



T.C

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

**KOLOREKTAL KARSİNOMDA
İMMUNOHİSTOKİMYASAL TIPE2 VE TAK1 PROTEİN
EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge DUYMAZ GÜMÜŞTAŞ

DANIŞMAN

Dr. Öğretim yesi Emine KILINÇ GÜNAY

Dr. Öğretim yesi Rabia HURŞİTOğLU

KAHRAMANMARAŞ-2023



T.C

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

**KOLOREKTAL KARSİNOMDA
İMMUNOHİSTOKİMYASAL TIPE2 VE TAK1 PROTEİN
EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Özge DUYMAZ GÜMÜŞTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Emine KILINÇ GÜNAY

Dr. Öğretim Üyesi Rabia HURŞİTOĞLU

**Bu tez Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından 2022/7-11 D Proje numarası ile desteklenmiştir.**

KAHRAMANMARAŞ-2023

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği olan, bana uzmanlık eğitimim boyunca da değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, bana bu mesleğin inceliği her fırsatta öğreten, saygıdeğer hocalarım, başta tez danışmanlarım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Emine KILINÇ GÜNAY'a, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Rabia HURŞİTOĞLU'na ve tezimin fikir aşamasında büyük emeği bulunan Sayın Doç. Dr. Abdulkadir Yasir BAHAR'a,

Bana tıp fakültesinde patolojiyi sevdiren, odasında her zaman bizi zevkle ağırlayan, bize her zaman vakti olan, engin bilgi ve tecrübesinden sayısızca yararlandığım Sayın Prof. Dr. Haldun UMUDUM'a,

Deprem sürecinde 3 ay bizi misafir eden, yaşadığımız zorlu süreçte desteklerini hep hissettiğim İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi'nde değerli bilgilerini bizden esirgemeyen başta Sayın Prof. Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU, Prof. Dr. Ayşegül AKDER SARI, Prof. Dr. İzzetiye Ebru ÇAKIR, Doç. Dr. Aslı KAHRAMAN, Doç. Dr. Betül BOLAT KÜÇÜKZEYBEK, Doç. Dr. Aylin ORGEN ÇALLI, Uzm. Dr. Mehmet Ali UYAROĞLU olmak üzere ve emeği geçen tüm hocalarıma, bana orda yabancılik hissettirmeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tezimde emeği olan Gülşah ÇAMCI ve Tenzih AVŞAR KÖSE başta olmak üzere bir ekip olarak çalıştığımız patoloji laboratuvarlarının tüm çalışanlarına,

Yoğun asistanlık sürecimizde desteklerini her zaman hissettiğim, her zaman yanımda olan, bana çok şey katmış, ailemizden çok uzakta geçirdiğimiz bu süreçte ailemiz gibi olan, sevgili arkadaşlarım Dr. Sümeyra DİL'e ve Dr. Yetkin DİL'e,

Deprem sürecinde bize evini açan, varlığıyla hayatı bize güzelleştiren, desteğini ve sevgisini arada ne kadar mesafe olursa olsun her zaman hissettiğimiz, bana kendi ablamış gibi davranan, abla şevkatini bana tattıran, eşimin ablası Selin GÜMÜŞTAŞ'a ve dünyalar güzeli kızı Doğa ÖZDEMİR'e,

Desteklerini ve sevgilerini her zaman içten hissettiğim, bizim için bu zorlu süreci kolaylaştırmak için elinden gelen her şeyi yapan eşimin annesi Gülcihan ÇABUK GÜMÜŞTAŞ'a ve eşimin babası MUSA GÜMÜŞTAŞ'a,

Hiçbir karşılık beklemeden, hayat boyu fedakarlık yapıp beni bugünlere getiren, her zaman maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, her zaman arkamda olan, varlıklarıyla gurur duyduğum annem Elmas DUYMAZ’a, babam Metin DUYMAZ’a ve biricik kardeşim Dr. Öykü DUYMAZ’a,

Her türlü zorluğu beraber göğüslediğimiz, varlığından güç aldığım, hayattaki tüm zorlukları beraber aştığım, asistanlık ve tez sürecinde sonsuz ilgi ve sabır gösteren, yaşama sevincim, yol arkadaşım, canım eşim Dr. Ekin Deniz GÜMÜŞTAŞ’a ve eşimle çocuklarımız gibi olan, evimizin neşeleri olan kedilemiz Sufle’ye, Ceylo’ya ve Kaşmir’e,

Ayrıca Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine katkılarından dolayı, sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge DUYMAZ GÜMÜŞTAŞ

Kahramanmaraş, 2023

KOLOREKTAL KARSİNOMDA İMMUNOHİSTOKİMYASAL TIPE2 VE TAK1 PROTEİN EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Özge DUYMAZ GÜMÜŞTAŞ

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

2023

ÖZET

Dünyada kolorektal kanserin (KRK) görülme sıklığı üçüncü sırada olup, mortalitesi ikinci sıradadır.

Kanser Genom Atlas (TCGA) projesi tarafından, tümör nekroz faktörü α -indüklenmiş protein 8 (TNFAIP8) de dahil olmak üzere, kolorektal karsinomlar için bir dizi potansiyel moleküler hedef veya belirteç tanımlanmıştır. TIPE2 tümör oluşumu ve gelişiminin çoklu sinyal yollarında yer aldığı ve kanser hücresinin hayatta kalması, çoğalması, göçü ve invazyonu gibi farklı süreçlerde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur.

TAK1, çeşitli tümörlerin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayan mitojen aktive protein-3 kinaz (MAP3K) ailesinin bir üyesi olup tümör gelişimi, ilerlemesi ve invazyonu ile yakından ilişkilidir. TIPE2'nin, immun sinyallerinin regülatörü olan TAK1 ile etkileşime girdiği ve TAK1-TAB1-TAB2 kompleksinin oluşumunu engellediği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da Tümör TAK1'in pozitif ekspresyonun negatif ekspresyona göre, mortalite, metastaz, evre ve daha düşük sağkalımla ilişkisi olduğu izlenmiştir. Tümör TIPE2'nin pozitif ekspresyonun negatif ekspresyona göre daha düşük mortalite, metastaz ve daha yüksek sağkalım ile ilişkisi olduğu görülmüştür.

TIPE2 ve TAK1'in, kolorektal kanserin ve başka kanserlerin gelişmesinde, ilerlemesinde önemli bir role sahiptir ve dolayısıyla bunun spesifik olarak hedeflenmesi, daha yeni terapötik müdahaleler açısından çok büyük bir potansiyele sahiptir. TIPE2 ve TAK1'in kolorektal kansere yönelik tanısal ve prognostik önemini tam olarak belirlemek, daha iyi anlamak için bu bulguların in vivo ve klinik ortamlarda doğrulanmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, TIPE2, TAK1, tümör supresyonu, tümör progresyonu

Sayfa sayısı: 135

Danışman : Dr. Öğretim Üyesi Emine KILINÇ GÜNAY
: Dr. Öğretim Üyesi Rabia HURŞİTOĞLU



INVESTIGATION OF IMMUNOHISTOCHEMICAL TIPE2 AND TAK1 PROTEIN EXPRESSION IN COLORECTAL CARCINOMA

(Specialization Thesis in Medicine)

Özge DUYMAZ GÜMÜŞTAŞ, MD

**KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

2023

ABSTRAC

Colorectal cancer (CRC) has the third highest incidence and second highest mortality rate in the world.

The Cancer Genome Atlas (TCGA) project has identified a number of potential molecular targets or markers for colorectal carcinomas, including tumor necrosis factor α -induced protein 8 (TNFAIP8). TIPE2 has been found to be involved in multiple signaling pathways of tumor formation and development and plays an important role in different processes such as cancer cell survival, proliferation, migration and invasion.

TAK1 is a member of the mitogen-activated protein-3 kinase (MAP3K) family, which plays an important role in the development and progression of various tumors and is closely associated with tumor development, progression and invasion. TIPE2 has been found to interact with TAK1, a regulator of immune signaling, and inhibit the formation of the TAK1-TAB1-TAB2 complex. In our study, positive expression of tumor TAK1 was associated with mortality, metastasis, stage and lower survival compared to negative expression. Positive expression of tumor TIPE2 was associated with lower mortality, metastasis and higher survival than negative expression.

TIPE2 and TAK1 have an important role in the development and progression of colorectal cancer and other cancers, and therefore targeting them specifically has great potential for newer therapeutic interventions. Further studies are needed to confirm these findings in vivo and in clinical settings to better understand the diagnostic and prognostic significance of TIPE2 and TAK1 for colorectal cancer.

Key words: Colorectal cancer, TIPE2, TAK1, tumor suppression, tumor progression

Number of pages: 135

Advisor : Assoc. Prof. Dr. Emine KILINÇ GÜNAY

: Assoc. Prof. Dr. Rabia HURŞİTOĞLU



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	iii
ABSTRAC	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolon	2
2.1.1. Kolon embriyolojisi.....	2
2.1.2. Kolon anatomisi	2
2.1.3. Kolon histolojisi	5
2.1.4. Kolon fizyolojisi.....	6
2.2. Kolorektal Karsinomlar	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Etiyoloji	9
2.2.2.1. Diyet ve yaşam biçimi	9
2.2.2.2. Genetik	9
2.2.2.3. Adenomlar	12
2.2.2.4. İnflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH)	12
2.2.2.5. Diğerleri.....	12
2.2.3. Kolorektal kanserin moleküler patogenezi.....	12
2.2.3.1. Adenomların karsinoma geçiş süreci.....	12
2.2.3.2. Kromozomal instabilite yolu	13

2.2.3.3. DNA mismatch tamir defekti	13
2.2.3.4. CpG adası metilatör fenotipi	14
2.2.3.5. Wingless ve Int-1 sinyal yolağı	14
2.2.3.6. Mitojenle aktive protein kinase yolak aktivasyonu	15
2.2.3.7. Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Akt/mTOR yolağı	15
2.2.3.8. TP53	15
2.2.3.9. Diğer yolaklar	16
2.2.4. Kolorektal kanserin moleküler sınıflandırması	16
2.2.5. Klinik bulgular ve morfoloji.....	17
2.2.5.1. Semptomlar ve tanı yöntemleri	17
2.2.6. Makroskopik bulgular	18
2.2.7. Mikroskopik bulgular	19
2.2.7.1. Genel özellikler	19
2.2.7.2. Histolojik gradeleme	19
2.2.7.3. Kolorektal karsinomda özel histolojik tipler	19
2.2.8. Tedavi	25
2.2.8.1. Cerrahi Tedavi	25
2.2.8.2. Sitotoksik kemoterapi.....	25
2.2.8.3. Biyolojik ve hedefe yönelik tedavi.....	26
2.2.9. Kanser evrelemesi	26
2.2.10. Prognoz.....	29
2.2.10.1. Lenfatik invazyon.....	29
2.2.10.2. İntramural ve ektramural invazyon.....	29
2.2.10.3. Perinöral invazyon.....	29
2.2.10.4. Tümör tomurcuklanması ve büyüme paterni.....	30
2.2.10.5. İmmün cevap	30

2.2.10.6. Rezeksiyon sınırları	31
2.2.11. TIPE.....	32
2.2.11.1. TIPE2	32
2.2.12. TAK1	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Örneklerin Toplanması	35
3.2. İmmünohistokimyasal Çalışma	36
3.2.1. İmmünohistokimya prosedürü.....	36
3.2.2. İmmünohistokimyasal değerlendirme	36
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR.....	79
7. KAYNAKÇA	81
8. TABLOLAR DİZİNİ	119
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	120
10. RESİMLER DİZİNİ	121

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American joint committe on cancer
APC	: Adenomatöz polipozis koli
BMI	: Beden kitle endeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAP	: College of American Pathologist
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CIMP	: CpG adası metilatör fenotipi
CIN	: Kromozomal instabilite
EMT	: Epitelyal mezenkimal geçiş
EMVİ	: Ekstramural vasküler invazyon
EPCAM	: Epithelial cell adhesion molecule
FAP	: Ailesel adenomatöz polipozis
GLOBOCAN	: Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
GI	: Gastrointestinal sistem
H&E	: Hemotoksilen eozin
HGD	: High grade displazi
HNPCC	: Kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser
HR	: Hazard ratio
IARC	: Ulusal kanser ajansı
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
İMVİ	: İntramural vasküler invazyon
KRK	: Kolorektal kanser
KT	: Kemoterapi

LVİ	: Lenfovasküler invazyon
MAP3K	: Mitojen aktive protein-3 kinaz
MLH1	: MutL homolog 1
MMR	: Mismatch onarım genleri
MRG	: Manyetik rezonans
MSH2	: MutS homolog 2
MSH6	: MutS homolog 6
MSI	: Mikrosatellit insitabilite
MSS	: Mikrosatellit stabil
MTS	: Muir-torre sendromu
NOS	: Not otherwise specified
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PJS	: Peutz-Jeghers sendromu
PNİ	: Perinöral invazyon
RT	: Radyoterapi
SCNA	: Somatik kopya sayısı değişiklikleri
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results
SSA	: Sesil serrated adenom
TAK-1	: TGF- β ile aktive olan kinaz 1
TCGA	: The Cancer Genome Atlas
TGF β	: Transforming growth factor beta
TNFAIP8/TIPE	: Tümör nekroz faktörü α -indüklenmiş protein 8
TNM	: Tümör, lenf nodu, metastaz evreleme sistemi
TSA	: Traditional serrated adenomlar
UICC	: Union for international cancer control

VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VI	: Venöz invazyon
WHO	: World health organization
WNT	: Wingless ve Int-1



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Kanser Ajansı (International Agency for Research on Cancer-IARC) GLOBOCAN (Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence) 2020 vaka verilerine göre kolorektal kanser(KRK) dünyada her iki cinsiyet için insidansta üçüncü, mortalitede ikinci kanser haline gelmiştir (1).

The Cancer Genome Atlas (TCGA) projesi tarafından, tümör nekroz faktörü α -indüklenmiş protein 8 (TNFAIP8) de dahil olmak üzere, kolorektal karsinomlar için bir dizi potansiyel moleküler hedef veya belirteç tanımlanmıştır (2). Tümör nekroz faktör- α -indüklenmiş protein 8 (TNFAIP8/TIPE) ailesinin 4 üyesi vardır: TNFAIP8(TIPE), TNFAIP8L1 (TIPE1), TNFAIP8L2 (TIPE2), TNFAIP8L3 (TIPE3). İmmun homeostazda, inflamasyonda ve kanser gelişiminde önemli rolleri vardır. Son 20 yıldaki araştırmalar TIPE proteinleri ve kanser gelişimi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir (3). Daha sonraki çalışmalar, TIPE2'nin aynı zamanda tümör oluşumu ve gelişiminin çoklu sinyal yollarında yer aldığını ve kanser hücresinin hayatta kalması, çoğalması, göçü ve invazyonunun farklı süreçlerinde önemli bir rol oynadığını bulmuştur (4).

TIPE2'nin, immün sinyallerinin regülatörü olan TGF- β ile aktive olan kinaz 1 (TAK1) ile etkileşime girdiği ve TAK1-TAB1-TAB2 kompleksinin oluşumunu engellediği bulunmuştur (3). TAK1, büyüme faktörleri, proinflamatuvar sitokinler ve TLR ligandları tarafından uyarılan hücrel yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Birçok çalışma, TAK1 transdüksiyonlu sinyallerin yanı sıra antijen uyarımının, T hücrelerinin veya B hücrelerinin aktivasyonunda ve hayatta kalmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir (5). TAK1, çeşitli tümörlerin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayan mitojen aktive protein-3 kinaz (MAP3K) ailesinin bir üyesi olup tümör gelişimi, ilerlemesi ve invazyonu ile yakından ilişkilidir (6).

Kolorektal kanser dokularında bu proteinlerin ekspresyonunun birlikte araştırılması, hastalığın prognozu, tümör progresyonu ve tedavi direncinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Literatürde kolorektal karsinomlarda TIPE2 ve TAK1, ilişkisini birlikte inceleyen bir çalışma mevcut değildir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon

2.1.1. Kolon embriyolojisi

İnsanda üç germ tabakasından oluşan gastrointestinal sistem; tubal bir yapıdan türemiş hayati, fazlaca karmaşık ve üç boyutlu bir organ sistemidir. Bu yapının gelişmesi ve farklılaşmasıyla ağızdan anüse hem bölgesel hem de spesifik farklılaşma ile ön, orta ve arka bağırsak oluşur. Bu farklılaşma embriyo gelişimin dördüncü haftasında olur. Çekum, apendiks, çıkan kolon ve proksimal 2/3 transvers kolon (sağ kolon) orta bağırsaktan oluşur. İnen kolon, sigmoid ve rektum (sol kolon) arka bağırsaktan oluşur. Fetüsün bağırsaklarının gelişmesiyle abdominal bölgede basınç artışı meydana gelir ve umbilikal kord içine altıncı haftada herniye olur. Bu herniasyon yaklaşık 10 hafta civarı karın içine geri döner ve rotasyon hareketini meydana getirir.

Sağ ve sol kolon farklı yerlerden köken aldıkları için gen ekspresyon varyasyonları, fizyolojileri, hastalıkları ve histolojileri birbirlerinden farklıdır (7).

2.1.2. Kolon anatomisi

Kalın bağırsak distal uç ileumdan anal kanala uzanan yaklaşık 150 cm uzunluğundadır. Çapı en geniş çekumda bulunur. Kalın bağırsağın iç tarafındaki mukozal plikalara *plica semilunaris* denir. Longitudinal kas lifleri yoğunlaşıp kalınlaşarak 3 şerit halinde “*taeniae coli*” yi oluşturur. Haustra coliler, taeniae colilerin uzunluğu kalın bağırsaktan daha kısa olup kalın bağırsağı büzmesiyle meydana gelir.

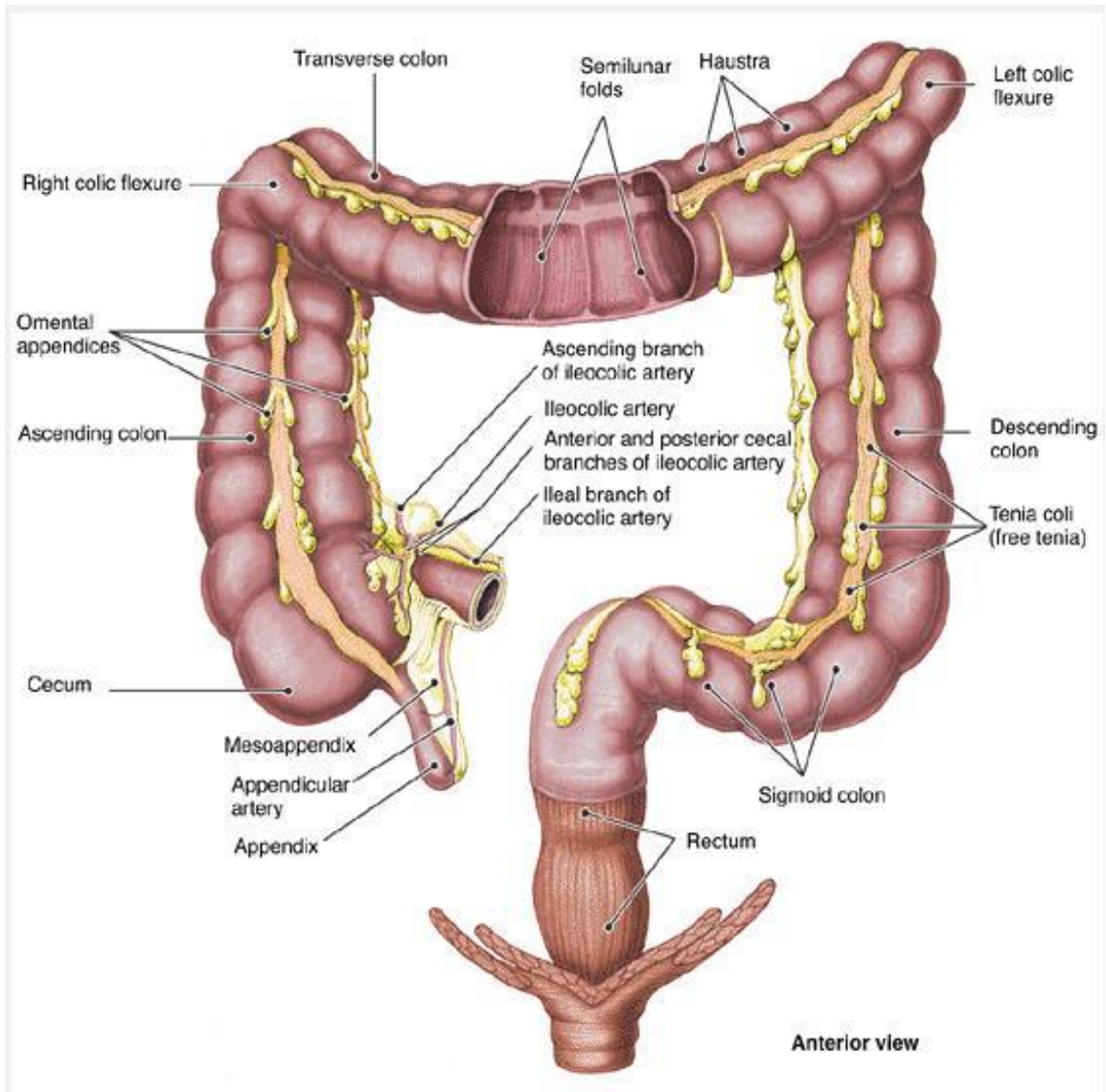
Sağ fossa *iliaca caecum* bulunur. İlk ve en geniş çaplı bölümdür. *Ostium ileale* (*valva ileocaecalis*) çekum ve çıkan kolonun birleşme yerinde posteromedialinde bulunur. İki adet dudak şeklinde kapak mevcuttur. Bu kapakların işlevi çekumdan ileuma içeriğin geri kaçışını (reflüyü) engellemek ve sfinkteri ile geçişi düzenlemektir (8).

Çıkan kolon yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda ve sekonder retroperitoneal bir organdır. Karaciğerin yanında kıvrılarak *flexura coli dextra* (hepatik fleksura) oluşur transvers kolon adını alarak devam eder.

Transvers kolon, kalın bağırsağın en uzun (40-50 cm) ve hareketli bölümü olup intraperitoneal bir organdır. Şekli genelde ucu aşağıya bakan ok şeklindedir. Mesocolon transversum ile pankreasın gövdesine karın arka duvarına tutunur. Dalağın altında *ligamentum phrenicocolicum* ile *flexura coli sinistra* (splenik fleksura) dalağa tutunur ve inen kolon adını alarak devam eder.

İnen kolon ortalama 25-30 cm uzunluğundadır ve splenik fleksuradan başlayan sekonder retroperitoneal bir organdır.

Sigmoid kolon yaklaşık 40-50 cm uzunluğunda intraperitoneal olup transvers kolondan sonra en uzun ikinci bölümdür (Şekil 1).



Şekil 1. Kolonun anatomik görüntüsü (9)

Sigmoid kolon S3 vertebra seviyesinde rektum adını alır. Yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda, genişliği boş iken yaklaşık 4 cm olup sigmoid kolon ile benzerdir. Alt ucu genişlemesine *ampulla recti* denir. Ampulla, *diaphragma pelvisten* geçerken birden daralarak *canalis analis* adını alır. *Haustra coli*, *taeniae coli*, *plica semilunaris* rektumda görünmez. Rektumun üst 1/3 parçasının ön ve yanları, orta 1/3 parçasının sadece önü peritonla kaplıdır. Bu alanda periton erkekte rektum ile mesane arasında *excavatio rectovesicalis*'i, kadında vajen ile rektum arasında *excavatio rectouterina* (Douglas boşluğu) denilen çıkmazları meydana getirir. Rektum içi dolu değilken görünen genişlediğinde kaybolan birkaç tane longitudinal plika bulunur. Sürekli bulunan ve rektum genişlediğinde daha çok görünen yarım ay şeklinde, transvers yönde olanlara *plicae transversae recti* (Houston plikası) denir. Sıklıkla 3 tane olup en büyüğü ortada *Kohlraush plikası* olarak isimlendirilir.

Orta bağırsaktan köken alan (çekum, apendiks vermiformis, çıkan kolon, transvers kolonun sağ 2/3'ü) organlar superior mezenterik arterden, arka bağırsaktan köken alan (transvers kolonun sol 2/3'ü, inen ve sigmoid kolon, rektum) organlar inferior mezenterik arter ve internal iliak arterin dalı olan medial rektal arter ile beslenir.

Superior mezenterik arterin terminal kısmı ileokolik arter çekumu besler. Apendiks vermiformisi ileokolik arterin dalı apendeküler arter besler. Venöz drenajı ileokolik ven ile superior mezenterik vene dökülür. Bu iki organın lenfi ileokolik nodlara gider.

Çıkan kolon, superior mezenterik arterin dalları ileokolik arter ve sağ kolik arter tarafından beslenir. Venöz drenajı ismi aynı olan venöz damarlarla sağlanır. Lenfatikleri superior mezenterik nodlarla sağlanır.

Transvers kolon başlıca superior mezenterik arterin dalı medial kolik arter ile beslenirken sağ ve sol kolik arterden de beslenir. Venöz drenajı medial kolik ven ve superior mezenterik ven ile sağlanır. Lenfatik drenajı superior mezenterik nod ile sağlanır.

İnen kolon inferior mezenterik arterin sol kolik dalı ile beslenir. Venöz drenajı sol kolik ven ve inferior mezenterik ven ile sağlanır. Lenfatikler inferior mezenterik nodlarla sağlanır.

Sigmoid kolon inferior mezenterik arterin dalları ile aynı isimli sigmoid arter ile beslenir. Venöz drenajı aynı isimle ven damarları ile sağlanır. Lenfatikleri inferior mezenterik nodlara gider.

Pektinat çizgiye kadar rektal bölgeyi superior rektal arter beslerken aşağıda kalan kısmını inferior rektal arter besler. Venöz dolaşımı superior rektal arter ile anal kanalın submukozasındaki plexusların birleşmesiyle inferior mezenterik ven olarak devam ederek splenik vene dökülür. Böylece portal vene katılmış olur. Rektumun üst orta ½ kısmının lenfatikleri öncelikle pararektal lenf nodlarına ardından inferior mezenterik lenf nodlarına ulaşır. Alt orta ½ kısmı internal iliak lenf nodlarına ve superfisial inguinal lenf nodlarına gider.

Orta bağırsaktan gelişen kolon kısımlarının sempatik innervasyonu T10-L1, parasempatikleri vagus sinirinden innerve olur.

Arka bağırsaktan gelişen kolon kısımlarının sempatik innervasyonu L1-2, parasempatikleri S2-4 ile innerve olur.

Pektinat çizginin altı kısımları pudendal sinirin dalı inferior rektal sinir ile innerve olur (8).

2.1.3. Kolon histolojisi

Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza kolonun histolojik olarak farklı dört kompartmanıdır. Submukoza ve muskularis propriyadaki gangliyonlar ve plexusların yanı sıra lamina propria, submukoza ve kas tabakaları boyunca yayılan süreçler, dört bölmeyi de kapsayan enterik sinir sistemini oluşturur (7).

Mukoza: Kolonun metabolik ve immünolojik olarak en aktif bölgesi luminal kolon mukozasıdır. Glikokaliks luminal yüzeyi kaplayarak kommensal mikrobiyal ekolojinin gelişimine yardımcı olur ve önemli bir bariyer rolü oynar (10, 11).

Epitel: Kolon mukozası, test tüpü benzeri şekillerde milyonlarca kript oluşturmak üzere invajine olan tek bir kolumnar hücre tabakasından oluşur (12, 13). Bunlar bir bazal membran örtüsüne sahiptir, lamina propria ile çevrilidir ve muskularis mukoza onları submukozadan ayırır. Yüksek epitel devir hızına ve özelleşmiş hücre tiplerinin çeşitliliğine rağmen, mukozal kript mimarisi dikkate değer bir düzenlilik

sergiler. Genel olarak, bağırsak kriptlerinin tabanına yakın bir mezenkimal nişte tutulan kök hücreler mukozal yenilenmeden sorumludur.

Kript tabanında başlayan ve lüminal yüzeye doğru hareket eden bu olgunlaşma sürecinde, multipotent kök hücreler bölünür ve geçici bir progenitör hücre popülasyonuna yol açar. Paneth hücreleri aşağıya kript tabanına doğru göç ederken, enteroendokrin hücreler kriptlerin orta ve daha derin kısımlarına yönelmektedir (7).

Bölünerek çoğalan transit hücreler luminal yüzeye doğru göç ederken beş benzersiz epitel hücre tipinden birine farklılaşmayı hedefler: emici kolonosit, mukus salgılayan goblet hücresi, enteroendokrin hücre, Paneth hücresi veya M hücresi. Herhangi bir zamanda kolonositlerin yalnızca %10 ila %15'i yüzey epitelini oluştururken, tüm kolonositlerin %75 ila %80'i kriptlere bağlıdır. Kök hücreler haricinde, epitel hücrelerinin çoğunluğu bir hafta içinde yenilenir (14, 15).

Muskularis mukoza: İnce bir düz kas tabakası olan muskularis mukoza, lamina proprianın derin sınırını oluşturur. Bu kas tabakasındaki düz kas hücreleri zaman zaman lamina propriaya uzanır veya perikriptal miyofibroblast kılıfla birleşerek mukozaya fiziksel olarak bağlı kalmasını sağlar. Submukozal plexus muskularis mukozaya innervasyon sağlar (7).

Submukoza: Lokal enterik sinir sistemi, vasküler ve lenfatikler submukozayı oluşturan gevşek dağılımlı düz kas, fibroelastik doku ve adipoz demetlerinin içine gömülüdür. Submukozanın hemen altında lenfatik kanallar görülebilir, dilate olabilir ve hücresel bileşenlerden yoksun olabilir (16-18).

Muskularis Eksterna, Subserozal Alan ve Seroza: Bir iç sirküler tabaka ve bir dış longitudinal tabaka kolonun muscularis propria'sını veya dış düz kas tabakalarını oluşturur. Meissner plexusu histolojik olarak iki kas tabakası arasında yer alan Auerbach plexusuna benzer. Kan ve lenf damarları, fibroadipoz doku subserozal bölge ile kaplı olan kasları deler. Tam anlamıyla seroza, yalnızca mezotelyal zar ve çevresindeki fibroelastik dokudur (7).

2.1.4. Kolon fizyolojisi

İki ana, ayırt edici kolon segmentinin (sağ ve sol kolon) geniş ve birbiriyle bağlantılı rolleri önemli gelişmelere sebep olmuştur. Sağ ve sol kolonlar sadece farklı embriyolojik kökenlere sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda farklı hareketlilik

modellerine, ortak bakteri popölasyonlarına, metabolik aktiviteye, yerel ve sistemik bağışıklık tepkilerine de sahiptir.

Bağırsak mukozası, bağışıklıktaki işlevi açısından vücudun en büyük immünolojik organıdır. Mukozada vücudun diğerk bölgelerine kıyasla daha fazla antikor üretilir ve mukozal plazma hücreleri vücuttaki tüm antikor üreten hücrelerin %80'ini oluşturur. Bağırsak mikroflorası ve bağırsak immünolojik mekanizmaları, sağığın korunması ve hastalıkların önlenmesi için dengesi gerekli olan birbirine bağılı mutualistik bir ekosistem oluşturmak üzere birbirlerini lokal ve sistemik olarak etkiler. Başlangıçta, bağırsak bağışıklık sistemi normal floraya yanıt olarak yüksek oranda aktive olur.

Yetişkinliğe ulaştıktan sonra, mikrobiyotanın çeşitliliğinin büyük ölçüde sabit olduğı düşünölmektedir, ancak yine de gıda veya hastalık sonucu değışime tabidir. Bakteriler insan hücrelerinden yaklaşık 1.000:1 oranında fazladır; çekum en yüksek konsantrasyona sahiptir.

Kolon, fermentasyon, oksidasyon, salgılama ve emilim gibi kolon epiteline özgü veya kommensal bakterilerle birlikte gerçekleşen bir dizi önemli metabolik faaliyette yer alır. Kısa zincirli yağ asitlerinin, metabolik ara maddelerin, vitaminlerin üretimi, safra asitlerinin detoksifikasyonu veya biyotransformasyonu, fosfat ve oksalat atılımının tümü kommensal mikrobiyotaya bağılıdır.

Günlük dışkı üretimi 200-500 g olan kolonun iyi bilinen işlevleri su emilimi ve dışkı depolamadır. Çekum yüksek kapasiteli bir emici yüzeye sahiptir ve günde 1,3 ila 1,8 L elektrolit bakımından zengin ileal atık alır.

Çekuma özgü retrograd peristaltizmin mümkün kıldığı lüminal içeriğk uzun süreli mukozal maruziyet sırasında, şilöz suyun (ve sodyum iyonlarının, Na^+) %80'ini başarıyla emer). Yüzeyde ve kriptlerin en dış kısımlarında gerçekleşen elektronötral sodyum klorür (NaCl) taşınımı, su ve sodyumun büyük miktarlarda nasıl emildiğini gösterir.

Dışkı içeriğindeki su, aldosteron ve anjiyotensin hormonları tarafından kontrol edilen sol kolonun luminal sodyum kanallarından daha fazla emilir ve sodyum korunur. Kolonositler ve perikript miyofibroblastlar arasında, ozmotik olarak yoğun dışkıdan suyun çıkarılmasında ve son dışkı sıkışmasına izin vermede çok önemli olabilecek bir hiperosmolar (Na^+) kompartman oluşturulması, sol kolona özgü su emilimi için başka

bir mekanizmadır. Mukozanın bir diğer önemli rolü de giderek kalınlaşan dışkıyı kayganlaştırmak için çeşitli müsinler üretmektir (7).

İnce bağırsak gibi kalın bağırsağın mukozasında da çok sayıda Lieberkühn kriptleri bulunur, ancak ince bağırsağın aksine villuslar bulunmaz. Epitel hücreleri neredeyse hiç sindirim enzimi salgılamaz. Bunun yerine sadece mukus salgılayan mukoza hücreleri içerirler. Mukus salgılamayan bazı epitel hücreleri, salgıladıkları bu mukus içinde orta miktarda HCO_3 bulundurur. Kalın bağırsağı kaplayan epitel hücrelerinin doğrudan uyarımı ve Lieberkühn kriptlerindeki mukoza hücrelerine verilen lokal sinir tepkileri, mukus üretim hızının birincil düzenleyicileri olarak hizmet eder.

Kalın bağırsak mukusu sadece dışkıyı bir arada tutmak için yapışkan bir ortam görevi görmez, aynı zamanda bağırsak duvarını ekskoriasyona karşı korur. Buna ek olarak, bağırsak duvarını dışkı içinde meydana gelen önemli miktardaki bakteriyel aktiviteden de korur. Son olarak, mukus ve salgının alkalinitesinin (önemli miktarda sodyum bikarbonatın getirdiği 8.0 pH) kombinasyonu, dışkıda oluşan asitlerin bağırsak duvarına saldırmasını önlemek için bir bariyer görevi görür (19).

2.2. Kolorektal Karsinomlar

Kalın bağırsaktan kaynaklanan ve glandüler veya müsin farklılaşması gösteren kötü huylu bir epitelyal tümöre kolorektal adenokarsinom denir (20).

2.2.1. Epidemiyoloji

Uluslararası Kanseri Ajansı GLOBOCAN 2020 vaka verilerine göre kolorektal kanser dünyada her iki cinsiyet için insidansda üçüncü, mortalitede ikinci kanser haline gelmiştir. Erkeklerde en sık üçüncü sırada, kadınlarda en sık ikinci sırada kanser insidansına sahiptir. 2020 yılında her iki cinsiyet için toplamda 1 931 590 yeni vaka meydana gelirken, 935 173 insan kolorektal kanserden vefat etmiştir (1).

Türkiye 2017 verilerine göre erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen üçüncü kanserdir. Erkeklerde yüz binde 25,1 kadınlarda yüz binde 14,7 sıklığında görülür (21).

En yaygın gastrointestinal kanser kolorektal kanserdir. Yaşam tarzı değişikliklerinin bir sonucu olarak kolorektal kanser insidansı küresel olarak

artmaktadır. Son on yılda, tanınabilir öncül lezyonların ve oldukça gelişmiş tarama testlerinin mevcudiyeti nedeniyle toplum taraması daha yaygın hale gelmiştir (20).

2.2.2. Etiyoloji

2.2.2.1. Diyet ve yaşam biçimi

Hareketsiz bir yaşam tarzı ile eşleştirilmiş yüksek gelirli ülkelere özgü diyetlere sahip popülasyonlarda düzenli olarak yüksek KRK insidansı görülmektedir. Alkol alımı (22), kırmızı et tüketimi (23) ve aşırı vücut yağı (24) bilinen risk faktörleridir. Sigara ve KRK arasında tartışmalı bir ilişki vardır; bazı araştırmalar sigarayı bir risk faktörü olarak listelerken, diğerleri listelememektedir (25). Uzun süreli non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAII) kullanımı ve kadınlar için hormon replasman tedavisinin (26, 27) yanı sıra artan fiziksel egzersiz seviyeleri (28) ve lifli diyet tüketimi (22) riski azaltmaktadır.

Karmaşık bağlantılar nedeniyle, bu epidemiyolojik ilişkilerin altında yatan moleküler süreçlerin yeterince anlaşılmamış olması muhtemeldir. Aslında, diyet müdahalelerinin KRK önlenmesindeki etkileri ihmal edilebilir görünmektedir ve gerçekten yararlı olan tek kemoprevensiyon yöntemi NSAII kullanımı olarak görülmektedir (29).

2.2.2.2. Genetik

Mutasyon türüne bağlı olarak, genetik yatkınlık KRK için önemli bir risk faktörü olabilir. Ailesel adenomatöz polipozisli hastalar, yaşam süreleri boyunca %100'e ulaşabilen artmış bir risk altındadır (20).

Lynch Sendromu: Lynch sendromu, DNA onarım genlerinden veya EPCAM (Epithelial cell adhesion molecule)'den birinde kalıtsal kusurların neden olduğu, mikrosatellit instabilitesine ve tümör progresyon yollarını kontrol eden genlerde somatik mutasyonların hızlı bir şekilde birikmesine yol açan otozomal dominant bir durumdur (30, 31). MLH1(MutL homolog 1) ve MSH2(MutS homolog 2) genleri en sık mutasyona uğrayan genlerdir. Tüm kolon kanserlerinin yaklaşık %3'ü kalıtsaldır ve Lynch sendromu en yaygın türdür. Çok sayıda gastrointestinal (GI) derneği tüm kolorektal karsinomlar için evrensel tarama önermektedir. Hastalık, sıklıkla genç yaşta kolon kanserinin ortaya çıkması ve sağ tarafta malignitelerin baskın olması ile tanımlanır. Lynch sendromlu hastalarda tipik olarak bol miktarda polip bulunmaz.

Nadiren de olsa çok sayıda adenom görülebilir (32). Sebep olan MMR (mismatch onarımı) gen mutasyonuna bağlı olarak, Lynch sendromu hastaları geniş bir kolon kanseri riski yelpazesine sahiptir (33). MSH2 mutasyonu en yüksek riski (%95) taşırken, PMS2 mutasyonu en düşük riski (%10) taşımaktadır (34, 35). Kusurlu DNA uyumsuzluk onarımı işlevi, bu vakalarda adenomdan kansere geçişin oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşebileceği olasılığını artırmaktadır. Ayrıca, düz adenomların daha yüksek bir yüzdesinin Lynch sendromu ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır. Duodenum ve jejunum, Lynch sendromlu hastalarda ince bağırsak kanserinin en sık görüldüğü yerlerdir ve yaşam boyu %15 risk taşır (36, 37).

Familiyal Adenomatöz Polipozis: Patojenik APC (Adenomatöz polipozis koli) mutasyonları, klasik ailesel adenomatöz polipozis (FAP) olarak bilinen otozomal dominant sendromun kaynağıdır. Kolorektumda 100'den fazla adenomatöz polip, ektrakolonik bulgular (G1 kanalının başka yerlerindeki lezyonlar dahil) ve desmoid tümörler sık görülen özelliklerdir(20). Yaşamın ikinci on yılında, kolorektal adenomatöz polipler tipik olarak gelişmeye başlar. 45 yaşına kadar kolektomi yaptırmayan kişilerde kolorektal kanser gelişme olasılığı neredeyse %100'dür (38). FAP hastalarının klinik tablosu ve şiddeti, yönetim stratejileri için bir referans teşkil etmektedir. Kemoprevensiyon ve endoskopi kolorektal tarama için kullanılmaktadır (39-41).

Cowden Sendromu: Cowden sendromu olarak bilinen otozomal dominant bir hastalık, kanser yatkınlığı ve üç germ tabakasından herhangi birinden kaynaklanan organları içeren çok sayıda hamartom ile karakterizedir. Çoklu yüz trikilemmomları, akral keratozlar, papillomatöz papüller, mukokutanöz lezyonlar, yüksek kanser riski, iyi huylu hamartomatöz doku büyümesi (gastrointestinal polipozis dahil) ve makrosefali başlıca özellikleridir (42). Meme, tiroid, endometriyal, renal hücreli ve kolon kanserlerinin yanı sıra melanom ve diğer kanserlerin hepsi nispeten yaygın kanserlerdir (43)

Peutz-Jeghers Sendromu: Mukokutanöz melanin pigmentasyonu ve gastrointestinal polipozis ile polip ve kanser riski sendromu olan Peutz-Jeghers sendromu (PJS) otozomal dominant bir hastalıktır (20). İntussusepsiyon, abdominal rahatsızlık, bağırsak kanaması, anemi ve diğer semptomlar mevcut olabilir. Bu belirti ve semptomlar genellikle yaşamın ilk yirmi yılı içinde ortaya çıkar (44). Aile vakalarında, tipik Peutz-Jeghers polipleri birincil klinik belirti olurken, varsa karakteristik mukokutanöz pigmentasyon asemptomatik kişilerin teşhisine yardımcı olur. PJS, çeşitli

kanser türleri için orta ila yüksek riskle ilişkilidir ve 70 yaşına kadar herhangi bir kanser türüne yakalanma riski genel olarak %81'dir(45-47). PJS'de mortaliteyi önemli ölçüde artırabilen ince bağırsak invajinasyonu, push enteroskopi ve clean-sweep polipektomi kullanılarak önlenabilir ve cerrahi olarak tedavi edilebilir (48). PJS hastalarında gözlenen yüksek kanser mortalitesi ile birlikte, malignite riski artık PJS'li bireyler için prognozu belirlemektedir (49). PJS hastalarının kanser ve gastrointestinal sorunlardan korunmak için izlenmesi gerekir (50).

Diğer Adenomatöz Polipozis: Diğer adenomatöz polipozlar, çoklu kolorektal adenomatöz poliplerle karakterize olan, genellikle kalıtsal (genetik) koşullardan oluşan heterojen bir grup hastalıktır. MUTYH ilişkili polipozis, NTHL1 ilişkili polipozis, Polimeraz proofreading ilişkili polipozis, Herediter miks polipozis sendromu, AXIN2 ilişkili polipozis, X-linked agammaglobulinemi bu grubun alt başlıklarıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Kolorektal kanser içeren kalıtsal kanser sendromlarına genel bakış (20)

Sendrom	Genetik	Kalıtım Paterni	KRK Riski
Lynch Sendromu	Mismatch tamir genleri (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, diğerleri)	OD	%10-50, a
Familiyal Adenomatöz Polipozis	APC	OD	%100, b
MUTYH ilişkili polipozis	MUTYH	OR	%60-70, b
NTHL-1 ilişkili polipozis	NTHL1	OR	Bilinmiyor
Polimeraz proofreading ilişkili polipozis	POLD1, POLE	OD	%10-70, c
Konstitusyonel Mismatch Repair Defekti sendromu	Mismatch tamir genleri (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	OR	Bilinmiyor
Herediter miks polipozis sendrom	GREM1	OD	Bilinmiyor
MSH3 ilişkili polipozis	MSH3	OR	Bilinmiyor
AXIN2 ilişkili polipozis	AXIN2	OD	Bilinmiyor
İmmun defekt ilişkili polipozis	Çeşitli	Çeşitli	Bilinmiyor
Serrated Polipozis	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Jüvenil polipozis sendrom	SMAD4 ya da BMPRI1A	OD	%68, d
Peutz- Jeghers sendrom	STK11 (LKB1)	OD	%39, c
Cowden Sendrom	PTEN	OD	%9, b
Li-Fraumeni Sendrom	TP53	OD	Bilinmiyor

OD: Otozomal Dominant; OR: Otozomal Resesif

a:75 yaşında risk (gen, yaş ve cinsiyete bağlı); b:Hayat boyu risk; c:65-70 yaşında risk; d: 60 yaşında risk

2.2.2.3. Adenomlar

Konvansiyonel kolorektal adenom, displastik epitelden meydana gelmiş, iyi huylu, premalign bir neoplazmdır. Adenomlar ileoçekal valvden anorektal bileşkeye kadar kolorektum boyunca bulunabilir. Adenomların çoğunluğu, adenom-karsinom dizisi boyunca ilerlemez. Daha fazla, daha büyük, daha fazla villöz mimari ve daha yaygın high grade displazi (HGD) ile, bir adenomun tespiti sırasında karsinomun mevcut olması veya daha sonra gelişmesi ihtimali daha yüksektir. Daha fazla sayıda, daha büyük, daha fazla villöz mimari ve daha yaygın HGD ile, bir adenomun tespiti sırasında karsinomun mevcut olması veya daha sonra gelişmesi ihtimali daha yüksektir (20).

2.2.2.4. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH)

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir, ancak distal ince ve proksimal kalın bağırsağa odaklanma eğilimindedir. Ülseratif kolit ise kolonun epizodik ve kronik inflamatuvar durumudur (51).

İBH ile ilişkili karsinogenezin, genetik, immünolojik, enfeksiyöz ve diğer çevresel faktörlerin bir kombinasyonu ile birlikte kolorektumdaki sürekli enflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (20). İBH, Amerika genelindeki tüm KRK'ların yalnızca %1'i ile bağlantılıdır. Hem Crohn hastalığında hem de ülseratif kolitte eşit uzunlukta kolon tutulumu olan kişilerde kanser gelişme şansı yaklaşık olarak aynıdır (52).

2001 yılında 116 çalışmanın meta-analizinde, ülseratif kolitli hastalarda tahmini kanser riski 10 yıl sonra %2, 20 yıl sonra %8,5 ve 30 yıl sonra %17,8 olarak bulunmuştur (53).

2.2.2.5. Diğerleri

Pelvik ışınlama (54), kistik fibrozis (55), üreterosigmoidostomi (56) ve akromegali (57) nadir görülen ancak iyi bilinen risk faktörleridir.

2.2.3. Kolorektal kanserin moleküler patogenezi

2.2.3.1. Adenomların karsinoma geçiş süreci

Adenomlar, konvansiyonel adenomlar, sesil serrated adenomlar (SSA) veya traditional serrated adenomlar (TSA) (azalan oluşum sırasına göre), tüm KRK'ların olmasa da

çoğunun birincil nedenidir (58, 59). Tüm KRK'ların yaklaşık %70 ila %80'i, sağ kolona kıyasla sol kolon ve rektumda daha yaygın olan konvansiyonel adenom yolundan kaynaklanmaktadır. Konvansiyonel adenomlar genellikle maligniteden 15 yıl önce gelişir (60). 50 ve 70 yaşlarında, konvansiyonel adenomlar Amerika Birleşik Devletleri'ndeki nüfusun sırasıyla yaklaşık %25 ve %50'sini etkilemektedir. Tedavi edilmezse, bu adenomların yaşam boyu ilerleme riski yüksektir (61). Konvansiyonel adenomlar endoskopik olarak çıkarılabilir, bu da daha sonra KRK gelişme riskini azaltır (62, 63). Adenomdan karsinoma geçiş genetik anormalliklerin birikmesine bağlıdır ve bu anormallikler morfolojik olarak tümör belirtisi göstermese bile büyük olasılıkla anormal kript odaklarında ve diğer öncü hücrelerde başlar (64-66). Kromozomal instabilite (CIN), mikrosatellit instabilitesine (MSI) yol açan DNA mismatch onarımı (MMR) anormallikleri ve CpG adası metilatör fenotipi (CIMP), kolorektal neoplazi gelişimi için önemli olan üç ana genom instabilite modelidir (67). Baz eksizyon onarımı kusurları ve DNA polimerazın düzeltme işlevindeki mutasyonlar (POLE ve POLD1) ise genom instabilite ek modelleridir (68).

2.2.3.2. Kromozomal instabilite yolu

KRK'ların %85'i, kromozomal materyal kazanım ve kayıplarının sürekli olarak yüksek oranda olmasıyla tanımlanan CIN'e sahiptir (68-70). Anöploidi, tüm kromozomal anormalliklerin gelişmesidir. Tüm kromozom anormalliklerine ek olarak, KRK'lerde lokalize kazanç ve kayıplar, tüm kromozom kollarının anormallikleri ve diğer somatik kopya sayısı değişiklikleri (SCNA'lar) da vardır. İnsan kanserlerinde anöploidinin altında yatan genetik temel tam olarak anlaşılamamıştır, ancak çoğu çalışma mitotik spindle düzenlenmesi ve ayrışmasında rol oynayan genlere odaklanmıştır. Tipik adenom-karsinom gelişim yolunda, CIN altta yatan önemli bir genetik sapmadır ve sol taraflı KRK'lerde en yaygın genomik instabilite türüdür (69, 70).

2.2.3.3. DNA mismatch tamir defekti

Tekrarlayan DNA dizilerinin uzunluğundaki yaygın değişiklikler MSI'nı ayırt edici özelliğidir. KRK'lerin yaklaşık %15'i bunu içerir (70, 71). MSI, kusurlu DNA MMR'den kaynaklanır. Tekrarlayan DNA dizilerinin boyutundaki değişikliklere ek olarak, MSI kodlama dizilerinin mutasyon oranının belirgin şekilde artmasına (somatik hipermutasyon) neden olur. MSI'lı KRK'lerin çoğunda MMR işlevinde altta yatan bozukluk, epigenetik CpG adası hipermetilasyonunun neden olduğu MLH1 gen

susturması ile ortaya çıkar. Bu, serrated neoplastik yolda ortaya çıkan birçok KRK'nın karakteristik bir özelliğidir ve bu kanserlerin çoğu yüksek frekanslı CIMP'dir (71-73). MSI aynı zamanda Lynch Sendromu kanserlerinin altında yatan mekanizmadır.

2.2.3.4. CpG adası metilatör fenotipi

Genlerin promotör bölgelerindeki CpG dinükleotid metilasyonu CIMP olarak adlandırılır (74, 75). Epigenetik değişiklik olarak adlandırılan (DNA dizisi değişmeyen) bu durum, CDKN2A (p16'yı kodlar), CDHI (E-cadherin'i kodlar) ve MLH1 gibi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunun ana mekanizmasıdır (75-77). SSA'lerden kaynaklanan KRK'nın karakteristik bir özelliğidir ve MLH1 hipermetilasyon susturması olan neredeyse tüm kanserler de dahil olmak üzere KRK'lerin %20 ila %30'unda mevcuttur. Bölgeye bağlı olarak; sporadik proksimal bölge kolon kanserlerinin %30 ila %40'ı CIMP-H (yüksek) iken, distal kolon ve rektum kanserlerinin %3 ila %12'si CIMP-H'dir (77).

2.2.3.5. Wingless ve Int-1 sinyal yolağı

Genellikle Wnt/-katenin sinyal yolu olarak adlandırılan Wingless ve Int-1 (Wnt) sinyal sistemi olarak bilinen evrimsel olarak korunmuş, embriyonik gelişim ve bağırsak epitelinin yenilenmesi için gerekli sinyal yolağıdır (78-81). Kolon kanserinde Wnt yolu iki temel yolla aktive olur. APC geninin biallelik inaktivasyonu açık ara en sık görülendir (66). APC geni ilk olarak ailesel adenomatöz polipozisli bireylerin çoğunda mutasyona uğrayan gen olarak tanımlanmıştır (82). Bu sendromda, etkilenen bireyler APC'nin işlevsel olarak inaktif olan bir mutant kopyasını kalıtımla alırlar. Tümörögenizde, APC geninin ikinci allelik kopyası da inaktif olur ve bu da Knudson'un tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu paradigmasını oluşturur. APC mutasyonları sporadik KRK'ların %70 ila %80'inde de mevcuttur, neoplastik gelişim sırasında erken bir aşamada gelişir ve displastik aberran kript odaklarında bulunurlar (67, 82, 83). Normal hücrelerde APC, glikojen sentasekinaz-3 β (GSK3 β) ve Axin ile bir kompleks oluşturarak β -katenin'i parçalamaktadır. APC mutasyonları, APC kompleksinin β -katenin'i bağlayamamasına neden olur, böylece β -katenin serbest kalır, siklin D ve Myc gibi bir dizi diğer downstream hedefin transkripsiyonunu aktive etmede rol oynadığı çekirdekte birikmesine izin verir. Erken adenomların gelişimi için APC inaktivasyonunun gerekliliği, kolorektal neoplazinin "bekçi" geni olarak tanımlanmasına neden olmuştur (67).

Katenin (CTNNB1) kodlayan gendeki işlev kazanımı mutasyonları, Wnt yolağı aktivasyonunun diğer ana sebebidir (81, 84). CTNNB1 mutasyonları, inaktive edici APC mutasyonlarının aksine fosforilasyon için gerekli amino asit kalıntılarını hedeflediğinde, Wnt sinyali sürekli olarak aktive olmaya devam eder. Sonuç olarak, wild tip APC'ye sahip KRK'lerde Wnt yolağı aktivasyonuna neden olabilecek diğer Wnt-sinyal yolağı genlerinde nadiren mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu mutasyonlar AXIN1, AXIN2 ve TCF4'ü kodlayan genleri içerir (83).

2.2.3.6. Mitojenle aktive protein kinase yolak aktivasyonu

Ekstraselüler proliferasyon faktörlerinin (mitojenler) hücre büyümesini ve çoğalmasını teşvik ettiği birincil yöntem, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yoludur. Bu, mitojenin bir hücre yüzeyi reseptörüne (örneğin, epidermal büyüme faktörü reseptörü [EGFR]) bağlanmasıyla gerçekleştirilir; bu da upstream dönüştürücü proteini KRAS ve downstream dönüştürücü proteinleri BRAF ve ERK'yi içeren bir fosforilasyon kaskatını tetikler. ERK aktivasyonu siklin D1 ve CDK4 gibi nükleer hedefleri düzenler (85, 86). Birçok insan malignitesinde, yolaktaki mutasyonlar tümör büyümesi, metastaz ve ilaç tedavisi direncinde önemli bir rol oynamaktadır (85). BRAF mutasyonu KRK'ların %10 ila %20'sinde görülürken, KRAS mutasyonu KRK'ların %30 ila %40'ında bulunur (85, 87, 88). KRAS mutasyonu, adenom gelişiminde geç ortaya çıkar, genin ve dolayısıyla MAPK sinyal yolunun yapısal aktivasyonu ile sonuçlandığı CIN yolunda da yaygın olarak bulunur (83).

2.2.3.7. Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Akt/mTOR yolağı

Hücre büyümesi, göçü ve hayatta kalmasında rol oynayan önemli bir süreç PI3K/Akt/mTOR yolağıdır. Bu sinyal yolu sürekli olarak aktive edildiğinde hücre proliferasyonu düzensizleşir (89). KRK'lerin %10 ila %33'ü somatik PI3K mutasyonlarına sahiptir ve bu mutasyonlar sağ kolonda gelişen tümörlerde daha yaygındır. Kanıtlar, bu mutasyonların metastatik KRK'nin anti-EGFR tedavisine ne kadar yanıt verebileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (88, 90).

2.2.3.8. TP53

Tümör baskılayıcı bir gen olan TP53, hücre döngüsü-arrest yolunda ve DNA hasar yanıtında önemli bir rol oynar. KRK'nın genetik gelişiminde sık ve önemli bir aşama olan TP53'ün mutasyonel susturulması, sağ kolon kanserlerinin %34'ünde, sol kolon ve

rektum tümörlerinin %45'inde mevcuttur (88, 91). Kolit ile bağlantılı karsinomlarda TP53 mutasyonları çok daha sık (%60-90) ve karsinogenezin erken dönemlerinde ortaya çıkar (20). Hem CIN hem de serrated rotalar TP53 inaktivasyonu sergilerken, ilki bunu daha sık sergilemektedir. Her iki yolda da, ilerlemiş bir adenomdan agresif bir karsinoma geçişin TP53 mutasyonu tarafından desteklendiği görülmektedir (88). KRK'deki TP53 mutasyonları, vasküler invazyona artan eğilim ile ilişkilendirilmiştir ve mutant TP53'e sahip KRK'ler, wild tip TP53'e sahip olanlara göre daha kemorezistan ve daha kötü prognoza sahip görünmektedir (91).

2.2.3.9. Diğer yolaklar

KRK'ların %3-7'sinde somatik HER2 mutasyonu veya gen amplifikasyonu mevcuttur (66). Bu, bireyselleştirilmiş tedavi için potansiyel bir hedef sunmaktadır. Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β sitokinleri ailesi, proliferasyon, farklılaşma, yapışma, göç ve diğer işlevleri düzenlemek için SMAD protein ailesini aktive eden serin / treonin kinaz transmembran reseptörleri aracılığıyla sinyal veren en az 30 proteini temsil eder (92). Sinyal yolunun inaktivasyonu düzensiz proliferasyona izin verir. Bu inaktivasyon, kolorektal karsinogenez bağlamında bir adenomda düşük dereceli displazinin yüksek dereceli displaziye dönüşümü için çok önemlidir (88). Juvenil polipozis sendromunda SMAD4 ve BMPR1A'daki germline mutasyonların yanı sıra TGF- β reseptörü ve SMAD ailesi üyelerindeki somatik mutasyonlar sık görülen inaktivasyon kaynaklarıdır (88, 92). TGF- β reseptörlerindeki inaktive edici mutasyonlar genellikle MSI zemininde ortaya çıkar ve MSI'lı kolon kanserlerinin %50'sinden fazlası ACVR2A ve TGFBR2'de mutasyonlar içerir (92).

2.2.4. Kolorektal kanserin moleküler sınıflandırması

Mikrosatellit durumu (MSI vs. mikrosatellit stabil [MSS]), CIMP durumu (CIMP-H vs. nonCIMP-H) ve BRAF veya KRAS mutasyonunun varlığına dayalı, KRK'nın moleküler-patolojik bir sınıflandırması önerilmiştir (90, 93, 94). Bu sınıflandırma ile her biri benzersiz bir prognostik öneme sahip olan beş KRK alt tipi oluşturulmuştur (93). Daha yakın zamanlarda, çok sayıda KRK'nın tüm genom dizilimi (The CancerGenome Atlas [TCGA]) (95) ve RNA dizilimi (transkriptomik profillemeye; Kolorektal Kanser Alt Tipleme Konsorsiyumu [CRCSC]) (96) temelinde yalın moleküler sınıflandırmalar geliştirilmiştir. TCGA sınıflandırması tümörleri iki geniş kategoriye ayırır:

hipermutasyon/ultramutasyon (%15) ve non-hipermutasyon (%85). Hipermutasyonlu alt grup ağırlıklı olarak MSI sergilemektedir. Olguların %2 ila %3'ünde görülür ve DNA polimeraz proofreading proteinleri POLE veya POLD1'in işlevini yerine getirememesinin sonucudur (20, 68, 95, 96).

Non-hipermutasyonlu olgular düşük mutasyon seviyelerine sahip MSS'lerdir ve çoğunlukla kromozom instabilite yolağının tümörlerine karşılık gelirler (20, 68, 95). Bununla birlikte, KRK için moleküler sınıflandırmalar şimdilik bir araştırma aracı olmaya devam etmektedir. Klinik uygulamada KRK'ya yönelik tanı veya tedavi yaklaşımında oynayacakları işlev, eğer varsa, hala bilinmemektedir (51).

2.2.5. Klinik bulgular ve morfoloji

2.2.5.1. Semptomlar ve tanı yöntemleri

Erken evre KRK sıklıkla tarama yoluyla veya başka bir nedenle yapılan kolonoskopi sırasında tespit edilir ve tipik olarak herhangi bir belirti, bulgu veya anormal test sonucu göstermez. Klinik belirtiler arasında bağırsak alışkanlıklarının değişmesi, kabızlık, karın şişliği, hematokezya veya tenesmus (rektosigmoid lezyonlar) ileri evre malignitelerde daha yaygındır. Bu "kolorektal tip" semptom ve bulguların çoğunlukla sol taraflı tümörlerle ilgili olduğunu anlamak çok önemlidir; sağ taraflı tümörler öncelikle yorgunluk, kilo kaybı ve anemi gibi spesifik olmayan sistemik semptom ve bulgularla ortaya çıkma eğilimindedir. İlk ortaya çıktıklarında bireylerin yalnızca yaklaşık %40'ında lokalize hastalık vardır. Hastaların yüzde kırkında lokal metastaz, yüzde yirmisinde ise uzak metastaz görülür (97). Tanı için tercih edilen yöntem biyopsi ile birlikte endoskopidir. Rektal manyetik rezonans (MRG), rektal malignitelerde lokal yayılımın derecesini belirlemek için "altın standart" olup, transrektal ultrasonografi erken lezyonlar için alternatif bir yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG invazyon derinliğini, bölgesel yayılımı ve uzak metastazları değerlendirmek için kullanılır (98-101). Kişisel veya ailesel kolorektal adenom veya karsinom öyküsü olan kişilerde standart öneriler değiştirilmiştir. Tarama hem ekonomik hem de terapötik açıdan avantajlıdır (102). Tarama kolonoskopileri sırasında poliplerin çıkarılması ekstra bir avantajdır, çünkü polipektominin KRK riskini azaltabileceği yaygın olarak bilinmektedir (62). 1; daha iyi tarama, polip yönetimi ve KRK'nın erken teşhisini amaçlayan taktikler, 2; diyet değişikliği ve egzersiz artışı dahil olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri ve 3; kemoprevensiyonun bir kombinasyonunun uygulanması, potansiyel

olarak KRK ölümü için en az %20 ila %30 oranında tahmini bir risk azalması ile sonuçlanabilir (103-105).

2.2.6. Makroskopik bulgular

Patolojik inceleme için KRK rezeksiyon örneklerinin ele alınması, değerlendirilmesi ve işlenmesine yönelik ilkeler tanımlanmıştır ve Amerikan Patologlar Koleji (CAP) protokolünün önemli bir parçasıdır (106).

KRK'ler polipoid, ekzofitik, ülseratif, diffüz infiltrasyonlu veya obstrüktif olarak bağırsak lümeninde çevresel bir daralmaya neden olabilir. Lümen içine uzanan polipoid tümörler sağ kolon ve çekumda daha yaygındır. Bunun aksine, ülsera bir karsinomun kenarı çevre mukozadan zorlukla ayırt edilebilir ve sol kolon veya rektumda daha yaygındır. Bu tümörler sıklıkla tüm bağırsak duvarını çevreleyerek daralmaya neden olur. Bu iki paterni birleştiren mantarlaşılan tümörler tipik olarak kenarları yükselmiş ülsera bir merkez kraterine sahiptir. Konağın desmoplastik reaksiyonu nedeniyle, infiltrate karsinomlar kesit yüzeyinde belirsiz sınırlarla ten-beyaz renkte görünür. Genellikle muskularis propria tutulumu bağırsak duvarının kalınlaşmasına neden olur. Serozal yüzeyde perforasyon veya büzüşme odakları bağırsak duvarından invazyonun bir sonucu olabilir. Doğru evreleme için bu odakların mürekkeplenmesi ve dikkatlice örnekleme gerekir. Bağırsak duvarı boyunca devam eden invazyon, ince bağırsak, mesane veya mide dahil olmak üzere bitişik yapıları içerebilir. Yoğun ekstraselüler mürin nedeniyle mürinöz karsinomlar sıklıkla parlak bir görünüme sahiptir ve jelatinimsi bir kesit yüzeyine sahip olabilir.

Rektal tümörler total mezorektal eksizyon adı verilen özel bir cerrahi prosedürle çıkarılır. Bu teknik, rektumu tüm bölgesel lenf nodlarla birlikte çıkarmak için visseral mezorektal fasya dışında (lateralinde) areolar düzlem içinde hassas keskin diseksiyon gerektirir. Bu tedavi lokal nüksün oluşmasını engeller ve sağkalım oranını %20'ye kadar yükseltir. Bu örneklerde, mezorektumun bütünlüğünün kaba bir değerlendirmesi çok önemlidir çünkü hem lokal nüks hem de uzak metastaz olasılığını gösterir. Taze numunenin periton olmayan yüzeyi çevresel olarak incelenir. American joint committee on cancer (AJCC) sekizinci baskı ve College of American Pathologist(CAP) kılavuzlarına dayanarak, mezorektal yüzey en kötü alana göre üç kategoride puanlanır: inkomplet, neredeyse inkomplet ve komplet mezorektum (107, 108). Tüm rektal

karsinomlarda ve periton olmayan yüzeylere sahip kolon segmentlerinde, rezeksiyonun proksimal ve distal sınırlarına ek olarak çevresel (radyal) sınır da değerlendirilmelidir. Rezeksiyondan önce, rektum kanserlerinin büyük çoğunluğunu tedavi etmek için adjuvan radyasyon tedavisi kullanılır ve tedavinin ne kadar iyi sonuç verdiğine bağlı olarak, mukozal yüzeyde çok az veya hiç net tümör kalıntısı görülmeyebilir. Bu vakalarda, lezyonun tam histolojik değerlendirmesini sağlamak için komşu kolon mukozasına ek olarak potansiyel olarak tümör yatağını temsil eden herhangi bir mukozal anormallik (ülser, kanama, büzülme veya skarlaşma) iyice örneklenmelidir (107).

2.2.7. Mikroskopik bulgular

2.2.7.1. Genel özellikler

Tüm KRK'ların çoğunluğu (%90) adenokarsinomdur. Belirleyici özellik muskularis mukozadan submukozaya doğru invazyondur. Genel olarak adenokarsinom NOS en yaygın tanı olsa da, benzersiz klinik ve genetik özelliklere dayalı olarak tanımlanabilen çeşitli histopatolojik alt tipler mevcuttur (20). Tipik bir adenokarsinomda çeşitli histolojik modellerin küçük unsurlarının varlığı histolojik farklılıklara neden olabilir. İkinci bir alt tipin mevcut olduğu ancak oranın belirli tanı kriterlerini karşılamak için yetersiz olduğu kolon kanseri vakaları için tüm histolojik bileşenlerin varlığı ve yüzdesinin patoloji raporunda belirtilmesi tavsiye edilir (107).

2.2.7.2. Histolojik gradeleme

KRK, gland oluşumuna bağlı olarak düşük dereceli ve yüksek dereceli tümörler olarak derecelendirilir. Derecelendirme en az differansiye olan bileşene göre yapılır (20). Epiteyal-mezenkimal geçiş olarak tümör tomurcuklanması ve az farklılaşmış kümelerin olduğu invaziv bölge, tümör derecelendirilirken dikkate alınmamalı, ancak ayrı olarak rapor edilmelidir (109).

2.2.7.3. Kolorektal karsinomda özel histolojik tipler

Müsinöz Adenokarsinom

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), lezyonun %50'sinden fazlasının aşikar malign epitel içeren hücre dışı müsin havuzlarından oluşması durumunda müsinöz adenokarsinom olarak tanımlar (20). KRK'ların yaklaşık %10'u müsin üreten adenokarsinomlardır

(110). İBH ve Lynch sendromu hastalarında daha yaygındır, ancak Asya popülasyonlarında daha az yaygındır (111). Müsinöz adenokarsinomun ileri bir aşamada tanı alması daha olasıdır (112).

Bu tümörlerde görülen genetik değişikliklerin türüne göre, moleküler patogenezi adenokarsinom NOS'dan farklıdır. MAPK ve PI3K/Akt/mTOR yolu genleri daha yüksek mutasyon oranlarına sahiptir. Ayrıca, müsinöz kolorektal adenokarsinom daha yüksek MSI oranlarına sahiptir ve CIMP-H sergileme olasılığı daha yüksektir (112, 113). MSI-H olmayan müsinöz malignitelerle karşılaştırıldığında, MSI-H müsinöz tümörler daha genç hastalarda daha sık görülür, ekzofitik olma olasılığı daha yüksektir ve genişleyen bir gelişim paterni gösterir (114). Müsinöz karsinomların TP53 nokta mutasyonu içermesi olasılığının daha düşük olduğuna inanılmaktadır çünkü TP53 için immünohistokimyasal boyama daha az sıklıkla pozitifdir (adenokarsinom NOS'ta >%50'ye karşılık %30). Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomlarda, bağırsak epitelinde MUC2 ekspresyonunu uyaran bir transkripsiyon faktörü olan HATH1 ekspresyonu korunur, ancak müsinöz olmayan karsinomlarda baskılanır, bu da müsinöz neoplazmlar için potansiyel bir biyolojik temel olduğunu düşündürür (115).

MUC1 (EMA) ekspresyonu azalmıştır, ancak MUC2 ve MUC5AC müsin protein ekspresyonunun her ikisi de artmıştır (116). Sağ kolon kanserlerinin müsinöz adenokarsinom olma olasılığı daha yüksektir ve kadınlarda daha yaygındır (117). Genellikle kesit yüzeyi yumuşak ve akışkandır, az miktarda fibröz doku içerir ve tümöre "kolloid" bir görünüm verir. Tümör genellikle küçük müsin nodüllerinden oluşur.

Mikroskopik incelemede, müsinöz adenokarsinomlar tek tek tümör hücreleri müsin havuzları içinde gömülmüş veya glandüler yapılar içerir; müsin, gerektiğinde periyodik asit-Schiff veya Alcian mavisi boya ile vurgulanabilir. Tümörün kenarları düz ve ekspansil veya disseke edici ve infiltratif olabilir. Müsinöz karsinomdan oluşan 132 vakalık bir seride, adenokarsinom NOS'da bulunan benzer bir oranla, %31'inde komşu öncül adenomlar tanımlanmıştır (118). Müsinöz adenokarsinom genellikle tanı anında adenokarsinom NOS'a göre daha yüksek bir evre gösterir (110, 112), peritoneal implantlar yapma (119, 120) ve yakın iç organlara invaze (121) olasılığı daha yüksektir ve cerrahi rezeksiyonla tedavi edilme olasılığı daha düşüktür (119). Ayrıca, perikolonik alan dışındaki lenf düğümlerinin müsinöz adenokarsinomlarda tutulum gösterme olasılığı daha yüksektir (121). Evre dikkate alındığında, müsinöz adenokarsinomun

prognostik önemini değerlendiren iki yeni meta-analize göre, müsinöz karsinomlar genellikle tipik tip adenokarsinomdan daha kötü bir prognoz sergilememektedir (117, 122). Ayrıca, MSI-H durumunun MSI-L veya MSS durumuna kıyasla müsinöz adenokarsinomda herhangi bir prognostik öneme sahip olmadığı görülmektedir (123). Bu nedenle, en son WHO önerileri müsinöz adenokarsinomun MSI durumunu dikkate almadan glandüler farklılaşma düzeyine göre sınıflandırılmasını önermektedir (20). Müsinöz farklılaşmanın şu anda kolorektal kanser tedavi planlarında bir rolü olduğu düşünülmemektedir (124). Bu KRK alt tipi için gelecekteki terapötikler, artmış MUC2 protein ekspresyonunu ve/veya immün tedaviyi hedefleyebilir (116).

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Bir tümörün hücrelerinin %50'sinden fazlası, genellikle çekirdeğin yer değiştirmesi ve şekillenmesiyle birlikte önemli miktarda intrasitoplazmik müsin sergiliyorsa, tümör taşlı yüzük hücreli karsinom olarak sınıflandırılır (20). Bu tümörler tüm KRK'ların %0,5 ila %1,0'ini oluşturmaktadır (125-127). Erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır (erkek-kadın oranı, 1,3:1) ve adenokarsinom NOS'dan daha erken yaşta gelişir (ortalama yaş, 63,5 yıl) (127). Taşlı yüzük hücreli karsinom, ülseratif kolitte sıklığı daha fazladır ve tüm taşlı yüzük hücreli karsinomların üçte biri bu İBH formuna sahip hastalarda görülür (128-131). Bazı veriler sağ tarafın baskın olduğunu gösterse de, genel literatür baskın bölge konusunda tutarlı değildir (125, 127, 132). Taşlı yüzük hücreleri karsinomların yaklaşık üçte ikisi infiltratif görünüme sahiptir ve tipik olarak ülseratif görünümdedirler (125, 127). Linitis plastica paterni vakalarının %20'sinde görülebilir (127).

Müsinöz adenokarsinomlarda olduğu gibi, taşlı yüzük hücreli karsinomların ileri evrede teşhis edilme olasılığı daha yüksektir (133, 134). Hastaların yaklaşık %80'inde tanı sırasında evre III veya IV hastalık bulunur (133, 135). Bazı çalışmalara göre, hastaların %60'ı tanı anında uzak metastazlara sahiptir ve bu metastazlar sıklıkla beklenmedik lokalizasyonlardadır (110, 120, 136). Bu nedenle tümörü çıkarmak için yapılan ameliyatın küratif olma olasılığı daha düşüktür (137).

MSI-L/MSS taşlı yüzük hücreli karsinomlar oldukça agresiftir (138, 139), ve bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları %10'dan azdır (126, 127). Taşlı yüzük hücreli karsinom, MSI insidansı yüksektir ve Lynch sendromu ile yakından ilişkilidir (140).

Daha fazla müsin içeren vakalar, daha az müsin içerenlere göre daha iyi prognoza sahip olabilir (138). Karaciğer metastazları, hastalıklarından ölen hastaların

yalnızca %50'sinden daha azında mevcut olsa da, peritoneal karsinomatozis neredeyse her zaman mevcuttur (125). İmmünoterapinin yakın gelecekte bu alt grubun tedavisinde daha büyük bir rol oynama olasılığı, PDL1 pozitifliği ile sık görülen bağlantı nedeniyle artmaktadır (141).

Medüller Karsinom

Medüller tip KRK'ların tüm vakaların %2 ila %4'ünü oluşturduğu düşünülmektedir (20, 142). Bu tümörler genellikle çekum veya proksimal kolonda gelişir ve kadınlarda daha yaygındır (142, 143). Medüller karsinomların çoğunluğu kendine özgü bir genetik profile sahiptir. Bu tümörlerin DNA MMR anormalliklerine ve BRAF mutasyonuna bulundurma olasılığı tipik KRK'lere göre daha yüksektir ve KRAS ve TP53 değişiklikleri gösterme olasılıkları daha düşüktür (142, 144). Tümörün küçük bir alt bileşeni olarak mevcut olursa bile, genellikle medüller patern altta yatan bir DNA MMR eksikliğinin öngörücüsü olarak gösterilebilir (145).

Medüller karsinomlar makroskopik olarak büyük, hacimli kitleler olarak görünebilir(146). Mikroskopik olarak nüklusu veziküler, nükleolü belirgin ve bol sitoplazmalı poligonal şekilli hücre tabakalarından oluşur ve çok sayıda tümör infiltrate lenfosit mevcuttur (112, 147). Genel olarak, daha geç bir T evresinde teşhis edilme olasılığının daha yüksek olmasına ve vasküler invazyon insidansının daha fazla olmasına rağmen (146), medüller karsinom adenokarsinom NOS'a göre daha iyi bir prognozu vardır (142).

Serrated Adenokarsinom

Serrated adenokarsinom kelimesinin kullanıldığı iki ana bağlam vardır: birincisi serrated öncü lezyonlardan gelişen KRK'ları tanımlamak; ikincisi, karakteristik serrated morfolojiye sahip KRK'ları tanımlamak (94). Serrated adenokarsinomlar, adenokarsinom NOS'a göre proksimal yerleşimli olmaları daha sıktır. Tüm kolorektal adenokarsinomların %12'si ve tüm proksimal adenokarsinomların %17 kadarının serrated tipte olduğu düşünülebilir (112, 148). Bu tümörler çeşitli morfolojik özellikler sergiler. Tümörün yapısı epitelyal serrasyonlar içerir ve bir dereceye kadar müsin üretimi gösterebilir. Müsinöz alanlarda, tümör hücreleri genellikle agregatlar ve müsin içine çıkıntı yapan psödopapiller çubuklar şeklinde bulunur. Az diferansiye vakalarda trabeküler bölgeler sık görülmektedir. Sitoplazmaları bol şeffaf ya da eosinofilik

görünümde, nükleuslar veziküler ve kromotini periferel kondansasyonu olan tümör hücrelerinden oluşur. Nekroz nadir görülür görüldüğünde de fokal olabilir (148).

Mikropapiller Adenokarsinom

Vasküler kanallara benzeyen stromal boşluklar içindeki küçük tümör hücre kümeleri bu alt tipi tanımlar; bu tanı için tümörün $\geq 5\%$ 'inin bu özelliği göstermesi gerekir (20). Sıklığı 5% 'ten 20% 'ye kadar değişmektedir (149-151). Epitelyal membran antijeni EMA (MUC1) için iç dış reaksiyon paterni olarak bilinen ayırt edici bir immünohistokimyasal bulguya sahiptir; buradaki ekspresyon, tipik olarak adenokarsinom NOS'da görüldüğü gibi lüminal yönden ziyade epitelyal yuvaların dış tarafı yönündedir. Ancak bu bulgu tanı koymak için gerekli bir kriter değildir (152). Sıklıkla TP53, KRAS veya BRAF mutasyonu gösterir, ancak MSS'dir. Çoğunlukla kök hücre belirteçleri eksprese edildiği görülür (151). Tümörün bu formunda bulunan daha yüksek vasküler invazyon seviyeleri ve bunun sonucunda yüksek oranda lenf nodu pozitifliği (80% 'e kadar) ile adenokarsinom NOS'lardan daha agresif bir seyir göstermektedir (153).

Adenom Benzeri Adenokarsinom

Adenom benzeri adenokarsinom, invaziv bileşenin $\geq 50\%$ 'inin düşük dereceli villöz mimari ile adenom benzeri bir görünüme sahip olan nadir bir subtipdir (154). Bir seride bu alt tip tüm KRK'ların $8,6\%$ 'sını temsil ettiği gösterilmiştir (154), ancak daha sık olarak 1% ila 3% arasında insidans oranları da bildirilmiştir (20, 112). Bu subtipin hücrelerinin yarısından daha azında belirgin sitolojik atipi vardır. Özellikle küçük biyopsi veya kısıtlı rezeksiyon materyalinde benign adenomdan ayırt edilmesi zordur (155). Ayrım neredeyse tüm malign tümörlerde görülen, desmoplastik stromal yanıtla ilişkili neoplastik epitelin varlığına dayanmaktadır (154, 155). Tipik olarak, invaziv marjinin infiltratiften daha çok itici tarzda olduğu görülür. Prognozu iyidir ve KRAS mutasyonu bir araştırmada 58% oranında görülür (155).

Adenoskuamöz Karsinom

Sürveyans, epidemiyoloji ve sonuçlar (SEER) verilerine göre, adenoskuamöz karsinomlar tüm KRK'ların yaklaşık $0,06\%$ 'sını oluşturan nadir bir neoplazm olarak bildirilse de saf skuamöz hücreli karsinomlardan üç kat daha yaygın olduklarını bildiren bir veri seti de mevcuttur (156-158). Paraneoplastik hiperkalsemi ve paratiroid hormon

ilişkili protein ile olan ilişkisi yeterli sıklıkta tanımlandığı için bu klinik tabloya sahip hastaların ayırıcı tanısında kolorektal adenoskuamöz primer tümör olarak göz önünde bulundurulmalıdır (156, 159, 160). Kronik ülseratif kolit hastalarında da bu tümör formu görülmektedir (158, 161). Sağ ve sol kolon arasında görülme sıklığı açısından eşit bir dağılım bildirilmiştir (156). Malign skuamöz ve glandüler elementler, ayrı ayrı veya birlikte tümörün morfolojisini oluşturur. Adenokarsinom NOS ile karşılaştırıldığında, bu tümörler tipik olarak daha geç bir aşamada ortaya çıkmaktadır; bir araştırmada tanı anında hastaların %50'sinde metastaz görülmüştür (156). Benzer şekilde ileri evre adenokarsinom NOS ile mukayese edildiğinde, evre I/II hastalık için genel sağkalım oranı benzer, görülmesine karşın, evre III/IV hastalık için sağkalım oranı çok daha düşüktür (156, 157). Tüm tümör subtipi için genel 5 yıllık sağkalım oranı %31 olarak bildirilmiştir (157).

Sarkomatoid Komponentli Karsinom

Sarkomatoid komponentli karsinomlar, yaşlı hastalarda daha sık görülür, genellikle hacimli veya etlidir görülürken, bol miktarda hemoraji gösterir. Bu tümörler mikroskop altında hem mezenkimal hem de epitelyal bileşenleri içeren bifazik bir gelişim modeli sergiler. Histolojik geçiş alanları bazı vakalarda gözlemlenebilir (162). İğsi hücre bileşeninin tamamen farklılaşmamış olması veya düz kas, osseöz veya kıkırdak farklılaşması göstermesi mümkündür (163). Bu hücresel unsurlar metastatik lezyonların birinde veya her ikisinde görülebilir. Epitelyal ve sarkomatoid bileşenlerde ortak TP53 mutasyonlarının keşfi, ortak bir progenitör hücre kökenini destekler (164). SWI/SNF kromatin yeniden modelleme kompleksinin ana üyesi olan SMARCB1(INI1)'in nükleer immün boyanma kaybı tipiktir (165). Bu neoplazmlar için ortalama hayatta kalma süresi yaklaşık 6 aydır ve sıklıkla agresif ve hızlı büyüyen bir yapıya sahiptirler (162).

Andifferansiye Karsinom

Bu karsinomlar morfoloji, immünohistokimya veya moleküler analiz açısından epitelyal tümörün ötesinde bir farklılaşma belirtisi göstermez. İtici sınırlarının olmaması, sinsityal gelişim paterni ve belirgin lenfoplazmatik infiltrat sebebiyle medüller karsinomlardan ayrılırlar. Nadiren MSI genomik değişikliği gösterirler (20).

2.2.8. Tedavi

2.2.8.1. Cerrahi Tedavi

Kolon ve rektum kanseri olan hastalar genellikle tümörün evresine bağlı olarak kemoterapiyle birlikte veya kemoterapi olmaksızın primer tümörün cerrahi rezeksiyonu ile tedavi edilir. Tümörün lokal olarak rezeke edilemeyeceği bildirilmedikçe veya cerrahi için tıbbi bir kontrendikasyon olmadıkça, tüm hastalara cerrahi rezeksiyon uygulanır. Lokal lenf nodlarının en bloc eksizyonu ile segmental kolektomi, tıkaçı olmayan tümörleri olan bireylere uygulanır. Obstrüktif tümörleri olan hastalar benzer tek aşamalı bir operasyon, diversiyonlu bir rezeksiyon veya rezeksiyonu takiben bir diversiyon ve stent prosedürü yaşayabilir. Çok sayıda meta-analiz laparoskopik rezeksiyonun açık cerrahi rezeksiyon kadar etkili olduğunu ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğunu göstermiştir (166, 167).

Robotik destekli cerrahinin bazı düşük rektal tümörlerde abdominoperineal rezeksiyon ihtiyacını azaltabileceğini gösteren veriler de vardır (168). MRG'de muskularis proprianın ötesinde yayılım kanıtı olan rektal tümörlerin (evre T3) en iyi sonuçlar için ameliyattan önce neoadjuvan kemoradyasyon alması tavsiye edilir (169). Koşulların sağlanması halinde, karaciğer ve pulmoner metastatik hastalığın cerrahi eksizyonu da dikkate alınmaktadır: primer tümör kür için rezeke edilmiştir (veya edilecektir) (20), metastatik hastalığın tam rezeksiyonu başlangıçta veya adjuvan tedaviyi takiben mümkündür (108) ve yeterli organ fonksiyonu korunabilir (97).

2.2.8.2. Sitotoksik kemoterapi

1950'lerden bu yana, floropirimidinler KKK kemoterapisinin temel dayanağı olmuştur (intravenöz 5-florourasil [5-FU] artı lökovorin [folinik asit] veya florourasilin oral premetaboliti olan ve intravenöz 5-FU ile karşılaştırılabilir etkinliğe sahip oral kapesitabin) (105, 170). Daha sonra, iki yeni sitotoksik ajan - bir topoizomeras inhibitörü olan irinotekan ve üçüncü nesil bir platin bileşiği olan oksaliplatin - ilerlemiş hastalığı olan hastalarda fayda göstermiştir. Bu kemoterapötik ajanlar artık adjuvan ve ileri hastalık ortamlarında, tipik olarak 5-FU ile kombinasyon halinde çeşitli tedavi protokollerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (örneğin, FOLFOX protokolü FOLinikasit + 5-Florourasil + Oksaliplatin'den oluşur; FOLFIRI protokolü FOLinik asit + 5-Florourasil + IRInotecan'dan oluşur ve FOLFOXIRI dört ilacı da içerir). Bu protokollerin hem genel hem de hastalıksız sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (124, 170).

Bununla birlikte, bu ek ajanlarla ilişkili sistemik toksisiteler nedeniyle, 65 veya 70 yaşından genç ve performans durumu iyi olan hastalarda fayda en iyisidir (105, 170).

2.2.8.3. Biyolojik ve hedefe yönelik tedavi

Tedaviye dirençli veya ilerlemekte olan metastatik hastalığı olan hastalar, çeşitli hedefe yönelik terapötik ilaçların dahil edilmesinden fayda görmüştür. Cetuximab ve panitumumab gibi insan anti-EGFR antikorları, neoplazi gelişimi ve hücre büyümesi ve çoğalmasının aşağı akış sinyali ile bağlantılı olan apoptotik yolları bloke eder. Her ikisi de KRAS mutasyonları olmayan ilerlemiş KRK'lerin tedavisinde mükemmel etkinliğe sahiptir (124, 170). Bu nedenle, anti-EGFR tedavisine başlamadan önce, ana tümörde veya metastazda KRAS mutasyon araştırması gereklidir (124). Regorafenib, KRAS mutant tümörler de dahil olmak üzere diğer tedavilere dirençli metastatik hastalıkta etkili olduğu gösterilen küçük molekülü bir multi kinaz inhibitörüdür (124, 171). Trifluridin/tipirasil, güçlü bir timidinfosforilaz inhibitörü olan tipirasil ve timidin bazlı bir nükleozit analogu olan trifluridinden oluşan oral olarak aktif bir antimetabolit ajandır. Birinci basamak kemoterapi veya biyolojik tedavilerin kontrendike olduğu durumlarda veya dirençli metastatik hastalık vakalarında bu ilaç yararlı olabilir (172, 173). Regorafenib ortrifluridin/tipirasil genellikle uygulanan son basamak tedavilerdir (124). Bevacizumab adı verilen insan VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) antikor, proteini bloke eder ve maligniteler üzerinde antianjiyojenik bir etkiye sahiptir. Yakın zamanda oluşturulan bir başka VEGF inhibitörü olan Aflibercept, önceki modalitelere yanıt vermeyen metastatik KRK için bir tedavi olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için onay almıştır (174, 175). Son zamanlarda kontrol noktası inhibitörleri (PD1'i inhibe eden nivolumab ve pembrolizumab ve CTLA-4'ü inhibe eden ipilimumab) ile immünoterapi, MSI KRK hastalarında olumlu bir klinik yanıt göstermiştir (170). Metastatik MSI KRK için (tüm metastatik KRK'lerin yaklaşık %4'ü), tek ajan nivolumab ve pembrolizumab artık FDA onaylıdır ve oksaliptatin ve irinotekan bazlı rejimler gelişmektedir. Bu ilaçların avantajlarının daha geniş metastatik MSS KRK sınıfına genişletilip genişletilemeyeceği hala bilinmemektedir (176).

2.2.9. Kanser evrelemesi

Uluslararası tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi, 1959'da tanıtılmıştır ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kansere Karşı Birlik

(UICC) tarafından sürekli olarak güncellenmiştir. KRK evrelemesi için kullanılır. 2017'nin sekizinci baskısı en son revizyondur (Tablo 2,3) (108).

Tablo 2. AJCC/UICC TNM evlereme sınıflandırması

TÜMÖR	
TX	Primer tümörü bilinmeyen
T0	Primer tümör yok
Tis	karsinoma in situ: lamina propria'ya invaze
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muscularis propria'ya invaze
T3	Tümör subseroza veya peritonsuz perikolik ve perirektal dokuya invaze
T4	Tümör doğrudan diğer organları veya yapılara invaze ve / veya visseral peritonu perforer eder
T4a	Tümör visseral peritonu perforer etmiş
T4b	Tümör diğer organ ve yapılara direkt invaze
LENF NODU	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1 ila 3 bölgesel lenf nodunda metastaz
N1a	Bir bölgesel lenf düğümünde metastaz
N1b	2 ila 3 bölgesel lenf düğümünde metastaz
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada, peritonsuz perikolik ya da perirektal dokuda tümör depozitlerinin bulunması
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
N2a	4 ila 6 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
METASTAZ	
MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilememekte
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Peritoneal metastaz olmadan bir organ (akciğer,karaciğer,over, bölgesel olmayan lenf noduları) metastazı
M1b	Birden fazla organ metastazı
M1c	Tek başına peritoneal metastaz yada peritoneal metastazla birlikte başka bölge ve organlarda metastaz

Tablo 3. 2017 AJCC Kolorektal Kanser Evrelemesi

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	T1,2,3,4	N1,2,3,4	M1a
IVB	T1,2,3,4	N1,2,3,4	M1b
IVC	T1,2,3,4	N1,2,3,4	M1b

AJCC ve Amerikan Patologlar Koleji, tümör evrelemesi için rezeke edilen tümör örneğinde en az on iki tane lenf nodunun incelenmesi gerektiğini söylemiştir (108, 177-179).

15'ten fazla lenf nodu incelendiğinde, geniş çaplı veri tabanına dayanan bir çalışma, ölüm oranında yüzde 20'lik bir azalma olduğunu bulmuştur. KRK'de lenf nodu tutulumu arttıkça T kategorisinden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (180).

Olumsuz bir prognostik faktör olarak, tedavinin tamamlanmasının ardından lokal rezidüel hastalık olarak bilinen rezidüel tümör olarak ortaya çıkmıştır (181).

Perikolik, perirektal yağ veya yakındaki komşu mezenterde tümör nodülleri tümör depozitleridir. Genel olarak ektramural venöz invazyonla ilişkilidirler ve nodal metastazlar kadar kötü bir prognostik parametredir (182).

2.2.10. Prognoz

2.2.10.1. Lenfatik invazyon

PT1 KRK'da lenf nodu metastazlarının varlığı için morfolojik bir risk faktörü olan lenfatik kanallarda tek tümör hücrelerinin veya tümör hücresi gruplarının varlığı lenfatik invazyondur. Ek tetkiklerden immunohistokimyasal analizler yararlı olabilir (183). Bazı araştırmalara göre, LI özellikle lenf nodu negatif hastalığı olan bireylerde önemli bir bağımsız prognostik faktörü olarak bildirilmiştir (184-187).

2.2.10.2. İntramural ve ektramural invazyon

Kalın duvarlı damarlara herhangi bir tümör invazyonunu dikkatle aramak ve rapor etmek önemlidir. Endotel ile kaplı bir alanda düz kas kenarı ile sınırlanan veya kırmızı kan hücreleri içeren küresel bir tümör kitlesi venöz inazyon (VI) olarak adlandırılır (188). Vasküler invazyon ayrıca olduğu yere göre iki kategoriye ayrılır: bağırsak duvarının içinde (intramural vasküler invazyon-IMVI) veya bağırsak duvarının dışında (EMVI). "Yetim (eşlik etmeyen) arteriyol/arter" işareti ve "çıkıntılı dil" işareti, ektramural VI'nın iki önemli histolojik göstergesidir (189). Bu göstergeler mevcut olduğunda, kalan rezidüel damar duvarının adventisyası içinde elastik liflerin varlığını doğrulamak için bir elastin boyası kullanılabilir. Bir çalışmada, hematoksilen ve eozin (H&E) boyalı kesitlerde başlangıçta belirsiz olarak değerlendirilen vakaların %76'sında, elastin boyasının uygulanmasıyla VI varlığının tespit edildiği bulunmuştur(190). Çok sayıda çalışma, ektramural VI'nın (muskularis propriyanın ötesindeki büyük damarların invazyonu) KRK'da hastalık nüksü ve sağkalımın bağımsız bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (191-194). Yapılan bir meta-analizde, yüzde 4 ila 40'ı arası sıklıkta , intramural VI'nın da prognostik önemi olduğu (bildirilmiş görülme sıklığı %12,5) ve olumsuz sonuçlarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (195).

2.2.10.3. Perinöral invazyon

Perinöral boşluk, sinirler boyunca tümör yayılımının en sık gerçekleştiği yerdir, ancak bazen bir sinirin epinöriyumunda veya endonöriyumunda da olabilir. Perinöral invazyon (PNİ), her türlü yayılma modelini ifade etmek için kullanılan terimdir (196, 197). Rektal yerleşim, kötü tümör farklılaşması ve yüksek tümör evresinin daha yüksek PNİ insidansı ile bağlantılı olduğu konusunda geniş bir fikir birliği vardır (198). Literatürdeki iki meta-analiz PNİ'nin prognostik önemini incelemiş ve her ikisi de

PNİ'nin KRK'de hem lokal nüks hem de sağkalım için önemini doğrulamıştır (198, 199).

2.2.10.4. Tümör tomurcuklanması ve büyüme paterni

İnvaziv bölgede, tümöral bezlerden ayrılan ve çevredeki desmoplastik stromaya doğru hareket ediyor gibi görünen dört veya daha az hücreden oluşan küçük neoplastik epitelyal kordonlar ve kümeler tümör tomurcuklanması olarak bilinir (200). KRK'ların %20 ila %40'ında tümör tomurcuklanması görüldüğü bildirilmiştir (201). Malign hücrelerin epitelyal-mezenkimal geçişinin bir belirtisi gibi görünmektedir (202, 203). KRK'da, tümör tomurcuklanması artık bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (200, 204-206).

2.2.10.5. İmmün cevap

KRK çeşitli inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlara neden olur. Genel olarak, herhangi bir türde ciddi bir inflamatuvar yanıtın varlığı daha iyi bir sonuçla ilişkilidir (207-209). Prognostik önem açısından, nötrofil infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu ve lenfosit infiltrasyonu en çok dikkat çeken faktörlerdir. KRK'de nötrofil infiltrasyonunun önemi, incelenen inflamatuvar paternler arasında en tartışmalı olan patern olmuştur. Son araştırmalara göre, tümörle ilişkili nötrofiller, çevre dokulardan gelen kimyasal ipuçlarına bağlı olarak anti-tümörojenik veya tümör büyüten bir fenotipe sahip olabilir. Doku ölümüne ve anjiyogeneze neden olan sitokinler, tümör büyütücü özelliklerden sorumludur (210). Antitümörojenik özelliklerde çeşitli mekanizmalar rol oynayabilir. Tümör ilişkili nötrofillerin CD8+ T-hücresi aktivasyonunu ve antikanser immünesini artırmadaki rolü buna bir örnektir (211). Eozinofil infiltrasyonunun, toplam inflamatuvar hücre yanıtı yoğunluğundan bağımsız olarak, pozitif progresyonsuz ve kansere özgü sağkalımın bağımsız bir öngörücü işareti olduğu bulunmuştur (212, 213). Bunun altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır.

Lenfositik immün reaksiyonlar en fazla ilgiyi çeken grup olmuştur ve bunlar üç tipte sınıflandırılabilir: tümör infiltre eden lenfositler, peritümöral lenfosit infiltrasyonu ve peritümöral lenfoid agregatlar (germinal merkezli ya da değil) ve bölgesel lenf nodlarında reaktif değişiklik (özellikle parakortikal hiperplazi). Tarihsel olarak, peritümöral lenfositik yanıtın derecesini derecelendirmek için kriterlerin oluşturulmasına büyük önem verilmiştir. Graham ve Appelman, Crohn benzeri lenfoid yanıt olarak tanımladıkları reaksiyonu değerlendirmek için en yaygın kullanılan

kriterleri oluşturmuştur. Reaksiyonu üç kategoride sınıflandırmışlardır: (1) yok, (2) ara ara agregasyon ve dağınık lenfositlerle hafif ve (3) bol miktarda lenfoid agregat, bazılarında germinal merkezler ve belirgin bir peritümöral lenfosit bandı ile belirgin (214). Crohn hastalığı benzeri bir lenfoid reaksiyonun, birçok çalışmada bağımsız prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir (215-217).

Tümör infiltre eden lenfositler, MMR eksikliği olan KRK'lerle olan bağlantıları nedeniyle ilgi çekmiştir (218). Tek tek malign hücreler arasında interdigitasyon yapan lenfositlerin varlığı bu tür bir immün yanıtı karakterize edilir. Birkaç derecelendirme sistemi önerilmiştir; bir tanesi Crohn hastalığı benzeri lenfoid reaksiyon için kullanılan derecelendirme sistemine benzer şekilde olandır. Diğer araştırmalar lenfositleri ölçmüş ve DNA MMR eksikliği için eşik değerleri tanımlamaya çalışmıştır (145, 219).

Son zamanlarda, KRK'ye karşı immün aracılı yanıtların rolü ve bunların moleküler alt tiplerle ilişkisinin yanı sıra immünoterapinin bir tedavi olarak gelişen önemi üzerine yapılan çalışmalarda bir artış olmuştur (220, 221). Tümör infiltre eden lenfositler de daha düşük venöz invazyon riski ve diğer agresif davranışlarla ilişkilendirilmiştir ve bağımsız olarak daha iyi bir prognozun öngörücüsü oldukları gösterilmiştir (222-224). Bu çalışmaların tümünün ortak kanısı, bağışıklık yanıtı ile prognoz arasında çok belirgin bir ilişkisi olduğunu bulmuştur; bağışıklık yanıtının arttığına dair tüm belirteçler daha iyi bir sonuca işaret etmektedir (224, 225).

2.2.10.6. Rezeksiyon sınırları

"Sınır" terimi, rezeksiyon veya eksizyon numunesinin cerrah veya endoskopistin kestığı kısımlarını ifade eder. Sınırlar, serozal yüzeyin aksine doğal yapılar değildir. Farklı sınırlar belirlenebilir; proksimal ve distal sınırlar en kolay ayırt edilebilen sınırlardır. Bu sınırlar nadiren pozitifdir, ancak tümör bu uzunlamasına sınırlara yakın olduğunda, özellikle ameliyattan önce radyasyon verilmeyen rektal kanserde lokal nüks olasılığı artar (226).

Pozitif rezeksiyon marjinleri hastada kalan rezidüel tümörün varlığını gösterir. Bu durumda, R0'ın rezidüel tümör olmadığını, R1'in mikroskopik rezidüel tümörü (sınırdan veya sınırdan 1 mm uzakta) ve R2'nin makroskopik rezidüel tümörü ifade ettiği rezidüel tümör sınıflandırma sistemiyle sonuçlanmıştır (106).

Son yıllarda, rektum kanserinde radyal (sirkumferansiyel) sınır durumunun yeterli patolojik dokümantasyonuna çok fazla odaklanılmıştır, ancak bu durum kolon karsinomlarında da eşit derecede önemlidir. Tüm kolon kanseri rezeksiyonlarında, anatomik konuma bağlı olarak posterior çıplak bir alan, mezokolon veya mezenter üzerindeki vasküler bağlantılarla gösterilebilen bir radyal rezeksiyon sınırı vardır. Sağ kolon kanseri rezeksiyonlarının %10 kadarında radyal sınır pozitifdir ve bu sınırların iyice incelenmemesi bu hastaların bazılarında tümör nüksünü açıklayabilir (227, 228). Sirkumferansiyel sınır (tümör ile rezeksiyon kenarı arasındaki mesafe 1 mm ise pozitif olarak kabul edilir) daha kritiktir; lokal nüks ve genel sağkalım üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (229).

2.2.11. TIPE

Tümör nekroz faktörü (TNF) ile indüklenen protein 8 (TNFAIP8/TIPE), immünoloji, inflamasyon ve kanserle bağlantılı yeni keşfedilmiş bir protein ailesidir (230). Bu ailenin ilk üyesi, 1990'ların sonunda metastatik radyorezistan baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom hastasının (HNSCC) hücrelerinde kısmi bir cDNA klonu olarak keşfedilmiştir (231).

Bu protein ailesi en az dört TNF- α indüklenebilir protein içerir, yani: TNFAIP8 (TIPE), TNFAIP8L1 (TIPE1), TNFAIP8L2 (TIPE2) ve TNFAIP8L3 (TIPE3) ve bu proteinlerin yapısında ölüm efektör alanı (DED) içerdiği için bu proteinlerin yeni bir alt ailesi olarak kabul edilir (232-237). Bununla birlikte, ailedeki dört proteinin tümü, bu proteinlerin lipid habercileri ile etkileşime girdiği hidrofobik bir boşluğa sahip yedi α sarmalına sahip yüksek oranda korunmuş bir homoloji sergiler (235, 238, 239). Bu yapısal benzerliğe rağmen, bu proteinlerin biyolojik rolleri önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Örneğin, TIPE hücre büyümesini, apoptozu düzenler ve tümör metastazını kontrol eder; TIPE1 otofajiyi düzenler, TIPE2 doğuştan gelen ve hücrel bağışıklığı negatif olarak düzenler; ve TIPE3 fosfoinozitid ikinci habercileri bağlar ve taşır. Ayrıca, dört proteinin tümü bir dizi malignitenin gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (231-234, 237, 238, 240, 241).

2.2.11.1. TIPE2

TNFAIP8 ailesinin bir diğer üyesi olan TIPE2, çoğunlukla sitozolik bir proteindir; ancak çekirdekte de ekspresyonu tespit edilmiştir (233, 242, 243). İlk olarak deneysel

otoimmün ensefalomiyelitte tanımlanmış ve inflame spinal kordda yüksek oranda eksprese olduğu ancak normal spinal kordda tamamen görülmediği bulunmuştur (233, 244).

TIPE2'nin öncelikli ekspresyonu lenfoid ve miyeloid dokularda bulunurken, diğer hücre tiplerinde TNF- α tarafından indüklenir. TIPE2'nin yapısal ekspresyonu makrofajlarda, B ve T lenfositlerde gözlenmiştir (233, 235). Buna karşılık, Zhang ve arkadaşları, TIPE2 proteininin öncelikle T hücre bölgesinde bulunduğunu ancak germinal merkez B hücrelerinde bulunmadığını göstermiştir. Ayrıca dokuya özgü bir ekspresyon modeline sahip olduğunu da göstermişlerdir. Lenfatik dokulara ek olarak, farelerde üreme organlarının somatik ve germ hücrelerinin yanı sıra çok sayıda endokrin hücre tipinde de eksprese edildiği keşfedilmiştir. Bu nedenle, endokrin ve üreme fonksiyonlarında da önemli roller oynayabilir (243, 244). Başka çalışmalarda, insan TIPE2'nin beyin ve beyin sapındaki nöronlar, mesane ve üreterdeki transizyonel epitel hücreleri, hepatositler, özofagus ve serviksteki skuamöz epitel hücreleri ve mide, kolon ve apendiksteki glandüler epitel hücreleri dahil olmak üzere çok sayıda hematopoetik olmayan hücre tipinde ifade edildiği gösterilmiştir (235, 242, 243, 245).

TIPE2, hücrelerin hayatta kalmasına, çoğalmasına, göçüne ve transformasyonuna aracılık eden bir onkogen olan Ras'ın inhibitörü olarak görev yapar. Ral-GDS protein ailesinin Ras ile etkileşen alanına bağlanarak Ras'ın efektör proteinleri ile aktif bir kompleks oluşturmasını engeller. Böylece TIPE2, Ral ve Akt'ın aktivasyonunu engeller ve hücre sağkalımı ile ölümü arasındaki homeostazı korur. TIPE2'nin downregülasyonu Ral ve Akt aktivasyonunun artmasına, hücre göçünün artmasına ve hücre ölümünün azalmasına neden olarak TIPE2'nin potansiyel bir tümör baskılayıcı olduğu kanıtlanmıştır (246).

2.2.12. TAK1

TAK1; tranforming büyüme faktörü-beta (TGF- β) tarafından aktive edilen bir mitojenle aktive olan kinaz (MAP3K) tanımlanmış olup ayrıca MAP3K7 olarak da adlandırılır (247). TAK1 kinazı ilk olarak 1995 yılında Matsumoto ve meslektaşları tarafından bir maya modeline dayanan ve MAPK yoluna odaklanan bir yolda tanımlanmıştır. Daha sonra bir MAPK kinaz (MAP3K) olarak sınıflandırılmış; TGF-b ve kemik morfogenetik proteini (BMP) tarafından aktive edildiği bulunmuştur (248).

Ancak MAPK sinyalizasyonuna aracılık etmenin yanı sıra, NFκB aktivasyonunda IKKβ (247, 249, 250), mikrotübül asetilasyonunda αTAT1 (251), hücrel redoks homeostazının korunmasında p62 (252) ve metabolik düzenlemede AMPK dahil olmak üzere çok sayıda diğer aşağı akış hedefini de fosforile edebildiği bulunmuştur (253). Ayrıca TAK1, SMAD ve STAT proteinleri ile etkileşime girerek sitokin sinyal iletiminin klasik formlarını modüle eder (254, 255) ve Wnt sinyalini modüle ederek gelişimde önemli bir rol oynar (256).

Bununla birlikte, daha sonraki araştırmalar, inflamasyon ve immünolojik sinyallerle ilişkili yollarda önemli bir düzenleyici olarak rolünü aydınlatmıştır (247). Orijinal çalışmadan sonraki on yıl boyunca TAK1 araştırmalara konu edilmiştir ve tümör nekroz faktörü-a (TNF-a), interlökin-1 (IL-1) ve Toll benzeri reseptör (TLR) ligandları dahil olmak üzere pro-inflamatuar sitokin sinyallemede kilit bir oyuncu olarak kabul edilmiştir (257-260).

TAK1'in sitokinler, patojenler, DNA hasarı, hipoksi ve ozmotik stres gibi çok sayıda aktivatörü de vardır. Bu değişken koşullar ve uyaranlar TAK1 aracılığıyla hücre döngüsünü, hücre farklılaşmasını, bağışıklık tepkilerini, hücre göçünü ve redoks homeostazını modüle etmek için sinyal gönderir. Bu yolların düzensizliği genellikle malignitelerle ilişkilidir ve bu nedenle TAK1, çoklu tümör ortamlarında önemli bir terapötik hedef olarak kabul edilir (247, 261-264).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Örneklerin Toplanması

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden patoloji materyallerine ve hastane kayıtlarından klinik takiplerine ulaşılmıştır. Ocak 2008-Ağustos 2022 tarihleri arasında primer kolorektal karsinom nedeni ile kolektomi/kolorektal rezeksiyon uygulanmış 162 olgu çalışmaya alınmıştır.

Olgularının yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve klinikopatolojik prognostik veriler hastane sistem kayıtları ve patoloji raporlarından elde edilmiştir. 22 olgu veri ve materyal yetersizliği sebebiyle ya da cerrahi tedavi sonrası gelişen erken komplikasyonlara bağlı ölüm nedeniyle çalışmamızdan çıkarılmıştır.

Olgulara ait Hematoksilen Eozin boyalı tüm lamalar ve aşağıdaki parametreler ve tekrar değerlendirilmiştir.

Yaş- Cinsiyet: Patoloji raporları incelenen olgular 65 yaş altı ile 65 yaş ve üzeri olarak ikiye ayrıldı.

Lokalizasyon: Tümörün lokalizasyonuna göre sağ kolon, sol kolon ve rektum olarak gruplandırılmıştır. Sağ kolon grubuna çekum, çıkan kolon, transvers kolon ve hepatik fleksura; sol kolon grubuna splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon yerleşimli tümörler dahil edildi.

Tümör Boyutu: Tümör boyutu olarak en büyük boyut alınırken, birden fazla tümör odağı olan vakalarda da en büyük tümör boyutu dikkate alındı.

Perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon: İnvazyon bulunan tümörler (+), bulunmayanlar (-) olarak gruplandırıldı.

Histolojik grade: WHO 2019 sindirim sistemi tümörlerine göre; gland formasyonu temel alınarak (%50'den fazla gland formasyonu) düşük/low-grade (önceden iyi ve orta diferansiye) ve yüksek/high-grade (önceden az diferansiye olarak sınıflandırılan) olarak sınıflandırıldı.

Histolojik tip: Seçilen KRK olgularının tümörleri histolojik olarak konvansiyonel adenokarsinom, müsinöz adenokarsinoma taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve mikropapiller adenokarsinom olarak sınıflandırıldı.

TNM Evreleme: WHO 2019 TNM evrelemesine göre lokal invazyonun derecesi kriter alınarak; submukozaya invaze tümörler pT1, muskularis propriaya invaze tümörler pT2, subseroza veya peritonsuz perikolik ve perirektal dokuya invaze tümörler pT3, visseral peritona perfore olmuş ya da direk invazyon veya diğer organ tutulumu olan tümörler pT4 olarak gruplandırıldı. Lenf nodu tutulumu olmayan tümörler N0, 1-3 lenf nodu tutulumu olanlar N1, 4 ve üzeri lenf nodu tutulumu olanlar N2 olarak değerlendirildi. Metastaz durumuna göre dörde ayrıldı. Uzak metastaz yok M0, peritoneal metastaz olmadan bir organ (akciğer, karaciğer, over, bölgesel olmayan lenf noduları) metastazı M1a, birden fazla organ metastazı M1b, tek başına peritoneal metastaz ya da peritoneal metastazla birlikte başka bölge ve organlarda metastaz M1c olarak sınıflandırıldı. Hastalar ortalama 48,95 ay (minimum 1- maksimum 170) takip edildi.

3.2. İmmünohistokimyasal Çalışma

3.2.1. İmmünohistokimya prosedürü

Kolorektal adenokarsinom vakalarından seçilen parafin bloklardan mikrotom cihazı ile pozitif şarjlı polilizinli camlara alınan 3,5 µm kalınlığındaki kesitler hazırlandı. Camlar 60° 'lik etüvde 1 saat bekletilerek deparafinize edildi. İmmünohistokimyasal boyama immünperoksidaz yöntemiyle, renklendirme DAB yöntemiyle Ventana Benchmark XT otomatik boyama cihazıyla yapıldı. Çalışmada kullanılan antikorlar TNFAIP8L2/TIPE2 Polyclonal Antibody(bs-11035R, Rabbit, 1:50), TAK1 Polyclonal Antibody(bs-3585R, Rabbit, 1:50).

3.2.2. İmmünohistokimyasal değerlendirme

Tümör hücrelerinde ve normal mukoza hücrelerinde çekirdek veya sitoplazmadaki herhangi bir boyanma TIPE2 ekspresyonu için değerlendirmeye alınmıştır. Her lamda 10 büyük büyütme alanı (×400) sayılmıştır. Pozitif hücre oranı hesaplanırken tüm büyütme alanlarında 100 hücre başına TIPE2 ekspresyonu olan hücre sayısı olarak hesaplanmıştır. TIPE2'nin pozitif boyanan hücrelerinin yüzdesini (0: %0; 1: %1~25; 2: %26~50; 3: %51~75; 4: %76~100) ve buna karşılık gelen boyanma yoğunluğunu (0: boyanma yok; 1: açık sarı; 2.Orta ten rengi; 3: koyu ten rengi) gözlemlemek ve kaydetmek için her örnekten rastgele on büyük büyütme alanı seçilmiştir (265). TIPE2'nin ekspresyon skoru, 0 ila 7 puan arasında değişen yukarıdaki iki skoru

sonuçlarının toplanmasıyla elde edilmiştir. Skorların toplamının kesme noktası aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: 0-3 puan negatif ekspresyon (-) olarak tanımlandı; >3 puan pozitif ekspresyon olarak sınıflandırıldı (4).

Tümör hücrelerinde ve normal mukoza hücrelerinde çekirdek veya sitoplazmada herhangi bir boyanma mevcutsa TAK1 ekspresyonu pozitif olarak değerlendirilmiştir. Her lamda 10 alanı yüksek büyütmede ($\times 400$) saymıştır. Pozitif hücre oranı 100 hücre başına TAK1 ekspresyonu olan hücre sayısı olarak hesaplanmıştır. Pozitif immünohistokimyasal sonuçların (çekirdek veya sitoplazmada kahverengi partiküller) yorumlanması geçmiş literatürden (6) aşağıdaki şekilde alınmıştır. Pozitif hücrelerin yüzdesini değerlendirmek için: 0 puan: %1'den az pozitif hücre; 1 puan: %1-10; 2 puan: 10-30; 3 puan: %30-60; 4 puan: %60'tan fazla; ve pozitif hücrelerin boyanma yoğunluğunu değerlendirmek için: 0 puan: negatif boyanma; 1 puan: soluk sarı; 2 puan: sarı; 3 puan: kahverengi. Nihai sonucun yorumlanması: negatif: 0-2 puan; pozitif: 3-7 puan.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi, ikiden fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Genel sağkalım analizi tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier ile değerlendirilmiştir. Genel sağkalımın çok değişkenli analizi için multivariate Cox regresyonu gerçekleştirilmiştir. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 54'ü kadın (%38,6) ve 86'sı (%61,4) erkek olmak üzere toplam 140 hasta dahil edilmiş olup hastaların yaş ortalaması $65,8 \pm 14,7$ (min=22-maks=94) yıldır. Hastaların 55'i (%39,3) 65 yaş altı iken 85'i (%60,7) 65 yaş ve üzeridir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	54	38,6
	Erkek	86	61,4
Yaş grubu	<65	55	39,3
	≥65	85	60,7
Yaş, Ort±SS		65,8±14,7	

Kadınların %59,3'ü erkeklerin ise %61,6'sı 65 yaş ve üzeri iken cinsiyetler arasında yaş grubu ($p=0,780$) ve yaş ($p=0,523$) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 5).

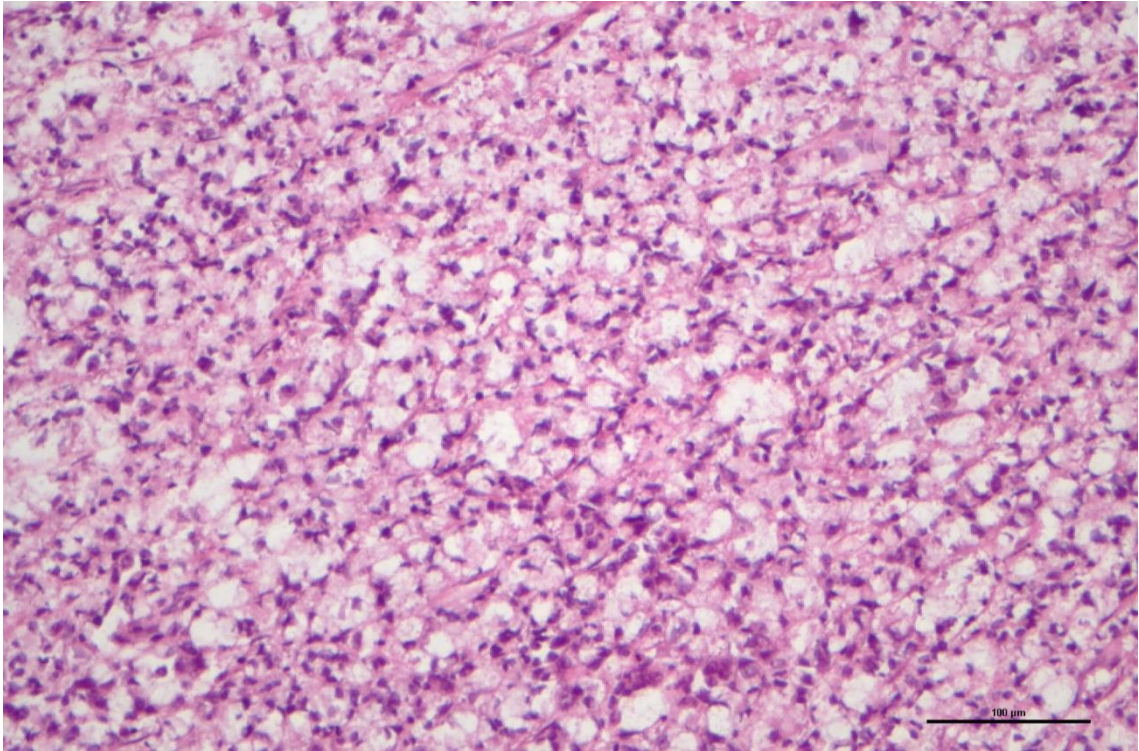
Tablo 5. Cinsiyete göre yaşın karşılaştırılması

		Kadın		Erkek		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş grubu	<65	22	40,7	33	38,4	0,780*
	≥65	32	59,3	53	61,6	
Yaş, Ort±SS		66,3±16,6		65,5±	13,5	0,523**

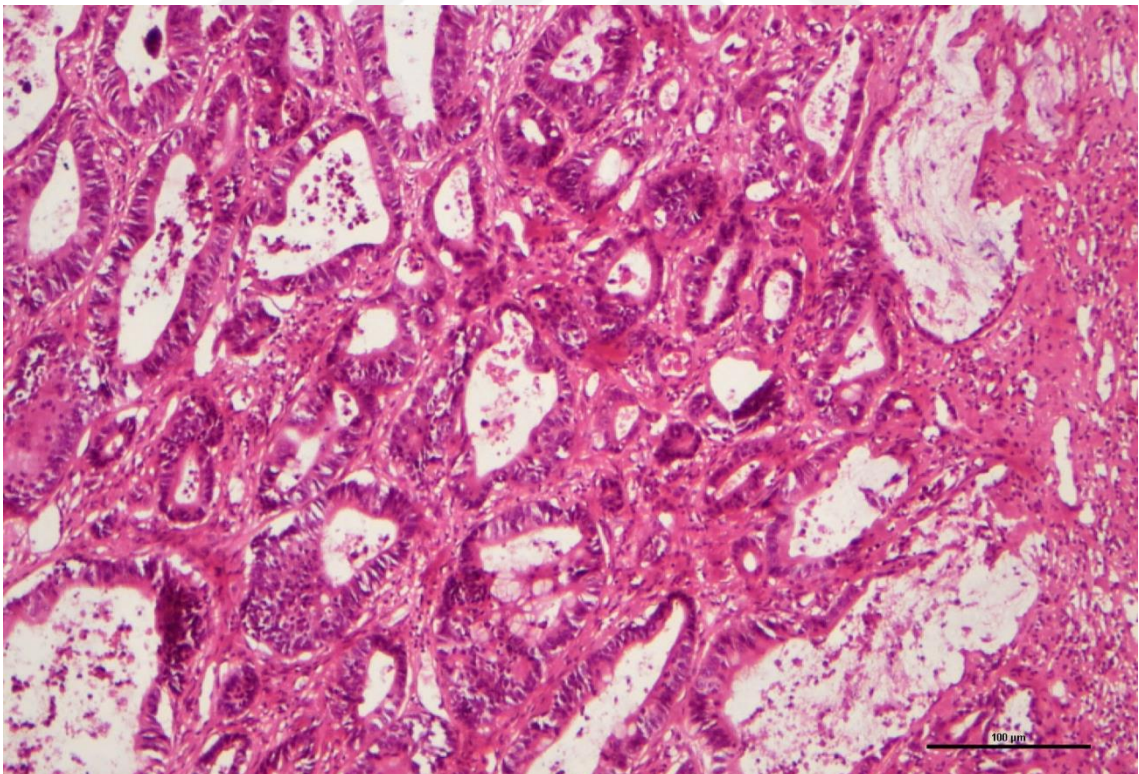
*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastaların lokalizasyonu incelendiğinde %38,6'sının sağda, %41,4'ünün solda ve %20'sinin ise rektumda olduğu görülmüş olup; tümör boyutu ortalama $5,0 \pm 2,0$ cm'dir.

Hastaların %78,6'sı düşük gradeli, %21,4'ü ise yüksek gradelidir.

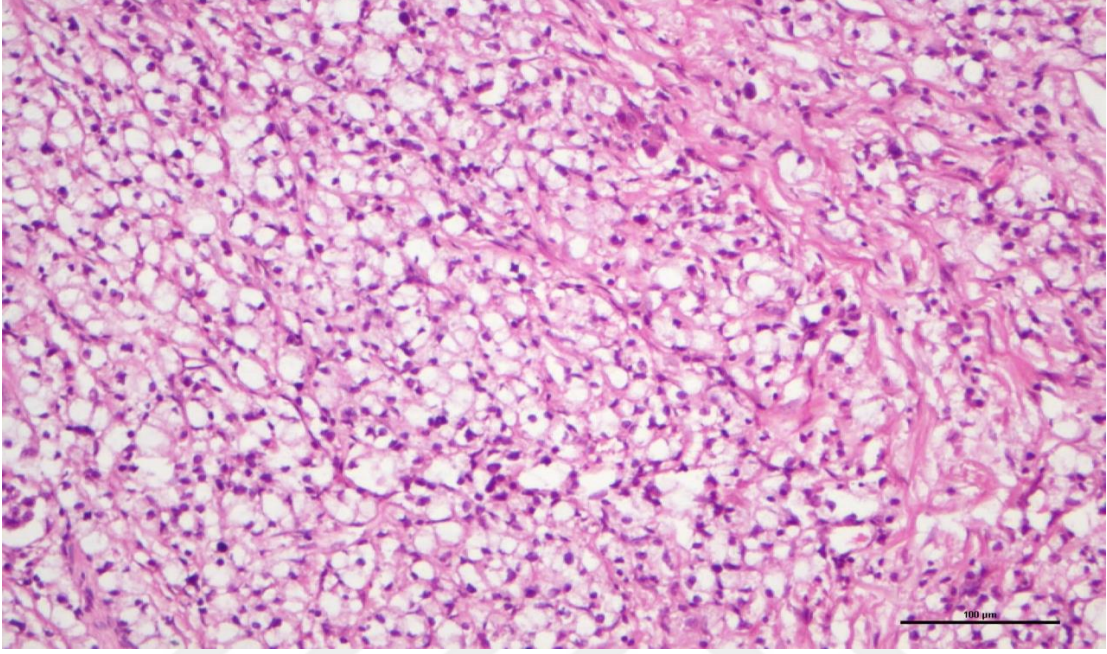


Resim 1. High grade adenokarsinom (200x Hematoksilen/Eozin)

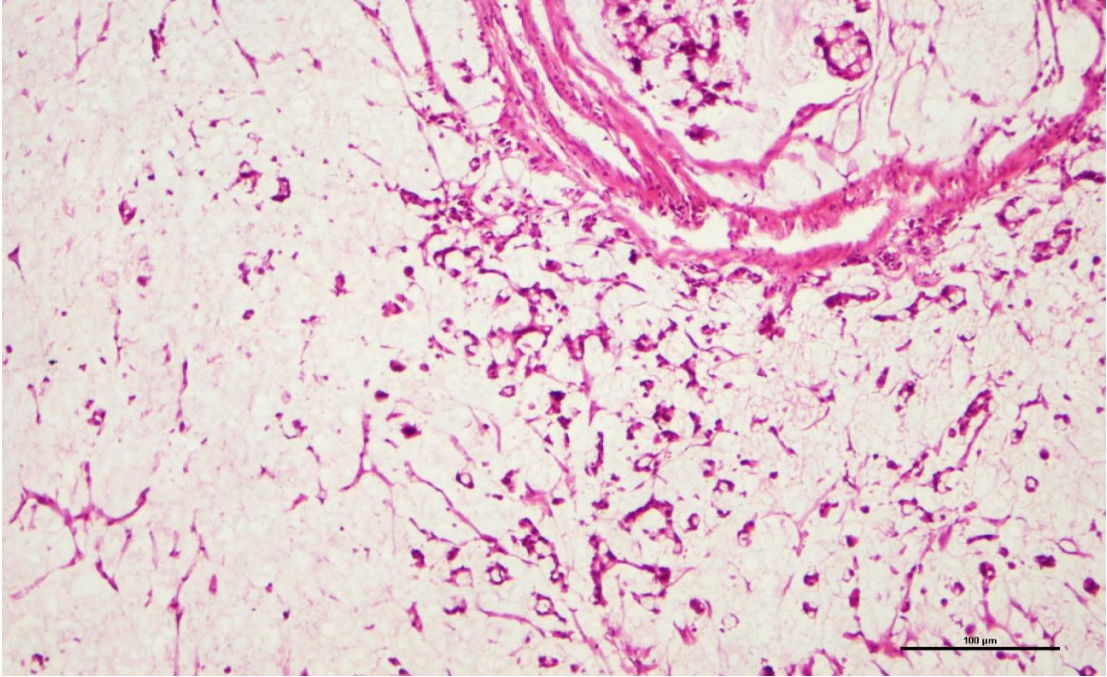


Resim 2. Low grade adenokarsinom (100x Hematoksilen/Eozin)

Histolojik tipe göre incelendiğinde %83,6'sı adenokarsinom, %10,7'si müsinöz karsinom, %5'i taşlı yüzük hücreli karsinom ve %0,7'si ise mikropapiller karsinom şeklindedir (Resim 1-4). Hastaların %25,7'si MSI açısından stabil, %13,6'sı instabil iken %60,7'sine bakılmamıştır.

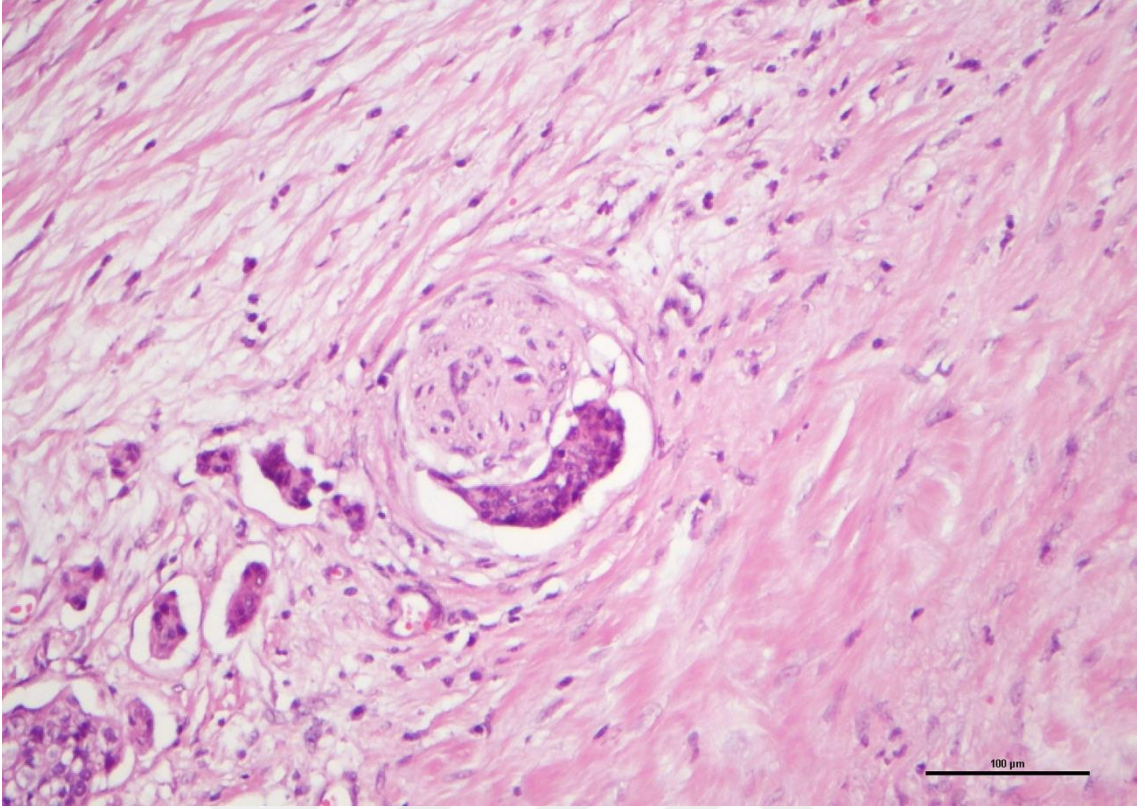


Resim 3. Taşlı yüzük hücreli karsinom (200x Hematoksilen/Eozin)

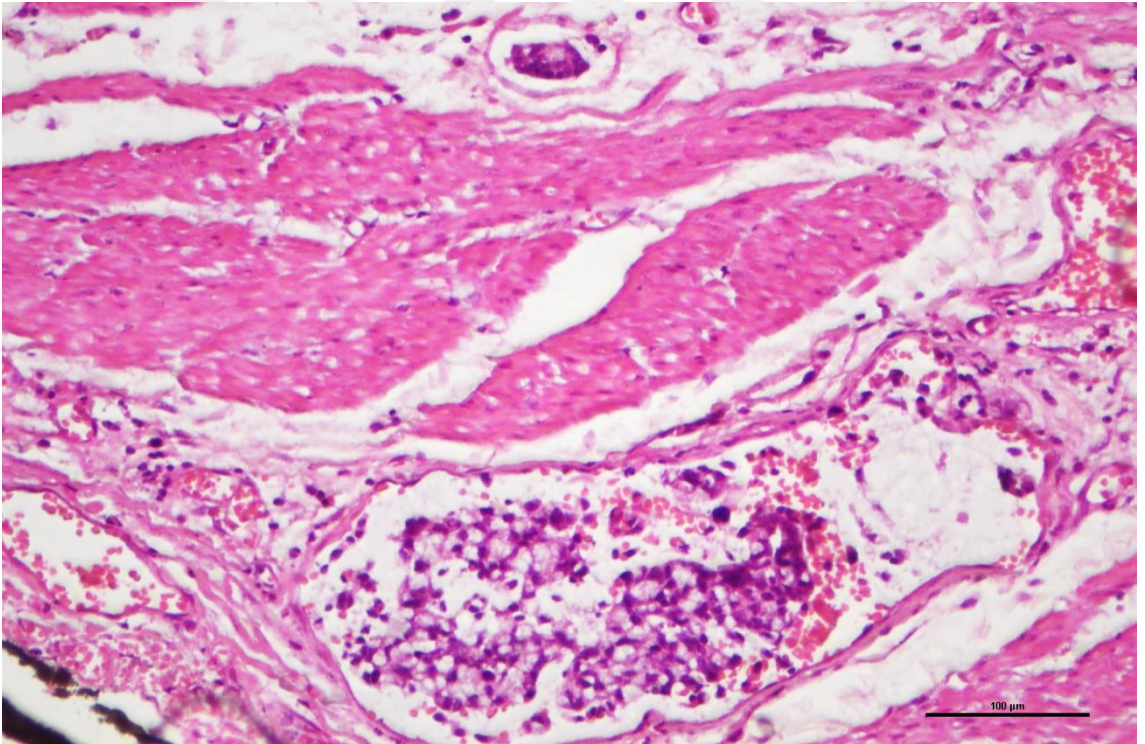


Resim 4. Müsinöz adenokarsinom (100x Hematoksilen/Eozin)

Hastaların %26,4'ünde LVI, %35'inde ise PNI vardır (Tablo 3) (Resim 5,6).



Resim 5. Perinöral invazyon (200x Hematoksilen/Eozin)

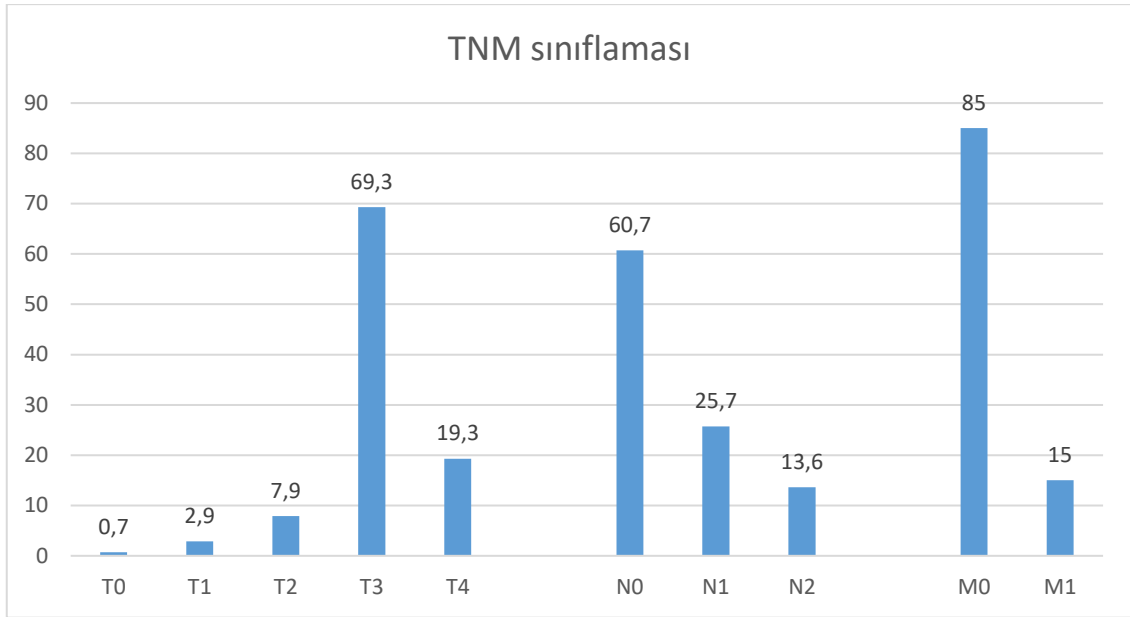


Resim 6. Lenfovasküler invazyon (200x Hematoksilen/Eozin)

Tablo 6. Hastaların tümör özellikleri

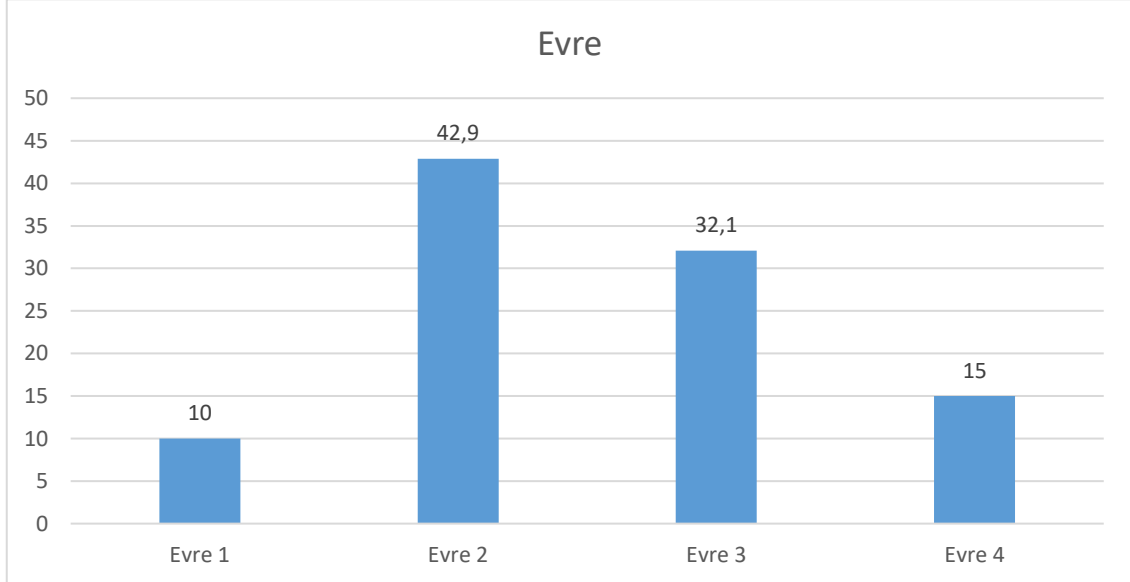
		Sayı	%
Lokalizasyon	Sağ	54	38,6
	Sol	58	41,4
	Rektum	28	20,0
Boyut (cm), Ort±SS		5,0±2,0	
Grade	Düşük	110	78,6
	Yüksek	30	21,4
Histolojik tip	Adenokarsinom	117	83,6
	Müsinöz	15	10,7
	Taşlı yüzük	7	5,0
	Mikropapiller	1	,7
MSİ	Stabil	36	25,7
	İnstabil	19	13,6
	Bakılmadı	85	60,7
LVI	Var	37	26,4
	Yok	103	73,6
PNİ	Var	49	35,0
	Yok	91	65,0

Hastaların TNM sınıflaması incelendiğinde %0,7'sinin T0, %2,9'unun T1, %7,9'unun T2, %69,3'ünün T3 ve %19,3'ünün ise T4 olduğu; %60,7'sinin N0, %25,7'sinin N1 ve %13,6'sının N2 olduğu; %85'inin M0 ve %15'inin ise M1 olduğu görülmüştür (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların TNM sınıflamasının dağılımı

Hastaların evreleri incelendiğinde %10'unun Evre 1, %42,9'unun Evre 2, %32,1'inin Evre 3 ve %15'inin ise Evre 4 olduğu belirlenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların evreleri

140 kolorektal adenokarsinom tanısı alan hastaların 98'i (%70) KT ve 28'i (%20) RT almıştır (Tablo 7). Hastaların 80'i (%57,15) post-operatif KT, 18'i (%12,85) pre-operatif ve post-operatif KT almıştır.

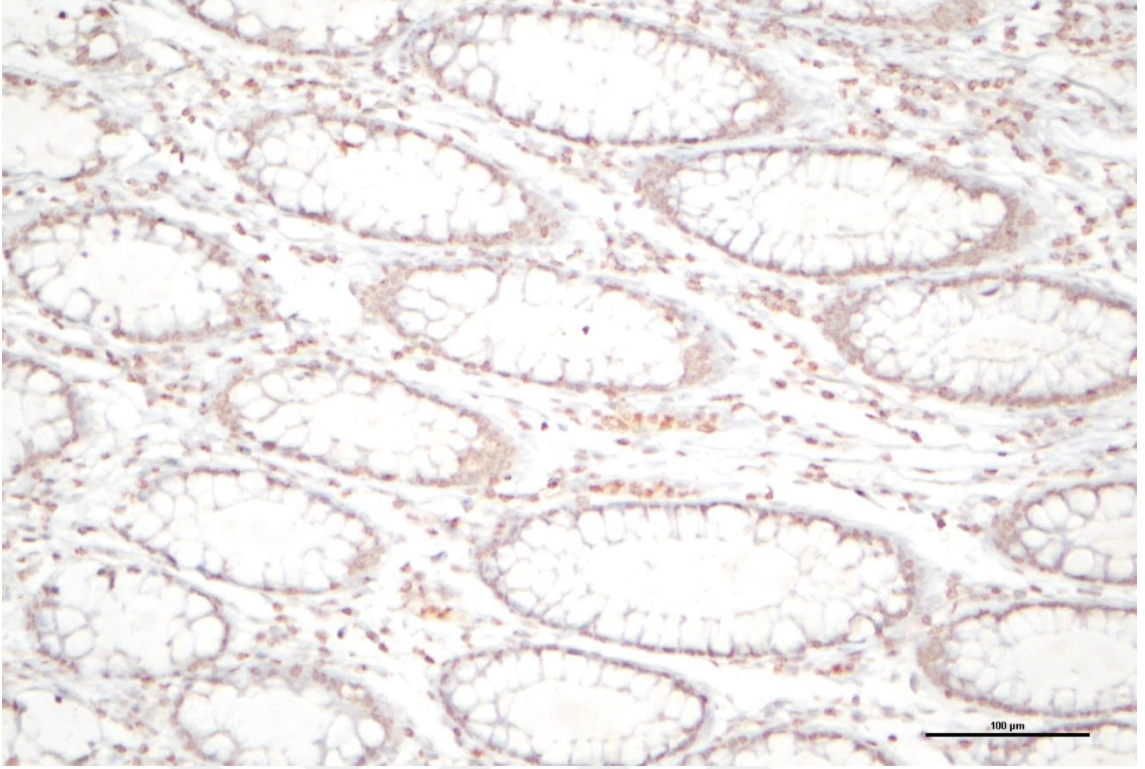
Tablo 7. Hastaların KT ve RT özellikleri

		Sayı	%
KT	Var	98	70,0
	Yok	42	30,0
RT	Var	28	20,0
	Yok	112	80,0

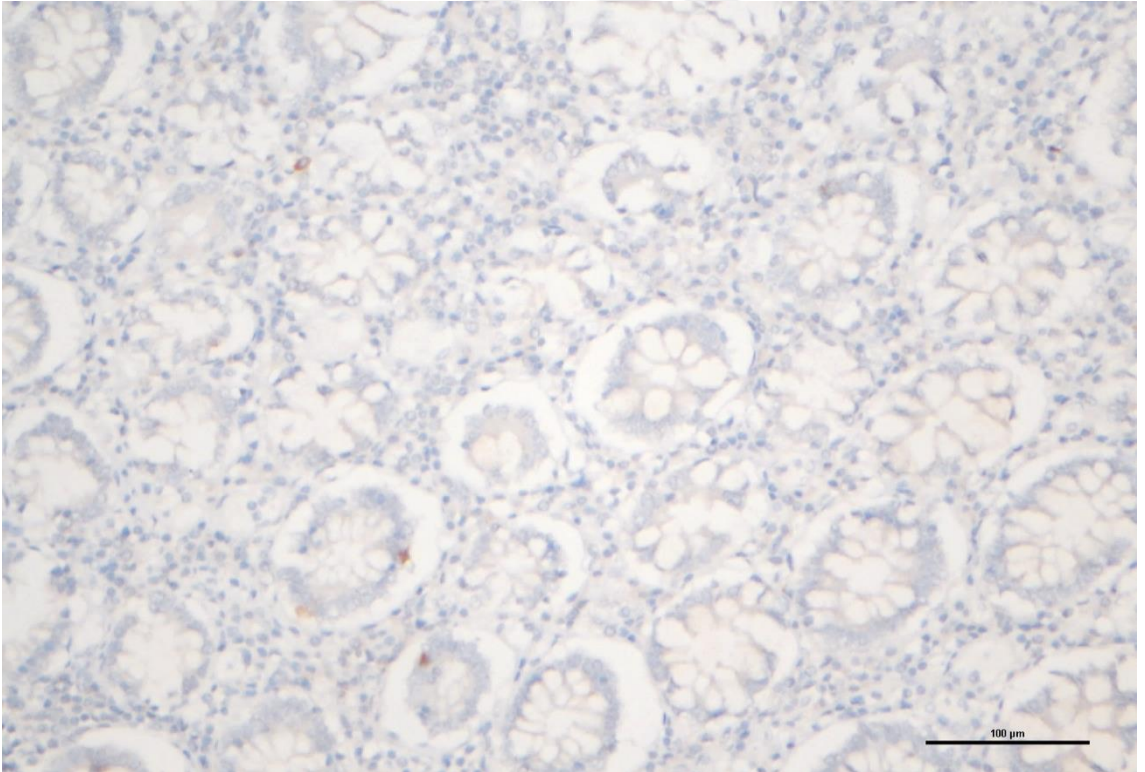
Hastaların %38,6'sının tümör TAK1, %0,7'sinin normal mukoza TAK1, %55,7'sinin tümör TIPE2 ve %12,1'inin ise normal mukoza TIPE2 ekspresyonu pozitif çıkmıştır (Tablo 8) (Resim 7-14).

Tablo 8. Hastaların TAK1 ve TIPE2 ekspresyonu

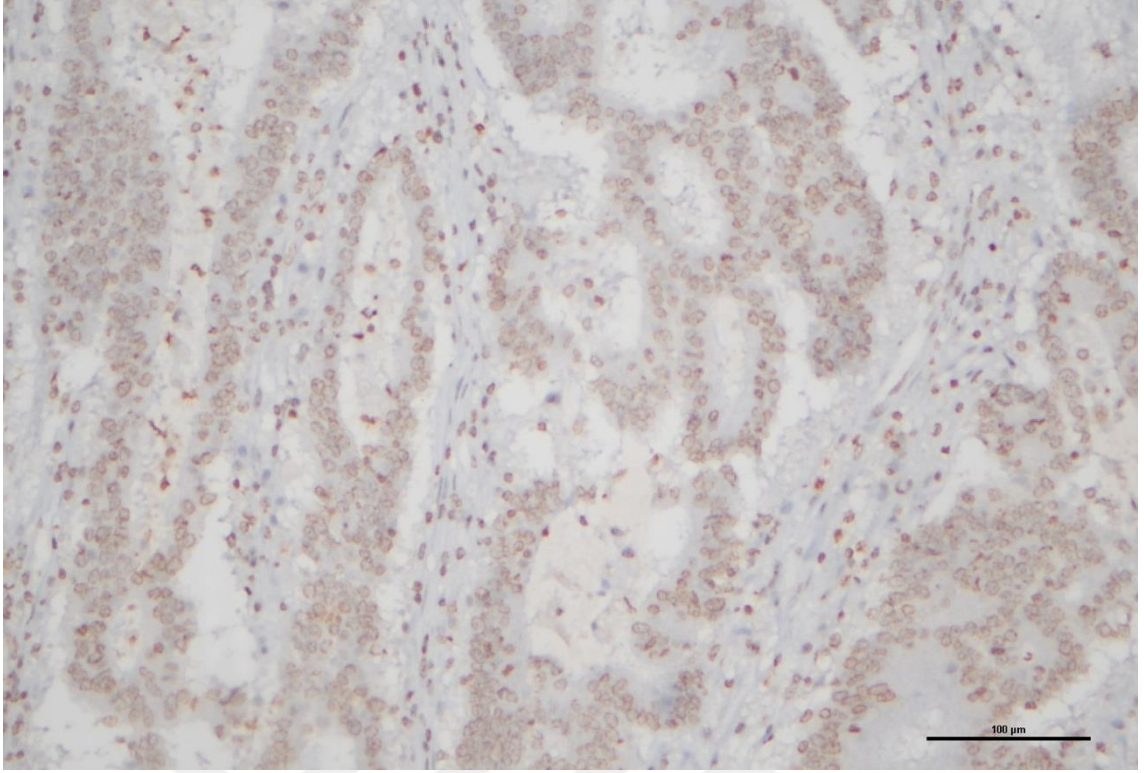
		Sayı	%
Tümör TAK1	Pozitif	54	38,6
	Negatif	86	61,4
Normal Mukoza TAK1	Pozitif	1	,7
	Negatif	139	99,3
Tümör TIPE2	Pozitif	78	55,7
	Negatif	62	44,3
Normal Mukoza TIPE2	Pozitif	17	12,1
	Negatif	123	87,9



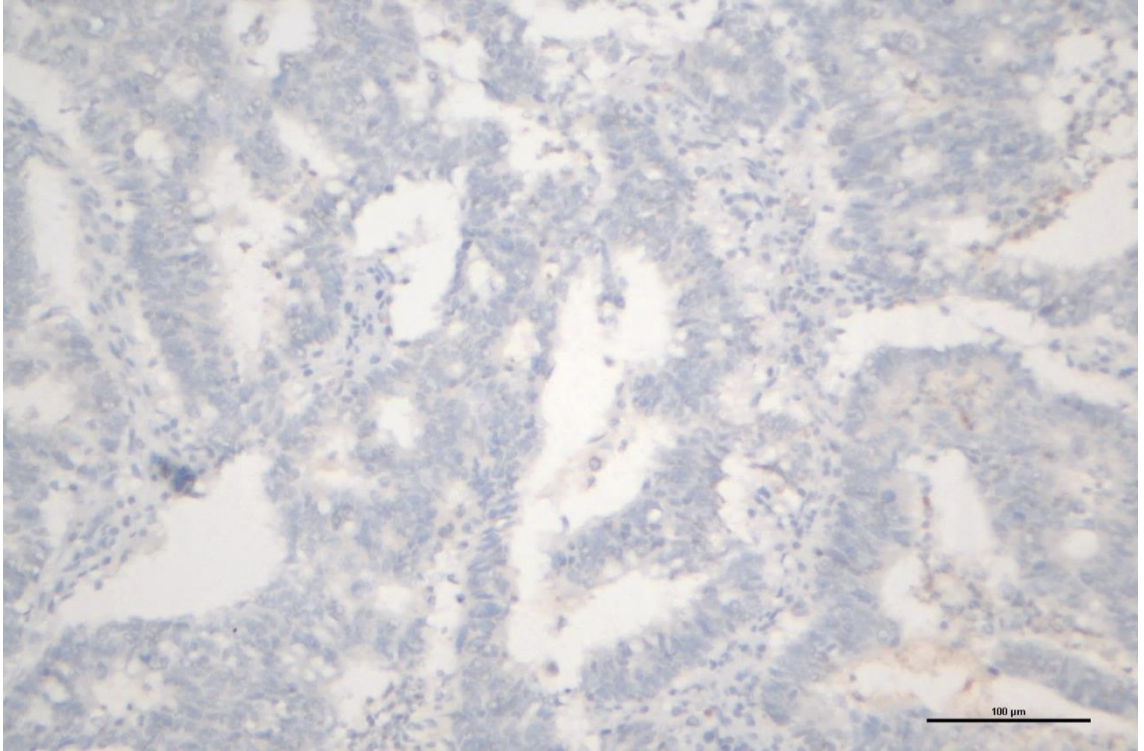
Resim 7. TIPE2 normal mukoza pozitif ekspresyon (200x)



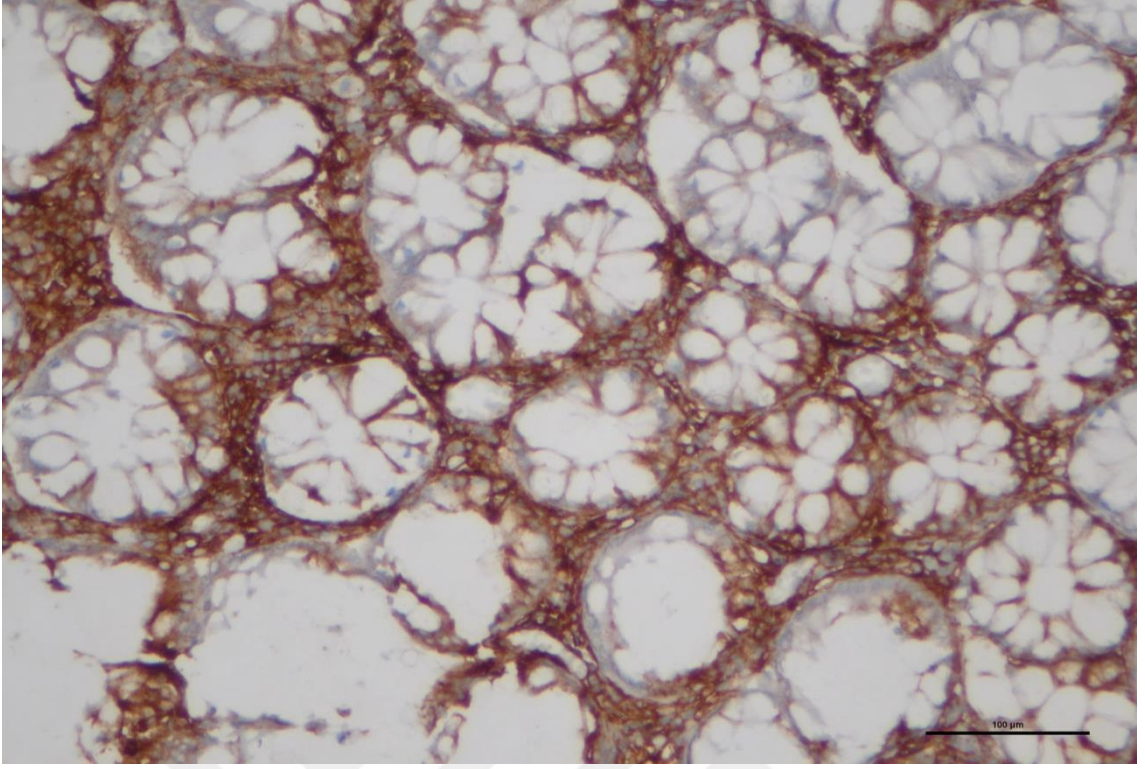
Resim 8. TIPE2 normal mukoza negatif ekspresyon (200x)



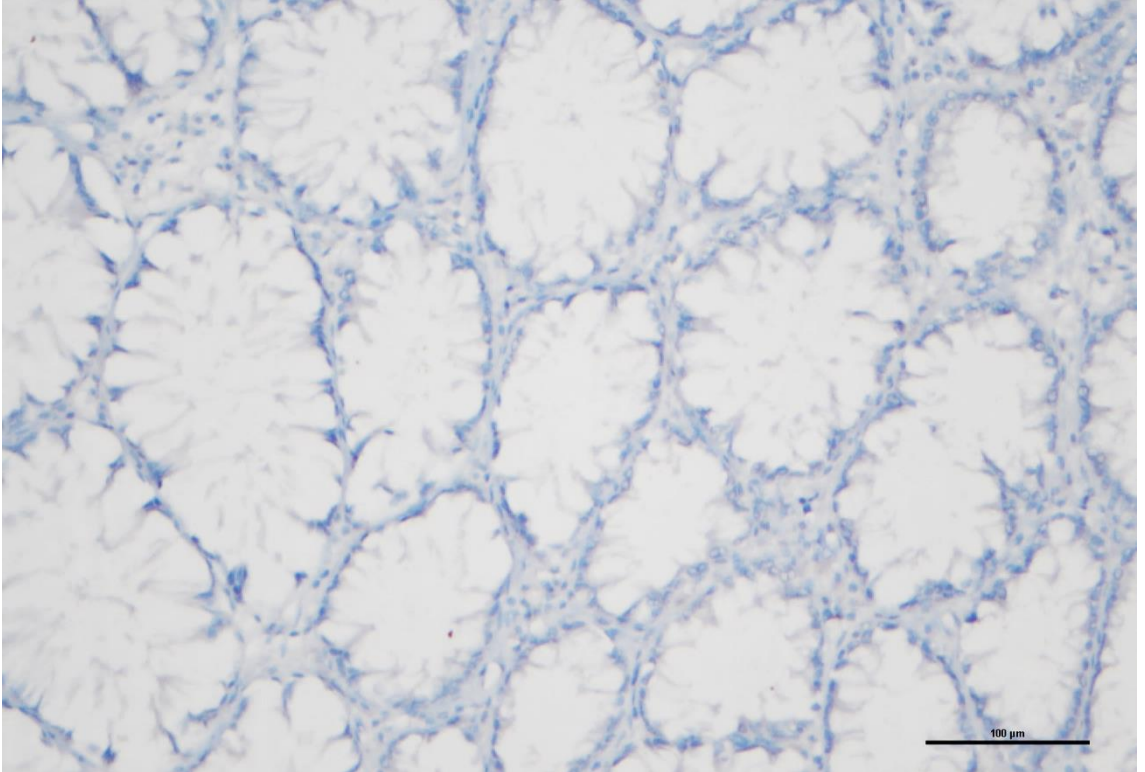
Resim 9. TIPE2 tümör pozitif ekspresyon (200x)



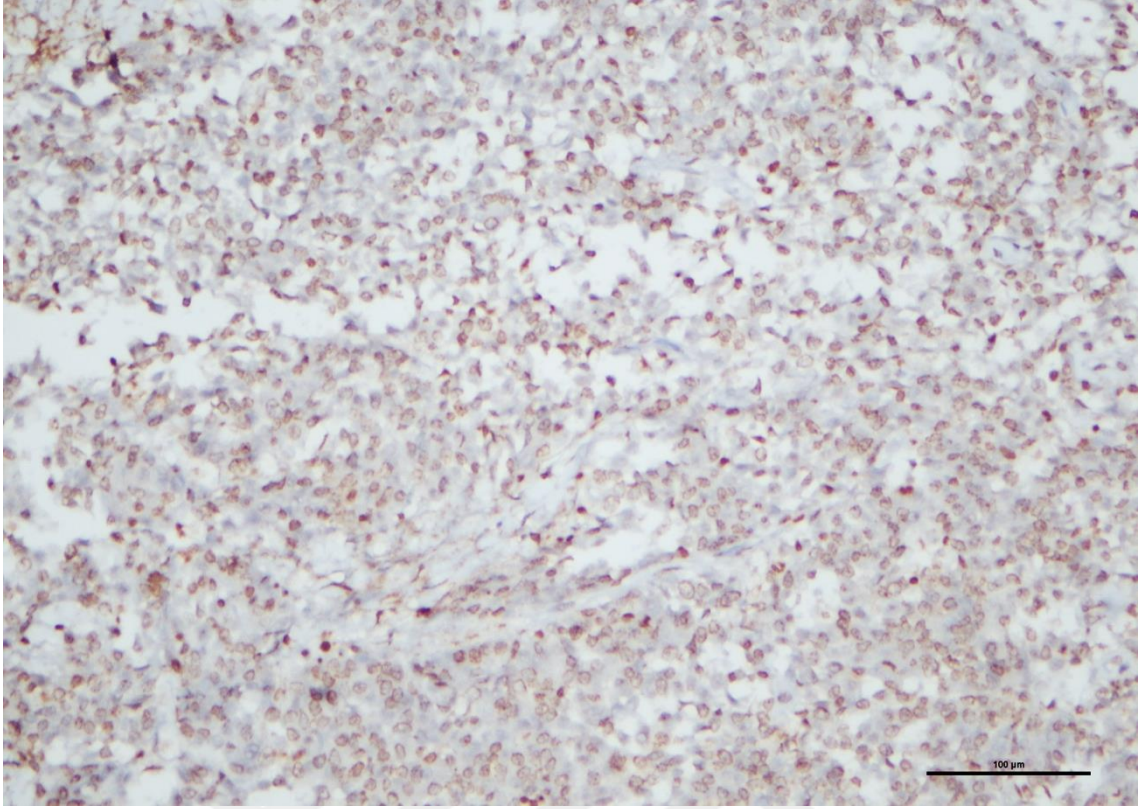
Resim 10. TIPE2 tümör negatif ekspresyon (200x)



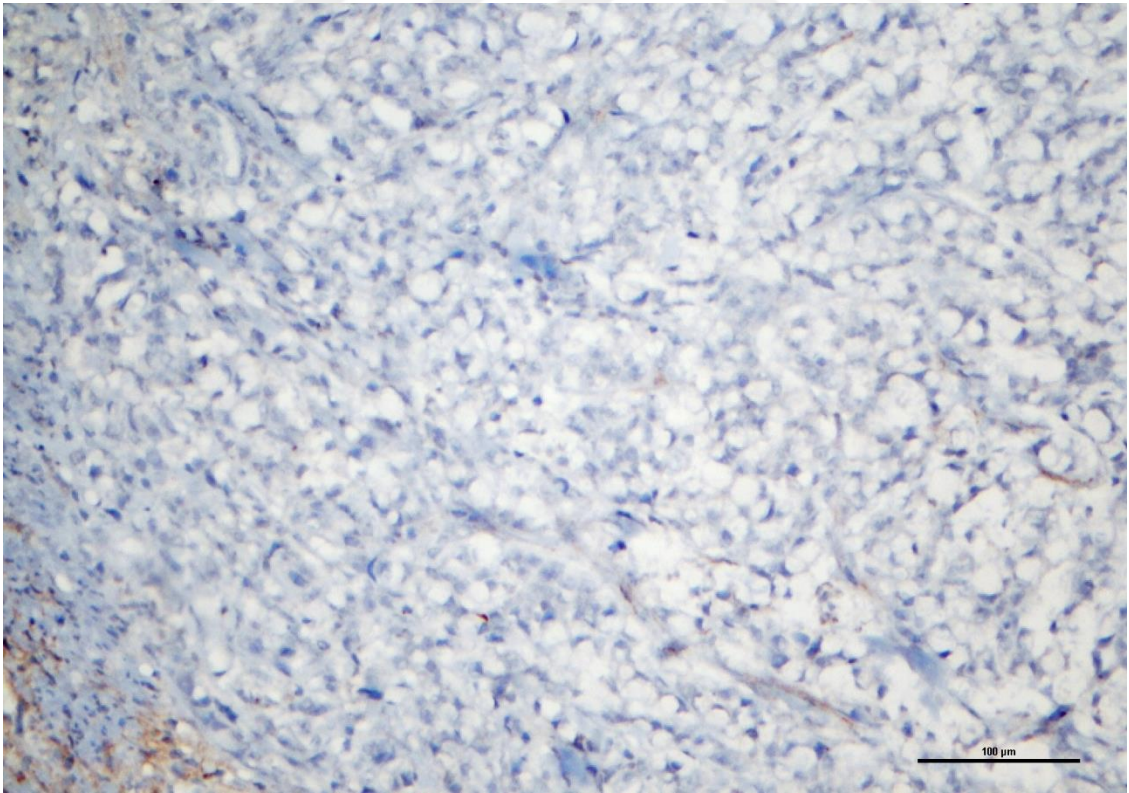
Resim 11. TAK1 normal mukoza pozitif ekspresyon (200x)



Resim 12. TAK1 normal mukoza negatif ekspresyon (200x)



Resim 13. TAK1 tümör pozitif ekspresyon (200x)



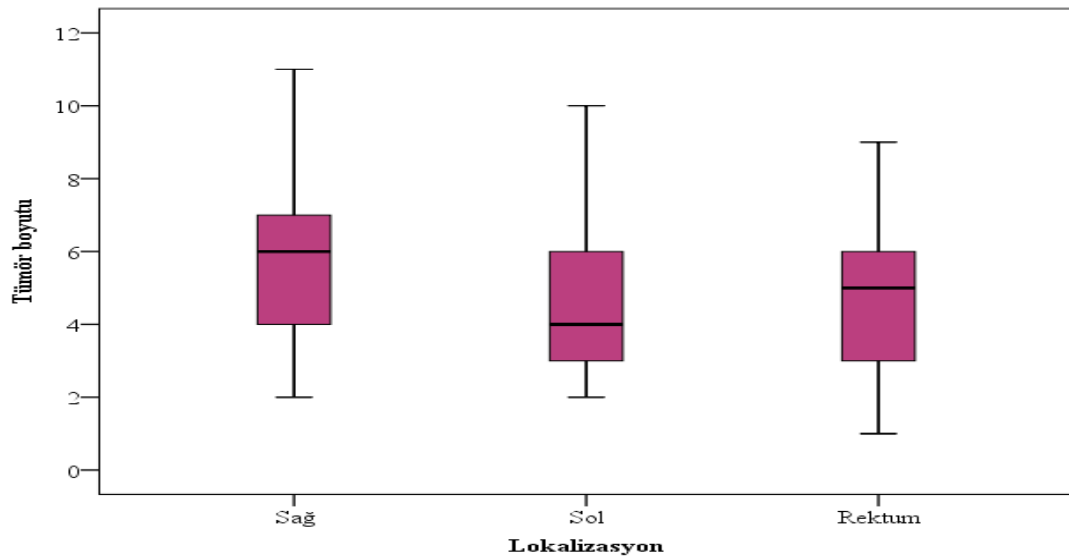
Resim 14. TAK1 tümör negatif ekspresyon (200x)

Lokalizasyona göre tümör boyutu açısından anlamlı farklılık görülmüş olup bu farklılık sağ lokalizasyon ile sol ve rektum arasındaki farktan kaynaklanmıştır ($p=0,014$). Buna göre sağdaki tümör boyutu sol ve rektumdaki tümörlerden daha büyüktür (Şekil 4). Yaş grubu, cinsiyet ve ekspresyon varlıkları arasında tümör boyutu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Çeşitli parametrelere göre tümör boyutunun karşılaştırılması

		Boyut (cm)	
		Ort±SS	p*
Yaş grubu	<65	5,2±1,9	0,390
	≥65	4,9±2,1	
Cinsiyet	Kadın	4,8±1,9	0,329
	Erkek	5,1±2,1	
Lokalizasyon	Sağ	5,6±2,0 ^a	0,014**
	Sol	4,7±1,9 ^b	
	Rektum	4,6±2,1 ^b	
Tümör TAK1	Pozitif	5,1±2,0	0,903
	Negatif	5,0±2,1	
Normal Mukoza TAK1	Pozitif	3,0±	0,329
	Negatif	5,0±2,0	
Tümör TIPE2	Pozitif	4,9±1,9	0,652
	Negatif	5,2±2,2	
Normal Mukoza TIPE2	Pozitif	5,3±1,9	0,455
	Negatif	5,0±2,1	

*Mann Whitney U testi, **Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup



Şekil 4. Lokalizasyona göre tümör boyutu

65 yaş ve üzeri olanların mortalite oranı (%54,1) 65 yaş altı olanların oranından (%29,1) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,004). M1 olanların mortalite oranı (%85,7) M0 olanların oranından (%37) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Evreler arasında mortalite açısından anlamlı farklılık görülmüştür ve bu farklılık Evre 4 ile diğer evreler arasındaki farktan kaynaklanmış olup Evre 4'te mortalite oranı daha yüksektir (p=0,001). KT almayanların mortalite oranı (%61,9) KT alanların oranından (%36,7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,006). Tümör TAK1 pozitif olanların mortalite oranı (%74,1) negatif olanların oranından (%25,6) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Tümör TIPE2 pozitif olanların mortalite oranı (%30,8) negatif olanların oranından (%61,3) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 10).

Tablo 10. Klinikopatolojik özelliklere göre mortalitenin karşılaştırılması

		Exitus var		Exitus yok		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş grubu	<65	16	29,1	39	70,9	0,004
	≥65	46	54,1	39	45,9	
Cinsiyet	Kadın	23	42,6	31	57,4	0,749
	Erkek	39	45,3	47	54,7	
Tümör boyutu	<5	26	41,3	37	58,7	0,516
	≥5	36	46,8	41	53,2	
Lokalizasyon	Sağ	27	50,0	27	50,0	0,302
	Sol	26	44,8	32	55,2	
	Rektum	9	32,1	19	67,9	
pT	0	0	,0	1	100,0	0,870
	1	1	25,0	3	75,0	
	2	4	36,4	7	63,6	
	3	44	45,4	53	54,6	
	4	13	48,1	14	51,9	
pN	0	36	42,4	49	57,6	0,192
	1	14	38,9	22	61,1	
	2	12	63,2	7	36,8	
pM	0	44	37,0	75	63,0	<0,001
	1	18	85,7	3	14,3	
Grade	Düşük	48	43,6	62	56,4	0,767
	Yüksek	14	46,7	16	53,3	
Evre	Evre 1	5	35,7 ^a	9	64,3	0,001
	Evre 2	24	40,0 ^a	36	60,0	
	Evre 3	15	33,3 ^a	30	66,7	
	Evre 4	18	85,7 ^b	3	14,3	

Histolojik tip	Adenokarsinom	52	44,4	65	55,6	0,846
	Müsinöz	6	40,0	9	60,0	
	Taşlı yüzük	4	57,1	3	42,9	
	Mikropapiller	0	,0	1	100,0	
MSİ	Stabil	13	36,1	23	63,9	0,461
	İnstabil	8	42,1	11	57,9	
	Bakılmadı	41	48,2	44	51,8	
LVİ	Var	18	48,6	19	51,4	0,533
	Yok	44	42,7	59	57,3	
PNİ	Var	26	53,1	23	46,9	0,125
	Yok	36	39,6	55	60,4	
KT	Var	36	36,7	62	63,3	0,006
	Yok	26	61,9	16	38,1	
RT	Var	12	42,9	16	57,1	0,865
	Yok	50	44,6	62	55,4	
Tümör TAK1	Pozitif	40	74,1	14	25,9	<0,001
	Negatif	22	25,6	64	74,4	
Normal Mukoza TAK1	Pozitif	0	,0	1	100,0	0,371
	Negatif	62	44,6	77	55,4	
Tümör TIPE2	Pozitif	24	30,8	54	69,2	<0,001
	Negatif	38	61,3	24	38,7	
Normal Mukoza TIPE2	Pozitif	8	47,1	9	52,9	0,806
	Negatif	54	43,9	69	56,1	

*Kikare analizi uygulanmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

M1 olanların tümör TAK1 ekspresyonunun pozitif olma oranı (%76,2) M0 olanların oranından (%31,9) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Evreler arasında tümör TAK1 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık görülmüştür ve bu farklılık Evre 4 ile diğer evreler arasındaki farktan kaynaklanmış olup Evre 4'te tümör TAK1 ekspresyon oranı daha yüksektir ($p=0,001$). Tümörde TAK1 pozitif olgularda tümör TIPE2 pozitif olan olguların (%24,4) TIPE2 negatif olan olgularda (%56,5) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11. Klinikopatolojik özelliklere göre tümör TAK1 ekspresyonunun karşılaştırılması

		Tümör TAK1 pozitif		Tümör TAK1 negatif		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş grubu	<65	19	34,5	36	65,5	0,431
	≥65	35	41,2	50	58,8	
Cinsiyet	Kadın	20	37,0	34	63,0	0,768
	Erkek	34	39,5	52	60,5	
Tümör boyutu	<5	24	38,1	39	61,9	0,917
	≥5	30	39,0	47	61,0	
Lokalizasyon	Sağ	19	35,2	35	64,8	0,426
	Sol	26	44,8	32	55,2	
	Rektum	9	32,1	19	67,9	
pT	0	0	,0	1	100,0	0,115
	1	1	25,0	3	75,0	
	2	3	27,3	8	72,7	
	3	34	35,1	63	64,9	
	4	16	59,3	11	40,7	
pN	0	31	36,5	54	63,5	0,168
	1	12	33,3	24	66,7	
	2	11	57,9	8	42,1	
pM	0	38	31,9	81	68,1	<0,001
	1	16	76,2	5	23,8	
Grade	Düşük	41	37,3	69	62,7	0,546
	Yüksek	13	43,3	17	56,7	
Evre	Evre 1	4	28,6 ^a	10	71,4	0,001
	Evre 2	22	36,7 ^a	38	63,3	
	Evre 3	12	26,7 ^a	33	73,3	
	Evre 4	16	76,2 ^b	5	23,8	
Histolojik tip	Adeno	47	40,2	70	59,8	0,886
	Müsinöz	5	33,3	10	66,7	
	Taşlı yüzük	2	28,6	5	71,4	
	Mikropapiller	0	,0	1	100,0	
MSİ	Stabil	18	50,0	18	50,0	0,054
	İnstabil	10	52,6	9	47,4	
	Bakılmadı	26	30,6	59	69,4	
LVİ	Var	18	48,6	19	51,4	0,142
	Yok	36	35,0	67	65,0	
PNİ	Var	22	44,9	27	55,1	0,259
	Yok	32	35,2	59	64,8	
KT	Var	37	37,8	61	62,2	0,762
	Yok	17	40,5	25	59,5	

RT	Var	10	35,7	18	64,3	0,728
	Yok	44	39,3	68	60,7	
Normal Mukoza TAK1	Pozitif	1	100,0	0	,0	0,386
	Negatif	53	38,1	86	61,9	
Tümör TIPE2	Pozitif	19	24,4	59	75,6	<0,001
	Negatif	35	56,5	27	43,5	
Normal Mukoza TIPE2	Pozitif	8	47,1	9	52,9	0,443
	Negatif	46	37,4	77	62,6	

*Kikare analizi uygulanmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

M0 olanların tümör TIPE2 ekspresyonunun pozitif olma oranı (%59,7) M1 olanların oranından (%33,3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,025). Tümör TIPE2 pozitifliği izlenen olgularda (%88,2) normal dokudaki TIPE2 pozitifliği (%51,2) arasında normal dokudaki TIPE2 negatif olan olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur(p=0,004) (Tablo 12).

Tablo 12. Klinikopatolojik özelliklere göre tümör TIPE2 ekspresyonunun karşılaştırılması

		Tümör TIPE2 pozitif		Tümör TIPE2 negatif		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş grubu	<65	28	50,9	27	49,1	0,357
	≥65	50	58,8	35	41,2	
Cinsiyet	Kadın	29	53,7	25	46,3	0,704
	Erkek	49	57,0	37	43,0	
Tümör boyutu	<5	34	54,0	29	46,0	0,707
	≥5	44	57,1	33	42,9	
Lokalizasyon	Sağ	26	48,1	28	51,9	0,360
	Sol	35	60,3	23	39,7	
	Rektum	17	60,7	11	39,3	
pT	0	1	100,0	0	,0	0,293
	1	2	50,0	2	50,0	
	2	8	72,7	3	27,3	
	3	56	57,7	41	42,3	
	4	11	40,7	16	59,3	
pN	0	47	55,3	38	44,7	0,914
	1	21	58,3	15	41,7	
	2	10	52,6	9	47,4	
pM	0	71	59,7	48	40,3	0,025
	1	7	33,3	14	66,7	
Grade	Düşük	63	57,3	47	42,7	0,477
	Yüksek	15	50,0	15	50,0	

Evre	Evre 1	9	64,3	5	35,7	0,159
	Evre 2	35	58,3	25	41,7	
	Evre 3	27	60,0	18	40,0	
	Evre 4	7	33,3	14	66,7	
Histolojik tip	Adeno	66	56,4	51	43,6	0,527
	Müsinöz	7	46,7	8	53,3	
	Taşlı yüzük	5	71,4	2	28,6	
	Mikropapiller	0	,0	1	100,0	
MSİ	Stabil	21	58,3	15	41,7	0,437
	İnstabil	8	42,1	11	57,9	
	Bakılmadı	49	57,6	36	42,4	
LVİ	Var	21	56,8	16	43,2	0,882
	Yok	57	55,3	46	44,7	
PNİ	Var	25	51,0	24	49,0	0,412
	Yok	53	58,2	38	41,8	
KT	Var	57	58,2	41	41,8	0,373
	Yok	21	50,0	21	50,0	
RT	Var	17	60,7	11	39,3	0,552
	Yok	61	54,5	51	45,5	
Normal Mukoza TAK1	Pozitif	1	100,0	0	,0	0,371
	Negatif	77	55,4	62	44,6	
Normal Mukoza TIPE2	Pozitif	15	88,2	2	11,8	0,004
	Negatif	63	51,2	60	48,8	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

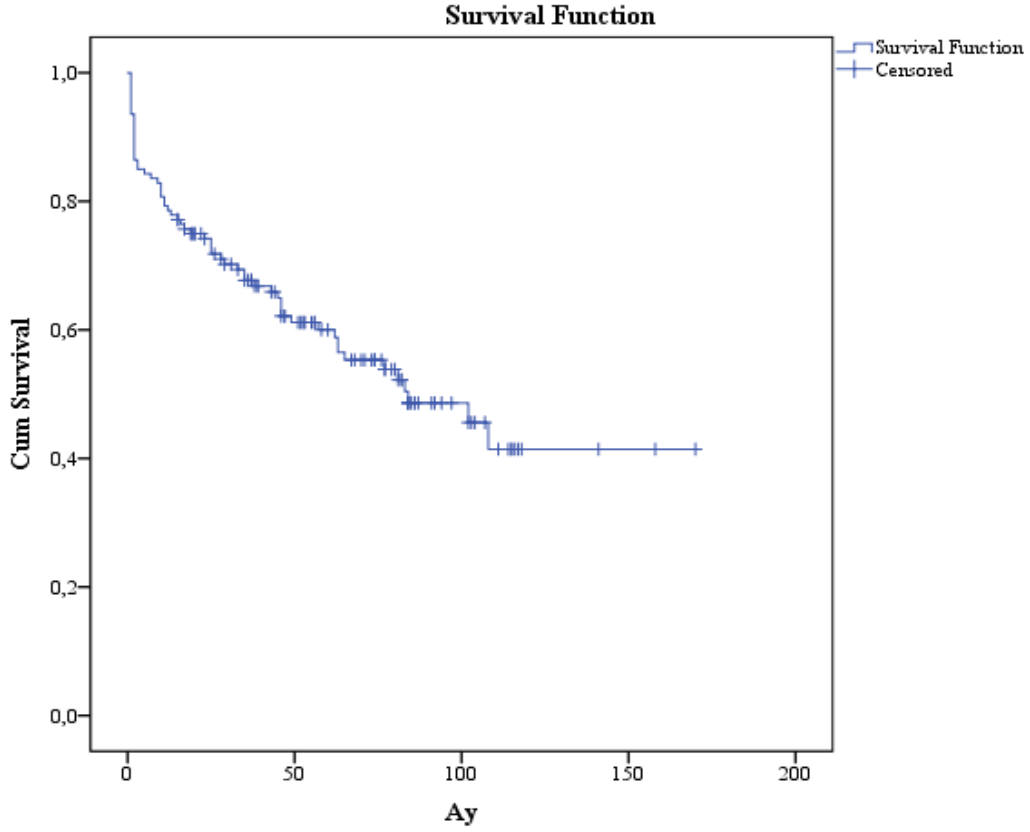
Tablo 13. Klinikopatolojik özelliklere göre normal TIPE2 ekspresyonunun karşılaştırılması

		Normal TIPE2 pozitif		Normal TIPE2 negatif		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş grubu	<65	9	16,4	46	83,6	0,219
	≥65	8	9,4	77	90,6	
Cinsiyet	Kadın	7	13,0	47	87,0	0,814
	Erkek	10	11,6	76	88,4	
Tümör boyutu	<5	5	7,9	58	92,1	0,168
	≥5	12	15,6	65	84,4	
Lokalizasyon	Sağ	7	13,0	47	87,0	0,658
	Sol	8	13,8	50	86,2	
	Rektum	2	7,1	26	92,9	
pT	0	0	,0	1	100,0	0,719
	1	0	,0	4	100,0	
	2	0	,0	11	100,0	

	3	13	13,4	84	86,6	
	4	4	14,8	23	85,2	
pN	0	9	10,6	76	89,4	0,565
	1	6	16,7	30	83,3	
	2	2	10,5	17	89,5	
pM	0	12	10,1	107	89,9	0,137
	1	5	23,8	16	76,2	
Grade	Düşük	14	12,7	96	87,3	0,685
	Yüksek	3	10,0	27	90,0	
Evre	Evre 1	0	,0	14	100,0	0,242
	Evre 2	7	11,7	53	88,3	
	Evre 3	5	11,1	40	88,9	
	Evre 4	5	23,8	16	76,2	
Histolojik tip	Adeno	13	11,1	104	88,9	0,121
	Müsinöz	1	6,7	14	93,3	
	Taşlı yüzük	3	42,9	4	57,1	
	Mikropapiller	0	,0	1	100,0	
MSİ	Stabil	5	13,9	31	86,1	0,757
	İnstabil	1	5,3	18	94,7	
	Bakılmadı	11	12,9	74	87,1	
LVİ	Var	7	18,9	30	81,1	0,152
	Yok	10	9,7	93	90,3	
PNİ	Var	10	20,4	39	79,6	0,028
	Yok	7	7,7	84	92,3	
KT	Var	13	13,3	85	86,7	0,535
	Yok	4	9,5	38	90,5	
RT	Var	1	3,6	27	96,4	0,194
	Yok	16	14,3	96	85,7	
Normal MukozaTAK1	Pozitif	1	100,0	0	,0	0,121
	Negatif	16	11,5	123	88,5	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 140 hastanın 62'si exitus olmuştur ve genel sağkalım oranı %55,7 olarak bulunmuştur. Tüm hastalar beraber değerlendirildiğinde ortalama sağkalım süresi 93,6 ay olarak bulunmuştur (Şekil 5).



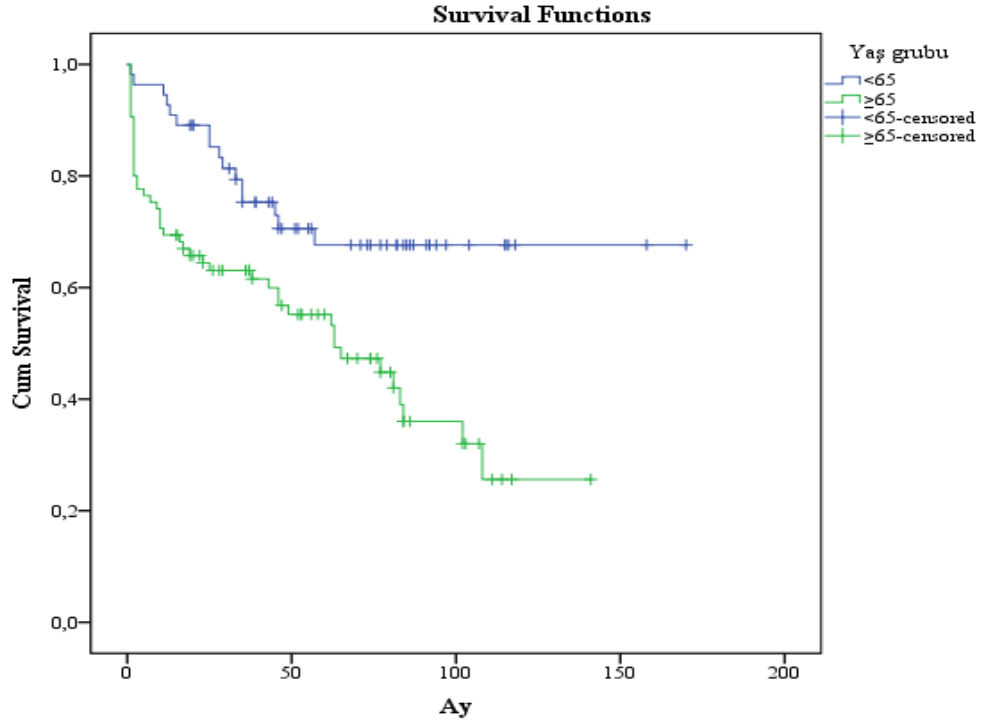
Şekil 5. Genel sağkalım eğrisi

65 yaş altında olanların sağkalım süresi 65 yaş ve üzeri olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). pN kategorileri arasında ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,043$). Bu farklılık N2 ile diğer iki N0 ve N1 arasındaki farktan kaynaklanmıştır ve N2 olanların ortalama sağkalım süresi N0 ve N1'in ortalama sağkalım süresinden düşüktür. M0 olanların sağkalım süresi M1 olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Evreler arasında ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Bu farklılık Evre 4 ile diğer evreler arasındaki farktan kaynaklanmıştır ve Evre 4 olanların ortalama sağkalım süresi daha düşüktür. PNİ olanların sağkalım süresi olmayanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,012$). KT alanların sağkalım süresi olmayanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Tümör TAK1 pozitif olanların sağkalım süresi negatif olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Tümör TIPE2 pozitif olanların sağkalım süresi negatif olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 14, Şekil 6-13).

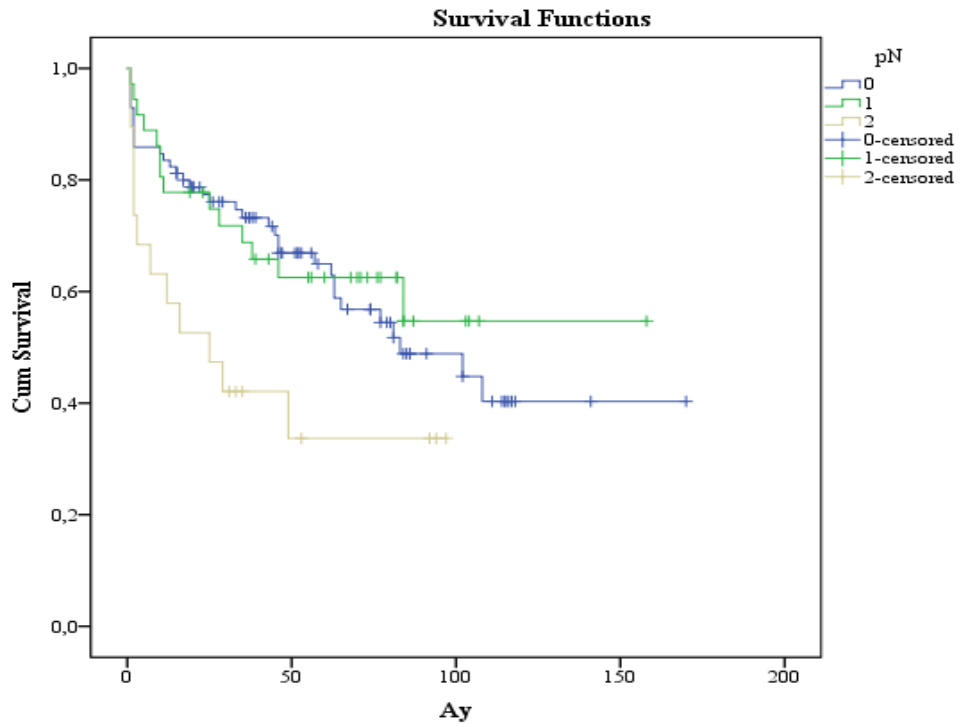
Tablo 14. Genel sağkalım ve çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması

		Sağkalım oranı	Ortalama	Standart hata	%95 GA	p*
Yaş grubu	<65	70,9	123,945	9,620	105,089-142,800	0,002
	≥65	45,9	67,174	6,782	53,881-80,467	
Cinsiyet	Kadın	57,4	89,696	10,187	69,729-109,664	0,670
	Erkek	54,7	94,247	8,690	77,214-111,280	
Tümör boyutu	<5	58,7	93,981	9,321	75,711-112,250	0,459
	≥5	53,2	86,983	10,220	66,952-107,014	
Lokalizasyon	Sağ	50	82,507	11,345	60,270-104,743	0,178
	Sol	55,2	86,060	10,094	66,277-105,843	
	Rektum	67,9	87,964	7,720	72,833-103,095	
pT	0	100	-	-	-	0,427
	1	75	83,750	23,599	37,496-130,004	
	2	63,6	89,477	11,420	67,093-111,861	
	3	54,6	93,365	8,346	77,007-109,723	
	4	51,9	47,275	7,579	32,421-62,129	
pN	0	57,6	95,866 ^a	8,760	78,696-113,037	0,043
	1	61,1	99,700 ^a	12,145	75,896-123,505	
	2	36,8	42,063 ^b	9,726	23,000-61,126	
pM	0	63	104,761	7,586	89,891-119,630	<0,001
	1	14,3	23,076	5,402	12,489-33,663	
Grade	Düşük	56,4	80,394	6,200	68,243-92,545	0,928
	Yüksek	53,3	97,219	14,249	69,290-125,147	
Evre	Evre 1	64,3	86,381 ^a	11,401	64,036-108,726	<0,001
	Evre 2	60	97,030 ^a	10,594	76,266-117,794	
	Evre 3	66,7	107,696 ^a	10,521	87,075-128,318	
	Evre 4	14,3	23,076 ^b	5,402	12,489-33,663	
Histolojik tip	Adenokarsinom	55,6	79,700	6,075	67,794-91,606	0,628
	Müsinöz	60	103,221	17,017	69,868-136,575	
	Taşlı yüzük	42,9	52,000	16,188	20,272-83,728	
	Mikropapiller	100	-	-	-	
MSİ	Stabil	63,9	40,725	4,133	32,623-48,826	0,762
	İnstabil	57,9	70,404	12,446	46,011-94,798	
	Bakılmadı	51,8	96,054	8,330	79,728-112,381	
LVİ	Var	51,4	71,045	10,510	50,446-91,645	0,310
	Yok	57,3	98,413	8,255	82,232-114,593	
PNİ	Var	46,9	58,893	7,718	43,766-74,019	0,012
	Yok	60,4	104,284	8,285	88,046-120,523	
KT	Var	63,3	107,828	8,117	91,918-123,737	0,001
	Yok	38,1	58,414	9,540	39,716-77,112	
RT	Var	57,1	80,637	8,021	64,917-96,357	0,369
	Yok	55,4	91,266	8,088	75,415-107,118	
Tümör TAK1	Pozitif	25,9	41,022	7,529	26,265-55,780	<0,001
	Negatif	74,4	123,912	8,434	107,381-140,443	
Normal Mukoza TAK1	Pozitif	100	-	-	-	0,587
	Negatif	55,4	93,346	7,073	79,483-107,209	
Tümör TIPE2	Pozitif	69,2	109,509	7,997	93,835-125,183	<0,001
	Negatif	38,7	63,857	10,149	43,965-83,750	
Normal Mukoza TIPE2	Pozitif	52,9	50,471	8,990	32,851-68,090	0,447
	Negatif	56,1	95,015	7,425	80,462-109,568	
Toplam		55,7	93,558	7,068	79,705-107,411	

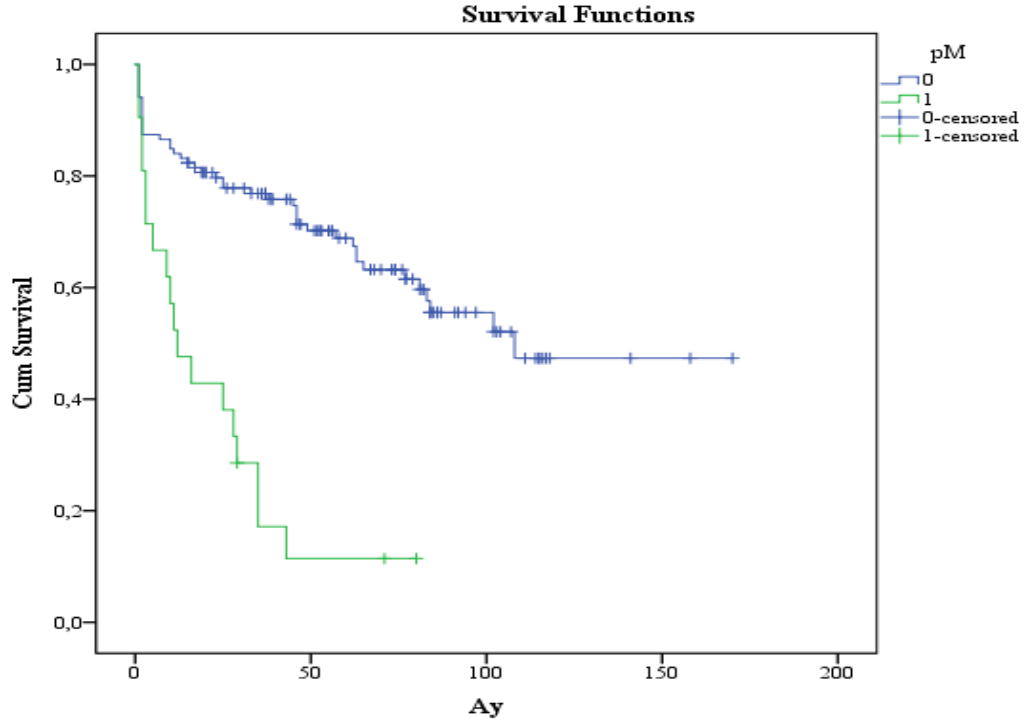
*Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup



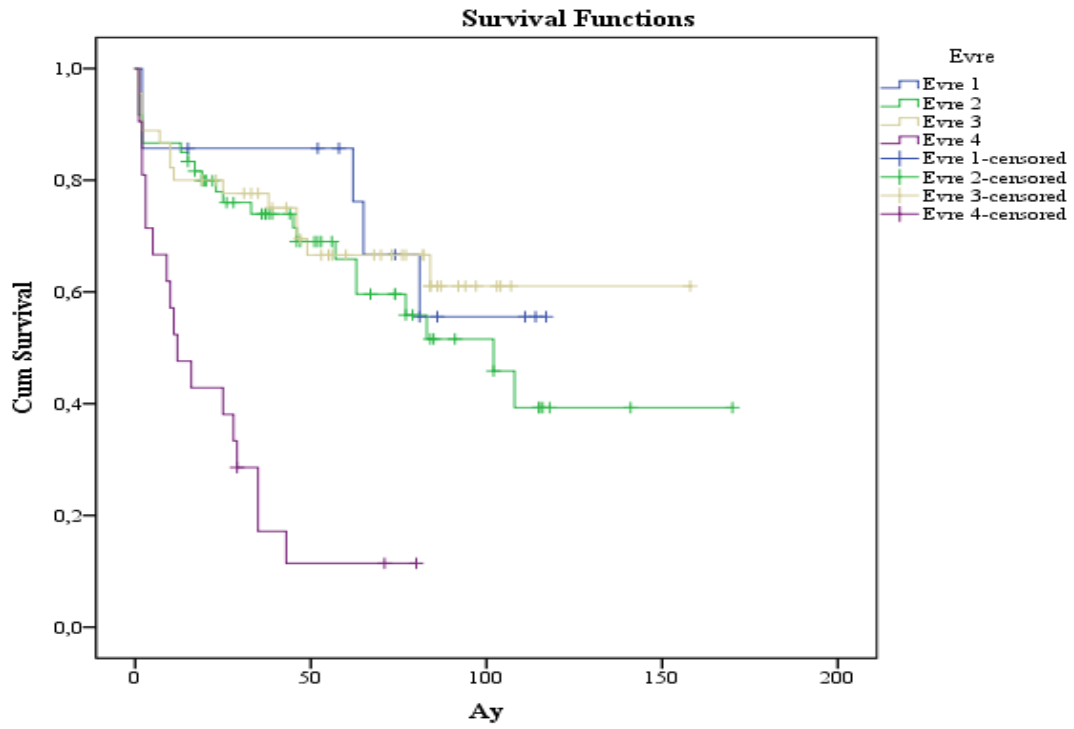
Şekil 6. Yaş gruplarına göre genel sağkalım grafiği



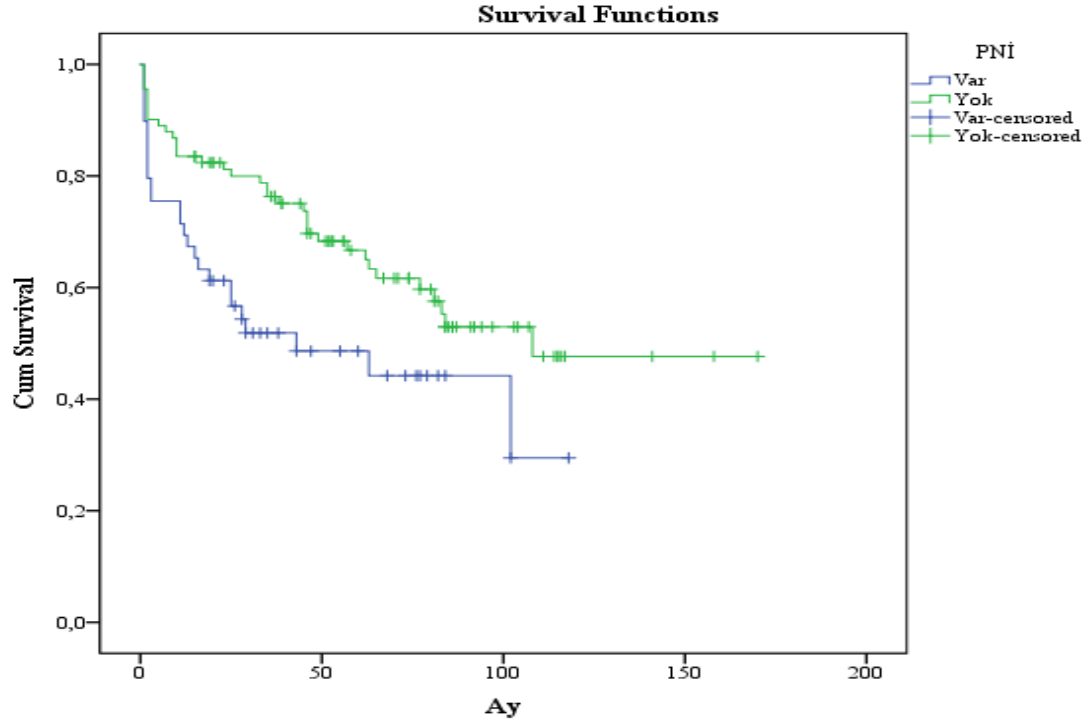
Şekil 7. N evrelemesine göre genel sağkalım grafiği



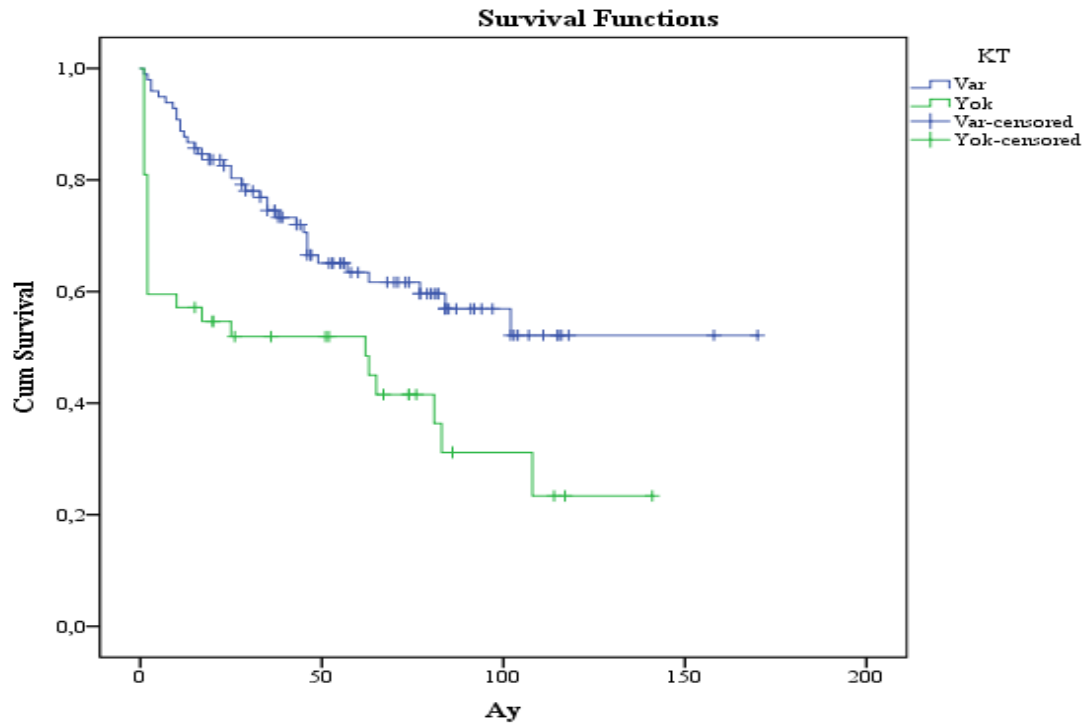
Şekil 8. M evrelemesine göre genel sağkalım grafiği



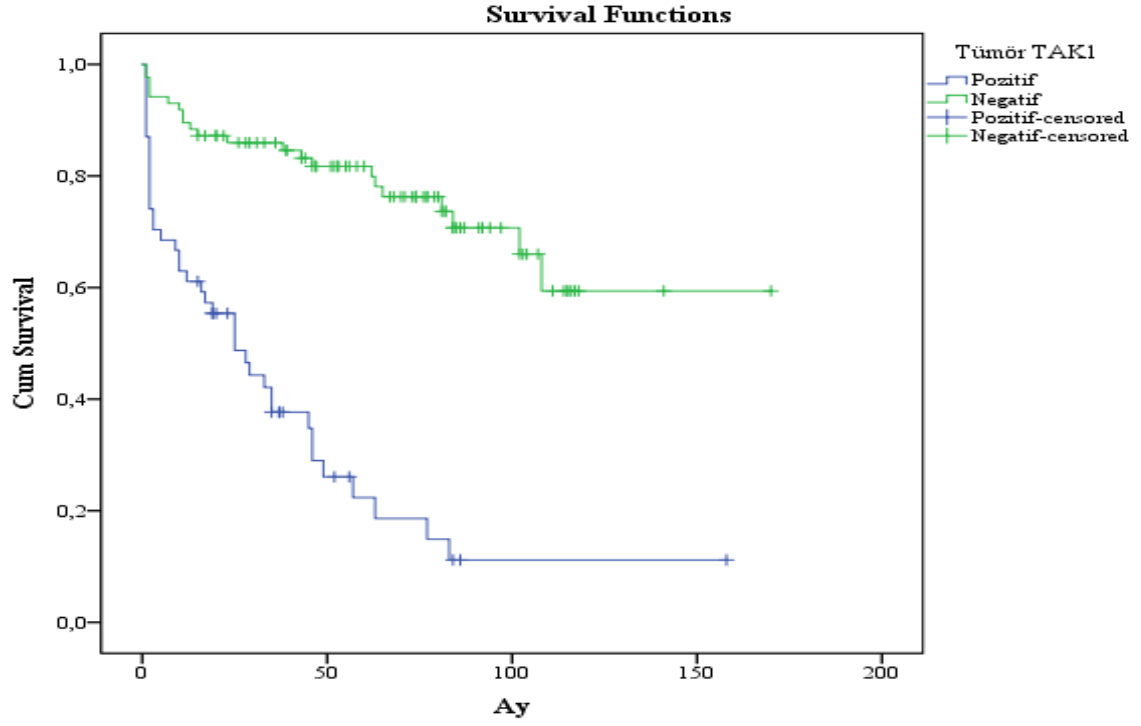
Şekil 9. Evreye göre genel sağkalım grafiği



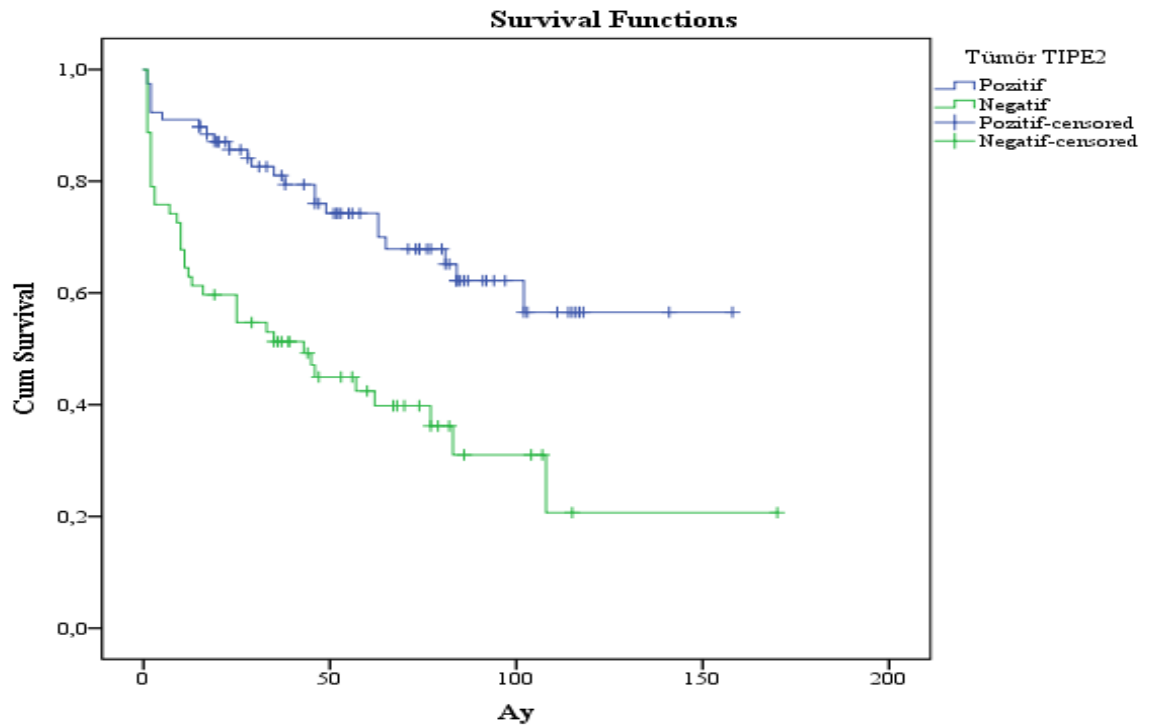
Şekil 10. PNİ varlığına göre genel sağkalım grafiği



Şekil 11. KT varlığına göre genel sağkalım grafiği



Şekil 12. Tümör TAK1 ekspresyonuna göre genel sağkalım grafiği



Şekil 13. Tümör TIPE2 ekspresyonuna göre genel sağkalım grafiği

Kaplan Meier analizi sonucu anlamlı olanlar modele dahil edilerek multivariate Cox regresyon analizi yapılmıştır. 65 yaş ve üzeri olanların 65 yaş altı olanlara göre 2,214 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı görülmüştür. M1 olanların M0 olanlara göre 2,973 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı görülmüştür. KT almayanların alanlara göre 3,310 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı görülmüştür. Tümör TAK1 pozitif olanların negatif olanlara göre 4,590 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. Cox regresyon analiz sonuçları

	B	p	OR	%95 Güven Aralığı
Yaş grubu (ref=<65)	,795	0,012	2,214	1,187-4,128
pM (ref=M0)	1,090	0,009	2,973	1,307-6,766
KT (ref=var)	1,197	<0,001	3,310	1,718-6,375
Tümör TAK1 (ref=negatif)	1,524	<0,001	4,590	2,482-8,489

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser hem erkeklerde hem de kadınlarda en yaygın kanser morbidite nedenlerinden biridir. Bizim çalışmamızda literatürle (266) uyumlu olarak erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından yüksek bulunmuştur. Chou ve ark.'nın Tayvan'da 62,060 KKK tanılı hastada yaptığı çalışmada, kadınlarda erkeklere oranla 5 yıllık sağkalım ve kansere özgü sağkalım anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (267). Almanya'da 164.996 KKK tanılı hastada yapılan kapsamlı bir popülasyon çalışmasında Majek ve ark., erkek KKK hastalarına kıyasla kadınlarda sağkalım avantajı olduğunu kanıtlamıştır (268). 65 yaş üstü kadınlarda kolorektal kanser mortalitesi daha yüksek ve 5 yıllık sağkalım oranı yaş eşleştirmesi yapılan erkeklere kıyasla daha düşük olduğu literatürde gösterilse de bizim çalışmamızda literatürle (269) uyumsuz olarak cinsiyet ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

50 ila 70 yaş arasında, kolorektal kanser vakalarının %90'ından fazlası teşhis edilir. Tanı anında 40 yaşın altındaki vakaların sadece %7'si vardır. Bununla birlikte, 50 yaş üstü hastaların insidansı araştırmalarda sabit kalırken, genç yaşta tanı alan kolorektal kanser insidansı giderek artmaktadır (270). Kolorektal kanser ile yaş arasındaki ilişkiye ilişkin araştırmalar, yaşın kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bazı araştırmalar, genç hastaların tanı sırasında daha ileri bir hastalık evresinde olduğunu, daha agresif histopatolojik bulgulara sahip olduklarını ve daha kötü bir prognoz sergilediklerini göstermiştir (271). Steele ve ark.'nın 7948 KKK tanılı hastada yaptığı çalışmada evre III hastalık için tüm hastalara göre 40-49 yaş arası hastalarda en yüksek sağkalım izlenirken, 80 yaş üzerindeki hastaların genel sağkalımlarının ise daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (272). Biz çalışmamızda hastaları 65 yaş ve üstü, 65 yaş altı olarak iki gruba ayırdık. Çalışmamızda 65 yaş altında olanların sağkalım süresi 65 yaş ve üzeri olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Elde ettiğimiz bu sonuç literatürle kısmen uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Kanser hücrelerinin lenfatik kanallar veya venüller aracılığıyla lenfatik yayılması, tümörlerin uzak metastazı açısından kritik bir öneme sahiptir. Chapius ve ark. (187) tarafından yürütülen bir çalışmaya göre, LVI pozitif tümörlere sahip hastaların LVI negatif tümörlere sahip hastalara göre daha kötü bir prognoza sahip olduğunu bulmuş olmasına rağmen (273, 274); yapılan başka bir çalışmada Artac ve

ark. (275) LVİ prognoz açısından önemi olmadığını bulmuştur. Bizim çalışmamızda, LVİ ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bir meta-analiz çalışmasında LVİ'nin Evre I/II KRK hastaları için kötü prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir (276). Bizim çalışmamızda da hastaların %52.9 Evre I/II olup, LVİ ile anlamlı sağkalım ilişkisi gösterilememiştir.

Kanser hücrelerinin nöral dokular etrafında tespiti, tümörün potansiyel ilerlemesini işaret eder ve bu nedenle kötü bir prognozun bir belirtisi olarak kabul edilebilir. Sinir yoluyla tümör hücresi yayılması ile ilişkili mekanizmalar hala belirsiz olsa da, birçok kanser türünde perinöral invazyon (PNİ) ile metastaz arasındaki ilişki, PNİ'nin kanserin yayılmasında etkili bir rol oynayabileceğini güçlü bir şekilde düşündürmektedir (277). PNİ, kolorektal kanser hastalarında bağımsız bir şekilde sağkalımı belirleyen bir gösterge olarak kabul edilmektedir (198). Ayrıca, PNİ'nin, lenf nodu negatif kolorektal kanserli hastalar arasında adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda sağlama olasılığı yüksek olan bireylerin belirlenmesinde kullanışlı olabileceği düşünülmektedir (278). Çalışmamızda olguların %35'inde PNİ vardır ve PNİ olanların sağkalım süresi olmayanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,012$). Bu sonuçlar literatür uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Histolojik derece, hematoksilin ve eozin (H&E) boyaması ile kolayca değerlendirilebilen önemli bir prognostik parametredir. Literatürde histolojik derecenin prognostik etkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Cohen ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, histolojik derece ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, diğer bazı çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir (279, 280). Bizim çalışmamızda 110 hasta (%78,6) low grade (düşük dereceli) olarak değerlendirilirken, 30 hasta (%21,4) high grade (yüksek dereceli) olarak değerlendirilmiştir. Yaptığımız çalışmada, histolojik grade ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kolon kanserinin en sık rastlanan formu, %95 ila %98 arasında değişen oranlarda görülen adenokarsinomdur (198). Diğer taraftan, farklılaşmamış, nöroendokrin veya skuamöz hücreli kanserler de bu tümörler arasında yer almaktadır. Kolorektal kanser (KRK) histolojik alt tipleri ile prognostik ilişkiler göstermiştir. Genellikle, KRK'ların çoğu iyi incelenmiş üç ana alt tip içerir: klasik adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom ve taşlı hücreli karsinom (281). Müsinöz adenokarsinom başlangıçta olumsuz bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (282). Ancak, daha

sonraki çalışmalar müsinöz adenokarsinom ve taşlı hücreli karsinom arasındaki prognostik farkın bağımsız olarak anlamlı olmadığını kanıtlamıştır (281, 283-285). Çalışmamızda histolojik alt tip değerlendirilmesinde; 117 olgu (%78,6) klasik adenokarsinom, 15 olgu (%10,7) müsinöz adenokarsinom, 7 olgu (%5) taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, 1 olgu (%0,7) mikropapiller adenokarsinom olarak izlenmiştir. Histopatolojik tip ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Literatürdeki çalışmalar genellikle tümör çapı ile prognoz arasında bir ilişki bulunmamış olsa da, bazı araştırmalarda bu iki faktör arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Cohen ve ark. 2230 kolorektal kanserli hastayı içeren çalışmasında tümör çapı ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (279). Ancak, Park ve arkadaşlarının lenf nodu pozitif 306 olguda gerçekleştirdiği çalışmada, tümör çapı ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (286). Yürüttüğümüz çalışmada, tümör çapı ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Sol ve sağ yerleşimli kolorektal kanserlerin insidans oranları belirgin bir şekilde ayrılmaktadır; Kolorektal kanserlerin yaklaşık üçte ikisi sol tarafta gelişirken, üçte biri sağ tarafta ortaya çıkar. Metastatik kolorektal kanserde, primer tümörün lokalizasyonu prognostik bir öneme sahiptir (287). Sağ kolon tümörüne sahip olan hastalar, birinci basamak kemoterapi sonrasında sol tarafta yerleşimli olanlara kıyasla daha düşük sağkalım oranlarına sahiptir (288). Klinik olarak, sağ tarafta yerleşmiş tümörler kadınlarda daha sık görülür ve muhtemelen daha olumsuz prognostik göstergelerle ilişkilidir (96). Bizim çalışmamızdaki olguların, 54'ü (%38,6) sağ kolon, 58'i (%41,4) sol kolon- sigmoid kolon ve 28'i ise (%20) rektum yerleşimliydi. Tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak lokalizasyon arasında tümör boyutu açısından anlamlı farklılık görülmüş olup bu farklılık sağ lokalizasyon ile sol ve rektum arasındaki farktan kaynaklanmıştır ($p=0,014$). Buna göre sağdaki tümör boyutu sol ve rektumdaki tümörlerden daha büyüktür.

AJCC evreleme sistemi, kolorektal kanser hastalarının prognozunu etkili bir biçimde öngörür; çalışmalar, ileri evre kanserinin (evre IV) erken evrelere göre daha yüksek bir mortalite tehlike oranı ile ilişkilendirildiğini göstermektedir (289). Bizim çalışmamızda hastaların evreleri incelendiğinde %10'unun Evre I, %42,9'unun Evre II, %32,1'inin Evre III ve %15'inin ise Evre IV olduğu belirlenmiştir.

Evreler arasında ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Bu farklılık Evre IV ile diğer evreler arasındaki farktan kaynaklanmıştır ve Evre IV olanların ortalama sağkalım süresi daha düşüktür.

Yapılan çalışmalarda, insan TIPE2'nin beyin ve beyin sapındaki nöronlar, mesane ve üreterdeki transizyonel epitel hücreleri, hepatositler, özofagus ve servikste ki skuamöz epitel hücreleri ve mide, kolon ve apendikste ki glandüler epitel hücreleri dahil olmak üzere çok sayıda hematopoetik olmayan hücre tipinde ifade edildiği gösterilmiştir (235, 242, 243, 245). TIPE2, hayatta kalma, tümör boyutu, proliferasyon ve metastaz gibi kanserin temel özellikleri için kolon kanseri gelişimi ile güçlü bir şekilde kullanılabilir (3).

NF- κ B'nin doğrudan hedefi olan mikroRNA-21'in, TIPE2'nin ekspresyonunu kodlama bölgesine bağlı bir şekilde düzenlediği düşünülmektedir. Aktive T hücreleri ve makrofajlarda miR-21 yüksek oranda ifade edilirken, TIPE2 down regüle edilmiştir. miR-21'in aksine, TIPE2 eksikliği olan T hücreleri apoptoza karşı duyarsızdır. Bu nedenle, miR-21'in tümör baskılayıcı TIPE2'nin düzenlenmesi yoluyla T hücrelerinin apoptozunu inhibe ettiği açıktır (290). TIPE2 ayrıca p-Akt'ın inhibisyonu yoluyla PI3K/Akt/GSK3 β aracılı β -katenin sinyalizasyonunu deregüle etmiş, bu da GSK3 β 'nin inhibitör fosforilasyonunun azalmasına ve sonuçta β -katenin'in degradasyonuna ve nükleer translokasyonunun azalmasına yol açmıştır (291). Akt/GSK3 β pathway'in TIPE2 aracılı deregülasyonunun Snail1, Snail2/Slug ve Zeb1 gibi EMT belirteçlerinin inhibisyonu ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (292). Ayrıca, pro-apoptotik proteinler Bax, kaspaz-9, kaspaz-3 ve bölünmüş poli ADP riboz polimeraz (PARP) ekspresyonunu artırmış ve anti-apoptotik proteinler Bcl-xL, p-Akt ve p-ERK1/2 seviyelerini azaltmıştır (293). Ayrıca, TIPE2'nin down regülasyonunun vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) seviyelerini artırması nedeniyle anti-anjiyojenik özelliklere sahip olduğu da bulunmuştur (294). Son olarak, interferon düzenleyici faktör 4 sinyal kaskadlarının indüksiyonu yoluyla p27'yi upregüle ettiği de bulunmuştur (295).

TIPE2, T hücre reseptörü ve Toll benzeri reseptör (TLR) sinyalini negatif olarak düzenleyen bağışıklık homeostazının (hem doğuştan gelen hem de hücre sel bağışıklık) önemli bir düzenleyicisidir (233, 234). TIPE2 proteininin kaybının farelerde ölümcül enflamatuvar hastalıklara ve insanlarda sistemik otoimmüniteye neden olduğu bulunmuştur, bu da bağışıklık homeostazının korunmasında önemli rol oynadığını göstermektedir (244). TIPE2'nin aşırı ekspresyonu da hücre bölünmesinin azalmasıyla

sonuçlanmıştır, bu da bazı koşullarda mitozu düzenleyebileceğini düşündürmektedir (233).

TIPE2, hücrelerin hayatta kalmasına, çoğalmasına, göçüne ve transformasyonuna aracılık eden bir onkogen olan Ras'ın inhibitörü olarak görev yapar. Ral-GDS protein ailesinin Ras ile etkileşen alanına bağlanarak Ras'ın efektör proteinleri ile aktif bir kompleks oluşturmasını engeller. Böylece TIPE2, Ral ve Akt'ın aktivasyonunu engeller ve hücre sağkalımı ile ölümü arasındaki homeostazı korur. TIPE2'nin downregülasyonu Ral ve Akt aktivasyonunun artmasına, hücre göçünün artmasına ve hücre ölümünün azalmasına neden olarak TIPE2'nin potansiyel bir tümör baskılayıcı olduğunu kanıtlamıştır (246). Renal hücreli karsinom (RCC) dokularında, normal kontrollere kıyasla TIPE2'de belirgin bir artış ve miksoma direnç proteini 1'de (MX1; atip I interferon ile indüklenebilir gen) down regülasyon gözlenmiştir. Ayrıca, TIPE2 ekspresyonu TNM evrelemesi ile pozitif, MX1 ekspresyonu ile negatif korelasyon göstererek TIPE2'nin RCC patogenezindeki işlevine işaret etmiştir (296). Primer HCC'li hastaların, tümör invazyonu ve metastaz ile pozitif korelasyon gösteren düşük TIPE2 seviyelerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. HCC hücre dizilerinde TIPE2'nin aşırı ekspresyonu Rac1'i inhibe etmiş ve F-aktin polimerizasyonunu, MMP-9'u ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ekspresyonunu azaltarak sonuçta tümör migrasyonunu ve invazyonunu azaltmıştır (297). Ayrıca, TIPE2 aşırı ekspresyonu, LPS ile indüklenen TNF- α 'nın MMP-13/MMP-3 upregülasyonu, hücre göçü ve ERK1/2, NF- κ B aktivasyonu üzerindeki etkilerini azaltmış ve sonuç olarak TNF- α ile indüklenen HCC metastazını baskılamıştır (298). Benzer şekilde, gliom dokularında ve hücrelerinde de daha düşük düzeyde TIPE2 ekspresyonu gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, TIPE'nin aşırı ekspresyonu, β -katenin, siklin D1 ve c-myc gibi Wnt/ β -katenin kaskadının bileşenlerinin hipoksi ile indüklenen up-regülasyonunu baskılayarak glioma hücrelerinin migrasyon, invazyon ve EMT'sinin inhibisyonu ile sonuçlanmıştır (299). Benzer şekilde, mide kanseri hücrelerinde normal mide mukoza epitel hücrelerine kıyasla TIPE2'nin neredeyse tespit edilemeyen seviyelere kadar down regülasyonu gözlenmiştir ve kayıp TIPE2'nin zorla aşırı ekspresyonu, GSK3 β 'nin aktivasyonuna yol açan Akt'ın TIPE2 aracılı baskılanmasının getirdiği PI3K/Akt/GSK3 β / β -katenin sinyalizasyonunun azalması yoluyla mide kanseri hücrelerinin göç ve istilasının azalmasıyla sonuçlanmıştır (291).

TIPE2'nin küçük hücre dışı akciğer karsinomunda (KHDAK) da down regüle olduğu ve artan TIPE2 seviyelerinin lenf nodu metastazı ve ileri klinik evre ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Diğer kanserlerde olduğu gibi, TIPE2'nin aşırı ekspresyonu KHDAK hücrelerinin koloni oluşumunu, göçünü ve invazyon özelliklerini azaltmış ve Rac1'in aktivasyonunu, F-aktin polimerizasyonunu ve VEGF ekspresyonunu azaltarak tümör invazivliğini ve anjiyogenezi önemli ölçüde azaltmıştır (300, 301). Başka bir çalışmada, TIPE2'nin meme tümörigenezindeki etkisi de ortaya konmuş, kanser doku ve hücrelerinde TIPE2'nin down regülasyonu gözlenmiş ve TIPE'nin aşırı ekspresyonu in vitro ve in vivo tümör büyümesini azaltmıştır. Ayrıca EMT'yi inhibe ederek meme kanseri hücrelerinin göçünü ve istilasını azaltmıştır. TIPE2 aracılı β -katenin, siklin D1, c-Myc, p-p38, p-Akt inhibisyonu da meme kanseri hücrelerinde tespit edilmiştir ve anti-tümörijenik aktivitesine katkıda bulunmuştur (302, 303).

NHL'de TIPE2'nin klinik önemini vurgulayan analizi, TIPE2 ekspresyonunun periferik T lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfomada (DLBCL) upregüle olduğunu ortaya koymuştur. TIPE2'nin upregülasyonu germinal merkez B-hücreli (GCB) tip DLBCL'de GCB olmayan tipe göre çok daha yüksek olduğu ve bu da gelişmiş prognozun bir belirleyicisi olma potansiyeline işaret etmiştir (304).

TIPE2'nin tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'lar) ve deri skuamöz hücreli karsinomu (SCC) arasındaki çapraz iletişimi düzenlediği bulunmuştur, çünkü makrofaj TIPE2'nin down regülasyonu ve yüksek TIPE2 TAM'ları olan hastalar kötü genel 5 yıllık sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (305). Hem kolon kanseri hücreleri hem de dokuları normal kontrollerden daha yüksek TIPE2 ekspresyonu göstermiş ve lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, TLR4 aktivasyonundan sonra TIPE2'nin azaltılması kaspaz-8 seviyelerini artırarak kolon kanseri hücrelerinde kaspaz-8 aktivitesinin bir inhibitörü olarak işlev gördüğünü göstermiştir (306).

Xia ve ark. (307) ve Li ve ark. (306) yaptığı çalışmalarda TIPE2'nin overekspresyonu, kolorektal karsinomda apoptozu indükleyerek ve tümör hücresi proliferasyonunu inhibe ederek kanser büyümesini engellediğini bulmuştur.

Wu ve ark. (291) ve Zhao ve ark. (308) yaptığı çalışmalarda TIPE2'nin overekspresyonun mide kanserinde metastazı baskıladığını göstermişlerdir.

Liu ve ark. (309) ve Li ve ark. (300) yaptığı çalışmalarda akciğer kanserinde TIPE2'nin overekspresyonunun tumor progresyonu ve lenf nodu metastazını engellediğini bulmuşlardır.

Zhang ve ark. (303) ve Wang ve ark. (302) yaptığı bir çalışmalarda meme kanserinde TIPE2 ekspresyonunun tümör büyümesi ve metastazı baskıladığını bulmuşlardır.

Feng ve ark. yaptığı çalışmada pankreas kanserinde TIPE2'nin overekspresyonunun kanser hücrelerinde çoğalmayı ve metastazı azalttığını göstermişlerdir (310).

Lu ve ark. yaptığı çalışmada prostat kanserinde TIPE2'nin overekspresyonunun tümör hücresi proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonu baskıladığını göstermişlerdir (311).

Zhang ve ark. (312) ve Huang ve ark. (313) serviks kanserinde yaptığı çalışmalarda TIPE2'nin overekspresyonunun kanser hücresinin invazyonu ve metastazını azalttığını göstermişlerdir.

Jia ve ark. papiller tiroid kanserinde yaptığı çalışmada TIPE2'nin upregülasyonunun tümör boyutu, kapsül infiltrasyonu, T evresi ile negatif ilişkili olduğunu; hücre çoğalması, canlılığını, göçünü ve invazyonunu önemli ölçüde baskıladığını bulmuşlardır (265).

Xu ve ark. yaptığı çalışmada over kanserinde TIPE2'nin overekspresyonunun tümör hücrelerinin çoğalmasını, koloni oluşumunu ve hareketliliğini inhibe ettiğini göstermişlerdir (314).

Jiang ve ark. mesane kanserinde yaptığı çalışmada TIPE2 ekspresyonunun daha iyi progresyonsuz sağkalım ve daha iyi pronozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (4).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tümör hücrelerinde TIPE2 pozitif ekspresyon gösteren olgularda mortalite oranı (%30,8) negatif olanların oranından (%61,3) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Metastazı olmayan olgularda tümör TIPE2 ekspresyonunun pozitif olma oranı (%59,7) metastazı olan olguların oranından (%33,3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,025$). Tümör TIPE2 pozitif olanların sağkalım süresi negatif olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Bağıışıklığın negatif düzenleyicisi olan TIPE2'nin, bağıışıklık sinyallerinin düzenleyicisi olan TGF- β ile aktive olan kinaz 1 (TAK1) ile etkileşime girdiğı ve TAK1-TAB1-TAB2 kompleksinin oluşumunu engelleyerek ekspresyonunu olumsuz yönde etkilediğı bulunmuştur (5). TIPE2'nin β -katenin, siklin D1 ve c-myc'yi down regüle ederek ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve Akt'ın fosforilasyonunu azaltarak Wnt/ β -katenin ve PI3K/Akt sinyalinin deregölasyonu ile ilişkili olduğı gösterilmiştir (299, 311). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Tümörde TAK1 pozitif olgularda tümör TIPE2 düşük saptanmış, metastaz, evre ve mortalite açısından agresif davranış izlenmiştir ($p < 0,001$).

Hücre döngüsü düzensizliğı kanserin ayırt edici bir özelliğidir (315-317). Tümör hücreleri, genellikle büyüme baskılayıcılardan kaçarak ve programlanmış hücre ölümüne direnerek sürekli çoğalma sergiler. Malign proliferasyona, hücre dışı matris (ECM) bileşenlerinin bozulmasını teşvik eden ve inflamatuvar bir tümör mikroçevresi yaratan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (sırasıyla ROS ve RNS) birikimi ile kolaylaştırılan epitelyal-mezenkimal (EMT) geçiş yoluyla tümör hücrelerinin uzak bölgelere metastatik yayılımı da eşlik eder. Bununla birlikte, tümör hücreleri genellikle bağıışıklık gözetiminden kaçabilir ve bu nedenle, inflamatuvar bir tümör mikroçevresinin kanser hücresi bağıışıklık kaçıış ile tamamlandığı paradoksal bir sahne ortaya çıkar. TAK1, homeostaz ve tümör baskılanmasını eş zamanlı olarak sürdürürken bu ayırt edici özelliklerde karmaşık bir şekilde yer almaktadır.

TAK1 fonksiyonu diğerk birçok vakada tümör ilerlemesi ve metastatik invazyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Korelasyona dayalı çok sayıda çalışma, özofagus (318), osteosarkom (319), tiroid (6), mide (320) ve over (321) dahil olmak üzere bir dizi kanser türünde TAK1 ekspresyonu ve aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bu vakalarda TAK1 aktivitesinin inhibisyonu, hücre proliferasyonu ve invazyonunun azalmasının yanı sıra apoptozun indüklenmesiyle sonuçlanmıştır.

Bu çalışmalarda yer alan merkezi mekanizma, NF κ B aracılığıyla TAK1 sinyalini içerir. TAK1'in inhibisyonu NF κ B alt birimi p65'in nükleer lokalizasyonunu azaltarak Siklin D1 gen ekspresyonunun azalmasına neden olur. Siklin D1 hücre döngüsü ilerlemesini ve hücre bölünmesini düzenler (322, 323) ve dolayısıyla azalan ifade seviyeleri tümör ilerlemesini engeller. TAK1 inhibisyonunun bir başka sonucu da kaspaz 3 bölünmesi ve sitozolik sitokrom c seviyelerinin artması ve aynı zamanda pro-survival faktör Bcl2'nin daha düşük miktarlarda bulunmasıdır. Dolayısıyla ortaya çıkan

senaryo, TAK1 inhibisyonunun NF κ B aktivasyonunu iptal ettiği, bunun da pro-survival faktörlerin down regölasyonu ve hücrel apoptotik yolların uyarılmasıyla sonuçlandığı bir senaryodur. Buna paralel olarak TAK1 işlevi hücre döngüsü ilerlemesini ve çoğalmasını da modüle ederek homeostaz ve patogeneze arasında hassas bir denge kurar.

Bu çalışmalardan ortaya çıkan bir diğer tema da TAK1'in metastazda kritik bir rol oynadığıdır. Öne çıkan bir örnek, meme kanseri metastazındaki rolüdür (324-330). Metastatik invazyon, ECM degradasyonunu ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve kemokin reseptörleri (CCR'ler) dahil olmak üzere hücre göçüne aracılık eden moleküllerin yukarı regölasyonunu gerektirir. TAK1, meme kanserinde bu iki molekül sınıfının, özellikle de MMP9, COX2 ve CCR7 gibi moleküllerin artmış ekspresyonu ile doğrudan bağlantılıdır, dolayısıyla meme kanseri metastazında TAK1 aracılı tüm molekül setlerinin yukarı regölasyonuna işaret etmektedir. Tiroid (6) ve mide (320) kanseri gibi diğer malignitelerde, TAK1'in inhibisyonu, MMP9'un ekspresyon seviyelerinin azalması nedeniyle invaziv kapasitenin azalmasıyla sonuçlanmıştır. Dolayısıyla TAK1 aktivitesi, hücre göçü ve metastatik invazyona aracılık eden çoklu moleküllerin transkripsiyonel up-regölasyonu ile sonuçlanır.

Kanser biyolojisinde TAK1 işlevinin ilgi çekici bir özelliği, patolojik ilerlemeyi teşvik eden çeşitli geri bildirim döngüleriyle ilgilidir. Bir örnekte, DNA hasarı ve genotoksik stres ile TAK1 aktivasyonu ile ilgilidir (331-333). Homeostatik koşullar altında TAK1 aktivitesi, DNA onarımını teşvik eden ve hücre döngüsü ilerlemesini engelleyen hücrel süreçleri ortaya çıkarır. Bununla birlikte, genellikle genomik dengesizlikler içeren kanser bağlamında, aynı homeostatik mekanizma TAK1 hiperaktivasyonunu tetikler ve TAK1'in düzenlediği yollar aracılığıyla sinyal iletimini ortaya çıkararak tümör ilerlemesine neden olur. Bu tür patolojik geri bildirim mekanizmalarının bir başka örneği, sitokin ve TAK1'in işlev gördüğü çevresel faktörlerle ilgilidir. IL1 ve TNF α gibi sitokin reseptörleri inflamasyon ve bağışıklık sırasında TAK1'in bilinen aktivatörleri olsa da, bu inflamatuvar sitokinler aynı zamanda epitelyal-mezenkimal geçişe (EMT) (316, 334) ve hayatta kalma, ölüm ve farklılaşma kararlarına aracılık edebilir. Bu nedenle, sitokin ortamı ve TAK1 aktivitesinin kombinasyonu, özellikle daha önce tartışıldığı gibi karaciğer kanserleri gibi bazı durumlarda homeostaz ve patoloji arasındaki hassas dengede kritik görünmektedir (335-338); TAK1 kaybı, TNF α ve TGF β varlığında meydana gelen ilk hücre ölümü dalgasına, ardından telafi edici hücre proliferasyonuna ve karaciğer karsinogenezine

katkıda bulunur. Buna karşılık, tümör mikroçevresinde $TNF\alpha$, IL1 ve $TGF\beta$ 'nın kalıcı varlığı (316, 334) TAK1 hiperaktivasyonu, bu inflamatuvar sitokinler için artan reseptör ekspresyonu (339) ve metastatik invazyona aracılık eden çoklu moleküllerin indüksiyonu ile sonuçlanan pozitif bir geri besleme etkisi ile sonuçlanır.

$TGF\beta$ ve TAK1 işlevi arasında da benzer bir etkileşim görülmektedir. Homeostaz altında TAK1, SMAD molekülleriyle doğrudan etkileşimler (254, 255) ve inhibitör SMAD7'nin transkripsiyonel indüksiyonu yoluyla kanonik $TGF\beta$ sinyalini modüle eder (340). Daha önce tartışılan baş ve boyun kanseri örneğinde (340), TAK1'in eşzamanlı kaybı ve $TGF\beta$ 'ya hücrel maruziyet agresif bir metastatik fenotip ortaya çıkarmaktadır. Buna zıt bir durum olan meme kanseri metastazında (328), $TGF\beta$ metastatik invazyona aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu artırmak için TAK1'i uyarır. Dolayısıyla, TAK1 işlevi aracılığıyla konakçı bağışıklığına ve homeostazına aracılık eden aynı sitokinler, tümör ilerlemesine yardımcı olan çoklu kendi kendini güçlendiren mekanizmalar oluşturmak için kanser biyolojisinde birlikte kullanılmaktadır. Dahası, mevcut belirli sitokinlerin ve TAK1 aktivite seviyelerinin kombinasyonel etkileri, homeostaz ve kanserde zıt etkiler gösterir.

TAK1 ve tümör progresyonu arasındaki bir başka bağlantı da metabolik yolların düzenlenmesiyle ilgilidir. Hücrel enerjetikte kilit bir sensör enzim olan AMPK, AMPK'yı katalitik olarak aktive eden TAK1 kaynaklı fosforilasyon da dahil olmak üzere bir dizi post-translasyonel modifikasyonla düzenlenir (253, 341, 342). Buna paralel olarak AMPK, ADP ve AMP bağlanmasıyla da allosterik olarak aktive edilir. Bu, ATP'ye göre ADP ve AMP oranlarının arttığı besin yoksunluğu zamanlarında AMPK'yı aktive etmesi açısından önemlidir. AMPK aktivasyonu da hücrel metabolik yolları koordine ederek iki kapsayıcı etki ortaya çıkarır. Bunlardan ilki, daha önce karaciğer kanseri bağlamında tartıştığımız gibi lipid metabolizmasıyla ilgilidir. AMPK aktivasyonu yağ asidi sentezini inhibe ederken, lipid katabolizmasını ve yağ asidi alımını aktive eder. TAK1 sinyalinin ve AMPK aktivasyonunun bozulması hepatik karsinogenezle sonuçlandığından, bu önemli bir homeostatik role aracılık eder (338). AMPK aktivitesinin glikoz alımını ve glikolizi uyarması nedeniyle ikinci etki glikoz metabolizmasıyla ilgilidir (341, 342). Bu, birden fazla mekanizma aracılığıyla gerçekleşir. Bunlardan ilki, GLUT1 ve GLUT4 gibi glukoz taşıyıcılarının hücre zarına daha iyi lokalize olmasıyla ilgilidir (343, 344). AMPK aktivitesi aynı zamanda hekzokinaz 2 gibi glikolitik enzimlerin ve GLUT4 gibi glikoz taşıyıcılarının

ekspresyonunu da artırır (345, 346). Son olarak AMPK, 6-fosfofrukto2-kinaz gibi glikolitik enzimleri fosforile ederek glikolitik akıyı uyarır (347, 348). Dolayısıyla AMPK'nın TAK1 aracılı aktivasyonu, glikolitik metabolizmayı çoklu seviyelerde uyarır. Artmış lipid katabolizması ve glikolitik akım kombinasyonu, kontrolsüz hücre çoğalmasını besleyen tümör hücresi metabolizmasının iki önemli faktörünü temsil eder (315). AMPK aracılığıyla TAK1 sinyali muhtemelen kanser hücresi metabolizmasının bu iki özelliğini de düzenlemektedir. Ayrıca TAK1, araşidonik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri tarafından da aktive edilerek p38 MAPK aktivasyonuna ve tümör büyümesi ve metastazına aracılık eden yapışkan ve invaziv hücrel fenotiplerin artmasına yol açar (326). ECM'nin lipid ortamının tümör hücresi metabolizmasının özelliklerini ortaya çıkarmak için TAK1 ve AMPK sinyalini aktive edip etmediği ve hücre dışı lipid ortamının hücre içi TAK1 ve AMPK sinyaliyle birleşerek patolojik ilerlemeyi artırmak için bu kendi kendini güçlendiren mekanizmayı daha da güçlendirip güçlendirmedeği çözülmeyi beklemektedir.

Tümör mikroçevresi genellikle tümör destekleyici, artırıcı inflamasyon ve doku hasarı yoluyla metastatik invazyonu kolaylaştırır. Paradoksal olarak, kanser hücreleri bu inflamatuvar mikroçevrede immün yıkımdan kaçınır. İnflamasyon ve kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçışının kombinasyonu, tümör mikroçevresinde bulunan sitokinlere bağlıdır; bu sitokinler bağışıklık hücrelerini toplayıp inflamatuvar bir durumu teşvik ederken, diğerleri inflamasyonu sınırlandırabilir. Birincisinin örnekleri TNF α ve IL1'i içerirken, ikincisinin önemli bir örneği TGF β 'dir. Tüm bu sitokinler tarafından indüklenen sinyalizasyon TAK1 aktivitesine dayanır ve bu nedenle TAK1 muhtemelen inflamasyon ve kanserde merkezi bir rol oynar. Sonuç olarak, önemli bir yön, tümör mikroçevresinin bağlamsal etkileri altında, bağışıklık ve kanser hücrelerinde TAK1'in hücre tipine özgü eylemlerini araştırmak olacaktır.

Lin ve ark. tiroid kanserinde yaptığı bir çalışmada TAK1 ekspresyonu olan hastaların olmayanlara göre 5 yıllık sağkalımın daha düşük olduğunu; evre ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (6).

Meng ve ark. renal hücreli karsinomda yaptığı bir çalışmada TAK1'in tümör dokularında overeksprese edildiğini ve TAK1 inhibisyonun kanser hücresinin apoptozunu arttırdığını bulmuşlardır (349).

Wen ve ark. özefagus skumaöz hücreli karsinomunda yaptığı bir çalışmada pozitif TAK1 ekspresyonu lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu ve negatif bağımsız prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır (318).

Cai ve ark. over kanserinde yaptığı çalışmada TAK1'in yüksek dereceli ve metastatik over kanserinde upregüle olduğunu, agresiflik ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (321).

Zhu ve ark. küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda yaptığı çalışmada TAK1 ekspresyonunun arttığı ve hastanın klinik prognozu ile negatif ilişkili olduğunu bulmuşlardır (350).

Yang ve ark. mide kanserinde yaptığı çalışmada TAK1 pozitif ekspresyonu olan hastaların ileri N evresi ve patolojik evre ile ilişkili olduğu, genel sağkalımın daha düşük olduğu göstermişlerdir (320).

Wei ve ark. yaptığı osteosarkom dokusunda yaptığı çalışmada TAK1 pozitif ekspresyonu metastaz varlığı ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (319).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tümör hücrelerinde TAK1 pozitif olan hastaların sağkalım süresi negatif olan hastaların sağkalım süresinden anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Tümör TAK1 pozitif olan hastaların negatif olanlara göre 4,590 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı görülmüştür. Metastazı olan hastaların tümör TAK1 ekspresyonunun pozitif olma oranı (%76,2) metastazı olmayan hastalara göre (%31,9) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Evreler arasında tümör TAK1 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık görülmüş olup Evre 4'te tümör TAK1 ekspresyon oranı daha yüksektir ($p=0,001$). Ancak literatürde bu bulguların aksi yönünde veriler de mevcuttur. Bazı çalışmalarda TAK1'in belirli durumlarda tümör baskılayıcı olduğu gösterilmiştir. Örneğin, farelerde hepatosit spesifik TAK1 delesyonu, hepatik karsinogenez ile sonuçlanan hücre ölümü, inflamasyon ve telafi edici hücre proliferasyonu göstermiştir (335-338). Bu farelerdeki hepatositler nekrozun yanı sıra apoptoza da uğrayarak karaciğer displazisi ve biliyer duktopeni ile sonuçlanır. Doğumdan sonraki bir ay içinde, karaciğer hücre ölümüne kompanseuar proliferasyon eşlik eder ve bunu dört ayda tümör başlangıcı izler. Bu fenotipe atfedilen moleküler mekanizma, TAK1'in NF κ B sinyali yoluyla aracılık ettiği hücre hayatta kalma rolünü içerir. TAK1'in delesyonu, NF κ B aktivasyonunu ve

dolayısıyla hücre sağkalım moleküllerinin ekspresyonunu ortadan kaldırarak hücre ölümüne yol açar (351). Ölen hücreler alarminler olarak bilinen enflamatuar araçları serbest bırakır ve bunlar da karaciğerde yerleşik Kupffer makrofaj hücrelerini pro-enflamatuar $TNF\alpha$ 'yı serbest bırakmak üzere aktive eder. Normal farelerde $TNF\alpha$, enflamasyonu teşvik etmek için JNK ve $NF\kappa B$ sinyalini aktive ederken, TAK1 yokluğunda $TNF\alpha$, hücreleri apoptotik yola duyarlı hale getirerek hücre ölümüne, kompanseuar proliferasyona ve hepatik karsinogeneze neden olur (335, 337). Bu durum TAK1'in farklı durumlarda onkogen veya tümör supresör gen davranışını ortaya çıkarmaktadır.

TAK1 işlevinin bir başka homeostatik yönü de hücre metabolizma ile ilgilidir. TAK1'in AMPK'yı fosforile ettiği ve aktive ettiği gösterilmiştir (253), bu da yağ asidi oksidasyonu ve otofaji formlarında lipid katabolizmasının artmasına neden olur (341, 342). Hepatosite özgü TAK1'in delesyonu, AMPK aktivasyonunun azalmasına ve bunun sonucunda otofaji ve lipid oksidasyonunun baskılanmasına neden olarak hepatik karsinogeneze yol açmakta ve böylece karaciğer metabolizması ve homeostazında TAK1 ve AMPK işlevi arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir (338).

Kanser hastalarında TAK1 delesyonu vakaları çeşitli tümör tiplerinde bildirilmiştir (352-355). Özellikle, TAK1 genini içeren 6q15 üzerindeki 800 kilobazlık bir lokusun kromozomal delesyonu genellikle prostat kanseri, pediatrik T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) ile bağlantılıdır. Bu kanserlerde TAK1'in kaybı, TAK1 lokusunun hücre bölünmeler boyunca silinme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Altta yatan seçici baskıların açıklığa kavuşturulması gerekmele birlikte, bu bölgenin sentromere yakın olması dikkat çekicidir. Bu kromozomal delesyonlar sadece malign transformasyon ve tümör ilerlemesi sırasında seçici bir avantaj sağlamakla kalmaz, aynı zamanda prostat ve lösemilerde TAK1 delesyonlarını barındıran hücrelerin neden apoptoz ile ortadan kaldırılmadığı ve bunun yerine kontrolsüz çoğalma programlarına girdiği konusunda önemli sorular ortaya çıkarır.

TAK1 işlevinin kaybı ile karsinogenez arasındaki olası bir bağlantı, TAK1'in hücre redoks homeostazını düzenleyerek tümör başlangıcını baskılamasıdır (252, 356-361). Gerçekten de, hücre ROS birikiminin, çoklu anti-oksidan genlerin ekspresyonuna aracılık eden transkripsiyon faktörü Nrf2'nin nükleer lokalizasyonunu uyardığı gösterilmiştir (356). Özellikle, Nrf2 nükleer translokasyonunun, TAK1'in Nrf2-

p62 etkileşimini bozmak için p62'yi fosforile etmesiyle tersine dönen bir sitoplazmik tutma işlemi olan p62 tarafından inhibe edildiği bilinmektedir (252). Dolayısıyla, bu bağlamda TAK1, p62 fosforilasyonu yoluyla anti-oksidan transkripsiyonel yanıtı olumlu bir şekilde düzenler; bu da TAK1'in kaybı üzerine düzensizleşerek kanser biyolojisi ve tümör ilerlemesinin altında yatan genomik dengesizliklere neden olur.

TAK1 eksikliği, redoks dengesizliği ve tümör progresyonu arasındaki bağlantı özellikle metastatik deri skuamöz hücreli karsinomunda belirgindir (340, 357). TAK1 eksikliği yüksek hücrel ROS, daha erken EMT başlangıcı ve gelişmiş hücrel invaziv kapasite ile sonuçlanır. Redoks homeostazının bozulması, Rac1 ve RhoA GTPazlarının sinyalizasyonunun artmasına neden olarak daha fazla hücre hareketliliğine yol açar. TAK1 eksikliği ayrıca EMT ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinin (TF'ler) daha yüksek ekspresyonuyla sonuçlanır. Bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmalar daha fazla araştırma gerektirmektedir. Bununla birlikte, TAK1'in anti-oksidan gen ekspresyonu, EMT ile ilişkili TF'lerin inhibisyonu ve küçük GTPaz aktivitesini içeren karmaşık bir sinyal ağının bağlantı noktasında yer aldığı açıktır. TAK1'in kaybı bu nedenle eş zamanlı olarak aşırı ROS ve ECM bozulması, gelişmiş metastatik kapasite ve kontrolsüz çoğalma şeklinde kanserin ayırt edici özelliklerinin çoğuna neden olur.

Buna paralel olarak TAK1, SMAD efektörlerini fosforilleyerek ve inhibitör SMAD7'nin ekspresyonunu artırarak kanonik TGF β sinyalini de modüle eder (340). Bu nedenle TAK1'in TGF β sinyaline bir üst sınır koyduğu varsayılmaktadır. Hücrelerin tümör mikroçevresinde TGF β 'ya maruz kalması metastazda merkezi bir role aracılık ederken (362), yukarıdaki ortamlarda TAK1 eksikliği metastatik invazyonu artırır. Dolayısıyla, ECM'deki TGF β 'nın TAK1'in hücrel kaybıyla tamamlandığı pozitif bir geri bildirim mekanizması var gibi görünmektedir. TGF β 'nın aracılık ettiği hücrel tepkiler, homeostatik ortamlarda TAK1 tarafından kısıtlanır. Bununla birlikte, metastatik deri skuamöz hücreli karsinom örneğinde, TAK1 kaybı TGF β sinyalinin güçlenmesine neden olarak sonuçta agresif bir metastatik fenotip ortaya çıkarır.

Geçtiğimiz on yıllar boyunca yapılan araştırmalar, bağışıklık ve kanser hücreleri arasında karmaşık bir etkileşim olduğunu ortaya koymuştur (316, 334). İnflamasyon sıklıkla karsinogeneze yol açarken, tümör hücreleri inflamatuvar bir mikro çevreyi teşvik etmektedir. Bu tür pozitif geri bildirim örnekleri inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolorektal kanserde, kronik astım ve pankreatit sırasıyla bronşiyal ve pankreas kanserinde ve insan papilloma virüsü enfeksiyonu serviks kanserinde görülmektedir.

İnflamatuvar sitokinler karsinogenezi ve tümör ilerlemesini teşvik ederken, kanser hücreleri inflamatuvar immün yanıtları ve daha fazla malign dönüşümü uyarır. TAK1, tüm immün hücre tiplerinde inflamatuvar immün yanıtta temel bir rol oynar ve kanser hücresi biyolojisinin tanımlayıcı özelliklerini düzenler. TAK1'in hücre tipine özgü eylemleri, kanser biyolojisindeki bağlamsal rollerinin altında yatmaktadır.

TAK1'in proinflamatuvar etkileri, bağışıklık hücrelerinin normalde homeostatik ortamlarda tümör hücrelerini tanıdığı ve ortadan kaldırdığı, ancak tümör ilerlemesinin kanser hücreleri tarafından bağışıklıktan kaçınmaya dayandığı görünüşte paradoksal bir örneği göstermektedir. Burada, katkıda bulunan önemli bir faktör muhtemelen tümör mikroçevresindeki stromal hücreler tarafından TGF β salgılanmasını ve bunun sonucunda immün baskılanmayı içerir (362-364).

T hücrelerinin TGF β 'ya maruz kalması, doku enflamasyonunu sınırlayan düzenleyici bir fenotip ortaya çıkarır. Bu nedenle, belirli bağlamlarda kanser hücreleri, tümör ilerlemesi inflamatuvar bir mikro çevre tarafından desteklenirken bile, TGF β gibi tolerojenik sitokinler tarafından bağışıklık sisteminden daha iyi korunabilir. TGF β 'nın bu ikili immüno-modülatör etkisi kanser biyolojisinde iyi belgelenmiştir. Gerçekten de, karsinogenezin erken aşamalarında, sitokin hücre çoğalmasını engelleyerek ve apoptozu teşvik ederek tümör baskılayıcı bir rol oynar. Ancak daha ileri patolojik aşamalarda, TGF β metastatik kanserin invaziv kapasitesini artırır. Tümör mikroçevresinde TGF β sinyalinin önemli bir efektörü olarak TAK1'in hedeflenmesi kanser tedavisinde güçlü bir stratejiyi temsil etmektedir. TAK1 hücre sağkalımında ve apoptozun inhibisyonunda kilit bir role sahip olduğundan, bu kinazın inhibe edilmesi kanser hücresi ölümünü indüklemek için bir araç sağlayabilir.

TIPE2 ve TAK1'in, kolorektal kanserin ve başka kanserlerin gelişmesinde, ilerlemesinde önemli bir role sahiptir ve dolayısıyla bunun spesifik olarak hedeflenmesi, daha yeni terapötik müdahaleler açısından çok büyük bir potansiyele sahiptir. TIPE2 ve TAK1'in kolorektal kansere yönelik tanısal ve prognostik önemini tam olarak belirlemek, daha iyi anlamak için bu bulguların in vivo ve klinik ortamlarda doğrulanmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri hasta sayısının az olması, TIPE2 ve TAK1'in moleküler ve invivo yöntemlerle doğrulanmamış olması, Siklin D1 ve β -katenin gibi farklı ara moleküllerinin çalışılmamış olması, inflamasyon ve alt komponentlerinin detaylı olarak değerlendirilmemesidir.

Çalışmamızın güçlü yönleri kolorektal kanserde immünhistokimyasal olarak TIPE2 ve TAK1'in birlikte çalışıldığı literatürde başka çalışma olmamasıdır.



6. SONUÇLAR

Lokalizasyon arasında tümör boyutu açısından anlamlı farklılık görülmüş olup bu farklılık sağ kolon ile sol kolon ve rektum arasındaki farktan kaynaklanmıştır ($p=0,014$). Buna göre sağdaki tümör boyutu sol ve rektumdaki tümörlerden daha büyüktür.

65 yaş ve üzeri olanların mortalite oranı (%54,1) 65 yaş altı olanların oranından (%29,1) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,004$).

Metastazı olan hastaların mortalite oranı (%85,7) metastazı olmayan hastaların oranından (%37) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Evreler arasında mortalite açısından anlamlı farklılık görülmüştür ve bu farklılık Evre 4 ile diğer evreler arasındaki farktan kaynaklanmış olup Evre 4'te mortalite oranı daha yüksektir ($p=0,001$).

KT almayanların mortalite oranı (%61,9) KT alanların oranından (%36,7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,006$).

Tümör TAK1 pozitif olanların mortalite oranı (%74,1) negatif olanların oranından (%25,6) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Tümör TIPE2 pozitif olanların mortalite oranı (%30,8) negatif olanların oranından (%61,3) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Metastazı olan hastaların tümör TAK1 ekspresyonunun pozitif olma oranı (%76,2) metastazı olmayan hastaların oranından (%31,9) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Evreler arasında tümör TAK1 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık görülmüştür ve bu farklılık Evre 4 ile diğer evreler arasındaki farktan kaynaklanmış olup Evre 4'te tümör TAK1 ekspresyon oranı daha yüksektir ($p=0,001$).

Tümör TIPE2 pozitif olanların tümör TAK1 ekspresyonunun pozitif olma oranı (%24,4) Tümör TIPE2 negatif olanların oranından (%56,5) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Metastazı olmayan hastaların tümör TIPE2 ekspresyonunun pozitif olma oranı (%59,7) metastazı olan hastaların oranından (%33,3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,025$).

Normal TIPE2 pozitif olanların tümör TIPE2 ekspresyonunun pozitif olma oranı (%88,2) normal TIPE2 negatif olanların oranından (%51,2) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,004$).

65 yaş altında olanların sağkalım süresi 65 yaş ve üzeri olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$).

pN kategorileri arasında ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,043$). Bu farklılık N2 ile diğer iki N0 ve N1 arasındaki farktan kaynaklanmıştır ve N2 olanların ortalama sağkalım süresi N0 ve N1'in ortalama sağkalım süresinden düşüktür.

Metastazı olmayan hastaların sağkalım süresi metastazı olan hastaların olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Evreler arasında ortalama sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Evre 4 olanların ortalama sağkalım süresi daha düşüktür.

PNİ olanların sağkalım süresi olmayanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,012$).

KT olanların sağkalım süresi olmayanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Tümör TAK1 pozitif olanların sağkalım süresi negatif olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Tümör TIPE2 pozitif olanların sağkalım süresi negatif olanların sağkalım süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(Tablo 11, Şekil 5-12).

65 yaş ve üzeri olanların 65 yaş altı olanlara göre 2,214 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı görülmüştür.

Metastazı olan hastaların, metastazı olmayan hastalara göre 2,973 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı görülmüştür.

KT almayanların alanlara göre 3,310 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı görülmüştür.

Tümör TAK1 pozitif olanların negatif olanlara göre 4,590 kat daha fazla mortalite riski taşıdığı görülmüştür.

7. KAYNAKÇA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021;71(3):209-49.
2. Zhong M, Chen Z, Yan Y, Bahet A, Cai X, Chen H, et al. Expression of TIPE family members in human colorectal cancer. *Oncology letters*. 2021;21(2):118.
3. Padmavathi G, Banik K, Monisha J, Bordoloi D, Shabnam B, Arfuso F, et al. Novel tumor necrosis factor- α induced protein eight (TNFAIP8/TIPE) family: Functions and downstream targets involved in cancer progression. *Cancer Lett*. 2018;432:260-71.
4. Jiang Y, Zhang Z, Wang X, Feng Z, Hong B, Yu D, Wang Y. A Novel Prognostic Factor TIPE2 in Bladder Cancer. *Pathology oncology research : POR*. 2022;28:1610282.
5. Oho M, Nakano R, Nakayama R, Sakurai W, Miyamoto A, Masuhiro Y, Hanazawa S. TIPE2 (Tumor Necrosis Factor α -induced Protein 8-like 2) Is a Novel Negative Regulator of TAK1 Signal. *The Journal of biological chemistry*. 2016;291(43):22650-60.
6. Lin P, Niu W, Peng C, Zhang Z, Niu J. The role of TAK1 expression in thyroid cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(11):14449-56.
7. Mills SE. *Histology for pathologists*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
8. Ozan H. *Premium Ozan Anatomi (3. Baskı): Klinisyen Tıp Kitabevi AŞ*; 2014.
9. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health*; 2013.
10. Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *The American journal of physiology*. 1995;269(4 Pt 1):G467-75.
11. Walsh SV, Hopkins AM, Nusrat A. Modulation of tight junction structure and function by cytokines. *Advanced drug delivery reviews*. 2000;41(3):303-13.

12. Naftalin RJ, Zammit PS, Pedley KC. Regional differences in rat large intestinal crypt function in relation to dehydrating capacity in vivo. *The Journal of physiology*. 1999;514 (Pt 1)(Pt 1):201-10.
13. Brittan M, Wright NA. The gastrointestinal stem cell. *Cell proliferation*. 2004;37(1):35-53.
14. Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Epithelial M cells: differentiation and function. *Annual review of cell and developmental biology*. 2000;16:301-32.
15. Halm DR, Halm ST. Secretagogue response of goblet cells and columnar cells in human colonic crypts. *American journal of physiology Cell physiology*. 2000;278(1):C212-33.
16. Fenoglio CM, Kaye GI, Lane N. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue. Its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas, with two case reports. *Gastroenterology*. 1973;64(1):51-66.
17. Dobbins WO, 3rd. The intestinal mucosal lymphatic in man. A light and electron microscopic study. *Gastroenterology*. 1966;51(6):994-1003.
18. Fogt F, Pascha TL, Zhang PJ, Gausas RE, Rahemtulla A, Zimmerman RL. Proliferation of D2-40-expressing intestinal lymphatic vessels in the lamina propria in inflammatory bowel disease. *International journal of molecular medicine*. 2004;13(2):211-4.
19. Hall JE, Hall ME, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 14th edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.
20. WCTE B. *Digestive System Tumours*: World Health Organization; 2019.
21. MÜDÜRLÜĞÜ TCSBHSG. *Türkiye Kanseri İstatistikleri 2017*. 2021.
22. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(8):1788-802.

23. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1599-600.
24. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):794-8.
25. Lee PN, Thornton AJ, Hamling JS. Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 2016;80:134-63.
26. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 24(6):1207-22.
27. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Roddam A, Beral V. Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: nested case-control study within a prospective cohort, and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2012;130(10):2387-96.
28. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;354:i3857.
29. Dulai PS, Singh S, Marquez E, Khera R, Prokop LJ, Limburg PJ, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;355:i6188.
30. Boardman LA. Heritable colorectal cancer syndromes: recognition and preventive management. *Gastroenterology clinics of North America*. 2002;31(4):1107-31.
31. Jass JR. Familial colorectal cancer: pathology and molecular characteristics. *The Lancet Oncology*. 2000;1:220-6.
32. Kalady MF, Kravochuck SE, Heald B, Burke CA, Church JM. Defining the Adenoma Burden in Lynch Syndrome. 2015;58(4):388-92.

33. Kanth P, Grimmer J, Champine M, Burt R, Samadder JN. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. 2017;112(10):1509-25.
34. Hampel H, de la Chapelle A. The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means? Cancer prevention research (Philadelphia, Pa). 2011;4(1):1-5.
35. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, Aretz S, Bernstein I, Buchanan DD, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(29):2961-8.
36. Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(35):4409-15.
37. Xia M, Singhi AD, Dudley B, Brand R, Nikiforova M, Pai RK. Small Bowel Adenocarcinoma Frequently Exhibits Lynch Syndrome-associated Mismatch Repair Protein Deficiency But Does Not Harbor Sporadic MLH1 Deficiency. Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM. 2017;25(6):399-406.
38. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Gut. 2008;57(5):704-13.
39. Achatz MI, Porter CC, Brugières L, Druker H, Frebourg T, Foulkes WD, et al. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2017;23(13):e107-e14.
40. Kim B, Giardiello FM. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2011;25(4-5):607-22.

41. Brosens LA, Offerhaus GJ, Giardiello FM. Hereditary Colorectal Cancer: Genetics and Screening. *The Surgical clinics of North America*. 2015;95(5):1067-80.
42. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(21):1607-16.
43. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
44. Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, de Leng WW, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Current molecular medicine*. 2007;7(1):29-46.
45. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(10):3209-15.
46. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447-53.
47. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *The New England journal of medicine*. 1987;316(24):1511-4.
48. Westerman AM, Entius MM, de Baar E, Boor PP, Koole R, van Velthuysen ML, et al. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9160):1211-5.
49. van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JH, de Rooij FW, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011;60(2):141-7.

50. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(2):223-62; quiz 63.
51. Odze RD, Goldblum JR. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas* Elsevier Health Sciences; 2022.
52. Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS, Winther KV, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, et al. Risk factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: a nested case-control study from Copenhagen county, Denmark and Olmsted county, Minnesota. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(4):829-36.
53. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.
54. Rombouts AJM, Huguen N, van Beek JJP, Poortmans PMP, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Does pelvic radiation increase rectal cancer incidence? - A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2018;68:136-44.
55. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology*. 2018;154(3):736-45.e14.
56. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, Rosen L, Riether RD. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Diseases of the colon and rectum*. 1999;42(12):1632-8.
57. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(22):3484-9.
58. Shiu SI, Kashida H, Komeda Y. The prevalence of sessile serrated lesion in the colorectum and its relationship to synchronous colorectal advanced neoplasia: a systemic review and meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2021;33(12):1495-504.
59. Kim EC, Lance P. Colorectal polyps and their relationship to cancer. *Gastroenterology clinics of North America*. 1997;26(1):1-17.

60. Roncucci L, Modica S, Pedroni M, Tamassia MG, Ghidoni M, Losi L, et al. Aberrant crypt foci in patients with colorectal cancer. *British journal of cancer*. 1998;77(12):2343-8.
61. Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, Smith JJ, Pound DC, Hawes RH, et al. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender, and family history. *The American journal of gastroenterology*. 1993;88(6):825-31.
62. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *The New England journal of medicine*. 2012;366(8):687-96.
63. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *The New England journal of medicine*. 1993;329(27):1977-81.
64. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *The New England journal of medicine*. 1988;319(9):525-32.
65. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
66. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2018;6(2).
67. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*. 1997;386(6627):761, 3.
68. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2016;469(2):125-34.
69. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2059-72.

70. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(9):1423-31.
71. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073-87.e3.
72. Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology*. 2013;62(3):367-86.
73. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2019;157(4):949-66.e4.
74. Rhee YY, Kim KJ, Kang GH. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. *Gut and liver*. 2017;11(1):38-46.
75. Nazemalhosseini Mojarad E, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2013;6(3):120-8.
76. Hughes LA, Khalid-de Bakker CA, Smits KM, van den Brandt PA, Jonkers D, Ahuja N, et al. The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer: progress and problems. *Biochimica et biophysica acta*. 2012;1825(1):77-85.
77. Curtin K, Slattery ML, Samowitz WS. CpG island methylation in colorectal cancer: past, present and future. *Pathology research international*. 2011;2011:902674.
78. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene*. 2017;36(11):1461-73.
79. Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*. 2017;169(6):985-99.
80. Polakis P. Wnt signaling in cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2012;4(5).

81. Duchartre Y, Kim YM, Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;99:141-9.
82. Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2002;38(7):867-71.
83. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annual review of pathology*. 2011;6:479-507.
84. Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW, et al. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC^{-/-} colon carcinoma. *Science (New York, NY)*. 1997;275(5307):1784-7.
85. Burotto M, Chiou VL, Lee JM, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer*. 2014;120(22):3446-56.
86. Meloche S, Pouyssegur J. The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1- to S-phase transition. *Oncogene*. 2007;26(22):3227-39.
87. Bond CE, Whitehall VLJ. How the BRAF V600E Mutation Defines a Distinct Subgroup of Colorectal Cancer: Molecular and Clinical Implications. *Gastroenterology research and practice*. 2018;2018:9250757.
88. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;361(25):2449-60.
89. Francipane MG, Lagasse E. mTOR pathway in colorectal cancer: an update. *Oncotarget*. 2014;5(1):49-66.
90. Kocarnik JM, Shiovitz S, Phipps AI. Molecular phenotypes of colorectal cancer and potential clinical applications. *Gastroenterology report*. 2015;3(4):269-76.
91. Li XL, Zhou J, Chen ZR, Chng WJ. P53 mutations in colorectal cancer - molecular pathogenesis and pharmacological reactivation. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(1):84-93.
92. Jung B, Staudacher JJ, Beauchamp D. Transforming Growth Factor β Superfamily Signaling in Development of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;152(1):36-52.

93. Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, Burnett-Hartman AN, Weisenberger DJ, Laird PW, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology*. 2015;148(1):77-87.e2.
94. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50(1):113-30.
95. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, Dinh HH, Drummond JA, Fowler G, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487(7407):330-7.
96. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature medicine*. 2015;21(11):1350-6.
97. Society AAC. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. 2020.
98. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(7):1016-30.
99. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(3):184-210.
100. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(4):250-81.
101. Wilkins T, McMechan D, Talukder A. Colorectal Cancer Screening and Prevention. *American family physician*. 2018;97(10):658-65.
102. Patel SS, Kilgore ML. Cost Effectiveness of Colorectal Cancer Screening Strategies. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2015;22(2):248-58.

103. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g2467.
104. Emilsson L, Holme Ø, Bretthauer M, Cook NR, Buring JE, Løberg M, et al. Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(2):193-204.
105. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9927):1490-502.
106. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(10):1539-51.
107. Srivastava A, Allende DS, Goldblum JR. *Gastrointestinal and Liver Pathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*: Elsevier - Health Sciences Division; 2023.
108. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(2):93-9.
109. Dunne PD, McArt DG, Bradley CA, O'Reilly PG, Barrett HL, Cummins R, et al. Challenging the Cancer Molecular Stratification Dogma: Intratumoral Heterogeneity Undermines Consensus Molecular Subtypes and Potential Diagnostic Value in Colorectal Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(16):4095-104.
110. Nagtegaal ID, Hugen N. The Increasing Relevance of Tumour Histology in Determining Oncological Outcomes in Colorectal Cancer. *Current colorectal cancer reports*. 2015;11(5):259-66.

111. Hugen N, Brown G, Glynne-Jones R, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2016;13(6):361-9.
112. Remo A, Fassan M, Vanoli A, Bonetti LR, Barresi V, Tatangelo F, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers*. 2019;11(7).
113. Hugen N, Simons M, Halilović A, van der Post RS, Bogers AJ, Marijnissen-van Zanten MA, et al. The molecular background of mucinous carcinoma beyond MUC2. *The journal of pathology Clinical research*. 2015;1(1):3-17.
114. Messerini L, Vitelli F, De Vitis LR, Mori S, Calzolari A, Palmirotta R, et al. Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables. *The Journal of pathology*. 1997;182(4):380-4.
115. Park ET, Oh HK, Gum JR, Jr., Crawley SC, Kakar S, Engel J, et al. HATH1 expression in mucinous cancers of the colorectum and related lesions. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(18):5403-10.
116. Debus H, Ceelen W. Mucinous differentiation in colorectal cancer: molecular, histological and clinical aspects. *Acta chirurgica Belgica*. 2013;113(6):385-90.
117. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical pathology*. 2012;65(5):381-8.
118. Symonds DA, Vickery AL. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 1976;37(4):1891-900.
119. Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RC. Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *The British journal of surgery*. 1985;72(9):715-8.
120. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(3):651-7.

121. Yamamoto S, Mochizuki H, Hase K, Yamamoto T, Ohkusa Y, Yokoyama S, et al. Assessment of clinicopathologic features of colorectal mucinous adenocarcinoma. *American journal of surgery*. 1993;166(3):257-61.
122. Hosseini S, Bananzadeh AM, Salek R, Zare-Bandamiri M, Kermani AT, Mohammadianpanah M. Prognostic Significance of Mucinous Histologic Subtype on Oncologic Outcomes in Patients With Colorectal Cancer. *Annals of coloproctology*. 2017;33(2):57-63.
123. Andrici J, Farzin M, Sioson L, Clarkson A, Watson N, Toon CW, Gill AJ. Mismatch repair deficiency as a prognostic factor in mucinous colorectal cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2016;29(3):266-74.
124. Benson AB, 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017;15(3):370-98.
125. Anthony T, George R, Rodriguez-Bigas M, Petrelli NJ. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Annals of surgical oncology*. 1996;3(4):344-8.
126. Psathakis D, Schiedeck TH, Krug F, Oevermann E, Kujath P, Bruch HP. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage. *Diseases of the colon and rectum*. 1999;42(12):1618-25.
127. Messerini L, Palomba A, Zampi G. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the colon and rectum*. 1995;38(11):1189-92.
128. Sugimoto S, Shimoda M, Iwao Y, Mutaguchi M, Nanki K, Mizuno S, et al. Intramucosal poorly differentiated and signet-ring cell components in patients with ulcerative colitis-associated high-grade dysplasia. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2019;31(6):706-11.
129. Ojeda VJ, Mitchell KM, Walters MN, Gibson MJ. Primary colo-rectal linitis plastica type of carcinoma: report of two cases and review of the literature. *Pathology*. 1982;14(2):181-9.

130. Hartman DJ, Binion DG, Regueiro MD, Miller C, Herbst C, Pai RK. Distinct Histopathologic and Molecular Alterations in Inflammatory Bowel Disease-Associated Intestinal Adenocarcinoma: c-MYC Amplification is Common and Associated with Mucinous/Signet Ring Cell Differentiation. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(8):1780-90.
131. Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Sugihara K. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(3):802-8.
132. Tajiri K, Sudou T, Fujita F, Hisaka T, Kinugasa T, Akagi Y. Clinicopathological and Corresponding Genetic Features of Colorectal Signet Ring Cell Carcinoma. *Anticancer research*. 2017;37(7):3817-23.
133. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(9):2814-21.
134. Wachtel MS, Haynes AL, 3rd, Griswold JA. Signet ring, high grade, and undifferentiated colorectal adenocarcinomas differ. *The Journal of surgical research*. 2010;163(2):250-6.
135. Makino T, Tsujinaka T, Mishima H, Ikenaga M, Sawamura T, Nakamori S, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: report of eight cases and review of 154 Japanese cases. *Hepato-gastroenterology*. 2006;53(72):845-9.
136. Pande R, Sunga A, Levea C, Wilding GE, Bshara W, Reid M, Fakhri MG. Significance of signet-ring cells in patients with colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2008;51(1):50-5.
137. Tung SY, Wu CS, Chen PC. Primary signet ring cell carcinoma of colorectum: an age- and sex-matched controlled study. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(10):2195-9.
138. Hartman DJ, Nikiforova MN, Chang DT, Chu E, Bahary N, Brand RE, et al. Signet ring cell colorectal carcinoma: a distinct subset of mucin-poor

- microsatellite-stable signet ring cell carcinoma associated with dismal prognosis. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(7):969-77.
139. Jung SH, Kim SH, Kim JH. Prognostic Impact of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer Presenting With Mucinous, Signet-Ring, and Poorly Differentiated Cells. *Annals of coloproctology*. 2016;32(2):58-65.
 140. Kakar S, Deng G, Smyrk TC, Cun L, Sahai V, Kim YS. Loss of heterozygosity, aberrant methylation, BRAF mutation and KRAS mutation in colorectal signet ring cell carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012;25(7):1040-7.
 141. Alvi MA, Loughrey MB, Dunne P, McQuaid S, Turkington R, Fuchs MA, et al. Molecular profiling of signet ring cell colorectal cancer provides a strong rationale for genomic targeted and immune checkpoint inhibitor therapies. *British journal of cancer*. 2017;117(2):203-9.
 142. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Medullary carcinoma in the colorectum: a systematic review and meta-analysis. *Human pathology*. 2016;53:91-6.
 143. Thirunavukarasu P, Sathaiah M, Singla S, Sukumar S, Karunamurthy A, Pragatheeshwar KD, et al. Medullary carcinoma of the large intestine: a population based analysis. *International journal of oncology*. 2010;37(4):901-7.
 144. Hinoi T, Tani M, Lucas PC, Caca K, Dunn RL, Macri E, et al. Loss of CDX2 expression and microsatellite instability are prominent features of large cell minimally differentiated carcinomas of the colon. *The American journal of pathology*. 2001;159(6):2239-48.
 145. Alexander J, Watanabe T, Wu TT, Rashid A, Li S, Hamilton SR. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *The American journal of pathology*. 2001;158(2):527-35.
 146. Knox RD, Luey N, Sioson L, Kedziora A, Clarkson A, Watson N, et al. Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(9):2988-96.
 147. Jessurun J, Romero-Guadarrama M, Manivel JC. Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Human pathology*. 1999;30(7):843-8.

148. García-Solano J, Pérez-Guillermo M, Conesa-Zamora P, Acosta-Ortega J, Trujillo-Santos J, Cerezuela-Fuentes P, Mäkinen MJ. Clinicopathologic study of 85 colorectal serrated adenocarcinomas: further insights into the full recognition of a new subset of colorectal carcinoma. *Human pathology*. 2010;41(10):1359-68.
149. Verdú M, Román R, Calvo M, Rodón N, García B, González M, et al. Clinicopathological and molecular characterization of colorectal micropapillary carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(5):729-38.
150. Haupt B, Ro JY, Schwartz MR, Shen SS. Colorectal adenocarcinoma with micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2007;20(7):729-33.
151. Lee HJ, Eom DW, Kang GH, Han SH, Cheon GJ, Oh HS, et al. Colorectal micropapillary carcinomas are associated with poor prognosis and enriched in markers of stem cells. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2013;26(8):1123-31.
152. Cserni G. Reversed polarity of the glandular epithelial cells in micropapillary carcinoma of the large intestine and the EMA/MUC1 immunostain. *Pathology*. 2014;46(6):527-32.
153. Xu F, Xu J, Lou Z, Di M, Wang F, Hu H, Lai M. Micropapillary component in colorectal carcinoma is associated with lymph node metastasis in T1 and T2 Stages and decreased survival time in TNM stages I and II. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(9):1287-92.
154. Loy TS, Kaplan PA. Villous adenocarcinoma of the colon and rectum: a clinicopathologic study of 36 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(11):1460-5.
155. Gonzalez RS, Cates JM, Washington MK, Beauchamp RD, Coffey RJ, Shi C. Adenoma-like adenocarcinoma: a subtype of colorectal carcinoma with good prognosis, deceptive appearance on biopsy and frequent KRAS mutation. *Histopathology*. 2016;68(2):183-90.

156. Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP, Nelson H. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: a clinical and histopathologic study. *Diseases of the colon and rectum*. 2001;44(3):341-6.
157. Cagir B, Nagy MW, Topham A, Rakinic J, Fry RD. Adenosquamous carcinoma of the colon, rectum, and anus: epidemiology, distribution, and survival characteristics. *Diseases of the colon and rectum*. 1999;42(2):258-63.
158. Petrelli NJ, Valle AA, Weber TK, Rodriguez-Bigas M. Adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the colon and rectum*. 1996;39(11):1265-8.
159. Chevinsky AH, Berelowitz M, Hoover HC, Jr. Adenosquamous carcinoma of the colon presenting with hypercalcemia. *Cancer*. 1987;60(5):1111-6.
160. Fujita T, Fukuda K, Nishi H, Takao T, Ohmura Y, Mano M, Komatsubara S. Paraneoplastic hypercalcemia with adenosquamous carcinoma of the colon. *International journal of clinical oncology*. 2005;10(2):144-7.
161. Crissman JD. Adenosquamous and squamous cell carcinoma of the colon. *The American journal of surgical pathology*. 1978;2(1):47-54.
162. Mori Y, Katsumata K, Suzuki S, Matsuda D, Hara T, Hayashida Y, et al. Carcinosarcoma of the Sigmoid Colon: Report of a Case. *Case reports in gastroenterology*. 2010;4(3):484-91.
163. Weidner N, Zekan P. Carcinosarcoma of the colon. Report of a unique case with light and immunohistochemical studies. *Cancer*. 1986;58(5):1126-30.
164. Ambrosini-Spaltro A, Vaira V, Braidotti P, Rovati MPL, Ferrero S, Bosari S. Carcinosarcoma of the colon: report of a case with morphological, ultrastructural and molecular analysis. *BMC Cancer*. 2006;6(1):185.
165. Agaimy A, Daum O, Märkl B, Lichtmanegger I, Michal M, Hartmann A. SWI/SNF Complex-deficient Undifferentiated/Rhabdoid Carcinomas of the Gastrointestinal Tract: A Series of 13 Cases Highlighting Mutually Exclusive Loss of SMARCA4 and SMARCA2 and Frequent Co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(4):544-53.
166. Liang Y, Li G, Chen P, Yu J. Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of*

- Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2008;34(11):1217-24.
167. Chen K, Cao G, Chen B, Wang M, Xu X, Cai W, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: A meta-analysis of classic randomized controlled trials and high-quality Nonrandomized Studies in the last 5 years. *International Journal of Surgery*. 2017;39:1-10.
 168. Pai A, Marecik S, Park J, Prasad L. Robotic Colorectal Surgery for Neoplasia. *The Surgical clinics of North America*. 2017;97(3):561-72.
 169. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2017;60(10):999-1017.
 170. Sandhu J, Lavingia V, Fakihi M. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *Journal of surgical oncology*. 2019;119(5):564-82.
 171. Mercier J, Voutsadakis IA. A Systematic Review and Meta-analysis of Retrospective Series of Regorafenib for Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer research*. 2017;37(11):5925-34.
 172. Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. Trifluridine/tipiracil and regorafenib: new weapons in the war against metastatic colorectal cancer. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2016;14(8):630-8.
 173. Burness CB, Duggan ST. Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs*. 2016;76(14):1393-402.
 174. Mody K, Baldeo C, Bekaii-Saab T. Antiangiogenic Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2018;24(4):165-70.
 175. Qu CY, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J, Xu LM. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(16):5072-80.
 176. Das S, Ciombor KK, Haraldsdottir S, Goldberg RM. Promising New Agents for Colorectal Cancer. *Current treatment options in oncology*. 2018;19(6):29.

177. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual: Springer International Publishing; 2018.
178. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
179. Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, Hamano K, Yasutomi M, Takahashi T, et al. Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. *Cancer*. 1996;78(3):403-8.
180. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Annals of surgery*. 2006;244(4):602-10.
181. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(7):979-94.
182. Lord AC, D'Souza N, Pucher PH, Moran BJ, Abulafi AM, Wotherspoon A, et al. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;82:92-102.
183. Ishii M, Ota M, Saito S, Kinugasa Y, Akamoto S, Ito I. Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*. 2009;24(9):1069-74.
184. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013;15(7):788-97.
185. Wada H, Shiozawa M, Katayama K, Okamoto N, Miyagi Y, Rino Y, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Journal of gastroenterology*. 2015;50(7):727-34.

186. Glasgow SC, Bleier JJ, Burgart LJ, Finne CO, Lowry AC. Meta-analysis of histopathological features of primary colorectal cancers that predict lymph node metastases. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2012;16(5):1019-28.
187. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, Colquhoun K. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *The British journal of surgery*. 1985;72(9):698-702.
188. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology*. 1981;5(2):141-63.
189. Kirsch R, Messenger DE, Riddell RH, Pollett A, Cook M, Al-Haddad S, et al. Venous invasion in colorectal cancer: impact of an elastin stain on detection and interobserver agreement among gastrointestinal and nongastrointestinal pathologists. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(2):200-10.
190. Howlett CJ, Tweedie EJ, Driman DK. Use of an elastic stain to show venous invasion in colorectal carcinoma: a simple technique for detection of an important prognostic factor. *Journal of clinical pathology*. 2009;62(11):1021-5.
191. Gibson KM, Chan C, Chapuis PH, Dent OF, Bokey L. Mural and extramural venous invasion and prognosis in colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2014;57(8):916-26.
192. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118(3):628-38.
193. Chand M, Siddiqui MR, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(4):1721-6.
194. Leijssen LGJ, Dinaux AM, Amri R, Taylor MS, Deshpande V, Bordeianou LG, et al. Impact of intramural and extramural vascular invasion on stage II-III colon cancer outcomes. *Journal of surgical oncology*. 2019;119(6):749-57.

195. Knijn N, van Exsel UEM, de Noo ME, Nagtegaal ID. The value of intramural vascular invasion in colorectal cancer - a systematic review and meta-analysis. *Histopathology*. 2018;72(5):721-8.
196. Brown IS. Pathology of Perineural Spread. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. 2016;77(2):124-30.
197. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009;115(15):3379-91.
198. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural Invasion is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(1):103-12.
199. Yang Y, Huang X, Sun J, Gao P, Song Y, Chen X, et al. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015;19(6):1113-22.
200. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2017;30(9):1299-311.
201. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget*. 2010;1(7):651-61.
202. Trinh A, Ladrach C, Dawson HE, Ten Hoorn S, Kuppen PJK, Reimers MS, et al. Tumour budding is associated with the mesenchymal colon cancer subtype and RAS/RAF mutations: a study of 1320 colorectal cancers with Consensus Molecular Subgroup (CMS) data. *British journal of cancer*. 2018;119(10):1244-51.
203. Gurzu S, Banias L, Kovacs Z, Jung I. Epithelial-mesenchymal transition of tumor budding in colorectal cancer: the mystery of CD44-positive stromal cells. *Human pathology*. 2018;71:168-9.

204. Graham RP, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Laird PW, Weisenberger DJ, et al. Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Confirmation of Prognostic Significance and Histologic Cutoff in a Population-based Cohort. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(10):1340-6.
205. Rogers AC, Gibbons D, Hanly AM, Hyland JM, O'Connell PR, Winter DC, Sheahan K. Prognostic significance of tumor budding in rectal cancer biopsies before neoadjuvant therapy. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2014;27(1):156-62.
206. Ryan É, Khaw YL, Creavin B, Geraghty R, Ryan EJ, Gibbons D, et al. Tumor Budding and PDC Grade Are Stage Independent Predictors of Clinical Outcome in Mismatch Repair Deficient Colorectal Cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2018;42(1):60-8.
207. Baxevanis CN, Papamichail M, Perez SA. Immune classification of colorectal cancer patients: impressive but how complete? Expert opinion on biological therapy. 2013;13(4):517-26.
208. Chen J, Pitmon E, Wang K. Microbiome, inflammation and colorectal cancer. *Seminars in immunology*. 2017;32:43-53.
209. Wang K, Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Advances in cancer research*. 2015;128:173-96.
210. Galdiero MR, Bianchi P, Grizzi F, Di Caro G, Basso G, Ponzetta A, et al. Occurrence and significance of tumor-associated neutrophils in patients with colorectal cancer. *International journal of cancer*. 2016;139(2):446-56.
211. Governa V, Trella E, Mele V, Tornillo L, Amicarella F, Cremonesi E, et al. The Interplay Between Neutrophils and CD8(+) T Cells Improves Survival in Human Colorectal Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(14):3847-58.
212. Harbaum L, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Bokemeyer C, Langner C. Peritumoral eosinophils predict recurrence in colorectal cancer. *Modern Pathology*. 2015;28(3):403-13.
213. Prizment AE, Vierkant RA, Smyrk TC, Tillmans LS, Lee JJ, Sriramaraio P, et al. Tumor eosinophil infiltration and improved survival of colorectal cancer patients:

- Iowa Women's Health Study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2016;29(5):516-27.
214. Graham DM, Appelman HD. Crohn's-like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: a potential histologic prognosticator. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 1990;3(3):332-5.
215. Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *Journal of clinical pathology.* 1986;39(6):585-9.
216. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJ, Morson BC, Northover JM, Todd IP. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology.* 1986;10(5):437-59.
217. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. *Human pathology.* 1995;26(1):31-8.
218. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *The American journal of pathology.* 1994;145(1):148-56.
219. Román R, Verdú M, Calvo M, Vidal A, Sanjuan X, Jimeno M, et al. Microsatellite instability of the colorectal carcinoma can be predicted in the conventional pathologic examination. A prospective multicentric study and the statistical analysis of 615 cases consolidate our previously proposed logistic regression model. *Virchows Archiv : an international journal of pathology.* 2010;456(5):533-41.
220. Becht E, de Reyniès A, Giraldo NA, Pilati C, Buttard B, Lacroix L, et al. Immune and Stromal Classification of Colorectal Cancer Is Associated with Molecular Subtypes and Relevant for Precision Immunotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2016;22(16):4057-66.

221. Pernot S, Terme M, Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Tartour E, Taieb J. Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(14):3738-50.
222. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science (New York, NY)*. 2006;313(5795):1960-4.
223. Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(25):2654-66.
224. Pagès F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, Tartour E, Sautès-Fridman C, Fridman WH. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*. 2010;29(8):1093-102.
225. Ogino S, Giannakis M. Immunoscore for (colorectal) cancer precision medicine. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10135):2084-6.
226. Pahlman L, Bujko K, Rutkowski A, Michalski W. Altering the therapeutic paradigm towards a distal bowel margin of < 1 cm in patients with low-lying rectal cancer: a systematic review and commentary. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013;15(4):e166-74.
227. Scott N, Jamali A, Verbeke C, Ambrose NS, Botterill ID, Jayne DG. Retroperitoneal margin involvement by adenocarcinoma of the caecum and ascending colon: what does it mean? *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2008;10(3):289-93.
228. Bateman AC, Carr NJ, Warren BF. The retroperitoneal surface in distal caecal and proximal ascending colon carcinoma: the Cinderella surgical margin? *Journal of clinical pathology*. 2005;58(4):426-8.
229. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(2):303-12.

230. Goldsmith JR, Chen YH. Regulation of inflammation and tumorigenesis by the TIPE family of phospholipid transfer proteins. *Cellular & Molecular Immunology*. 2017;14(6):482-7.
231. Patel S, Wang FH, Whiteside TL, Kasid U. Identification of seven differentially displayed transcripts in human primary and matched metastatic head and neck squamous cell carcinoma cell lines: implications in metastasis and/or radiation response. *Oral oncology*. 1997;33(3):197-203.
232. Kumar D, Whiteside TL, Kasid U. Identification of a novel tumor necrosis factor- α -inducible gene, SCC-S2, containing the consensus sequence of a death effector domain of fas-associated death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme-inhibitory protein. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(4):2973-8.
233. Sun H, Gong S, Carmody RJ, Hilliard A, Li L, Sun J, et al. TIPE2, a negative regulator of innate and adaptive immunity that maintains immune homeostasis. *Cell*. 2008;133(3):415-26.
234. Freundt EC, Bidere N, Lenardo MJ. A Different TIPE of Immune Homeostasis. *Cell*. 2008;133(3):401-2.
235. Lou Y, Liu S. The TIPE (TNFAIP8) family in inflammation, immunity, and cancer. *Molecular immunology*. 2011;49(1-2):4-7.
236. You Z, Ouyang H, Lopatin D, Polver PJ, Wang CY. Nuclear factor- κ B-inducible death effector domain-containing protein suppresses tumor necrosis factor-mediated apoptosis by inhibiting caspase-8 activity. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(28):26398-404.
237. Kumar D, Gokhale P, Broustas C, Chakravarty D, Ahmad I, Kasid U. Expression of SCC-S2, an antiapoptotic molecule, correlates with enhanced proliferation and tumorigenicity of MDA-MB 435 cells. *Oncogene*. 2004;23(2):612-6.
238. Fayngerts SA, Wu J, Oxley CL, Liu X, Vourekas A, Cathopoulis T, et al. TIPE3 is the transfer protein of lipid second messengers that promote cancer. *Cancer cell*. 2014;26(4):465-78.

239. Antony P, Baby B, Vijayan R. Molecular insights into the binding of phosphoinositides to the TH domain region of TIPE proteins. *Journal of molecular modeling*. 2016;22(11):272.
240. Zhang C, Chakravarty D, Sakabe I, Mewani RR, Boudreau HE, Kumar D, et al. Role of SCC-S2 in experimental metastasis and modulation of VEGFR-2, MMP-1, and MMP-9 expression. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2006;13(5):947-55.
241. Ha JY, Kim JS, Kang YH, Bok E, Kim YS, Son JH. Tnfrsf811/Oxi-β binds to FBXW5, increasing autophagy through activation of TSC2 in a Parkinson's disease model. *Journal of neurochemistry*. 2014;129(3):527-38.
242. Zhang L, Shi Y, Wang Y, Zhu F, Wang Q, Ma C, et al. The unique expression profile of human TIPE2 suggests new functions beyond its role in immune regulation. *Molecular immunology*. 2011;48(9-10):1209-15.
243. Li Z, Jia W, Niu J, Zhang L. Understanding the roles of negative immune regulator TIPE2 in different diseases and tumorigenesis. *Histology and histopathology*. 2018;33(9):919-28.
244. Zhang G, Hao C, Lou Y, Xi W, Wang X, Wang Y, et al. Tissue-specific expression of TIPE2 provides insights into its function. *Molecular immunology*. 2010;47(15):2435-42.
245. Carmody RJ, Hilliard B, Maguschak K, Chodosh LA, Chen YH. Genomic scale profiling of autoimmune inflammation in the central nervous system: the nervous response to inflammation. *Journal of neuroimmunology*. 2002;133(1-2):95-107.
246. Gus-Brautbar Y, Johnson D, Zhang L, Sun H, Wang P, Zhang S, et al. The anti-inflammatory TIPE2 is an inhibitor of the oncogenic Ras. *Molecular cell*. 2012;45(5):610-8.
247. Sakurai H. Targeting of TAK1 in inflammatory disorders and cancer. *Trends in pharmacological sciences*. 2012;33(10):522-30.
248. Yamaguchi K, Shirakabe K, Shibuya H, Irie K, Oishi I, Ueno N, et al. Identification of a member of the MAPKKK family as a potential mediator of TGF-beta signal transduction. *Science (New York, NY)*. 1995;270(5244):2008-11.

249. Dai L, Aye Thu C, Liu XY, Xi J, Cheung PC. TAK1, more than just innate immunity. *IUBMB Life*. 2012;64(10):825-34.
250. Hirata Y, Takahashi M, Morishita T, Noguchi T, Matsuzawa A. Post-Translational Modifications of the TAK1-TAB Complex. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1).
251. Shah N, Kumar S, Zaman N, Pan CC, Bloodworth JC, Lei W, et al. TAK1 activation of alpha-TAT1 and microtubule hyperacetylation control AKT signaling and cell growth. *Nat Commun*. 2018;9(1):1696.
252. Hashimoto K, Simmons AN, Kajino-Sakamoto R, Tsuji Y, Ninomiya-Tsuji J. TAK1 Regulates the Nrf2 Antioxidant System Through Modulating p62/SQSTM1. *Antioxid Redox Signal*. 2016;25(17):953-64.
253. Xie M, Zhang D, Dyck JR, Li Y, Zhang H, Morishima M, et al. A pivotal role for endogenous TGF-beta-activated kinase-1 in the LKB1/AMP-activated protein kinase energy-sensor pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(46):17378-83.
254. Ohkawara B, Shirakabe K, Hyodo-Miura J, Matsuo R, Ueno N, Matsumoto K, Shibuya H. Role of the TAK1-NLK-STAT3 pathway in TGF-beta-mediated mesoderm induction. *Genes Dev*. 2004;18(4):381-6.
255. Hoffmann A, Preobrazhenska O, Wodarczyk C, Medler Y, Winkel A, Shahab S, et al. Transforming growth factor-beta-activated kinase-1 (TAK1), a MAP3K, interacts with Smad proteins and interferes with osteogenesis in murine mesenchymal progenitors. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(29):27271-83.
256. Smit L, Baas A, Kuipers J, Korswagen H, van de Wetering M, Clevers H. Wnt activates the Tak1/Nemo-like kinase pathway. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(17):17232-40.
257. Shirakabe K, Yamaguchi K, Shibuya H, Irie K, Matsuda S, Moriguchi T, et al. TAK1 mediates the ceramide signaling to stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(13):8141-4.
258. Sakurai H, Shigemori N, Hasegawa K, Sugita T. TGF-beta-activated kinase 1 stimulates NF-kappa B activation by an NF-kappa B-inducing kinase-independent

- mechanism. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;243(2):545-9.
259. Ninomiya-Tsuji J, Kishimoto K, Hiyama A, Inoue J, Cao Z, Matsumoto K. The kinase TAK1 can activate the NIK-I kappaB as well as the MAP kinase cascade in the IL-1 signalling pathway. *Nature*. 1999;398(6724):252-6.
 260. Sakurai H, Miyoshi H, Toriumi W, Sugita T. Functional interactions of transforming growth factor beta-activated kinase 1 with IkappaB kinases to stimulate NF-kappaB activation. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274(15):10641-8.
 261. Santoro R, Carbone C, Piro G, Chiao PJ, Melisi D. TAK-ing aim at chemoresistance: The emerging role of MAP3K7 as a target for cancer therapy. *Drug Resist Updat*. 2017;33-35:36-42.
 262. Roh YS, Song J, Seki E. TAK1 regulates hepatic cell survival and carcinogenesis. *Journal of gastroenterology*. 2014;49(2):185-94.
 263. Kim SI, Choi ME. TGF- β -activated kinase-1: New insights into the mechanism of TGF- β signaling and kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2012;31(2):94-105.
 264. Mihaly SR, Ninomiya-Tsuji J, Morioka S. TAK1 control of cell death. *Cell Death Differ*. 2014;21(11):1667-76.
 265. Jia W, Li Z, Chen J, Sun L, Liu C, Wang S, et al. TIPE2 acts as a biomarker for tumor aggressiveness and suppresses cell invasiveness in papillary thyroid cancer (PTC). *Cell & Bioscience*. 2018;8(1):49.
 266. Gao RN, Neutel CI, Wai E. Gender differences in colorectal cancer incidence, mortality, hospitalizations and surgical procedures in Canada. *J Public Health (Oxf)*. 2008;30(2):194-201.
 267. Chou CL, Weng SF, Lin JK, Chang SC. Role for gender in colorectal cancer risk: a Taiwan population-based study. *International journal of colorectal disease*. 2013;28(7):1001-8.
 268. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One*. 2013;8(7):e68077.

269. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(17):5167-75.
270. Wu QJ, Vogtmann E, Zhang W, Xie L, Yang WS, Tan YT, et al. Cancer incidence among adolescents and young adults in urban Shanghai, 1973-2005. *PLoS One*. 2012;7(8):e42607.
271. Chou CL, Tseng CJ, Shiue YL. The impact of young age on the prognosis for colorectal cancer: a population-based study in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(11):1010-8.
272. Steele SR, Park GE, Johnson EK, Martin MJ, Stojadinovic A, Maykel JA, Causey MW. The impact of age on colorectal cancer incidence, treatment, and outcomes in an equal-access health care system. *Diseases of the colon and rectum*. 2014;57(3):303-10.
273. Horn A, Dahl O, Morild I. The role of venous and neural invasion on survival in rectal adenocarcinoma. *Diseases of the colon and rectum*. 1990;33(7):598-601.
274. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *The British journal of surgery*. 1980;67(6):439-42.
275. Artac M, Turhal NS, Kocer M, Karabulut B, Bozcuk H, Yalcin S, et al. Do high-risk features support the use of adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer? A Turkish Oncology Group study. *Tumori*. 2014;100(2):143-8.
276. Yuan H, Dong Q, Zheng B, Hu X, Xu JB, Tu S. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46565-79.
277. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(31):5131-7.
278. Huh JW, Lee WY, Shin JK, Park YA, Cho YB, Kim HC, Yun SH. A novel histologic grading system based on lymphovascular invasion, perineural invasion,

- and tumor budding in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(2):471-7.
279. Cohen AM, Tremiterra S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognosis of node-positive colon cancer. *Cancer*. 1991;67(7):1859-61.
 280. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepato-gastroenterology*. 2000;47(36):1590-4.
 281. Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, Müller T, Maak M, Schuster T, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Annals of surgery*. 2013;258(5):775-82; discussion 82-3.
 282. Okuno M, Ikehara T, Nagayama M, Kato Y, Yui S, Umeyama K. Mucinous colorectal carcinoma: clinical pathology and prognosis. *Am Surg*. 1988;54(11):681-5.
 283. Halvorsen TB, Seim E. Influence of mucinous components on survival in colorectal adenocarcinomas: a multivariate analysis. *Journal of clinical pathology*. 1988;41(10):1068-72.
 284. Park JS, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, et al. Prognostic comparison between mucinous and nonmucinous adenocarcinoma in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(15):e658.
 285. Inamura K, Yamauchi M, Nishihara R, Kim SA, Mima K, Sukawa Y, et al. Prognostic significance and molecular features of signet-ring cell and mucinous components in colorectal carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(4):1226-35.
 286. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg*. 1999;23(7):721-6.
 287. Meza R, Jeon J, Renehan AG, Luebeck EG. Colorectal cancer incidence trends in the United States and United kingdom: evidence of right- to left-sided biological gradients with implications for screening. *Cancer Res*. 2010;70(13):5419-29.

288. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *European Journal of Cancer*. 2017;70:87-98.
289. Chen YJ, Yeh ST, Kao PS, Ou LH, Lin CS. A reappraisal of lymph node dissection in colorectal cancer during primary surgical resection. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):97.
290. Ruan Q, Wang P, Wang T, Qi J, Wei M, Wang S, et al. MicroRNA-21 regulates T-cell apoptosis by directly targeting the tumor suppressor gene *Tipe2*. *Cell death & disease*. 2014;5(2):e1095.
291. Wu J, Zhang H, Xu C, Xu H, Zhou X, Xie Y, Tao M. *TIPE2* functions as a metastasis suppressor via negatively regulating β -catenin through activating *GSK3 β* in gastric cancer. *International journal of oncology*. 2016;48(1):199-206.
292. Yin H, Huang X, Tao M, Hu Q, Qiu J, Chen W, et al. Adenovirus-mediated *TIPE2* overexpression inhibits gastric cancer metastasis via reversal of epithelial-mesenchymal transition. *Cancer gene therapy*. 2017;24(4):180-8.
293. Zhu Y, Tao M, Wu J, Meng Y, Xu C, Tian Y, et al. Adenovirus-directed expression of *TIPE2* suppresses gastric cancer growth via induction of apoptosis and inhibition of *AKT* and *ERK1/2* signaling. *Cancer gene therapy*. 2016;23(4):98-106.
294. Suo LG, Cui YY, Bai Y, Qin XJ. Anti-inflammatory *TIPE2* inhibits angiogenic *VEGF* in retinal pigment epithelium. *Molecular immunology*. 2016;73:46-52.
295. Peng Y, Zhao Q, Zhang H, Han B, Liu S, Han M, Liu S. *TIPE2*, a negative regulator of *TLR* signaling, regulates *p27* through *IRF4*-induced signaling. *Oncology reports*. 2016;35(4):2480-6.
296. Zhang Z, Qi H, Hou S, Jin X. *TIPE2* mRNA overexpression correlates with TNM staging in renal cell carcinoma tissues. *Oncology letters*. 2013;6(2):571-5.
297. Cao X, Zhang L, Shi Y, Sun Y, Dai S, Guo C, et al. Human tumor necrosis factor (*TNF*)- α -induced protein 8-like 2 suppresses hepatocellular carcinoma metastasis through inhibiting *Rac1*. *Molecular Cancer*. 2013;12(1):149.
298. Zhang YH, Yan HQ, Wang F, Wang YY, Jiang YN, Wang YN, Gao FG. *TIPE2* inhibits *TNF- α* -induced hepatocellular carcinoma cell metastasis via *Erk1/2*

- downregulation and NF- κ B activation. *International journal of oncology*. 2015;46(1):254-64.
299. Liu ZJ, Liu HL, Zhou HC, Wang GC. TIPE2 Inhibits Hypoxia-Induced Wnt/ β -Catenin Pathway Activation and EMT in Glioma Cells. *Oncology research*. 2016;24(4):255-61.
 300. Li Z, Guo C, Liu X, Zhou C, Zhu F, Wang X, et al. TIPE2 suppresses angiogenesis and non-small cell lung cancer (NSCLC) invasiveness via inhibiting Rac1 activation and VEGF expression. *Oncotarget*. 2016;7(38):62224-39.
 301. Li Y, Li X, Liu G, Sun R, Wang L, Wang J, Wang H. Downregulated TIPE2 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in non-small cell lung cancer. *Biochemical and biophysical research communications*. 2015;457(1):43-9.
 302. Wang K, Ren Y, Liu Y, Zhang J, He JJ. Tumor Necrosis Factor (TNF)- α -Induced Protein 8-like-2 (TIPE2) Inhibits Proliferation and Tumorigenesis in Breast Cancer Cells. *Oncology research*. 2017;25(1):55-63.
 303. Zhang Z, Liu L, Liu C, Cao S, Zhu Y, Mei Q. TIPE2 suppresses the tumorigenesis, growth and metastasis of breast cancer via inhibition of the AKT and p38 signaling pathways. *Oncology reports*. 2016;36(6):3311-6.
 304. Hao C, Zhang N, Geng M, Ren Q, Li Y, Wang Y, et al. Clinical Significance of TIPE2 Protein Upregulation in Non-Hodgkin's Lymphoma. 2016;64(9):556-64.
 305. Li X. TIPE2 regulates tumor-associated macrophages in skin squamous cell carcinoma. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016;37(4):5585-90.
 306. Li XM, Su JR, Yan SP, Cheng ZL, Yang TT, Zhu Q. A novel inflammatory regulator TIPE2 inhibits TLR4-mediated development of colon cancer via caspase-8. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers*. 2014;14(4):233-40.
 307. Xia X, Chi Y, Cheng T, Zhou D. P-275 Anti-inflammatory TIPE2 Suppresses Colorectal Carcinoma Growth via Inhibition Proliferation and Induction of Apoptosis. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(suppl_1):S89-S.

308. Zhao Q, Zhao M, Dong T, Zhou C, Peng Y, Zhou X, et al. Tumor necrosis factor- α -induced protein-8 like-2 (TIPE2) upregulates p27 to decrease gastric cancer cell proliferation. *J Cell Biochem.* 2015;116(6):1121-9.
309. Liu QQ, Zhang FF, Wang F, Qiu JH, Luo CH, Zhu GY, Liu YF. TIPE2 Inhibits Lung Cancer Growth Attributing to Promotion of Apoptosis by Regulating Some Apoptotic Molecules Expression. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126176.
310. Feng F, Liu C, Bian H, Cai W, Zhou Y, Zhou L, Zhuang Z. TIPE2 Suppresses Malignancy of Pancreatic Cancer Through Inhibiting TGF β 1 Mediated Signaling Pathway. *Front Oncol.* 2021;11:680985.
311. Lu Q, Liu Z, Li Z, Chen J, Liao Z, Wu WR, Li YW. TIPE2 Overexpression Suppresses the Proliferation, Migration, and Invasion in Prostate Cancer Cells by Inhibiting PI3K/Akt Signaling Pathway. *Oncology research.* 2016;24(5):305-13.
312. Zhang H, Han WJ, Zhang ZL. The Importance of Tumor Necrosis Factor- α -Induced Protein-8 Like-2 in the Pathogenesis of Cervical Cancer and Preeclampsia via Regulation of Cell Invasion. *Tohoku J Exp Med.* 2022;257(3):181-91.
313. Huang LQ, Zheng B, He Y. Immune Negative Regulator TIPE2 Inhibits Cervical Squamous Cancer Progression Through Erk1/2 Signaling. *Open Life Sci.* 2019;14:528-36.
314. Xu S, Gao X, Qiu J, Hong F, Gao F, Wang X, Zhang S. TIPE2 acts as a tumor suppressor and correlates with tumor microenvironment immunity in epithelial ovarian cancer. *Aging (Albany NY).* 2023;15(4):1052-73.
315. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
316. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-99.
317. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010;49(11):1603-16.
318. Wen J, Hu Y, Luo KJ, Yang H, Zhang SS, Fu JH. Positive transforming growth factor- β activated kinase-1 expression has an unfavorable impact on survival in

- T3N1-3M0 esophageal squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(1):285-90.
319. Wei Y, Zhou RX, Wang Q, Fu B-b, Jing W, Wang H, editors. Expression and function of TAK 1 in osteosarcoma tissue2016.
 320. Yang Y, Qiu Y, Tang M, Wu Z, Hu W, Chen C. Expression and function of transforming growth factor- β -activated protein kinase 1 in gastric cancer. *Mol Med Rep*. 2017;16(3):3103-10.
 321. Cai PC, Shi L, Liu VW, Tang HW, Liu IJ, Leung TH, et al. Elevated TAK1 augments tumor growth and metastatic capacities of ovarian cancer cells through activation of NF- κ B signaling. *Oncotarget*. 2014;5(17):7549-62.
 322. Terada Y, Inoshita S, Nakashima O, Kuwahara M, Sasaki S, Marumo F. Regulation of cyclin D1 expression and cell cycle progression by mitogen-activated protein kinase cascade. *Kidney Int*. 1999;56(4):1258-61.
 323. Guttridge DC, Albanese C, Reuther JY, Pestell RG, Baldwin AS, Jr. NF-kappaB controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Mol Cell Biol*. 1999;19(8):5785-99.
 324. Iriondo O, Liu Y, Lee G, Elhodaky M, Jimenez C, Li L, et al. TAK1 mediates microenvironment-triggered autocrine signals and promotes triple-negative breast cancer lung metastasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):1994.
 325. Safina A, Sotomayor P, Limoge M, Morrison C, Bakin AV. TAK1-TAB2 signaling contributes to bone destruction by breast carcinoma cells. *Mol Cancer Res*. 2011;9(8):1042-53.
 326. Ray DM, Myers PH, Painter JT, Hoenerhoff MJ, Olden K, Roberts JD. Inhibition of transforming growth factor- β -activated kinase-1 blocks cancer cell adhesion, invasion, and metastasis. *British journal of cancer*. 2012;107(1):129-36.
 327. Jiang L, Yu L, Zhang X, Lei F, Wang L, Liu X, et al. miR-892b Silencing Activates NF- κ B and Promotes Aggressiveness in Breast Cancer. *Cancer Res*. 2016;76(5):1101-11.
 328. Safina A, Ren MQ, Vandette E, Bakin AV. TAK1 is required for TGF-beta 1-mediated regulation of matrix metalloproteinase-9 and metastasis. *Oncogene*. 2008;27(9):1198-207.

329. Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol.* 2000;2(10):737-44.
330. Huang HL, Chiang CH, Hung WC, Hou MF. Targeting of TGF- β -activated protein kinase 1 inhibits chemokine (C-C motif) receptor 7 expression, tumor growth and metastasis in breast cancer. *Oncotarget.* 2015;6(2):995-1007.
331. Hinz M, Stilmann M, Arslan S, Khanna KK, Dittmar G, Scheidereit C. A cytoplasmic ATM-TRAF6-cIAP1 module links nuclear DNA damage signaling to ubiquitin-mediated NF- κ B activation. *Molecular cell.* 2010;40(1):63-74.
332. Wu ZH, Wong ET, Shi Y, Niu J, Chen Z, Miyamoto S, Tergaonkar V. ATM- and NEMO-dependent ELKS ubiquitination coordinates TAK1-mediated IKK activation in response to genotoxic stress. *Molecular cell.* 2010;40(1):75-86.
333. Yang Y, Xia F, Hermance N, Mabb A, Simonson S, Morrissey S, et al. A cytosolic ATM/NEMO/RIP1 complex recruits TAK1 to mediate the NF-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)/MAPK-activated protein 2 responses to DNA damage. *Mol Cell Biol.* 2011;31(14):2774-86.
334. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.* 2018;32(19-20):1267-84.
335. Inokuchi S, Aoyama T, Miura K, Osterreicher CH, Kodama Y, Miyai K, et al. Disruption of TAK1 in hepatocytes causes hepatic injury, inflammation, fibrosis, and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(2):844-9.
336. Bettermann K, Vucur M, Haybaeck J, Koppe C, Janssen J, Heymann F, et al. TAK1 suppresses a NEMO-dependent but NF-kappaB-independent pathway to liver cancer. *Cancer cell.* 2010;17(5):481-96.
337. Yang L, Inokuchi S, Roh YS, Song J, Loomba R, Park EJ, Seki E. Transforming growth factor- β signaling in hepatocytes promotes hepatic fibrosis and carcinogenesis in mice with hepatocyte-specific deletion of TAK1. *Gastroenterology.* 2013;144(5):1042-54.e4.
338. Inokuchi-Shimizu S, Park EJ, Roh YS, Yang L, Zhang B, Song J, et al. TAK1-mediated autophagy and fatty acid oxidation prevent hepatosteatosis and tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2014;124(8):3566-78.

339. Sato S, Sanjo H, Takeda K, Ninomiya-Tsuji J, Yamamoto M, Kawai T, et al. Essential function for the kinase TAK1 in innate and adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1087-95.
340. Freudlsperger C, Bian Y, Contag Wise S, Burnett J, Coupar J, Yang X, et al. TGF- β and NF- κ B signal pathway cross-talk is mediated through TAK1 and SMAD7 in a subset of head and neck cancers. *Oncogene.* 2013;32(12):1549-59.
341. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med.* 2016;48(7):e245.
342. Dasgupta B, Chhipa RR. Evolving Lessons on the Complex Role of AMPK in Normal Physiology and Cancer. *Trends in pharmacological sciences.* 2016;37(3):192-206.
343. Taylor EB, An D, Kramer HF, Yu H, Fujii NL, Roeckl KS, et al. Discovery of TBC1D1 as an insulin-, AICAR-, and contraction-stimulated signaling nexus in mouse skeletal muscle. *The Journal of biological chemistry.* 2008;283(15):9787-96.
344. Wu N, Zheng B, Shaywitz A, Dagon Y, Tower C, Bellinger G, et al. AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake via GLUT1. *Molecular cell.* 2013;49(6):1167-75.
345. Zheng D, MacLean PS, Pohnert SC, Knight JB, Olson AL, Winder WW, Dohm GL. Regulation of muscle GLUT-4 transcription by AMP-activated protein kinase. *J Appl Physiol (1985).* 2001;91(3):1073-83.
346. Stoppani J, Hildebrandt AL, Sakamoto K, Cameron-Smith D, Goodyear LJ, Neufer PD. AMP-activated protein kinase activates transcription of the UCP3 and HKII genes in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(6):E1239-48.
347. Marsin AS, Bertrand L, Rider MH, Deprez J, Beauloye C, Vincent MF, et al. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. *Curr Biol.* 2000;10(20):1247-55.
348. Marsin AS, Bouzin C, Bertrand L, Hue L. The stimulation of glycolysis by hypoxia in activated monocytes is mediated by AMP-activated protein kinase and

- inducible 6-phosphofructo-2-kinase. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(34):30778-83.
349. Meng F, Li Y, Tian X, Fu L, Yin Y, Sui C, et al. Identification of TGF- β -activated kinase 1 as a possible novel target for renal cell carcinoma intervention. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014;453(1):106-11.
 350. Zhu J, Li Q, He JT, Liu GY. Expression of TAK1/TAB1 expression in non-small cell lung carcinoma and adjacent normal tissues and their clinical significance. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(12):15801-7.
 351. Mukhopadhyay H, Lee NY. Multifaceted roles of TAK1 signaling in cancer. *Oncogene*. 2020;39(7):1402-13.
 352. Liu W, Chang BL, Cramer S, Koty PP, Li T, Sun J, et al. Deletion of a small consensus region at 6q15, including the MAP3K7 gene, is significantly associated with high-grade prostate cancers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(17):5028-33.
 353. Wu M, Shi L, Cimić A, Romero L, Sui G, Lees CJ, et al. Suppression of Tak1 promotes prostate tumorigenesis. *Cancer Res*. 2012;72(11):2833-43.
 354. Cordas Dos Santos DM, Eilers J, Sosa Vizcaino A, Orlova E, Zimmermann M, Stanulla M, et al. MAP3K7 is recurrently deleted in pediatric T-lymphoblastic leukemia and affects cell proliferation independently of NF- κ B. *BMC Cancer*. 2018;18(1):663.
 355. Lamothe B, Lai Y, Hur L, Orozco NM, Wang J, Campos AD, et al. Deletion of TAK1 in the myeloid lineage results in the spontaneous development of myelomonocytic leukemia in mice. *PLoS One*. 2012;7(12):e51228.
 356. Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, Levonen AL. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol*. 2013;1(1):45-9.
 357. Lam CR, Tan C, Teo Z, Tay CY, Phua T, Wu YL, et al. Loss of TAK1 increases cell traction force in a ROS-dependent manner to drive epithelial-mesenchymal transition of cancer cells. *Cell death & disease*. 2013;4(10):e848.

358. Omori E, Morioka S, Matsumoto K, Ninomiya-Tsuji J. TAK1 regulates reactive oxygen species and cell death in keratinocytes, which is essential for skin integrity. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(38):26161-8.
359. Lam CRI, Tan MJ, Tan SH, Tang MBY, Cheung PCF, Tan NS. TAK1 regulates SCF expression to modulate PKB α activity that protects keratinocytes from ROS-induced apoptosis. *Cell Death & Differentiation*. 2011;18(7):1120-9.
360. Kajino-Sakamoto R, Omori E, Nighot PK, Blikslager AT, Matsumoto K, Ninomiya-Tsuji J. TGF-beta-activated kinase 1 signaling maintains intestinal integrity by preventing accumulation of reactive oxygen species in the intestinal epithelium. *J Immunol*. 2010;185(8):4729-37.
361. Ogura Y, Hindi SM, Sato S, Xiong G, Akira S, Kumar A. TAK1 modulates satellite stem cell homeostasis and skeletal muscle repair. *Nat Commun*. 2015;6:10123.
362. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Cohen R, Cros J, Faivre S, Raymond E, de Gramont A. Targeting the TGF β pathway for cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 2015;147:22-31.
363. Massagué J. TGFbeta in Cancer. *Cell*. 2008;134(2):215-30.
364. Syed V. TGF- β Signaling in Cancer. *J Cell Biochem*. 2016;117(6):1279-87.

8. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Kolorektal kanser içeren kalıtsal kanser sendromlarına genel bakış	11
Tablo 2. AJCC/UICC TNM evlere sınıflandırması	27
Tablo 3. 2017 AJCC Kolorektal Kanser Evrelemesi.....	28
Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri.....	38
Tablo 5. Cinsiyete göre yaşın karşılaştırılması.....	38
Tablo 6. Hastaların tümör özellikleri.....	42
Tablo 7. Hastaların KT ve RT özellikleri	44
Tablo 8. Hastaların TAK1 ve TIPE2 ekspresyonu	44
Tablo 9. Çeşitli parametrelere göre tümör boyutunun karşılaştırılması	49
Tablo 10. Klinikopatolojik özelliklere göre mortalitenin karşılaştırılması	50
Tablo 11. Klinikopatolojik özelliklere göre tümör TAK1 ekspresyonunun karşılaştırılması.....	52
Tablo 12. Klinikopatolojik özelliklere göre tümör TIPE2 ekspresyonunun karşılaştırılması.....	53
Tablo 13. Klinikopatolojik özelliklere göre normal TIPE2 ekspresyonunun karşılaştırılması.....	54
Tablo 14. Genel sağkalım ve çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması.....	57
Tablo 15. Cox regresyon analiz sonuçları	62

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Kolonun anatomik görüntüsü (9)	3
Şekil 2. Hastaların TNM sınıflamasının dağılımı.....	43
Şekil 3. Hastaların evreleri	43
Şekil 4. Lokalizasyona göre tümör boyutu	49
Şekil 5. Genel sağkalım eğrisi	56
Şekil 6. Yaş gruplarına göre genel sağkalım grafiği	58
Şekil 7. N evrelemesine göre genel sağkalım grafiği	58
Şekil 8. M evrelemesine göre genel sağkalım grafiği	59
Şekil 9. Evreye göre genel sağkalım grafiği	59
Şekil 10. PNI varlığına göre genel sağkalım grafiği	60
Şekil 11. KT varlığına göre genel sağkalım grafiği	60
Şekil 12. Tümör TAK1 ekspresyonuna göre genel sağkalım grafiği.....	61
Şekil 13. Tümör TIPE2 ekspresyonuna göre genel sağkalım grafiği	61

10. RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1. High grade adenokarsinom (200x Hematoksilen/Eozin)	39
Resim 2. Low grade adenokarsinom (100x Hematoksilen/Eozin).....	39
Resim 3. Taşlı yüzük hücreli karsinom (200x Hematoksilen/Eozin)	40
Resim 4. Müsinöz adenokarsinom (100x Hematoksilen/Eozin)	40
Resim 7. TIPE2 normal mukoza pozitif ekspresyon (200x)	45
Resim 8. TIPE2 normal mukoza negatif ekspresyon (200x).....	45
Resim 9. TIPE2 tümör pozitif ekspresyon (200x).....	46
Resim 10. TIPE2 tümör negatif ekspresyon (200x)	46
Resim 11. TAK1 normal mukoza pozitif ekspresyon (200x).....	47
Resim 12. TAK1 normal mukoza negatif ekspresyon (200x)	47
Resim 13. TAK1 tümör pozitif ekspresyon (200x)	48
Resim 14. TAK1 tümör negatif ekspresyon (200x).....	48