch tamir
MSI : Mikrosatellit instabilite
MSI-H: Yüksek mikrosatellit instabilite
MSI-L: Düşük mikrosatellit instabilite
MSH2: MutS homolog 2
MSH3: MutS homolog 3
MSH6: MutS homolog 6
MSS : Mikrosatellit stabilite
PDL-1: Programlı ölüm ligandı 1
PI3K : Fosfoinozitol 3 kinaz
PI4P : Fosfoinozitol 4 fosfat
PM : Plazma membranı
TGA : Trans golgi ağı
TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü beta
TIL : Tümörü infiltre eden lenfositler
TNM : Tümör-lenf nodu-metastaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ 2019 sınıflaması kolorektaladenokarsinom alt tipleri

Tablo 2: Primer tümörün tanımı (T)

Tablo 3: Bölgesel lenf nodu (N)

Tablo 4: Uzak metastaz (M)

Tablo 5: Prognostik evre grupları

Tablo 6: Mikroskoplar arası normalizasyon faktörü katsayıları

Tablo 7: Olguların yaş, cinsiyet ve tümör boyutuna göre dağılımı

Tablo 8: Tümörlerin lokalizasyona göre dağılımı

Tablo 9: Tümörlerin histolojik tanı ve derece ile invazyon derinliğine göre dağılımı

Tablo 10: Tümörlerin histopatolojik özellikleri ve metastaz durumuna göre dağılımı

Tablo 11: Tümörlerin inflamatuvar yanıtı göre dağılımı

Tablo 12: Olguların TNM evresine göre dağılımı

Tablo 13: Tümör tomurcuklanması ile cinsiyet, yaş ve boyut ilişkisi

Tablo 14: Tümör tomurcuklanması ile lokalizasyon ilişkisi

Tablo 15: Tümör tomurcuklanması ile anlamlı ilişki saptanan histopatolojik parametreler

Tablo 16: Tümör tomurcuklanması ile anlamlı ilişki saptanmayan histopatolojik parametreler

Tablo 17: Tümör tomurcuklanması ile klinik evre arasındaki ilişki

Tablo 18: Tümör tomurcuklanma derecesi ile anlamlı ilişki saptanan histomorfolojik parametreler

Tablo 19: GOLPH3 ekspresyonunun cinsiyet, yaş ve tümör boyutu ilişkisi

Tablo 20: GOLPH3 ekspresyonunun lokalizasyona göre dağılımı

Tablo 21: GOLPH3 ekspresyonu ile anlamlı ilişki saptanmayan histopatolojik parametrelerin ilişkisi

Tablo 22: GOLPH3 ekspresyonu ile anlamlı ilişki saptanan histopatolojik parametreler

Tablo 23: GOLPH3 GOLPH3 ekspresyonu ile klinik evre arasındaki ilişki

Tablo 24: GOLPH3 yaygınlık skoru ile anlamlı ilişki saptanan histopatolojik parametreler

Tablo 25: GOLPH3 yaygınlık skor gruplaması ile anlamlı ilişki saptanan histopatolojik parametreler

Tablo 26: GOLPH3 yoğunluk skorunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Tablo 27: Tümör tomurcuklanmasının GOLPH3 ekspresyonuna göre dağılımı

Tablo 28: Tümör tomurcuklanma skoru ile GOLPH3 ekspresyonu ilişkisi

Tablo 29: Olguların tanı sonrası genel sağkalıma göre dağılımı

Tablo 30: Tümör tomurcuklanması ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 31: GOLPH3 ekspresyonu ile klinik evre ve genel sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 32: Cox regresyon analizine göre genel sağkalıma etki eden parametreler



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Konvansiyonel adenom-karsinom sekans yolağındaki morfolojik ve moleküler değişimlerin şeması

Şekil 2: Serratedneoplazi-karsinom yolağındaki morfolojik ve moleküler değişimler ile mismatch tamir genleri ile ilişki şeması

Şekil 3: Golgi kompleksi ile PM arasındaki bağlantı

Şekil 4: GOLPH 3 etki mekanizması

Şekil 5: Olguların patolojik evresine göre dağılımı

Şekil 6: Olguların tümör tomurcuklanmasına göre dağılımı

Şekil 7: Olguların GOLPH3 ekspresyonuna göre dağılımı

RESİM LİSTESİ

Resim 1A: Kolorektal adenokarsinomda tümörün invaziv kenarında yüksek tomurcuklanma (Bd3) (H&E x200)

Resim 1B: Kolorektal adenokarsinomda tümörün invaziv kenarında yüksek tomurcuklanma (Bd3) (H&E x200)

Resim 1C: Kolorektal adenokarsinomda tümörün invaziv kenarında orta tomurcuklanma (Bd2) (H&E x200)

Resim 1D: Kolorektal adenokarsinomda tümörün invaziv kenarında düşük tomurcuklanma (Bd1) (H&E x200)

Resim 2A: Kolorektal adenokarsinomda GOLPH3 ile skor 3 yoğunlukta immünreaksiyon (DAB x200)

Resim 2B: Kolorektal adenokarsinomda GOLPH3 ile skor 3 yoğunlukta immünreaksiyon (DAB x200)

Resim 2C: Kolorektal adenokarsinomda GOLPH3 ile skor 2 yoğunlukta immünreaksiyon (DAB x200)

Resim 2D: Kolorektal adenokarsinomda GOLPH3 ile skor 2 yoğunlukta immünreaksiyon (DAB x100)

Resim 2E: Kolorektal adenokarsinomda GOLPH3 ile skor 1 yoğunlukta immünreaksiyon (DAB x200)

Resim 2F: Kolorektal adenokarsinomda GOLPH3 ile skor 1 yoğunlukta immünreaksiyon (DAB x200)

Resim 3A: Kolorektal adenokarsinomda Crohn benzeri lenfositik yanıt (H&E x40)

Resim 3B: Kolorektal adenokarsinomda Crohn benzeri lenfositik yanıt (H&E x100)

Resim 3C: Kolorektal adenokarsinomda stromal ve intraepitelyal TIL (H&E x100)

Resim 3D: Kolorektal adenokarsinomda intraepitelyal TIL ve peritümöral lenfositik yanıt (H&E x100)

Resim 3E: Kolorektal adenokarsinomda stromal TIL ve peritümöral lenfositik yanıt (H&E x40)

Resim 3F: Kolorektal adenokarsinomda stromal TIL ve peritümöral lenfositik yanıt (H&E x100)

ÖZET

Amaç: Tümör tomurcuklanması kolorektal karsinomda (KRK) bağımsız kötü prognostik parametredir. Golgi fosfoprotein 3 (GOLPH3) pek çok solid organ tümöründe araştırılmış ve bazılarında kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada KRK’da tümör tomurcuklanması ile GOLPH3 ve histopatolojik prognostik belirteçler arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2011-2018 yılları arasında SBÜ Gaziosmanpaşa SUAM Tıbbi Patoloji bölümünde adenokarsinom tanısı almış 140 kolon rezeksiyon materyali dahil edildi. Olgular yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu ve boyutu, histolojik derece, müsinöz ve taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu, invazyon derinliği, lenfovasküler ve perinöral invazyon, stromal ve intraepitelyal tümörü infiltrate eden lenfosit (TIL), Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, peritümöral lenfositik yanıt, toplam lenfositik skor ve lenf nodu metastazı açısından yeniden incelendi. En yoğun tümör tomurcuklanması içeren tümör kesitlerine GOLPH3 antikoruna uygulandı. Tüm olguların genel sağkalım süresi belirlendi. Tümör tomurcuklanması, GOLPH3 ekspresyonu, histopatolojik parametreler ve genel sağkalım süresi arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 140 tümörün 72’sinde (%51,4) tümör tomurcuklanması saptandı. Tümör tomurcuklanması ile lokalizasyon, boyut, histolojik tip ve derece, lenfovasküler ve perinöral invazyon arasında anlamlı ilişki saptanırken GOLPH3 ekspresyonu ile ilişki saptanmadı. Tümörlerin 106’sında (%75,7) GOLPH3 ekspresyonu pozitif belirlendi. GOLPH3 ekspresyonu ile taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu, stromal TIL, peritümöral lenfositik yanıt ve toplam lenfositik skor arasında anlamlı ilişki saptandı. Tanı sonrası olguların ortalama yaşam süresi $\pm$ SD: 27 $\pm$ 21,12 aydır. Genel sağkalıma etki eden risk faktörlerini belirlemek için Cox regresyon analizi yapıldı yaş, histolojik derece, müsinöz diferansiyasyon, kapsül invazyonu ve uzak organ metastazı varlığı genel sağkalım ile ilişkili bulundu.

Sonuç: KRK’da tümör tomurcuklanması ve GOLPH3 ekspresyonu ilişkili değildir ancak her ikisi de önemli prognostik histopatolojik parametreler ile ilişkilidir. Bu açıdan KRK’da tümör tomurcuklanmasının patoloji raporlarında belirtilmesi yararlı olacaktır. Ayrıca tümör tomurcuklanması ve GOLPH3 ekspresyonu genel

sağkalımda etkili bulunmadı ancak her iki parametrenin hastalısız sağ kalım ile değeriendirilmesi ve GOLPH3 ekspresyonunun KRK'da öneminin ortaya konabilmesi için daha geniş serilerde sınanması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal, adenokarsinom, tümör tomurcuklanması, GOLH3, histopatoloji.



ABSTRACT

Aim: Tumor budding is an independent poor prognostic parameter in colorectal carcinoma (CRC). Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) has been investigated in many solid organ tumors and has been associated with poor prognosis. In this study, the relationship between tumor budding and GOLPH3 and histopathological prognostic markers was investigated.

Materials and Methods: 140 colon resection materials diagnosed with adenocarcinoma between 2011 and 2018 at the SBU Gaziosmanpaşa SUAM Medical Pathology Department were included in this study. Cases were reanalysed for their age, gender, tumor localization and size, histological grade, mucinous and signet ring cell differentiation, depth of invasion, lymphovascular and perineural invasion, stromal and intraepithelial tumor infiltrating lymphocyte (TIL), Crohn-like lymphocytic reaction, peritumoral lymphocytic response, total lymphocytic score and lymph node metastasis. GOLPH3 antibody was applied to the sections containing the most dense tumor budding. The overall survival time of all cases was determined. The relationship between tumor budding and GOLPH3 expression, histopathological parameters and overall survival time were evaluated.

Results: Tumor budding was detected in 72 (51.4%) of 140 tumors in total. There was correlation between tumor budding and localization, size, histological type and grade, lymphovascular and perineural invasion, there was no relation with GOLPH3 expression. GOLPH3 expression was positive in 106 (75.7%) of tumors. Significant correlations were found between GOLPH3 expression and signet ring cell differentiation, stromal TIL, peritumoral lymphocytic response and total lymphocytic score. The average survival duration of the cases after diagnosis was $\pm$ SD: 27 ± 21.12 months. Cox regression analysis was performed to determine the risk factors affecting overall survival and age, histological grade, mucinous differentiation, capsule invasion and presence of distant organ metastasis were associated with overall survival.

Conclusion: Tumor budding and GOLPH3 expression are not related in CRC, but both are related to important prognostic histopathological parameters. In this respect, it will be useful to specify the tumor budding in CRC in pathology reports. In

addition, tumor budding and GOLPH3 expression were not effective in overall survival, however, both parameters should be evaluated in a larger series to assess the importance of disease-free survival and GOLPH3 expression in CRC.

Keywords: Colorectal, adenocarcinom, tumor budding, GOLPH3, histopathology



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal karsinom (KRK), sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. KRK'ların %85'ini adenokarsinom oluşturur (1). Tümör tomurcuklanması kolorektal adenokarsinomda bağımsız bir kötü prognostik belirteç olup ileri TNM evresi, histolojik derece, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Endoskopik olarak rezeke edilmiş pT1 kolorektal adenokarsinomda tümör tomurcuklanması, artmış lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Ayrıca evre II kolorektal adenokarsinomda tümör tomurcuklanması olan hastalarda; aynı evrede tümör tomurcuklanması olmayan ya da düşük dereceli tomurcuklanma olanlara göre daha kısa hastalıklı sağ kalım beklenmektedir. Bu nedenlerle tümör tomurcuklanması, prognoz ve hastanın klinik yönetiminde önemli bir belirteçtir (2).

Golgi fosfoprotein 3 (GOLPH3) golgi aparatında yer alan, protein kısaltılmasında görevli, fosforile bir golgi membran proteinidir. Hücre motilitesi/migrasyonu ile ilişkilidir. DNA hasarı sonrası hücrenin hayatta kalmasını destekler. Bu proteinin insanlarda kanser gelişimi, kanserin nüksü, kanser hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. GOLPH3 aynı zamanda kanser ilaçlarına karşı tümör hücrelerinin duyarlılığını düzenlemeden de sorumludur (3).

Tümör tomurcuklanması epitelyal mezenkimal transisyonun morfolojik bir yansımasıdır. Tomurcuklanan hücreler, hücre adezyon molekülü olan e-kadherin kaybı ve nükleer β -katenin ve adenomatöz polipozis koli (APC) gibi aktive wnt sinyal yolağındaki belirteçlerin ekspresyonunu gösterir. GOLPH3 overekspresyonu da wnt sinyal yolağını aktive eder, β -katenin ekspresyonunu artırır ve bu da kanser hücrelerinde apoptozu inhibe ederek hücre proliferasyonunu uyarır. Bu açıdan ortak yollar üzerinden hücre göçüne ve proliferasyonuna etki sağlayabilirler (4).

Bu çalışmada adenokarsinom tanısı almış 70 sağ kolon ve 70 sol kolon yerleşimli toplam 140 olguda tümör tomurcuklanmasının GOLPH3 ekspresyonu ile ilişkisini belirlemek; tümör tomurcuklanması ve GOLPH3 ekspresyonunun yaş, cinsiyet, klinik evre, tümör boyutu, lokalizasyon, histolojik derece, invazyon derinliği, patolojik evre, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, stromal ve intraepitelyal tümörü infiltre eden lenfosit (TIL), Crohn benzeri lenfositik reaksiyon,

peritümöral lenfositik yanıt, toplam lenfositik skor, lenf nodu metastazı ve genel sağkalımı içeren klinik ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.KOLOREKTAL KARSİNOM

Kolorektal karsinom, kolon mukozasını döşeyen epitelden kaynaklanan heterojen bir grup tümörü ifade eder. Klinik, morfolojik ve genetik olarak çeşitli farklılıklar içerir. %85'ini adenokarsinomlar oluşturur (1).

2.1.1. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Dünya kanser enstitüsü 2018 verilerine göre KRK; %8.1görülme sıklığı ve %8.3 oranında kanser ilişkili ölüm ile dünyada 3. sıradadır.5 yıllık sağ kalım oranı%64.5 olarak bildirilmiştir. En sık 65-74 yaşları arasında görülmekle birlikte ortalama görülme yaşı 67'dir (5).Ülkemiz verilerine göre KRK; erkeklerde akciğer ve prostat karsinomlarından sonra, kadınlarda ise meme ve tiroid karsinomlarından sonra 3. sıklıktadır. Erkeklerde yüz binde 23,1 ve kadınlarda yüz binde 14.4 sıklığında görülmektedir (6). Sol kolon tümörleri, sağ kolon tümörlerinden daha sık görülmektedir (7).

2.1.2.ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Kolorektal karsinomda etyoloji multifaktöriyel olup değiştirilebilir ve genetik risk faktörlerini içermektedir. Obezite, sedanter yaşam, et ve et ürünleri, nitrojen, alkol, safra asitleri, yüksek kalorili besinlerle beslenme ve sigara tüketimi değiştirilebilir risk faktörlerindendir (8). Barsak ilişkili kronik inflamasyon ile giden hastalığı olan bireyler yüksek risk altındadır (8). KRK'ların yaklaşık %85'i sporadik olup kalan %15'i kalıtsal özellik göstermektedir (8,9). KRK eğilimi kesin olan ve iyi tanımlanmış iki sendrom familial adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) sendromlarıdır.

2.1.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

İlk ve en sık semptom dışkılama alışkanlığında değişimdir. Sol kolon yerleşimli tümörler, sağ kolon yerleşimli olanlara göre daha siktir. Sol kolon yerleşimli tümörler küçük boyutlarda dahi semptomatik iken, sağ kolon yerleşimli tümörler daha büyük boyutlara ulaşınca semptomatik olur. Sol kolon yerleşimli

olanlarda rektal kanama, barsak alışkanlığında değişiklik, mukuslu dışkılama, rektal ağrı, tenesmus şikayetleri olur iken, sağ kolon yerleşimli olanlarda daha çok iştahsızlık, bulantı, kusma, yorgunluk, karın ağrısı şikayetleri görülür (8).

2.1.4. PATOGENEZ

KRK'ların yaklaşık %90'ı sporadik olup, kalan %10 kadarında genetik sendromlar rol oynar (8,10,11). Hem sporadik hem de genetik sendromlarla ilişkili KRK'larda kanser gelişiminin temelinde 2 mekanizma yer alır (8):

- Konvansiyonel adenom-karsinom sekans yolağı
- Serrated neoplazi-karsinom yolağı (12) (Hipermutant ya da ultramutant kanser yolağı)

KRK'ların yaklaşık %85'i konvansiyonel adenomdan karsinoma progresyon yolağından kaynaklanır (8,13,14). Sol kolon ile rektumda, sağ kolona göre daha sık görülür (14). Konvansiyonel adenomlar 10-20 yıl süre zarfında karsinoma dönüşür (14,15). Serrated neoplazi-karsinom yolağı, KRK'ların yaklaşık %15'ini oluşturur (8). Bu yolağın prekürsör lezyonları serrated polipler olup, sağ kolonda sol kolona göre daha sık görülür (8). Serrated neoplazilerin karsinoma progresyon riski, konvansiyonel adenomlardan çok daha düşüktür (15,16,17).

Hem konvansiyonel adenomlar hem de serrated neoplaziler üzerinden kanser gelişimi birden fazla mutasyonun aşamalı olarak birikimini gerektirir. Mutasyona maruziyet ve tolerans KRK gelişimi için belirleyicidir ve “genomik instabilite” olarak adlandırılır. Genomik instabiliteye yol açan 3 ana mekanizma vardır (8):

- 1) DNA somatik kopya sayısı değişimlerinde (SCNAs) yüksek seviyelere neden olan kromozomal instabilite (CIN); DNA kazanım/amplifikasyon ve küçük gen gruplarını etkileyen kayıp/delesyonların eşlik ettiği
- 2) Çok sayıda geni etkileyen DNA mismatch tamir genlerinde hataya neden olan yüksek mutasyon oranına sahip (hipermutant) mikrosatellit instabilite (MSI)
- 3) Çok geniş sayıda gen grubunu etkileyen, çok yüksek mutasyon oranına sahip (ultramutant) düzeltici polimeraz fonksiyonunda hata

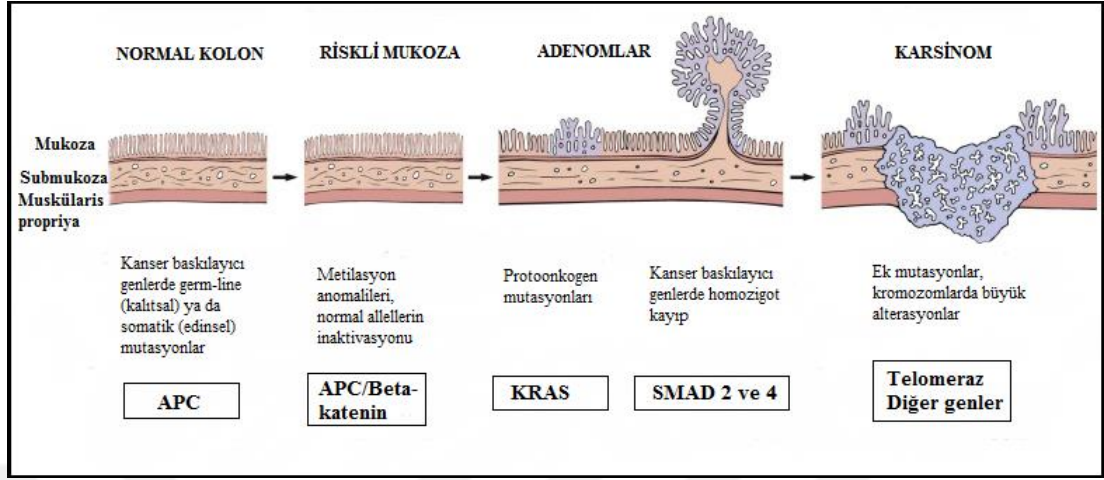
Konvansiyonel Adenom-Karsinom Sekans Yolağı

Normal kolon epitelinin sırasıyla adenoma, invaziv kansere ve metastatik kansere dönüşümünü içeren genetik değişikliklerin basamaklı bir şekilde oluştuğu modeldir. Bu yolakta en sık ve karakteristik genetik değişiklikler APC, KRAS, TP53, SMAD4 ya da PIK3CA (%84, kromozomal instabilite yolağı); mismatch tamir genleri olan MLH1 ve MSH2'deki değişiklikler (%13, mikrosatellit instabilite hipermutant yolağı) ve POLE (%3, ultramutant yolak) olarak tanımlanmıştır (8).

Adenomdan karsinom gelişimi sırasında tanımlanmış en erken morfolojik prekürsör lezyon 'aberran kript odağı (aberrant crypt foci: ACF)'dir (14,18). Çevre normal kolon mukozasından kabarık; yuvarlak, elonge ve serrated görünümde, anormal genişlemiş kolonik kriptler olarak tanımlanır (14,18). ACF tek bir kriptten olabileceği gibi, 200 ve ya daha fazla kriptten de oluşabilir (1,18). Histolojik olarak farklı sınıflamalar olmakla birlikte genel olarak basit, hiperplastik ve displastik olarak 3 tipi vardır (18). Genomik olarak KRAS ve APC gen mutasyonları gözlenir (14). APC gen değişiklikleri genellikle inaktive edici mutasyonlar olup, adenom gelişimini tetikleyen en erken değişikliktir (8,13). Konvansiyonel adenomdan karsinomun geliştiği olguların %80'inde tespit edilmiştir (8) (Şekil 1). APC genindeki mutasyon sonucu APC proteininde kısalma olur. APC normal bir hücrede sitoplazmada bulunan β -katenini parçalayarak, onun hücre içi seviyelerini kontrol altında tutar. APC proteinindeki bozulma sonucu, β -katenin parçalanamaz ve sitoplazmadaki miktarı artar. Sitoplazmadaki fazla β -katenin nükleusa geçerek burada birikir. Nükleusta artan β -katenin, wnt yolağı üzerinden büyüme sinyalini başlatır (8,13).

KRAS bir onkoprotein olup, mutasyonlarının çoğu adenom gelişiminin orta dönemlerinde meydana gelir. KRAS'daki mutasyon 1 cm'den küçük adenomların %10'undan daha azında gözlenirken, 1 cm'den büyük adenomlarda ve karsinomlarda bu oran %50'ye çıkmaktadır (19). KRAS plazma membranına bağlı bir G proteindir. Büyüme faktörlerine yanıt olarak GDP-GTP dönüşümünde rol oynayan GTPaz aktivitesine sahiptir. Normal koşullarda inaktif halde bulunan bu protein, mutasyona uğradıktan sonra aktif halde sabit kalır ve RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK) proliferasyon sinyal yolları üzerinden mitozu uyarır (8,19). KRAS ayrıca PI3K ilişkili apoptoz-baskılayıcı yolağı uyarmak suretiyle karsinom gelişimini destekler.

PI3K aktivasyonu PIK3CA ya da PTEN gen mutasyonları sonrasında da ortaya çıkabilir (8).

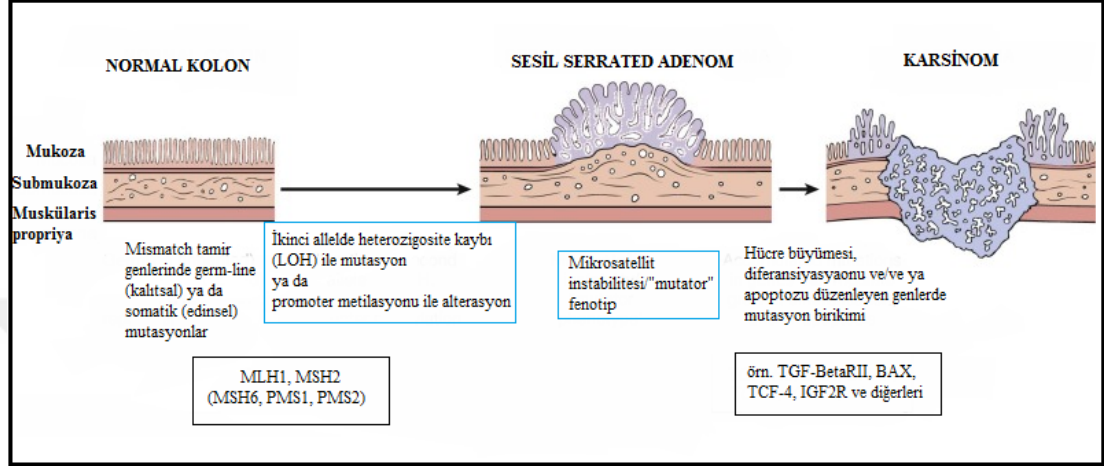


Şekil 1: Konvansiyonel adenom-karsinom sekans yolağındaki morfolojik ve moleküler değişimlerin şeması (19)

Adenomdan karsinom gelişiminin ilerleyen basamaklarında gerçekleşen ve kolorektal karsinogenez ile en yakın ilişkili olduğu düşünülen SMAD genlerindeki kayıp, KRK'ların %60-70'inde saptanmıştır (8,19). Kolorektal karsinogenezle ilişkili SMAD genleri SMAD 2 ve SMAD 4'dir ve bunlar tümör baskılayıcı genlerdir. SMAD 4 geni olguların çoğunda (%60), delesyon ile inaktivasyona uğrar ve TGF- β inhibitör yolağındaki sinyalleri azaltarak karsinom gelişimine neden olur. Adenomdan karsinom gelişiminin geç basamaklarında p53'ü kodlayan TP53 tümör süpresör geninde mutasyon gerçekleşir. Genom gardiyanı olarak da adlandırılan bu gen; DNA hasarının düzeltilmesinde, p21 üzerinden hücre siklusunda duraklamaya neden olarak DNA'daki küçük çaplı hasarların onarımına fırsat vermek, DNA hasarı çok şiddetli ise BAX ve diğer proteinler üzerinden apoptozu uyararak hücre ölümünü sağlamak gibi fonksiyonlara sahiptir. TP53 genindeki mutasyon KRK'ların %60'ında görülür (8). Alternatif bir yol olarak tümör süpresör genler, içerdikleri CpG zengin zon ya da CpG adacıklarının metilasyonu ile susturulabilir (19). DNA metilasyonu kanser hücrelerinde görülen anormal epigenetik yoldur. Hücreler normal metilasyonlarını kaybederken, CpG ada bölgelerinde metilasyon sonucu tümör supresör genleri sessizleştirir (20).

Serrated Neoplazi-Karsinom Yolağı

Konvansiyonel adenomdan karsinom gelişimi yolağında olduğu gibi genetik değişikliklerin birikimi söz konusudur. Ancak mutasyonların gerçekleştiği genler farklıdır (Şekil 2).



Şekil 2: Serrated neoplazi-karsinom yolağındaki morfolojik ve moleküler değişimler ile mismatch tamir genleri ile ilişki şeması (19)

Serrated neoplazi-karsinom yolağı, DNA mismatch tamir (MMR) genleri ile ilişkilidir. Prekürsör lezyonları hiperplastik polipi, sesil serrated lezyonları, traditional serrated adenomu ve mikst polipi içeren serrated poliplerdir. Serrated polipler sıklıkla BRAF ve daha az sıklıkla KRAS aktive edici mutasyonla ve CpG ada metilasyon fenotipi (CIMP) ile ilişkilidir. CpGada metilasyon fenotipi, mikrosatellit instabilite (MSI) ve hatalı mismatch tamirine neden olan MLH1 gen ekspresyonunun susturulmasına neden olan epigenetik promoter hipermetilasyonu ile ilişkilidir (8)

Mikrosatellit instabilite karsinomların yaklaşık %10-15'inde bulunur (1). DNA mismatch tamir genlerinin aşırı metilasyonu ya da somatik mutasyon ile inaktivasyonu ile meydana gelir. Hem sporadik hem de genetik zeminde karsinom gelişimine neden olabilir. Beş DNA MMR genlerinden (MSH2, MSH6, MLH1, PMS1 ve PMS2) birindeki kalıtsal mutasyonlar HNPCC ile sonuçlanır. DNA MMR genlerinin kaybı sonucu, "mikrosatellit" adı verilen tekrarlayan kısa DNA dizileri, DNA replikasyonu sırasında dengesiz hale gelir. Tekrarlayan dizilerde yaygın

alterasyon ile sonuçlanan bu durum “mikrosatellit dengesizliği (MSI)” olarak adlandırılır. MSI, hatalı DNA mismatch tamirinin moleküler işaretidir. Bu nedenle KRK’a giden bu yol, MSI yolağı olarak adlandırılmıştır. MSI daha çok sağ kolonda görülen prekanseröz lezyonlarda saptanmıştır. Bu yolağın kaynaklanan karsinomlar, diğer yolağlardan kaynaklanan karsinomlardan farklı olarak müsinöz histoloji ve lenfosit infiltrasyonu varlığı gibi bazı belirli histomorfolojik özellikler taşımaktadır (19).

KRK’lar mikrosatellit instabilitesi açısından 3 grupta değerlendirilir:

- Mikrosatellit stabil (MSS)
- Yüksek mikrosatellit instabil (MSI-H)
- Düşük mikrosatellit instabil (MSI-L)

MSS tümörlerin genetik profili, MSI-L ile benzer iken, MSI-H tümörlerinki oldukça farklıdır.

CIMP yolağı ise epigenetik instabilite ile ilişkili ayrı bir yolağıdır. Genlerin yarısının promoter bölgelerinde metillenmemiş CpG adaları bulunur. CpG ada metilasyonu genin sessizleşmesine neden olur. Normal koşullarda DNA’nın bazı fonksiyonlarının korunması, hücrenin kronik inflamasyon ve hasara bağlı yaşlanmasında CpG adalarında metilasyon görülür. Ancak DNA metilasyonu karsinogeneizde anormal epigenetik bir yolağıdır. Bu anormal metilasyon tümör supresör genleri sessizleştirir. Bu yolağı kullanan tümörlerde p16 (CDKN2A) ile insülin-likegrowth faktör-2 (IGF-2) gibi tümör supresör genleri ve MLH1 gibi DNA tamir genlerini etkileyerek sessizleştiren CpG ada metilasyonu görülür. CIMP yolağını kullanan tümörler mikrosatellit stabil ya da instabil olabilir (20).

2.1.5. MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER

Kolorektal karsinomların %85’i adenokarsinomdur. KRK’ların çoğu adenokarsinom NOS olarak tanı alsa da çeşitli histopatolojik alt tipler spesifik klinik ve moleküler özellikleri ile ayırt edilmelidir (8). Örneğin medüller karsinom, adenokarsinoma NOS’dan daha iyi prognoz gösterirken, taşlı yüzük hücreli karsinom daha kötü prognoza sahiptir (8) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019 yılında tanımlanmış histopatolojik alt tipler Tablo 1’de gösterilmiştir (8).

Tablo 1:DSÖ 2019 sınıflaması kolorektaladenokarsinom alt tipleri

Histolojik tip
Adenokarsinoma - Müsinöz adenokarsinoma - Taşlı yüzük hücreli karsinoma - Poorly koheziv karsinoma - Medüller karsinoma - Serrated adenokarsinoma - Mikropapiller adenokarsinoma - Adenom benzeri adenokarsinoma - Adenoskuamöz karsinoma - Sarkomatoid komponent içeren adenokarsinoma - İndiferansiye adenokarsinoma

Alışlageldiği üzere kolorektal adenokarsinomlar, değişken derecede müsin salgılayan, genellikle iyi-orta derecede diferansiye, tek tek infiltratif seyirli hücreler ya da küçük hücre gruplarının oluşturduğu yapısı bozulmuş glandlardan meydana gelen malign tümörlerdir. Tümör çevresinde belirgin olmak üzere inflamatuvar ve desmoplastik bir reaksiyon oluşumu tipiktir. Tümöral glandlar genellikle kolumnar tipte hücrelerden ve goblet hücrelerinden oluşur. Daha az sıklıkla nöroendokrin hücreler ve nadiren Paneth hücreleri eşlik edebilir (1,21). Gland lümenlerinde nükleer ve selüler debrisin eşlik ettiği, bu yüzden kirli nekroz olarak da anılan, yoğun eozinofilik mukus ile karışık nekroz görülebilir (1).

Kolorektal adenokarsinom gland oluşturma oranına göre 4 gruba ayrılır (22): iyi diferansiye (>%95 gland yapısı içeren), orta diferansiye (%50-95 gland yapısı içeren), kötü diferansiye (<%50 gland yapısı içeren) ve indiferansiye (gland yapısı, müsin, skuamöz diferansiyasyon, nöroendokrin diferansiyasyon içermeyen).

2.1.6. EVRE

KRK evrelemesinde TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evreleme sistemi ve prognostik evre grupları kullanılmaktadır (Tablo 2, Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5) (23).

Tablo 2:Primer tümörün tanımı (T)

T Kategorisi	Tanımı
Tx	Primer tümör boyutu değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör mevcut değil.
Tis	Karsinoma in situ, intramukozal karsinom
T1	Tümör submukozayı invaze etmiştir.
T2	Tümör muskularis propriayı invaze etmiştir.
T3	Tümör subserozayı ya da nonperitoneal perikolik/perirektal dokuyu invaze etmiştir.
T4	Tümör direk olarak ya çevre organ ya da dokuları invaze etmiş ve/ve ya viseral peritonu perforé etmiştir.
T4a	Tümör viseral peritonu perforé etmiştir.
T4b	Tümör çevre organ ya da dokuları direk invaze etmiştir.

Tablo 3: Bölgesel lenf nodu (N)

N Kategorisi	Tanımı
Nx	Lenf nodu değerlendirilemedi.
N0	Lenf nodu metastazı saptanmadı.
N1	Bir-üç arası lenf nodu pozitifliği
N1a	Bir adet lenf nodu pozitifliği
N1b	İki veya üç adet lenf nodu pozitifliği
N1c	Lenf nodu pozitifliği saptanmadı, fakat subseroza, mezenter, nonperitoneal perikolik veya perirektal/mezorektal dokuda yerleşimli
N2	Dört veya daha fazla sayıda lenf nodu pozitifliği
N2a	Dört-altı arası lenf nodu pozitifliği
N2b	Yedi veya daha fazla lenf nodu pozitifliği

Tablo 4: Uzak metastaz (M)

M Kategorisi	Tanımı
M0	Uzak metastaz saptanmadı.
M1	Uzak metastaz mevcut
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın bir organ (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu/nodları) metastazı
M1b	Birden fazla organ metastazı
M1c	Diğer organ metastazının eşlik ettiği ve ya etmediği periton metastazı

Tablo5:Prognostik evre grupları

Klinik evre	T evresi	N evresi	M evresi
0	Tis	N0	M0
I	T1,T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1,T2	N1	M0
IIIA	T1	N2a	M0
IIIB	T3,T4a	N1	M0
IIIB	T2,T3	N2a	M0
IIIB	T1,T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
IIIC	T3,T4a	N2b	M0
IIIC	T4b	N1,N2	M0
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b
IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1c

2.2. TUMÖR TOMURCUKLANMASI

Malign dönüşümün mihenk noktası, tümör hücresinin kendi yaşam alanından uzaklaşıp yayılması ve uzak bölgelerde bir araya gelerek yaşamını sürdürmesidir (24). Bu dönüşüm için hücreler pek çok farklı özellik kazanır. Epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT) epitel hücrelerinin “malign” özellik kazanabilmesi için gerekli temel mekanizmadır (24).

Epitelyal mezenkimal transizyon, epitel hücrelerinin hücreler arası adezyon yeteneğini kaybedip, mezenkimal hücreler için tipik olan migratuar ve invaziv özellikler kazanmasıdır. Hücreler epitelyal belirteçlerden E-kaderinin plazma membranındaki (PM) lokalizasyonunu koruyamaz ve vimentin, N-kaderin, α -düz kas aktini ve fibronektin gibi mezenkimal belirteçlerin seviyeleri artar (25). Matriks metalloproteinazları (MMPs), ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR) gibi ekstra selüler proteinazlar, periselüler

proteolizi sağlayarak hücrelerin migrasyon ve invazyonuna katkı sağlar (4,26). Hücreler arası bağlantı ve iletişimini kaybeden hücreler, tek tek ya da küçük gruplar halinde bulundukları yerden göç etmeye başlar. Böylece hücreler invaziv özellik kazanmış olur. Bu mekanizma aynı zamanda tümör tomurcuklanmasının da temelini oluşturmaktadır (26).

Tümör tomurcuklanması, tümör hücrelerinin, tümörün invaziv kenarı boyunca tek tek hücreler ya da dört veya dörtten az hücreden oluşan gruplar şeklinde bulunmasıdır (2,27).Tümör hücrelerinin tomurcuklanmasını çeşitli genetik ve epigenetik faktörler ile tümör mikroçevresi tetikler. Tümör mikroçevresinden salınan moleküller EMT'ü uyarır (26). Wnt sinyal yolağı, EMT'da en önemli yolaktır (4). β -katenin, APC proteini ve E-kaderin bu yolaktaki temel proteinlerdir. Normal koşullarda E-kaderin PM'da β -katenine bağlı şekilde bulur. E-kaderinin miktarı azaldığında ya da E-kaderin bozulduğunda, sitoplazmadaki β -katenin nükleusa geçerek orada birikir. Nükleusa geçen β -katenin artık onkojenik transkripsiyon faktörü gibi işlev görür. Wnt sinyal yolağında ara basamaklarda yer alan APC proteini, β -katenini parçalayarak sitoplazmadaki miktarını azaltır ve nükleusa geçişini engelleyerek büyüme sinyalini durdurur. APC genindeki mutasyon, wnt sinyal yolağında sürekli aktivasyona neden olarak sitoplazmadaki ve dolayısı ile nükleusa geçen β -katenin miktarını artırır. Böylece proliferasyona uğrayıp, migrasyon yeteneği kazanan hücreler tomurcuklanmaya başlar (4). Son yıllarda yapılan çalışmalar TGF- β , Rho, NF- κ B, Notch ve STAT sinyal yolları ile büyüme faktör yollarının bağımsız olarak ya da sinerjistik etki ile EMT aktivasyonu ile tümör tomurcuklanmasına neden olduğunu göstermiştir (4,26,28). Snail, Twist, Smad, Ras, Zeb ailesi ve GSK-3 β gibi diğer transkripsiyon faktörleri de EMT ilişkili yolların aktivasyonundan sorumludur (26). Ayrıca invitro deneylerde TNF- α ve interleukin-6 (IL6) gibi inflamatuvar sitokinlerin EMT'i tetiklediği bildirilmiştir. EMT daima hücre polarite kaybı ile ilişkilidir. Zeb1 ve Snail direk olarak hücre polaritesini sağlayan genlerden olan 'crumbs'ın transkripsiyonunu inhibe eder. 'Crumbs'ın baskılanması da TGF- β sinyal yolağını aktive ederek EMT'yi tetikler (26).

Tümör Tomurcuklanmasının Değerlendirilmesi:

Tümör tomurcuklanması ilk olarak mide tümöründe gösterilmiştir (25). Sonraları dil, larinks, meme, mide, kolon, rektum ve serviks tümörlerinde yapılan

çalışmalarda da tümör tomurcuklanması gösterilmiş olup, prognozla korelasyonundan bahsedilmiştir (25). İleri evre rektal karsinomlarda da tümör tomurcuklanmasının lenfatik invazyon, venöz invazyon ve lenf nodu metastazında rolünün bildirilmesiyle, o tarihten günümüze kadar tümör tomurcuklanmasının prognostik önemini ortaya çıkaran çok sayıda çalışma yapılmıştır (29,30). Tümör tomurcuklanması lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, lokal rekürrens, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak bulunmuştur (29,30). Buna rağmen uzun yıllar boyunca tümör tomurcuklanmasının tanımı, değerlendirme yöntemi, skorlamanın gerekliliğı ve standardizasyonu, raporlama biçimi konusunda görüş birliğı yoktu. 2016 yılı nisan ayında İsviçre’de toplanan ve 11 değışik ülkeden 22 gastrointestinal patoloğun, 2 cerrahın ve 1 çevrimsel (translational) araştırmacının katılımıyla gerçekteşen Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı (ITBCC)’nda, KRK’lar esas alınarak uluslararası, kanıta dayalı standardize bir skorlama sistemi oluşturulması amaçlanmıştır (2). Bu konsensus sonucu aşağıda sıralanan ifadelerde fikir birliğıne varılmıştır:

- Tümör tomurcuklanması tek tümör hücresi ya da 4 ya da daha az tümör hücresinden oluşan hücre kümeleridir.
- pT1 KRK’da lenf nodu metastazının bağımsız bir prediktörüdür.
- Evre II KRK’da yaşam beklentisinin bağımsız bir prediktörüdür.
- Tümör tomurcuklanması tek başına değıl, diğerklinikopatolojik özelliklerle birlikte multidisipliner değerlendirmede hesaba katılmalıdır.
- Tümör tomurcukları H&E kesitlerde sayılır.
- Tümör tomurcuklanması 0,785 mm²’lik bir alanda değerlendirilmelidir.
- Tümör tomurcuklanması ve tümör derecesi aynı şey değıldir.
- KRK’da risk sınıflamasını kolaylaştırmak için 3 basamaklı değerlendirme sistemi kullanılmalıdır.

- Tümör tomurcuklanması KRK protokol ve ilkeleri arasında yer almalıdır.

Tümör tomurcuklanması peritümöral tomurcuklanma (tümörün invaziv kenarındaki tomurcuklanma) ve intratümöral tomurcuklanma (tümörün merkezindeki tomurcuklanma) olarak ikiye ayrılır. Tümör tomurcuklanması denildiğinde peritümöral tomurcuklanma kastedilmektedir. İnatümöral tomurcuklanmanın

değerlendirilmesinde kullanılacak kriterler net olarak ortaya konmamıştır ve preoperatif bir belirteç olabileceği söylenmiştir. Umut verici bir biyobelirteç olmasına karşın raporlamayı destekleyen kanıt yetersizdir (2).

ITBCC tümör tomurcuklanmasının şimdilik pT1 ve evre II KRK'lu hastalarda belirtilmesi gerektiğini söylemiştir. pT1 KRK'da lokal lenf nodu metastazını göstermede bağımsız bir prediktif faktör olduğundan, radikal cerrahiye aday olguları belirlemede tümör tomurcuklanması kullanılabilir. Evre III KRK'lar genellikle adjuvan kemoterapi adayıdır. Buna karşılık evre II tümörler, diğer yüksek risk faktörlerini göstermiyorsa adjuvan kemoterapi almaz. Ancak bazı evre II KRK'lu hastalar evre III olan ve adjuvan tedavi alan hastalardan daha kötü prognoza sahiptir. Pek çok çalışma ve meta analiz ile ortaya konmuştur ki tümör tomurcuklanması rekürrens ve evre II KRK'da yüksek risk faktörü olarak raporlanmalıdır (2).

Tümör tomurcuklanma değerlendirmesi H&E kesitlerde yapılmalı ve değerlendirmenin zor olduğu şartlarda İHK' ya başvurulmalıdır. Meta analizlerle her iki yöntem arasında prognostik fark gösterilmemiştir. Değerlendirme tümör invaziv kenarında, tomurcuklanmanın en yoğun olduğu tek bir alanda ("hotspot") yapılmalıdır. En yüksek tümör tomurcuklanması alanının seçilmesini sağlamak için, x20'lik objektifte, 10 ayrı alanda, invaziv kenar boyunca tarama yapılmalı, sonra "hotspot" alan belirlenmelidir. Alan standardizasyonunda objektif lens büyütmesindense (örneğin x20), alan büyüklüğü (mm²) kullanılmalıdır (2). Konsensus tarafından belirlenen alan büyüklüğü 0,785 mm²'dir. Mikroskoplar arası alan standardizasyonu için bazı katsayılar (normalizasyon faktörü) kullanılmakta olup, tablo 2.6'da özetlenmiştir. x20'lik objektifteki tümör tomurcuk sayısı, normalizasyon faktörüne bölünerek 0,785 mm²'deki nihai tomurcuk sayısı elde edilir. Buna göre tümör tomurcukları üç katmanlı bir risk skala sisteminde değerlendirilir:

- Düşük tomurcuklanma (Bd1): 0-4 arası tomurcuk
- Orta tomurcuklanma (Bd2): 5-9 arası tomurcuk
- Yüksek tomurcuklanma (Bd3): 10 ve üstü tomurcuk

Tablo 6: Mikroskoplar arası normalizasyon faktörü katsayıları (2)

Objektif büyütmesi: 20		
Mercek çapı (FN) (mm)	Spesmen alanı (mm²)	Normalizasyon faktörü
18	0.636	0.810
19	0.709	0.903
20	0.785	1.000
21	0.866	1.103
22	0.950	1.210
23	1.039	1.323
24	1.131	1.440
25	1.227	1.563
26	1.327	1.690

Müsinöz, taşlı yüzük hücreli, medüller ve mikropapiller gibi bazı KRK alt tiplerinde de tümör tomurcuklanması değerlendirilir ancak dikkat edilmelidir. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tümörlerde, müsin gölcükleri içindeki tomurcuklar değerlendirmeye katılmamalıdır. Medüller karsinomda, yoğun inflamatuvar infiltrat nedeniyle kohezyon kaybı gösteren hücreler, tümör tomurcuğu ile karıştırılmamalıdır (2).

Tümör Tomurcuklanmasının Moleküler Özellikleri:

Tümör tomurcuklanmasının moleküler altyapısına ilişkin çok fazla çalışma yapılmamış olsa da, kolorektal karsinogenezdeki yollar ile ilişki içinde olduğu belirtilmiştir. APC gen mutasyonu ve MSI bunlardandır. Yüksek tümör tomurcuklanması APC gen mutasyonu ile doğru orantılı iken, MSI ile ters orantılı olarak bulunmuştur. MMR genleri hatalı olan tümörlerde, MMR sağlam olanların aksine, β -katenin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu da APC gen mutasyonu ile ilişkili wnt/ β -katenin yolağı dışında, başka bir mekanizmanın da β -katenin ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca MMR gen eksikliği gösteren tümörler daha az agresif tomurcuklanma izlenir. Bu durum, hücre hareket proteinlerinden laminin 5 γ 2'nin tomurcuklanan hücrelerdeki miktarının azalmış olmasıyla açıklanabilir (24). Ayrıca MSI tümörlerde peritümöral lenfositik

infiltrasyonun ve tümörü infiltre eden lenfositlerin belirgin oluşu nedeniyle tümör tomurcuklanmasının daha az olduğu öne sürülmüştür (31). RAS, RAF ve pek çok MAPK'ı içeren tirozinkinaz reseptör yolağının aktivasyonunda, EMT'u ve tümör tomurcuklanmasını uyarır. BRAF ve KRAS mutasyonları, KRK'da yüksek dereceli tümör tomurcuklanması ile ilişkilendirilmiştir (31).

Tümör Tomurcuklanmasının Klinik Önemi:

Erken evre KRK: 2017 AJCC kanser evrelemeklavuzuna göre klinik evre I (pT1/2, pN0, pM0) tümörlerdir. Genellikle endoskopik polip rezeksiyonu sonrası tanı alırlar. Komplet polip rezeksiyonuna rağmen olguların %17'sinde tanı anında bölgesel lenf nodlarında klinik olarak belirlenemeyen mikrometastazlar mevcuttur. Bu durum, kolorektal cerrahiye aday olguların belirlenmesinde ek histomorfolojik faktörlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Böyle olgularda lenf nodu metastazını göstermede ek histomorfolojik bulgu olarak tümör tomurcuklanması önemli rol oynar (31). Nitekim Avrupa Medikal Onkoloji Topluluğu (ESMO) 2012 yılı klavuzu, 2 ve daha fazla yüksek risk faktörü gösteren erken evre KRK olgularında standart cerrahi rezeksiyon yapılması gerekliliğini savunmaktadır (31,32). Yüksek risk faktörleri olarak da submukoza invazyonu, lenfatik ya da venöz invazyon, 1mm'den az rezeksiyon sınırı ve sesil polipte invaziv karsinom mevcudiyeti ile tümör tomurcuklanmasını kabul etmektedir (31). Benzer şekilde Japon Kolon ve Rektum Kanseri Derneği (JSCCR)'nin 2014 yılında yayınladığı temel ilkeler kitapçığında da, komlet rezeksiyon yapılmış pT1 tümörlerde, tümör tomurcuklanmasının da içinde bulunduğu risk faktörleri varlığında, lenf nodu diseksiyonu ile birlikte kolektomi önerilmektedir (33).

Evre II KRK: 2017 AJCC kanser evrelemeklavuzuna göre evre II KRK (pT3/4, pN0, pM0)'lar %66,5 (evre IIA)'ten %37,5 (evre IIC)'e değişen heterojen bir 5 yıllık sağkalım dağılımı gösterir. Bu durum 5 yıllık sağkalım oranları %73,1 (evre IIIA) ile %46,3 (evre IIIC) arasında değişen ve lenf nodu pozitifliği gösteren evre III KRK'larla terslik gösterir (31). Bu durumda hangi evre II tümörlü olguya adjuvan terapi verileceği ya da takip yapılacağı kararı vermek önemli hale gelir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve ESMO gibi uluslararası kuruluşların güncel temel ilkeler kitapçıklarında adjuvan tedavinin yüksek rekürrens riski taşıyan olgulara sınırlı olması gerektiği söylenmiştir. Yüksek rekürrens riski taşıyan olgular

şunlardan en az birini gösteren olgular olarak tanımlanmıştır: pT4 tümör; ektramural vasküler, lenfatik ve perinöral invazyon; kötü diferansiye histoloji; obstrüksiyon ya da tümör perforasyonu ve 12'den az lenf nodu örnekleme. Yine de adjuvan tedavi için hasta seçiminde bu kriterler yetersiz bulunmuştur (34). Bu nedenle AJCC tarafından da tümör tomurcuklanması varlığını, evre II KRK olgularında yüksek risk faktörü olarak kabul görmeye başlamıştır (31). Nitekim ITBCC 2016 yılı toplantısı sonucunda da evre II KRK'da diğer risk faktörleri (lenfovasküler invazyon, tümör perforasyonu, lenf nodu tutulumu, MSS tümörlerde kötü diferansiyasyon varlığı) ile birlikte tümör tomurcuklanmasının raporlanması da kuvvetle önerilmektedir (2).

Evre III KRK: 2017 AJCC kanser evreleme klavuzuna göre evre III KRK tümör invazyon derinliğine bakılmaksızın lenf nodu pozitifliği olan ancak metastaz olmayan tümörler olarak tanımlanır. Bu grupta tümör tomurcuklanması ile sağkalımı araştıran çalışma çok azdır. Bu grup için de tümör tomurcuklanmasının bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğunu söyleyen yayınlar olmasına rağmen, çelişen durumlar da mevcuttur. Dolayısıyla evre III KRK'de tümör tomurcuklanmasının önemi henüz net olarak ortaya konamamıştır (2,35,36).

2.3.GOLGİ FOSFOPROTEİN 3(GOLPH3)

Golgifosfoprotein 3 (GOLPH3) trans golgi ağında (TGA) yer alan, pek çok hücre fonksiyonunda görevli bir proteindir. GPP34, GMx33 ve MIDAS adlarıyla da anılır. Golgi vesiküler trafiğinde anterograd ve retrograd iletim, golginin üç boyutlu yapısının korunması, golgi glikozilasyonu, mitokondriyal kardiyolipin üretimi ve DNA hasarına yanıt, hücre fonksiyonlarından sadece birkaçıdır (37,38).

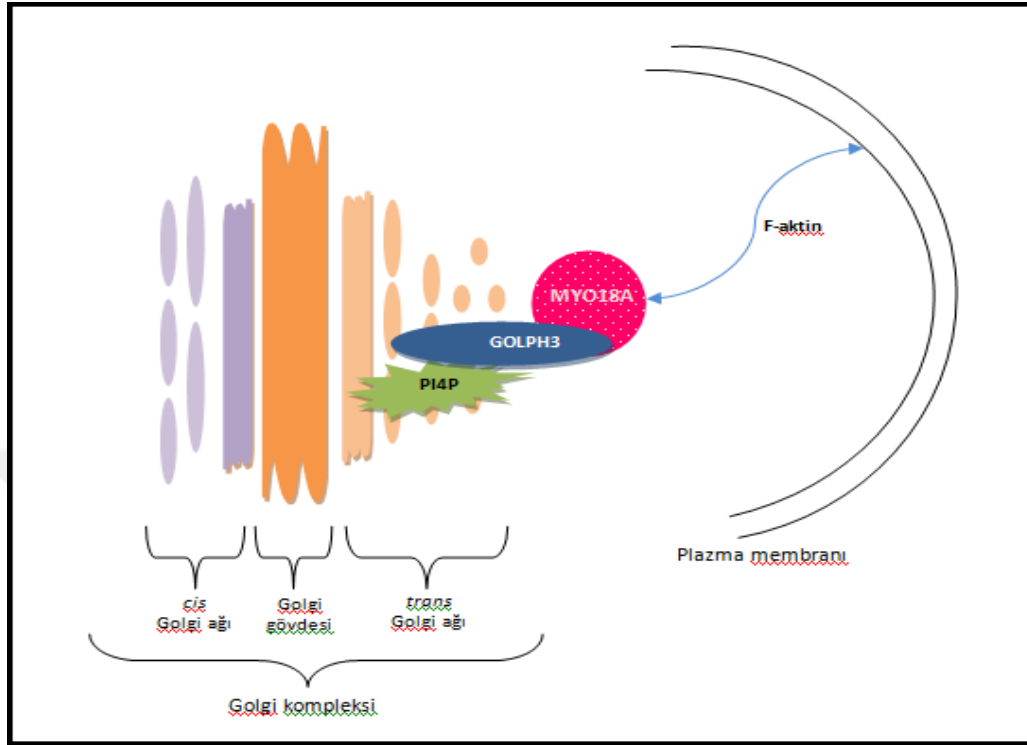
Ökaryotik hücrelerde protein ve lipid metabolizması organeller içerisinde gerçekleşir. Bu organizasyon biyokimyasal reaksiyonların etkin bir şekilde gerçekleştirilmesini ve intraselüler mikroçevrenin toksik etkilerden korunmasını sağlar. Organeller arasında protein ve lipid iletiminin kusursuz şekilde düzenlenmesi, hücre homeostazının sağlanması açısından önemlidir. Proteinler endoplazmik retikulum (ER) ilişkili ribozomlarda sentezlenir ve ko-translasyonel olarak glikozilasyonun yapılması ve uygun şekilde katlanmaları için ER lümenine iletilir. Buradan glikozidaz ve glikozil transferaz enzimleri ile post-translasyonel değişikliklerin yapılması için golgi kompleksine gönderilir. Sonrasında TGA'daki

spesifik taşıyıcılarla paketlenir ve plazma membranına (PM) ya da endolizozomal sisteme iletilir. GOLPH3 de bu sekretuar yolaklarda ve homeostazın sağlanmasında görevli yaklaşık 2000 proteinden biridir. Aynı zamanda golgi kompleksinde yerleşmiş olarak bulunan ilk onkogendir. GOLPH3, golgi trans membranı yerleşimli fosfoinozitol 4 fosfat (PI4P) bağlayıcı bir proteindir. Aşırı eksprese edildiğinde PM'da ve endozomlarda da bulunabilirler. GOLPH3'ün golgi membranındaki yerleşiminin stabilizasyonu PI4P ile ilişkisine bağlıdır. PI4P sentezinin etkilendiği ya da GOLPH3'ün mutant forma dönüştüğü durumlarda, GOLPH3 golgi membranındaki lokalizasyonunu koruyamaz. Sonuç olarak GOLPH3'ün PI4P ile bağlanması, onun golgi membranındaki lokalizasyonu ve golginin normal fonksiyon görebilmesi için elzemdir (38).

İnsanlarda GOLPH3 proteini 5. kromozomun kısa kolunun 13. bölgesinde (5p13) lokalizedir ve pek çok solid tümörde sıklıkla üretilir. GOLPH3 aşırı üretimi pek çok sinyal yolağını uyarsa da onkojenik aktiviteden sorumlu temel iki mekanizma vardır: AKT/mTOR (AkRockefellerTransforme/ mammalianTarget of rapamycin) yolağı ve wnt/ β -katenin yolağı (38,39). GOLPH3 aşırı üretimi, henüz bilinmeyen bir mekanizma ile AKT sinyal yolağını aktive eder. Aktive olan AKT, hücre proliferasyonunu etkileyen transkripsiyon faktörü olan FOXO-1 ve siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1 (CDKI-1) üzerinden hücre proliferasyonunu artırır (38,40,41). GOLPH3 aşırı üretimi wnt sinyal yolağını da uyarır, β -katenin protein ekspresyonunu arttırarak kanser hücre proliferasyonuna neden olur (39). GOLPH3, epitelyal mezenkimal transisyonda rol oynayan N-kaderin, snail ve wnt/ β -katenin ilişkili genler olan siklin D1 ve c-myc genlerinde yeniden düzenlenime de neden olur (38).

GOLPH3 golgi membranında myosin 18A (MYO18A) ile ilişki içindedir. MYO18A da F-aktin ile bağlantıdadır. GOLPH3-MYO18 kompleksi trans golgi PI4P zengin kısmı ile F-aktin arasında bir köprü görevi görür. Böylece golgi morfolojisinin stabilizasyonu ve golgi ile PM arasındaki veziküler trafik sağlanmış olur. GOLPH3'ün down-regülasyonu golgide büzüşmeye, up-regülasyonu golgide gerime neden olur. Golgi gerilmesiyle birlikte golgi fragmentasyonu artar ve GOLPH3 ekspresyonu masif hale gelir. Golgi fragmentasyonu hücre siklusunun G2

fazında olur ve mitozu başlatır. Dolayısıyla golgi fragmentasyonu mitozu uyarak kanser hücrelerinin büyümesine neden olur (Şekil 3) (38).



Şekil 3: Golgi kompleksi ile PM arasındaki bağlantı

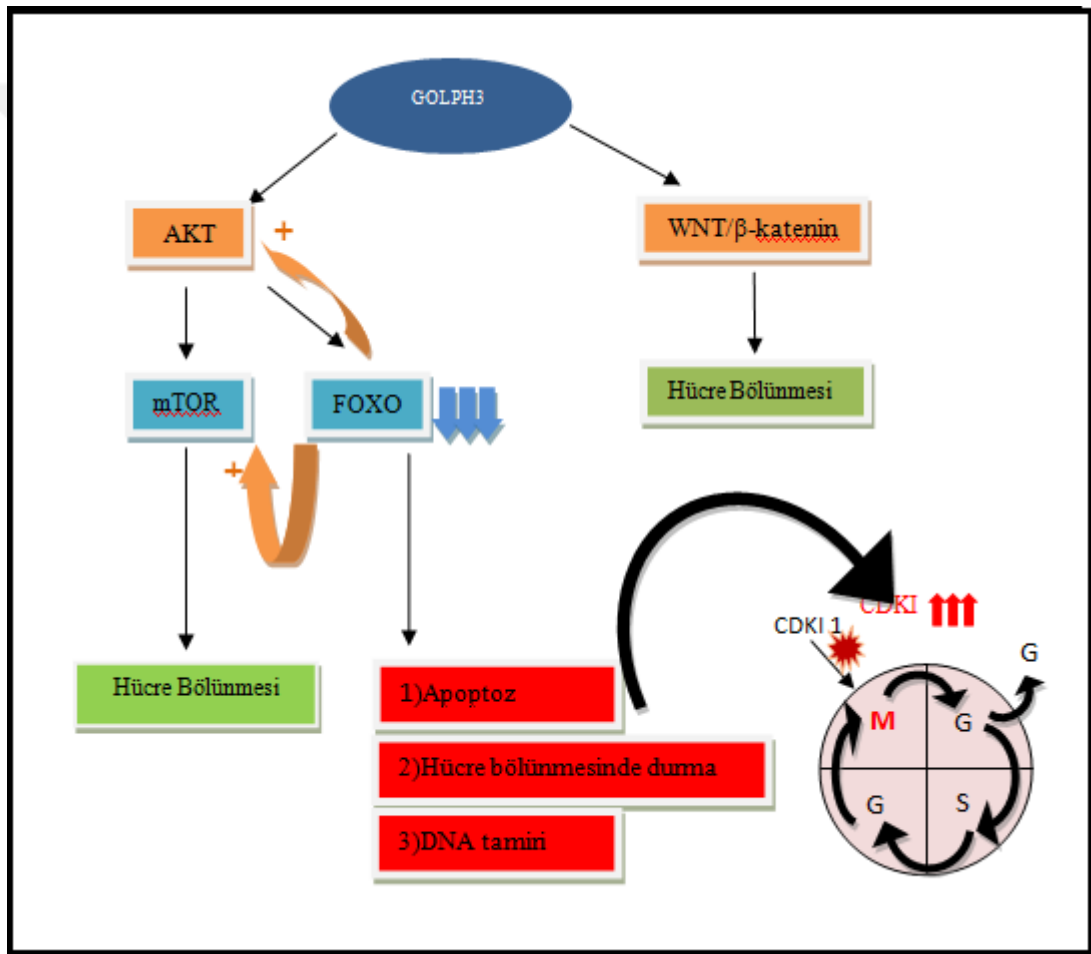
Daha önce bahsedildiği gibi GOLPH3, golgi sekretuar fonksiyonlarında da rol alır. MYO18A azalması, polimerizasyon ile F-aktin inhibisyonu ya da fosfoinozitid fosfataz SAC1 aşırı üretimi sonucu golgi ilişkili PI4P'ın aşırı tüketimi GOLPH3'ün azalmasını taklit eder. Golgi kompleksi büzülür ve PM ile arasındaki protein transferi bozulur. Tam tersi bir etki ile GOLPH3'ün ılımlı artışı anterograd golgi-PM trafiğini artırır (Şekil 4) (38).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki pek çok solid tümörde yeni bir PI4P bağlayıcı protein olan PITPNC1'in gen aktivasyonu artmıştır. PITPNC1'in metastatik potansiyeli vardır ve GOLPH3 de buna katkı sağlar. PITPNC1 golgideki PI4P'a bağlanır. Bu da GOLPH3-MYO18A kompleksini aktive eden RAB1B artışına neden olur. Böylece golgi membranındaki gerim artar ve metastatik mediatör moleküller açığa çıkar (38).

Golgi glikozilasyonu GOLPH3 tarafından düzenlenen bir diğer önemli selüler mekanizmadır. Glikozilasyonun proteinlerin katlanması, hücre-hücre ilişkisi, hücrel sinyalizasyon, hücre büyümesi, hücre göçü, invazyon ve tümör hücrelerinin

immün tanınması gibi pek çok fonksiyonu olduğu kanıtlanmıştır (38,42). Anormal glikozilasyon onkojenik potansiyeli ve invazyon yeteneğini artırır (42). GOLPH3'ün glikozilasyonun düzenlenmesi görevindeki aksama, kansere ve kötü prognostik gidişe neden olur.

GOLPH3 birçok kanser türünde (gliom, hepatoselüler karsinom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, pankreatik duktal adenokarsinom, mesane kanseri, kolorektal kanser, overyan karsinom, gastrik kanser, meme kanseri, prostat kanseri, özofageal kanser ve dil kanseri) kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (43).



Şekil4: GOLPH3 etki mekanizması

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL VE BÜTÇE DESTEK BİLGİLERİ

Etik kurul onayı 12.12.2018 tarihinde 10 sayılı onay formu ile Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verildi. Çalışmamızda kullanılan immünohistokimyasal malzemeler için bütçe talebi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırma Komisyonu tarafından kabul edilerek temin edildi.

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER

Çalışmaya 1 Ocak 2011 – 30 Kasım 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji bölümünde adenokarsinom tanısı almış 70 sağ kolon ve 70 sol kolon (inen kolon + sigmoid + rektum) rezeksiyon materyali dahil edildi. Preopneoadjuvan tedavi almış olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların yaş, cinsiyet, klinik evre gibi klinik verileri dijital sistemde bulunan hasta bilgilerinden ve hasta dosyalarından; tümör lokalizasyonu, tümör boyutu gibi makroskobik verileri ise dijital sistemde bulunan hastalara ait patoloji raporlarından derlendi.

3.3. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen 140 olguya ait parafin blok ve tüm Hematoksilin-Eozin (H&E) boyalı lamlar patoloji arşivinden çıkarıldı. Olgulara ait tüm lamlar histopatolojik tanı, diferansiyasyon derecesi, tümör tomurcuklanmasının varlığı ve skoru, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, peritümöral lenfositik yanıt, stromal tümör infiltre eden lenfosit (TIL) yanıtı, intraepitelyal TIL yanıtı, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, toplam lenfositik skor, patolojik evre ve lenf nodu metastazı durumları açısından yeniden incelendi.

Histopatolojik tanı ve histolojik derece DSÖ 2019, tümör invazyon derinliği, lenf nodu durumu ve klinik evre 2017 AJCC kanser evreleme kılavuzu 8. Baskısı ve 2018 CAP kılavuzuna göre değerlendirildi.

Histolojik derece, kolorektal adenokarsinomu oluşturan hücrelerin gland yapma oranına göre belirlenmiş olup;

- Histolojik derece 1: İyi diferansiye (>%95 gland yapısı içeren)
- Histolojik derece 2: Orta diferansiye (%50-95 gland yapısı içeren)
- Histolojik derece 3: Kötü diferansiye (<%50 gland yapısı içeren)
- Histolojik derece 4: İndiferansiye (gland yapısı, müsin, skuamöz, nöroendokrin diferansiyasyon içermeyen) olarak değerlendirilmiştir (22).

Tümör tomurcuklanmasının varlığı ve skoru ve peritümöral lenfositik yanıt 2018 CAP'in Kolorektal Karsinom Raporlama Protokolü'ndeki öneriler göz önüne alınarak saptandı. Bu öneriler doğrultusunda ITBCC 2016 yılı toplantısındaki tavsiyeler tümör tomurcuklanmasını belirlemek için kullanıldı. Tümör invaziv kenarında, ana tümör kitlesinden ayrılan tek hücreler ya da 4 hücreyi geçmeyen hücre grupları tümör tomurcuklanması olarak değerlendirildi (2). Tümör içeren lamaların hepsi, tümör invaziv kenarı boyunca tümör tomurcuklanması varlığı açısından incelendi. Tümör tomurcuklanması saptanan olgular “var”, saptanmayan olgular “yok” olarak gruplandı. Tümör tomurcuklanması saptanan olgularda, tümör invaziv kenarında, x20'lik büyütmede, tümör tomurcuklanmasının en yoğun olduğu (hotspot) belirlenen 0,785 mm²'lik bir alanda tümör tomurcuklanması sayıldı (2). Alan standardizasyonu için x20'lik objektifteki tomurcuklanma sayısı, mikroskopun x20'lik alan büyüklüğü ile uyumlu olan normalizasyon faktörüne (Tablo 6) bölündü. Elde edilen sayıya göre, tümör tomurcuk sayısı 0-4 arasında olanlar düşük tomurcuklanma (Bd1), 5-9 arasında olanlar orta tomurcuklanma (Bd2) ve 10 ve daha fazla olanlar yüksek tomurcuklanma (Bd3) olarak skorlandı (2).

Peritümöral lenfositik yanıt, tümör invaziv kenarı boyunca tümör çevresindeki stromayı kuşatan lenfosit reaksiyonu olarak belirlendi (44,45). x4 mikroskopik büyütmede tümör içeren tüm kesitler, tümör invaziv kenarı boyunca değerlendirildi. İnvaziv kenar boyunca lenfositik yanıtın en yoğun olduğu alan skorelama için seçildi. Yanıt yok: skor 0, hafif derecede yanıt: skor 1, orta derecede yanıt: skor 2, belirgin yanıt: skor 3 olarak belirlendi (44).

Stromal TIL yanıtı, tümörün en derin invazyon gösterdiği alanda, tümör stromasındaki lenfosit reaksiyonu olarak belirlendi. x4 mikroskopik büyütmede tümör içeren tüm kesitler incelenerek, tümörün en derin invazyon gösterdiği alan

belirlendi. Stromal lenfosit reaksiyonu en yoğun olan 5 ardışık alanda, x40 mikroskopik büyütmede lenfositlerin oranı değerlendirildi. Yanıt yok: 0, zayıf ($\leq 10\%$): 1, orta ($10\%-50\%$): 2, kuvvetli ($>50\%$): 3 olarak skorlandı (44,46,47).

İntraepitelyal TIL yanıtı, tümörün en derin invazyon gösterdiği alanda, intraepitelyal lenfosit reaksiyonu olarak belirlendi. x4 mikroskopik büyütmede tümör içeren tüm kesitler incelenerek, tümörün en derin invazyon gösterdiği alan belirlendi. İntraepitelyal lenfosit reaksiyonu en yoğun olan 5 ardışık alanda, x40 mikroskopik büyütmede, lenfositler sayılarak ortalaması alındı. İntraepitelyal TIL olmaması: 0, ≥ 1 intraepitelyal TIL varlığı: 1 olarak skorlandı (46).

Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, tümörün en derin invazyon gösterdiği alandaki peritümöral lenfoid agregatlar olarak belirlendi. x4 mikroskopik büyütmede tümör içeren tüm kesitler incelenerek, tümörün en derin invazyon gösterdiği alan belirlendi. En derin alana ait tüm kesitlerdeki lenfoid agregatlar sayılıp, toplam kesit sayısına bölünerek ortalama değer elde edildi. Ortalama lenfoid agregat <3 : 0, ortalama lenfoid agregat ≥ 3 : 1 olarak skorlandı. Mukoza yerleşimli olan lenfoid agregatlar, lenf nodu görünümünde olanlar, düzensiz şekilli agregat formunda olanlar değerlendirme dışı bırakıldı (48,49,50).

Toplam lenfositik skor; 4 farklı lenfositik reaksiyon yanıtı olan peritümöral lenfositik yanıt, stromal TIL yanıtı, intraepitelyal TIL yanıtı ve Crohn benzeri lenfositik reaksiyon skorları toplanarak elde edildi. 0 ile 8 arasında skor elde edildi (44). 0 ile 3 arası skor alanlar düşük toplam lenfositik skor, 4 ile 8 arası skor alanlar yüksek toplam lenfositik skor olarak gruplandı.

Rezeksiyon materyalleri lenf nodu metastazı varlığı, kapsül invazyonu ve kapsül dışı yayılım açısından yeniden değerlendirildi.

Genel sağkalım süresi, ölen hastalar için ilk tanı aldığı tarihten ölüm tarihine kadar; yaşayan hastalar için ise ilk tanı tarihinden yaşadığı tespit edildiği son tarihe kadar olan süre olarak belirlendi.

3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM VE DEĞERLENDİRME

Her olgu için tümörün invaziv kenarında en yoğun tümör tomurcuklanması içeren bir parafin blok seçildi. Seçilen parafin blokları buzlukta 15 dakika donduruldu. Daha sonra mikrotom cihazında parafin bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 79 derece sıcaklıkla 45 dakika etüv cihazında bekletilerek deparafinize edildi. Etüvden alınan pozitif şarjlı lamlar barkod basıldıktan sonra VentanaBenchmark XT model tam otomatik immünohistokimya boyama cihazına yerleştirilen lamlar XT DAB V3 protokolüyle GOLPH 3 (GeneTex, Rabbit, Anti-GOLPH3 IgG, C-term, Poliklonal, katologno: GTX81442, dilusyon: 1:50) antikoru kullanılarak 32 dakika süre ile boyandı. Cihazdan çıkarılan lamlar 3 defa sabunlu su ve ardından duru su ile yıkanarak %96'lık alkolden geçirildi. Lamlar 30 dakika havada kurutulduktan sonra otomatik lam kapama cihazı ile kapatılarak değerlendirildi. GOLPH3'ün sitoplazmik reaksiyonu anlamlı kabul edildi. Pozitif kontrol olarak akciğer adenokarsinomu kullanıldı.

İmmünohistokimyalamları değerlendirilirken Ma ve arkadaşlarının değerlendirme metodu esas alındı (51). Buna göre GOLPH3 reaksiyonu yaygınlık ve yoğunluk açısından derecelendirilerek toplam skor elde edildi. GOLPH3 yaygınlık değerlendirmesi için; rastgele 5 büyük büyütme (x40) alanındaki 100 tümör hücresi değerlendirilerek aritmetik ortalaması alındı. Buna göre yaygınlık derecelendirmesi: $\leq$ %5 hücrede boyanma: 0, %6-25 hücrede boyanma: 1, %26-50 hücrede boyanma: 2, %51-100 hücrede boyanma: 3 olarak skorlandı.

Yoğunluk değerlendirmesi için sitoplazmik koyu kahverengi boyanma pozitif kabul edildi. Buna göre boyanma yok: 0, soluk sarı boyanma: 1, açık kahve-sarı boyanma: 2, kahverengi boyanma: 3 olarak skorlandı.

Toplam GOLPH3 skorunu belirlemek için; her tümörde elde edilen yaygınlık ve yoğunluk skorları toplanarak toplam skor elde edildi, toplam skor <4: negatif, toplam skor $\geq$ 4: pozitif kabul edildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Normallik denetimi ShapiroWilk ve tek örneklem KolmogorovSmirnov testleri, histogram, Q-Q plot ve boxplot grafikleri çizilerek yapıldı. Veriler ortalama, s.sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve yüzde şeklinde verildi. İki kategorili değişkenler Mann Whitney U testi ile analiz edildi. 3 ve üzeri kategori içeren değişkenler Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırmalar fark bulunmadığı için yapılmadı. Nominal değişkenler Yates düzeltmeli ki kare ve Fisher kesin olasılık testleri ile analiz edildi. Sağkalım analizi Kaplan Meier yöntemi ile yapıldı. Sağkalıma etki eden risk faktörlerini belirlemek için Cox regresyon analizi yapıldı (Tek değişkenli analizde $p < 0.20$ olan tüm değişkenler modele alındı). Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ ve çift yönlü olarak alındı. Analizler NCSS 10 (2015. Kaysville, Utah, USA) yazılım programı kullanılarak yapıldı.

Power analiz olgu sayısı:

1.tip hata %5(çift yönlü)

2.tip hata %20(power %80)

Sol kolonda %5.3 ve sağ kolonda %22.3 (Literatür bilgisi) olarak alındığında her grupta en az 64 olgu ve toplamda 128 olgu ile çalışılacaktır.

4. BULGULAR

4. 1. KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Toplam 140 olgunun yaşları 28 ile 87 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $\pm$ standart sapma (SD) 64,21 $\pm$ 12,21 yıldır. Olguların 62'si (%44,3) kadın, 78'i (%55,7) erkek cinsiyettedir (Tablo 7). Tümörlerin 70 tanesi (%50) sağ kolon, 70 tanesi (%50) sol kolon yerleşimli olup, 31 olgu (%22,1) çekum, 24 olgu (%17,1) çıkan kolon, 8 olgu (%5,7) hepatikfleksura, 7 olgu (%5,0) transvers kolon, 1 olgu (%0,7) splenikfleksura, 9 olgu (%6,4) inen kolon, 32 olgu (%22,9) sigmoid kolon, 22 olgu (%15,7) rektum, 6 olgu (%4,3) rektosigmoid bölge yerleşimlidir (Tablo 8).

Tablo 7: Olguların yaş, cinsiyet ve tümör boyutuna göre dağılımı

	Yaş	
En düşük – En yüksek	28 - 87	
Ortalama yaş ± SD	64,21±12,21	
	Cinsiyet	
	Sayı	%
Kadın	62	44,3
Erkek	78	55,7
	Tümör boyutu (cm)	
En düşük – En yüksek	2 - 15	
Ortalama boyut ± SD	5 ± 2,62	

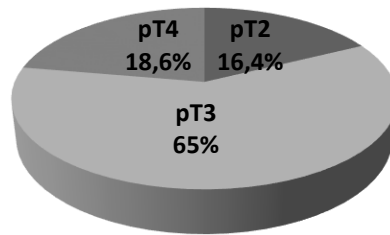
Tablo 8: Tümörlerin lokalizasyona göre dağılımı

Tümör lokalizasyonu	Sayı	%
Sağ kolon	70	50
Çekum	31	22,1
Çıkan kolon	24	17,1
Hepatik fleksura	8	5,7
Transvers kolon	7	5,0
Sol kolon	70	50
Splenik fleksura	1	0,7
İnen kolon	9	6,4
Sigmoid kolon	32	22,9
Rektosigmoid	6	4,3
Rektum	22	15,7

Tümör boyutu 2 ile 15 cm arasında değişmekte olup, ortalama boyut $\pm$ SD: 5 $\pm$ 2,62 cm'dir (Tablo 7). Olguların 125'i (%89,3) klasik adenokarsinom, 15'i (%10,7) müsinöz adenokarsinomdur. Tümörlerin 15'i (%10,7) histolojik derece 1, 111'ü (%79,3) derece 2, 14'ü (%10,0) derece 3 olarak belirlendi. Olguların 23'ünde (%16,4) muskularispropria (patolojik tümör evre 2), 91'inde (%65) perikolik yağlı doku (subseroza, patolojik tümör evre 3), 26'sında (%18,6) seroza invazyonu (patolojik tümör evre 4) saptanmıştır (Tablo 9) (Şekil 5).

Tablo 9: Tümörlerin histolojik tanı ve derece ile invazyon derinliğine göre dağılımı

	Histolojik Tanı	
	Sayı	%
Adenokarsinom	125	89,3
Müsinöz adenokarsinom	15	10,7
	Histolojik Derece	
	Sayı	%
1	15	10,7
2	111	79,3
3	14	10
	İnvazyon Derinliği	
	Sayı	%
Submukoza	0	0
M. Propria	23	16,4
Subseroza	91	65
Seroza	26	18,6



Şekil 5: Olguların patolojik evresine göre dağılımı

Tümörlerin 55'inde (%39,3) fokal müsinözdiferansiyasyon gözlenirken, 85'inde (%60,7) gözlenmedi. Fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu 10'unda (%7,1) izlenirken, 130'unda (%92,9) izlenmedi. Lenfovasküler invazyon olguların

104'ünde (%74,3) izlenirken, 36'sında (%25,7) izlenmedi. Perinöral invazyon 48'inde (%34,3) izlenirken, 92'sinde (%65,7) izlenmedi (Tablo 10).

60 olguda (%42,9) lenf nodu metastazı saptanmış olup, bunların 39'unda (%65) kapsül invazyonu, 27'sinde (%69,2) ise kapsül dışı yayılım mevcuttur. Tanı anında 11 olguda (%8,2) uzak organ metastazı saptanırken, 123 olguda (%91,8) saptanmadı (Tablo 10). Altı olgunun metastaz bilgisine ulaşamadı.

105 olguda (%75) stromal TIL izlenmiş olup, bunların 3'ünde (%2,9) şiddetli, 42'sinde (%40,0) orta şiddette, 60'ında (%57,1) zayıf yanıt mevcuttur, 35 olguda (%25) ise yanıt izlenmedi. İntraepitelyal TIL olguların 47'sinde (%33,6) izlenirken, 93'ünde (%66,4) izlenmedi. Crohn benzeri lenfositik reaksiyon 23 olguda (%16,4) saptanırken, 117 olguda (%83,6) saptanmadı. Peritümöral lenfositik yanıt 114 olguda (%81,4) saptanmış olup, bunların 9'unda (%7,9) belirgin, 48'inde (%42,1) orta şiddette, 57'sinde (%50) hafif yanıt olarak gözlemlendi. 26 olguda (%18,6) ise yanıt gözlenmedi. Olguların 89'unda (%63,6) düşük toplam lenfositik skor, 51'inde (%36,4) ise yüksek toplam lenfositik skor saptandı (Tablo 11).

Tablo 10: Tümörlerin histopatolojik özellikleri ve metastaz durumuna göre dağılımı

Histopatolojik Özellik	Var		Yok	
	Sayı	%	Sayı	%
Müsinöz diferansiyasyon	55	39,3	85	60,7
Taşlı yüzük hücre diferansiyasyon	10	7,1	130	92,9
Lenfovasküler invazyon	104	74,3	36	25,7
Perinöral invazyon	48	34,3	92	65,7
Lenf nodu metastazı	60	42,9	80	57,1
Metastaz	11	8,2	123	91,8

Tablo 11: Tümörlerin inflamatuvar yanıtı göre dağılımı

İnflamatuvar yanıt	Var		Yok	
	Sayı	%	Sayı	%
Stromal TIL	105	75	35	25
Şiddetli	3	2,9	0	0
Orta şiddette	42	40	0	0
Zayıf	60	57,1	0	0
İntraepitelyal TIL	47	33,6	93	66,4
Crohn benzeri lenfositik	23	16,4	117	83,6
Peritümöral lenfositik yanıt	114	81,4	26	18,6
Belirgin	9	7,9	0	0
Orta şiddette	48	42,1	0	0
Hafif	57	50	0	0
	Yüksek		Düşük	
	Sayı	%	Sayı	%
Toplam lenfositik skor	51	36,4	89	63,6

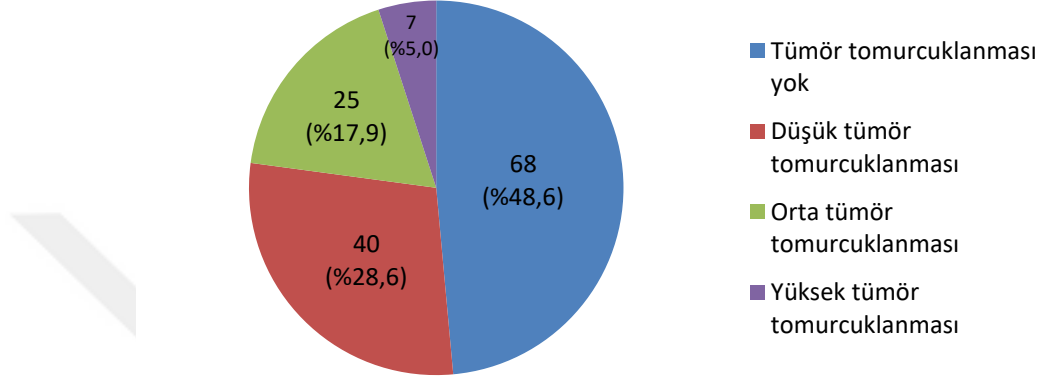
AJCC 2017 kılavuzuna göre TNM evrelemesi yapılan 140 olgunun 19'u (%13,6) evre I, 55'i (%39,3) evre II, 52'si (%37,1) evre III ve 12'si (%8,6) evre IV olarak değerlendirildi. Altı olgunun (%4,3) metastaz bilgisine ulaşamadığından evreleme yapılamadı (Tablo 12).

Tablo 12: Olguların TNM evresine göre dağılımı

TNM Evresi	Sayı	%
Evre I	18	12,8
Evre IIA	47	33,5
Evre IIB	7	5,0
Evre IIIA	2	1,5
Evre IIIB	35	25
Evre IIIC	13	9,3
Evre IVA	12	8,6

4.2. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI İLE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

Toplam 140 olgunun 72'sinde (%51,4) tümör tomurcuklanması saptanırken 68'inde (%48,6) tümör tomurcuklanması saptanmadı. 40 olguda (%40) düşük, 25 olguda (%17,9) orta, 7 olguda (%5) yüksek tümör tomurcuklanması saptandı (Şekil 6).



Şekil 6: Olguların tümör tomurcuklanmasına göre dağılımı

Tümör tomurcuklanması saptanan olguların 29'u (%40,3) kadın, 43'ü (%59,7) erkektir. Kadın ve erkek cinsiyet grupları arasında tümör tomurcuklanması açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,32$). Tümör tomurcuklanması saptanan olguların yaş ortalaması $\pm$ SD: $65 \pm 11,65$, saptanmayan olguların yaş ortalaması $\pm$ SD: $65,50 \pm 12,79$ 'dır. Tümör tomurcuklanması olan ve olmayan grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,48$). Tümör tomurcuklanması gözlenen tümörlerin boyutu ortalama $\pm$ SD: $4 \pm 2,24$ cm, olmayanların boyutu ortalama $\pm$ SD: $6 \pm 2,84$ cm olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$) (Tablo 13).

Tablo 13: Tümör tomurcuklanması ile cinsiyet, yaş ve boyut ilişkisi

		Tümör tomurcuklanması				
		Var		Yok		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	29	40,3	33	48,5	0,32
	Erkek	43	59,7	35	51,5	
Yaş	En düşük – En yüksek	33 – 87		28 – 86		0,48
	Ortalama yaş ± SD	65 ± 11,65		65,50 ± 12,79		
Boyut	En düşük – En yüksek	2 – 13		2 – 15		0,006
	Ortalama boyut (cm) ± SD	4 ± 2,24		6 ± 2,84		

Tümör tomurcuklanması gözlenen olguların 30'u (%42,9) sağ kolon, 42'si (%60) sol kolon yerleşimlidir. Sağ kolon ve sol kolon yerleşimi arasında tümör tomurcuklanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,042$). Tümör tomurcuklanması saptanan olguların 18'i (%25) çekum, 5'i (%6,9) çıkan kolon, 5'i (%6,9) hepatik fleksura, 2'si (%2,8) transvers kolon, 1'i (%1,4) splenik fleksura, 6'sı (%8,3) inen kolon, 18'i (%25)'i sigmoid kolon, 4'ü (%5,6) rektosigmoid, 13'ü (%18,1) rektum yerleşimlidir. İstatistiksel olarak lokalizasyon alt grupları arasında tümör tomurcuklanması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,069$) (Tablo 14).

Tablo 14: Tümör tomurcuklanması ile lokalizasyon ilişkisi

Lokalizasyon		Tümör tomurcuklanması				
		Var		Yok		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Sağ kolon	Çekum	18	25,0	13	19,1	0,69
	Çıkan kolon	2	2,8	19	27,9	
	Hepatik fleksura	5	6,9	3	4,4	
	Transvers kolon	2	2,8	5	7,4	
Sol kolon	Splenik fleksura	1	1,4	0	0	
	İnen kolon	6	8,3	3	4,4	
	Sigmoid kolon	18	25	14	20,6	
	Rektosigmoid	4	5,6	2	2,9	
	Rektum	13	18,1	9	13,2	
	Sağ kolon	30	42,9	40	57,1	0,04
	Sol kolon	42	60	28	40	

Histopatolojik tip olarak 125 adenokarsinomun 70'inde (%97,2), 15 müsinöz adenokarsinomun 2'sinde (%2,8) tümör tomurcuklanması saptanmış olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,004$). Tümör tomurcuklanması gözlenen 7 olgu (%9,7) iyi diferansiye, 62 olgu (%86,1) orta diferansiye, 3 olgu (%4,2) ise kötü diferansiye olarak saptandı. Histolojik derece grupları arasında tümör tomurcuklanması açısından anlamlı fark belirlendi ($p=0,049$) (Tablo 15).

Tümör tomurcuklanması olan olguların 26'sında (%36,1) fokal müsinöz diferansiyasyon, 4'ünde (%5,6) fokal taşlı yüzük hücreli diferansiyasyon saptandı. Tümör tomurcuklanması ile müsinöz diferansiyasyon ve taşlı yüzük hücreli diferansiyasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Sırası ile $p=0,42$, $p=0,52$) (Tablo 16).

Tümör tomurcuklanması izlenen olguların 9'unda (%12,5) muskularis propriya, 46'sında (%63,9) subseroza ve 17'unda (%23,6) seroza invazyonu gözlemlendi. Tümör tomurcuklanması ile invazyon derinliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,178$) (Tablo 16).

Tümör tomurcuklanması ile lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı ilişkisi incelendiğinde; tümör tomurcuklanması saptanan olguların 61'inde (%84,7) lenfovasküler invazyon, 34'ünde (%47,2) perinöral invazyon gözlemlendi. Tümör tomurcuklanması ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,007$). Tümör tomurcuklanması ile perinöral invazyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,002$) (Tablo 15).

Tablo 15: Tümör tomurcuklanması ile anlamlı ilişki saptanan histopatolojik parametreler

Histopatolojik parametreler		Tümör tomurcuklanması				
		Var		Yok		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Histolojik tip	Adenokarsinom	70	97,2	55	80,9	0,004
	Müsinöz adenokarsinom	2	2,8	13	19,1	
Histolojik derece	1	7	9,7	8	11,8	0,049
	2	62	86,1	49	72,1	
	3	3	4,2	11	16,2	
Histolojik derece	1 + 2	69	95,8	57	83,8	0,037
	3	3	4,2	11	16,2	
Lenfovasküler invazyon	Var	61	84,7	43	63,2	0,007
	Yok	11	15,3	25	36,8	
Perinöral invazyon	Var	34	47,2	14	20,6	0,002
	Yok	38	52,8	54	79,4	

Tümör tomurcuklanması saptanan olguların 50'sinde (%69,4) stromal TIL, 23'ünde (%31,9) intraepitelyal TIL, 11'inde (%15,3) Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, 57'sinde (%79,2) peritümöral lenfositik yanıt saptandı. Bu histopatolojik parametreler ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Sırası ile $p=0,17$, $p=0,81$, $p=0,88$, $p=0,62$) (Tablo 16). Tümör tomurcuklanması saptanan olguların 23'ünde (%31,9) yüksek toplam lenfositik skor,

49’unda (%68,1) düşük toplam lenfositik skor tespit edildi. Düşük ve yüksek toplam lenfositik skor grupları arasında tümör tomurcuklanması açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,33). Tümör tomurcuklanması olan olguların 31’inde (%43,1) lenf nodu metastazı, 23’ünde (%31,9) lenf nodu kapsül invazyonu, 15’inde (%20,8)’inde kapsül dışına çıkış ve 8’inde (%11,9) uzak organ metastazı gözlenmiş olup tümör tomurcuklanması ile bu parametreler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Sırası ile p=0,961, p=0,357, p=0,792, p=0,208) (Tablo 16).

Tablo 16: Tümör tomurcuklanması ile anlamlı ilişki saptanmayan histopatolojik parametreler

Histopatolojik parametreler		Tümör tomurcuklanması				
		Var		Yok		p
		n	%	n	%	
Fokal müsinöz diferansiyasyon	Var	26	36,1	29	42,6	0,42
	Yok	46	63,9	39	57,4	
Fokal taşlı yüzük diferansiyasyonu	Var	4	5,6	6	8,8	0,52
	Yok	68	94,4	62	91,2	
İnvazyon derinliği	M. propriya	9	12,5	14	20,6	0,17
	Subseroza	46	63,9	45	66,2	
	Seroza	17	23,6	9	13,2	
Stromal TIL	Var	50	69,4	55	80,9	0,17
	Yok	22	30,6	13	19,1	
İntraepitelyal TIL	Var	23	31,9	24	35,3	0,81
	Yok	49	68,1	44	64,7	
Crohn benzeri lenfositik reaksiyn	Var	11	15,3	12	17,6	0,88
	Yok	61	84,7	56	82,4	
Peritümöral lenfositik yanıt	Var	57	79,2	57	83,8	0,62
	Yok	15	20,8	11	16,2	
Toplam lenfositik skor	Yüksek	23	31,9	28	41,2	0,33
	Düşük	49	68,1	40	58,8	
Lenf nodu metastazı	Var	31	43,1	29	42,6	0,96
	Yok	41	56,9	39	57,4	
Kapsül invazyonu	Var	23	31,9	16	23,5	0,35
	Yok	49	68,1	52	76,5	
Kapsül dışı çıkış	Var	15	20,8	12	17,6	0,79
	Yok	57	79,2	56	82,4	
Metastaz	Var	8	11,9	3	4,5	0,20
	Yok	59	88,1	64	95,5	

Tümör tomurcuklanması saptanan olguların 7'si (%10) evre I, 29'u (%41,4) evre II, 26'sı (%37,1) evre III ve 8'i (%11,4) evre IV'tür. Tümör tomurcuklanması saptanan olguların 7'si (%10) erken evre(evre I), 63'ü (%90) ileri evre (evre II + evreIII + evre IV)'dir. Tümör tomurcuklanması ile klinik evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0,42$) (Tablo 17).

Tablo 17: Tümör tomurcuklanması ile klinik evre arasındaki ilişki

Klinik evre	Tümör tomurcuklanması				
	Var		Yok		p
	Sayı	%	Sayı	%	
I	7	10	12	17,6	0,42
II	29	41,4	26	38,2	
III	26	37,1	26	38,2	
IV	8	11,4	4	5,9	
Erken (evre I)	7	10	12	17,6	0,29
İleri (evre II+III+IV)	63	90	56	82,4	

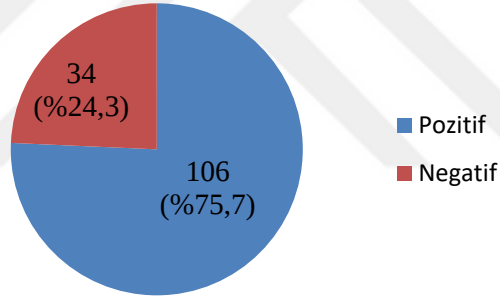
Tümör tomurcuklanması saptanan olgular tümör tomurcuklarının sayısına göre düşük, orta ve yüksek tomurcuklanma olmak üzere üç grupta skorlandı. Tümör tomurcuklanma skorunun histolojik tip, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sırası ile $p=0,01$, $p=0,03$, $p=0,008$). Bu bulgular tablo 18'de özetlendi.

Tablo 18: Tümör tomurcuklanma derecesi ile anlamlı ilişki saptanan histomorfolojik parametreler

Parametre		Tümör tomurcuklanma derecesi								
		Yok		Düşük (Bd1)		Orta (Bd2)		Yüksek (Bd3)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Histolojik tip	Adenokarsinom	55	80,9	39	97,5	25	100	6	85,7	0,01
	Müsinöz adenokarsinom	13	19,1	1	2,5	0	0	1	14,3	
Lenfovasküler invazyon	Yok	25	36,8	6	15,0	3	12,0	2	28,6	0,03
	Var	43	63,2	34	85,0	22	88,0	5	71,4	
Perinöral invazyon	Yok	54	79,4	23	57,5	12	48	3	42,9	0,008
	Var	14	20,6	17	42,5	13	52,0	4	57,0	

4.3. GOLPH3 İLE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

Toplam 140 olgunun 106'sında (%75,7) GOLPH3 ekspresyonu pozitif saptanırken, 34'ünde (%24,3) negatif olarak saptandı (Şekil 7). GOLPH3 ekspresyonu pozitif olguların 46'sı (%43,4) kadın, 60'ı (%56,6) erkektir. GOLPH3 ekspresyonu negatif olguların 16'sı (%47,1) kadın, 18'i (%52,9) erkektir. Kadın ve erkek cinsiyet grupları arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,86$). GOLPH3 ekspresyonu pozitif olguların yaş ortalaması $\pm$ SD: $65 \pm 11,84$, negatif olguların yaş ortalaması $\pm$ SD: $65,50 \pm 13,48$ 'dir. GOLPH3 ekspresyonu pozitif ve negatif olan grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,83$). GOLPH3 ekspresyonu pozitif tümörlerin boyutu ortalama $\pm$ SD: $5 \pm 2,56$ cm, negatif tümörlerin boyutu ortalama $\pm$ SD: $6 \pm 2,78$ cm olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,21$) (Tablo 19).



Şekil 7: Olguların GOLPH3 ekspresyonuna göre dağılımı

Tablo 19: GOLPH3 ekspresyonunun cinsiyet,yaş ve tümör boyutu ilişkisi

		GOLPH3 ekspresyonu				p
		Pozitif		Negatif		
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	46	43,4	16	47,1	0,86
	Erkek	60	56,6	18	52,9	
Yaş	En düşük – En yüksek	34 – 86		28 – 86		0,83
	Ortalama yaş ± SD	65 ± 11,84		65,50 ± 13,48		
Boyut	En düşük – En yüksek	2 – 13		3 – 15		0,21
	Ortalama boyut (cm) ± SD	5± 2,56		6± 2,78		

Sağ kolon yerleşimli 70 tümörün 50'sinde (%71,4) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 20'sinde (%28,6) negatif olarak belirlendi. Sol kolon yerleşimli 70 tümörün 56'sinde (%80) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 14'ünde (%20) negatif olarak belirlendi. Sağ ve sol kolon arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,32$). Sağ ve sol kolon lokalizasyon alt grupları arasında da GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,41$) (Tablo 20).

Tablo 20: GOLPH3 ekspresyonunun lokalizasyona göre dağılımı

Lokalizasyon		GOLPH3 ekspresyonu				
		Pozitif		Negatif		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Sağ kolon	Çekum	23	21,7	8	23,5	0,41
	Çıkan kolon	15	14,2	9	26,5	
	Hepatikfleksura	7	6,6	1	2,9	
	Transvers	5	4,7	2	5,9	
Sol kolon	Splenikfleksura	1	0,9	0	0	
	İnen kolon	5	4,7	4	11,8	
	Sigmoid kolon	27	25,5	5	14,7	
	Rektosigmoid	4	3,8	2	5,9	
	Rektum	19	17,9	3	8,8	
	Sağ kolon	50	71,4	20	28,6	0,32
	Sol kolon	56	80,0	14	20	

Histopatolojik tipi klasik adenokarsinom olan 125 tümörün 97'sinde (%77,6) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 28'sinde (%22,4) negatif olarak belirlendi. Histopatolojik tipi müsinöz adenokarsinom olan 15 tümörün 9'unda (%60) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 6'sında (%40) negatif olarak belirlendi. Histopatolojik tipler arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,19$) (Tablo21).

İyi histolojik dereceye sahip 15 tümörün 13'ünde (%86,6) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 2'sinde (%13,4) negatif olarak belirlendi. Orta histolojik dereceye sahip 111 tümörün 85'inde (%76,5) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 26'sında (%23,5) negatif olarak belirlendi. Kötü histolojik dereceye sahip 14 tümörün 8'inde

(%57,2) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 6'sında (%42,8) negatif olarak belirlendi. Histopatolojik derece grupları arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,16) (Tablo21).

Fokal müsinöz diferansiyasyon saptanan 55 tümörün 40'ında (%72,7) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 15'inde (%27,3) negatif olarak belirlendi. Fokal müsinöz diferansiyasyon saptanmayan 85 tümörün 66'sında (%77,6) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 19'unda (%22,4) negatif olarak belirlendi. Fokal müsinöz diferansiyasyon olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,64) (Tablo21).

Muskülaris propriya invazyonu saptanan 23 tümörün 20'sinde (%86,9) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 3'ünde (%13,1) negatif olarak belirlendi. Subseroza invazyonu saptanan 91 tümörün 69'unda (%75,8) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 22'sinde (%24,2) negatif olarak belirlendi. Seroza invazyonu saptanan 26 tümörün 17'sinde (%65,4) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 9'unda (%34,6) negatif olarak belirlendi. İnvazyon derinliği grupları arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,21) (Tablo21).

Lenfovasküler invazyon saptanan 104 tümörün 75'inde (%72,1) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 29'unda (%27,9) negatif olarak belirlendi. Lenfovasküler invazyon saptanmayan 36 tümörün 31'inde (%86,1) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 5'inde (%13,9) negatif olarak belirlendi. Lenfovasküler invazyon olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,14) (Tablo21).

Perinöral invazyon saptanan 48 tümörün 34'ünde (%70,8) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 14'ünde (%29,2) negatif olarak belirlendi. Perinöral invazyon saptanmayan 92 tümörün 72'sinde (%78,2) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 20'sinde (%21,8) negatif olarak belirlendi. Perinöral invazyon olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,44) (Tablo21).

İntraepitelyal TIL saptanan 47 tümörün 40'ında (%85,1) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 7'sinde (%14,9) negatif olarak belirlendi. İntraepitelyal TIL saptanmayan 93 tümörün 66'sında (%70,9) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 27'sinde (%29,1) negatif olarak belirlendi. İntraepitelyal TIL olan ve olmayan gruplar

arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,10$) (Tablo21).

Crohn benzeri lenfositik reaksiyon saptanan 23 tümörün 19'unda (%82,6) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 4'ünde (%17,4) negatif olarak belirlendi. Crohn benzeri lenfositik reaksiyon saptanmayan 117 tümörün 87'sinde (%74,3) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 30'unda (%25,7) negatif olarak belirlendi. Crohn benzeri lenfositik reaksiyon olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,56$) (Tablo21).

Lenf nodu metastazı saptanan 60 tümörün 41'inde (%68,3) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 19'unda (%31,7) negatif olarak belirlendi. Lenf nodu metastazı saptanmayan 80 tümörün 65'inde (%81,2) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 15'inde (%18,8) negatif olarak belirlendi. Lenf nodu metastazı olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,11$) (Tablo21).

Lenf nodu kapsül invazyonu saptanan 39 tümörün 27'inde (%69,2) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 12'sinde (%30,8) negatif olarak belirlendi. Lenf nodu kapsül invazyonu saptanmayan 101 tümörün 79'unda (%78,2) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 22'sinde (%21,8) negatif olarak belirlendi. Lenf nodu kapsül invazyonu olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,37$) (Tablo21).

Lenf nodu kapsülü dışına çıkış saptanan 27 tümörün 18'inde (%66,6) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 9'unda (%33,4) negatif olarak belirlendi. Lenf nodu kapsülü dışına çıkış saptanmayan 113 tümörün 88'inde (%77,8) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 25'inde (%22,2) negatif olarak belirlendi. Lenf nodu kapsülü dışına çıkış olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,33$) (Tablo21).

Uzak organ metastazı saptanan 11 tümörün 8'inde (%72,7) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 3'ünde (%27,3) negatif olarak belirlendi. Uzak organ metastazı saptanmayan 123 tümörün 93'ünde (%75,6) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 30'unda (%24,4) negatif olarak belirlendi. Uzak organ metastazı olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=1,00$) (Tablo21).

Tablo 21: GOLPH3 ekspresyonu ile anlamlı ilişki saptanmayan histopatolojik parametreler

Histopatolojik parametreler		GOLPH3 ekspresyonu				
		Pozitif		Negatif		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Histolojik tip	Adenokarsinom	97	77,6	28	22,4	0,19
	Müsinöz adenokarsinom	9	60,0	6	40,0	
Histolojik derece	1	13	86,6	2	13,4	0,16
	2	85	76,5	26	23,5	
	3	8	57,2	6	42,8	
Fokal müsinöz diferansiyasyon	Var	40	72,7	15	27,3	0,64
	Yok	66	77,6	19	22,4	
İnvazyon derinliği	Submukoza	0	0	0	0	0,21
	M. propriya	20	86,9	3	13,1	
	Subseroza	69	75,8	22	24,2	
	Seroza	17	65,4	9	34,6	
Lenfovasküler invazyon	Var	75	72,1	29	27,9	0,14
	Yok	31	86,1	5	13,9	
Perinöral invazyon	Var	34	70,8	14	29,2	0,44
	Yok	72	78,2	20	21,8	
İntraepitelyal TIL	Var	40	85,1	7	14,9	0,10
	Yok	66	70,9	27	29,1	
Crohn benzeri lenfositik reaks.	Var	19	82,6	4	17,4	0,56
	Yok	87	74,3	30	25,7	
Lenf nodu metastazı	Var	41	68,3	19	31,7	0,11
	Yok	65	81,2	15	18,8	
Kapsül invazyonu	Var	27	69,2	12	30,8	0,37
	Yok	79	78,2	22	21,8	
Kapsül dışı çıkış	Var	18	66,6	9	33,4	0,33
	Yok	88	77,8	25	22,2	
Metastaz	Var	8	72,7	3	27,3	1,00
	Yok	93	75,6	30	24,4	

Fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu saptanan 10 tümörün 4'ünde (%40) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 6'sında (%60) negatif olarak belirlendi. Fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu saptanmayan 130 tümörün 102'sinde (%78,5) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 28'inde (%21,5) negatif olarak belirlendi. Fokal taşlı

yüzük hücre diferansiyasyonu olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,014$) (Tablo 22).

Stromal TIL saptanan 105 tümörün 86'sında (%81,9) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 19'unda (%18,1) negatif olarak belirlendi. Stromal TIL saptanmayan 35 tümörün 20'sinde (%57,2) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 15'inde (%42,8) negatif olarak belirlendi. Stromal TIL olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,006$) (Tablo 22).

Stromal TIL zayıf olan 60 tümörün 44'ünde (%73,4) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 16'sında (%26,6) negatif olarak belirlendi. Stromal TIL orta 42 tümörün 39'unda (%92,8) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 3'ünde (%7,7) negatif olarak belirlendi. Stromal TIL şiddetli 3 tümörün 3'ünde de (%100) GOLPH3 ekspresyonu pozitif olarak belirlendi. Stromal TIL dereceleri arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,002$) (Tablo 22).

Peritümöral lenfositik yanıt saptanan 114 tümörün 90'ında (%78,9) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 24'ünde (%21,1) negatif olarak belirlendi. Peritümöral lenfositik yanıt saptanmayan 26 tümörün 16'sında (%61,5) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 10'unda (%38,5) negatif olarak belirlendi. Peritümöral lenfositik yanıt olan ve olmayan gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,04$) (Tablo 22).

Peritümöral lenfositik yanıt hafif olan 57 tümörün 40'ında (%70,1) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 17'sinde (%29,9) negatif olarak belirlendi. Peritümöral lenfositik yanıt orta 48 tümörün 42'sinde (%87,5) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 6'sında (%12,5) negatif olarak belirlendi. Peritümöral lenfositik yanıt kuvvetli 9 tümörün 8'inde (%88,8) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 1'inde (%11,2) negatif olarak belirlendi. Peritümöral lenfositik yanıt dereceleri arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,041$) (Tablo 22).

Yüksek toplam lenfositik skor saptanan 51 tümörün 46'sında (%90,1) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 5'inde (%9,9) negatif olarak belirlendi. Düşük toplam lenfositik skor saptanan 89 tümörün 60'ında (%67,4) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 29'unda (%32,6) negatif olarak belirlendi. Toplam lenfositik skor yüksek ve düşük gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,005$) (Tablo 22).

Tablo 22: GOLPH3 ekspresyonu ile anlamlı ilişki saptanan histopatolojik parametreler

Parametre		GOLPH3 ekspresyonu				
		Pozitif		Negatif		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Fokal taşlı yüzük diferansiyasyonu	Var	4	40,0	6	60	0,014
	Yok	102	78,5	28	21,5	
Stromal TIL	Var	86	81,9	19	18,1	0,006
	Yok	20	57,2	15	42,8	
Stromal TIL derecesi	Zayıf	44	73,4	16	26,6	0,002
	Orta	39	92,8	3	7,2	
	Şiddetli	3	100	0	0	
Peritümöral lenfositik yanıt	Var	90	78,9	24	21,1	0,04
	Yok	16	61,5	10	38,5	
Peritümöral lenfositik yanıt derecesi	Hafif	40	70,1	17	29,9	0,041
	Orta	42	87,5	6	12,5	
	Yüksek	8	88,8	1	11,2	
Toplam lenfositik skor	Düşük	60	67,4	29	32,6	0,005
	Yüksek	46	90,1	5	9,9	

Evre I 19 tümörün 16'sında (%84,2) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 3'ünde (%15,8) negatif olarak belirlendi. Evre II 55 tümörün 45'inde (%81,8) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 10'unda (%18,2) negatif olarak belirlendi. Evre III 52 tümörün 35'inde (%67,3) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 17'sinde (%32,7) negatif olarak belirlendi. Evre IV 12 tümörün 4'ünde (%33,3) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 8'inde (%66,7) negatif olarak belirlendi. Klinik evre gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,22). Erken evre 19 tümörün 16'sında (%84,2) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 3'ünde (%15,8) negatif olarak belirlendi. İleri evre 119 tümörün 88'inde (%73,9) GOLPH3 ekspresyonu pozitif, 31'inde (%26,1) negatif olarak belirlendi. Erken ve ileri klinik evre gruplar arasında GOLPH3 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,40) (Tablo 23).

Tablo 23: GOLPH3 ekspresyonu ile klinik evre arasındaki ilişki

		GOLPH3 ekspresyonu				
		Pozitif		Negatif		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Klinik evre	I	16	84,2	3	15,8	0,22
	II	45	81,8	10	18,2	
	III	35	67,3	17	32,7	
	IV	4	33,3	8	66,7	
	Erken (evre I)	16	84,2	3	15,8	0,40
	İleri (evre II+III+IV)	88	73,9	31	26,1	

GOLPH3 yaygınlık skoru ile histolojik tip, histolojik derece ve fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu anlamlı ilişkili bulundu (Sırası ile $p=0,04$, $p=0,01$, $p<0,001$). Bu bulgular tablo 24’da özetlendi. GOLPH3 yaygınlık skoru ile cinsiyet, tümör yerleşim yeri, fokal müsinöz diferansiyasyon, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu, kapsül dışına çıkış, stromal TIL, intraepitelyal TIL, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, peritümöral lenfositik yanıt, toplam lenfositik skor, metastaz varlığı ve klinik evre arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 24: GOLPH3 yaygınlık skoru ile anlamlı ilişki saptanan histopatolojik parametreler

Parametre		GOLPH3 yaygınlık skoru								
		0 (≤%5)		1 (%6 - 25)		2 (%26 - 50)		3 (≥%51)		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	p
Histolojik tip	Adenokarsinom	6	66,7	14	87,5	24	82,8	81	94,2	0,04
	Müsinöz adenokarsinom	3	33,3	2	12,5	5	17,2	5	5,8	
Histolojik derece	1	1	11,1	0	0	5	17,2	9	10,5	0,01
	2	4	44,4	15	93,8	22	75,9	70	81,4	
	3	4	44,4	1	6,2	2	6,9	7	8,1	
Histolojik derece	(1+2)	5	55,6	15	93,8	27	93,1	79	91,9	0,005
	3	4	44,4	1	6,2	2	6,9	7	8,1	
Fokal taşlı yüzük diferansiyasyonu	Var	4	44,4	2	12,5	0	0	4	4,7	<0,001
	Yok	5	55,6	14	87,5	29	100	82	95,3	

GOLPH3 yaygınlığı $<\%50$ ve $\geq\%50$ olarak gruplandırılarak değerlendirme yapıldığında: tüm olguların 101’inde (%72,1) GOLPH3 yaygınlığı $\geq\%50$, 39’unda

(%27,9) GOLPH3 yaygınlığı <%50 olarak tespit edildi. GOLPH3 yaygınlık sınırı %50 alınarak oluşturulan gruplar ile histolojik tip, fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 25). Diğer histopatolojik parametreler ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,005$).

Tablo 25: GOLPH3 yaygınlık skor gruplaması ile anlamlı ilişki saptanan histopatolojik parametreler

Parametre		GOLPH3 yaygınlık skoru				
		<%50		≥%50		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Histolojik tip	Adenokarsinom	31	79,5	94	93,1	0,03
	Müsinöz adenokarsinom	8	20,5	7	6,9	
Fokal taşlı yüzük diferansiyasyonu	Var	6	15,4	4	4,0	0,02
	Yok	33	84,6	97	96,0	
Lenfovasküler invazyon	Var	34	87,2	70	69,3	0,05
	Yok	5	12,8	31	30,7	
Kapsül invazyonu	Var	16	41,0	23	22,8	0,05
	Yok	23	59,0	78	77,2	

GOLPH3 yoğunluk skorunun tümör lokalizasyonu, histolojik derece, fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı, kapsül dışına çıkış ve klinik evre ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 26). GOLPH3 yoğunluk skoru ile cinsiyet, fokal müsinöz diferansiyasyon, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, perinöral invazyon, stromal TIL, intraepitelyal TIL, Crohn benzeri lenfositik yanıt, peritümöral lenfositik yanıt, toplam lenfositik skor ve metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

GOLPH3 yoğunluğu zayıf (boyanma yok+soluk sarı) ve kuvvetli (açık kahve/sarı+kahverengi) olarak gruplandırıldığında: tüm olguların 82'sinde (%58,6) kuvvetli, 58'inde (%41,4) zayıf boyanma saptandı. Zayıf ve kuvvetli kabul edilerek oluşturulan gruplar ile yalnızca peritümöral lenfositik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,03$). Buna göre GOLPH3 yoğunluğu kuvvetli olan grupta 72 olguda (%87,8) peritümöral lenfositik yanıt saptanırken, 42 olguda

(%72,4) peritümöral lenfositik yanıt saptanmadı. Zayıf ve kuvvetli yoğunluk grupları ile diğer histopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 26: GOLPH3 yoğunluk skorunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Parametre		GOLPH3 yoğunluk skoru								p
		0		1		2		3		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Lokalizasyon	Sağ kolon	7	77,8	25	51,0	32	58,2	6	22,2	0,007
	Sol kolon	2	22,2	24	49,0	23	41,8	21	77,8	
Histolojik derece	1	1	11,1	4	8,2	7	12,7	3	11,1	0,03
	2	4	44,4	40	81,6	45	81,8	22	81,5	
	3	4	44,4	5	10,2	3	5,5	2	7,4	
Histolojik derece	(1+2)	5	55,6	44	89,8	52	94,5	25	92,6	0,005
	3	4	44,4	5	10,2	3	5,5	2	7,4	
Fokal taşlı yüzük diferans.	Var	4	44,4	3	6,1	3	5,5	0	0	<0,001
	Yok	5	55,6	46	93,9	52	94,5	27	100	
Lenf nodu metastazı	Var	6	66,7	17	34,7	20	36,4	17	63,0	0,04
	Yok	3	33,3	32	65,3	35	63,6	10	37,0	
Kapsül dışı çıkış	Var	4	44,4	6	12,2	7	12,7	10	37,0	0,007
	Yok	5	55,6	43	87,8	48	87,3	17	63,0	
Klinik evre	I	0	0	9	18,8	7	13,0	3	11,1	0,049
	II	3	33,3	22	45,8	24	44,4	6	22,2	
	III	6	66,7	11	22,9	18	33,3	17	63,0	
	IV	0	0	6	12,5	5	9,3	1	3,7	

4.4 TÜMÖR TOMURCUKLANMASI İLE GOLPH3 EKSPRESYONUNUN İLİŞKİSİ

Tümör tomurcuklanması ile GOLPH3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Tümör tomurcuklanması ile GOLPH3 yaygınlık skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,50$). Tümör tomurcuklanması ile GOLPH3 yoğunluk skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,80$) (Tablo 27). Tümör tomurcuklanma skoru ile GOLPH3 ekspresyonu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,43$). Tümör tomurcuklanma skoru ile GOLPH3 yaygınlık ve yoğunluk skoru arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 28).

Tablo 27: Tümör tomurcuklanmasının GOLPH3 ekspresyonuna göre dağılımı

GOLPH3 ekspresyonu		Tümör tomurcuklanması				
		Var		Yok		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Pozitif		52	72,2	54	79,4	0,42
Negatif		20	27,8	14	20,6	
Yaygınlık	Skor 0 ($\leq$ %5)	4	5,6	5	7,4	0,50
	Skor 1 (%6 - 25)	11	15,3	5	7,4	
	Skor 2 (%26 - 50)	15	20,8	14	20,6	
	Skor 3 ($\geq$ %51)	42	58,3	44	64,7	
Yoğunluk	Skor 0 (negatif)	4	5,6	5	7,4	0,80
	Skor 1 (soluk sarı)	23	31,9	26	38,2	
	Skor 2 (açık kahve-sarı)	30	41,7	25	36,8	
	Skor 3 (kahverengi)	15	20,8	12	17,7	

Tablo 28: Tümör tomurcuklanma skoru ile GOLPH3 ekspresyonu ilişkisi

GOLPH3 ekspresyonu		Tümör tomurcuklanması							
		Yok		Düşük		Orta		Yüksek	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Pozitif		54	79,4	30	75,0	16	64,0	6	85,7
Negatif		14	20,6	10	25,0	9	36,0	1	14,3
Yaygınlık	Skor 0 ($\leq$ %5)	5	7,4	2	5,0	2	8,0	0	0
	Skor 1 (%6 - 25)	5	7,4	4	10,0	6	24,0	1	14,3
	Skor 2 (%26 - 50)	14	20,6	11	27,5	3	12,0	1	14,3
	Skor 3 ($\geq$ %51)	44	64,7	23	57,5	14	56,0	5	71,4
Yoğunluk	Skor 0 (negatif)	5	7,4	2	5,0	2	8,0	0	0
	Skor 1 (soluk sarı)	26	38,2	13	32,5	9	36,0	1	14,3
	Skor 2 (açık kahve-sarı)	25	36,8	15	37,5	10	40,0	5	71,4
	Skor 3 (kahverengi)	12	17,6	10	25,0	4	16,0	1	14,3

4.5. GENEL SAĞKALIMA ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİ

Olguların 103'ü (%73,6) halen yaşamakta olup, 37'si (%26,4) hayatını kaybetmiştir. Tanı sonrası olguların yaşam süresi 0 ay ile 95 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaşam süresi $\pm$ SD: 27 $\pm$ 21,12 aydır (Tablo 29).

Tablo 29: Olguların tanı sonrası genel sağkalıma göre dağılımı

Genel sağkalım	Olgular	
	Sayı	%
Sağ	103	73,6
Exitus	37	26,4
Yaşam süresi (ay)		
En düşük – En yüksek	0 – 95	
Ortalama $\pm$ SD	27 $\pm$ 21,12	

Tümör tomurcuklanması ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,83$) (Tablo 30). Tümör tomurcuklanma skoru ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$)

Tablo 30: Tümör tomurcuklanması ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Genel sağkalım	Tümör tomurcuklanması				
	Var		Yok		P
	Sayı	%	Sayı	%	
Sağ	54	75	49	72,1	0,83
Exitus	18	25	19	27,9	

GOLPH3 ekspresyonu ile genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,26$) (Tablo 31). GOLPH3 yaygınlık skoru ve yoğunluk skoru ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 31: GOLPH3 ekspresyonu ile klinik evre ve genel sağkalım arasındaki ilişki

Genel sağkalım	GOLPH3 ekspresyonu				
	Pozitif		Negatif		P
	Sayı	%	Sayı	%	
Sağ	81	78,6	22	21,4	0,26
Exitus	25	67,6	12	32,4	

Genel sağkalıma etki eden risk faktörlerini belirlemek için Cox regresyon analizi yapıldı ve tek değişkenli analizde $p < 0,20$ olan tüm değişkenler modele alındı. Sonuç olarak yaş ($p=0,03$, OR 1,033, GA 1,003 – 1,065), histolojik derece (“iyi+orta” ve “kötü” gruplama modeli)($p=0,002$, OR 1,963, GA 1,291 – 2,987), müsinöz diferansiyasyon ($p=0,002$ OR 1,831, GA 1,238 – 2,710), kapsül invazyonu ($p=0,01$ OR 1,599, GA 1,117 – 2,291) ve uzak organ metastazı varlığı ($p=0,001$, OR 2,373, GA 1,437 – 3,920) genel sağkalım ile ilişkili bulundu (Tablo 34).

Tablo 32: Cox regresyon analizine göre genel sağkalıma etki eden parametreler

Parametreler	Cox regresyon analizi		
	P	Odds Ratio (OR)	Güven aralığı (GA)
Yaş	0,03	1,033	1,003 – 1,065
Histolojik derece	0,02	1,963	1,291 – 2,987
Fokal müsinöz diferansiyasyon	0,02	1,831	1,238 – 2,710
Lenf nodu kapsül invazyonu	0,01	1,599	1,117 – 2,291
Uzak organ metastazı	0,001	2,373	1,437 – 3,920

TARTIŞMA

Kolorektal karsinom klinik, morfolojik ve genetik farklılıklar içeren heterojen bir grup tümörü ifade eder. %85'ini adenokarsinom oluşturur (1).Dünya kanser enstitüsü 2018 verilerine göre KRK; sıklık ve kanser ilişkili ölümlerde dünyada 3. sıradadır. Ülkemiz verileri de benzer olup KRK 3. sıklıkta görülür (6).

Kolorektal karsinom en sık 65-74 yaşları arasında görülmekle birlikte görülme yaşı ortalama 67'dir (5). Erkeklerde daha sıktır (5). Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması 64' tür ve %55,7'si erkektir. Olgularımızın yaş ortalaması literatür bilgisine göre daha düşük olsa da, KRK'un ortaya çıkış yaşı ile ilgili belirgin global farklılık olduğu bilinmektedir (21). Olgularımızın cinsiyete göre dağılım bulguları literatür ile uyumludur.

Kolorektal karsinom sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemidir. Bu nedenle KRK pek çok çalışmanın odak noktasını oluşturur. Yapılan çalışmalar KRK'un prognoz ve uygulanacak tedavi yöntemini belirlemede en önemli parametrenin klinik evre olduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde KRK evrelemesi için en sık kullanılan sınıflandırma TNM sistemidir. Bu nedenle tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı prognozun birincil göstergeleridir. Ancak yine çalışmalar ortaya koymuştur ki lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, histolojik derece gibi bazı histopatolojik özelliklerde, evreden bağımsız olarak prognozla ilgili fikir verir. Tümör tomurcuklanması da son yıllarda popülerliği artan histopatolojik özelliklerden biri olup, birçok çalışmada KRK'da bağımsız prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Tümör tomurcuklanması ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu, histolojik tip, histolojik derece, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, klinik evre ve lokal rekürrens gibi farklı klinik ve histopatolojik parametrelerin ilişkili olduğunu belirten çalışmalar vardır (52). Literatürdeki pek çok çalışmada tümör tomurcuklanması ile yaş ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (30,53,54). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tümör tomurcuklanması saptanan olguların yaş ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde tümör tomurcuklanması ile tümör lokalizasyonu ve boyutu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda sol kolon yerleşimli tümörlerde tümör tomurcuklanması görülme oranı, sağ kolonda görülme oranından anlamlı olarak daha fazladır. Mehta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tümör tomurcuklanma oranı sol kolonda anlamlı olarak daha yüksektir (52). Bizim çalışmamızda tümör tomurcuklanması saptanan olgularda ortalama tümör boyutu 4 cm, tümör tomurcuklanması saptanmayan olgularda ise ortalama tümör boyutu 6 cm'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak literatürdeki çalışmalarda tümör tomurcuklanması ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (52,53,54). Literatürde tümör tomurcuklanmasından bağımsız olarak, sol kolon yerleşimli tümörlerin tanı anında sağ kolon yerleşimli tümörlere göre daha küçük boyutta olduğu bilgisi de mevcuttur (1).

Kolorektal adenokarsinomların bazı histopatolojik ve prognostik öneme sahip alt tipleri vardır. Müsinöz adenokarsinomun prognostik önemi hala tartışma konusudur. Müsinöz adenokarsinomun, klasik adenokarsinoma göre daha kötü prognozlu olduğunu ifade eden yayınlar (21,55) olduğu gibi, müsinöz adenokarsinom ile klasik adenokarsinom arasında prognoz açısından fark olmadığını belirten yayınlar da vardır (8). Çalışmamızdaki olgular histopatolojik tip açısından klasik adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinomdan oluşmaktaydı. Olgular arasında diğer histolojik alt tiplere rastlanmadı. Müsinöz adenokarsinom olgularında tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesi çok daha fazla dikkat gerektirir. Literatürde belirtildiği üzere müsin gölcükleri içinde yüzen hücre ve hücre grupları tümör tomurcuklanması olarak değerlendirilmemelidir (2,27). Çalışmamızın sonucunda klasik adenokarsinomda, müsinöz adenokarsinoma göre daha yüksek oranda tümör tomurcuklanması saptandı ve tümör tomurcuklanması histopatolojik tip ile ilişkili bulundu. Literatürdeki çalışmalarda tümör tomurcuklanması ile histolojik tip arasında ilişki mevcut değildir (34,52,55).

Lenf nodu metastazı, KRK'da önemli prognostik faktörlerdendir. Tümörün invazyon derinliği, histolojik derecesi ve lenfovasküler invazyon varlığı ise, KRK'da lenf nodu metastaz riskini öngören parametrelerdendir (56,57). Tümör tomurcuklanması, tümör invaziv kenarındaki dediferansiye histolojiyi yansıtır ki bu da lenf nodu metastazını ya da hematogen metastazı tahmin etmede yararlıdır. Bunun sonucu olarak tümör tomurcuklanması KRK'da invazyonun, metastazın ve kötü

prognozun erken histopatolojik bulgusu olabilir (56). Bu açıdan bakacak olursak çalışmamızın sonuçları tümör tomurcuklanmasının prognostik önemini destekler niteliktedir. Çalışmamızda tümör tomurcuklanması varlığı ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı istatistiksel ilişki gösterilemese de, tümör tomurcuklanması ile histolojik derece ve lenfovasküler invazyon arasında anlamlı istatistiksel ilişkisi saptanması önemlidir.

Literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda tümör tomurcuklanması ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (54,58,59). Sert Bektaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek tümör tomurcuklanması ile kötü histolojik derece arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (56). Okuyama ve arkadaşlarının çalışmasında ise tümör tomurcuklanmasının evre II ve evre III KRK'da, lenf nodu metastazından daha büyük prognostik öneme sahip olduğu ve bu tomurcuklanmanın evre II – iyi/orta diferansiye histolojik dereceye sahip KRK olgularında yüksek riskli hastaları belirlemede daha yararlı olabileceği belirtilmiştir (60). Çalışmamızda da histolojik derece grupları arasında tümör tomurcuklanması açısından anlamlı fark bulundu, bu fark orta dereceli tümör grubunun olgularımızın %79,2'sini oluşturmasından kaynaklanmakta olup bu grupta tümör tomurcuklanması %55,8 oranı ile iyi ve kötü histolojik dereceli gruplara göre daha yüksektir. Bu noktada şunu vurgulamak gerekir: Her ne kadar tümör tomurcuklanması, tümör invaziv kenarında diferansiyasyonun fokal olarak bozulduğu bir alanının yansıması olsa da, tümör tomurcuklanması ile histolojik derece (diferansiyasyon) birbirinden bağımsız özelliklerdir. ITBCC tümör tomurcuklanma derecesi ile histolojik derecenin aynı olmadığını, tümör tomurcuklanmasının tümörün histolojik derecesinden bağımsız olarak prognostik öneme sahip olduğunu vurgulamıştır (2).

Literatürde birçok çalışmada tümör tomurcuklanmasının tümör invazyon derinliği ve dolayısıyla ileri patolojik T evreleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (53,57). Ancak farklı olarak Mehta ve arkadaşları ile Sert Bektaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda tümör tomurcuklanması ile tümör invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (52,56). Bizim çalışmamızda da tümör tomurcuklanması ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak çalışmamızda, seroza invazyonu olan olgulardaki tümör tomurcuklanma oranının,

muskularis propriya invazyonu olan olgulardaki tümör tomurcuklanma oranından fazla olması dikkat çekicidir.

Kolorektal karsinomda tümör tomurcuklanması üzerine yapılan çalışmaların büyük kısmında, tümör tomurcuklanması ve tümör tomurcuklanma derecesi ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (2,34,52,53,56, 60,61,62,63). Ohtsuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümörlere çift boyama tekniğiyle pansitokeratin ve D2-40 uygulanmış ve tümör tomurcuklarının mikrolenfatik damarlara invazyonu gösterilmiştir (58). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tümör tomurcuklanması ve tümör tomurcuklanma derecesi ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Tümör tomurcuklanması saptanan olguların %84,7'sinde, saptanmayan olguların ise %63,2'sinde lenfovasküler invazyon mevcuttur. En yüksek oranda lenfovasküler invazyon, orta tomurcuklanma olan olgulardadır. Literatürde tümör tomurcuklanma derecelendirmesi yapmak için farklı skorlama sistemleri kullanılmış ve dolayısıyla çalışmamızdakinden farklı skor grupları oluşturulmuştur. Literatürde tümör tomurcuklanma skoru ile lenfovasküler invazyon arasındaki doğru orantılı ilişki; tümör tomurcuklanma skorlamasının üç basamaklı sistem yerine, “yüksek” ve “düşük” şeklinde iki basamaklı gruplandırma sistemiyle yapıldığı çalışmalarda gözlenmiştir.

Literatürde tümör tomurcuklanması ve perinöral invazyon arasında birkaç çalışmada anlamlı ilişki (64,65) saptanmış, çalışmaların çoğunda ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır (34,62,66). Bizim çalışmamızda tümör tomurcuklanması varlığı ve tümör tomurcuklanmasının derecesi ile perinöral invazyon arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. Perinöral invazyon olan olgularda, olmayanlara göre daha yüksek oranda tümör tomurcuklanması saptandı. Ayrıca tümör tomurcuklanma derecesi arttıkça, perinöral invazyon saptanma oranının arttığı da gözlemlendi.

Endoskopik olarak rezeke edilmiş pT1 KRK'da tümör tomurcuklanması, artmış lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Ayrıca evre II KRK'da, tümör tomurcuklanması olan hastalarda; aynı evrede tümör tomurcuklanması olmayan ya da düşük dereceli tomurcuklanma olanlara göre daha kısa hastalıklı yaşam beklenmektedir. Bazı evre II olgularda klinik gidişin evre III olgulardan daha kötü olduğu saptanmıştır (2,34,32,61). Bu durumun patogenezinde, klinik olarak

belirlenemeyen mikrometastazlar suçlanmıştır. Tüm bu nedenlerle tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazı ilişkisini inceleyen çalışmalar, özellikle erken evre KRK'larda yoğunlaşmıştır. Kye ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada submukozal invazyon gösteren pT1 KRK olgularında, lenf nodu metastazı ile tümör tomurcuklanması ve lenfovasküler invazyonun da aralarında bulunduğu çok sayıda histopatolojik ve klinik prognostik parametre arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu histopatolojik ve prognostik parametreler arasında yalnızca tümör tomurcuklanmasının lenf nodu metastazı için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Kye ve arkadaşları, çalışmalarında lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasında ilişki bulunmadığını; lenfovasküler invazyon tespiti için immünohistokimyasal çalışma yapılmadığından, lenfatik damarların tespitinde güçlük yaşanmış olabileceğini, bu nedenle lenf nodu metastazı ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanamamış olabileceği de ayrıca ifade etmiştir. Benzer şekilde Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, lenf nodu metastazı ile lenfovasküler invazyon arasından anlamlı ilişki saptanamamıştır (61). Bizim çalışmamızda literatürdeki çoğu bilginin aksine, tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. Ancak yine de tümör tomurcuklanması olan olgularda lenf nodu metastazı oranının, tümör tomurcuklanması olmayalara kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi. Gendi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları, tümör tomurcuklanması ve lenf nodu metastazı ilişkisi açısından, bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir (59). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 87'si endoskopik olarak rezeke edilmiş, 46'sı primer cerrahi rezeksiyon ile çıkarılmış toplam 133 pT1 KRK olgusu, lenf nodu metastazına etki eden faktörler açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki özellikle endoskopik olarak rezeke edilen pT1 KRK olgularında anlamlı bulunmuştur. Primer cerrahi rezeksiyon uygulanan olgularda tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da tümör tomurcuklanması saptanan 72 adet olgunun sadece 7 tanesinin (%10) primer cerrahi rezeksiyonla çıkarılmış evre I tümörlerden oluşması, çalışmamızın evre I için tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi göstermedeki kısıtlılığını oluşturuyor olabilir.

Literatürde tümör tomurcuklanması ile uzak organ metastazı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (57,60,64). Ancak Mehta ve arkadaşları ile Ohtsuki ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi, tümör tomurcuklanması ile uzak organ metastazı arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da vardır (52,58). Çalışmamızda tümör tomurcuklanması ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Tümör tomurcuklanmasının histopatolojik parametrelerle ilişkisi ortaya kondukça, tümör tomurcuklanması ile sağkalım ilişkisini araştıran çalışmaların sayısı da artmaya başlamıştır. Birçok çalışmada tümör tomurcuklanmasının varlığı belirgin kötü gidiş ile ilişkilendirilmiştir (29,53,54,58,67). Ancak tümör tomurcuklanması ile sağkalım arasında anlamlı ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (34,52). Çalışmamızda tümör tomurcuklanması ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da tümör tomurcuklanması saptanan olguların, saptanmayan olgulara kıyasla daha ileri klinik evreye sahip olduğu gözlemlendi. Çalışmamıza dahil edilen olguların bir kısmının takibi bırakmasına, bir kısmının da başka merkezlerde tedavilerine devam etmesine bağlı olarak hastalıksız sağkalım ile ilgili bilgilerine ulaşamadık. Bu aşama çalışmamızın tümör tomurcuklanması ile sağkalım arasındaki ilişkiyi göstermedeki kısıtlılığını oluşturmaktadır.

KRK'da çeşitli çalışmalarda değerlendirilen inflamatuvar hücre yanıtları; stromal TIL, intraepitelyal TIL, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon ve peritümöral lenfositik yanıtıdır. İnflamatuvar hücrelerin, özellikle lenfositik hücrelerin oluşturduğu yanıtın, KRK'da MSI ve CIMP'ten bağımsız olarak daha uzun sağkalım ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (44). Bu parametrelerden stromal ve intraepitelyal TIL ile Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, MSI gösteren tümörlerde daha yaygın olarak bildirilmiştir (49). TIL, solid organ tümörlerinde primer konak immün yanıtının göstergesi olarak kabul edilir (68). KRK'da iyi prognozla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (46). Yapılan çalışmalarda inflamatuvar hücrelerin, tümör mikroçevresinin düzenlenmesini sağlayarak, lokal immün ve antitümör savunma mekanizmaları ile tümör gelişimini ve uzak organ metastazını önledikleri ifade edilmiştir (45,68). Peritümöral lenfositik yanıt ile Crohn benzeri lenfositik reaksiyonun da TIL ile benzer mekanizma ile KRK'da sağ kalım üzerine olumlu etki

gösterdiği bildirilmiştir (48). Max ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirgin inflamasyonun eşlik ettiği yüksek tümör tomurcuklanmasına sahip olguların prognozu, hafif derecede inflamasyonun eşlik ettiği yüksek tümör tomurcuklanmasına sahip olgulardan daha iyi bulunmuştur (69). Benzer şekilde Zlobec ve Lugli'nin birlikte yaptığı çalışmada da, tümör tomurcuklanması ile peritümöral lenfositik yanıt ve intraepitelyal TIL arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır (70). Ogino ve arkadaşlarının çalışmasında ise, literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, tümör ve çevresindeki bu inflamatuvar hücre yanıtları tek tek değerlendirilmek yerine, hepsinin beraber oluşturduğu bir toplam lenfositik skor elde edilmiş ve KRK'da prognoza etkisi araştırılmıştır (44). Ogino ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, toplam lenfositik skorun genel sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (44). Bu nedenle biz de çalışmamızda tümör tomurcuklanması ve tümör tomurcuklanma derecesi ile stromal TIL, intraepitelyal TIL, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, peritümöral lenfositik yanıt ve toplam lenfositik skor arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Tümör tomurcuklanması ile stromal TIL, intraepitelyal TIL, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, peritümöral lenfositik yanıt ve toplam lenfositik skor arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık. Yine de stromal ve intraepitelyal TIL saptanan olgular arasında, tümör tomurcuklanması saptanmayan olguların daha fazla olduğu dikkati çekti. Benzer şekilde peritümöral lenfositik yanıt ve Crohn benzeri lenfositik reaksiyon gözlenen olgularda, tümör tomurcuklanması saptanmayan olguların daha fazla olması dikkati çekti. Tümör tomurcuklanması saptanan olgular arasında toplam lenfositik skorun daha düşük olduğu gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu bulgular bize, tümör tomurcuklanması ile lenfositik yanıtlar arasında ters orantılı bir ilişki olabileceğini ve daha geniş serilerde sınanması gerektiğini düşündürmüştür. Literatürde tümör tomurcuklanması ile inflamatuvar yanıtlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Ayrıca KRK'da inflamatuvar yanıtların önemini inceleyen çalışmalarda, inflamatuvar yanıtlar ile özellikle moleküler alt tipler arasındaki ilişki değerli bulunmuş ve bu konu odak noktayı oluşturmuştur (4,26,31). Farklı çalışmalarda farklı inflamatuvar hücre tiplerinin (makrofaj, histiyosit gibi) değerlendirmeye dahil edilmiş olması ve farklı değerlendirme yöntemlerinin kullanılması nedeniyle inflamatuvar hücre yanıtları ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiş olması literatürde dikkatimizi çeken bir

diğer noktadır. Tümör tomurcuklanması ile inflamatuvar yanıtlar arasındaki ilişkinin ortaya konabilmesi için, standardize edilmiş yöntemler ile tümör tomurcuklanması ve inflamatuvar yanıtları odak noktasına alan çalışmaların artmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Tümör tomurcuklanması EMT'nin histopatolojik bir yansımasıdır. Tomurcuklanan hücreler, hücre adezyon molekülü olan ekaderin kaybı ve nükleer β -katenin ve APC gibi aktive wnt sinyal yolağındaki belirteçlerin ekspresyonunu gösterir. GOLPH3 de golgi aparatında yer alan, hücre motilite ve migrasyonu ile ilişkili bir proteindir. Bu protein kanser gelişimi, kanserin nüksü ve diferansiyasyonunda suçlanmaktadır (3). GOLPH3'ün aşırı üretimi de tomurcuklanan hücrelerde olduğu gibi wnt sinyal yolağını aktive ederek, beta katenin ekspresyonunu artırır ve kanser hücrelerinde apoptozu inhibe ederek, hücre proliferasyonunu uyarır. Ortak yolaklar üzerinden hücre göçüne ve proliferasyonuna etki ettiklerinden, tümör tomurcuklanması ile GOLPH3 ekspresyonunun ilişkili olabileceğini düşündük. Bu nedenle çalışmamızda KRK'da tümör tomurcuklanması ile GOLPH3 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma KRK'da tümör tomurcuklanması ile GOLPH3 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonucu, tümör tomurcuklanması ile GOLPH3 ekspresyonu arasında anlamlı istatistiksel ilişki olmadığını göstermektedir. Bu sonucu, ilk olması ve bu alanda yapılacak diğer çalışmalara yol gösterici olması açısından önemsiyoruz. Çalışmamızda tümör tomurcuklanma dereceleri ile GOLPH3 ekspresyonu arasındaki ilişkiye baktığımızda -istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da- en yüksek GOLPH3 pozitifliğinin, %85,7 ile "yüksek tomurcuklanma" olan grupta saptanması, düşüncemizi desteler niteliktedir. Ayrıca çalışmamızda GOLPH3 yaygınlığı skor 3 olan olgular, %71,4 ile en yüksek oranda Bd3 grubundadır. GOLPH3 yoğunluğu skor 3 olan olgular, yine %71,4 ile en yüksek oranda Bd2 grubundadır. Dolayısı ile bu bulgular bize yine, yüksek GOLPH3 skorlarının, orta-yüksek tomurcuklanma gruplarıyla ilişkili olabileceğini ve geniş serilerde sınanması gerektiğini düşündürmektedir.

GOLPH3'ün tümör tomurcuklanmasıyla ilişkisi henüz ortaya konamasa da, literatürde KRK'lar da dahil olmak üzere, mide, over, böbrek, akciğer, pankreas, prostat, karaciğer, meme ve beyin gibi pek çok solid organ tümöründe GOLPH3'ün

kötü prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (3,42,51, 71,72,73, ,74,75,76,77,78). GOLPH3 ekspresyonu adenokarsinom dışında özofagus skuamöz hücreli karsinomunda (79) ve glioblastomada da incelenmiş ve kötü prognozla ilişkili bulunduğu araştırmalar olmuştur (72,73). Hatta Donizy ve arkadaşları, kutanöz melanomlarda da GOLPH3 ekspresyonunu ve prognostik önemini araştırmış ve kötü prognozla ilişkili olduğunu sonucuna ulaşmıştır (80). Zhou ve arkadaşlarının KRK olgularıyla yaptığı çalışmada da literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuş; GOLPH3ekspresyonunun histolojik derece, lenf nodu metastazı, invazyon derinliği, klinik evre ve sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (3,75).

Literatürde çeşitli organ tümörlerinde GOLPH3 ekspresyonu ile ilgili çalışmaların çoğunda, GOLPH3 ekspresyonu ile olguların yaş ve cinsiyeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (3,42,75,77). Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde GOLPH3 ekspresyonu ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı. GOLPH3 pozitif olguların yaş ortalaması 65'tir ve %56'sı kadındır. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da GOLPH3 ekspresyonu gözlenen olgularda hafif bir kadın hakimiyeti mevcuttur (3).

Çalışmamızda, literatürdeki pek çok çalışma (74,75,76,78) ile benzer olarak, GOLPH3 ekspresyonu ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Gua ve arkadaşlarının KRK'lar ile yaptığı çalışmada da GOLPH3 ekspresyonu ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmazken, yalnızca Hu ve arkadaşlarının gastrik adenokarsinomlarla yaptıkları çalışmada, GOLPH3 ekspresyonu ile tümör boyutu arasındaki ilişki anlamlı saptanmıştır (42,77). Bu çalışmaya göre 5 cm'den küçük tümörlerde GOLPH3 negatif iken, 5 cm ve üzeri tümörlerde daha sıklıkla GOLPH3 pozitifdir.

Guo ve arkadaşlarının KRK'larda yaptığı çalışmada, GOLPH3 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (42). Bizim çalışmamızda GOLPH3 pozitif olgular daha yüksek oranla sol kolon yerleşimli olmakla birlikte GOLPH3 ekspresyon ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

Zhou ve Guo'nun yaptıkları çalışmalarda, GOLPH3 ekspresyonu ile tümör invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (3,42). Zhou ve arkadaşlarının

çalışmasında, seroza ve subseroza invazyonu gösteren tümörlerde, submukoza ve muskularis propria invazyonu gösteren tümörlere kıyasla daha yüksek oranda GOLPH3 pozitifliği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da, subseroza ve seroza invazyonu gösteren tümörlerde, submukoza ve muskularis propria invazyonu gösterenlere oranla daha yüksek oranda GOLPH3 pozitifliği gözlemlendi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Zhou ve Guo'nun KRK'da yaptığı çalışmaların ikisinde de GOLPH3 ekspresyonu ile histolojik derece, lenf nodu metastazı ve klinik evre arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (3,42). Zhou ve arkadaşları kötü diferansiye tümörlerde daha yüksek oranda GOLPH3 pozitifliği saptarken; Guo ve arkadaşları iyi diferansiye grupta daha yüksek GOLPH3 pozitifliği saptamıştır. Bizim çalışmamızda da iyi diferansiye tümörlerde yüksek GOLPH3 pozitifliği saptanmış olmasına karşılık, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Zhou ve Guo çalışmalarında GOLPH3 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı oranının korele olduğunu gözlemiştir. Bizim çalışmamızda ise GOLPH3 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Zhou ve Guo çalışmalarında ileri klinik evrede olan olgularda GOLPH3 pozitifliği olduğunu gözlemiştir (3,42). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ileri evre olgularda, erken evre olgulara göre daha yüksek oranda GOLPH3 pozitifliği gözlemlendi ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızın ilginç bir sonucu olarak, GOLPH3 ekspresyonu ile değerlendirdiğimiz diğer prognostik histopatolojik parametrelerden olan stromal TIL, peritümöral lenfositik yanıt ve toplam lenfositik skor arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı. Stromal TIL saptanan olgularda daha yüksek oranda GOLPH3 pozitifliği gözlemlendi. Stromal TIL saptanan olgular kendi içinde değerlendirildiğinde ise, stromal TIL şiddeti arttıkça, GOLPH3 pozitifliği oranının da arttığı dikkat çekti. Benzer şekilde peritümöral lenfositik yanıt saptanan olgularda daha yüksek oranda GOLPH3 pozitifliği gözlemlendi. Peritümöral lenfositik yanıt derecesi arttıkça, GOLPH3 pozitifliği oranının da arttığı dikkati çekti. Yine GOLPH3'ün hem stromal TIL hem de peritümöral lenfositik yanıtla ilişkisini destekler şekilde; toplam lenfositik skor yüksek olan grupta, düşük olan gruba kıyasla, daha yüksek oranda GOLPH3 pozitifliği gözlemlendi. Literatüre baktığımızda GOLPH3 ekspresyonunun

KRK'larla ilişkisini inceleyen çalışmalarda, bu parametreler değerlendirmeye alınmadığından, saptadığımız bulgular ile bir kıyas yapılamadı (3,42). GOLPH3 ekspresyonunun değerlendirildiği diğer solid organ tümörlerindeki çalışmalarda da inflamatuvar yanıt ile GOLPH3 ekspresyonunu irdeleyen bir bilgi mevcut değildi (3,37,42,51,71,73,74,75,76,77,78). Mohammed F. Ali ve arkadaşlarının yaptığı ve GOLPH3'ün kor 2 n-asetil glukozaminiltransferaz 1 (C2GnT1) enziminin golgideki lokalizasyonunu kontrol mekanizması üzerinden hücre adezyon özelliklerini düzenlemesinin incelendiği çalışmaya göre C2GnT1, lökosit trafiğinde yer alan bir selektin ligandı olan "kor 2 ilişkili sialyl Lewis x (C2-O-sLe^x)" proteini sentezinde ve kanser metastazında anahtar rol oynayan bir enzimdir. GOLPH3 ise C2GnT1 ile etkileşimde olan ve onun golgi içindeki lokalizasyonundan sorumlu ana proteindir (119a). GOLPH3 aynı zamanda C2-O-sLe^x ile de ilişkilidir. GOLPH3 miktarındaki azalma C2-O-sLe^x sentezinde azalmaya neden olur. Bunun sonucu olarak P ve E selektinler üzerinden lökositlerin yuvarlanması ve tutunması bozulur. Doku hasarının olduğunda ya da infeksiyöz bir durumda C2GnT1 enzimindeki "up-regülasyon" sonucu hücre yüzeyinde C2-O-sLe^x üretimi artar ve aktive olmuş lökositlerin inflame endotele adezyonu gerçekleştikten sonra lökositlerin ekstrasvazasyonu meydana gelir. Fare deneylerinde C2GnT1'in bu mekanizmadaki önemi gösterilmiştir. Diğer bir taraftan C2GnT1 miktarındaki artış, Wiscott-Aldrich sendromundaki gibi humoral ve selüler immünitede bozulmaya neden olur. Yine bu mekanizma da C2GnT1 transgenetik fare modeli üzerinde incelenmiş, T lenfosit ilişkili gecikmiş tip hipersensitivite yanıtına ve T lenfositlerin B lenfositler ile zayıflamış ilişkisine neden olduğu gösterilmiştir (81). Bu çalışma bize GOLPH3 ile inflamatuvar hücrelerin etkileşim içinde olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Bu ilişkinin sağlıklı bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş serilerde değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda GOLPH3 ekspresyonu ile fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu arasında da anlamlı zıt ilişki saptandı. Buna göre fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gözlenen olgularda GOLPH3 negatifliği, gözlenmeyen olgularda ise GOLPH3 pozitifliği daha yüksektir.

Literatürde kolorektal karsinomda GOLPH3 ekspresyonu ile klinik evre değerlendirmesi yapan 4 çalışma mevcut olup, ikisinde de klinik evre ile GOLPH3

ekspresyonu arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir (3,42). Çalışmamız sonucunda, ileri evre KRK olgularında, erken evre olgulara göre daha yüksek oranda GOLPH3 pozitifliği saptanmıştır ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Literatürdeki çalışmaların neredeyse tamamında, immünohistokimyasal olarak GOLPH3 değerlendirilirken, nihai GOLPH3 ekspresyonu ile histopatolojik parametreler kıyaslanmıştır; tek başına GOLPH3 yaygınlığı ya da tek başına GOLPH3 yoğunluğu değerlendirmeye alınmamıştır. Sadece Zhang ve arkadaşlarının radikal prostatektomi materyallerinde GOLPH3 ekspresyonunun prognoza etkisini incelediği çalışmada, GOLPH3 yoğunluğu değerlendirmeye alınmış, GOLPH3 yaygınlığı kullanılmamıştır (71). Biz çalışmamızda GOLPH3 yaygınlığı ve GOLPH3 yoğunluğu ile histopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi de ayrıca değerlendirdik.

Çalışmamızda GOLPH3 yaygınlığı histopatolojik tip ile ilişkili olup klasik adenokarsinomda, müsinöz adenokarsinomdan anlamlı olarak daha fazla bulundu. En yüksek GOLPH3 yaygınlığı %93,8 ile orta diferansiye tümörlerdedir ve bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlıdır. Fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gözlenen olgularda GOLPH3 yaygınlığı anlamlı olarak daha düşüktür. GOLPH3 yaygınlık skor gruplaması ise lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu ile anlamlı ilişkilidir. Çalışmamızda en yüksek GOLPH3 yoğunluğu anlamlı olarak sol kolon tümörlerinde gözlemlendi. GOLPH3 yoğunluğu da histolojik derece, fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı ve kapsülü dışına çıkış ile ilişkili bulundu. En kuvvetli boyanma paterni, lenf nodu metastazı olan olgularda, olmayanlardan anlamlı olarak daha fazla gözlemlendi. GOLPH3 yoğunluğu ile olguların klinik evreleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, evre IV olguların hangi yoğunlukta olursa olsun, GOLPH3 ile reaksiyon gözlenmesi, evre IV olgular arasında GOLPH3 ile reaksiyon gözlenmeyen olgu olmaması dikkat çekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızın sonucu tümör tomurcuklanması ve GOLPH3 ekspresyonunun genel sağkalımda etkili olmadığını göstermektedir. Tümör tomurcuklanması KRK'da yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda (54,53,62,82), meme karsinomunda (83), akciğer ve dilde skuamöz hücreli karsinomda (84,85) genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Yalnızca Mehta ve arkadaşlarının KRK'da yaptığı çalışmada tümör tomurcuklanması ile genel sağkalım ilişkili bulunmamıştır (52). GOLPH3

ekspresyonunu KRK'da değerlendiren 4 çalışmada da GOLPH3 ekspresyonu genel sağkalım ve 5 yıllık sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (3,42,86). Benzer şekilde GOLPH3 ekspresyonu, gastrik, prostatik ve pankreatik duktal adenokarsinomda, özofageal skuamöz hücreli karsinomda, overyan epitelyal karsinomda ve renal hücreli karsinomda da genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. (51,71,75,77,78,79). Çalışmamızda yaş, histolojik derece, fokal müsinöz diferansiyasyon varlığı, lenf nodu kapsül invazyonu ve uzak organ metastazı varlığı, genel sağkalım üzerine etki eden bağımsız prognostik belirteçler olarak saptanmıştır. Bu belirteçlerin hepsi literatürde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş olup, çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur (1,8).



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada 2011-2018 yılları arasında SBÜ Gaziosmanpaşa SUAM Tıbbi Patoloji bölümünde kolorektal adenokarsinom tanısı alan 140 olguda tümör tomurcuklanmasının GOLPH3 ekspresyonu ve histopatolojik prognostik parametreler ile ilişkisi araştırıldı.

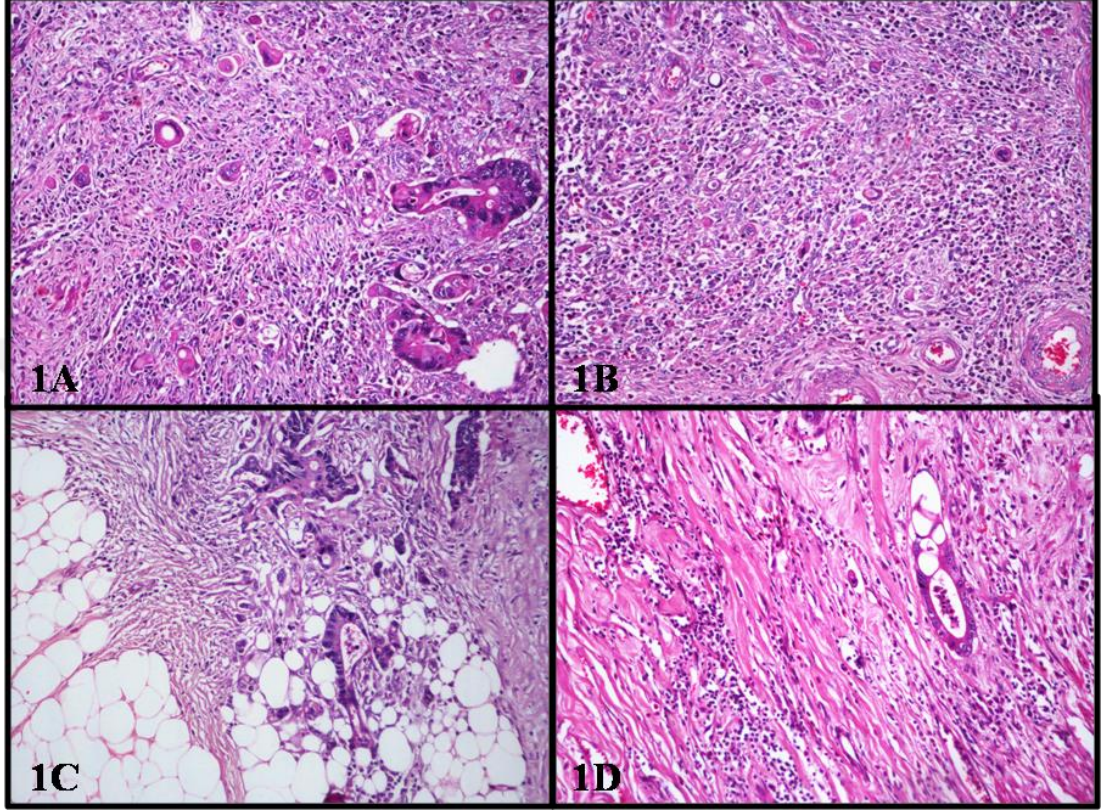
Çalışmamızın sonuçları aşağıdaki gibidir:

- 1.KRK görülme yaşı çalışma grubumuzda literatüre göre biraz daha düşük bulundu. Bulunduğumuz bölgede KRK açısından taramalara daha erken yaşta başlaması gerektiği söylenebilir.
2. Tümör tomurcuklanması ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki yoktur.
3. Tümör tomurcuklanması sol kolon yerleşimli tümörlerde daha fazladır.
4. Tümör tomurcuklanması olan olguların tümör boyutu daha küçüktür.
5. Tümör tomurcuklanması histopatolojik tip ile ilişkilidir.
6. Tümör tomurcuklanması, orta derecede diferansiye tümörlerde daha fazladır.
7. Tümör tomurcuklanması ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki yoktur. Seroza invazyonu olan tümörlerde, muskularis propriya invazyonu olan tümörlerden daha fazla oranda tümör tomurcuklanması saptandı. Daha geniş olgu serilerinde değerlendirilmesi uygun olacaktır.
8. Tümör tomurcuklanması ile lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon ilişkilidir.
10. Tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı arasındaki ilişki anlamlı değildir.
12. Tümör tomurcuklanması ile stromal ve intraepitelyal TIL, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, peritümöral lenfositik yanıt ve toplam lenfositik skor arasında ilişki yoktur.
13. Tümör tomurcuklanması varlığı ve derecesi ile GOLPH3 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki yoktur. Ancak tümör tomurcuklanması olan olgularda daha yüksek oranda GOLPH3 pozitifliği mevcuttur. Literatürde tümör tomurcuklanması ile GOLPH3 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren benzer çalışma yoktur, daha geniş olgu serileriyle sınanması literatüre katkı sağlayacaktır.

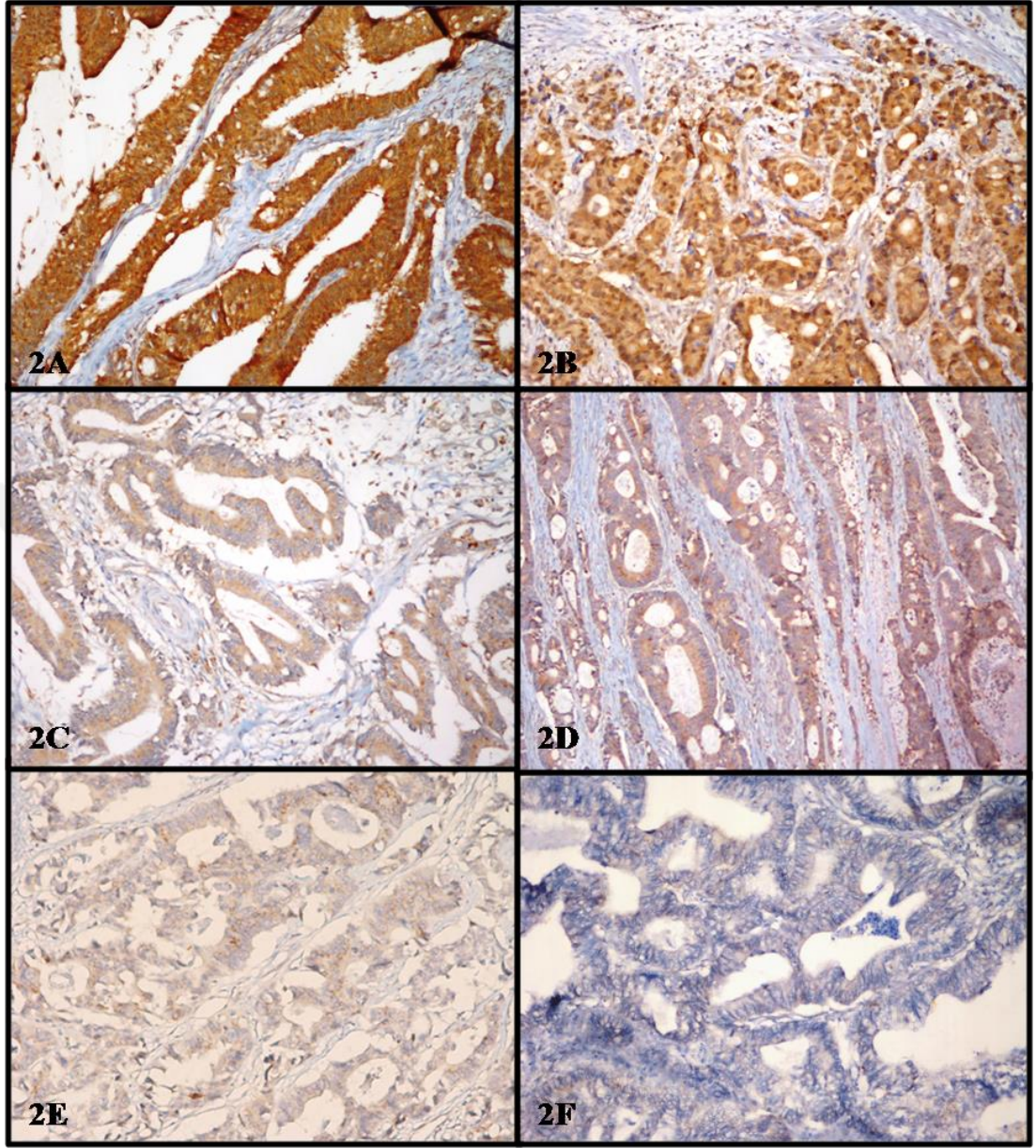
14. GOLPH3 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve lokalizasyonu, invazyon derinliği arasında ilişki yoktur.
17. GOLPH3 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı ve klinik evre arasında ilişki yoktur.
20. GOLPH3 ekspresyonu ile stromal TIL, peritümöral lenfositik yanıt ve toplam lenfositik skor arasında doğru orantılı bir ilişki vardır ve bu ilişki anlamlıdır.
21. Fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu ile GOLPH3 ekspresyonu arasında zıt ilişki vardır ve bu ilişki anlamlıdır.
22. GOLPH3 yaygınlığı histopatolojik tip, histolojik derece ve fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu ile; GOLPH3 yaygınlık skor gruplaması ise histopatolojik tip, fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu ile anlamlı ilişkilidir.
23. GOLPH3 yoğunluğu da lokalizasyon, histolojik derece, fokal taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı ve kapsülü dışına çıkış ve klinik evre ile ilişkili bulundu.
29. Tümör tomurcuklanması ve GOLPH3 ekspresyonu genel sağkalımda tek başına etkili değildir. Çalışmamızda yaş, histolojik derece, fokal müsinöz diferansiyasyon varlığı, lenf nodu kapsül invazyonu ve uzak organ metastazı varlığı, genel sağkalım üzerine etki eden bağımsız prognostik belirteçler olarak saptanmıştır.
30. Olguların bir kısmının takibi bırakmasına, bir kısmının da başka merkezlerde tedavilerine devam etmesine bağlı olarak hastalıksız sağkalım ile ilgili bilgilere ulaşılamaması çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerindendir.

Bulgularımız ve literatür bilgileri beraber değerlendirildiğinde; tümör tomurcuklanması ve GOLPH3 KRK'da histopatolojik prognostik parametreler ile ilişkilidir ancak birbiri ile ilişkili değildir. Literatürde GOLPH3'ün KRK'da prognostik anlamını araştıran yalnızca 4 çalışma mevcuttur. Çalışmamız KRK'da tümör tomurcuklanması ile GOLPH3 arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. GOLPH3'ün diğer organ kanserlerinde kötü prognozu öngörmede kullanılabilecek yeni bir belirteç olabileceğini ancak KRK'da öneminin daha iyi ortaya konulabilmesi için geniş olgu serilerinde sınanması gerektiğini düşünüyoruz.

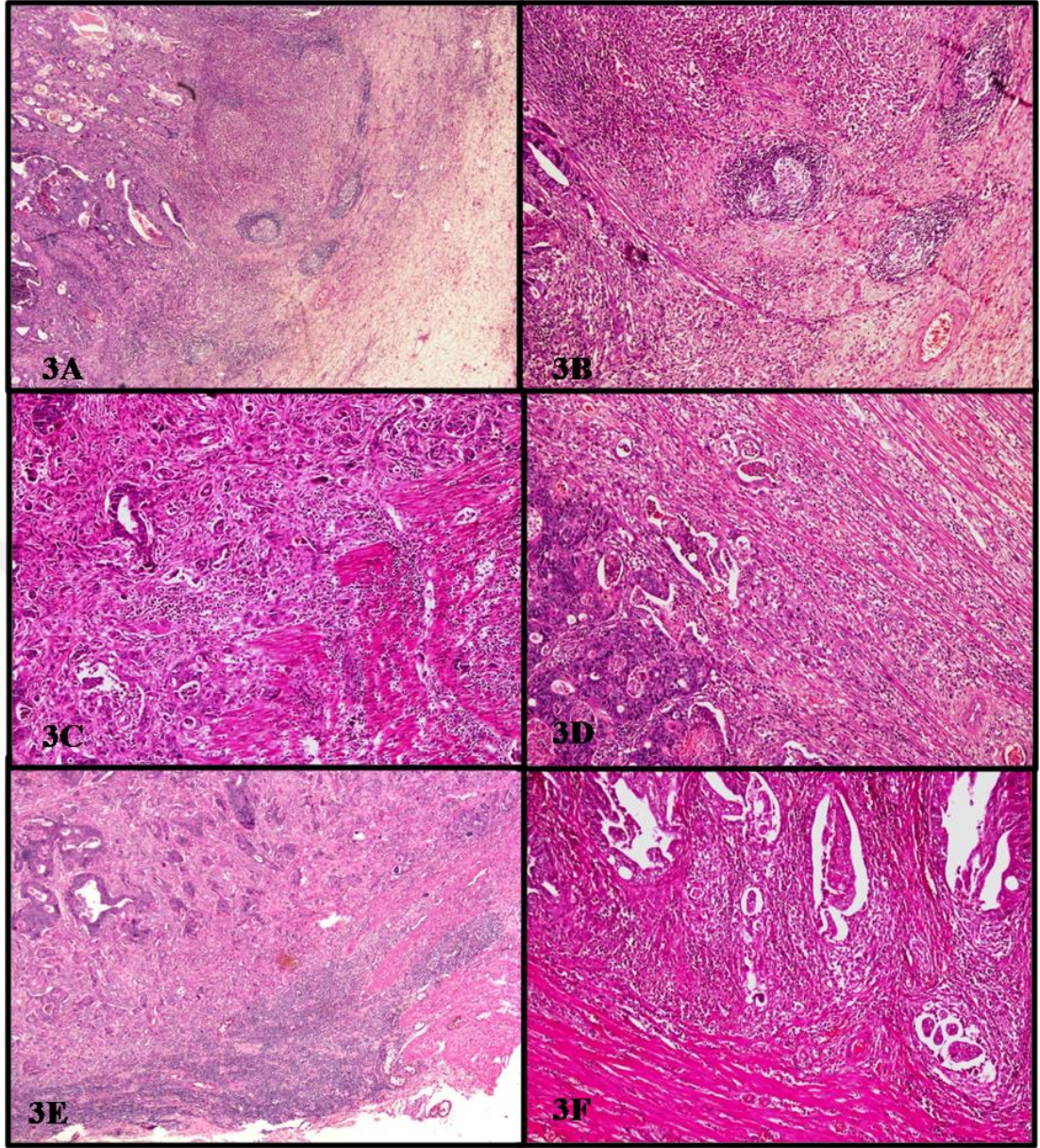
7. RESİMLER



Resim 1A ve 1B: Kolorektal adenokarsinomda tümörün invaziv kenarında yüksek tomurcuklanma (Bd3) (H&Ex200) **1C:** Orta tomurcuklanma (Bd2) (H&Ex200) **1D:** Düşük tomurcuklanma (Bd1) (H&Ex200)



Resim 2: Kolorektal adenokarsinomda GOLPH3 yoğunluk skoru. **2A ve 2B:** Skor3 (DAB x200); **2C ve 2D:** Skor 2 (DAB x200); **2E ve 2F:** Skor 1 yoğunlukta immünreaksiyon (DAB x200)



Resim 3: Kolorektal adenokarsinomda **3A ve 3B:** Crohn benzeri lenfositik yanıt (H&E, sırasıyla x40, x100); **3C:** Stromal ve intraepitelyal TIL (H&E x100) **3D:** İntraepitelyal TIL ve peritümöral lenfositik yanıt (H&E x100); **3E ve 3F:** Stromal TIL ve peritümöral lenfositik yanıt (H&E, sırasıyla x40, x100)

8. KAYNAKLAR

1. Odze RD, Goldblum JR. Epitelial neoplasms of the large intestine. Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. 3th ed. 2015
2. Lugli A, Kirsh R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol. 2017;30:1299-1311
3. Zhou B, Wang G, Gao S, Chen Y, Jin C, Wang Z, et al. Expression of GOLPH3 protein in colon cancer tissues and its association with the prognosis of patients. Oncol Lett. 2016; 12(5):3936-3940
4. Smedt LD, Palmans S, Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: What do we know and what can we do? Virchows Arch. 2016;468:397-408
5. <https://seer.cancer.gov>
6. TC. Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri 2018. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR>
7. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barsi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. Ca Cancer J Clin. 2017;67:177-193
8. WHO Classification of tumours of digestive system. International Agency for research on cancer. Lyon, 5th ed. 2019
9. Michor F, Iwasa Y, Lengauer C, Nowak MA. Dynamics of colorectal cancer. Semin Cancer Biol. 2005;15(6):484-93
10. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. Gastrointest Oncol. 2012;3(3):153-173
11. Yang VW. The molecular genetics of colorectal cancer. Current Colorectal Cancer Reports. 1999; 1:449-454
12. Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Legget B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. Histopathology. 2013;62:367-386
13. Akyol A. Kolorektal kanserdeki biyobelirteçler. Güncel Gastroenterol Derg. 2016;2:120-129
14. Roncucci L, Modica S, Pedroni M, Tamassia MG, Ghidoni M, Losi L, et al. Aberrant crypt foci in patients with colorectal cancer. British Journal of Cancer. 1998;77(12):2343-2348
15. Baran B, Ozupek NM, Tetik NY, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused review of literature. Gastroenterol Res. 2018;11(4):264-273
16. Qumseya BJ, Coe S, Wallace MB. The effect of polyp location and patient gender on the presence of dysplasia in colonic polyps. Clin Transl Gastroenterol. 2012;3:e20
17. Mik M, Berut M, Dziki L, Trzcinski R, Dziki A. Right- and left-sided colon cancer – clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. Arch Med Sci. 2017;13(1):157-162
18. Orlando FA, Tan D, Baltodano JD, Khoury T, Gibbs JF, Hassid VJ, et al. Aberrant crypt foci as precursors in colorectal cancer progression. J Surg Oncol. 2008;98(3):207-213

19. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasia. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. 2015
20. Toyota M, Toyota MO, Ahuja N, Issa JPI. Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype. *Proc Natl Sci USA*. 2000;97(2):710-5
21. Rosai J. Kalın Barsak. Rosai ve Ackerman'ın cerrahi patolojisi. Çeviri editörü: Özdamar ŞO. 2015. P765
22. Kakar S, Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of colon and rectum. *Collage of American Pathologists*, 2017
23. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, Benson AB, Brierley JD, Chang GJ et al. Colon and Rectum. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017
24. Dawson H, Lugli A. Molecular and pathologic aspects of tumor budding in colorectal cancer. *Front Med*. 2015; 2:11
25. Grigore AD, Jolly MK, Jia D, Farach-Carson MC, Levine H. Tumor budding: The name is EMT. Partial EMT. *J Clin Med*. 2016;5(5).pii:E51
26. Li H, Xu F, Zhong A, Meng X, Lai M. The tumor microenvironment: An irreplaceable element of tumor budding and epithelial-mesenchymal transition-mediated cancer metastasis. *Cell Adh Migr*. 2016;10(4):434-46
27. Cho SJ, Kakar S. Tumor budding in colorectal carcinoma: translating a morphologic score into clinically meaningful results. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(8):952-957
28. Cao H, Xu E, Liu H, Wan L, Lai M. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: A system review. *Pathol Res Pract*. 2015;211(8):557-69
29. Rogers AC, Gibbons D, Hanly AM, O'Connell PR, Winter DC, Sheahan K. Prognostic significance of tumor budding in rectal cancer biopsies before neoadjuvant therapy. *Mod Pathol*. 2014;27(1):156-62
30. Du C, Xue W, Li J, Cai Y, Gu Y. Morphology and prognostic value of tumor budding in rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy. *Hum Pathol*. 2012;43(7):106-7
31. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer – ready for diagnostic practise?. *Hum Pathol*. 2016;47(1):4-19
32. Kye BH, Jung JH, Kim HJ, Kang SG, Cho HM, Kim JG. Tumor budding as a risk factor of lymph node metastasis in submucosal invasive T1 colorectal carcinoma: a retrospective study. *BMC Surg*. 2012;12:16
33. Kai K, Aishima S, Aoki S, Takase Y, Uchihashi K, Masuda M, et al. Cytokeratin immunohistochemistry improves interobserver variability between unskilled pathologists in the evaluation of tumor budding in T1 colorectal cancer. *Pathol Int*. 2016;66(2):75-82
34. Ericksen AC, Sorensen FB, Lindebjerg J, Hager H, dePont Christensen R, Kjær-Frifeldt S, et al. The prognostic value of tumour stroma ratio and tumour budding in stage II colon cancer. A nationwide population-based study. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(8):1115-1124

35. Choi HJ, Park KJ, Shin JS, Roh MS, Kwon HC, Lee HS. Tumor budding as a prognostic marker in stage III rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:863-868
36. Sy J, Fung CL, Dent OF, Chapuis PH, Bokey L, Chan C. Tumor budding and survival after potentially curative resection of node positive colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(3):301-7
37. Zhang X, Ding Z, Mo J, Sang B, Shi Q, Hu J, et al. GOLPH3 promotes glioblastoma cell migration and invasion via the mTOR-TB1 pathway in vitro. *Mol Carcinog.* 2015; 54(11):1252-63
38. Rizzo R, Parashuraman S, D'Angelo G, Luini A. GOLPH3 and oncogenesis: What is the molecular link?. *Tissue Cell.* 2017;49(2 Pt A):170-174
39. Qui CZ, Wang MZ, Yu WS, Guo YT, Wang CX, Yang XF. Correlation of GOLPH3 gene with wnt signaling pathway in human colon cancer cells. *J Cancer.* 2016;7(8):928-34
40. Berntsson J, Svensson MC, Leandersson K, Nodin B, Micke P, Larsson AH, et al. The clinical impact of tumour-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer differs by anatomical subsite: A cohort study. *Int J Cancer.* 2017;141(8):1654-1666
41. Zeng Z, Lin H, Zhao X, Liu G, Wang X, Xu R, et al. Overexpression of GOLPH3 promotes proliferation and tumorigenicity in breast cancer via suppression of FOXO1 transcription factor. *Clin Cancer Res.* 2012;18(15):4059-69
42. Guo YT, Qui CZ, Huang ZX, Yu WS, Yang XF, Wang MZ. Correlation research of Golgi phosphorylation protein 3 expression in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21(48):13473-9
43. Jiang Y, Su Y, Zhao Y, Pan C, Chen L. Golgi phosphoprotein 3 overexpression is associated with poor survival in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):10615-10624
44. Ogino S, Nosho K, Irahara N, Meyerhardt JA, Baba Y, Shima K. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, MSI and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res.* 2009;15(20): 6412-6420
45. Mogoanta SS, Lungu C, Ilie C, Albu DF, Totolici B, Neamtu C. Peritumoral inflammatory reaction in colon cancer. Histological and immunohistochemical study. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(4):1429-1435
46. Jakubowska K, Kisielewski W, Kanczuga-Koda L, Koda M, Famulski W. Stromal and intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal carcinoma. *Oncol Lett.* 2017;14(6):6421-6432
47. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015;26(2):259-71
48. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwara Y, Nakanishi K, et al. Objective criteria for crohn-like lymphoid reaction in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol.* 2013;139(4):434-41

49. Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, Bonner JD, Tomsho LP. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(1):126-133
50. Maoz A, Dennis M, Greenson JK. The Crohn's-like lymphoid reaction to colorectal cancer-tertiary lymphoid structures with immunologic and potentially therapeutic relevance in colorectal cancer. *Front Immunol*. 2019;10:1884
51. Ma Y, Ren Y, Zhang X, Lin L, Liu Y, Rong F, et al. high GOLPH3 expression is associated with a more aggressive behaviour of epithelial ovarian carcinoma. *Virchows Arch*. 2014;464(4):443-52
52. Mehta A, Goswami M, Sinha R. Histopathological significance and prognostic impact of tumor budding in colorectal cancer. *Ann Clin Lab Sci*. 2017;47(2):129-135
53. Graham RP, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Laird PW, Weisenberger DJ. Tumor budding in colorectal carcinoma: confirmation of prognostic significance and histologic cutoff in population-based cohort. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(10):1340-1346
54. Satoh K, Nimura S, Aoki M, Hamasaki M, Koga K, Iwasaki H, et al. Tumor budding in colorectal carcinoma assessed by cytokeratin immunostainind and budding areas: possible involvement of c-met. *Cancer Sci*. 2014;105(11):1487-95
55. Cabuk FK, Sakiz D, Ozer EE, Kahraman ZS. Effect of tumor budding and tumor infiltrating lymphocytes of colorectal mucinous adenocancers. *Med Sci*. 2019;8(4):896-900
56. Sert Bektaş S, Inan Mamak G, Cırış IM, Bozkurt KK, Kapucuoğlu N. Tumor budding in colorectal carcinomas. *Turk Patoloji Derg*. 2012;28(1):61-6
57. Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Hase K, Talbot IC. Histologic indices in biopsy specimens for estimating the probability of extended local Spread in patients with rectal carcinoma. *Cancer*. 2002;94(11):2882-91
58. Ohtsuki K, Koyama F, Tamura T, Enomoto Y, Fujii H, Mukogawa T, et al. Prognostic value of immunohistochemical analysis of tumor budding in colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 2008;28(3B):1831-6
59. El-Gendi S, Al-Gendi A. Assessment of tumor budding in colorectal carcinoma: correlation with β -catenin nuclear expression. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2011; 23:1-9
60. Okuyama T, Nakamura T, Yamaguchi M. Budding is useful to select high risk patients in stage II well differentiated or moderately differentiated colon adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10):1400-6
61. Lee SJ, Kim A, Kim YK, Park WY, Kim HS, Jo HJ. The significance of tumor budding in T1 colorectal carcinoma: the most reliable predictor of lymph node metastasis especially in endoscopically resected T1 colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2018;78:8-17
62. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, Gibbons D, Lugli A, Puppa G, et al. Systematic review and meta-analysis of impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2016;115(7):831-40

63. Athanasakis E, Xenaki S, Venianaki M, Chalkiadakis G, Chrysos E. Newly recognized extratumoral features of colorectal cancer challenge the current tumor-node-metastasis staging system. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):525-534
64. Koelzer VH, Assarzadegan N, Dawson H, Mitrovic B, Grin A, Messenger DE. Cytokeratin-based assessment of tumour budding in colorectal cancer: analysis in stage II patients and prospective diagnostic experience. *J Pathol Clin Res*. 2017;3(3):171-178
65. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernandez RA, Gamboa-Domingez A. Tumour budding in rectal cancer. A comprehensive review. *Contemp Oncol(Pozn)*. 2018;22(2):61-74
66. Karamitopoulou E, Zlobec I, Kölzer V, Kondi-Pafiti A, Patsouris ES, Gennatas K, Lugli A. Proposal for a 10-high-power-fields scoring method for the assessment of tumor budding in colorectal cancer. *Mod Pathol*. 2013; 26(2):295-301
67. Caie PD, Turnbull AK, Farrington SM, Oniscu A, Harrison DJ. Quantification of tumour budding, lymphatic vessel density and invasion through image analysis in colorectal cancer. *J Transl Med*. 2014;12:156
68. Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H, Sehoul J, Wienert S, Linder J, et al. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumorinfiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(2):1486-99
69. Max N, Harbaum L, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Komprat P, Langer C. Tumour budding with and without admixed inflammation: two different sides of the same coin? *Br J Cancer*. 2016;114(4):368-71
70. Zlobec I, Lugli A. Invasive front of colorectal cancer: Dynamic interface of pro-/anti-tumor factors. *World J Gastroenterol*. 2009;15(47):5898-906
71. Zhang L, Guo F, Gao X, Wu Y. Golgi phosphoprotein 3 expression predicts poor prognosis in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Mol Med Rep*. 2015;12(1):1298-304
72. Zhang X, Ding Z, Mo J, Sang B, Shi Q, Hu J. GOLPH3 Promotes Glioblastoma Cell Migration and Invasion via the mTOR-YB1 Pathway In Vitro. *Mol Carcinog*. 2015;54(11):1252-63
73. Zhou J, Xu T, Qin R, Yan Y, Chen C, Chen Y, et al. Overexpression of Golgi phosphoprotein-3 (GOLPH3) in glioblastoma multiforme is associated with worse prognosis. *J Neurooncol*. 2012;110(2):195-203
74. Hu GS, Li YQ, Yang YM, Shi W, Liao AJ, Yao YH. High expression of Golgi phosphoprotein-3 is associated with poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2014;35(9):8625-32
75. Xue Y, Wu G, Liao Y, Ma X, Zou X, Zhang G. GOLPH3 is a novel marker of poor prognosis and a potential therapeutic target in human renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;110(9):2250-60

76. Zhang Y, Ma M, Han B. GOLPH3 high expression predicts poor prognosis in patients with resected non-small cell lung cancer: an immunohistochemical analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(11):10833-9
77. Hu BS, Hu H, Zhu CY, Gu YL, Li JP. Overexpression of GOLPH3 is associated with poor clinical outcome in gastric cancer. *Tumour Biol.* 2013;34(1):515-20
78. Zhang LJ, Wang KB, Liu LS, Chen LZ, Peng BG, Liang LJ. Overexpression of GOLPH3 is associated with poor prognosis and clinical progression in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2014;14:571
79. Wang JH, Chen XT, Wen ZS, Zheng M, Deng JM, Wang MZ, et al. High Expression of GOLPH3 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Correlates with Poor Prognosis. *PLoS One.* 2012;7(10):e45622
80. Donizy P, Karczorowski M, Biecek P, Halon A, Szkudlarek T, Matkowski R. Golgi-Related Proteins GOLPH2 (GP73/GOLM1) and GOLPH3 (GOPP1/MIDAS) in Cutaneous Melanoma: Patterns of Expression and Prognostic Significance. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10). Pii: E1619
81. Ali MF, Chachadi VB, Petrosyan A, Cheng PW. Golgi Phosphoprotein 3 Determines Cell Binding Properties under Dynamic Flow by Controlling Golgi Localization of Core 2 N-Acetylglucosaminyltransferase 1. *J Biol Chem.* 2012;287(47):39564-77
82. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor “budding” in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(7):627-35
83. Li X, Wei B, Sonmez C, Li Z, Peng L. High tumor budding count is associated with adverse clinicopathologic features and poor prognosis in breast carcinoma. 2017;66:222-229
84. Tepeoğlu M. Akciğer skuamöz hücreli karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının prognostik etkisi. *Acta Oncol Tur.* 2019
85. Wang C, Huang H, Huang Z, Wang A, ChenX, Huang L. Tumor budding correlates with poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(7):545-51
86. Zhu K, Zhao Q, Yue J, Shi P, Yan H, Xu X. GOLPH3 overexpression correlates with poor response to neoadjuvant therapy and prognosis in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget.* 2016;7(42):68328-68338

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Neslihan Komut

Doğum yeri ve tarihi: Bursa, 06.08.1988

Uyruğu: TC

Yabancı Dili: İngilizce

Görev yeri: SBÜ Gaziosmanpaşa SUAM

E-posta adresi ve telefon: neslihankomut@gmail.com, 05058922590

II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru): SBÜ Gaziosmanpaşa SUAM, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Silivri Hasan Sabriye Gümüş Anadolu Lisesi, Selimpaşa Ahmet Ziya İlköğretim Okulu, Selimpaşa İlkokulu

III. Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru): Pratisyen hekim, asistan doktor

IV. Mesleki deneyimi: Silivri Ceza İnfaz Kurumları Devlet Hastanesi (2012-2014, pratisyen hekim), SBÜ Gaziosmanpaşa SUAM (2016-halen, asistan doktor)

V. Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: Türk Patoloji Derneği

VI. Bilimsel İlgi Alanları

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler:

* Bektas S, Komut N, Karaca AS. Mesanenin Nöroendokrin Tümörleri: Histopatolojik ve Klinik Değerlendirme: Olgu serisi ve Derleme. Poster Sunumu, 27. Ulusal Patoloji Kongresi, 2017, Antalya. Güncel Patoloji Dergisi, Cilt 1, Özel Sayı, PS491

* Bektas S, Komut N, Erdogan N, Karaca AS. SpermatikKord Yerleşimli SoliterFibröz Tümör Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi. Poster Sunumu, 27. Ulusal Patoloji Kongresi,2017, Antalya. Güncel Patoloji Dergisi, Cilt 1, Özel Sayı, PS469

* Komut N, Kimiloglu E, Agcakoyunlu HC, Cin M, Gonullu D, Ilgun AS, Erdogan N. Sendrom Değil Senkron Tümör Varlığı: İnce BarsaktaGastrointestinalStromal Tümör ve Nöroendokrin Tümör Birlikteliği: Olgu Sunumu. Poster Sunumu, 27. Ulusal Patoloji Kongresi, 2017, Antalya. Güncel Patoloji Dergisi, Cilt 1, Özel Sayı, PS287

- * Bektas S, Komut N, Salman S, Babaoglu B, Igdem AN, Kimiloglu E. Servikal sitoloji materyalinde HPV DNA genotipi ile epitel hücre anomalisi ilişkisi ve histopatolojik korelasyonu: Sözel Sunum, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, 2018, Ankara, PL069
- * Kımıloğlu E, Gündoğar Ö, Yanık İ, Komut N, Ağcakoyunlu HC, Hazar Aİ. Üreter yerleşimli meme karsinom metastazı: olgu sunumu. E-Poster Sunumu, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, 2018, Ankara. Güncel Patoloji Dergisi, Cilt 2, Özel Sayı, 2018, EPS456
- * Kımıloğlu E, Yanık İ, Gündoğar Ö, Komut N, Ağcakoyunlu HC, Çobanoğlu P, Salman S. Over lezyonlarında intraoperatif konsültasyon yanıtlarının ve parafin tanılarının karşılaştırılması ve değerlendirilmesi. E-Poster Sunumu, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, 2018, Ankara. Güncel Patoloji Dergisi, Cilt 2, Özel Sayı, 2018, EPS311
- * Yanık İ, Kımıloğlu E, Gündoğar Ö, Komut N, Ağcakoyunlu HC, Gönüllü D. Kolonun inflamatuvar myofibroblastik tümörü: olgu sunumu. E-Poster Sunumu, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, 2018, Ankara. Güncel Patoloji Dergisi, Cilt 2, Özel Sayı, 2018, EPS168
- * Bektaş S, Komut N, Akbaş P, İğdem A, Özdemir E. Böbreğin müsinde fakir müsinöz tübüler ve içi hücreli karsinomu: İki olgu sunumu ile literatür derlemesi. Poster Sunumu, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, 2019, Trabzon. Güncel Patoloji Dergisi, Cilt 3, Ek sayı 1, 2019; Sayfa 320, PS572
- * Komut N, Bektaş S, Gündoğar Ö, Özdemir E. Mesanenin düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazisi ile eş zamanlı saptanan metastatik malign melanomu: olgu sunumu ve literatür derlemesi. Poster Sunumu, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, 2019, Trabzon. Güncel Patoloji Dergisi, Cilt 3, Ek sayı 1, 2019; Sayfa 331, PS593
- * Bektaş S, Komut N, Tetik F, Uçar N. Mandibula yerleşimli Ewing Sarkomu: olgu sunumu ve literatür derlemesi. Poster Sunumu, 29. Ulusal Patoloji Kongresi, 2019, Trabzon. Güncel Patoloji Dergisi, Cilt 3, Ek sayı 1, 2019; Sayfa 92, PS037
- * Gündoğar Ö, Kımıloğlu E, Komut N, Cin M, Bektas S, Gonullu D, İlgün AS, Erdogan N. Evaluation of appendiceal mucinous neoplasms with a new classification system and literature review. Turk J Gastroenterol. 2018;29:533-43.

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler:

*Cin M, Kimiloğlu E, Gündoğar Ö, Erdoğan N, Komut N, Erguvan HG. Squamous cell carcinoma (SCC) on the abdominal wall of a young patient with Werner syndrome: Case Report. 28th Congress of the European Society of Pathology 25-29 September 2016

* Cin M, Kimiloğlu E, Tecimer T, Gündoğar Ö, Erdoğan N, Komut N. Langerhans cell histiocytosis with follicular lymphoma in a lymphnode: Case report. 28th Congress of the European Society of Pathology 25-29 September 2016

*Kimiloglu E, Gundogar O, Komut N, Cin M, Igdem A, Paltura C. Metastatic melanoma in the parotid gland: diagnosed with fine needle aspiration. 005 29th european congress of pathology 2-6 september 2017, RAI Amsterdam.

* Gundogar O, Kimiloglu E, Komut N, Cin M, Bektas S, Gonullu D, Ilgun AS, Erdogan N. The evaluation of appendiceal mucinous neoplasms with a new classification system: E-poster. 29th European Congress of Pathology, 2017, Amsterdam, The Netherlands, Abstracts book page 160, 009

* Kimiloglu E, Agcakoyunlu HC, Gundogar O, Cin M, Komut N, Kabatas S. Primer pleomorphic xantho astrocytoma with anaplastic features: a case report and review of the literature: E-poster. 30th European Congress of Pathology, 2018, Bilbao, Spain, Virchows Archiv (2018) 473 (Suppl 1), page 300, E-PS-17-016

* Kimiloglu E, Cobanoglu P, Gundogar O, Cin M, Komut N, Ore O, Turan C. A case of Lafora disease diagnosed by axillar skin biopsy: E-poster. 30th European Congress of Pathology, 2018, Bilbao, Spain, Virchows Archiv (2018) 473 (Suppl 1), page 302, E-PS-17-022

* Kimiloglu E, Agcakoyunlu HC, Gundogar O, Cin M, Komut N, Akdemir AO. Gliosarcoma transforming from giant cell glioblastoma: a case report and review of the literature: E-poster. 30th European Congress of Pathology, 2018, Bilbao, Spain, Virchows Archiv (2018) 473 (Suppl 1), page 302, E-PS-17-023

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

*Gündoğar Ö, Kimiloğlu E, Komut N, Cin M, Bektaş S, Gönüllü D, İlgin AS, Erdoğan N. Evaluation of appendiceal mucinous neoplasms with a new classification system and literature review. Turk J Gastroenterol. 2018; 29(5):533-542

VII. Katıldığı Kongre ve Kurslar

- * Sıvı bazlı servikal sitoloji kursu-V, 23-24 Nisan 2016, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul
- * Böbrek ve mesane tümörlerine güncel bakış,18-19 Haziran 2016, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul
- * 26.Ulusal Patoloji ve 7.Ulusal Sitopatoloji Kongresi,2-6 Kasım 2016, Antalya
- * Karaciğer Patolojisi Kursu, 14 Mayıs 2017, İstanbul
- * Pediatrik ve perinatal otopsi kursu,11 Şubat 2017, İstanbul
- * 6. Patoloji kış okulu 1, 18-19 Şubat 2017, Ankara
- * Jinekoloji dışı sitopatoloji kursu, 25 Şubat 2017, İstanbul
- * 6. Patoloji kış okulu 2,18-19 Mart 2017, Ankara
- * 27. Ulusal Patoloji kongresi,15-18 Kasım 2017, Antalya
- * Tiroid patolojisi kursu,6 Ocak 2018, İzmir
- * Tiroid ince iğne aspirasyonu ve serözefüzyon sitolojisi kursu, 10 Şubat 2018, İstanbul
- * 7. Patoloji kış okulu 1,17-18 Şubat 2018, Ankara
- * Lenf Nodu Patolojisi Kursu, 24-25 Şubat 2018, İstanbul
- * Patolojide tuzaklar kursu,7-8 Nisan 2018, İstanbul
- * 7. Patoloji kış okulu 2, 14-15 Nisan 2018, Ankara
- * MikoziisFungoides ve ayırıcı tanı kursu, 6-7 Ekim 2018, İstanbul
- * 28. Ulusal patoloji kongresi, 27-30 Ekim 2018, Ankara
- * 8. Patoloji Kış Okulu 1,23-24 Şubat 2019, Ankara
- * Patolojide Tuzaklar Kursu,30 Mart 2019, İstanbul
- * 8. Patoloji Kış Okulu 2,13-14 Nisan 2019, Ankara
- * Meme Patolojisinde Ustalaşma Kursu, 20-21 Nisan 2019, İstanbul
- * Kemik İliği Kursu,27-28 Nisan 2019, Edirne
- * Akciğer patolojisi kursu,27 Haziran 2019, GOP Taksim SUAM, İstanbul
- * 29. Ulusal patoloji kongresi, 23-26 Ekim 2019, Trabzon
- * 29. Ulusal patoloji kongresi kapsamında gerçekleşen “Dermatopatoloji Kursu (Melanositik Tümörlere Yaklaşım)”, 23-26 Ekim 2019, Trabzon
- * Olgular eşliğinde akciğer kanserleri kursu,16-17 Kasım 2019, İstanbul

EK 2. ETİK KURUL ONAYI

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı: 116

Tarih: 12.12.2018

Konu: Onay yazısı

Sayın Sibel BEKTAŞ;

“ Kolorektal adenokarsinomda tümör tomurcuklanmasının GOLPH3 ekspresyonu ve histopatolojik prognostik parametreler ile ilişkisi ” çalışmanızın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.



Doç. Dr. Okcan BASAT
Etik Kurul Başkanı

