



**T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**KOLONUN VE REKTUMUN PRENEOPLASTİK LEZYONLARI VE
KARSİNOMLARINDA CD10 VE CD74 EKSPRESYONUNUN TÜMÖR
GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ VE KLOREKTAL
KARSİNOMLARDA BCL-2 EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ**

Dr. Gonca KAVŞUT

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Ümit Seza TETİKKURT

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve bizlere her zaman destek olan değerli hocamız, eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Ümit Seza Tetikkurt'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım bölümümüz başasistanı ve idari sorumlumuz Uzm. Dr. Esra Paşaoğlu ve önceki başasistanlarımız Uzm. Dr. Aslı Kahraman Akkalp, Yrd. Doç. Dr. İpek Erbarut Seven'e,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışma fırsatı bulduğum, eğitimime katkıları olan Uzm. Dr. Şenay Yalçın, Uzm. Dr. Ali Muhammedoğlu, Uzm. Dr. Şule Özsoy, Uzm. Dr. Aysel Çağlar, Uzm. Dr. Funda Emre, Uzm. Dr. Meral Uyar, Uzm. Dr. Mehmet Sar, Uzm. Dr. Serdar Altınay, Uzm. Dr. Pelin Demirtürk, Uzm. Dr. Atay Uludokumacı, Uzm. Dr. Tuğçe Çay'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çok şey paylaştığım arkadaşlarım Uzm. Dr. Asouman Chioumet Amet, Uzm. Dr. Yüksel Ulu, Uzm. Dr. Uğur İzol, Uzm. Dr. Deniz Tolga, Uzm. Dr. Yazgı Köy, Dr. Çiğdem Öztürk, Dr. Elif Çelik, Dr. Tuğçe Bölme Şavlı, Dr. Mahmut Çelebi, Dr. Hazal Taş'a,

Tezimin hazırlanmasında teknik aşamalarda yardımcı olan laboratuvarımız teknikeri Fatma Yenice,

Laboratuvar ve sekreterlikte çalışan arkadaşlarıma ve yardımcı personelimize,

Rotasyonum süresince bilgi ve birikimlerinden faydalanma şansı bulduğum İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve çalışanlarına,

Yaşamımın her döneminde sevgi ve desteklerini esirgemeyen canım aileme,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	1
TABLO LİSTESİ	3
ŞEKİL LİSTESİ	5
RESİM LİSTESİ	6
ÖZET	7
ABSTRACT	9
1.GİRİŞ VE AMAÇ	11
2.GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. KOLOREKTAL KANSER	13
2.2. ANATOMİ	14
2.3. EMBRİYOLOJİ.....	15
2.4. HİSTOLOJİ	15
2.5. EPİDEMİYOLOJİ	16
2.6. ETİYOLOJİK FAKTÖRLER.....	16
2.7. LOKALİZASYON	22
2.8. KLİNİK BULGULAR.....	23
2.9. MAKROSKOPİK BULGULAR.....	23
2.10. TÜMÖR YAYILIMI VE METASTAZ	24
2.11. MİKROSKOPİK BULGULAR	25
2.12. HİSTOKİMYASAL VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER.....	26

2.13. DİĞER HİSTOLOJİK TİPLER	26
2.14. HİSTOLOJİK DERECE	30
2.15. EVRELEME	31
2.16. TEDAVİ.....	32
2.17. PROGNOZ	33
2.18. MOLEKÜLER ÖZELLİKLER.....	36
2.19. CD10.....	40
2.20. CD74.....	40
2.21. BCL-2	41
3.MATERYAL-METOD	43
3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER	43
3.2. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM.....	43
3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	44
3.4. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ.....	45
4.BULGULAR	46
5.TARTIŞMA.....	71
6.SONUÇLAR.....	83
7. RESİMLER.....	85
8. KAYNAKLAR	93

KISALTMALAR

KRK	: Kolorektal Kanser
CALLA	: Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigens
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MIF	: Makrofaj İnhibitör Faktör
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri Sendromu
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
PTEN	: Fosfataz ve Tensin Homolog
CIMP	: Cpg Adacıkları Metilatör Fenotip
Cpg	: Sitozin-fosfoguanin
LOH	: Heterozigosite Kaybı
TSG	: Tümör Süpresör Gen
DCC	: Deleted Colon Cancer
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
PCR	: Polymerase Chain Reaction
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
HLA	: Human Leukocyte Antigen
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
PLAP	: Plasental Alkalen Fosfataz
MSi	: Mikrosatellit İnstabilite

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
TGF	: Transforming Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
MAP	: Mitogen Activated Protein
5-FU	: 5-Fluorouracil
MMR	: Mismatch Repair
MGMT	: Metil Guanin-DNA Metil Transferaz
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
ECM	: Ekstraselüler Matriks
IL	: İnterlökin
WHO	: World Health Organization
NCSS	: Number Cruncher Statistical System

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Kolorektal adenokarsinomlarda histolojik derecelendirme

Tablo 2.2: Kolorektal karsinomlarda evrelere göre sağkalım

Tablo 3.1: İmmünohistokimyasal boyamada kullanılan antikorların özellikleri

Tablo 4.1: DDD adenom, YDD adenom ve Adenokarsinom vakalarının yaş, cinsiyet ve yerleşim yerine göre dağılımı

Tablo 4.2: DDD adenom, YDD displazili adenom ve Adenokarsinomların ortalama çap dağılımı

Tablo 4.3: Adenomların yapısal paternlerine göre dağılımı

Tablo 4.4: Adenokarsinomlarda histolojik derece dağılımı

Tablo 4.5: Adenokarsinomların patolojik evrelerine göre dağılımı

Tablo 4.6: Adenokarsinom vakalarında lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz görülme oranları

Tablo 4.7: tCD10 ve sCD10 immünreaktivitesinin gruplar arası dağılımı

Tablo 4.8: CD74 immünreaktivitesinin gruplar arası dağılımı

Tablo 4.9: tCD10, sCD10 ve CD74 immünreaktivitelerinin düşük dereceli ve yüksek dereceli adenom gruplarında dağılımı

Tablo 4.10: Adenokarsinom vakalarında Bcl-2 immünreaktivitesi

Tablo 4.11: DDD adenomlarda CD74 immünreaktivitesinin yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

Tablo 4.12: Yüksek dereceli displazili adenomlarda tCD10 ile düşük ekspresyon ve yüksek ekspresyon gösteren grupların yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

Tablo 4.13: Yüksek dereceli displazili adenomlarda sCD10 ile düşük ekspresyon ve yüksek ekspresyon gösteren grupların yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

Tablo 4.14: Yüksek dereceli displazili adenomlarda CD74 immünreaktivitesinin yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımları

Tablo 4.15: Adenokarsinomlarda tCD10 ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

Tablo 4.16: Adenokarsinomlarda tCD10 ekspresyonunun histolojik derece dağılımı

Tablo 4.17: Adenokarsinomlarda tCD10 ekspresyonunun patolojik tümör evresi (pT) dağılımı

Tablo 4.18: Adenokarsinomlarda tCD10 ekspresyonunun lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz dağılımı

Tablo 4.19: Adenokarsinomlarda sCD10 ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

Tablo 4.20: Adenokarsinomlarda sCD10 ekspresyonunun histolojik derece dağılımı

Tablo 4.21: Adenokarsinomlarda sCD10 ekspresyonunun patolojik tümör evresi (pT) dağılımı

Tablo 4.22: Adenokarsinomlarda sCD10 düşük ve yüksek ekspresyonunda lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz görülme oranları

Tablo 4.23: Adenokarsinomlarda CD74 ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

Tablo 4.24: Adenokarsinomlarda CD74 ekspresyonunun histolojik derece dağılımı

Tablo 4.25: Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesinin patolojik tümör evresi dağılımı

Tablo 4.26: Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesinin lenfovasküler invazyon dağılımı

Tablo 4.27: CD74 immünreaktivitesinin lenf nodu metastaz dağılımı

Tablo 4.28: Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesinin uzak metastaz dağılımı

Tablo 4.29: Bcl-2 immünreaktivitesinin yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

Tablo 4.30: Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesinin histolojik derece dağılımı

Tablo 4.31: Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesinin patolojik tümör evresi dağılımı

Tablo 4.32: Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesinin lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz dağılımları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Adenom-Karsinom Sekansı

Şekil 4.1: Gruplar arası yaş dağılımı

Şekil 4.2: Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Şekil 4.3: Gruplar arası lezyonların yerleşim yeri dağılımı



RESİM LİSTESİ

Resim-1: Düşük dereceli displazili tübüler adenom (HE×100)

Resim-2: Yüksek dereceli displazili villöz adenom (HE×100)

Resim-3: Yüksek dereceli, muskularis propria invazyonu gösteren kolorektal adenokarsinom (HE×100)

Resim-4: Düşük dereceli displazili adenomda tCD10 düşük ekspresyonu (CD10×100)

Resim-5: Yüksek dereceli displazili adenomda tCD10 yüksek ekspresyonu (CD10×100)

Resim-6: Adenokarsinomda tCD10 düşük ekspresyonu (CD10×100)

Resim-7: Adenokarsinomda tCD10 yüksek ekspresyonu (CD10×200)

Resim-8: Yüksek dereceli displazili adenomda sCD10 yüksek ekspresyonu (CD10×200)

Resim-9: Adenokarsinomda sCD10 düşük ekspresyonu (CD10×200)

Resim-10: Adenokarsinomda sCD10 yüksek ekspresyonu (CD10×200)

Resim-11: Düşük dereceli displazili adenomda CD74 pozitifliği (CD74×200)

Resim-12: Yüksek dereceli displazili adenomda CD74 pozitifliği (CD74×200)

Resim-13: Adenokarsinomda CD74 pozitifliği (CD74×200)

Resim-14: Adenokarsinomda Bcl-2 pozitifliği (Bcl-2×200)

Resim-15: Adenokarsinomda Bcl-2 pozitifliği (Bcl-2×400)

ÖZET

Kolon kanseri gastrointestinal sistemin en sık malignitesi ve dünya genelinde morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindendir. Son yıllarda KRK'lerde tümörlerin anatomik ve patolojik özelliklerinin yanında, stromal komponentin ve moleküler özelliklerinin de biyolojik davranışı ve tedaviye yanıtı belirlemede önemli olduğu tartışılmaktadır. Çalışmamızda düşük dereceli ve yüksek dereceli displazi gösteren kolorektal adenomlarla, kolorektal karsinomlarda CD10 ve CD74 ekspresyonuna yönelik boyanma paternleri ve tümör gelişimindeki öneminin değerlendirilmesi; ayrıca Bcl-2, CD10 ve CD74 ekspresyonunun kolorektal adenokarsinomlarda klinik-patolojik prognostik parametreler ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Hastanemizde adenokarsinom tanısı almış 71 olgu ile, düşük dereceli ve yüksek dereceli displazili adenom tanısı almış; toplam 44 (sırasıyla 21 ve 23) olgu retrospektif olarak patoloji raporları taranarak, çalışmaya alındı. İmmünohistokimyasal yöntemle kolorektal karsinom olgularına CD74, CD10 ve Bcl-2 antikoru; adenomlara ise CD74 ve CD10 antikoru uygulandı. CD10 ekspresyonu epitel ve stroma hücrelerinde, CD74 ve Bcl-2 ise yalnızca epitel hücrelerinde değerlendirildi. CD10 ekspresyonu için, epitel-tümöral hücrelerde (tCD10) apikal membranöz ve sitoplazmik boyanma, stromal komponentte (sCD10) ise perikriptal stromal myofibroblastlardaki boyanma değerlendirildi; düşük ve yüksek ekspresyon gruplarına ayrıldı. tCD10 ve sCD10 ekspresyon düzeylerine göre olgular dört gruba ayrıldı. %5'ten az oranda boyanma varlığında grade 0; %5-30 oranda boyanma varlığında grade 1+; %30-60 oranda boyanma varlığında grade 2+; %60'tan fazla oranda boyanma varlığında grade 3+ olarak derecelendirildi. Grade 0 ve grade 1+ düşük ekspresyon gösteren, grade 2+ ve grade 3+ yüksek ekspresyon gösteren grup olarak kabul edildi. CD74 için epitel hücrelerde %10'un üzerinde lenfositlerle eşit şiddette boyanma varlığı CD74 pozitif olarak kabul edildi. Bcl-2 immünohistokimyasal değerlendirmesinde ise %10'dan fazla oranda, zemin ve çevre dokudan daha koyu renkte sitoplazmik boyanma paterni gösteren olgular pozitif olarak kabul edildi. Düşük dereceli displazili adenom, yüksek dereceli displazili adenom ve adenokarsinom gruplarının bu antikora yönelik boyanma paternleri ve klinik-patolojik prognostik parametreler ile ilişkisi karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile

yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde dağılımları) yanı sıra, ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tCD10 ve sCD10 yüksek ekspresyonu, düşük dereceli displazili adenomdan adenokarsinoma doğru progresif bir artış göstermektedir. Adenokarsinomlarda tCD10 ve sCD10 yüksek ekspresyonu adenomlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p: 0,001$ ve $0,049$). tCD10 ve sCD10 ekspresyonlarının yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, histolojik derece, patolojik tümör evresi, lenfovasküler invazyon, lenf nodu ve uzak organ metastazı gibi prognostik faktörlerle ilişkisi saptanmamıştır. CD74 immünreaktivitesi için, düşük dereceli displazili adenomdan, adenokarsinoma doğru progresif bir artış söz konusu olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. CD74 immünreaktivitesi gösteren KRK'da lenfovasküler invazyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olarak bulunmuştur ($p: 0,037$). Bcl-2 immünreaktivitesi ile KRK'lerdeki klinik-prognostik faktörler arasında ilişki saptanmamıştır.

Özellikle adenokarsinomlarda CD10'un yüksek ekspresyonunun hem epitelyum, hem de stromal hücrelerde varlığı, bir metalloproteaz olan CD10'un invazyon aşamasında ve tümörün mikroçevresini oluşturmada önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. CD10'un yüksek ekspresyonu, kolon karsinogenezinde rol oynayan invaziv potansiyeli ve tümör-stroma etkileşimini gösteren önemli elemanlardan biri olarak görünmektedir. CD74 ekspresyonu, kolorektal karsinogenezde progresif lezyonları göstermede destekleyici olabilir. Ayrıca CD74 ekspresyonunun adenokarsinomlarda lenfovasküler invazyon ile ters korelasyon göstermesi, iyi bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız Bcl-2 ekspresyonunun kolorektal adenokarsinomlarda prognostik değerinin olmadığını göstermiştir. Ancak uzun takipli ve geniş serilerdeki çalışmaların bu konuya kesinlik sağlayacağını düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Colon cancer is the most common malignancy of the gastrointestinal system and it is one of the most common cause of morbidity and mortality worldwide. In recent years, it has been discussed that, in addition to the anatomical and pathological features of tumors in the CRCs, the stromal component and molecular features are important in determining the biological behavior and response to treatment. In our study, we aimed to evaluate the staining patterns of CD10 and CD74 expression in colorectal carcinomas and colorectal adenomas showing low grade and high grade dysplasia and their importance on tumor development, and also aimed to determine the relationship between Bcl-2, CD10 and CD74 expression in colorectal adenocarcinomas and evaluate the clinical-pathological prognostic parameters.

In our hospital, 71 patients with adenocarcinoma, 21 patients adenoma with low grade dysplasia and 23 patients adenoma with high grade dysplasia patients were retrospectively included in the study by detection of their pathology reports. CD74, CD10 and Bcl-2 antibodies were administered to colorectal carcinoma cases and CD74 and CD10 antibodies were administered to the adenomas with low and high grade dysplasia by immunohistochemical methods. Expression of CD10 was assessed in epithelial and stromal cells; CD74 and Bcl-2 were assessed only in epithelial cells. We evaluated CD10 expression, as apical membranous and cytoplasmic staining in epithelial tumor cells (tCD10) and as pericryptal stromal myofibroblasts staining in stromal component (sCD10); and we separated them as the low and high expression groups. There were four groups according to the expression levels of tCD10 and sCD10. It was classified as Grade 0 in presence of less than 5% staining; Grade 1+ in the presence of 5-30% staining; Grade 2+ in the presence of 30-60% staining; Grade 3+ in the presence of more than %60 staining. Grade 0 and grade 1+ were considered as low expression group and grade 2+ and grade 3+ were considered as high expression group. For CD74, the presence of equal intensity staining with lymphocytes in epithelial cells over 10% was considered as CD74 positive. Cases were considered as positive when their immunohistochemical evaluation of Bcl-2 showed more than 10% staining and when the cytoplasmic staining pattern was darker than the ground and surrounding tissue. Adenoma with low-grade dysplasia, adenoma with high-grade dysplasia

and adenocarcinoma groups were compared in relation to their staining patterns for these antibodies and with their clinical-pathological prognostic parameters. Statistical analyzes were performed using the NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) package program. In the evaluation of the data, descriptive statistical methods were used (mean, standard deviation, frequency and percentage distributions); also as well as independent t test for comparison of binary groups and chi-square test for qualitative data. The results were evaluated at a significance level of $p < 0.05$.

In our study, high expression of tCD10 and sCD10 showed a progressive increase from adenomas with low grade dysplasia to adenocarcinoma. High expression of tCD10 and sCD10 in adenocarcinomas was found significantly higher than in adenomas with low and high grade dysplasia (p : 0.001 and 0.049 respectively). tCD10 and sCD10 expressions were not associated with prognostic factors such as age, sex, location, histological grade, pathologic tumor stage, lymphovascular invasion, lymph node and distant organ metastasis. Although there was a progressive increase from adenoma with low grade dysplasia to adenocarcinoma in CD74 immunoreactivity, a statistically significant difference was not detected. The incidence of lymphovascular invasion in CRCs with CD74 immunoreactivity was lower and this finding was statistically significant (p : 0.037). There was no relationship between Bcl-2 immunoreactivity and clinical-prognostic factors in CRCs.

The presence of high expression of CD10 in both epithelial and stromal cells, especially in adenocarcinomas, suggests that CD10, which is a metalloprotease, plays an important role in the invasion stage and in the formation of tumor microenvironment. The high expression of CD10 appears to be one of the valuable elements exhibiting invasive potential and in tumor-stroma interaction that plays a role in colon carcinogenesis. CD74 expression may be a supportive finding to show progressive lesions in colorectal carcinogenesis. In addition, the inverse correlation of CD74 expression with lymphovascular invasion in adenocarcinomas suggests that it may be used as a good prognostic factor. Our study showed that Bcl-2 expression did not have a prognostic value in colorectal adenocarcinomas. However, we think that in the future long-term and large series of studies will provide a certainty in this subject.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanseri gastrointestinal sistemin en sık malignitesi ve dünya genelinde morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindendir (1). En sık gelişmiş ülkelerde görülmekle birlikte, Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılı kanser istatistiklerine göre ülkemizde tüm kanserler arasında erkeklerde ve kadınlarda üçüncü sıradadır (2). Görülme sıklığı 60-70 yaşlarında pik yapar. Hastaların %20'den azı 50 yaşın altındadır. En önemli faktör diyetdir. Patogenezinde çevresel ve genetik faktörler de rol oynar. Çevresel faktörler özellikle diyetle bağlıdır. Lifli gıdalardan fakir, rafine karbonhidratlar ve yağdan zengin gıda alımı kolon kanseri insidansını artırmaktadır (1). Genetik olarak yüksek yatkınlık oluşturan iki durum; ailesel nonpolipozis kolon kanseri sendromları ve ailesel polipozisli hastalardır (3).

Tanı anında hastaların yaklaşık %65'i küratif cerrahi ile tedavi edilebilir. Fakat %10'u lokal invazyon yapmış, %20'si ise uzak metastaz yapmıştır. Teşhis ve uygun tedavi sonrası 5 yıllık sağ kalım oranı evreye bağlı olarak %50 civarındadır. Teşhis anında uzak metastazı olmayan ve küratif cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bu oran %80'e kadar çıkmaktadır (1). Son yıllarda kolorektal kanserlere bağlı mortalite %10 oranında bir azalma göstermektedir. Mortalitenin azalmasında erken teşhis, kolonoskopi ve endoskopik polipektominin giderek artan sıklıkta kullanımı rol oynuyor olabilir. Erken tanı ve tedaviyle hastaların sağkalım şansının oldukça artması, bu tümörlerde progresyonu belirleyecek yeni faktörlere ihtiyaç doğurmaktadır.

Kolorektal adenomlar, adenom-karsinom sekansında öncü lezyonlar olarak kabul edilen preneoplastik lezyonlardır (4). Adenomatöz poliplerin malign transformasyonunda bir dizi moleküler değişiklik rol oynar. Kolorektal kanser gelişme riski adenomun büyüklüğü, yapısal paterni ve displazi derecesi ile ilişkilidir (3).

CD10 membrana bağlı çinko bağımlı bir metalloproteinazdır. CALLA (common acute lymphoblastic leukemia antigens) olarak da adlandırılır. CD10 ekspresyonundaki düzensizliğin bir çok tümörün gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5). Yapılan çalışmalarda CD10 pozitif kolorektal karsinomların daha invaziv karakterde olduğu ve lenf nodu tutulumunda artmış insidans gösterdikleri saptanmıştır (6,7). Ayrıca CD10 ekspresyonunun kolon kanserinde karaciğer metastazının iyi bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (8).

CD74 MHC II ile ilişkili bir transmembran glikoproteini olup, antijen prezentasyonunu düzenleyen önemli bir araçtır. MIF (makrofaj inhibitör faktör) ile bağlandığında hücrenin

proliferasyonunu ve apoptozdan kaçış yollarını başlatır. Yapılan çalışmalarda kolon karsinomlarında normal dokulara göre artmış CD74 ekspresyonu saptanmıştır (9). Bu da tümör gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kolon kanserinde kötü gidişi gösteren bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği öngörülmektedir. CD74'ün upregülasyonunun, kolon adenomlarında epitel hücre displazisi ile korele olduğu ileri sürülmektedir (10).

Bcl-2 ise apoptozu düzenleyen bir protoonkogendir. Yapılan çalışmalarda Bcl-2 pozitifliğinin kolorektal kanserlerde erken evre ve düşük grade ile korele olduğu saptanmıştır (11,12). Bcl-2 ekspresyon kaybının, sağ kalımı azalttığı görülmüş ve daha agresif tümörleri saptamaya yardımcı olabileceği düşünülmüştür (13).

Çalışmamızda düşük dereceli ve yüksek dereceli displazi gösteren kolorektal adenomlarla, kolorektal karsinomlarda CD10 ve CD74 ekspresyonuna yönelik boyanma paternleri ve karsinogenezdeki öneminin değerlendirilmesi; ayrıca Bcl-2, CD10 ve CD74 ekspresyonunun kolorektal karsinomlarda klinik-patolojik prognostik parametreler ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSER

Kolorektal kanserler (KRK), gastrointestinal sistemin en sık malignitesi ve dünya genelinde morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir (1). Aynı zamanda gastrointestinal sistemin en iyi tedavi edilebilir karsinomudur (3). Kolorektal karsinomların %90'ından fazlasını adenokarsinomlar oluşturur (19). Adenokarsinom haricinde adenoskuamöz karsinom, iğsi hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve indifferansiye karsinom izlenebilir. Kolorektal bölgede epitelyal tümörler dışında nöroendokrin tümörler, lenfoid ve mezenkimal tümörler de görülebilir (20).

Bireysel ve hedefe yönelik tedavideki hızlı ilerlemelerle birlikte patologlar, kolorektal karsinomlu hastaların yönetimi ve tedavisinde gastroenterologlar, cerrahlar, onkologlar ve klinik genetikçiler için geleneksel morfoloğdan çok, klinik danışman haline gelmiştir. Ayrıca doğru yaklaşım için, doğru patolojik evreleme, cerrahi sınırların değerlendirilmesi, evrelemede yer almayan lenfovasküler ve perinöral invazyon gibi prognostik parametrelerin incelenmesi ve neoadjuvan tedavi almış hastalarda tedavi etkilerinin değerlendirilmesinden sorumludur.

Mikroskopik incelemenin temel noktası invazyon varlığını ispat etmektir. İnvazyonun diğer önemli özelliği desmoplazinin veya invaziv tümör gelişimine sekonder tümör hücrelerinin etrafında desmoplastik reaksiyonun varlığıdır. Ayrıca vücudun tümöre karşı oluşturduğu inflamatuvar ve immün yanıt da önem taşımaktadır.

Kolorektal adenokarsinom, multiple tümörojenik yolları içeren, heterojen bir hastalıktır. Patolojik analiz, uygun hasta tedavisinin yönlendirilmesinde, prognostik değerlendirmede ve aile danışmanlığında kritik önem taşıyan histolojik ve moleküler değerlendirmeyi sağlar.

2.2. ANATOMİ

Kalın barsak, gastrointestinal kanalın son 1-1,5 metrelik kısmı olup; çekum, çıkan kolon (sağ kolon), transvers kolon, inen kolon (sol kolon), sigmoid kolon ve rektum kısımlarını içerir. Rektum dışındaki kısımları periton boşluğunun içinde yer alırken, son parçası olan rektum pelvise girer ve anal kanal ile sonlanır (14). Jejunum ve ileumun tersine, kolon segmentlerinin anatomik yerleşimi ve batin arkasına mekanik bağlantısı, mezenterin durumuna göre değişir. Bülböz çekum ve çıkan kolon, sağ taraf kolonu oluşturur ve retroperitoneal yerleşimlidir. Periton zarı, bu kısmın ön yüzünü kaplarken, çekum ve çıkan kolonun arka kısmı, arka karın duvarına doğrudan yapışiktir. Apendiks, ileumun, çekuma bağlandığı yerin hemen altında çekuma açılır ve tamamı periton ile kaplı batin içi bir organdır. Transvers kolon, hepatik fleksurada başlar ve splenik fleksuraya dek, batin boşluğunu boydan boya geçer. Mide büyük kurvaturuna gastrokolik bağla tutunur ve büyük omentum, transvers kolon ön yüzüne asılıdır. İnen kolon, çıkan kolon gibi, retroperitoneal olup, sol arka karın duvarına yapışiktir. Sigmoid kolon, mezentere tam olarak tutunan tek kolon kısmıdır (4,15). Bu nedenle, nadiren volvulusa yol açan, dönmeye eğilimlidir. Distalde ise kolon, yaklaşık olarak 3. sakral vertebra düzeyinde, rektumdan başlayarak, pelvisin posterior duvarına tutunur. Rektum, anal verjden itibaren 15 cm'lik mesafenin yarısında, batin boşluğuna girmek için peroneal kasların bacakları arasından geçer. Normal erişkinlerde, kolonun uzunluğu, değişken olmakla birlikte 0.8 ile 1.1 m arasındadır (15).

Vasküler dolaşım, venöz drenaj ve innervasyon, embriyolojik aks (midgut/hindgut) boyunca, iki primer kolon segmentini (sağ ve sol) belirler. Sağ kolon kanını; süperior mezenterik arterden, parasempatik sinir inervasyonunu; vagus sinirinden, sempatik inervasyonunu; superior mezenterik ganglionlardan alır. Sol kolon kanını; inferior mezenterik arterden, parasempatik inervasyonunu; S2, S3, S4 sakral sinirlerden ve sempatik inervasyonunu; inferior mezenterik ganglionlardan alır. Venöz drenaj çoğunlukla portal venledir. Rektum kanını; orta ve inferior rektal arterlerden, parasempatik inervasyonunu erigentes sinirlerinden, sempatik inervasyonunu; hipogastrik plexus boyunca lomber spinal segmentler L1, L2 ve L3' den alır (14).

Kolon duvarının anatomisi özel olup, muskularis proprianın dış tabakası devamlı değildir. Onun yerine, çekumdan itibaren, en içteki devamlı çevresel düz kasın 0.5 cm

kalınlıktaki, 'tenia coli' denilen, üç uzun şeridi uzanır. Bir şerit, mezenterin kolona tutunduğu yerdedir. İkinci ve üçüncü şeritler birbirine eşit uzaklıkta, kolonun çevresinde 120 ve 240 derecededir. Tüm kolonda, tenia kolilerin kenarından arter ve venler geçer. Yağ dokusunun küçük eklentileri, 'appendix epiploica' adıyla, kolonun çevresinde 120 ve 240 derecede yer alan, mezenterik olmayan, tenia coli kenarlarında bulunur. Çekum, kolonun en geniş kısmı olup, duvar kalınlığı 0.2 cm'dir. Duvar kalınlığı, son kısma doğru giderek artar ve sigmoidde 0.4 cm olur. Kolon duvarında 2-4 cm arayla, 'haustral katlanma' denilen büzülme alanları ve mukozada pililer vardır (16).

2.3. EMBRİYOLOJİ

Kolonun proksimal kısmı (çekum, çıkan kolon, transvers kolon) embriyolojik orta barsaktan köken alır; kolonun kalan kısmı ve rektum ise embriyolojik arka barsaktan gelişir. Gelişiminin erken dönemlerinde orta barsağın uzaması dorsal mezenterin oluşmasına ve bu oluşumun karın arka duvarına asılmasına neden olur. Gebeliğin yaklaşık 6. haftasında çekum bir divertikulum halinde tanınabilir. Kolon fetusun gelişimi süresince uzamaya devam eder ve son pozisyonunu alır. Distal arka barsak kloakaya girer ve anal kanal ile ürogenital yapının bazı kısımlarını oluşturur (17).

2.4. HİSTOLOJİ

Kalın barsak duvarı histolojik olarak dört tabaka içerir: mukoza, submukoza, muskularis eksterna (propria), ve seroza (veya rektumda perimusküler dokular) (3).

Mukoza üç komponente sahiptir: epitelyum, lamina propria ve muskularis mukoza. Mukozal yüzey tek tabakalı alçak kolumnar-kübik epitel ile örtülüdür. Lieberkühn kriptleri çoğunlukla mukozal yüzeye açılır (18). İnce barsak mukozasının aksine kolon mukozasında villus yoktur ve yüzey düzdür (16). Bu yüzey epiteli absorptif hücreler (bazal yerleşimli nükleusa sahip, müsin-negatif asidofilik sitoplazmalı ve lümen tarafında apikal çizgisel sınırları olan) ve goblet hücreleri (müsin granülleri sentezler ve sekrete eder) içerir. Kript yapıları birbirine paralel deney tüpü benzeri tübüler yapılar şeklindedir (3). Kriptlerde bol goblet hücresi, endokrin hücre ve indifferansiye kript hücreleri vardır (15). Sağdan sol kolona doğru gittikçe, goblet hücresi oranı artar (14). Çekum, çıkan ve proksimal transvers kolondaki kriptlerin tabanında, ara ara Paneth hücreleri görülür. Tüm kolon mukoza epitelinde, 100 epitel çekirdeğine karşılık, 5'den az olmak üzere yerleşmiş intraepitelyal lenfosit (İEL)'ler

mevcuttur. Kolon mukozası, ondülasyon gösterir ve bu ondülasyonların dibindeki kriptler mukozanın 1/3 üst kısmında dallanabilir. Kronik kolitlerde olduğu gibi, kript dallanması ancak mukozanın alt 2/3 kısmında görülürse anormal kabul edilir (15).

Submukozadaki Meissner ve muskularis proprianın sirküler ve longitudinal tabakaları arasında bulunan Auerbach pleksusları motiliteyi ve tüm katlar boyunca bulunan Cajal'ın interstisyel hücreleri peristaltizmi sağlar. Subseroza, muskuler tabakanın dışında fibroadipöz dokudan, seroza ise mezotel örtüsü ve hemen altındaki ince fibroelastik dokudan oluşur (14).

2.5. EPİDEMIYOLOJİ

KRK dünyada tüm kanserler arasında erkeklerde üçüncü (akciğer ve prostat kanserinden sonra), kadınlarda ikinci (meme kanserinden sonra) en sık görülendir (19,21). Kansere bağlı en sık ikinci ölüm nedenidir. Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılı kanser istatistiklerine göre ülkemizde tüm kanserler arasında erkeklerde ve kadınlarda üçüncü sıradadır (2). Kuzeybatı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Japonya gibi gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranlarda görülürken, diğer Asya ve Afrika ülkelerinde daha düşük oranlarda görülür (19). İnsidansı yaşla birlikte artar (22) ve genetik veya kronik inflamatuvar hastalık gibi predispozan bir durum yoksa 40 yaşın altında nadir olarak görülür (23).

2.6. ETİYOLOJİK FAKTÖRLER:

Kolorektal karsinomlar genellikle displazik adenomatöz poliplerden gelişmektedir (24). KRK'larda etiyoloji multifaktöriyel olup diyet, çevresel maruziyet ve genetik yatkınlıkla ilişkilidir. Neoplastik gelişimde çevresel ve genetik etkiler değişik noktalarda faaliyet gösterirler. İyi tanımlanmış birkaç kolon kanseri sendromu, genetik eğilimin kolon kanseri patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir. %50-60'ı sporadik risk faktörü taşımayan kişilerde görülürken, pozitif aile öyküsü, birinci derece akrabalarında kolorektal karsinom veya polip öyküsü olan kişilerde görülme oranı %30-40'tır. Genetik geçiş yolları bilinen kalıtsal KRK'lar ise yaklaşık %5 oranındadır (25,26).

1-Genetik Faktörler

Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri Sendromu (HNPCC)

Ailesel kolon kanseri sendromlarının prototipidir. Otozomal dominanttır (3,4,27). Her yıl tanı konan kolorektal karsinomların %10'undan sorumludur (27). HNPCC iki sendromdan (Lynch family I ve Lynch family II) oluşur (4,13).

Lynch I sendromu; otozomal dominant kalıtım gösteren, erken başlangıçlı, başlıca sağ kolonda yerleşen, sıklıkla birden çok kolon kanserinin görüldüğü gruptur (10,13).

Lynch II sendromu; Lynch I sendromuna benzer ve ek olarak endometriyum, meme, over, mide kanserleri gibi, kolon dışı kanserlere eğilim gösteren gruptur (10,13).

HNPCC sendromu için Amsterdam kriterleri tanımlanmıştır. Buna göre:

- Kolorektal kanser en az üç aile üyesinde olmalıdır.
- Üç aile üyesinden birisi, diğer ikisinin birinci derece akrabası olmalıdır.
- Birbirini takip eden en az iki nesil etkilenmiş olmalıdır.
- Etkilenen aile üyesinin en az birinde 50 yaşından önce kolorektal kanser gelişmelidir.
- Kanser tanısı patolojik olarak doğrulanmalıdır (4,13).

HNPCC, ailesel polipozis koli sendromundan beş kat fazla görülmektedir. Lynch II sendromlu hastaların birinci derece akrabalarında kolon kanser insidansı yedi kat artmıştır. HNPCC hastalığı, sporadik kanserli hastalardan daha genç yaşta ortaya çıkar ve ortalama yaş erkeklerde 39 iken kadınlarda 37'dir (4).

Muir-Torre Sendromu

Otozomal dominanttır. Lynch II sendromuna benzer. Kolon kanseri erken yaşta gelişir. Sağ taraf kolon kanseri daha sıktır ve sporadik kolon kanserinden daha iyi prognozu vardır. Bu hastalarda deride birden fazla sebase gland lezyonu ve iç organ kanserleri gelişir (4).

Ailesel Polipozis Koli (FAP)

Otozomal dominant kalıtım gösterir (3). APC tümör süpresör geninde mutasyon vardır (28). Sorumlu APC geni 5q21'de lokalizedir. Genellikle hayatın ikinci on yılında görülür. Radyografik ve makroskopik olarak barsakta normal mukozanın çok hafif kabarıklıklarından, büyük kitlelere kadar değişen polipler vardır (3). Hastada birkaç polip FAP varlığını göstermez. En az 100 polip olmalıdır. Tedavi edilmeden bırakılırsa hemen hemen daima kalın

barsakda bir veya daha fazla karsinom gelişecektir. Çoğu karsinom üçüncü dekatta başlayacağından, profilaktik kolektomi en geç 20- 25 yaşlarında yapılmalıdır (3).

Gardner Sendromu

Otozomal dominant geçişlidir. Kalın barsakda adenomatöz poliplerle birlikte, kafatası ve mandibulada birden fazla osteomlar, deride birden fazla keratinöz kistler, özellikle fibromatozis olmak üzere yumuşak doku neoplazilerinin görüldüğü ailesel bir durumdur. Kalın barsak karsinomu gelişim potansiyeli, ailesel polipozis kadar yüksektir (1,3).

Turcot Sendromu

Otozomal dominant kalıtım gösterir. Kolorektal adenomatöz poliplerle birlikte hastalarda genellikle glioblastom tipi beyin tümörleri vardır (1,3).

Peutz-Jeghers Sendromu

Otozomal dominant bir sendrom olup, LKB1 gen mutasyonu sebebiyle oluşur (29). Gastrointestinal sistem boyunca en çok ince barsaklarda, daha az oranda mide ve kolonda olmak üzere 1–4 cm büyüklüğünde hamartomatöz polipler ile birliktelik gösterir. Dudaklar ve ağız mukozasında melanin lekeleri-benekleri ile karakterizedir. Kansere gelişme riski %2–3 kadardır (30). Bu sendromda over, uterus serviks, testis, pankreas ve memede kanser gelişim riski de artmıştır (20).

Cowden Sendromu

Mukokutanöz lezyonlar (fasial trikilemmoma, akral keratoz ve oral mukozal papillom), kolorektal polipler ve değişik bölgelerde artmış malignite riski ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. 10. kromozomda lokalize PTEN geninde mutasyon vardır (1,3).

2-Adenomlar

Benign glandüler neoplaziler olup, kolon kanseri gelişiminin habercisi olabilirler. Tek veya birden fazla görülebilir. Birden fazla olduklarında genetik bir sendrom ile ilişkili olabilirler. Adenomlar erkeklerde, kadınlardan daha sık oluşur. Adenom insidansı 60- 70 yaşlarında pik yapar. Sol kolon adenomları genç hastalarda sık görülürken, sağ kolonda lokalize olanlar 65 yaş üstünde daha siktir (4).

Makroskopik olarak; pediküllü (saplı), sesil (sapsız) ve yassı (deprese) olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Adenomlar yapılarına göre tübüler, villöz veya tübülovillöz olarak ayrılır. Tübüler adenom %75'den fazla tübüler yapı, villöz adenom % 50'den fazla villöz yapı, tübülovillöz adenom ise %25-50 villöz yapı içerir. En sık tübüler adenom görülürken, en az oranda villöz adenom görülür (1,4,29).

Adenomlarda malignite riski boyut, histolojik yapı ve epitel displazisinin derecesine bağlıdır. Tanısal olarak düşük ve yüksek dereceli displazi, karsinoma insitu, intramukozal karsinom ve invaziv karsinomun tespiti önemli noktalardır (1,4,32).

Düşük dereceli displazide çok katlı displastik, silindirik epitel hücreleri vardır. Çekirdek iğsi veya ovaldir. Çok katlı çekirdekler epitel yüksekliğinin $\frac{3}{4}$ 'ünü geçmezler. Yüksek dereceli displazide epitel yüzeyine kadar gelmiş nükleuslar ve nükleositoplazmik oranı artmış hücreler mevcuttur. Hücreler silindirikten yuvarlağa dönerler. Polarite kaybı ve pleomorfizm vardır (1,4).

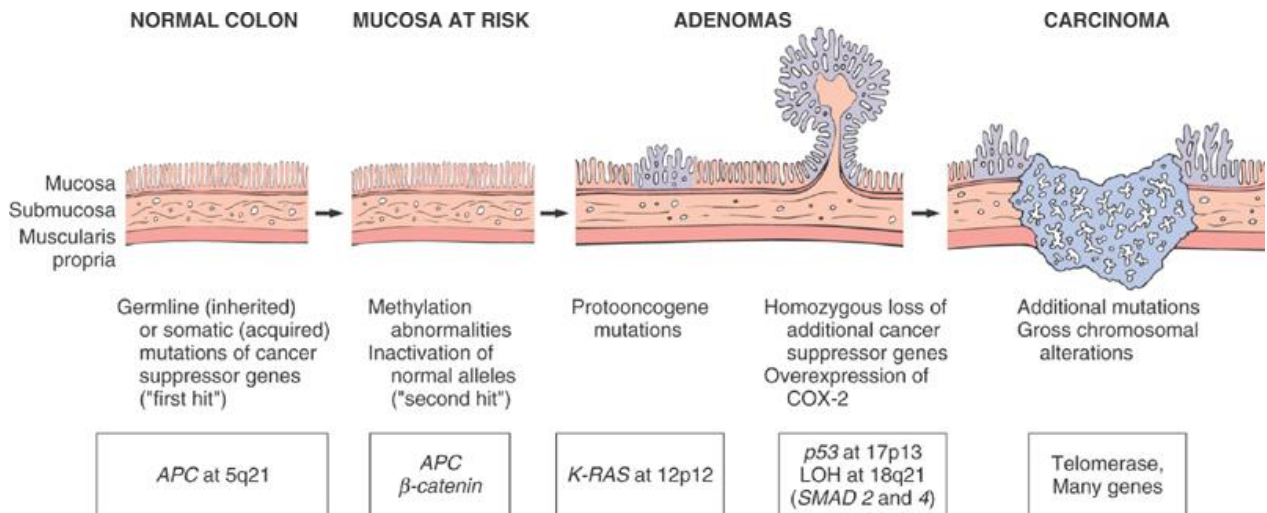
İntraepitelyal karsinom'da (karsinoma insitu) malign hücreler bazal membranla sınırlıdır. İntramukozal karsinomda neoplastik hücrelerin bazal membrandan lamina propriaya geçisi söz konusudur. İnvaziv karsinomda ise muskularis mukozadan submukozal bölgeye geçiş vardır (1,4).

Yüksek dereceli displaziler metastaz yapmazlar. Klinik olarak benign lezyonlardır. Lenfatik kanallar kolon mukozasında yok kabul edilir. Nadiren lamina propria bazalinde izlenirler. Bundan dolayı intramukozal karsinomun malign potansiyeli yok veya çok az kabul edilir (1).

Patologlar kronik ve aktif inflamatuvar hastalıkta oluşan reaktif değişiklikleri displaziden ayırmada bazen zorlanmaktadırlar (3,4,32). Reaktif inflamatuvar durumda açık renk kromatin yapısı ve sitoplazmik müsin azlığı vardır. Ayrıca yüzeyde maturasyon görülür. Sitoplazmanın yoğun eozinofilik olması, reaktif veya rejeneratif epitelyal hücreler için karakteristiktir ve glandüler yapı korunmuştur. Aktif inflamasyonun reaktif bulguları displazide görülmez. Displazilerde de inflamasyon bulunabileceğinden, şüpheli inflamasyon agresif medikal tedavi ile azaltılmalı ve tekrar biyopsi önerilmelidir (32).

Adenom - Karsinom Sekansı:

Moleküler olarak, adenomların gelişiminde yer alan Adenomatöz Polipozis Koli (APC) geni, 5q21-22 kromozomunda lokalize bir tümör süpresör gendir (33,34). β katenin ve APC protein kompleksinin yer aldığı yolda meydana gelen birçok patojenik mutasyonlarda (somatik ve genetik) etkilidir (36). β katenin, E Kadherin ile hücrelerin birbirine bağlanmasını sağlar ve Wnt/Wg sinyal yolağında, çok önemli rol oynar (35). Normal hücrelerde, sitoplazmik β katenin seviyesi, APC aracılı yıkım ile düşük seviyede tutulur (36). APC proteinini fonksiyonunu kaybederse, sitoplazmadaki β katenin proteini seviyeleri artar ve çekirdeğe girerek Wnt/Wg sinyal yolağıyla, c-myc de dahil olmak üzere birçok onkogenin transkripsiyonunu sağlar (1). Böylece normalde olan APC/ β katenin kompleksinin inaktivasyonu sonucu, kriptlerde displastik epitel proliferasyonu başlar ve daha da artmasıyla adenom gelişir (33). Eklenen mutasyonlar ve heterozigosite kaybı, tümör baskılayıcı gen p53'ü ve kromozom 18q'daki SMAD2 ve SMAD4'ü inaktive ederek, karsinom oluşumuna yol açar (37,38). Sonuçta tübüler adenomlardan, büyük tübüler adenom veya tübülovillöz adenom, daha sonra da CIMP-L (CpG ada metilatör fenotip-düşük) mutasyonlu veya KRAS mutasyonu göstermeyen kolorektal karsinom gelişir (37).



ŞEKİL 2.1: Adenom-Karsinom Sekansı

3-Diyete Bağlı Faktörler

Yüksek yağ oranlı diyetlerde kolon kanseri riski artmıştır. Hayvansal protein içeren kırmızı et tüketimi kolon kanserinde bağımsız faktör olarak görülmektedir (3,4,27,29). Düşük oranlı yağ içeren balık, kümes hayvanları gibi ürünlerin tüketimi tavsiye edilmektedir (38).

Lifli, yeşil yapraklı sebzeler ve meyveler antioksidan vitamin kaynağı olup, kanser oluşumunu engellemektedir (3,4). C vitamini, tokoferol ve selenyum barsak epitelini kuvvetli mutajen olan fekapentanlardan ve diğer karsinogenik (oksidatif) tahribattan korur. C vitamini nitritlerin, nitrosamine ve nitratlara dönüşümüne engel olan bir antioksidandır. E ve C vitaminleri polipektomi sonrası rektal adenomların tekrarlama şansını azaltırlar. Sarımsak kolon kanseri riskini, detoksifiye enzim içermesi, tümör çoğalmasına engel olması veya antibakteriyel aktivitesi ile güçlü olarak tersine çevirir (4).

Alkol alımı anormal DNA metilasyonundan dolayı kolon kanseri ve adenom görülme riskini arttırır (4,38). Yeşil çay ve kahve, kolon kanseri gelişimine karşı koruyucu olabilir. Özellikle günde sekiz fincandan fazla kahve içilmesinin faydalı olacağı iddia edilmektedir (4).

4-Obezite

Özellikle abdominal yağlanma ve artmış vücut kitle indeksi kolon kanseri riskini ve kanserden ölümleri arttırmaktadır (4,37). Fazla kilolu ve fiziksel olarak inaktif erkeklerde kolon kanseri gelişimi riski yüksektir (4,24).

5-Sigara İçimi

Tütün kullanımı rektal kanser ve adenom insidansını önemli ölçüde arttırmaktadır. İlk kullanım yaşının erken olması ve yıllık paket sayısı kanser riskini artırır (4,29).

6-Divertikülozis ile İlişki

Divertiküler hastalığı olanlarda sol kolon neoplazilerinde artmış bir insidans vardır. Batı toplumlarında divertikül ve adenom birlikteliği beklenirken, Asya toplumlarında az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (4).

7-İdiyopatik İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ile İlişki

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bulunan hastalarda kolorektal kanser gelişme riski artış göstermektedir. Ülseratif kolitte 4,4 kat, Crohn hastalığında ise 3 kat artmış risk vardır (4,29). Kanser gelişimi hastalığın süresi ve tutulan bölgenin genişliği ile de ilgilidir (3,4,29).

8-Radyasyon

Kolorektal kanserlerin çok az bir kısmında radyasyon etyolojik bir rol oynar. Servikal, uterus veya prostat karsinomlarının tedavisi için radyoterapi alan hastalarda rektal kanserin daha sık geliştiği bildirilmiştir (4).

9-Şistosomiyazis

Şistosoma japonicum ile enfekte Çinli hastalarda kolorektal neoplazi insidansı artmıştır (4).

10-Diğer Faktörler

Üreterosigmoidostomi uygulanan hastalarda kolon kanseri insidansı 500 kat artar (4). Peptik ülser için cerrahi tedavi geçiren hastalarda kolorektal kanser gelişme riski artmıştır (4). Pernisiyöz anemi, diabetes mellitus, çölyak hastalığı, AIDS hastalarında kolorektal adenokarsinom riski artmış olabilir (4).

2.7. LOKALİZASYON

Kolorektal karsinomların yaklaşık %50'si rektosigmoid bölgede, %30'u sağ kolonda, kalanı da kolonun diğer kısımlarında yerleşim gösterir. Ancak son yıllarda Ras protoonkojen mutasyonlarını yüksek oranda içeren tümörlerin çekum, çıkan kolon ve transvers kolonda yerleşme eğiliminde olduğu görülmektedir. Benzer şekilde sağ kolon yerleşimli tümörler ileri yaşlarda, siyahlarda ve divertiküler hastalığı olanlarda daha sıktır. Kolorektal karsinomların %3-6'sı multisentrik olarak gelişebilir (3,4,17,20,30).

2.8. KLİNİK BULGULAR

Kolorektal karsinomların görülme sıklığı 50 yaş üzerinde giderek artar ve 80 yaşında maksimuma ulaşır. Ortalama yaş erkeklerde 63, kadınlarda 62'dir. Cinsiyet açısından belirgin bir fark olmamakla birlikte erkeklerde biraz daha sık görülür (40,41).

Kolon karsinomları barsak alışkanlıklarında değişiklikler, rektal kanama, anemi, nonspesifik karın ağrısı gibi semptomlar gösterir. İlk ve en sık bulgu ise dışkılama alışkanlıklarındaki değişimdir (30).

Tümör sol kolonda yerleşmiş ise; lümenin darlığı, feçesin sert olması, tümörün daha çok anüler tarzda büyümesi nedeniyle konstipasyon bulguları sık görülür. Sağ kolon tümörlerinde ise lümen geniş, feçes daha sıvı kıvamlı ve tümör sıklıkla egzofitik büyüme gösterdiğinden obstrüktif bulgular sık değildir. Nadiren karsinom bulunduğu alanda ya da rektosigmoidde yer alan tümörün obstrüksiyonuyla distansiyona uğrayan çekumda perforasyon meydana gelebilir. Rektal kanama ikinci sıklıkta bildirilen yakınmadır. Aşkar ya da gizli olabilir. Tümör distale yaklaştıkça kanama kırmızı olur. Karın ağrısı, yemeklerden sonra şişkinlik, bulantı, hazımsızlık gibi nonspesifik şikayetler, akut apandisit, kolesistit veya peptik ülser ile karıştırılabilir. Rektum tümörlerinde ağrılı dışkılama görülebilmekle birlikte bu geç dönem bulgusudur.

Hastaların yaklaşık % 5'i kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları ile başvururlar. Bu semptomlar ileri evre hastalıkta görülmektedir. Bu nedenle tümörün erken evrede yakalanabilmesi için 40 yaş üstü erkek ve kadınlara periyodik proktosigmoidoskopik inceleme yapılmalıdır. Bu tip araştırma ile olguların yaklaşık %50'si saptanabilir (42,43,44,45).

2.9. MAKROSKOPİK BULGULAR

Kolorektal kanserler makroskopik olarak polipoid, ülseratif/infiltratif, annüler tip ve linitis plastica olmak üzere dört grupta sınıflandırılır.

Polipoid tip, lümen içine doğru büyüyen karnabahar görünümlü tümörler olup, daha çok çekum ve rektumda görülür. Polipoid tipte olanlar lümene doğru büyüme gösteren, iyi sınırlı, normal kolon mukozasıyla keskin sınırlar oluşturan büyük kitleler şeklinde olup; daha

çok sağ kolonda yerleşirler. Bunların çoğu iyi diferansiye adenokarsinomlardır. Lümeni anüler tarzda sarma eğilimi olmadığından genelde intestinal obstrüksiyon yapmazlar. Sıklıkla kanamaya neden olurlar.

Ülseratif/infiltratif tip, nekrotik bir taban ve etrafında kabarık bir kenardan oluşan tipik malign ülser görünümü vardır. İnfiltratif olanlar yüzeyden daha az kabarıktır ve santral ülserasyon alanı bulunur. Daha çok sol kolonda izlenir. Bu tümörlerin adenomun malign transformasyonundan çok, denovo geliştikleri düşünülür.

Annüler tip, barsak duvarını çepeçevre saran ve intestinal obstrüksiyona neden olan tümörlerdir. Oldukça yavaş gelişim gösterirler ve metastaz eğilimleri yüksektir. Daha çok inen kolon ve sigmoid kolonda görülürler.

Linitis plastika, kolonun geniş bir bölümünde duvar kalınlaşması oluşturan tümörlerdir. Sıklıkla lümen daralmasına sebep olurlar.

Genelde, tümörün makroskopik ve mikroskopik sınırları arasında iyi bir korelasyon vardır. Kesit yüzü barsak duvarının yerini almış, gri-beyaz görünümündedir. Sınırlar, keskin ya da ana kitleden parmakı çıkıntılar gösteren düzensizlikte olabilir. Yüksek derecede müsin içeren tümörler jelatinöz ve parlak görünümündedir. Makroskopik incelemede değerlendirilmesi gereken önemli özellikler; tümörün duvarda sınırlı olup olmadığı, perikolik dokuya uzanıp uzanmadığı, makroskopik damar invazyonunun varlığı ve diğer alanlarda herhangi bir tip karsinom ya da polip bulunup bulunmadığıdır (3,30,46,47,48,49).

2.10. TÜMÖR YAYILIMI VE METASTAZ

Tüm kolorektal tümörler çevre dokulara direkt olarak invazyon ile, ayrıca lenfatikler ve kan damarları ile metastaz yaparak yayılırlar. Metastatik yayılım en sık bölgesel lenf düğümleri ve karaciğerde görülür. Lenf düğümü metastazı, az diferansiye alanlar içeren ve yüksek infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerde daha sıktır. Lenf bezinde tutulum varsa, lenf bezinin yakınındaki dokuların incelenmesi gerekir. Bu durum tümörün lenf düğümü kapsülünü aşarak çevre venlere invazyonunu tespit açısından önemlidir (3,48). Lenf düğümünün mikrometastazı; kademeli H&E kesitler, immünhistokimyasal olarak sitokeratin

ve CK19/20 gibi markerlerin boyanması ya da mutant K-ras geni için PCR tekniğiyle tespit edilebilir (3,48).

Karaciğer metastazı kan damarı invazyonunun yaygın bir göstergesidir (3). Diğer sık görülen metastaz bölgeleri periton, akciğer ve overlerdir. Over metastazının insidansı, kolorektal tümörün rezeksiyonu sırasında postmenopozal kadınlarda bilateral ooforektomi yapmayı gerektirecek kadar yüksektir. Daha nadir metastaz bölgeleri santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavitedir (3,47,48).

2.11. MİKROSKOPİK BULGULAR

Kolorektal adenokarsinomlar iyi, orta ya da az derecede diferansiye olup, değişik miktarlarda müsin salgılayan adenokarsinomlardır. Tümör hücreleri kolumnar hücreler, goblet hücreleri, seyrek endokrin hücreler ve çok nadir Paneth hücrelerinin kombinasyonundan oluşur. Gland lümenleri sıklıkla hücre kalıntıları içerir. Karsinomlar daima inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon oluştururlar. Bu reaksiyon özellikle tümör çevresinde belirgindir. İnflamatuvar hücrelerin büyük bir kısmı T lenfositlerdir; fakat B lenfositleri, plazma hücreleri, histiositler ve S-100 protein pozitif dentritik hücreler de görülebilir.

Nadiren, IL-5 üretimine bağlı çok sayıda eozinofil görülebilir. Tümör barsak duvarının tüm katlarını tutup, perikolik yağlı dokuya ulaşmış, perinöral alanları ve venleri invaze etmiş olabilir. Nadiren tümör stroması metaplastik kemik oluşumu gösterebilir. Tümör kenarları odaklar halinde rezidüel polip içerebilir; fakat bu bölgede glandlardaki hiperplastik değişiklikler daha sık bir bulgudur. Bu glandlar uzun, daha kıvrıntılı ve normal mukozadan daha çok goblet hücresi içerirler. Müsin sekresyonunda da değişikliklerin izlendiği bu bölge transizyonel mukoza olarak adlandırılır. Bu muhtemelen malign lenfoma ve metastatik karsinom gibi diğer tümörlerin kenarlarında ya da anastomoz alanlarında olduğu gibi, tümör dışı durumlarda da görülebilen reaktif bir değişikliktir (3,47,48,50).

2.12. HİSTOKİMYASAL VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Kolorektal karsinomlar, genellikle histokimyasal olarak müsin boyaları (Alcian blue, müsikarmen) ile pozitif boyanırlar (3). Müsin ayrıca İHK'sal olarak MUC1 ve MUC3 ile de saptanabilir. Değişen oranlarda MUC2 ve MUC5AC ekspresyonu izlenebilir (3,51). Müsinöz karsinomda sıklıkla MUC2 ekspresyonu mevcuttur (3,16). Genel olarak CK20 ile pozitif boyanırken, CK7 ile reaktivite göstermezler. Bu boyanma özelliği, kolorektal adenokarsinomların, akciğer ve over gibi diğer adenokarsinomlardan ayırımında oldukça önemlidir (3,16). Benzer şekilde CEA (karsinoembriyogenik antijen) reaktivitesi de kolorektal adenokarsinomlar için kuraldır (16). Adenokarsinomda CEA ile boyanma olmaması, kolonun primer tümörü tanısından uzaklaştırır. İmmünhistokimyasal boyanma ile serum CEA seviyeleri arasında iyi bir korelasyon vardır, ancak tümörün evre ve diferansiasyonu arasında ilişki yoktur (16). Kolorektal karsinomlar, özellikle kötü diferansiye olanlar sıklıkla kan grubu izoantijen kaybı ve HLA-A,B,C ekspresyonu gösterir (3). Kolorektal karsinomlar villin, katepsin-B, nörofilin-1, SRCA-2 ve Kadherin-17 de eksprese ederler (3). Mezotelyoma ile ayırıcı tanıda önemli olan kalretinin ile nadir olarak (özellikle indiferansiye olanlarda) ekspresyon görülebilir (3,52). hCG ekspresyonu özellikle müsinöz ve az diferansiye tümörlerde görülebilir (53). PLAP (Plasental alkalen fosfataz) % 10 vakada pozitif bulunmuştur (54).

2.13. DİĞER HİSTOLOJİK TİPLER

Müsinöz Karsinom:

Kolorektal karsinomun geniş ekstraselüler müsin gölleri içinde, tümör hücrelerinin birikimi ile karakterize tipidir (55). Bu tanıma göre, müsinöz alanlar tümörün en az %50'sini oluşturmaktadır. Bazı vakalarda ekstraselüler ve intraselüler müsin birikimi karışımı vardır. İntraselüler müsin birikimi taşlı yüzük görünümüne neden olur. Bu tümörler genellikle egzofitik büyüme gösterirler. Müsinöz tümörler kolorektal karsinomların %15'ini oluşturur ve en sık rektumda görülürler (56). Yapılan bir çalışmada %31'i villöz adenomla, %7'si ülseratif kolitle, %8'i nonspesifik kolit ile, %5'i geçirilmiş pelvik radyasyon ile ilişkili bulunmuştur. Müsinöz adenokarsinomlar, klasik adenokarsinoma oranla, kolorektumun herhangi bir

yerinde bulunan adenomlarla daha sık birliktelik gösterirler (57). Bunlar adenokarsinomun klasik tipinden biraz daha kötü prognoza sahiptir.

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom (Linitis Plastica Tip Karsinom):

Nadir olan bu tip genellikle genç hastalarda görülür. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin varlığı ile karakterizedir. Daha sık görülen gastrik taşlı yüzük hücreli karsinomlar gibi, makroskopik olarak duvarı diffüz infiltrate eder (58), ancak adenomatöz bir polipten de gelişebilir (59). Mikroskopik olarak tümör diffüz şekilde yayılır, hiç glandüler yapı oluşturmaz ya da çok az oluşturur (60). Müsinöz karsinomdaki yapının aksine, müsinin önemli birkısmı ya da tümü intraselülerdir. Bu intraselüler birikim, nükleusu kenara iterek taşlı yüzük görünümüne neden olur. Lenf düğümleri, peritoneal yüzey ve overe metastaz yapma eğilimindedir. Genellikle peritoneal yayılım gösterir ve prognoz çok kötüdür. Primer taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı vermeden önce primer gastrik lezyonun kolorektal metastazı olup / olmadığı mutlaka araştırılmalıdır (61).

Medüller (Solid, Az diferansiye) Adenokarsinom:

Genellikle kadınlarda çekumda ya da sağ kolonda görülür. Bazı hücrel özellikleri nöroendokrin karsinomu düşündürmekle birlikte, nöroendokrin markerler negatiftir (62). Geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü, veziküler nükleuslu malign hücre tabakalarından oluşan, belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü nadir bir tiptir (16).

Serrated Karsinom:

Serrated adenomun neoplastik yolağı ile ilintili olduğu ve büyük olasılıkla 'serrated' adenomdan köken aldığı iddia edilmektedir. Mikroskopik olarak testere dişi şeklinde, müsinöz, kribriform ya da trabeküler büyüme paterni gösteren, çekirdek / sitoplazma oranı düşük, geniş eozinofilik sitoplazmalı, yoğunlaşmış kromatinli, polaritesi korunmuş hücrelere sahip, nekroz içermeyen bir tümör olarak tanımlanmaktadır. Tüm KRK'lar arasında görülme oranı %7.5 olarak bildirilmiş olup, proksimal kolonda oran %10-15'e çıkmaktadır. Bu tümörlerde Mikrosatellit instabilite (MSI - düşük yada yüksek), BRAF mutasyonu ve CpG adacık hipermetilasyonu görülebilir (3,20).

Kribriform Komedo-Tip Adenokarsinom:

Memenin kribriform tipindeki karsinomuna benzer şekilde, santralinde nekroz içeren büyük kribriform glandlarla karakterize nadir görülen alt tipidir. Genellikle mikrosatellit stabildir, CpG adacık hipermetilasyonu görülebilir (20).

Mikropapiller adenokarsinom:

Mikropapiller patern adenokarsinomların yaklaşık % 20'sinde görülür. Saf formu ise oldukça nadirdir. Mikroskopik olarak lenfatik benzeri boşluklar içinde yer alan küçük papiller yapılar şeklindedir. Bu tümörlerde lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı sık olup prognozları oldukça kötüdür. İHK'sal olarak MUC1 ekspresyonu karakteristiktir (3,20).

Adenoskuamöz Karsinom:

Kolorektal karsinomlarda skuamöz diferansiasyon görülebilir. Bunların büyük çoğunluğu çekumda yerleşir. Pek çok vakada skuamöz komponent glandüler komponent ile birlikte (adenoskuamöz karsinom). Saf skuamöz hücreli karsinom kolonda oldukça nadirdir. Tümörün insidansı, kronik ülseratif kolitli hastalarda artış gösterir. Daha önceden var olan adenomatöz poliplerdeki skuamöz diferansiasyon alanlarından skuamöz hücreli karsinom gelişebileceği bildirilmiştir (63). Ortalama tanı yaşı klasik adenokarsinoma benzer şekilde 67'dir. Irk ya da cinsiyet ayrımı gözetmez. Klinik bulgular klasik adenokarsinoma benzer. Nadiren tümörün ürettiği paratiroid hormon benzeri madde nedeniyle hiperkalsemi bulguları görülür (64).

Prognozu nispeten daha kötüdür. Beş yıllık sağ kalım oranı %31 olarak bildirilmiştir (3,20).

Anaplastik (Spindle ve Giant cell, Sarkomatoid) Karsinom:

Morfolojik olarak iğsi hücreli-sarkomatoid görünümde olup, fokal de olsa keratin ekspresyonu gösteren bifazik karsinomdur. Az sayıda olgu bildirilmiş olup, kötü prognozludur (3,20).

İndiferansiye Karsinom:

Değişken histolojik görünümde olup, morfolojik, İHK'sal veya moleküler biyolojik olarak herhangi bir diferansiyasyon saptanamayan nadir tümörlerdir. Bu tümörlerin bir kısmı yüksek MSI gösterirler (20).

Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom:

Kolonda çok nadir olup sıklıkla EBV ile ilişkilidir. Tümör, sinsisyal büyüme paterni ile karakterize, büyük veziküler çekirdekli, belirgin eozinofilik nükleollü hücreler ile arada yoğun intratümöral lenfoid infiltrasyondan oluşmaktadır. Tümörde mitotik aktivite yüksek olup, infiltratif sınırlıdır (16).

Berrak Hücreli Karsinom:

Tümör hücrelerinde glikojen birikimine bağlı saydam bir görünümün izlendiği adenokarsinom varyantıdır. Genellikle erkeklerde ve çıkan kolonda görülür (16).

Hepatoid Adenokarsinom:

Kolondan kaynaklanabilir. Daha sıklıkla görüldüğü midedeki hepatoid adenokarsinoma benzer(65).

Bazaloid Adenokarsinom:

Kolorektumda oldukça az sayıda bildirilmiş olup, anal kanalda görülen bazaloid karsinoma benzer. Metaplastik zeminde geliştiği tahmin edilmektedir (66).

Camsı (Glassy) Hücreli Karsinom:

Uterin serviksteki karşılığına benzer, kalın barsakta yalnızca bir olguda tanımlanmıştır (3,20).

Trofoblastik Diferansiasyon Gösteren Adenokarsinom:

Mide ve safra kesesinde görülebildiği gibi kolorektal adenokarsinomda da, trofoblastik hücreleri taklit eden koryokarsinomatöz alanlar bulunabilir (67). Tümörde immunhistokimyasal olarak hCG varlığı gösterilebilir. Bazen tümörün tamamı koryokarsinom

yönünde boyanabilir. Bu durum, klasik adenokarsinomda görülen hCG reaktivitesinden ayırt edilmelidir (3).

Nöroendokrin Diferansiasyon:

Tüm kolorektal adenokarsinomların %15-50' sinde görülebilir. Kemoterapi ve radyoterapi sonrasında görülme sıklığının artması tedavi ile uyarılabildiğini düşündürmektedir. İmmünohistokimyasal olarak nöroendokrin belirteçlerle (sinaptofizin, kromogranin) saptanır. Tümör içinde (özellikle müsinöz tip) dağılmış endokrin hücreler şeklinde ya da tipik adenokarsinomun endokrin diferansiasyon gösteren bir komponenti ile içiçe olduğu mikst kompozisyon şeklinde görülebilir (3,20).

2.14. HİSTOLOJİK DERECE

Histolojik derecelendirme konvansiyonel adenokarsinomdaki glandüler yapıların oranına göre verilir (Tablo 2.2) (20). Diğer morfolojik varyantlar için derecelendirme yapılmaz. Pratikte kolorektal adenokarsinomların %70'i orta derece, %20'si az ve %10'u iyi diferansiye olarak tanı almaktadır. Tümör heterojen görünümde ise derecelendirme yapılırken baskın olandan çok, en kötü komponente göre rapor edilmesi gereklidir (3,68,69). DSÖ ve AJCC tarafından 2 aşamalı düşük ve yüksek dereceli sistemin kullanılması önerilmektedir (20). İyi ve orta derece diferansiye tümörlerin davranışı benzer olduğundan bu sistemin kullanılması daha uygundur. Biyopsi örneklerinin derecelendirilmesi rezeksiyon materyalindeki dereceyi yansıtmadığından hatalıdır.

Tablo 2.1: Kolorektal adenokarsinomlarda histolojik derecelendirme

Kriter	Diferansiasyon	UICC Derece	AJCC Derece
>%95 glandüler formasyon	İyi diferansiye	1	Düşük dereceli
%50-95 glandüler formasyon	Orta derece diferansiye	2	Düşük dereceli
>%0-49 glandüler formasyon	Az diferansiye	3	Yüksek dereceli
Yüksek MSI (MSI-H)	Değişken	Değişken	Düşük dereceli

* İndiferansiye karsinom (Derece 4) gland formasyonu, müsin üretimi veya nöroendokrin, skuamöz veya sarkomatoid diferansiasyon içermeyen karsinomlardır.

2.15. EVRELEME

Günümüzde AJCC' nin 2009 yılında yenilenen TNM sınıflaması kullanılmaktadır.

Kolorektal Karsinomlarda TNM Sınıflaması (AJCC 2009)

• T = Primer tümör

TX	Değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulunamadı
Tis	Karsinoma insitu, intraepitelyal karsinom Lamina propria invazyonu
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Subseroza ve nonperitonealize perikolik/perirektal dokuların invazyonu
T4a	Viseral periton invazyonu
T4b	Direkt olarak diğer organ ve yapıların invazyonu

• N= Bölgesel lenf düğümleri

NX	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememekte
N0	Lenf düğümü metastazı yok
N1a	1 lenf düğümünde tutulum mevcut
N1b	2-3 lenf düğümünde tutulum mevcut
N1c	Subseroza, nonperitonealize perikolik ya da perirektal dokularda lenf düğümü metastazı olmaksızın tümör nodüllerinin varlığı
N2a	4-6 lenf düğümü tutulumu mevcut
N2b	7 ve daha fazla lenf düğümünde metastaz

• M= Uzak metastaz

MX	Uzak metastaz değerlendirilememekte
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Tek organ/yer
M1b	Birden çok organ/yer veya periton

Tablo 2.2: Kolorektal karsinomlarda evrelere göre sağkalım

EVRE		5 yıllık sağkalım
EVRE 0	Tis,T1;N0;M0	>%90
EVRE 1	T2;N0;M0	%80-85
EVRE 2	T3,T4;N0;M0	%70-75
EVRE 3	T2;N1-3;M0	%70-75
EVRE 3	T3;N1-3;M0	%50-65
EVRE 3	T4;N1-3;M0	%25-45
EVRE 4	M1	<%3

2.16. TEDAVİ

Kolorektal karsinomlarda standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahinin tipi tümörün yerleşim yerine göre değişir. Çekum ve çıkan kolon karsinomlarında tedavi seçeneği ileokolektomidir. Peritoneal refleksiyonun altındaki tümörler ise genellikle abdominoperineal rezeksiyon ile tedavi edilirler (70). Seçilen vakalarda sfinkter koruyucu cerrahi tercih edilmektedir (71). Kolonun diğer alanlarında bulunan karsinomlar anterior rezeksiyon ile tedavi edilirler. Anastomoz hattında bazen lokal nüksler görülebilir. Bu, operasyon sırasında tümör hücrelerinin implantı ile olabilir. Bu ihtimali en aza indirecek cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Günümüzde kolorektal karsinomların rezektabilitesi %92, kür amaçlı yapılan operasyonlardaki ölüm oranı %2'dir. Cerrahi sonrası ilk bir yıl içindeki düzenli endoskopik kontroller, olabilecek nükslerin tespitinde önemlidir (72). Kombine postoperatif kemoterapi ve radyoterapi, lokal rekürrens riskini azaltır. Karaciğer ve diğer organlardaki izole uzak metastazların cerrahi eksizyonunun bazı vakalarda uzun dönem yaşama şansını artırdığı gösterilmiştir (73). Çok sayıda karsinom odağı tespit edildiğinde ya da karsinomun çok sayıda poliple birlikteliğinde kolektomi ve ileorektal anastomoz özellikle genç hastalarda tercih edilmelidir.

2.17. PROGNOZ

Çoğu geniş serilerde kolorektal karsinomun, küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağkalım oranı %40-60 arasındadır (74,75). Rekürrenslerin %71' i ilk iki yılda, %91 'i beş yılda meydana gelir (76).

Kolorektal karsinomlarda klinikopatolojik prognostik faktörler şunlardır:

1. **Yaş:** Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkilidir. Gençlerdeki kötü prognoz, tanıdaki gecikme, zeminde ülseratif kolit varlığı, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinomların daha sık görülmesi ile ilişkilidir (77,78).
2. **Cinsiyet:** Prognoz kadınlarda erkeklerden biraz daha iyidir (79).
3. **Serum CEA düzeyi:** 5.0 ng/ml den yüksek serum CEA seviyelerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir (80,81).
4. **Tümör lokalizasyonu:** Prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada, sol kolon karsinomlarının daha iyi prognozlu olduğu, sigmoid kolon ve rektumda olanların ise kötü seyirli olduğu gösterilmiştir (82). Başka bir çalışmada ise tümör lokalizasyonunun prognostik öneminin minimal olduğu sonucu elde edilmiştir (83). Hastaların uzun dönem takip edildiği üçüncü bir çalışmada ise geç rekürrens gösteren lezyonların büyük çoğunluğunun sol kolon yerleşimli olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (84).
5. **Birden fazla tümör odağı varlığı:** Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. Senkron yada metakron malignitesi olan hastaların sağkalım oranı, soliter kolorektal karsinomlu hastalarinki ile benzerdir (85).
6. **Lokal yayılım:** Polipte insidental olarak yakalanmış fokal mikroskopik karsinomda, tümör genelde mukoza ve submukozaya sınırlı olduğundan prognoz mükemmeldir. Tümör serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf bezlerini tuttuğunda prognoz kötüleşir (3).
7. **Tümör boyutu:** Tümör boyutu ile prognoz arasında korelasyon olmasına rağmen (86), bunun güvenilir prognostik faktör olmasını engelleyecek kadar çok istisna vardır (87). Tümör boyutu ve lenf nodu metastazı ilişkisi de benzer şekilde zayıftır (88).
8. **Tümör kenarı:** İleri evre nonpolipoid kenarlı olanlar, polipoid tümörlerden daha kötü bir prognoza sahip olduğu görülmektedir (3).

- 9. Obstrüksiyon:** Dukes'e göre evrelenen bazı serilerde obstrüksiyon, bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (79,83,89).
- 10. Perforasyon:** Barsak duvarında yaygın tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyonda prognoz kötüdür (79).
- 11. Tümör sınırları ve inflamatuvar reaksiyon:** Ekspansif sınırlı ve tümör ile komşu doku arasında inflamatuvar yanıt oluşturan tümörler daha iyi prognozludur (91,92). Belirgin peritümöral lenfosit infiltrasyonu ve Crohn'a benzer şekilde musküler tabaka ya da perikolik dokuda lenfoid agregat varlığı iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (93). Tümör stromasının eozinofiller (94) ve S-100 protein (+) dendritik hücreler (95) ile infiltrasyonu da iyi prognoz göstergesidir.
- 12. Tümör tomurcuklanması:** Tümörün invaziv sınırında izole tümör hücrelerinin ya da 5 hücreyi geçmeyen küçük tümöral hücre kümelerinin bulunması olarak tanımlanır. Kötü prognozu gösteren bir özelliktir (96,97).
- 13. Vasküler invazyon:** Vasküler invazyon varlığında, beş yıllık sağkalım süresi belirgin azalma gösterir (98). Bu ektramural damarlarda olduğu zaman, barsak duvarında lokalize olanlardan daha önemli prognostik bulgudur (99). Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir (100).
- 14. Perikolonik tümör depozitleri:** Kötü prognoz göstergesidir (101).
- 15. Perinöral invazyon:** Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir (3).
- 16. Cerrahi sınırlar:** Bazı tümörler barsak duvarı içinde lateral olarak yayıldığı için, proksimal-distal ve lateral sınırlarda tümör kalmamasına özen gösterilmelidir. Bu durumda büyük olasılıkla lokal nüks gelişir. Rektal karsinomlarda barsak duvarı boyunca lokal yayılım, kanıtlanmış prognostik göstergedir (102). Total mezorektal rezeksiyon sonrası tümör, radial cerrahi sınıra 2 cm'den yakınsa lokal nüks olasılığı artar (103).
- 17. Tümör kalınlığı:** Santral depresyon alanında ölçülen tümör kalınlığının lenf nodu ve karaciğer metastazı insidansı ile birlikte prognozla korele olduğu bildirilmiştir (104).
- 18. Mikroskopik tümör tipi:** Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli

karsinom ve anaplastik karsinom, klasik adenokarsinoma göre kötü prognozludur. Medüller karsinom ise artmış sağkalım ile ilişkilidir (3).

- 19. Asiner morfoloji:** Mikroasiner büyüme paterni, bağımsız bir prognostik faktör olmamakla birlikte, kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (105).
- 20. Nöroendokrin hücre varlığı:** Prognostik etkilerinin olup olmadığı konusunda yayınlanan datalar yetersizdir (3).
- 21. Anjiogenez:** Neovaskülarizasyon, tümör büyümesinde kritik bir rol oynar. Mikrodamar düzeyinin yüksekliği kötü prognostik faktör olarak yorumlanmıştır. Kolorektal karsinoma biribirinden bağımsız çalışmalarda anjiogenezin, nüks gelişimini öngördüğü ve sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (106).
- 22. Müsin ile ilişkili antijenler:** Müsin ile ilişkili olan sialyl-Tn ve sialyl-Lewis(x) antijenlerini eksprese eden karsinoma daha agresif klinik seyir gösterirler (107).
- 23. Fascin ekspresyonu:** İmmünohistokimyasal olarak saptanan yüksek fascin ekspresyonu azalmış sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (108).
- 24. HLA-DR ekspresyonu:** Bir seride, güçlü HLA-DR ekspresyonu gösteren aynı Dukes evresindeki tümörlerin daha iyi sağ kalıma sahip olduğu gösterilmiştir (109). Başka bir seride ise HLA-DR ekspresyon down-regülasyonu daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (110).
- 25. pRb ve P16 (INK4):** Bu iki molekülün tek başına veya kombine aberran ekspresyonu kolorektal karsinoma rezeksiyon sonrası kötü gidişin bir indükleyicisi olmakla suçlanmaktadır (111).
- 26. BCL-2 protein ekspresyonu:** İyi prognoz ile ilişkili olduğu açıklanmıştır (112).
- 27. DNA ploidi:** Özellikle rektal tümörlerde anöploidi ile rekürrens riski ve sağkalım arasındaki ilişki gösterilmiştir (113).
- 28. Hücre proliferasyonu:** Hücre siklusunun S-fazında ölçülmüş yüksek proliferatif aktivitenin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(114).
- 29. Claudin-1:** Evre 2 kolon kanserli hastalarda rekürrens ve kötü hasta sağkalımının güçlü bir prediktörü olduğu bildirilmiştir (115).
- 30. Kromozom 18q allelik kaybı:** Bu karyotipik değişiklik güçlü bir negatif prognostik belirteçtir (116).

- 31. TGF- β 1 mutasyonu:** Yüksek düzeyde mikrosatellit instabilite gösteren kanserlerde olumlu bir prognostik özelliktir (117).
- 32. Onkogen ve tümör süpresör gen ekspresyonu:** KRAS mutasyonu rekürrens hastalığı olanlarda daha sık olarak bulunmuştur (118). p53 overekspresyonunun sağkalımın bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (119). cMYC onkogen ekspresyonunun tümörün diferansiyasyon derecesiyle korele olduğu saptanmıştır (120). Mikrosatellit instabilitenin varlığı ise hasta sağkalımını artırdığı görülmektedir (121). Timidilat sentetaz mRNA veya protein overekspresyonu kötü prognoz ve kemoterapiye direnç ile ilişkilidir (122). p27 kaybı (hücre siklusu inhibitörü) kötü prognoz ile ilişkilidir (123). Telomeraz-negatif evre 2 kolorektal karsinomlar kötü prognoz ile korele olarak bulunmuştur (124).
- 33. Lenf nodu tutulumu:** Lenf nodu metastazı varlığında beş yıllık sağ kalım oranı belirgin bir düşüş gösterir. Tutulan lenf bezi sayısının fazla olması, bunların tümör apikalinde ve mezenter damar köklerinde olması ve perikapsüler yayılım bulunması kötü prognozun göstergesidir. İmmünohistokimyasal ya da moleküler tekniklerle tespit edilen mikrometastazlar da kötü prognozla ilişkilendirilmekle birlikte, bu konu halen tartışmalıdır (3).
- 34. Lenf nodu reaksiyon paterni:** Parakortikal immünoblastlar ve/veya sinüs histiositlerinde artma şeklinde hücrel immünite bulguları izlenen lenf düğümü olan kolorektal karsinomlu hastaların sağ kalımı, bu değişiklikleri içermeyenlere göre daha uzundur (125).
- 35. Evreleme:** Kolorektal karsinomlarda prognozu belirlemede en önemli faktör lokal yayılıma, lenf nodu tutulumuna ve uzak metastaz olup / olmadığına dayanan evrelemedir (3).
- 36. Mikroskopik grade:** Özellikle ikili sistem kullanıldığında (düşük dereceli ve yüksek dereceli) prognoz ile kesin ilişkisi gösterilmiştir (126).

2.18. MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

Fearon ve Vogelstein tarafından tanımlanan prototipik kolorektal karsinogenez modeli adenom-karsinom sekansıdır. Ancak günümüzde adenokarsinomların (ADK)'ların tek

bir hastalık değil, her bir hastaya özgü heterojen bir proses olup, farklı sellüler değişikliklerin bileşkesi ile oluştuğu kabul edilmektedir. Buna göre ADK'lar birbiri içine de giren 3 ayrı kategoride değerlendirilmektedir: Kromozomal instabilite (CİN), mikrosatellit instabilite(MSi), sitozin-fosfoguanin (CPG) adacıkları metilatör fenotip (CİMP). Bu grupta aynı zamanda prognostik ve prediktif bir değere sahiptir (127,128,129).

Kromozomal İnstabilite

Kolorektal adenokarsinomların %80-85'inde görülmekte olup, en sık genomik instabilite nedenidir. Kromozomal instabilite, kromozom kazanımları ya da kayıpları ile giden karyotip anomalileridir. Bu anöploidi, tümör süpresör genlerde kayba neden olarak karsinogeneze yer alırlar. Mutasyonlar en sık APC, KRAS, PİK3CA, ve TP53 genlerinde olur (130-135).

EGFR yolağı: HER1/ErbB1 olarak da bilinen epidermal büyüme faktörü (EGFR) transmembranöz, tirozin kinaz tipi hücre reseptör ailesinin bir üyesidir. Hücre büyümesi ve hücre siklusunun düzenlenmesinde önemlidir. Ligandın bağlanması ile EGFR'nin aktivasyonu, RAS/RAF/mitojen aktive edici protein kinaz, Pİ3 kinaz/fosfataz ve tensin homolog (PTEN)/akt, Janus aktive edici kinaz-STAT ve fosfolipaz C yollarını aktive eder. Bu nedenle EGFR, kolorektal dahil olmak üzere tümörlerin karsinogenezinde önemli role sahiptir ve ilaç tedavisi için önemli bir hedeftir. EGFR'ı bloke etmek için geliştirilmiş monoklonal antikorlar (günümüzde cetuximab ve panitumumab), ileri evre adenokarsinomlarda tekli yada standart kemoterapi ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Aktive edici KRAS mutasyonları, RAS proteinin defektif intrinsek GTPaz aktivitesi nedeniyle sürekli aktif kalarak, RAS/MAPkinaz yolağının sürekli aktif kalmasına yol açar. Bu durum EGFR aktivasyonundan bağımsızdır (134). En sık mutasyonlar KRAS ekson 2'deki kodon 12 ve 13 bölgelerindeki nokta mutasyonlardır. Amerika Klinik Onkoloji Derneği, anti-EGFR tedavisi planlanan metastatik rektum karsinomlarında mutlaka KRAS mutasyonu bakılması gerektiğini ve ancak mutasyon saptanmayan (wild-tip) hastalarda bu tedavinin kullanılabileceğini deklare etmiştir. Günümüzde metastatik adenokarsinomlu hastada prediktif önemi olan KRAS ekson 2 (kodon 12 ve 13), ekson 3 (kodon 59 ve 61) ve ekson 4 (kodon 117 ve 146) bölgelerinin de mutasyon açısından taramalarının yapılması gereklidir (132). KRAS/NRAS mutasyonları

adenokarsinomların yaklaşık % 50'sinde bildirilmektedir (16). Aynı yolak üzerinde bulunan BRAF mutasyonu ise anti EGFR tedavisi için prediktif değil, prognostik değere sahiptir (134). Metastatik adenokarsinomlarda en sık BRAF mutasyonu tipi 15. Kromozomdaki V600E nokta mutasyonu olup, oranı %6-10 arasında değişmektedir (16).

Mikrosatellit İnstabilite (MSİ)

MSİ adenokarsinomların yaklaşık %15'inde görülür. Kısa tekrarlayan nükleoit dizilerinin (mikrosatellit) insersiyon yada delesyonları sonucu uzunluklarının değişmesi olarak tanımlanır. MSİ' nin altında yer alan mekanizma DNA yanlış eşleşme tamir genlerindeki defektlerdir.

Mikroskopik olarak, tümörün az diferansiye, medüller karsinom ya da müsinöz karsinom morfolojisi, tümörün infiltratif sınır yerine ekspansif büyüme sınırı göstermesi, tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı, tümör-çevre doku arasında Crohn Hastalığı benzeri lenfoid foliküllerden oluşan iltihabi yanıt MSİ ihtimalini düşündürmelidir (136). MSİ biraz daha fazla sağ kolon yerleşimi ve kadın cinsiyet eğilimi göstermekle birlikte, rektumda da özellikle genç hastalarda akla gelmelidir. Bu olgularda doku eşleşme tamir gen proteinlerinde sıklıkla kayıplar izlenmektedir. Günümüzde MSİ testi iki şekilde uygulanmaktadır (137). Bunlardan birisi daha ucuz bir yöntem olan ve direkt tümör dokusuna uygulanan immünohistokimya (İHK) ile 4 ayrı DNA yanlış eşleşme gen proteininin (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) analizidir. Diğer PCR temelli moleküler inceleme, tümörlü doku ve karşılık gelen normal dokudan ayrı ayrı yapılan DNA izolasyonu sonrasında Bethesda konsensus panelinin (iki mononükleotit BAT26 ve BAT25 ile 3 dinükleotit D5S346, D2S123, D17S250) uygulandığı genetik analizdir. Bu analiz için 5'li mononükleotid paneli de kullanılabilir. Her iki bölge için dalga paterni tümör ve normal doku arasında karşılaştırılır. Paterndeki kayma o bölge için instabilite olarak kabul edilir. İki veya daha fazla bölgedeki kayma MSİ-yüksek olarak değerlendirilir. Günümüzde MSİ kolorektal karsinomların mikrosatellit stabil olanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmektedir. Ayrıca MSİ olan olguların standart tedavide yer alan 5-FU tedavisine direnç gösterdiği bildirilmektedir (138-140).

Lynch Sendromu (Hereditär nonpoliposis kolorektal karsinom)

Tüm kolorektal karsinomların yaklaşık %3' ünü oluşturur. DNA yanlış eşleşme tamir genlerinden en az birindeki germline mutasyon ile tanımlanır. %90' ında MLH1 ya da MSH2 mutasyonu mevcuttur. Bethesda kriterlerine göre 50 yaş altında ya da multipl senkronize adenokarsinomu olan veya Lynch Sendromu ilişkili diğer bir tümörü (mide, over, endometrium vb.) olan, yada histolojik olarak tümörde MSI düşündüren bulguların izlenmesi durumunda hastada Lynch Sendromu ayırıcı tanıya alınarak MSI testi uygulanmalıdır. Tümör dokusuna uygulanan İHK ile MMR protein kaybı varsa moleküler olarak MSI testi ile doğrulanmalıdır. Sporadik MSI-yüksek adenokarsinomlardan ayırım için epigenetik bir değişiklik olan MLH1 promotor metilasyonuna bakılmalıdır. MLH1 metilasyonu var ise sporadik MSI-yüksek tümör kabul edilmelidir. Negatif ise hasta ve ailesinde Lynch Sendromunu kontrol edebilmek için germline MLH1 gen defekti gibi testlerin uygulanması için tıbbi genetik danışmanlığa yönlendirilmelidir (139,140).

CpG Adacık Metilatör Fenotip (CIMP)

Adenokarsinomlarda en sık rastlanan genomik instabilite olmakla birlikte, DNA metilasyonunun yer aldığı epigenetik instabilite de kolorektal karsinogenezde önemli bir mekanizma olarak yer almaktadır. Genlerin promotor bölgelerinde yer alan CpG dinükleotid bölgeleri normalde metile olmamış durumdadır. Metile olduklarında özellikle tümör süpresör genlerde inaktivasyona yol açarlar. CpG adacık metilasyonu olduğunda CIMP olarak isimlendirilir. CIMP ve MSI durumuna göre adenokarsinomlar dört alt gruba ayrılmaktadır: CIMP+/MSI+, CIMP+/MSI-, CIMP-/MSI+, CIMP-/MSI-. Günümüzde kolorektal karsinomlar için en sık yapılan testler MLH1 metilasyonu ve MGMT metilasyonu testleridir (141,142). CIMP'li tümörlerin daha ileri yaş, az diferansiyasyon, wild tip Tp53, MSI, BRAF mutasyonları ile ilişkisi gösterilmiş olup, bu tümörler daha çok serrated yolak üzerinden gelişmektedirler (16).

2.19. CD10

Matriks metallopeptidazları (MMPs), apoptozu inhibe eden ve invazyonu stimüle eden, ekstraselüler matriks (ECM) komponentlerinin ayrışmasını, angiogenez ve immün yanıtın düzenlenmesini sağlayan bioaktif moleküllerin salgılanması yolu ile kanser gelişiminde rol alır (143). CD10 da membrana bağlı çinko bağımlı bir metalloproteazdır. Nötral endopeptidaz, enkefalinaz, neprilsin ve CALLA (common acute lymphoblastic leukemia antigens) olarak da adlandırılmıştır (144). Normalde böbrek, meme, akciğer, barsak ve prostat gibi dokuların epitel hücrelerinde eksprese edilir. CD10 ekspresyonundaki düzensizliğin bir çok tümörün gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (145). Daha önce yapılan çalışmalarda pankreas ve akciğer kanser hücrelerinde büyümeyi baskıladığı bildirilmiştir (145,146). Başka bir çalışmada ise primer mesane tümörlerinde yüksek CD10 ekspresyonunun iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (147). Ayrıca CD10 ekspresyonu uterin serviks kanserleri ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında da daha iyi klinik gidişle ilişkilendirilmiştir (144). Skuamöz hücreli karsinomda, İL-1 tarafından indüklenen CD10 eksprese eden fibroblastlar, substans P salınımı yoluyla kanser hücrelerinde invazyonu inhibe ederler (148).

CD10 ekspresyonu kolorektal karsinomlarda tümör hücrelerinde, tümör ilişkili fibroblastlarda ve infiltran inflamatuvar hücrelerde saptanmıştır (8,149-152). Diğer tümörlerdeki biyolojik etkilerine karşılık KRK 'da CD10 ekspresyonu karaciğer metastazı ve kötü klinik gidişle koreledir (8,149). Ayrıca CD10 pozitif kolorektal karsinomların daha invaziv karakterde olduğu ve lenf nodu tutulumunda artmış insidans gösterdikleri saptanmıştır (6,7). İnvaziv karsinom, low grade ve high grade adenomları kapsayan çalışmalarda, invaziv karsinomlar ve high grade adenomlardaki hücrelerde, low grade adenomlara göre belirgin olarak artmış ekspresyon izlenmiştir(5).

2.20. CD74

CD74 MHC II ile ilişkili bir transmembran glikoproteini olup antijen prezentasyonunu düzenleyen önemli bir aracıdır. MIF (makrofaj inhibitör faktör) için bir reseptör görevi görür.

CD74 MIF ile bağlandığında hücre proliferasyonunu ve kurtarma yollarını başlatır (9). Normalde birçok hücre tipinde (özellikle antijen prezentasyonu yapan) eksprese edilir. Dolayısıyla bütün normal ve neoplastik dokularda değişen oranlarda saptanır (153-155).

Daha önce yapılmış çalışmalarda B-hücreli lenfoid malignitelerin %90'ında tespit edilmiştir (156,157). Gastrointestinal (158-160), renal (161), küçük hücreli dışı akciğer (162), glioblastoma (163) gibi non-hematolojik malignitelerde de istatistiksel olarak normal dokulara göre artmış CD74 ekspresyonu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda kolon karsinomlarında da normal dokulara göre artmış CD74 ekspresyonu saptanmıştır. Bu da CD74'ün tümör gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (9). Ayrıca ekspresyon düzeyinin kolon kanserinde kötü diferansiasyon ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Tümör progresyonu ve metastazıyla ilişkili olarak, CD74'ün KKK'larda kötü gidişi gösteren bir prognostik faktör olarak işe yarayabileceği öngörülmektedir (164). Ayrıca CD74 up-regülasyonunun kolon adenomlarında epitel hücre displazisi ile korele olduğu ileri sürülmektedir (10).

2.21. BCL-2

Bcl-2 apoptozu düzenleyen, bcl-2 gen ailesinin bir üyesi olan, 18. kromozomda yerleşmiş bir protoonkogendir. Bu gen ürünü apoptozu inhibe eden ve hücre yaşamının sürdürülmesini sağlayan bir iç mitokondrial membran proteindir. Tüm hematopoetik hücrelerde, çoğu epitelyal ve nöral hücrelerde bulunur. Bcl-2 normalde mantle zon ve marginal zonun küçük B lenfositleri ve çoğu T hücreleri tarafından eksprese edilir. Bcl-2 gen ailesi intrinsek apoptotik yolların düzenlenmesinde anahtar rol oynar (165,166). Bu pro-ve anti-apoptotik gen üyeleri arasındaki denge, hücrenin akıbetini belirler. Bax ve Bcl-2, Bcl-2 gen ailesinin major üyeleridir. Son yıllarda çeşitli malignitelerde tümör progresyonu ve prognozundaki potansiyel rolleriyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır(167).

Foliküler lenfomaların %85'inde ve diffüz büyük B hücreli lenfomaların %20'sinde t(14,18) translokasyonunun bir sonucu olarak bcl-2 overekspresyonu görülür. Timusta medulladaki çoğu hücre tarafından, kortekste de zayıf olarak eksprese edilir. Normal meme epitelinde ve perilobüler stromada kuvvetli boyanma görülür. Meme karsinomunda özellikle

düşük dereceli, küçük boyutlu, östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olan yaşlı hastalardaki tümörlerde sıklıkla pozitiftir. Tümör progresyonu ile ekspresyonunda azalma eğilimi vardır. Tamoksifen ekspresyonda azalmaya yol açabilir.

Bcl-2 ekspresyonu çoğu kanserde iyi prognozla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda Bcl-2 pozitifliğinin kolorektal kanserlerde erken evre ve düşük grade ile korele olduğu saptanmıştır (168). Hastalığın prognozunda rol oynayan bağımsız bir faktördür. Bcl-2 ekspresyon kaybının sağ kalımı azalttığı görülmüş ve daha agresif tümörleri saptamaya yardımcı olabileceği ve adjuvan KT seçeneği için yol gösterici olabileceği düşünülmüştür (168-170).



3. MATERİYAL – METOD

3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER

Ocak 2010 - Ocak 2016 tarihleri arasında kolorektal rezeksiyon ve polipektomi materyallerinde adenokarsinom tanısı almış 71 olgu ile, polipektomi, endoskopik biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde düşük dereceli ve yüksek dereceli displazili adenom tanısı almış toplam 44 (sırasıyla 21 ve 23) olgu retrospektif olarak patoloji raporları taranarak, çalışmaya alındı. Neoadjuvan tedavi almış olgular ve müsinöz adenokarsinomlar çalışma dışı bırakıldı.

Olgulara ait H&E boyalı kesitler tekrar gözden geçirildi. Adenomlar, yapısal olarak kompleks olmayan kript, gland içeren ve epitellerinde hücre sitoplazmasının alt yarısına kadar gelen, yalancı tabakalanma veya parsiyel tabakalanma gösteren çekirdeklerin varlığında düşük dereceli displazili adenom; yapısal kompleksite gösteren glandlar ve epitelinde neoplastik çekirdeklerin, sitoplazmanın lümenal yüzüne ulaşarak, belirgin psödostratifikasyon veya tabakalanma göstermesiyle, belirgin pleomorfizm, artmış mitotik aktivite, çekirdek/sitoplazma oranının belirgin artışı izlendiğinde yüksek dereceli displazili adenom olarak tanımlandı. Kolorektal karsinom olgularında WHO 2009 sınıflamasının kriterleri gözetilerek, histolojik tip, derece, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon gibi prognostik parametreler tekrar değerlendirildi (20). Adenokarsinomlar histolojik olarak %50 ve üzerindeki glanduler yapılanma varlığında 'düşük dereceli', %50'nin altında glanduler yapılanma varlığında 'yüksek dereceli' olarak sınıflandı. Klinik prognostik parametreler olan yaş, cinsiyet, tümör çapı, lenf nodu ve uzak organ metastazı ile ilgili bilgilere patoloji raporları ve hastane digital kayıtları taranarak ulaşıldı.

3.2. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

İmmünohistokimyasal çalışma için kolorektal karsinomları ve polipleri en iyi temsil eden, artefaktın en az olduğu bir adet parafin blok seçildi. Kolorektal karsinom olgularına CD74, CD10 ve bcl-2 antikorları; adenomlara ise CD74 ve CD10 antikorları (antikorlara ait özellikler Tablo 3.1'de belirtilmiştir) çalışılmak üzere bloklardan 3-4 mikron kalınlığında kesitler, pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60 derece sıcaklıktaki etüvde 60 dakika bekletildi.

Etüvden alınan kesitler, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra Ventana BenchMark XT modellenli cihazda multimer teknolojiye dayalı XT DAB V3 protokolüyle otomatik olarak boyandı. Boyama işlemi bittikten sonra cihazdan alınan kesitler 5-10 dakika sabunlu suda yıkandı. Kurutularak %96'lık alkol ve ksilenden geçirilen lamlar, Sakura Tissue Tek Film model otomatik film kapama cihazında kapatıldı.

Tablo 3.1: İmmünohistokimyasal boyamada kullanılan antikorların özellikleri

Antikor	Klon	Dilüsyon	Firma	Pozitif kontrol
CD10	56C6 Fare,monoklonal	1:20-1:40	Biocare Medical	Böbrek
CD74	LN2 Fare,monoklonal	Kullanıma hazır	ScyTek	Tonsil
Bcl-2	100/D5	Kullanıma hazır	ScyTek	Tonsil

3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Değerlendirmeler Olympus marka CX31RTSF-5 model 6M12268 seri nolu mikroskopta yapıldı. CD10'un immünohistokimyasal değerlendirilmesi epitelyal-tümöral hücrelerde (tCD10) ve stromal hücrelerde (sCD10) yapıldı. Stromadaki inflamatuvar hücrelerde görülen CD10 ekspresyonu, sayım ve değerlendirme kriterlerimizin objektif olamayacağını düşünerek, değerlendirmeye alınmadı. tCD10 için apikal membranöz ve sitoplazmik boyanma, sCD10 için perikriptal stromal myofibroblastlardaki ekspresyon değerlendirildi (5,152). tCD10 ve sCD10 ekspresyon düzeylerine göre olgular dört gruba ayrıldı. %5'ten az oranda boyanma varlığında grade 0; %5-30 oranda boyanma varlığında grade 1+; %30-60 oranda boyanma varlığında grade 2+; %60'tan fazla oranda boyanma varlığında grade 3+ olarak derecelendirildi. Grade 0 ve grade1+ düşük ekspresyon gösteren, grade2+ ve grade 3+ yüksek ekspresyon gösteren grup olarak kabul edildi (152).

CD74 immünohistokimyasal değerlendirilmesi sadece epitelyal hücrelerde yapıldı (9,171). %10'un üzerinde ve lenfositlerle eşit şiddette boyanan epitel hücresi varlığında CD74 pozitif olarak kabul edildi (171).

Bcl-2 immünhistokimyasal değerlendirmesi sadece karsinom olgularında tümöral hücrelerde yapıldı. Tümör içerisinde %10'dan fazla oranda, zemin ve  evre dokudan daha koyu renkte sitoplazmik boyanma paterni gösteren olgular pozitif olarak kabul edildi (172).

3.4. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde dağılımları) yanı sıra, ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Ocak 2010 - Ocak 2016 tarihleri arasında, düşük dereceli ve yüksek dereceli displazili adenom tanısı almış toplam 44 (sırasıyla 21 ve 23) olgu ile adenokarsinom tanısı almış 71 olgu çalışmaya alındı (**Resim1,2,3**).

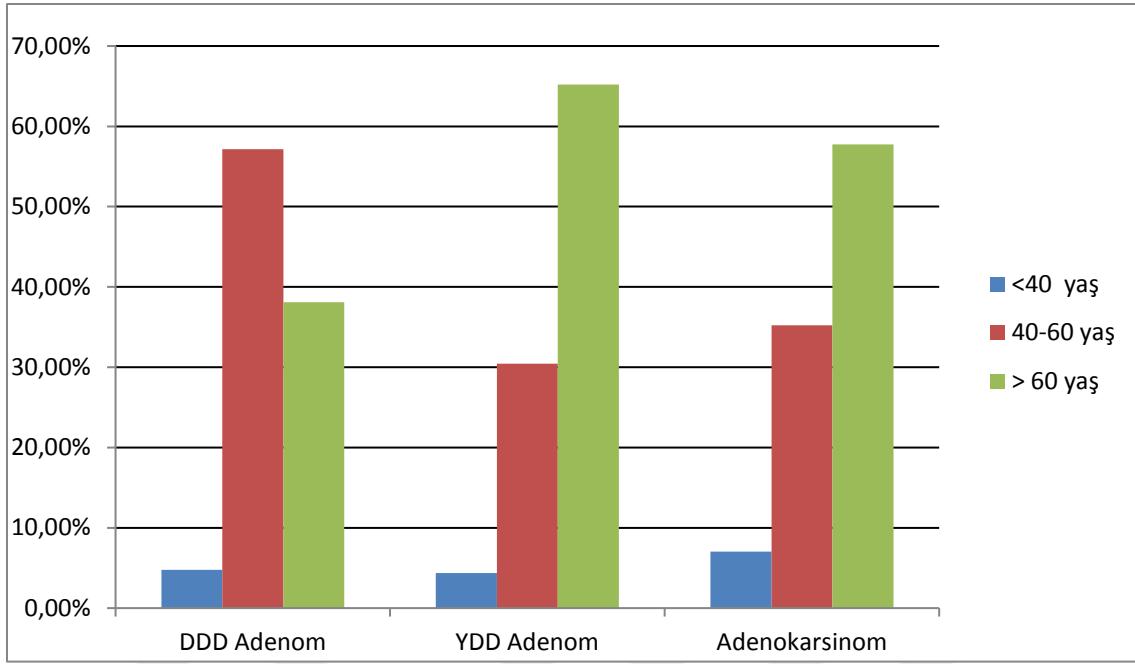
Düşük dereceli displazili adenom tanısı almış vakaların 1'i (%4,76) 40 yaş altında, 12'si (%57,14) 40-60 yaş arasında, 8'i (%38,10) 60 yaş üstündedir. Yüksek dereceli displazili adenom tanısı almış vakaların 1'i (%4,35) 40 yaş altında, 7'si (%30,43) 40-60 yaş arasında, 15'i (%65,22) 60 yaş üstündedir. Adenokarsinom tanısı almış vakaların 5'i (%7,04) 40 yaş altında, 25'i (%65,22) 40-60 yaş arasında, 41'i (%57,75) 60 yaş üstündedir. Düşük dereceli displazili adenom, yüksek dereceli displazili adenom ve adenokarsinom gruplarının yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,357$) (**Tablo 4.1**) (**Şekil 4.1**).

Tablo 4.1: DDD adenom, YDD adenom ve Adenokarsinom vakalarının yaş, cinsiyet ve yerleşim yerine göre dağılımı

		DDD Adenom n:21		YDD Adenom n:23		Adenokarsinom n:71		p
Yaş	< 40 Yaş	1	4,76%	1	4,35%	5	7,04%	0,357
	40-60 Yaş	12	57,14%	7	30,43%	25	35,21%	
	>60 Yaş	8	38,10%	15	65,22%	41	57,75%	
Cinsiyet	Erkek	19	90,48%	15	65,22%	45	63,38%	0,058
	Kadın	2	9,52%	8	34,78%	26	36,62%	
Yerleşim yeri	Rektosigmoid Bölge	11	52,38%	15	65,22%	49	69,01%	0,455
	Sol Kolon	2	9,52%	3	13,04%	9	12,68%	
	Sağ ve Transvers Kolon	8	38,10%	5	21,74%	13	18,31%	

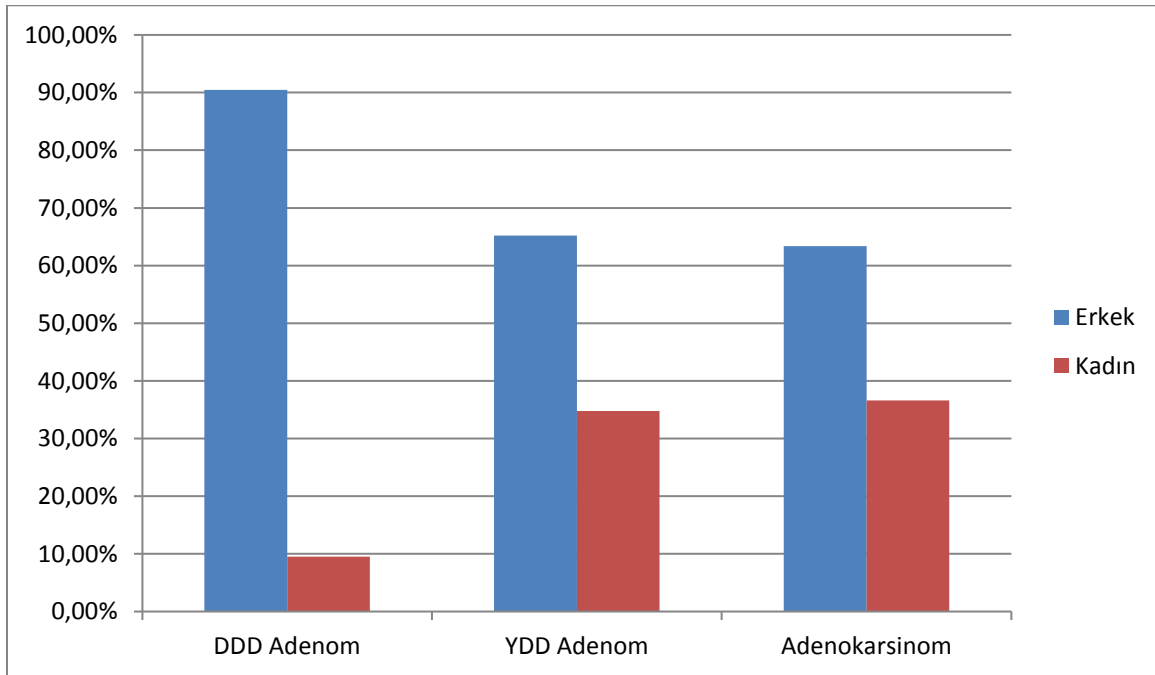
DDD: Düşük dereceli displazili

YDD: Yüksek dereceli displazili



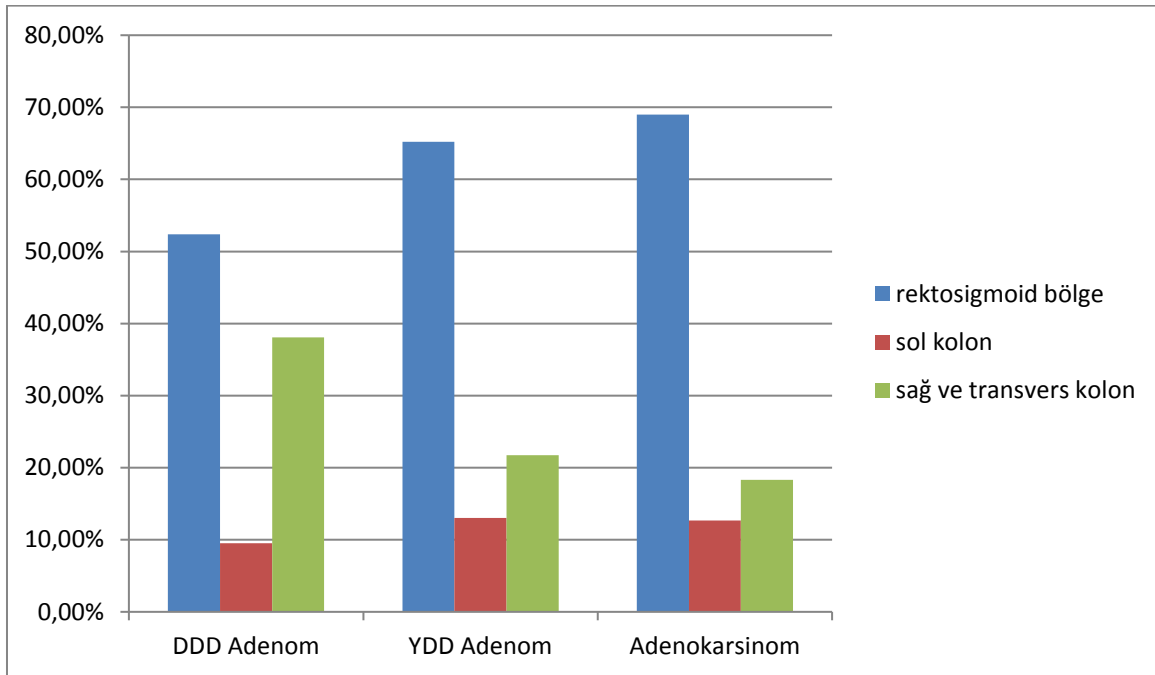
Şekil 4.1: Gruplar arası yaş dağılımı

Düşük dereceli displazili adenom vakalarının 19'u (%90,48) erkek, 2'si (%9,52) kadındır. Yüksek dereceli displazili adenom vakalarının 15'i (%65,22) erkek, 8'i (%34,78) kadındır. Adenokarsinom vakalarının 45'i (%63,38) erkek, 26'sı (%36,62) kadındır. Düşük dereceli displazili adenom, yüksek dereceli adenom ve adenokarsinom gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,058$) (**Tablo 4.1**) (**Şekil 4.2**).



Şekil 4.2: Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Düşük dereceli displazili adenom vakalarının 11'i (%52,38) rektosigmoid bölge, 2'si (%9,52) sol kolon, 8'i (%38,10) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Yüksek dereceli displazili adenom vakalarının 15'i (%65,22) rektosigmoid bölge, 3'ü(%13,04) sol kolon, 5'i (%21,74) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Adenokarsinom vakalarının 49'u (%69,01) rektosigmoid bölge, 9'u (%12,68) sol kolon, 13'ü (%18,31) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Düşük dereceli displazili adenom, yüksek dereceli displazili adenom ve adenokarsinom gruplarının yerleşim yeri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,455$) (Tablo 4.1) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Gruplar arası lezyonların yerleşim yeri dağılımı

Ortalama çap düşük dereceli displazili adenomlarda 1 cm, yüksek dereceli displazili adenomlarda 1,5 cm ve adenokarsinomlarda 5,3 cm'dir. Adenokarsinomların ortalama çapı düşük dereceli displazili ve yüksek dereceli displazili adenomların ortalama çapından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2: DDD adenom, YDD adenom ve Adenokarsinomların ortalama çap dağılımı

	DDD adenom	YDD adenom	Adenokarsinom
ap	0,98 ±0,41	1,51 ± 0,90	5,26 ± 2,52
DDD: Düşük dereceli displazili		YDD: Yüksek dereceli displazili	

Düşük dereceli displazili adenomların 13'ü (%61,91) túbüler yapıda, 8'i (%38,09) túbülovillöz yapıdadır. Yüksek dereceli displazili adenomların 2'si (%8,7) villöz, 5'i (%21,74) túbüler, 16'sı (%69,56) túbülovillöz yapıdadır. Düşük dereceli displazili adenom ve yüksek dereceli displazili adenom gruplarının yapısal patern dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,067) (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3: Adenomların yapısal paternlerine göre dağılımı

		DDD Adenom n:21		YDD Adenom n.23		p
Yapısal Pattern	Villöz	0	0,00%	2	8,70%	0,067
	Tübüler	13	61,91%	5	21,74%	
	Tübülovillöz	8	38,09%	16	69,56%	
DDD: Düşük dereceli displazili		YDD: Yüksek dereceli displazili				

Adenokarsinomların histolojik derecelendirilmesinde 57'si (%80,28) düşük dereceli, 14'ü (%19,72) yüksek dereceli olarak değerlendirildi (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4: Adenokarsinomlarda histolojik derece dağılımı

Düşük dereceli	57	%80,28
Yüksek dereceli	14	%19,72

Adenokarsinomların patolojik evrelendirilmesinde 4'ü (%5,63) pT1, 11'i (%15,49) pT2, 41'i (%57,75) pT3, 15'i (%21,13) pT4'tür (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5: Adenokarsinomların patolojik evrelerine göre dağılımı

Adenokarsinom n:71			
p T	pT 1	4	5,63%
	pT 2	11	15,49%
	pT 3	41	57,75%
	pT 4	15	21,13%

Adenokarsinomların 44'ünde (%61,97) lenfovasküler invazyon mevcut olup, 27'sinde (%38,03) mevcut değildir. 35'inde (%49,30) lenf nodu metastazı görülmüş olup, 36'sında (%50,70) görülmemiştir. 6'sında (%8,45) uzak metastaz görülmüş olup, 65'inde (%91,55) görülmemiştir (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6: Adenokarsinom vakalarında lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz görülme oranları

LİV	Yok	27	38,03%
	Var	44	61,97%
LNM	Yok	36	50,70%
	Var	35	49,30%
Metastaz	Yok	65	91,55%
	Var	6	8,45%

LİV: Lenfovasküler invazyon **LNM:** Lenf nodu metastazı

CD10 immünreaktivitesinin epitelyal-tümöral hücrelerde yapılan değerlendirilmesinde (tCD10); düşük dereceli displazili adenomların 21'inde (%100) düşük ekspresyon (**Resim-4**), yüksek dereceli displazili adenomların 22'sinde (%95,65) düşük ekspresyon, 1'inde (%4,35) yüksek ekspresyon (**Resim-5**), adenokarsinomların 49'unda (%69,01) düşük ekspresyon, 22'sinde (%30,99) yüksek ekspresyon (**Resim-6,7**) saptandı. Üç

grup birlikte değerlendirildiğinde düşük dereceli displazili adenom, yüksek dereceli displazili adenom ve adenokarsinom gruplarının tCD10 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (**p=0,001**)(**Tablo 4.7**). Adenokarsinom grubunda tCD10 için yüksek ekspresyon varlığı düşük dereceli displazili adenom ve yüksek dereceli displazili adenom gruplarından yüksek bulunmuştur.

CD10 immünreaktivitesinin stromal hücrelerde yapılan değerlendirilmesinde (sCD10); düşük dereceli displazili adenomların 21'inde (%100) düşük ekspresyon, yüksek dereceli displazili adenomların 22'sinde (%95,65) düşük ekspresyon, 1'inde (%4,35) yüksek ekspresyon (**Resim-8**), adenokarsinomların 59'unda (%83,1) düşük ekspresyon, 12'sinde (%16,9) yüksek ekspresyon saptandı (**Resim-9,10**). Üç grup birlikte değerlendirildiğinde düşük dereceli displazili adenom, yüksek dereceli displazili adenom ve adenokarsinom gruplarının sCD10 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (**p=0,049**) (**Tablo 4.7**). Adenokarsinom grubunda sCD10 yüksek ekspresyon varlığı düşük dereceli displazili adenom ve yüksek dereceli displazili adenom gruplarından yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.7: tCD10 ve sCD10 immünreaktivitesinin gruplar arası dağılımı

		DDD adenom		YDD adenom		Adenokarsinom		p
tCD10	DE	21	100,00%	22	95,65%	49	69,01%	0,001
	YE	0	0,00%	1	4,35%	22	30,99%	
sCD10	DE	21	100,00%	22	95,65%	59	83,10%	0,049
	YE	0	0,00%	1	4,35%	12	16,90%	

DE: Düşük ekspresyon **YE:** Yüksek ekspresyon **DDD:** Düşük dereceli displazili
YDD: Yüksek dereceli displazili

CD74 immünreaktivitesi düşük dereceli displazili adenomların 2'sinde (%9,52) (**Resim-11**), yüksek dereceli displazili adenomların 8'inde (%34,78) (**Resim-12**), adenokarsinomların 26'sında (%36,62) (**Resim-13**) pozitif olarak değerlendirilmiştir. Üç grup karşılaştırıldığında, CD74 immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (**p=0,058**) (**Tablo4.8**).

Tablo 4.8: CD74 immünreaktivitesinin gruplar arası dağılımı

		DDD adenom		YDD adenom		Adenokarsinom	
CD74	Negatif	19	%90,48	15	%65,22	45	%63,38
	Pozitif	2	%9,52	8	%34,78	26	%36,62

DDD: Düşük dereceli displazili YDD: Yüksek dereceli displazili

Düşük dereceli displazili adenom ve yüksek dereceli displazili adenom grupları karşılaştırıldığında, tCD10 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,999) (**Tablo 4.9**). Düşük dereceli displazili adenom ve yüksek dereceli displazili adenom grupları karşılaştırıldığında, sCD10 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,999) (**Tablo 4.9**). Düşük dereceli displazili adenom ve yüksek dereceli displazili adenom grupları karşılaştırıldığında, CD74 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,073) (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9: tCD10, sCD10 ve CD74 immünreaktivitelerinin düşük dereceli ve yüksek dereceli adenom gruplarında dağılımı

		DDD Adenom		YDD Adenom		p
		n:21		n:23		
tCD10	DE	21	100,00%	22	95,65%	0,999
	YE	0	0,00%	1	4,35%	
sCD10	DE	21	100,00%	22	95,65%	0,999
	YE	0	0,00%	1	4,35%	
CD 74	Negatif	19	90,48%	15	65,22%	0,073
	Pozitif	2	9,52%	8	34,78%	

DE: Düşük ekspresyon YE: Yüksek ekspresyon DDD: Düşük dereceli displazili
YDD: Yüksek dereceli displazili

Bcl-2 immünohistokimyasal boyaması sadece adenokarsinom vakalarına uygulanmış olup, 36'sında (%50,7) pozitif (**Resim 14,15**), 35'inde (%49,3) negatif olarak değerlendirilmiştir (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10: Adenokarsinom vakalarında Bcl-2 immünreaktivitesi

BCL-2	Negatif	35	49,30%
	Pozitif	36	50,70%

Düşük dereceli displazili adenomların 2'sinde (%9,52) CD74 ile immünreaktivite saptanmış olup; bu vakaların 1'i (%50) 40-60 yaşlar arasında, 1'i (%50) 60 yaş üzerindedir. CD74 negatif olarak izlenen vakaların 1'i (%5,26) 40 yaş altında, 11'i (%57,89) 40-60 yaşlar arasında, 7'si (%36,84) 60 yaş üzerindedir. CD74 immünreaktivitesi ve yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,902$) (**Tablo 4.11**).

Düşük dereceli displazili adenomlarda CD74 pozitifliği saptanan vakaların 2'si (%100) erkek hastadır. CD74 negatif vakaların 17'si (%89,47) erkek, 2'si (%10,53) kadın hastadır. CD74 immünreaktivitesi ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,630$) (**Tablo 4.11**).

Düşük dereceli displazili adenomlarda CD74 pozitif vakaların 1'i (%50) rektosigmoid bölge, 1'i (%50) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. CD74 negatif vakaların 10'u (%52,63) rektosigmoid bölge, 2'si (%10,53) sol kolon, 7'si (%36,84) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. CD74 immünreaktivitesi ve lezyonların yerleşim yeri dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,863$) (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.11: DDD adenomlarda CD74 immünreaktivitesinin yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

DDD Adenom		CD 74 Negatif n:19		CD 74 Pozitif n:2		p
Yaş	< 40 Yaş	1	5,26%	0	0,00%	0,902
	40-60 Yaş	11	57,89%	1	50,00%	
	>60 Yaş	7	36,84%	1	50,00%	
Cinsiyet	Erkek	17	89,47%	2	100,00%	0,630
	Kadın	2	10,53%	0	0,00%	
Yerleşim yeri	Rektosigmoid Bölge	10	52,63%	1	50,00%	0,863
	Sol Kolon	2	10,53%	0	0,00%	
	Sağ ve Transvers Kolon	7	36,84%	1	50,00%	

DDD: Düşük dereceli displazili

Yüksek dereceli displazili adenomların tCD10 immünreaktivitesinin değerlendirmesinde 1'inde (%4,35) yüksek ekspresyon saptanmış olup; bu vaka 60 yaş üzerinde, kadın hastadır ve rektosigmoid bölge yerleşimine sahiptir (**Tablo 4.12**).

tCD10 ile düşük ekspresyon saptanan vakaların 1'i (%4,55) 40 yaş altında, 7'si (%31,82) 40-60 yaşlar arasında, 14'ü (%63,64) 60 yaş üzerindedir. Yüksek dereceli displazili adenomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,757) (**Tablo 4.12**).

tCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 15'i (%68,18) erkek, 7'si (%31,82) kadın hastadır. Yüksek dereceli displazili adenomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,161) (**Tablo 4.12**).

tCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 14'ü (63,64) rektosigmoid bölge, 3'ü (%13,64) sol kolon, 5'i (%22,73) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Yüksek dereceli displazili adenomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında

yerleşim yeri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,267) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Yüksek dereceli displazili adenomlarda tCD10 ile düşük ekspresyon ve yüksek ekspresyon gösteren grupların yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

	YDD Adenom		tCD10 DE	tCD10 YE	p
Yaş	< 40 Yaş	1	4,55%	0	0,00%
	40-60 Yaş	7	31,82%	0	0,00%
	>60 Yaş	14	63,64%	1	100,00%
Cinsiyet	Erkek	15	68,18%	0	0,00%
	Kadın	7	31,82%	1	100,00%
Yerleşim yeri	Rektosigmoid Bölge	14	63,64%	1	100,00%
	Sol Kolon	3	13,64%	0	0,00%
	Sağ ve Transvers Kolon	5	22,73%	0	0,00%

DE: Düşük ekspresyon YE: Yüksek ekspresyon YDD: Yüksek dereceli displazili

Yüksek dereceli displazili adenomların sCD10 immünreaktivitesinin değerlendirmesinde 1'inde (%4,35) yüksek ekspresyon saptanmış olup; bu vaka 60 yaş üzerinde erkek hastadır ve sağ ve transvers kolon yerleşimine sahiptir.

sCD10 ile düşük ekspresyon saptanan vakaların 1'i (4,55) 40 yaş altında, 7'si (%31,82) 40-60 yaşlar arasında, 14'ü (%63,64) 60 yaş üzerindedir. Yüksek dereceli displazili adenomlarda sCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,757) (Tablo 4.13).

sCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 14'ü (%63,64) erkek, 8'i (%36,36) kadın hastadır. Yüksek dereceli displazili adenomlarda sCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,455) (Tablo 4.13).

sCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 15'i (%68,18) rektosigmoid bölge, 3'ü (%13,64) sol kolon, 4'ü (%18,18) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Yüksek dereceli displazili adenomlarda sCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında yerleşim yeri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,152) (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13: Yüksek dereceli displazili adenomlarda sCD10 ile düşük ekspresyon ve yüksek ekspresyon gösteren grupların yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

YDD Adenom		sCD10 DE n:22		sCD10 YE n:1		p
Yaş	< 40 Yaş	1	4,55%	0	0,00%	0,757
	40-60 Yaş	7	31,82%	0	0,00%	
	>60 Yaş	14	63,64%	1	100,00%	
Cinsiyet	Erkek	14	63,64%	1	100,00%	0,455
	Kadın	8	36,36%	0	0,00%	
Yerleşim yeri	Rektosigmoid Bölge	15	68,18%	0	0,00%	0,152
	Sol Kolon	3	13,64%	0	0,00%	
	Sağ ve Transvers Kolon	4	18,18%	1	100,00%	

YDD: Yüksek dereceli displazili

Yüksek dereceli displazili adenomlarda CD74 ile immünreaktivitesi gösteren vakaların 1'i (%12,50) 40 yaş altında, 2'si (%25,00) 40-60 yaşlar arasında, 5'i (%62,50) 60 yaş üzerindedir. CD74 negatif olan vakaların 5'i (%33,33) 40-60 yaşlar arasında, 10'u (%66,67) 60 yaş üzerindedir. Yüksek dereceli displazili adenomlarda CD74 immünreaktivitesi ile yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,902) (**Tablo 4.14**).

Yüksek dereceli displazili adenomlarda CD74 immünreaktivitesi gösteren vakaların 5'i (%62,50) erkek, 3'ü (%37,50) kadın hastadır. CD74 negatif vakaların 10'u (%66,67) erkek, 5'i (33,33) kadındır. Yüksek dereceli displazili adenomlarda CD74 immünreaktivitesi ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,842) (**Tablo 4.14**).

Yüksek dereceli displazili adenomlarda CD74 immünreaktivitesi gösteren vakaların 4'ü (%50,00) rektosigmoid bölge, 1'i (%12,50) sol kolon, 3'ü (%37,50) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. CD74 negatif vakaların 11'i (%73,33) rektosigmoid bölge, 2'si (%13,33) sol kolon, 2'si (%13,33) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Yüksek dereceli displazili adenomlarda CD74 immünreaktivitesi ile yerleşim yeri dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,399$) (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.14: Yüksek dereceli displazili adenomlarda CD74 immünreaktivitesinin yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımları

		CD 74 Negatif n:15		CD 74 Pozitif n:8		p
YDD Adenom						
Yaş	< 40 Yaş	0	0,00%	1	12,50%	0,902
	40-60 Yaş	5	33,33%	2	25,00%	
	>60 Yaş	10	66,67%	5	62,50%	
Cinsiyet	Erkek	10	66,67%	5	62,50%	0,842
	Kadın	5	33,33%	3	37,50%	
Yerleşim yeri	Rektosigmoid Bölge	11	73,33%	4	50,00%	0,399
	Sol Kolon	2	13,33%	1	12,50%	
	Sağ ve Transvers Kolon	2	13,33%	3	37,50%	

YDD: Yüksek dereceli displazili

Adenokarsinom vakalarında tCD10 ile yüksek ekspresyon gösteren vakaların 3'ü (%13,64) 40 yaş altında, 5'i (%22,73) 40-60 yaşlar arasında, 14'ü (%63,64) 60 yaş üzerindedir. tCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 2'si (%4,08) 40 yaş altında, 20'si (%40,82) 40-60 yaşlar arasında, 27'si (%55,10) 60 yaş üzerindedir. Adenokarsinomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,168$) (**Tablo 4.15**).

tCD10 ile yüksek ekspresyon gösteren vakaların 15'i (%68,18) erkek, 7'si (%31,82) kadın hastadır. tCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 30'u (%61,22) erkek, 19'u (%38,78) kadın hastadır. Adenokarsinomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük

ekspresyon gösteren gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,574$) (**Tablo 4.15**).

tCD10 ile yüksek ekspresyon gösteren vakaların 18'i (%81,82) rektosigmoid bölge, 1'i (%4,55) sol kolon, 3'ü (%13,64) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. tCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 31'i (%63,27) rektosigmoid bölge, 8'i (%16,33) sol kolon, 10'u (%20,41) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Adenokarsinomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında yerleşim yeri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,247$) (**Tablo 4.15**).

Tablo 4.15: Adenokarsinomlarda tCD10 ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

		tCD10 DE		tCD10 YE		p
Yaş	< 40 Yaş	2	4,08%	3	13,64%	0,168
	40-60 Yaş	20	40,82%	5	22,73%	
	>60 Yaş	27	55,10%	14	63,64%	
Cinsiyet	Erkek	30	61,22%	15	68,18%	0,574
	Kadın	19	38,78%	7	31,82%	
Yerleşim yeri	Rektosigmoid Bölge	31	63,27%	18	81,82%	0,247
	Sol Kolon	8	16,33%	1	4,55%	
	Sağ ve Transvers Kolon	10	20,41%	3	13,64%	

DE: Düşük ekspresyon YE: Yüksek ekspresyon

Adenokarsinomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon gösteren vakaların 17'si (%77,27) histolojik olarak düşük dereceli, 5'i (%22,73) yüksek derecelidir. tCD10 düşük ekspresyonu gösteren vakaların 40'ı (%81,63) histolojik olarak düşük dereceli, 9'u (%18,37) yüksek derecelidir. Adenokarsinomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında histolojik derece dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,669$) (**Tablo 4.16**).

Tablo 4.16: Adenokarsinomlarda tCD10 ekspresyonunun histolojik derece dağılımı

		t CD10 DE		t CD10 YE		p
Histolojik derece	DD	40	81,63%	17	77,27%	0,669
	YD	9	18,37%	5	22,73%	

DD: Düşük dereceli **YD:** Yüksek dereceli **DE:** Düşük ekspresyon **YE:** Yüksek ekspresyon

Adenokarsinomlarda tCD10 yüksek ekspresyonu gösteren vakaların 2'si (%9,09) pT1, 5'i (%22,73) pT2, 10'u (%45,45) pT3, 5'i (%22,73) pT4 patolojik tümör evresindedir. tCD10 düşük ekspresyonu gösteren vakaların 2'si (%4,08) pT1, 6'sı (%12,24) pT2, 31'i (%63,27) pT3, 10'u (%20,41) pT4 patolojik tümör evresindedir. Adenokarsinomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında patolojik tümör evresi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,453) (**Tablo 4.17**).

Tablo 4.17: Adenokarsinomlarda tCD10 ekspresyonunun patolojik tümör evresi (pT) dağılımı

	tCD10 DE		tCD10 YE		p
p T 1	2	4,08%	2	9,09%	0,453
p T2	6	12,24%	5	22,73%	
p T3	31	63,27%	10	45,45%	
p T4	10	20,41%	5	22,73%	

DE: Düşük ekspresyon **YE:** Yüksek ekspresyon

Adenokarsinomlarda tCD10 yüksek ekspresyonu gösteren vakaların 13'ünde (%59,09) lenfovasküler invazyon görülmüş olup, 9'unda (%40,91) görülmemiştir. tCD10 düşük ekspresyonu gösteren vakaların 31'inde (%63,27) lenfovasküler invazyon görülmüş olup, 18'inde (%36,73) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında lenfovasküler invazyon görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,738) (**Tablo 4.18**).

Adenokarsinomlarda tCD10 yüksek ekspresyonu gösteren vakaların 10'unda (%45,45) lenf nodu metastazı görülmüş olup, 12'sinde (%54,55) görülmemiştir. tCD10 düşük ekspresyonu gösteren vakaların 25'inde (%51,02) lenf nodu metastazı görülmüş olup, 24'ünde (%48,98) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında lenf nodu metastazı görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,664$) (**Tablo 4.18**).

Adenokarsinomlarda tCD10 yüksek ekspresyonu gösteren vakaların 3'ünde (%12,50) uzak metastaz görülmüş olup, 19'unda (%87,50) görülmemiştir. tCD10 düşük ekspresyonu gösteren vakaların 3'ünde (%6,12) uzak metastaz görülmüş olup, 46'sında (%93,88) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında uzak metastaz görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,293$) (**Tablo 4.18**).

Tablo 4.18: Adenokarsinomlarda tCD10 ekspresyonunun lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz dağılımı

		tCD10 DE		tCD10 YE		p
LVi	Yok	18	36,73%	9	40,91%	0,738
	Var	31	63,27%	13	59,09%	
LN metastazı	Yok	24	48,98%	12	54,55%	0,664
	Var	25	51,02%	10	45,45%	
Uzak metastaz	Yok	46	93,88%	19	87,50%	0,293
	Var	3	6,12%	3	12,50%	

LVİ: Lenfovasküler invazyon **LN:** Lenf nodu **DE:** Düşük ekspresyon **YE:** Yüksek ekspresyon

Adenokarsinom vakalarında sCD10 ile yüksek ekspresyon gösteren vakaların 3'ü (%25) 40-60 yaşlar arasında, 9'u (%75) 60 yaş üzerindedir. sCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 5'i (%8,47) 40 yaş altında, 22'si (%37,29) 40-60 yaşlar arasında, 32'si (%54,24) 60 yaş üzerindedir. Adenokarsinomlarda sCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,335$) (**Tablo 4.19**).

sCD10 ile yüksek ekspresyon gösteren vakaların 9'u (%75) erkek, 3'ü (%25) kadın hastadır. sCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 36'sı (%61,02) erkek, 23'ü (%38,98) kadın hastadır. Adenokarsinomlarda sCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,359) (**Tablo 4.19**).

sCD10 ile yüksek ekspresyon gösteren vakaların 6'sı (%50) rektosigmoid bölge, 2'si (%16,67) sol kolon, 4'ü (%33,33) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. sCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 43'ü (%72,88) rektosigmoid bölge, 7'si (%11,86) sol kolon, 9'u (%15,25) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Adenokarsinomlarda sCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında lezyonların yerleşim yeri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,257) (**Tablo 4.19**).

Tablo 4.19: Adenokarsinomlarda sCD10 ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

		sCD10 DE		sCD10 YE		p
Yaş	< 40 Yaş	5	8,47%	0	0,00%	0,335
	40-60 Yaş	22	37,29%	3	25,00%	
	>60 Yaş	32	54,24%	9	75,00%	
Cinsiyet	Erkek	36	61,02%	9	75,00%	0,359
	Kadın	23	38,98%	3	25,00%	
Yerleşim yeri	Rektosigmoid Bölge	43	72,88%	6	50,00%	0,257
	Sol Kolon	7	11,86%	2	16,67%	
	Sağ ve Transvers Kolon	9	15,25%	4	33,33%	

DE: Düşük ekspresyon **YE:** Yüksek ekspresyon

Adenokarsinomlarda sCD10 yüksek ekspresyonu gösteren vakaların 10'u (%83,33) histolojik olarak düşük dereceli, 2'si (%16,67) yüksek derecelidir. sCD10 düşük ekspresyonu gösteren vakaların 47'si (%79,66) histolojik olarak düşük dereceli, 12'si (%20,34) yüksek

derecelidir. Adenokarsinomlarda sCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında histolojik derece dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,771) (**Tablo 4.20**).

Tablo 4.20: Adenokarsinomlarda sCD10 ekspresyonunun histolojik derece dağılımı

		sCD10 DE		sCD10 YE		p
Histolojik derece	DD	47	79,66%	10	83,33%	
	YD	12	20,34%	2	16,67%	0,771

DD: Düşük dereceli **YD:** Yüksek dereceli **DE:** Düşük ekspresyon **YE:** Yüksek ekspresyon

Adenokarsinomlarda sCD10 yüksek ekspresyonu gösteren vakaların 2'si (%16,67) pT2, 9'u (%75,00) pT3, 1'i (%8,33) pT4 patolojik tümör evresindedir. sCD10 düşük ekspresyonu gösteren vakaların 4'ü (%6,78) pT1, 9'u (%15,25) pT2, 32'si (%54,24) pT3, 14'ü (%23,73) pT4 patolojik tümör evresindedir. Adenokarsinomlarda sCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında patolojik tümör evresi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,442) (**Tablo 4.21**).

Tablo 4.21: Adenokarsinomlarda sCD10 ekspresyonunun patolojik tümör evresi (pT) dağılımı

		sCD10 DE		sCD10 YE		p
p T	1	4	6,78%	0	0,00%	
	2	9	15,25%	2	16,67%	
	3	32	54,24%	9	75,00%	
	4	14	23,73%	1	8,33%	0,442

DE: Düşük ekspresyon **YE:** Yüksek ekspresyon

Adenokarsinomlarda sCD10 yüksek ekspresyonu gösteren vakaların 10'unda (%83,33) lenfovasküler invazyon görülmüş olup, 2'sinde (%16,67) görülmemiştir. sCD10 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların 34'ünde (%57,63) lenfovasküler invazyon görülmüş olup,

25'inde (%42,37) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda sCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında lenfovasküler invazyon görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,094) (**Tablo 4.22**).

Adenokarsinomlarda sCD10 yüksek ekspresyonu gösteren vakaların 9'unda (%75,00) lenf nodu metastazı görülmüş olup, 3'ünde (%25,00) görülmemiştir. sCD10 düşük ekspresyonu gösteren vakaların 26'sında (%44,07) lenf nodu metastazı görülmüş olup, 33'ünde (%55,93) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda sCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında lenf nodu metastazı görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,052) (**Tablo 4.22**).

Adenokarsinomlarda sCD10 yüksek ekspresyonu gösteren vakaların 1'inde (%8,33) uzak metastaz görülmüş olup, 11'inde (%91,67) görülmemiştir. sCD10 düşük ekspresyonu gösteren vakaların 5'inde (%8,47) uzak metastaz görülmüş olup, 54'ünde (%91,53) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda tCD10 ile yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon gösteren gruplar arasında uzak metastaz görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,978) (**Tablo 4.22**).

Tablo 4.22: Adenokarsinomlarda sCD10 düşük ve yüksek ekspresyonunda lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz görülme oranları

		sCD10 DE		sCD10 YE		p
LVi	Yok	25	42,37%	2	16,67%	0,094
	Var	34	57,63%	10	83,33%	
LN metastazı	Yok	33	55,93%	3	25,00%	0,052
	Var	26	44,07%	9	75,00%	
Uzak metastaz	Yok	54	91,53%	11	91,67%	0,978
	Var	5	8,47%	1	8,33%	

LVi: Lenfovasküler invazyon **LN:** Lenf nodu **DE:** Düşük ekspresyon **YE:** Yüksek ekspresyon

Adenokarsinom vakalarında CD74 ile immünreaktivite gösteren vakaların 1'i (%3,85) 40 yaş altında, 13'ü (%50) 40-60 yaşlar arasında, 12'si (%46,15) 60 yaş üzerindedir. CD74 immünreaktivitesi göstermeyen vakaların 4'ü (%8,89) 40 yaş altında, 12'si (%26,67) 40-60

yaşlar arasında, 29'u (%64,44) 60 yaş üzerindedir. Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi ile yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,129) (**Tablo 4.23**).

CD74 ile immünreaktivite gösteren vakaların 14'ü (%53,85) erkek, 12'si (%46,15) kadın hastadır. CD74 ile immünreaktivite göstermeyen vakaların 31'i (%68,89) erkek, 14'ü (%31,11) kadın hastadır. Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,205) (**Tablo 4.23**).

CD74 ile immünreaktivite gösteren vakaların 19'u (%73,08) rektosigmoid bölge, 3'ü (%11,54) sol kolon, 4'ü (%15,38) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. CD74 ile immünreaktivite göstermeyen vakaların 30'u (%66,67) rektosigmoid bölge, 6'sı (%13,33) sol kolon, 9'u (%20) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi ile yerleşim yeri dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,847) (**Tablo 4.23**).

Tablo 4.23: Adenokarsinomlarda CD74 ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

		CD74 negatif		CD74 pozitif		p
Yaş	< 40 Yaş	4	8,89%	1	3,85%	0,129
	40-60 Yaş	12	26,67%	13	50,00%	
	>60 Yaş	29	64,44%	12	46,15%	
Cinsiyet	Erkek	31	68,89%	14	53,85%	0,205
	Kadın	14	31,11%	12	46,15%	
Yerleşim yeri	Rektosigmoid Bölge	30	66,67%	19	73,08%	0,847
	Sol Kolon	6	13,33%	3	11,54%	
	Sağ ve Transvers Kolon	9	20,00%	4	15,38%	

Adenokarsinomlarda CD74 ile immünreaktivite gösteren vakaların 22'si (%84,62) histolojik olarak düşük dereceli, 4'ü (%15,38) yüksek derecelidir. CD74 ile immünreaktivite göstermeyen vakaların 35'i (%77,78) histolojik olarak düşük dereceli, 10'u (%22,22) yüksek

derecelidir. Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi ile histolojik derece dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,485$) (**Tablo 4.24**).

Tablo 4.24: Adenokarsinomlarda CD74 ekspresyonunun histolojik derece dağılımı

		CD74 negatif		CD74 pozitif		p
Histolojik derece	DD	35	77,78%	22	84,62%	0,485
	YD	10	22,22%	4	15,38%	

DD: Düşük dereceli **YD:** Yüksek dereceli

Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi gösteren vakaların 3'ü (%11,54) pT1, 6'sı (%23,08) pT2, 14'ü (%53,85) pT3, 3'ü (%11,54) pT4 patolojik tümör evresindedir. CD74 immünreaktivitesi göstermeyen vakaların 1'i (%2,22) pT1, 5'i (%11,11) pT2, 27'si (%60,00) pT3, 12'si (%26,67) pT4 patolojik tümör evresindedir. Adenokarsinomlarda CD74 ile immünreaktivitesi ile patolojik tümör evresi dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,114$) (**Tablo 4.25**).

Tablo 4.25: Adenokarsinomlarda CD74 ekspresyonunun patolojik tümör evresi dağılımı

	CD74 pozitif		CD74 negatif		p
p T 1	3	11,54%	1	2,22%	0,114
p T 2	6	23,08%	5	11,11%	
P T 3	14	53,85%	27	60,00%	
P T 4	3	11,54%	12	26,67%	

Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi gösteren vakaların 12'sinde (%46,15) lenfovasküler invazyon görülmüş olup, 14'ünde (%53,85) görülmemiştir. CD74 immünreaktivite göstermeyen vakaların 32'sinde (%71,11) lenfovasküler invazyon görülmüş olup, 13'ünde (%28,89) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi ile lenfovasküler invazyon görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,037$) (**Tablo 4.26**). CD74 immünreaktivitesi görülen adenokarsinom

vakalarında lenfovasküler invazyon görülme oranı, CD74 immünreaktivitesi göstermeyenlere göre daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4.26: Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesinin lenfovasküler invazyon dağılımı

		CD74 negatif		CD74 pozitif		p
LİV	Yok	13	28,89%	14	53,85%	0,037
	Var	32	71,11%	12	46,15%	

LİV: Lenfovasküler invazyon

Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi gösteren vakaların 12'sinde (%46,15) lenf nodu metastazı görülmüş olup, 14'ünde (%53,85) görülmemiştir. CD74 immünreaktivitesi göstermeyen vakaların 23'ünde (%51,11) lenf nodu metastazı görülmüş olup, 22'sinde (%48,89) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi ile lenf nodu metastazı görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,687$) (**Tablo 4.27**).

Tablo 4.27: Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesinin lenf nodu metastaz dağılımı

		CD74 negatif		CD74 pozitif	
LN metastazı	Yok	22	48,89%	14	53,85%
	Var	23	51,11%	12	46,15%

LN: Lenf nodu

Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi gösteren vakaların 26'sında (%100) uzak metastaz görülmemiştir. CD74 immünreaktivitesi göstermeyen vakaların 6'sında (%13,33) uzak metastaz görülmüş olup, 39'unda (%86,67) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesi ile uzak metastaz dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,052$) (**Tablo 4.28**).

Tablo 4.28: Adenokarsinomlarda CD74 immünreaktivitesinin uzak metastaz dağılımı

		CD74 negatif		CD74 pozitif	
Metastaz	Yok	39	86,67%	26	100,00%
	Var	6	13,33%	0	0,00%

Adenokarsinom vakalarında Bcl-2 ile immünreaktivite gösteren vakaların 3'ü (%8,33) 40 yaş altında, 11'i (%30,56) 40-60 yaşlar arasında, 22'si (%61,11) 60 yaş üzerindedir. Bcl-2 immünreaktivitesi göstermeyen vakaların 2'si (%5,71) 40 yaş altında, 14'ü (%40,00) 40-60 yaşlar arasında, 19'u (%54,29) 60 yaş üzerindedir. Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesi ile yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,682$) (**Tablo 4.29**).

Bcl-2 ile immünreaktivite gösteren vakaların 22'si (%61,11) erkek, 14'ü (%38,89) kadın hastadır. Bcl-2 ile immünreaktivite göstermeyen vakaların 23'ü (%65,71) erkek, 12'si (%34,29) kadın hastadır. Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesi ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,687$) (**Tablo 4.29**).

Bcl-2 ile immünreaktivite gösteren vakaların 25'i (%69,44) rektosigmoid bölge, 4'ü (%11,11) sol kolon, 7'si (%19,44) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Bcl-2 ile immünreaktivite göstermeyen vakaların 24'ü (%68,57) rektosigmoid bölge, 5'i (%14,29) sol kolon, 6'sı (%17,14) sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesi ile yerleşim yeri dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,907$) (**Tablo 4.29**).

Tablo 4.29: Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesinin yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri dağılımı

		BCL-2		BCL-2		
Adenokarsinom		Negatif		Pozitif		p
Yaş	< 40 Yaş	2	5,71%	3	8,33%	0,682
	40-60 Yaş	14	40,00%	11	30,56%	
	>60 Yaş	19	54,29%	22	61,11%	
Cinsiyet	Erkek	23	65,71%	22	61,11%	0,687
	Kadın	12	34,29%	14	38,89%	
Yerleşim yeri	Rektosigmoid Bölge	24	68,57%	25	69,44%	0,907
	Sol Kolon	5	14,29%	4	11,11%	
	Sağ ve Transvers Kolon	6	17,14%	7	19,44%	

Adenokarsinomlarda Bcl-2 ile immünreaktivite gösteren vakaların 27'si (%75,00) düşük dereceli, 9'u (%25,0) yüksek derecelidir. Bcl-2 ile immünreaktivite göstermeyen vakaların 30'u (%85,71) düşük dereceli, 5'i (%14,29) yüksek derecelidir. Adenokarsinomlarda Bcl-2 ile immünreaktivitesi ile histolojik derece dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,257) (**Tablo 4.30**).

Tablo 4.30: Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesinin histolojik derece dağılımı

		Bcl-2 negatif		Bcl-2 pozitif		p
Histolojik derece	DD	30	85,71%	27	75,00%	
	YD	5	14,29%	9	25,00%	0,257

DD: Düşük dereceli **YD:** Yüksek dereceli

Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesi gösteren vakaların 1'i (%2,78) pT1, 8'i (%22,22) pT2, 20'si (%55,56) pT3, 7'si (%19,44) pT4 patolojik tümör evresindedir. Bcl-2

immünreaktivitesi göstermeyen vakaların 3'ü (%8,57) pT1, 3'ü (%8,57) pT2, 21'i (%60,00) pT3, 8'i (%22,86) pT4 patolojik tümör evresindedir. Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesi ile patolojik tümör evresi dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,341) (**Tablo 4.31**).

Tablo 4.31: Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesinin patolojik tümör evresi dağılımı

	Bcl-2 negatif		Bcl-2 pozitif		p
p T 1	3	8,57%	1	2,78%	
p T2	3	8,57%	8	22,22%	
P T3	21	60,00%	20	55,56%	
P T4	8	22,86%	7	19,44%	0,341

Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesi gösteren vakaların 22'sinde (%61,11) lenfovasküler invazyon görülmüş olup, 14'ünde (%38,89) görülmemiştir. Bcl-2 ile immünreaktivite göstermeyen vakaların 22'sinde (%62,86) lenfovasküler invazyon görülmüş olup, 13'ünde (%37,14) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesi ile lenfovasküler invazyon görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,881) (**Tablo 4.32**).

Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesi gösteren vakaların 20'sinde (%55,56) lenf nodu metastazı görülmüş olup, 16'sında (%44,44) görülmemiştir. Bcl-2 ekspresyonu göstermeyen vakaların 15'inde (%42,86) lenf nodu metastazı görülmüş olup, 20'sinde (%57,14) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesi ile lenf nodu metastazı görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,285) (**Tablo 4.32**).

Adenokarsinomlarda Bcl-2 ile immünreaktivite gösteren vakaların 1'inde (%2,78) uzak metastaz görülmüş olup, 35'inde (%97,22) görülmemiştir. Bcl-2 ile immünreaktivite göstermeyen vakaların 5'inde (%14,29) uzak metastaz görülmüş olup, 30'unda (%85,71) görülmemiştir. Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesi ile uzak metastaz görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,115$) (**Tablo 4.32**).

Tablo 4.32: Adenokarsinomlarda Bcl-2 immünreaktivitesinin lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz dağılımları

		Bcl-2 negatif		Bcl-2 pozitif		p
LVi	Yok	13	37,14%	14	38,89%	0,881
	Var	22	62,86%	22	61,11%	
LN metastazı	Yok	20	57,14%	16	44,44%	0,285
	Var	15	42,86%	20	55,56%	
Uzak metastaz	Yok	30	85,71%	35	97,22%	0,081
	Var	5	14,29%	1	2,78%	

LVİ: Lenfovasküler invazyon **LN:** Lenf nodu

5. TARTIŞMA

Kolon kanseri gastrointestinal sistemin en sık malignitesi ve dünya genelinde morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindendir (1). En sık gelişmiş ülkelerde görülmekle birlikte Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılı kanser istatistiklerine göre ülkemizde tüm kanserler arasında erkeklerde ve kadınlarda üçüncü sıradadır (2).

KRK'ların görülme sıklığı 50 yaşından sonra artar. Ortalama görülme yaşı 62'dir (3). Hastaların sadece %1-2'si 40 yaş altındadır (15). Do Trong Khanh ve arkadaşlarının yaptığı 206 olguluk bir KRK çalışmasında ise vakaların %35,4'ü 60 yaş altında, %65,6'sı 60 yaş üzerindedir (152). Bizim çalışmamızdaki kolorektal karsinomlu vakaların %7,04'ü 40 yaş altında, %35,21'i 40-60 yaş arasında, %57,75'i 60 yaş üzerindedir. 40 yaş altı hasta oranı literatüre göre daha yüksek, 60 yaş üzeri hasta oranı ise daha düşüktür. Bu farklılık KRK etiolojisinde rol oynayan diyet, çevresel faktörler ve genetik etkenlere bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamız insidans veya prevelans saptamaya yönelik epidemiyolojik bir çalışma olarak planlanmamış; retrospektif olarak, tek merkeze başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır. Hastanemizin bulunduğu bölgede KRK için taramaların daha erken yaşlarda başlaması gerektiği söylenebilir.

KRK'larda her iki cinste görülme sıklığı birbirine yakındır (1,3,25). Do Trong Khanh ve arkadaşlarının yaptığı 206 olguluk çalışmada ise vakaların %44,7'si erkek, %55,3'ü kadındır (152). Bizim çalışmamızda ise KRK'lı hastaların %63,38'i erkek, %36,62'si kadındır. Literatüre göre erkek oranının daha yüksek olması etiolojide rol oynayan diyet, çevresel faktörler ve genetik etkenlere bağlı olabilir. Ancak bizim çalışmamızda kadınlarda düşük insidansın varlığı hormonal faktörleri de akla getirmektedir. Bununla birlikte çalışmamız insidans veya prevelans saptamaya yönelik epidemiyolojik bir çalışma olarak planlanmamış; retrospektif olarak, tek merkeze başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır.

Adenomların %40'ı sağ kolon, %40'ı sol kolon ve %20'si rektal yerleşimlidir (3). Bizim çalışmamızdaki DDD adenom vakalarının %52,38 rektosigmoid bölge, %9,52'si sol kolon, %38,10'u sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. YDD adenom vakalarının %65,22'si rektosigmoid bölge, %13,04'ü sol kolon, %21,74'ü sağ ve transvers kolon yerleşimlidir. Sol kolon yerleşimli DDD ve YDD adenom oranının ve sağ ve transvers kolon yerleşimli YDD adenom oranının literatüre göre daha az olmasının nedeni genetik ve çevresel etkenler

olabilir. Adenokarsinomlar ise literatüre göre %50-60 oranında rektosigmoid bölgede yerleşir (16). Adenokarsinom vakalarımızın ise %69,01'i rektosigmoid bölge yerleşimli olup, literatüre göre bu oran yüksektir. Bu farklılığın genetik ve çevresel etkenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Wolmark ve arkadaşlarının Dukes' evreleme sisteminde Dukes' B ve C olarak olarak tanımlanmış 1250 kolorektal kanser vakasını kapsayan çalışmasında ortalama tümör çapı Dukes' B lezyonlar için 5,7, Dukes' C lezyonlar için 5,2 olarak bulunmuştur (88). Bizim çalışmamızda adenokarsinomlarda ortalama çap literatür ile uyumlu olarak 5,3 cm'dir.

Adenokarsinomların %80'i histolojik olarak düşük dereceli, %20'si yüksek dereceli olarak bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızdaki adenokarsinom vakalarının %80,28'i düşük dereceli, %19,72'si yüksek dereceli olup, dağılım literatür bilgileri ile uyumludur.

Shin Fujita ve arkadaşlarının 1025 KRK içeren çalışmasında vakaların %13,8'i pT2, %73'ü pT3, %13,3'ü p T4 evresindedir (174). Do Trong Khanh ve arkadaşlarının yaptığı 206 olguluk KRK çalışmasında vakaların %6,8'i pT1, %16,5'i pT2, %44'7'si pT3, %32'si pT4 patolojik tümör evresindedir (152). Rasha A. Khairy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 30 KRK olgusun 4'ü (%13,3) pT2, 24'ü (%80) pT3, 2'si (%6,7) pT4 evresindedir (175). Bizim çalışmamızda 71 KRK vakasının %5,63'ü pT1, %15,49'u pT2, %57,75'i pT3, %21, 13'ü pT4'tür. pT1 ve pT2 oranları literatür ile benzer olup, pT3 ve pT4 oranı çalışmalar arası oldukça farklılık göstermektedir. Bu farklılık vaka sayılarının çok farklı olmasından, çalışmaya alınan farklı histolojik tipteki tümör gruplarının varlığından veya genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak tümörün seyrinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca çalışma dışı bıraktığımız neoadjuvan tedavi almış vakaların pT dağılımı ve pT4 vakaların operasyon öncesi daha düşük sağ kalımı ile ilişkili olabilir.

Shin Fujita ve arkadaşlarını yaptığı 1025 KRK içeren çalışmasında lenf nodu metastaz sıklığı %47,2 (174), Khairy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenf nodu metastaz sıklığı %46,7 (175), Do Trong Khanh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %46,1'dir (152). Bizim çalışmamızda bu oran %49,3'tür ve sonuçlarımız literatür ile benzerdir.

Tanı anında KRK'ların %20'den fazlası metastatiktir (176). DoTrong Khanh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzak metastaz sıklığı %18 (152), Shin Fujita ve arkadaşlarının

alışmasında bu oran %20 (174), Fujimato ve arkadaşlarının çalışmasında %24,2'dir (8). Bizim alışmamızda bu oran %8,45 olup literatürdeki orandan düşüktür. Bu farklılığın sebebi vaka sayımızın daha az olması, vakaların hepsine tüm vücut taramasının yapılamamış olması ve hastaların operasyon sonrası takip bilgilerindeki eksikliklerimiz olabilir. Ayrıca pT1 vaka grubu içermeyen çalışmalarda bu oran genel olarak daha da yüksek bulunmuştur (8,174). Bu da tümör derinliği arttıkça metastaz potansiyelinin artışına bağlıdır.

Kolon kanserinde lezyonun patolojik ve anatomik özellikleri kullanılarak oluşturulan TNM sınıflaması günümüzde adjuvan tedavi kararında en önemli etkindir. Ancak postoperatif süreçte aynı patolojik evredeki hastaların, lokal nüks ve metastaz açısından birbirlerinden farklı seyretmeleri; tümörün lenf nodu tutulumu, intramural derinlik gibi parametrelerini değerlendiren standart patolojik evrelemenin (TNM) bu hastalarda prognozu göstermede yetersiz kalabildiğini göstermektedir. Son yıllarda ise tümörlerin anatomik ve patolojik özelliklerinin yanında, stromal komponentin ve moleküler özelliklerinin de biyolojik davranışı ve tedaviye yanıtı belirlemede önemli olduğu tartışılmaktadır. KRK'larda stromal komponent ve moleküler özelliklerinin tümör gelişimi ve prognoz ile ilişkisini araştıran çalışmalar da mevcuttur (5,150,152).

Matriks metalloproteinazları (MMPs), apoptozu inhibe eden ve invazyonu stimüle eden, ekstraselüler matriks (ECM) komponentlerinin ayrışmasını, angiogenez ve immün yanıtın düzenlenmesini sağlayan bioaktif moleküllerin salgılanması yolu ile kanser gelişiminde rol alır (143). CD10 membrana bağlı çinko bağımlı bir metalloproteazdır. Normalde böbrek, meme, akciğer, barsak ve prostat gibi dokuların epitel hücrelerinde eksprese edilir. CD10 ekspresyonundaki düzensizliğin bir çok tümörün gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (145). Daha önce yapılan çalışmalarda pankreas ve akciğer kanser hücrelerinde büyümeyi baskıladığı bildirilmiştir (145,146). Başka bir çalışmada ise primer mesane tümörlerinde yüksek CD10 ekspresyonunun iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (147). Ayrıca CD10 ekspresyonu uterin serviks kanserleri ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında da daha iyi klinik gidişle ilişkilendirilmiştir (144). Skuamöz hücreli karsinomda IL-1 tarafından indüklenen CD10 eksprese eden fibroblastlar, substans P salınımı yoluyla kanser hücrelerinde invazyonu inhibe ederler (148). CD10 ekspresyonu kolorektal karsinomlarda tümör hücrelerinde, tümör ilişkili fibroblastlarda ve infiltran inflamatuvar

hücrelerde saptanmıştır (8,149-152). Diğer tümörlerdeki biyolojik etkilerine karşılık, KRK 'da CD10 ekspresyonu karaciğer metastazı ve kötü klinik gidişle koreledir (8,149).

Rasha A. Khairy ve arkadaşları KRK'larda tümör gelişiminde CD10 ekspresyonunun önemini araştıran bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada 10 düşük dereceli displazili adenom, 10 yüksek dereceli displazili adenom ve 30 kolorektal karsinom olgusunda tCD10 ve sCD10 ekspresyonu değerlendirilmiştir. %10 dan fazla tümör hücresinde boyanma varlığında tCD10 pozitif kabul edilmiştir. sCD10 ise boyanma yüzdesine göre dört gruba ayrılmıştır (0: <%10, +1: %10-25, +2: %25-50, +3: >%50). 0 ve +1 negatif grup, +2 ve +3 pozitif grup olarak kabul edilmiştir. tCD10 ekspresyonu düşük dereceli displazili adenomlarda %20, yüksek dereceli displazili adenomlarda %50 ve invaziv KRK 'larda %80 oranında pozitiflik göstermiştir ve bu sonuçlar istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır. sCD10 düşük dereceli displazili adenomlarda %30, yüksek dereceli displazili adenomlarda %60, invaziv kanser vakalarında %57 oranında pozitiflik göstermiştir. İnvaziv kanser ve yüksek dereceli displazili adenomlarda, düşük dereceli displazili adenomlardan daha yüksek oranda sCD10 pozitifliği saptanmıştır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (175). Ogawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer şekilde invaziv KRK ve YDD adenom vakalarında sCD10 pozitifliği (%79 ve %70,6), DDD adenomlara (%21,9) göre daha yüksek oranlardadır ve sCD10 ekspresyonunun DDD adenomdan YDD adenom gelişimi aşamasında etkili olduğu düşünülmüştür (150).

Tae Jung Jang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplamda 123 hasta; 17 non-neoplastik kolon, 15 hiperplastik polip, 22 düşük dereceli displazili tübüler adenom, 27 yüksek dereceli displazili tübüler adenom, 10 intramukozal karsinom, 32 invaziv KRK (5 pT2 ve 27 pT3) çalışmaya dahil edilmiş ve preoperatif kemoterapi alan, acil cerrahi yapılan ve müsinöz adenokarsinom tanısı alan hastalar dışlanmıştır. Bu çalışmada tCD10 için %10 ve üzeri, sCD10 için %20'nin üzerinde boyanma varlığı pozitif olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında tCD10 ekspresyonu non-neoplastik kolon ve hiperplastik poliplerin tamamında negatif iken, düşük dereceli displazili tübüler adenomların %14'ünde, yüksek dereceli displazili tübüler adenomların %22'sinde, intramukozal KRK'ların %40'ında, invaziv KRK'ların %44'ünde pozitif olarak değerlendirilmiştir. sCD10 ekspresyonu ise non-neoplastik kolon ve hiperplastik poliplerin tamamında negatif iken, düşük dereceli displazili tübüler adenomların %14'ünde, yüksek dereceli displazili tübüler adenomların %41'inde, intramukozal KRK'ların %70'inde, invaziv KRK'ların %88'inde pozitif olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak tCD10

invaziv KRK'larda, non-neoplastik kolon ve düşük dereceli displazili tübüler adenomlardan anlamlı olarak daha yüksek oranda pozitiflik göstermiştir. Yüksek dereceli displazili tübüler adenom, intramukozal ve invaziv KRK'lar arasında ise tCD10 pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. sCD10 ekspresyonu ise invaziv KRK'larda, diğer gruplardan (intramukozal karsinom hariç) anlamlı olarak daha yüksek pozitiflik oranına sahiptir. Yüksek dereceli displazili tübüler adenom ve intramukozal karsinom arasında sCD10 pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca düşük dereceli displazili ve yüksek dereceli displazili tübüler adenomlar arasında tCD10 ve sCD10 pozitifliklerinded  anlamlı farklılık görülmemiştir. Bunlara ek olarak tCD10 ve sCD10 pozitiflik oranlarının non-neoplastik kolondan invaziv KRK'a doğru gittikçe arttığı gösterilmiştir (5).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da düşük dereceli adenomlarda %0,8, yüksek dereceli adenomlarda %9,1, invaziv KRK'larda %40 olarak saptanan tCD10 ekspresyonunun invaziv karsinoma doğru progresyon gösterdiği saptanmıştır (177). Ayrıca diğer bazı çalışmalarda da tCD10 ekspresyonunun invaziv kanserlerde, adenomlardan daha sık görüldüğü bildirilmiştir (178-180).

Bizim  alışmamızda ise tCD10 düşük dereceli displazili adenomların tamamında düşük ekspresyon göstermekte iken, yüksek dereceli displazili adenomların %4,35'inde, invaziv karsinomların %30,99'unda yüksek ekspresyon göstermektedir. İnvaziv karsinomlarda tCD10 ekspresyonu literatür ile uyumlu olarak, adenomlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. sCD10 düşük dereceli displazili adenomların tamamında düşük ekspresyon göstermekte iken, yüksek dereceli displazili adenomların %4,35'inde, invaziv karsinomların %16,9'unda yüksek ekspresyon göstermektedir. Adenokarsinomlarda sCD10 ekspresyonu literatür ile uyumlu olarak adenomlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Düşük ve yüksek dereceli displazili adenomlar arasında ise tCD10 ve sCD10 ekspresyonları açısından literatür ile uyumlu olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Düşük dereceli ve yüksek dereceli displazili adenomlarda yukarıdaki çalışmalara göre çok daha düşük tCD10 ve sCD10 oranları saptanmıştır (5,150,175,177). Bu farklılık yüksek ekspresyon düzeyini %30 kabul etmemizden kaynaklanıyor olabilir. Buna rağmen bizim çalışmamızda da DDD adenomdan KRK'a doğru gittikçe artan oranlarda tCD10 ve sCD10 ekspresyonu izlenmiş olup, bulgularımız CD10 ekspresyonunun KRK'larda tümör gelişimi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. CD10 ekspresyonunun KRK'larda hem epitel hem de stromal hücrelerde artmış yüksek

ekspresyonu, bir metalloproteaz olan CD10'un invazyon aşamasında ve tümörün mikroçevresini oluşturmada önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.

Do Trong Khanh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 206 invaziv KRK vakasında %35 oranında tCD10 yüksek ekspresyonu ve %35,9 oranında sCD10 yüksek ekspresyonu saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda tCD10 ve sCD10 değerlendirmesinde, aynı değerlendirme kriterlerini kullanmamıza rağmen; KRK'larda daha düşük izlenen yüksek ekspresyon oranları (%30,99 ve %16,90) saptanmıştır. Bu farklılık, yukarıdaki çalışmanın bizim çalışmamızda dışlamış olduğumuz preoperatif kemoterapi alan, acil cerrahi yapılan ve müsinöz adenokarsinom tanısı alan hastaları da kapsayan bir çalışma olması ve bizim vaka sayımızın daha az olması olabilir.

Do Trong Khanh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invaziv karsinomlarda tCD10 ekspresyonu ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. İyi diferansiye tümörlerde %42, orta diferansiye tümörlerde %35,4 oranında tCD10 yüksek ekspresyonu saptanırken, kötü diferansiye tümörlerin tamamında düşük ekspresyon saptanmıştır. tCD10 yüksek ekspresyon oranının iyi diferansiyeden kötü diferansiye tümörlere doğru anlamlı olarak azaldığı görülmektedir (152). Bizim çalışmamızda tCD10 ve histolojik derece arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup, düşük dereceli tümörlerde %29,8 oranında, yüksek dereceli tümörlerde %35,71 oranında yüksek ekspresyon saptanmıştır. Bu farklılığın nedeni bizim çalışmamızda 71 adenokarsinom vakasının 14'ünün (%19,71) yüksek dereceli olmasına rağmen, yapılan çalışmada 206 vakadan 12'sinin (%5,8) yüksek dereceli adenokarsinom olması olabilir. Aynı çalışmada sCD10 ekspresyonu, tümör lokalizasyonu ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Lokalizasyon kolon ve rektum olarak sınıflandırılmış olup, kolonda %28,1 ve rektumda %45,7 oranında sCD10 yüksek ekspresyonu gösterilmiştir. Rektum yerleşimli tümörlerde sCD10 yüksek ekspresyon oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (152). Bizim çalışmamızda ise bu oran rektosigmoid bölge yerleşiminde %17,22 ve diğer bölgelerin yerleşiminde ise %27,27'dir. Rektum ve sigmoid bölge tümörlerini aynı kategoride değerlendirmemize rağmen, bizim çalışmamızda rektosigmoid bölge tümörlerinde sCD10 yüksek ekspresyon oranımız bu çalışmaya göre oldukça düşük çıkmıştır. Bu farklılık da bizim çalışmamızın vaka sayısının daha az olmasına bağlanabilir.

Rasha A. Khairy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tCD10 ile tümör derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup; tCD10 ekspresyonu 30 invaziv karsinom vakasında, T2 (4) olgularında %100, T3 (24) olgularında %83 oranında pozitiflik göstermiştir. T4 (2) olguların tamamında negatiftir. Bu bulgularla tCD10 ekspresyonunun erken evre KKK'da invazyon potansiyelinde etkili rol oynayabileceği düşünülmüştür (175). Bizim çalışmamızda tümör derinliği ile CD10 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılık, bizim çalışmamızdaki tCD10 için kullandığımız eşik değerin daha yüksek olması ve bahsedilen çalışmanın vaka sayısının daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Del Rio P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 36 adenomatöz polip zemininde gelişen KKK olgusunun 28'inde tCD10 pozitifliği saptanmıştır ve 18 hafif-orta derecede displazili kolorektal adenomun tamamında CD10 negatiftir. İstatistiksel olarak invaziv karsinom ve hafif-orta dereceli displazili adenomun CD10 immünreaktiviteyi arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca tCD10 pozitif hastalarda, tCD10 negatif hastalara göre yüksek spesifite ve yüksek prediktif değerle lenf nodu tutulumunda artmış insidans saptanmıştır. tCD10 pozitif hastalarda, tCD10 negatif hastalara göre yüksek spesifite ve yüksek prediktif değerle Astler-Coller evreleme sistemine göre grup C için ve histolojik derecelendirmede grade 3 için artmış insidans saptanmıştır. Fakat bu parametrelerle CD10 immünreaktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (7). Bizim çalışmamızda da CD10 immünreaktivitesi ile lenf nodu tutulumu, histolojik derece ve patolojik tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Spesifite ve prediktif değer hesaplanması ise yapılmamıştır.

Fujimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 122'si karaciğer metastazlı olan 505 KKK olgusunda, tCD10 ekspresyonu ile karaciğer metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (8). Shin Fujita ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada 1025 KKK hastasında, tümör hücrelerinde CD10 immünreaktivitesi değerlendirilmiştir. %5'den fazla hücre boyanması CD10 için pozitif kabul edilmiştir. CD10 pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış karaciğer metastaz oranları saptanmıştır (174). Bizim çalışmamızda tümöral hücrelerde CD10 ekspresyonu ile karaciğer metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılığın nedeni, olgu sayımızın azlığı, immünohistokimyasal değerlendirmedeki eşik değerlerimizin farklı olması ve bizim merkezimizdeki operasyon sonrası olguların takip bilgilerindeki eksiklikler olabilir. Ayrıca Fujimoto ve arkadaşlarının çalışmasının pT1 KKK içermemesi ve Shin Fujita ve arkadaşlarının çalışmasında sadece evre 2

ve 3 hastaların mevcut olması, bu çalışmaların bizim çalışmamıza göre genel olarak daha ileri evrelerdeki, metastaz potansiyeli daha yüksek KRK olgularında uygulanmış olması ile açıklanabilir.

Rasha A. Khairy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tCD10 ve sCD10 ekspresyonu ve yaş, cinsiyet, histolojik derece, lenf nodu durumu ve evre ile anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (176). Tae Jung Jang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invaziv karsinomlarda tCD10 ve sCD10 ekspresyonunun yaş, cinsiyet, diferansiyasyon, lokalizasyon, tümör derinliği ve lenf nodu metastazı parametreleriyle anlamlı ilişkisi gösterilememiştir (5). Bizim çalışmamızda da bu literatürlerle uyumlu olarak, tCD10 ve sCD10 ekspresyonunu ile olgulardaki klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

CD74 MHC II ile ilişkili bir transmembran glikoproteini olup, antijen prezentasyonunu düzenleyen önemli bir aracıdır. MIF (makrofaj inhibitör faktör) için bir reseptör görevi görür. MIF doğal ve kazanmış immün yanıtta olduğu gibi, karsinogeneizde de önemli role sahiptir (159). CD74 MIF ile bağlandığında, hücre proliferasyonunu ve anti-apoptotik mekanizmaları başlatır (9). Normal dokularda özellikle antijen prezentasyonu yapan B lenfosit, monosit, makrofaj, dendritik hücreler ve langerhans hücrelerinde yüksek miktarda CD74 eksprese edilir. Bununla birlikte düşük miktarda CD74 hücre yüzey ekspresyonu çoğu hücre tipinde mevcuttur (9). Dolayısıyla bütün normal ve neoplastik dokularda değişen oranlarda saptanır (153-155). Daha önce yapılmış çalışmalarda B-hücreli lenfoid malignitelerin %90'ında yüksek CD74 ekspresyonu tespit edilmiştir (156,157). Gastrointestinal (158-160), renal (161), küçük hücreli dışı akciğer (162), glioblastoma (163) gibi non-hematolojik malignitelerde de istatistiksel olarak normal dokulara göre artmış CD74 ekspresyonu saptanmıştır.

David V. Gold ve arkadaşlarının gastrointestinal dokularda CD74 ekspresyonunu değerlendiren çalışmalarında 19 normal kolon, 11 kolit, 13 adenom ve 98 KRK vakasında CD74 immünreaktivitesi yoğunluk ve yüzdeye göre değerlendirilmiştir. Adenom grubunda (%85), invaziv kanserli (%60) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda CD74 ekspresyonu saptanmıştır. Adenom sayısı az olduğu için DDD ve YDD adenom grupları arasında istatistiksel olarak bir değerlendirme yapılmamıştır (9). Bizim çalışmamızda ise DDD adenom (%9,52), YDD adenom (%34,78) ve adenokarsinom (%36,62) grupları arasında CD74 immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,058$).

Bu farklılık immünohistokimyasal değerlendirmelerin farklı yöntemlerle yapılmasından veya çalışmaya alınan adenom karsinom oranlarının oldukça farklı olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmamızda yüksek dereceli displazili adenom ve düşük dereceli displazili adenom grupları arasında ise CD74 immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Fakat bahsedilen çalışmanın aksine düşük dereceli displazili adenomdan adenokarsinoma doğru artan bir oran söz konusudur. Bu da CD74 ekspresyonunun kolorektal karsinogenezde rol oynadığını destekleyici bir bulgu olabilir.

Cuthbert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 55 kolorektal adenomun 47'sinde (%85) displastik epitel hücrelerinde CD74 immünreaktivitesi izlenmiştir. İHK'sal değerlendirmede boyanma 0-2 arasında skorlanmıştır (0, boyanma yok; 1, zayıf yoğunlukta, yamalı boyanma; 2, orta-şiddetli yoğunlukta, yaygın boyanma). 65 yaş üstü hastalarda CD74 skoru, 65 yaş altı hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptanmıştır. Adenomlar histolojik olarak hafif, orta ve ağır şeklinde derecelendirilmiş olup; ağır dereceli displazili adenomlarda CD74 immünreaktivite skoru, hafif ve orta dereceli displazili adenomlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (159). Bizim çalışmamızda CD74 ekspresyonu adenomların 10'unda (%22,72) pozitifdir. Displazi derecesi ve CD74 immünreaktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. DDD adenomlarda ve YDD adenomlarda CD74 immünreaktivitesinin yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçlarımızdaki bu farklılıklar çalışmalar arası CD74 skorlamasında, yaş gruplandırılmasında ve adenomların histolojik derecelendirilmesindeki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bahsedilen çalışmada adenomların sadece 6'sı ağır displazi içermektedir, diğer 49'u hafif ve orta derecede displazi içermektedir (159). Bizim çalışmamızda ise 23 yüksek dereceli displazili adenom ve 21 düşük dereceli displazili adenom mevcuttur.

Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 iyi diferansiye, 12 orta diferansiye ve 5 kötü diferansiye invaziv kolon karsinomunda CD74 immünreaktivitesi değerlendirilmiştir. CD74 ekspresyonu tümör hücrelerinde %10'dan fazla oranda boyanma varlığında pozitif kabul edilmiştir. CD74 immünreaktivitesi iyi diferansiye karsinomlarda %38, orta diferansiye olanlarda %58, kötü diferansiye karsinomlarda %100 oranında görülmüştür. CD74 immünreaktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede kötü diferansiyasyonla ilişkili olduğu saptanmıştır (164). Bizim çalışmamızda CD74 immünreaktivitesi düşük dereceli KRK'ların

%38,59'unda, yüksek dereceli KRK'ların 28,57'sinde pozitif saptanmıştır. CD74 immünreaktivitesi ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Skorlama sistemimizin aynı olmasına rağmen sonuçlarımızdaki bu farklılık histolojik derecelendirme sistemi ve bizim çalışmamızdaki yüksek dereceli adenokarsinom vakalarının sayıca daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde KRK'larda CD74 immünreaktivitesinin prognostik faktörlerle ilişkisi ile ilgili pek fazla çalışma bulunamamıştır. Çalışmalar genelde protein ekspresyon düzeyini ölçmeye yönelik moleküler testlerle yapılmıştır. Bizim çalışmamızda CD74 immünreaktivitesi KRK'larda patolojik prognostik faktörlerle karşılaştırılmıştır ve moleküler testler kullanılmamıştır. Lenfovasküler invazyon ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. CD74 immünreaktivitesi olan vakalarda lenfovasküler invazyon görülme oranı anlamlı derecede daha azdır ($p=0,037$). Bu konu ile ilgili olarak Katherine T. Morris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 KRK vakasında flow sitometrik analizle 25'inde artmış CD74 ekspresyon düzeyleri saptanmıştır. Lenf nodu metastazı olanlarda özellikle daha yüksek CD74 ekspresyon düzeyleri saptanmıştır. CD74'ün kötü klinik gidişi gösteren bir belirteç olduğu düşünülmüştür (181). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, CD74 immünreaktivitesinin lenfovasküler invazyon ile ters korele olduğu ve iyi prognostik bir faktör olabileceği düşünülmüştür.

CD74'ün KRK'larda tümör gelişiminde etkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte prognozda da etkili olduğu düşünülmektedir (9,159). CD74'ün KRK'larda prognostik faktörlerle ilişkisini araştıran ve yeni tedavi seçenekleri için yol gösterici olacak daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Bcl-2 apoptozu düzenleyen, bcl-2 gen ailesinin bir üyesi olan, 18. kromozomda yerleşmiş bir protoonkogendir. Bu gen ürünü apoptozu inhibe eden ve hücre yaşamının sürdürülmesini sağlayan bir iç mitokondrial membran proteindir. Son yıllarda çeşitli malignitelerde tümör progresyonu ve prognozundaki potansiyel rolleriyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (167). Genel bir görüş olarak bcl-2 eksprese eden kolorektal karsinomların daha iyi biyolojik davranışa sahip olduğu savunulmaktadır (12,13,168,182).

Keser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Bcl-2 ile hiç reaksiyon göstermeyen tümörler (negatif), tümör hücrelerinin %5'inden az boyanma görülenler (1+), %5-50 arası boyananlar (2+), %50'den fazla boyananlar (3+) olarak değerlendirmeye alınmıştır. 30 KRK

olgusunun 21' inde (%70) Bcl-2 pozitif olarak saptanmıştır. Bcl-2 boyanma yaygınlıkları ile tümörlerin grade, evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve lokal yayılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (183). Bizim çalışmamızda 71 KRK olgusunun 36'sında (%50,70) Bcl-2 ile immünreaktivite görüldü. Bcl-2 immünreaktivitesi ile yaş, cinsiyet, tümörlerin yerleşim yeri, histolojik derecesi, patolojik tümör evresi, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve uzak metastaz dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda Bcl-2 pozitifliğinin daha az oranda olmasının nedeni, değerlendirmede %10'dan fazla tümör hücresinde boyanmayı pozitif kabul etmemiz olabilir. Bahsedilen çalışmada bu oran %5'tir.

Melincovici ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 31 KRK vakasının 12'sinde (%39,13) Bcl-2 pozitif olarak değerlendirilmiştir (184). Bizim çalışmamızda Bcl-2 pozitivitesi için %10, bahsedilen çalışmada %5'den fazla hücrede pozitiflik olmasına rağmen, bizim pozitiflik oranımız daha yüksektir. Bunun nedeni vaka sayılarımızdaki farklılık ve bahsedilen çalışmada 10 (%32,2) vakanın adenokarsinomun klasik tipinden biraz daha kötü prognoza sahip müsinöz adenokarsinom olması olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda %19,72 oranında, bahsedilen çalışmada ise %21,74 oranında histolojik olarak yüksek dereceli tümör mevcuttur. Melincovici ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Bcl-2 immünreaktivitesi ve tümör diferansiyasyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bcl-2 pozitif vakaların daha iyi diferansiyasyon derecesine sahip olduğu görülmüştür ($p=0,043$) (184). Bizim çalışmamızda ise Bcl-2 immünreaktivitesi ve histolojik derece arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu farklılık vaka sayısındaki ve vaka popülasyonundaki farklılıktan kaynaklanabilir.

Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 93 olgunun %57'sinde Bcl-2 ekspresyonu pozitif olarak saptanmış ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda Bcl-2 ekspresyonunun düşük olduğu gösterilmiştir (168). Scopa ve arkadaşlarının Ki-67 ile birlikte Bcl-2 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında Bcl-2 ekspresyonu %65 olarak saptanmış ve düşük dereceli tümörü olan ve erken evre hastalarda Bcl-2 ekspresyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir (169). Bu iki çalışma Bcl-2 ekspresyonunun erken evre hastalıkla ilişkilive metastazla ters ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara benzer olarak başka bir çalışmada, Bcl-2 ekspresyonunun olmamasının metastazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (170). Bcl-2 ekspresyonunun tümör evresinden bağımsız olarak sağ kalımı artırdığını gösteren Leahy

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer olarak cinsiyet, yaş, patolojik tümör evresi ile Bcl-2 ekspresyonu arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (182). Diğer bir çalışmada ise Bcl-2 ekspresyonunun tümör rekürrensi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (185).

Alikanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 52 kolon kanseri vakasının 7'sinde (%13,5) Bcl-2 pozitif olarak saptanmıştır. Ayrıca Bcl-2 ekspresyonunun cinsiyet, evre, bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastaz varlığı ve histolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (186). Bu şekilde Bcl-2 ekspresyon oranlarının daha düşük saptandığı çalışmalar da vardır. Bcl-2 ekspresyon kaybının, artmış metastaz oranları ile ilişkili olduğunu gösteren Guatromanolaki ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %31 olarak bulunmuştur (171). KRK gelişiminde apoptotik belirteçlerinin araştırıldığı bir çalışmada ise %29 oranında Bcl-2 ekspresyonu gösterilmiştir (187). Ofner ve arkadaşları ise %5 ve üzerindeki Bcl-2 ekspresyon oranını %11,2 olarak tespit etmişlerdir (188).

Bcl-2 ile ilgili çalışmalar arasındaki bu farklılıkların hasta sayıları yanında, kullanılan yöntem ve eşik değerin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca hasta popülasyonunun diğer prognostik parametrelerindeki dağılım farkının da Bcl-2 immünreaktivitesini ve karşılaştırmalı istatistiksel analizleri etkilebileceği düşünülmüştür. Bcl-2 immünreaktivitesi gösteren olguların uzun süreli takiplerinin, bu konudaki tartışmaları netleştireceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda düşük dereceli ve yüksek dereceli displazili kolorektal adenomlarla, kolorektal karsinomlarda CD10 ve CD74 immünreaktivitelerinin tümör gelişimindeki rolleri ve önemi; ayrıca Bcl-2, CD10 ve CD74 ekspresyonlarının kolorektal karsinomlarda klinik-patolojik prognostik parametreler ile ilişkisi değerlendirildi.

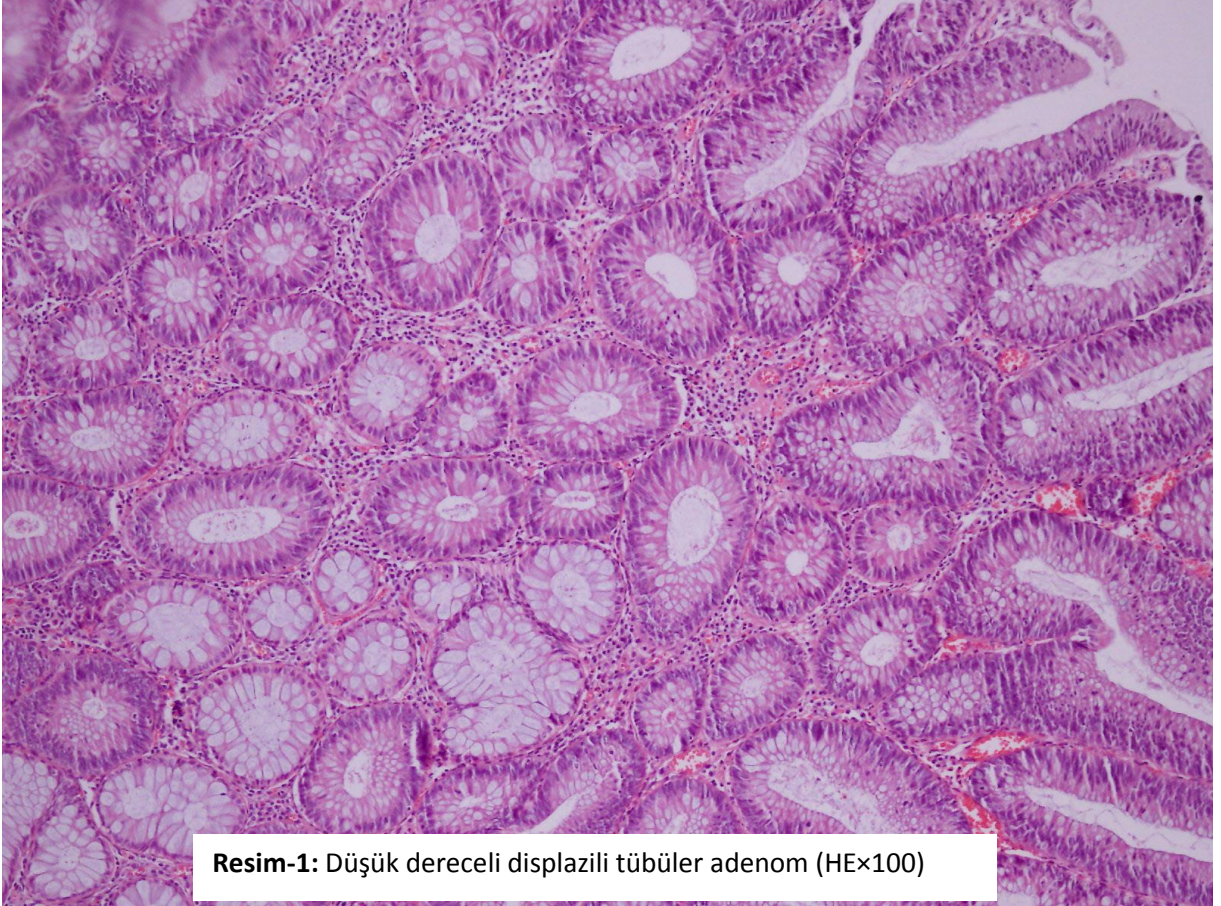
Çalışmamızda şu sonuçlara ulaşıldı;

- 1- Çalışmamızdaki KRK'larda 40 yaş altı hasta oranı literatüre göre yüksektir. Hastanemizin bulunduğu bölgede KRK için taramaların daha erken yaşlarda başlaması uygundur.
- 2- Çalışmamızda KRK'li hastalarda erkek cinsiyet oranı literatüre göre yüksektir. Hastanemizin bulunduğu bölgede erkeklere yönelik taramaların daha erken yaşlarda başlaması uygundur.
- 3- Çalışmamızda invaziv karsinomlarda tCD10 ve sCD10 ekspresyonu adenomlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca tCD10 ve sCD10 yüksek ekspresyonu KRK gelişiminde progresif artış göstermektedir. Özellikle adenokarsinomlarda CD10 ekspresyonunun hem epitel hem de stromal hücrelerde varlığı, bir metalloproteaz olan CD10'un invazyon aşamasında ve tümörün mikroçevresini oluşturmada önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. CD10'un yüksek ekspresyonu kolon karsinogenezinde rol oynayan invaziv potansiyeli ve tümör-stroma etkileşimini gösteren önemli elemanlardan biri olarak görünmektedir.
- 4- Çalışmamızda CD10 ekspresyonu ile lenf nodu ve uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun olgu sayımızın ve takip bilgilerimizin az olmasından ve literatürdeki diğer çalışmalara karşılık çalışmamızın bazı erken evre KRK'leri de içermesinden

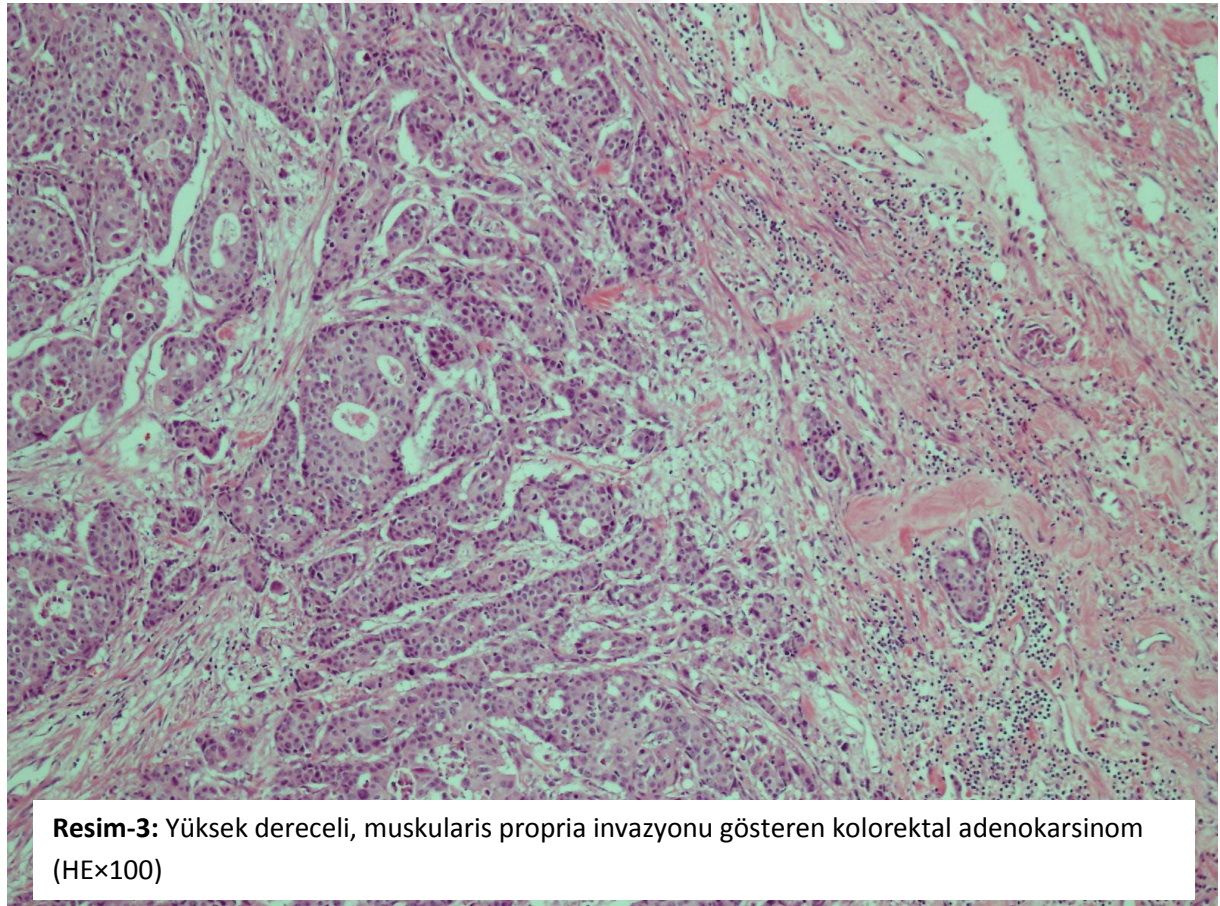
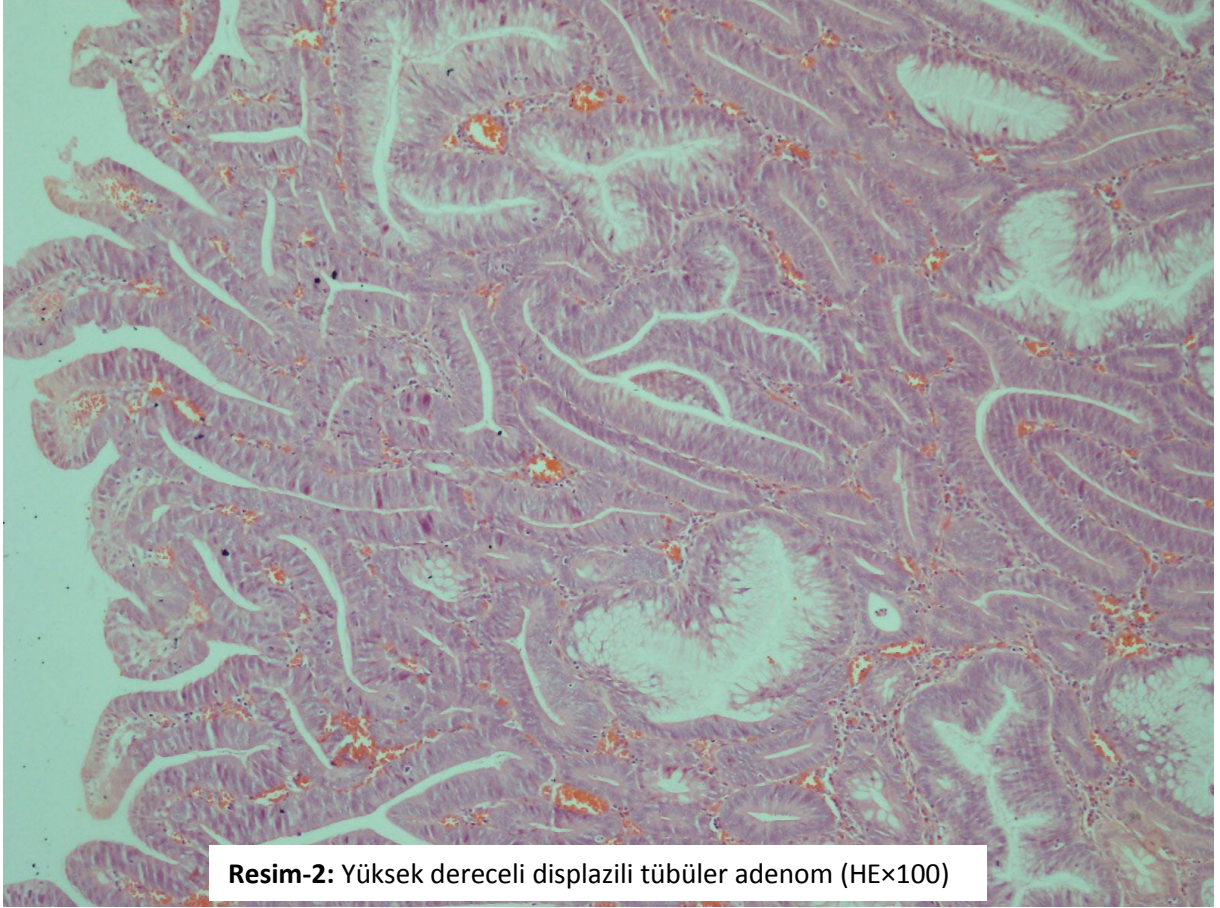
kaynaklandığı düşünülmüştür. Uzun takipli ve daha geniş serilerde yapılacak çalışmalar bu konuya açıklık getirebilir.

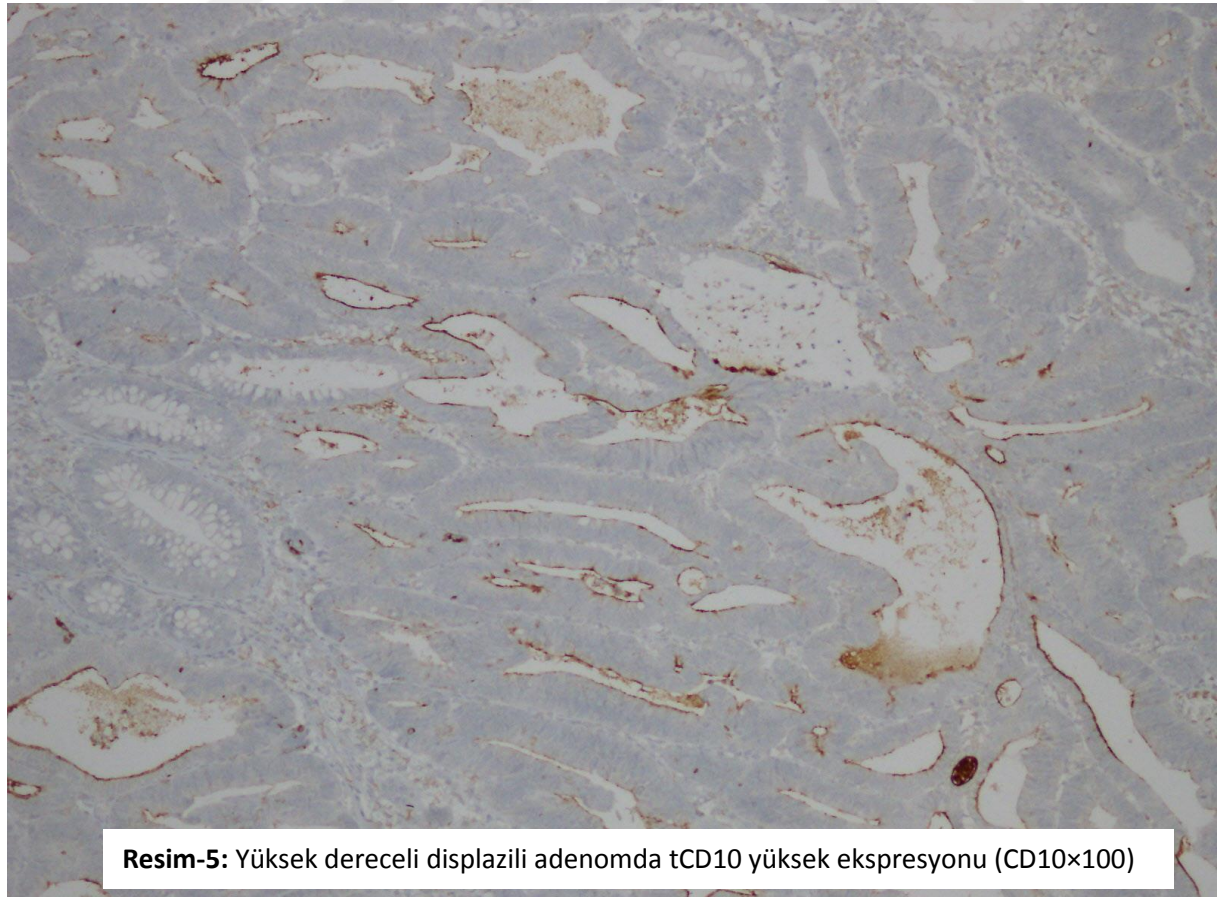
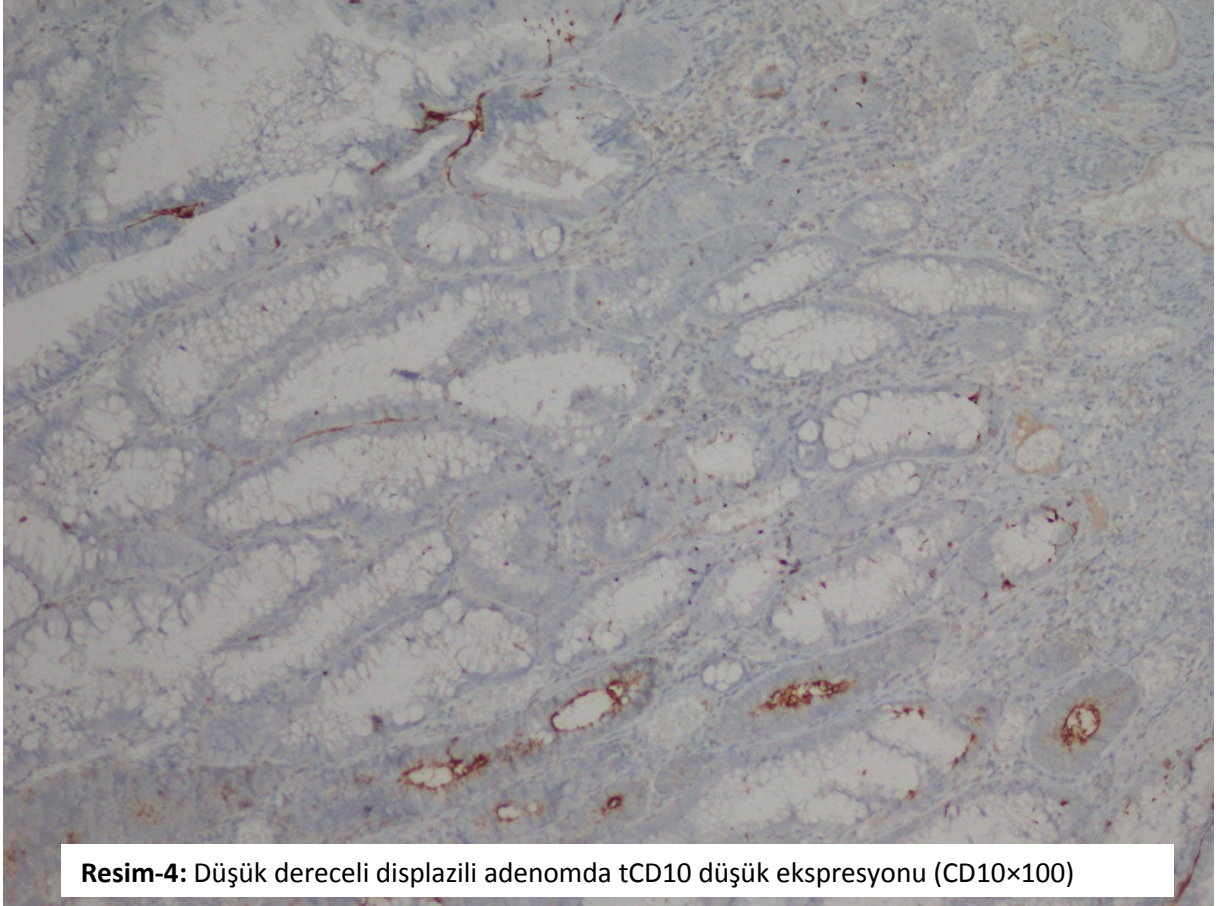
- 5- Çalışmamızda CD74 immünreaktivitesi için, düşük dereceli displazili adenomdan adenokarsinoma doğru progresif bir artış söz konusudur. Bununla birlikte düşük dereceli displazili adenom, yüksek dereceli displazili adenom ve adenokarsinom grupları arasında CD74 immünreaktivite dağılımı için anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak CD74 ekspresyonunun, kolorektal karsinogenezde progresif lezyonları göstermede destekleyici olabileceğini düşünmekteyiz.
- 6- CD74 immünreaktivitesi olan KRK vakalarında lenfovasküler invazyon görülme oranının anlamlı derecede daha az olması, CD74 ekspresyonunun adenokarsinomlarda iyi bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.
- 7- Bcl-2 immünreaktivitesi ile yaş, cinsiyet, tümörlerin yerleşim yeri, histolojik derecesi, patolojik tümör evresi, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve uzak metastaz dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bulgularımız Bcl-2 ekspresyonunun kolorektal adenokarsinomlarda prognostik bir değerinin olmadığını düşündürmüştür.

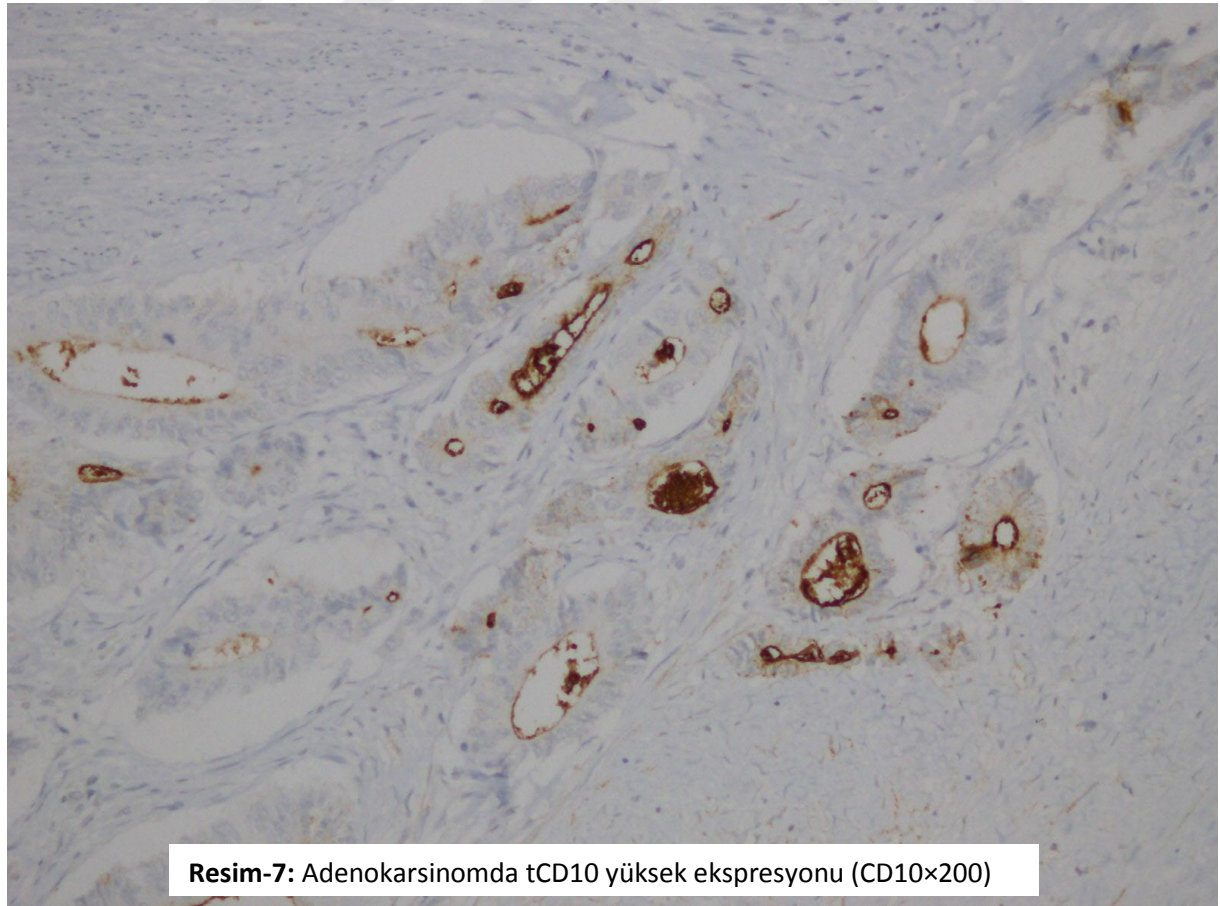
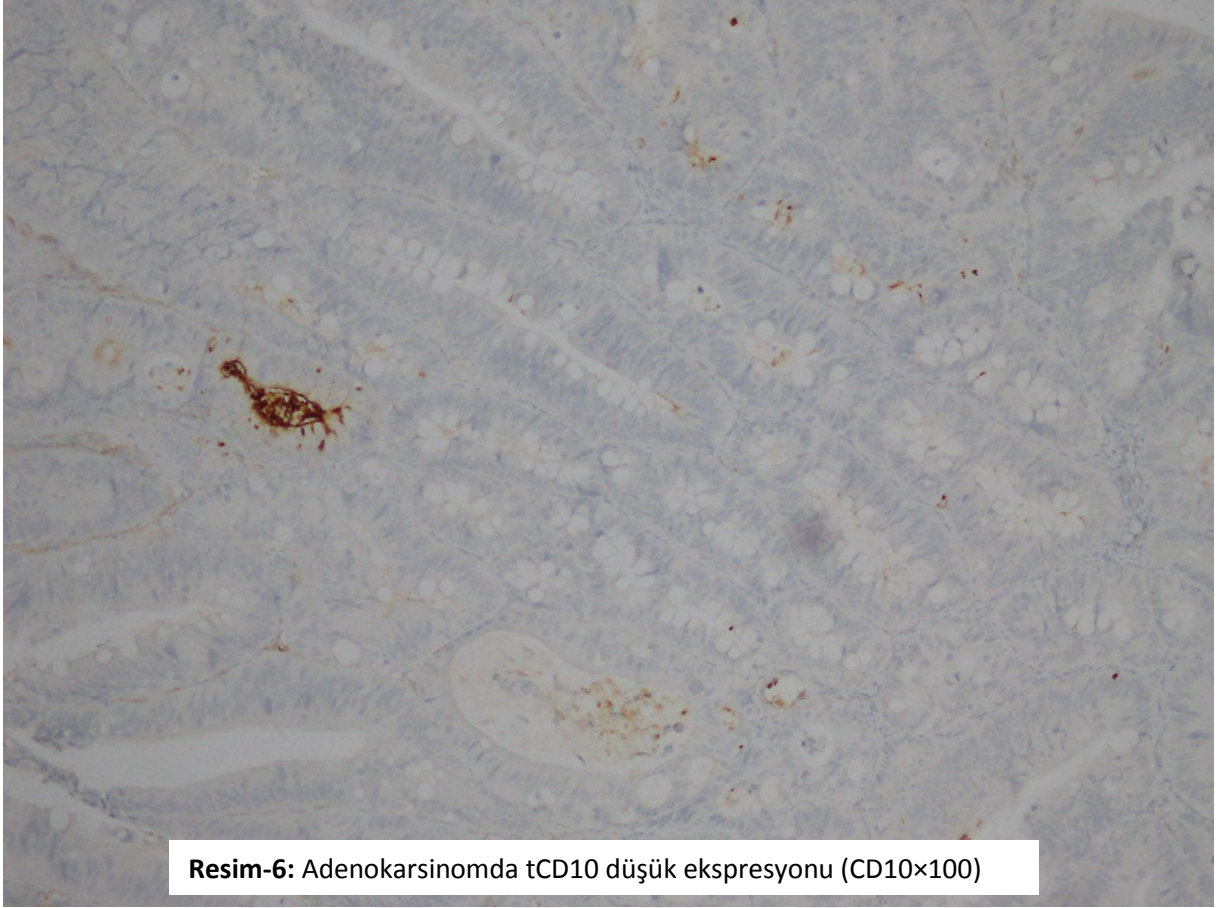
7. RESİMLER

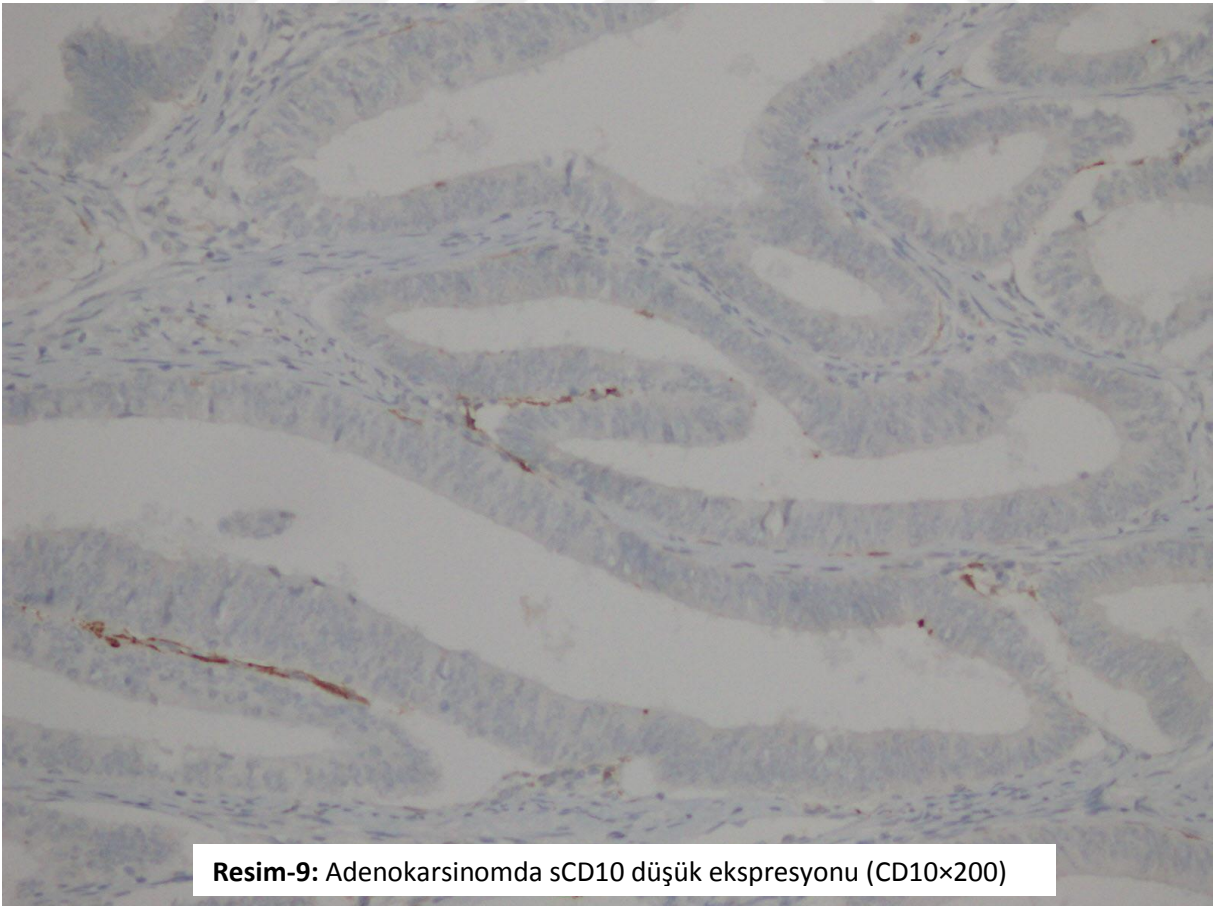
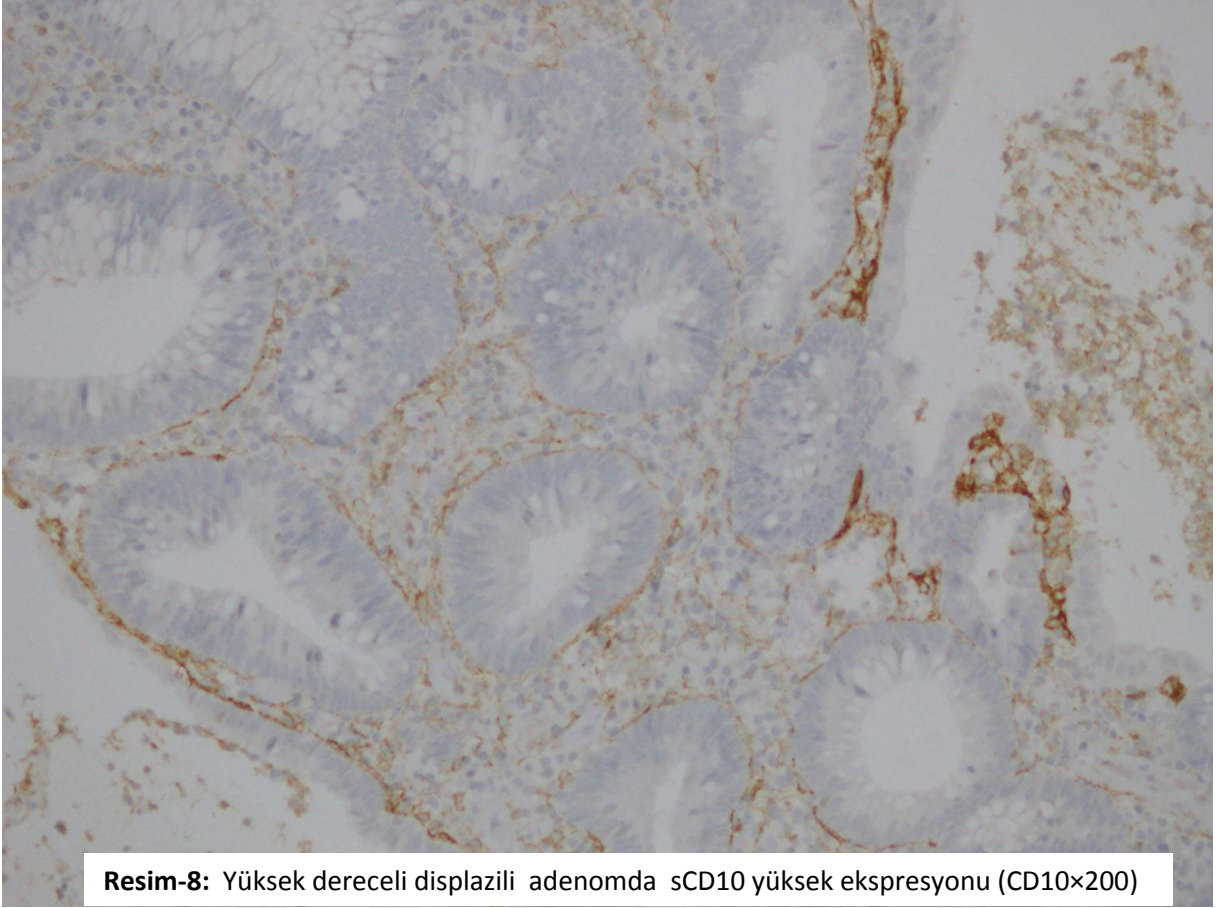


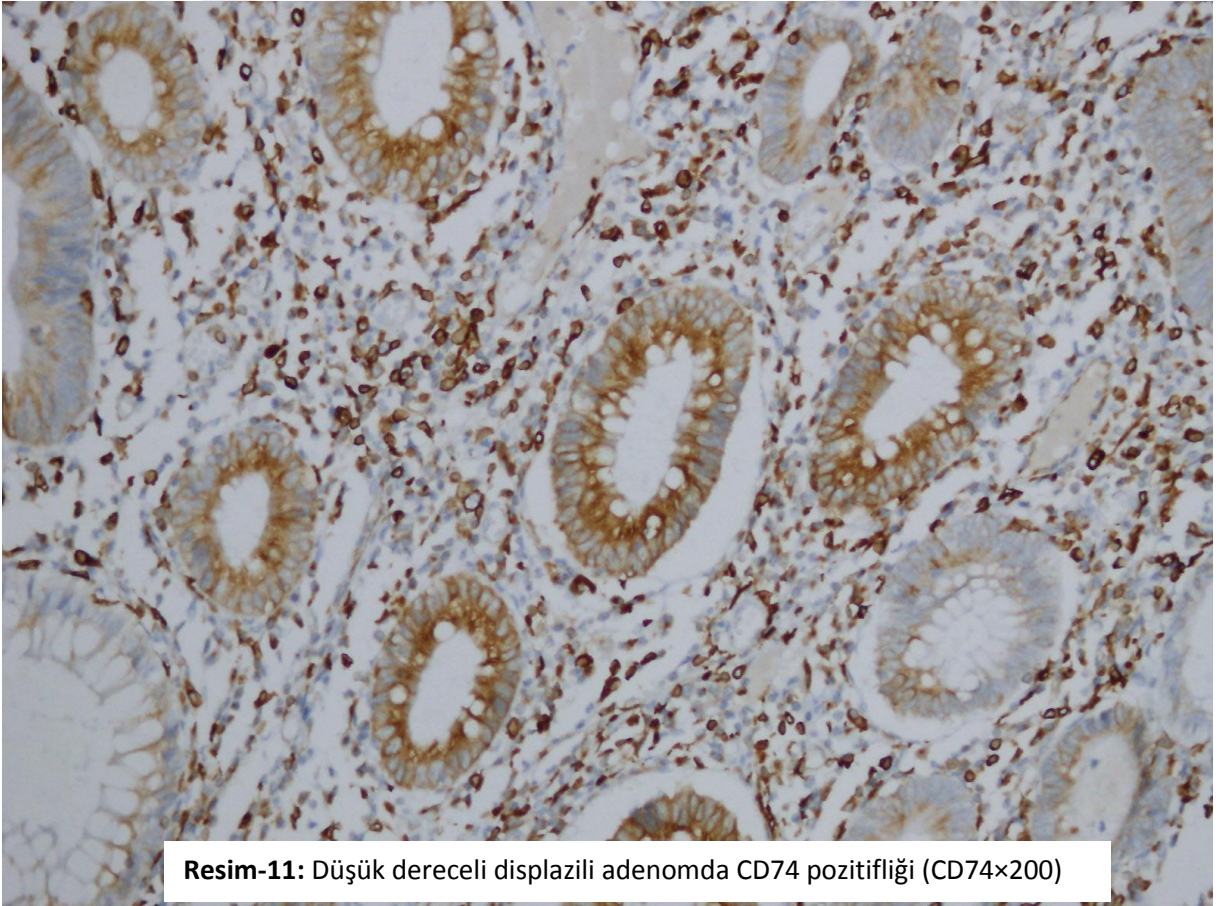
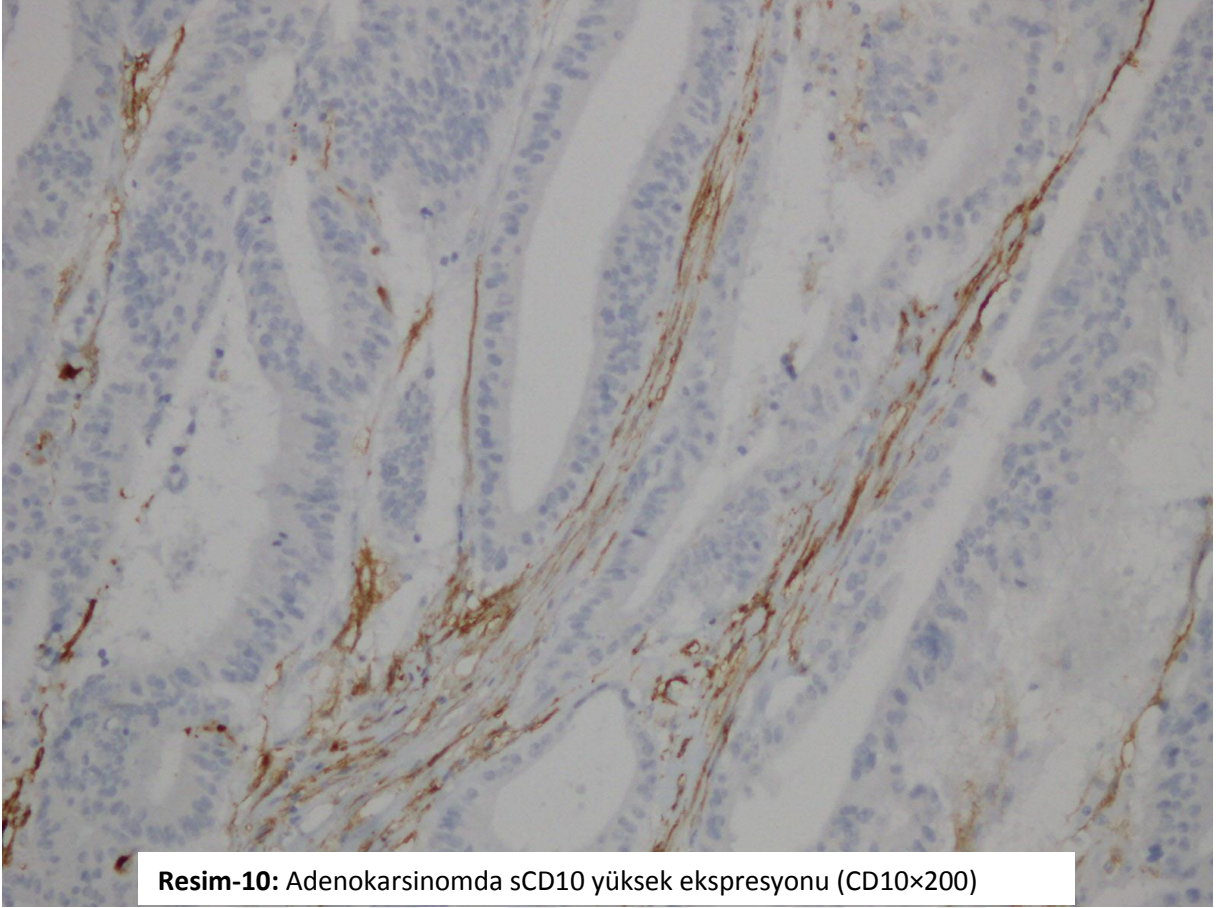
Resim-1: Düşük dereceli displazili tübüler adenom (HE×100)

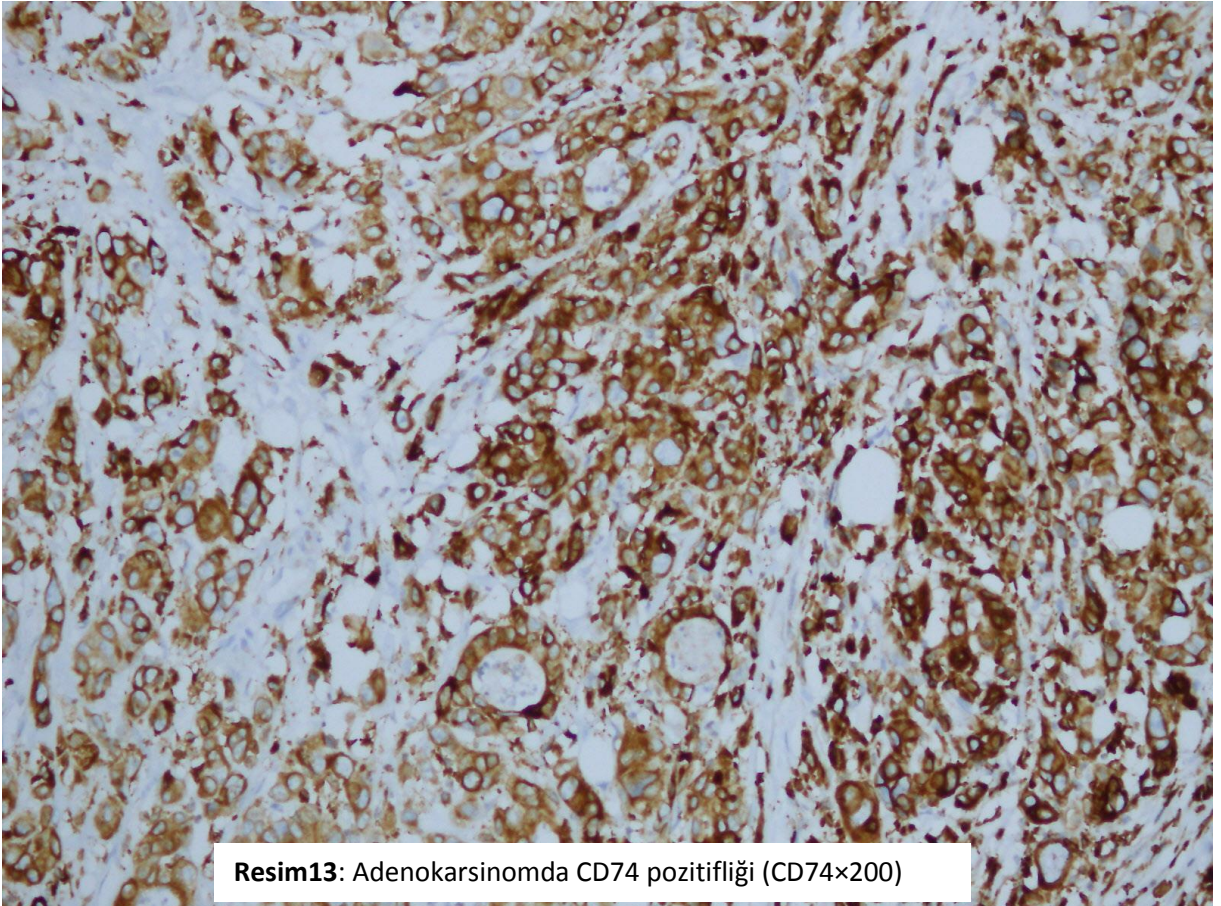
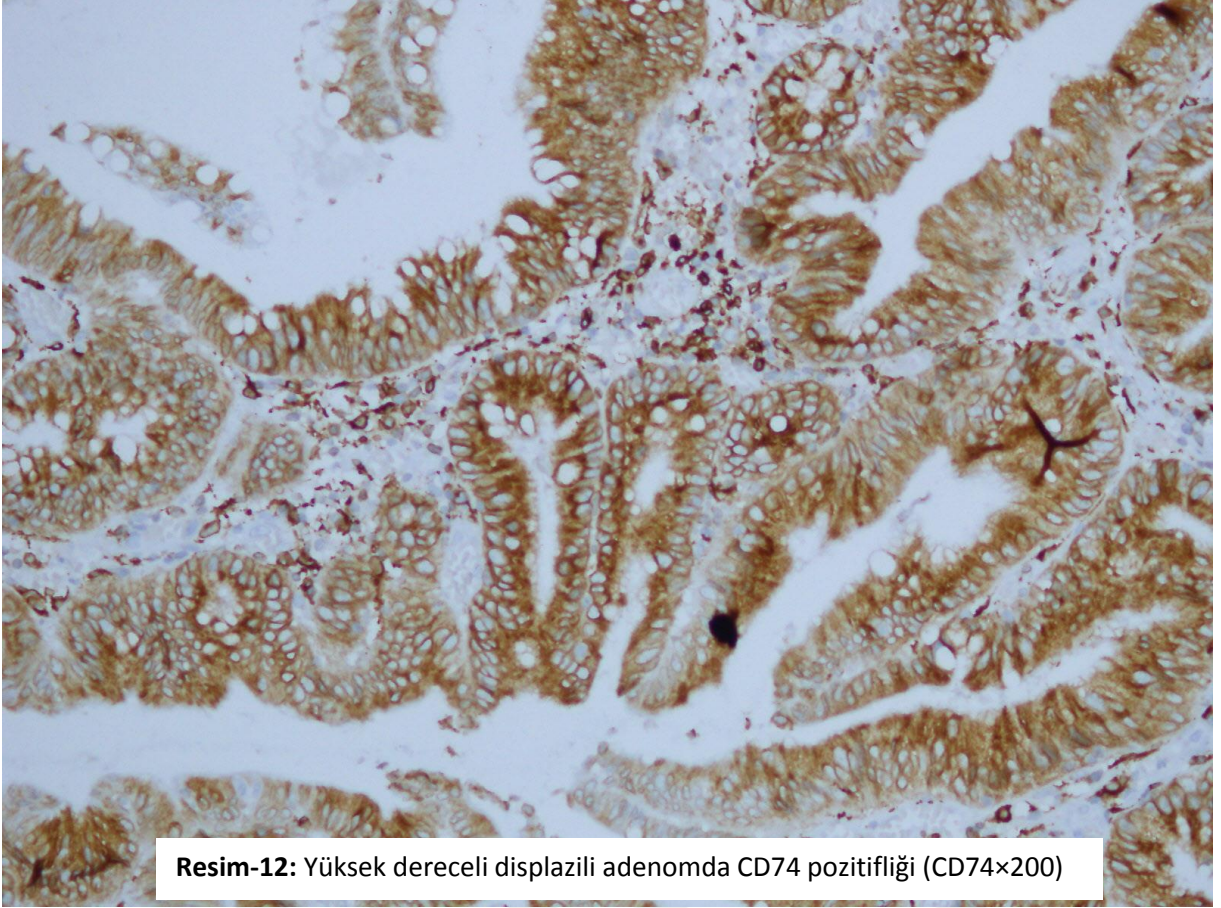


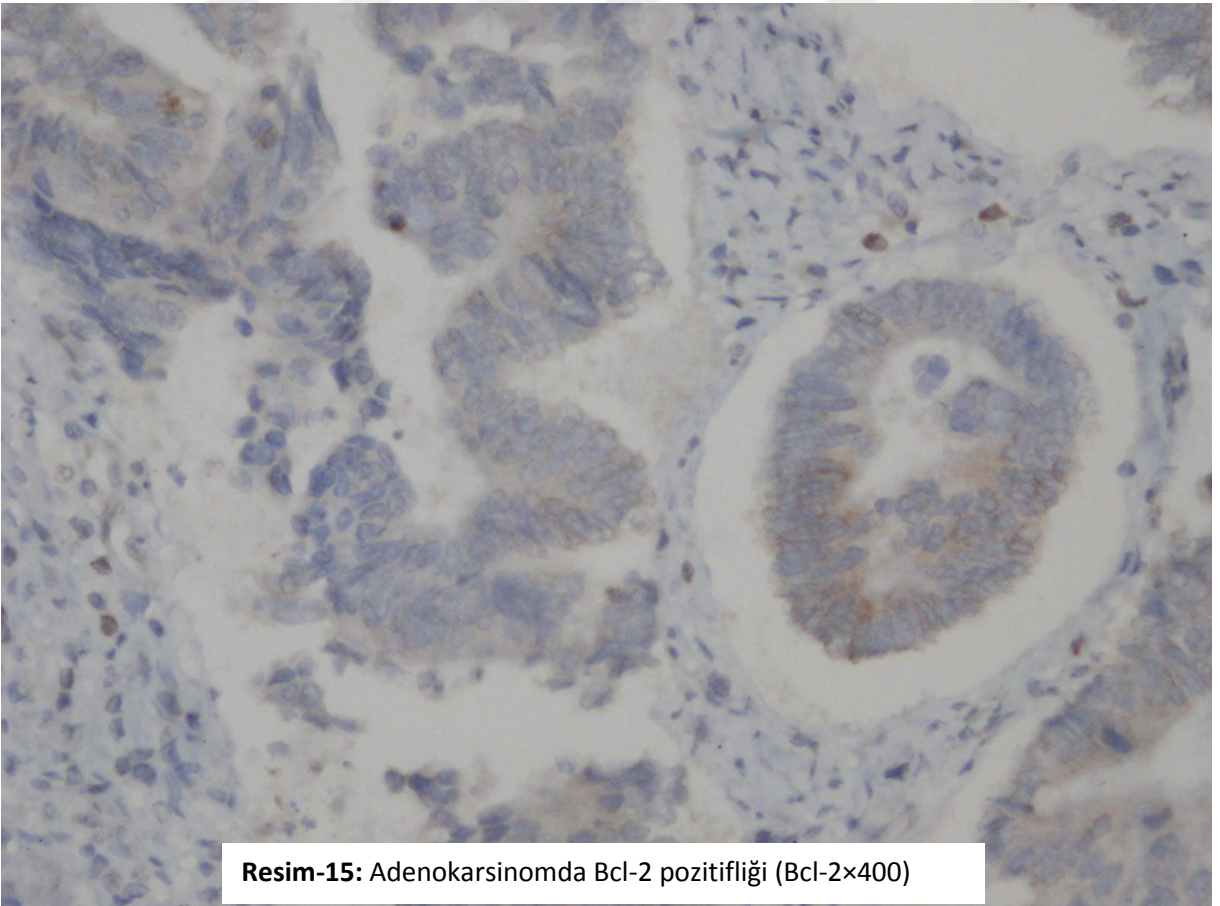
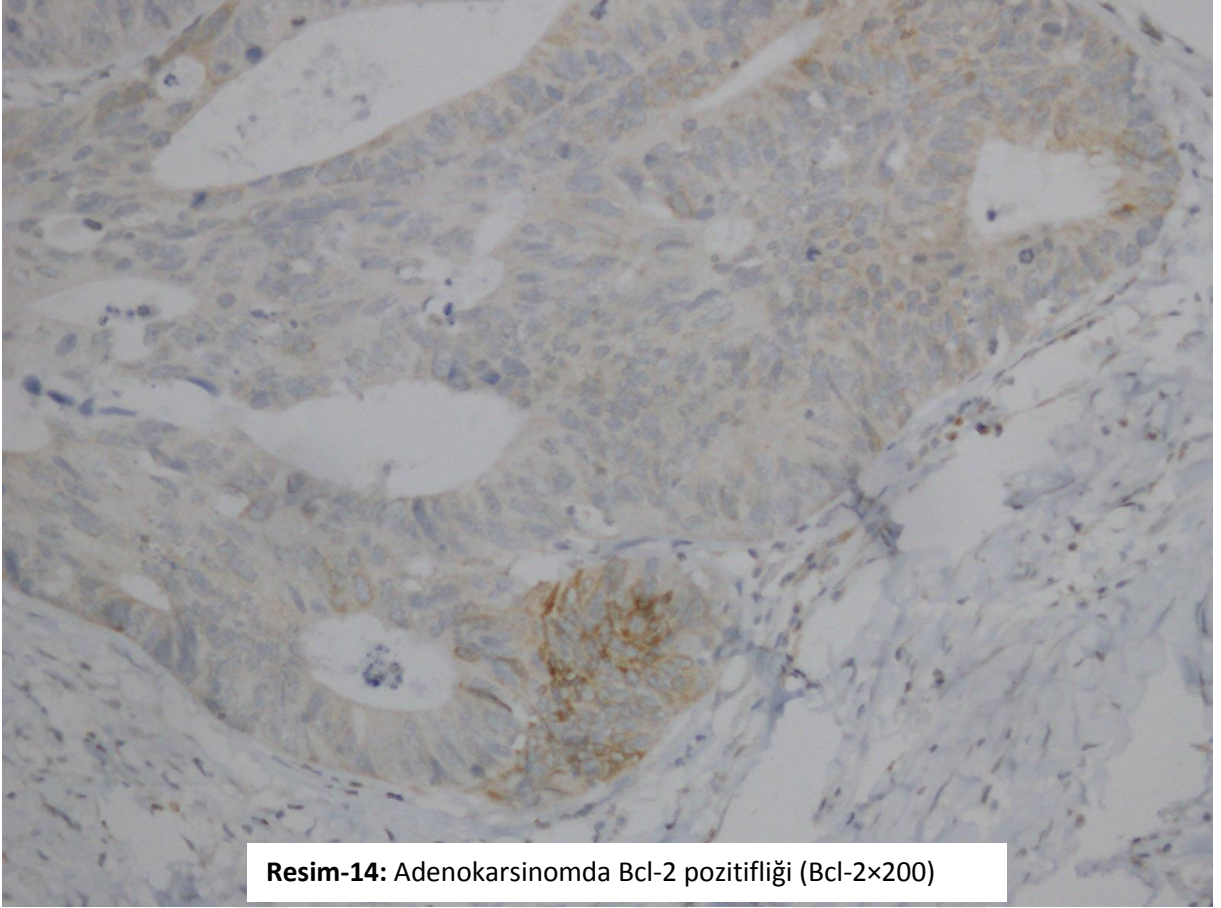












8. KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Pathologic Basis of Disease, 8th edition. Philadelphia: Saunders, 2010. The oral cavity and the gastrointestinal tract, 579-630.
2. Şencan İ, Keskinçilic B; ed. Türkiye Kanseri İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara, 2017.
3. Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In: Rosai J. Gastrointestinal Tract, Large Bowel. Vol 1. 10th ed: Mosby, 2011: 776-855.
4. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann G et al: Gastrointestinal Pathology, An Atlas and Text, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Epithelial Neoplasms of the colon, 899-1035.
5. Tae JJ, Jeong BP, Jong IL. The Expression of CD10 and CD15 Is Progressively Increased during Colorectal Cancer Development. The Korean Journal of Pathology. 2013 Aug; 47(4):340-7.
6. Del Rio P, Crafa P, Papadia C, et al. Is CD10 a reliable marker of invasive colorectal cancer? Ann Ital Chir. 2011 Jul-Aug; 82(4):279-82.
7. Del Rio P, Crafa P, Papadia C, et al. Evaluation of CD10 positivity in colorectal polyps in neoplastic transformation. Ann Ital Chir. 2010 Mar-Apr; 81(2):121-7.
8. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Sekine S, Yoshimura K, Akasu T, Moriya Y, Shimoda T. CD10 expression in colorectal carcinoma correlates with liver metastasis. Dis Colon Rectum. 2005 Oct; 48(10):1883-9.
9. Gold DV, Stein R, Burton J, Goldenberg DM. Enhanced expression of CD74 in gastrointestinal cancers and benign tissues. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2010 Nov; 23;4(1):1-12.
10. Maharshak N, Cohen S, Lantner F, Hart G, Leng L, Bucala R, Shachar I. CD74 is a survival receptor on colon epithelial cells. World Journal of Gastroenterology. 2010 Jul; 14;16(26):3258-66.
11. Papagiorgis PC, Zizi AE, Tseleni S, Oikonomakis IN, Sofras L, Patsouris E, Nikiteas NI. Disparate clinicopathological correlations of p53 and Bcl-2 in colorectal cancer. Mol Med Rep. 2012 Feb; 5(2):377-82.
12. Han HS, Park YM, Hwang TS. Differential expression of Bcl-2, Bcl-XL and p53 in colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jul; 21(7):1108-14.

13. Nicholson AD, Guo X, Sullivan CA, Cha CH. Automated Quantitative Analysis of Tissue Microarray of 443 Patients with Colorectal Adenocarcinoma: Low Expression of Bcl-2 Predicts Poor Survival. *J Am Coll Surg*. 2014 Jul 16. pii: S1072-7515(14)00542-0.
14. Mills SE. *Histology for Pathologists*, 4th Ed, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012. Bölüm 25, 673-696.
15. Odze RD, Goldblum JR. *Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*, 3rd edition. 2015, Elsevier, Saunders. Epithelial Neoplasms of the Large Intestine, 737-778.
16. Doğusoy GB, *Gastrointestinal Patoloji*, İstanbul, 2015. Kalın barsak hastalıkları, 269-389.
17. Romolo J.L. Embriyoloji and anatomi of the colon Shackelford's *Surgery of the Alimentary Tract*, 1996. 4:3-16.
18. Williams I. Innominate grooves in the surface of mucosa, *Radiology* 1965, 84:877-880.
19. Boyle P, Levin B (eds). *World Cancer Report*. IARC:Lyon, France, 2012.
20. Bosman FT, Carneriro F, Hruban RH, Theise ND (eds). *World Health Organization (WHO) Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Digestive System*. IARC Press, Lyon, 2010.131-182.
21. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM (2010). *Globocan: Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. IARC Cancer Base No.11. IARC, Lyon. 2012
22. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008; a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008. 134: 1570-1595.
23. Koo LC, Mang OW, Ho JH. An ecological study of trends in cancer incidence and dietary changes in Hong Kong. *Nutr Cancer*,1997; 28: 289-301.
24. Anne B B, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ*, 2007; 335: 715-8.
25. Jackson-Thompson J, Ahmed F, German RR, et al. Descriptive epidemiology of colorectal cancer in the United States, 1998-2001. *Cancer Sep* 2006. 1; 107(5 Suppl): 1103-11.
26. Greenson JK. Colorectal adenocarcinoma. I: Greenson K, Lamps LW, Montgomery EA, et al (Eds). *Diagnostic Pathology: Gastrointestinal*. 1st ed. Salt Lake City: Amirsys Inc; 2010:124-32.

27. Christine A. Iacobuzio-D., Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. In: *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone Elsevier, 2005:367-394.
28. Figen D. Kolorektal karsinomda sınıflama ve prognostik faktörler. Türk Patoloji Derneği Mezuniyet sonrası Eğitim Toplantısı Gastrointestinal Sistem Patolojisi Günleri, İstanbul. 2005: 47- 56.
29. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59(7):975–986.
30. Jass JR: Diagnostic Histopathology of Tumours. In Fletcher CDM, Livingstone C. *Tumours of the Small and Large Intestines (Including the Anal region)*. Vol 1, second ed:2000: 369-409.
31. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B. The national polyp study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 1990; 98:371-379.
32. Lisa Y. Pre-cancerous lesions of the colon: Problems in the diagnosis of dysplasia June, 2007. 21st European Congress of Pathology, Istanbul, 2007: 346-348.
33. Ibrahim A, Barnes DR, Dunlop J, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis manifests as autosomal dominant late-onset colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* Feb 19, 2014.
34. Moisio AL, Järvinen H, Peltomäki P. Genetic and clinical of familial adenomatous polyposis: a population based study. *Gut*. 2002 Jun; 50(6):845-50.
35. Munemitsu S, Albert I, Souza B, Rubinfeld B, Polakis P. Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Mar; 28;92(7):3046-50.
36. He TC, Sparks AB, Rago C, et al. Identification of c-MYC as target of the APC pathway. *Science*. 1998 Sep; 4;281(5382):1509-12.
37. Leggett B, Whitehall V, Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2088-100.
38. Lucendo AJ, Guagnozzi D, Angueire T, et al. The relationship between proximal and distal colonic adenomas: is screening sigmoidoscopy enough in the presence of a changing epidemiology? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug; 25(8):973-80.
39. Ströhle A, Maik W, Hahn A. Nutrition and colorectal cancer. *Med Monatsschr Pharm*, 2007; 30:25- 32.

40. De Jong UW, Day NE, Muir CS, Barclay THC, Bras G, Foster FH, et al. The distribution of cancer within the large bowel. *IntJr Cancer* 1972; 10: 463-77.
41. Boring, CC, Squires TS and Tong T. (1994) *Cancer Statistics, 1994*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 44, 7-26.
42. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenteology Clinics of North America*, 1996; 25:717-733.
43. Schoenberg BS, Greenberg RA, Eisenberg H. Occurrence of certain multiple primary cancers in females. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43: 15-32.
44. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, *CA Cancer J Clin* 2003;53:27-43.
45. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale: update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:544-560.
46. Trends in screening for colorectal cancer -- United States, 1997 and 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:162-166.
47. Crawford JM, Kumar V: Robbins Temel Patoloji. In Çevikbas U. Ağız Bosluğu ve Gastrointestinal Sistem. 7. ed, istanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2003: 563-590.
48. Harpaz N, Saxena R: Modern Surgical Pathology. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. *Gastrointestinal Tract, Large Intestine*. Vol 1, 1st ed: Saunders, 2003: 749-852.
49. Cooper HS: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. In: Mills SE. *Intestinal Neoplasms*. Vol 2, 4 th ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1543-1601.
50. Jass JR: Diagnostic Histopathology of Tumours. In Fletcher CDM, Livingstone C. *Tumours of the Small and Large Intestines (Including the Anal region)*. Vol 1, second ed: 2000: 369-409.
51. Rashmi Pande, Annette Sunga, Charles LeVea, Gregory E. Wilding, Wiam Bshara, Mary Reid and Marwan G. Fakih. Significance of Signet-Ring Cells in Patients with Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum*, 2007. 10.1007/s10350-007-9073-7.
52. Lin F. Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm/Tumor of Uncertain Origin. *Arch Pathol Lab Med*; 2014. 138:1583-1610.
53. Campo E, Palacín A, Benesco C, Quesada E, Cardesa A. Human chorionic gonadotropin in colorectal carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1987, 59: 1611-1616.

54. Watanabe H, Tokuyama H, Ohta H, Satomura Y, Okai T, Ooi A, Mai M, Sawabu N. Expression of alkaline phosphatase in gastric and colorectal cancers. An immunohistochemical study using the prepared monoclonal antibody. *Cancer* 1990, 66: 2575-2582.
55. Sasaki O, Atkin WS, Jass JR: Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology* 1987; 11:259-272.
56. Sunblad AS, Paz RA: Mucinous carcinomas of the colon and rectum and their relation to polyps. *Cancer* 1982; 50:2504-2509.
57. Younes M, Katikaneni PR, Lechago J: The value of the preoperative mucosal biopsy in the diagnosis of colorectal mucinous adenocarcinoma. *Cancer* 1993; 72:3588-3592.
58. Giaccherio A, Aste H, Baracchini P, Conio M, Fulcheri E, Lapertosa G, Tanzi R: Primary signet-ring carcinoma of the large bowel. Report of nine cases. *Cancer* 1985; 56:2723-2726
59. Hamazaki M, Kono S, Mimaya J, Ishihara A: Signet ring cell carcinoma in a polyp of the colon. A case report of a six-year old boy. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37:1679-1684.
60. Almagro UA: Primary signet-ring carcinoma of the colon. *Cancer* 1983; 52:1453-1457.
61. Stevens WR, Ruiz P: Primary linitis plastica carcinoma of the colon and rectum. *Mod Pathol* 1989; 2:265-269.
62. Wick MR, Vitsky JL, Ritter JH, Swanson PE, Mills SE: Sporadic medullary carcinoma of the colon: a clinicopathologic comparison with nonhereditary poorly differentiated enteric-type adenocarcinoma and neuroendocrine colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:56-65.
63. Williams GT, Blackshaw AJ, Morson BC: Squamous carcinoma of the colorectum and its genesis. *J Pathol* 1979; 129:139-147.
64. Chevinsky AH, Berelowitz M, Hoover Jr HC: Adenosquamous carcinoma of the colon presenting with hypercalcemia. *Cancer* 1987; 60:1111-1116.
65. Ishikura H, Kishimoto T, Andachi H, Kakuta Y, Yoshiki T: Gastrointestinal hepatoid adenocarcinoma: venous permeation and mimicry of hepatocellular carcinoma, a report of four cases. *Histopathology* 1997; 31:47-54.
66. Hall-Craggs M, Toker C: Basaloid tumor of the sigmoid colon. *Hum Pathol* 1982; 13:497-500.

67. Kong CS, Welton ML, Longacre TA: Role of human papillomavirus in squamous cell metaplasia-dysplasia-carcinoma of the rectum. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:919-925.
68. Levine DS, Haggitt RC: Histology for Pathologists. In: Sternberg SS. *Colon*. 1 st ed. New York: Raven Press Ltd, 1992:573-591.
69. Fleming W, Ravula S, Sergei F. et al. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*, 2012; 3(3):153-73.
70. Enker WE: Designing the optimal surgery for rectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78:1847-1850.
71. Andreola S, Leo E, Belli F, Bonfanti G, Sirizzotti G, Greco P, Valvo F, Tomasic G, Gallino FG: Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a <10-mm distal clearance: preliminary results in 35 N0 patients. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:611-615.
72. Bühler H, Seefeld U, Deyhle P, Buchmann P, Metzger U, Ammann R: Endoscopic follow-up after colorectal cancer surgery. Early detection of local recurrence?. *Cancer* 1984; 54:791-793.
73. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kato A, Nakamura S, Omoto H, Nakajima N: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 82:274-278.
74. Lockhart-Mummery HE, Ritchie JK, Hawley PR: The results of surgical treatment for carcinoma of the rectum at St. Mark's Hospital from 1948 to 1972. *Br J Surg* 1976; 63:673-677.
75. Patel SC, Tovee EB, Langer B: Twenty-five years of experience with radical surgical treatment of carcinoma of the extraperitoneal rectum. *Surgery* 1977; 82:460-465.
76. Malassagne B, Valleur P, Serra J, Sarnacki S, Galian A, Hoang C, Hautefeuille P: Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:645-653.
77. Rao BN, Pratt CB, Fleming ID, Dilawari RA, Green AA, Austin BA: Colon carcinoma in children and adolescents. A review of 30 cases. *Cancer* 1985; 55:1322-1326.
78. Sessions RT, Reiddell DJ: Cancer of the large bowel in the young adult. *Am J Surg* 1961; 102:66-69.
79. Griffin MP, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Beart Jr RW, Melton III LJ: Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60:2318-2324.

80. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM: Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J M Coll Surg* 1997; 185:55-59.
81. Lindmark G, Bergstrom R, Pahlman L, Glimelius B: The association of preoperative serum tumour markers with Dukes' stage and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:1090-1094.
82. Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck W: Adenocarcinoma of the proximal colon. Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. *Cancer* 1984; 53:360-367.
83. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM: Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57:1866-1870.
84. Eisenberg B, DeCosse JJ, Harford F, Michalek J: Carcinoma of the colon and rectum. The natural history reviewed in 1704 patients. *Cancer* 1982; 49:1131-1134.
85. Kaibara N, Koga S, Jinnai D: Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a coexisting early cancer. *Cancer* 1984; 54:1870-1874.
86. Steinberg SM, Barwick KW, Stablein DM: Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgically resected colon cancer. Findings from the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1986; 58:1340-1345.
87. Wolmark N, Fisher ER, Wieand HS: Fisher B and contributing NSABP investigators. The relationship of depth of penetration and tumor size to the number of positive nodes in Dukes C colorectal cancer. *Cancer* 1984; 53:2707-2712.
88. Wolmark N, Cruz I, Redmond CK, Fisher B, Fisher ER and contributing NSABP investigators: Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer. A preliminary analysis from the NSABP clinical trials. *Cancer* 1983; 51:1315-1322.
89. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner H, Cruz AB, Volk H, Shibata H, Evans J, Prager D: The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1987; 198:743-752. and other NSABP investigators.
90. George SM, Makinen MJ, Jernvall P, Makela J, Vihko P, Karttunen TJ: Classification of advanced colorectal carcinomas by tumor edge morphology: evidence for different

pathogenesis and significance of polypoid and nonpolypoid tumors. *Cancer* 2000; 89:1901-1909

91. Nacopoulou L, Azaris P, Papacharalampous N, Davaris P: Prognostic significance of histologic host response in cancer of the large bowel. *Cancer* 1981; 47:930-936.
92. Spratt Jr JS, Spjut HJ: Prevalence and prognosis of individual clinical and pathologic variables associated with colorectal carcinoma. *Cancer* 1967; 20:1976-1985.
93. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R: From Dukes through Jass. Pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 1994; 25:498-505.
94. Pretlow TP, Keith EF, Cryar AK, Bartolucci AA, Pitts AM, Pretlow II TG, Kimball PM, Boohaker EA: Eosinophil infiltration of human colonic carcinomas as a prognostic indicator. *Cancer Res* 1983; 43:2997-3000.
95. Ambe K, Mori M, Enjoji M: S-100 protein-positive dendritic cells in colorectal adenocarcinomas. Distribution and relation to the clinical prognosis. *Cancer* 1989; 63:496-503.
96. Prall F: Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology* 2007; 50:151-162.
97. Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, O'Sullivan J, Fennelly D, Hyland J, O'Donoghue D, Sheahan K: Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *Am J SurgPathol* 2009; 33:134-141.
98. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ari GB: Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988; 61:1018-1023.
99. Dirschmid K, Lang A, Mathis G, Haid A, Hansen M: Incidence of extramural venous invasion in colorectal carcinoma: findings with a new technique. *Hum Pathol* 1996; 27:1227-1230.
100. Shirouzu K, Isomoto H, Morodomi T, Kakegawa T: Carcinomatous lymphatic permeation. Prognostic significance in patients with rectal carcinoma. A long term prospective study. *Cancer* 1995; 75.
101. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, Menestrina F, Viale G, Pelosi G: Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007; 20:843-855.

102. Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P: Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707-711.
103. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH: for the pathology review committee and the cooperative clinical investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:350-357.
104. Hasebe T, Morihiro M, Sasaki S, Shimoda T, Sugitoh M, Moriya Y, Ono M, Arai T, Ochiai A: Tumor thickness is a histopathologic predictive parameter of tumor metastasis and prognosis in patients with Dukes stage C ulcerative-type colorectal carcinoma: a two hospital-based study. *Cancer* 2000; 89:35-45.
105. Whittaker MA, Carr NJ, Midwinter MJ, Badham DP, Higgins B: Acinar morphology in colorectal cancer is associated with survival but is not an independent prognostic variable. *Histopathology* 2000; 36:439-442.
106. Banner BF, Whitehouse R, Baker SP, Swanson RS: Tumor angiogenesis in stage II colorectal carcinoma association with survival. *Am J Clin Pathol* 1998; 109:733-737.
107. Itzkowitz SH, Bloom EJ, Kokal WA, Modin G, Hakomori S, Kim YS: Sialosyl-Tn. A novel mucin antigen associated with prognosis in colorectal cancer patients. *Cancer* 1990; 66:1960-1966.
108. Chan C, Jankova L, Fung CL, Clarke C, Robertson G, Chapuis PH, Bokey L, Lin BP, Dent OF, Clarke S: Fascin expression predicts survival after potentially curative resection of node-positive colon cancer. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:656-666.
109. Anderson SN, Rognum TO, Lund E, Meling GI, Hauge S: Strong HLA-DR expression in large bowel carcinomas is associated with good prognosis. *Br J Cancer* 1993; 68:80-85.
110. Menon AG, Morreau H, Tollenaar RAEM, Alphenaar E, van Puijenbroek M, Putter H, Janssen-Van Rijn CM, van de Velde CJH, Fleuren GJ, Kuppen PJK: Down-regulation of HLA-A expression correlates with a better prognosis in colorectal cancer patients. *Lab Invest* 2002; 82:1725-1733.
111. Cui X, Shirai Y, Wakai T, Yokoyama N, Hirano S, Hatakeyama K: Aberrant expression of pRb and p16(INK4), alone or in combination, indicates poor outcome after resection in patients with colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35:1189-1195.

112. Leahy DT, Mulcahy HE, O'Donoghue DP, Parfrey NA: bcl-2 protein expression is associated with better prognosis in colorectal cancer. *Histopathology* 1999; 35:360-367.
113. Armitage NC, Ballantyne KC, Sheffield JP, Clarke P, Evans DF, Hardcastle JD: A prospective evaluation of the effect of tumor cell DNA content on recurrence in colorectal cancer. *Cancer* 1991; 67:2599-2604.
114. Roman JM, Wallemark CB, Chmiel JS, Madurski ML, Murad T, Scarpelli DG: Prognostic implications of proliferative activity and DNA aneuploidy in colonic adenocarcinomas. *Lab Invest* 1987; 57:329-335.
115. Resnick MB, Konkin T, Routhier J, Sabo E, Pricolo VE: Claudin-1 is a strong prognostic indicator in stage II colonic cancer: a tissue microarray study. *Mod Pathol* 2005; 18:511-518.
116. Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, Kinzler KW, Vogelstein B, Hamilton SR: Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331:213-221.
117. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, Ueki T, Satriano R, Haller DG, Benson III AB, Hamilton SR: Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:1196-1206.
118. Benhattar J, Losi L, Chaubert P, Givel JC, Costa J: Prognostic significance of K-ras mutations in colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1993; 104:1044-1048.
119. Belluco C, Guillem JG, Kemeny N, Huang Y, Klimstra D, Berger MF, Cohen AM: p53 nuclear protein overexpression in colorectal cancer: a dominant predictor of survival in patients with advanced hepatic metastases. *J Clin Oncol* 1996; 14:2696-2701.
120. Sikora K, Chan S, Evan G, Gabra H, Markham N, Stewart J, Watson J: c-myc oncogene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1987; 59:1289-1295.
121. Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, Mecklin JP: Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110:682-687.
122. Yamachika T, Nakanishi H, Inada K, Tsukamoto T, Kato T, Fukushima M, Inoue M, Tatematsu M: A new prognostic factor for colorectal carcinoma, thymidylate synthase, and its therapeutic significance. *Cancer* 1998; 82:70-77.
123. Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, Jessup JM, Pagano M: Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med* 1997; 3:231-234.

124. Kawanishi-Tabata R, Lopez F, Fratantonio S, Kim N, Goldblum J, Tubs R, Elson P, Lavery I, Bukowski RM, Ganapathi R, Ganapathi MK: Telomerase activity in stage II colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95:1834-1839.
125. Patt DJ, Brynes RK, Vardiman JW, Coppleson LW: Mesocolic lymph node histology is an important prognostic indicator for patients with carcinoma of the sigmoid colon. An immunomorphologic study. *Cancer* 1975; 35:1388-1397.
126. Steinberg SM, Barwick KW, Stablein DM: Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgically resected colon cancer. Findings from the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1986; 58:1340-1345.
127. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model of colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759.
128. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007. 50:113-30.
129. Funkhouser WK, Lubin IM, Monzon FA, et al. Relevance, Pathogenesis, and Testing Algorithm for Mismatch Repair-defective Colorectal Carcinomas. A report of the Association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2012; 14:91-103.
130. Bedeir A, Krasinkas AM. Molecular Diagnostic of Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2012; 135: 578-587.
131. LeGolvan MP, Taliano RJ, Resnick MB. Application of Molecular techniques in the diagnosis, prognosis and management of patients with colorectal cancer: a practical approach. *Human Pathology*, 2012; 43: 1157-1168.
132. Mao C, Yang ZY, Hu XF, Chen Q, Tang JL. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 2012; 23: 1518-1525.
133. Neumann J, Wehweck L, Maatz S, et al. Alterations in the EGFR pathway coincide in colorectal cancer and impact on prognosis. *Virchows Arch*, 2013; 463: 509-523.
134. Balschun K, Haag J, Wenke AK, et al. KRAS, NRAS, PIK3CA Exon 20, and BRAF genotypes in synchronous and metachronous primary colorectal cancers diagnostic and therapeutic implications. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 2011; 13 (4):436-445.
135. Custodio A, Feliu J. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: Beyond KRAS mutations *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2013; 85: 45-81.

136. Yearsly M, Hampel H, Lehman A, Nakagawa H, de la Chapelle A, Frankel WL. Histologic features distinguish microsatellite-low and microsatellite stable colorectal carcinomas, but do not differentiate germline mutations from methylation of the MLH-1 promoter. *Hum Pathol*, 2006; 37:831.
137. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2011; 135: 1269-1277.
138. Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut*, 2008; 57:941.
139. EGAPP Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med*, 2009; 11:35-41.
140. Van Lier MGF, Wagner A, Leerdam ME, et al. A review on the molecular diagnostics of Lynch syndrome: a central role of the pathology laboratory. *J Cell Mol Med*, 2010; 14:181-197.
141. Shima K, Morikawa T, Baba Y, et al. MGMT promoter methylation, loss of expression and prognosis in 855 colorectal cancers. *Cancer Causes Control*, 2011; 22: 301-9.
142. Shen L, Toyota M, Kondo Y, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *PNAS*, 2007; 104: 18654-18659.
143. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 463-516.
144. Maguer-Satta V, Besancon R, Bachelard-Cascales E. Concise review: neutral endopeptidase (CD10): a multifaceted environment actor in stem cells, physiological mechanisms, and cancer. *Stem Cells* 2011; 29: 389-96.
145. Erhuma M, Köbel M, Mustafa T, et al. Expression of neutral endopeptidase (NEP/CD10) on pancreatic tumor cell lines, pancreatitis and pancreatic tumor tissues. *Int J Cancer* 2007; 120: 2393-400.
146. Ganju RK, Sunday M, Tsarwhas DG, Card A, Shipp MA. CD10/NEP in non-small cell lung carcinomas. Relationship to cellular proliferation. *J Clin Invest* 1994; 94: 1784-91.
147. Seiler R, von Gunten M, Thalmann GN, Fleischmann A. High CD10 expression predicts favorable outcome in surgically treated lymph node-positive bladder cancer patients. *Hum Pathol* 2012; 43: 269-75.

148. Xie L, Moroi Y, Tsuji G, *et al.* CD10-bearing fibroblast inhibits matrigel invasive potency of interleukin-1 α -producing squamous cell carcinoma by diminishing substance P levels in the tumor microenvironment. *Cancer Sci* 2010; 101: 2570-8.
149. Fujita S, Taniguchi H, Yao T, *et al.* Multi-institutional study of risk factors of liver metastasis from colorectal cancer: correlation with CD10 expression. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 681-6.
150. Ogawa H, Iwaya K, Izumi M, *et al.* Expression of CD10 by stromal cells during colorectal tumor development. *Hum Pathol*, 2002; 33: 806-11.
151. Khanh DT, Mekata E, Mukaisho K, *et al.* Myeloid cells positive for CD10 at invasion front can predict poor outcome in stage II colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*, 2012; 17: 240-9.
152. Khanh DT, Mekata E, Mukaisho K, *et al.* Prognostic role of CD10(+) myeloid cells in association with tumor budding at the invasion front of colorectal cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 1724-33.
153. Moller P, Henne C, Moldenhauer G. CD74 Workshop Panel Report. *In*: Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, *et al.* (eds.), *Leukocyte Typing V, White cell differentiation Antigens*, Vol 1. Oxford University Press: New York, 1995. 568-571.
154. Hansen HJ, Ong GL, Diril H, Valdez A, Roche PA, Griffiths GL, Goldenberg DM, Mattes MJ. Internalization and catabolism of radiolabeled antibodies to the MHC class-II invariant chain by B-cell lymphomas. *Biochem J* 1996. 320:293-300.
155. Ong GL, Goldenberg DM, Hansen HJ, Mattes MJ. Cell surface expression and metabolism of major histocompatibility complex class II invariant chain (CD74) by diverse cell lines. *Immunology* 1999. 98:296-302.
156. Burton JD, Ely S, Reddy PK, Stein R, Gold DV, Cardillo TM, Goldenberg DM. CD74 is expressed by multiple myeloma cells and is a promising target for therapy. *Clin Cancer Res*, 2004;10:6606-11.
157. Stein R, Qu Z, Cardillo TM, Chen S, Rosario A, Horak ID, Hansen HJ, Goldenberg DM.. Antiproliferative activity of a humanized anti-CD74 monoclonal antibody, hLL1, on B-cell malignancies. *Blood*, 2004;104:3705-11.
158. Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Iwashige H, Aridome K, Hokita S, Aikou T. Invariant chain expression in gastric cancer. *Cancer Lett*, 2001;168:87-91.

159. Cuthbert RJ, Wilson JM, Scott N, Coletta PL, Hull MA. Differential CD74 (major histocompatibility complex Class II invariant chain) expression in mouse and human intestinal adenomas. *Eur J Cancer* 2009;145:318-32.
160. Hustinx SR, Cao D, Maitra A, Sato N, Martin ST, Sudhir D, Iacobuzio-Donahue C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern SE, Goggins M, Mollenhauer J, Pandey A, Hruban RH. Differentially expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinoma identified through serial analysis of gene expression. *Cancer Biol Therapy* 2004;3:1254-61.
161. Young AN, Amin MB, Moreno CS, Lim SD, Cohen C, Petros JA, Marshall FF, Neish AS. Expression profiling of renal epithelial neoplasms: a method for tumor classification and discovery of diagnostic molecular markers. *Am J Pathol*, 2002;158:1639-51.
162. Ioachim HL, Pambuccian SE, Hekimgil M, Giancotti FR, Dorsett BH. Lymphoid monoclonal antibodies reactive with lung tumors. Diagnostic applications. *Am J Surg Pathol*, 1996;20:64-71.
163. Kitange GJ, Carlson BL, Schroeder MA, Decker PA, Morlan BW, Wu W, Ballman KV, Giannini C, Sarkaria JN. Expression of CD74 in high grade gliomas: a potential role in temozolomide resistance. *J Neurooncol*. 2010 May 5.
164. Jiang Z, Xu M, Savas L, LeClair P, Banner BF. Invariant chain expression in colon neoplasms. *Virchows Arch* 1999; 435: 32-36.
165. Yip KW, Reed JC: Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene*. 2008 Oct 27; 27(50):6398-406.
166. Mohan S, Abdelwahab SI, Kamalidehghan B, Syam S, May KS, Harmal NSM, Shafifiyaz N, Hadi AHA, Hashim NM, Rahmani M: Involvement of NF- κ B and Bcl2/Bax signaling pathways in the apoptosis of MCF7 cells induced by a xanthone compound Pyranocycloartobioxanthone A. *Phytomedicine*. 2012;19(11):1007-15.
167. Khodapasand E, Jafarzadeh N, Farrokhi F, Kamalidehghan B, Houshmand M. Is Bax/Bcl-2 Ratio Considered as a Prognostic Marker with Age and Tumor Location in Colorectal Cancer? *Iranian Biomedical Journal*, April 2015. 19 (2): 69-75.
168. Zhao DP, Ding XW, Peng JP, Zheng YX, Zhang SZ. Prognostic significance of bcl-2 and p53 expression in colorectal carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005;6(12):1163-9.
169. Scopa CD, Tsamandas AC, Zolota V, Kalofonos HP, Batistatou A, Vagianos C. Potential role of bcl-2 and ki-67 expression and apoptosis in colorectal carcinoma: a clinicopathologic study. *Dig Dis Sci*. 2003;48(10):1990-7.

170. Giatromanolaki A, Stathopoulos GP, Tsiompanou E, Papadimitriou C, Georgoulas V, Gatter KC, et al. Combined role of tumor angiogenesis, bcl-2, and p53 expression in the prognosis of patients with colorectal carcinoma. *Cancer*. 1999;86(8):1421-30.
171. Norimasa K, Taketo Y, Rie S, Taisuke M, Mariko F, Ken Y, Koichi A, Motohide S, Setsuo H, Yuji N, Michiie S. Establishment of Perineural Invasion Models and Analysis of Gene Expression Revealed an Invariant Chain (CD74) as a Possible Molecule Involved in Perineural Invasion in Pancreatic Cancer. *Human Cancer Biology*. 2006;12(8) April 15:2419-2426.
172. Andrzej S, Tomasz MK, Jan M, Kamila M, Olga G, Krzysztof L. The Participation of p53 and bcl-2 Proteins in Gastric Carcinomas Associated with *Helicobacter pylori* and/or Epstein-Barr Virus (EBV). *Polish Journal of Microbiology*, 2015. Vol. 64, No 3, 211-216.
173. Lebe B, Küpelioğlu A. Kolorektal adenomlardaki HGM ve MUC2 müsin değişikliklerinin immünohistokimyasal yöntemle araştırılması ve karsinom gelişimindeki rolü. *Türk Patoloji Dergisi*, 2001. 17(1-2) 38-42.
174. Shin F, Hirokazu T, Takashi Y, Tadakazu S, Hideki U, Takashi H, Masayuki O. Multi-institutional study of risk factors of liver metastasis from colorectal cancer: correlation with CD10 expression. *Int J Colorectal Dis*, 2010.25:681-686.
175. Khairy RK, Tabak SA, Mahmoud SA and Abd El Hamed AT. CD10 Expression in Colorectal Carcinoma and Premalignant Lesions. *Academic Journal of Cancer Research*, 2015.8 (4): 69-75.
176. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ and Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J. Cancer*, 2006 Apr. 10; 94(7):982-89.
177. Wang J, El-Masry N, Talbot I, Tomlinson I, Alison MR and El-Bahrawy M. Expression Profiling of Proliferation and Apoptotic Markers along the Adenoma-Carcinoma Sequence in Familial Adenomatous Polyposis Patients. *Gastroenterol Res Pract*, 2013. p: 107534.
178. Iwase T, Kushima R, Mukaisho K, Mitsufuji S, Okanoue T, Hattori T. Overexpression of CD10 and reduced MUC2 expression correlate with the development and progression of colorectal neoplasms. *Pathol Res Pract*. 2005; 201(2):83-91.

179. Koga Y, Yao T and Hirahashi M. Flat adenoma-carcinoma sequence with high-malignancy potential as demonstrated by CD10 and -catenin expression: a different pathway from the polypoid adenoma-carcinoma sequence. *Histopathology*, 2008. 52(5):569-577.
180. Hirano K, Nimura S, Mizoguchi M, Hamada Y, Yamashita Y and Iwasaki H. Early colorectal CD10 and carcinomas: CD10 expression, mucin phenotype and submucosal invasion. *Pathology International*. 2012. 62(9):600-611.
181. Morris KT, Nofchissey RA, Pinchuk IV, Beswick EJ. Chronic Macrophage Migration Inhibitory Factor Exposure Induces Mesenchymal Epithelial Transition and Promotes Gastric and Colon Cancers, 2014. *PLoS ONE* 9(6):e98656. doi:10.1371.
182. Leahy DT, Mulcahy HE, O'Donoghue DP, Parfrey NA. Bcl-2 protein expression is associated with better prognosis in colorectal cancer. *Histopathology*. 1999;35(4):360-7.
183. Keser HS, Yavuzer D, Karadayı N, Hepdokuyucu S, Kandemir NO, Gül AE, Barışık NÖ. *Türk Patoloji Dergisi*, 2004. 20(1-2):5-9.
184. Melincovici CS, Miha CM, Marginean M, Boşca AB, Coneac A, Moldovan I, Crişan M. The prognostic significance of p53, Bax, Bcl-2 and cyclin-E protein overexpression in colon cancer – an immunohistochemical study using the tissue microarray technique. *Rom J Morphol Embryol* 2016, 57(1):81-89.
185. Ilyas M, Hao XP, Wilkinson K, Tomlinson IP, Abbasi AM, Forbes A, et al. Loss of Bcl-2 expression correlates with tumour recurrence in colorectal cancer. *Gut*, 1998;43(3):383-7.
186. Alikanoğlu AS, Yıldırım M, Süren D, Kargı A, Yıldız M, Sezer C, Öztürk D, Tutuş B. Prognostic Importance of Bcl-2 Expression in Colon Cancer. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2013. DOI: 10.4328/JCAM.1138.
187. Ogura E, Senzaki H, Yamamoto D, Yoshida R, Takada H, Hioki K, et al. Prognostic significance of Bcl-2, Bcl-xL/S, Bax and Bak expressions in colorectal carcinomas. *Oncol Rep*. 1999;6(2):365-9.
188. Ofner D, Riehemann K, Maier H, Riedmann B, Nehoda H, Tötsch M, et al. Immunohistochemically detectable bcl-2 expression in colorectal carcinoma: correlation with tumour stage and patient survival. *Br J Cancer*. 1995;72(4):981-5.