



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMLARDA STROMAL MAST HÜCRE
SAYISI, MİKRODAMAR YOĞUNLUĞU VE C-ERBB2 BOYANMASININ
SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Bahar ELEZOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMLARDA STROMAL MAST HÜCRE
SAYISI, MİKRODAMAR YOĞUNLUĞU VE C-ERBB2 BOYANMASININ
SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Bahar ELEZOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Şahsine TOLUNAY

Bursa-2010

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	17
Bulgular.....	26
Tartışma ve Sonuç.....	46
Kaynaklar.....	51
Ekler.....	58
Teşekkür	59
Özgeçmiş	60

ÖZET

Kolorektal karsinomalar tüm karsinomaların %10'unu oluşturmakta ve karsinomadan ölüm sebepleri arasında 2. sırada yer almaktadır. Kolorektal adenokarsinomalar ise kolorektal karsinomaların %98'ini oluşturmaktadır. Sık karşılaşıldığı ve insan sağlığı açısından en önemli tümörlerden biri olduğu için prognozu belirlemede bilinen faktörlerin yanı sıra yeni yardımcı yöntemlere ihtiyaç vardır.

01-01-2005 / 31-12-2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında kolorektal adenokarsinoma tanısı almış 204 olgu çalışma kapsamına alındı. Olgulara ait bloklardan elde edilen kesitlere immunohistokimyasal olarak faktör 8, c-erbB2 ve histokimyasal olarak toluidin blue boyamaları uygulandı. Mast hücre sayısının, mikrodamar yoğunluğunun, c-erbB2 boyanma paterninin sağkalım ile ve bilinen diğer prognostik faktörler ile (hastaların yaşı, cinsiyeti, tümörün yerleşimi, derecesi, tümör dokusunda vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenfatik invazyon, peritümöral lenfositik infiltrasyon, desmoplastik reaksiyon, lenf nodülü metastazı) ilişkisi değerlendirildi.

İstatistiksel olarak mast hücre sayısı ile sağkalım ve derece arasında anlamlı bir ilişki saptandı. C-erbB2 ile evre arasında anlamlı, c-erbB2 ile derece arasında da anlamlıya yakın ilişki saptandı. Mast hücre sayısı ile mikrodamar yoğunluğu arasında korelasyon mevcuttu. Diğer prognostik faktörler ile mast hücre sayısı, mikrodamar yoğunluğu ve c-erbB2 arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal adenokarsinoma, mast hücresi, mikrodamar yoğunluğu, c-erbB2, prognostik faktörler.

SUMMARY

The Relation Between Stromal Mast Cells, Microvessel Density and C-erbB2 Staining with Survival and Prognostic Factors in Colorectal Adenocarcinomas

Colorectal carcinomas accounts for %10 of all carcinomas and they are located in 2nd place among the causes of death from carcinoma. Colorectal adenocarcinomas accounts for %98 of colorectal carcinomas. Since those carcinomas are observed frequently and they are one of the significant tumors for the human health, there is need to determinate new helpful methods in addition to known prognostic factors.

In the date between 01/01/2005 and 31/12/2008, we included a total number of 204 cases which were diagnosed as colorectal adenocarcinoma in Uludag University Medical Faculty Pathology Department. Sections from blocks of cases were applied factor 8, c-erbB2 immunohistochemically and toluidine blue histochemically. Association between mast cell number, microvessel density, pattern of c-erbB2 staining and survival, other known prognostic factors (age of the patients, gender of the patients, location of the tumors, grade of the tumors, vascular invasion, perineural invasion, lymphatic invasion in the tumoral stroma, peritumoral lymphocytic infiltration, desmoplastic reaction and lymph nodule metastases) were evaluated.

Statistically we determined a significant association between survival and grade with mast cells. Also found significant association between c-erbB2 and stage, a close significant association between c-erbB2 and grade. There was correlation between mast cell and microvessel density. There was no statistically significant relation between c-erbB2, mast cell, microvessel density and other prognostic factors.

Key words: Colorectal adenocarcinoma, mast cell, microvessel density, c-erbB2, prognostic factors.

GİRİŞ

Kolorektal adenokarsinomalar tüm kolorektal karsinomaların %98'ini oluşturan, her yıl yaklaşık 450.000 mortaliteye neden olan ve karsinomadan ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer alan insan sağlığı için önemli bir malignitedir (1). Ülkemizde görülme sıklığı akciğer, meme ve mide adenokarsinomalarından sonra dördüncü sırada yer alır. Kadın ve erkek cinsiyet arasında eşit oranda görülen kolorektal karsinomaların ortaya çıkma yaşı ortalama 62'dir. En sık yerleşim yeri rektosigmoid bölgedir (2).

Bu sık görülen ve mortalite oranı yüksek olan malignitede prognozu etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında kolorektal adenokarsinoma tanısı almış olgularda tümör stromasında mast hücre (MH) sayısının, mikrodamar yoğunluğunun (MDY), tümör hücrelerinde c-erbB2 immunoreaktivitesinin bilinen prognostik faktörler ile (yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, derecesi, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, desmoplastik reaksiyon, lenfositik infiltrasyon, lenf nodülü metastazı) ve sağkalım ile ilişkisini saptamaktır.

I. Etyolojik Faktörler

Kolorektal adenokarsinomaların etyolojisinde rol oynayan etmenleri şu şekilde sıralayabiliriz:

IA. Prekanseroz Lezyonlar

IAa. Adenomatöz Polipler

Kolorektal adenokarsinoma neden olan birçok etyolojik faktör vardır ve bunların arasında adenomatöz polipler ilk sırada yer alır (3). Adenomatöz poliplerin görülme sıklığı yaş ile artmakta olup prevalansı 60 yaşından sonra %40-50'dir. Histolojik tiplerine göre 4'e ayrılır. Bunlar tubuler adenoma, tubulovillöz adenoma, villöz adenoma ve serrated adenomadır. Rutin pratiğimizde en sık karşılaştığımız adenoma tipi tubuler adenomadır. Saplı adenomatöz polipler baş, boyun ve sap olmak üzere 3 bölümden oluşur. Sap

kısmı nonneoplastik epitelden oluşur. Sap kısmının adenomatöz epitel ile birleştiği yer boyun kısmıdır. Baş kısmı ise adenomatöz epitelden oluşur. Adenomatöz epitel geniş, uzamış, hiperkromatik ve tabakalanma artışı gösteren nükleus içerir. Adenomatöz polipler adenomatöz epitelin büyüme paternine göre adlandırılırlar. Tubuler adenomada tubul yapılarını oluşturan adenomatöz epitelin proliferasyonu izlenir. Villöz adenoma, adenomatöz epitelin parmak benzeri büyüme paterni ile karakterizedir. Tubulovilloz adenomalarda hem tubuler adenomanın hem de villöz adenomanın özellikleri gözlenir. Serrated adenomalarda ise mikroskobik olarak kriplerde testere dişi görünüm mevcuttur. Adenomatöz poliplerin içinde en sık villöz adenomalar karsinomaya dönüşürler. Malignite insidansı tubuler adenomalarda %1-5, villöz adenomalarda yaklaşık %30-70'dir (4). Karsinoma gelişme riskinin, adenomatöz poliplerin histolojik tipinden başka çap, displazi derecesi ve sayı ile de ilişkisi vardır (5). Çapları iki cm'den büyük olanlarda karsinoma riski %50' ye kadar çıkmaktadır.

Adenomatöz poliplerden karsinoma gelişimi karsinogenez olarak adlandırılır ve 3 yol ile gerçekleşir.

1. Yol: Kromozomal instabilite yolu olarak adlandırılır ve karsinoma gelişiminde anayol olarak kabul edilir. Bu yolda en erken olay tümör baskılayıcı gen olan Adenomatöz Polipozis Koli (APC) geninin kaybıdır. APC geni kaybı durumunda B-Catenin nükleusta yer değiştirerek c-myc ve cyclin D1 genlerinde transkripsiyonu aktive eder ve hücre proliferasyonunu hızlandırır. APC mutasyonunun ardından K-ras mutasyonu meydana gelir. K-ras geni aktif guanozin trifosfat ile inaktif guanozin trifosfat arasındaki sinyal iletim molekülünü kodlar. Bu genin mutasyonu gerçekleştiğinde mitotik sinyaller iletmeye devam eder. K-ras nokta mutasyonları kolon karsinomalarının %40'ında ve familial adenomatöz polipozisli (FAP) hastaların %36'sında gözlenmiştir. DCC (Deleted In Colorectal Carcinoma) bir tümör baskılayıcı gen olup kolorektal karsinomada sıklıkla inaktiftir. Bu genin kodladığı protein bir hücre adhezyon molekülüdür. Kolorektal karsinogenezde p53 tümör baskılayıcı genindeki kayıp en geç ortaya çıkar.

2. Yol: Mikrosatellit instabilite (MSI) yolağıdır. Tamir genlerinin kaybı sonucu mikrosatellit denilen tekrarlayan kısa DNA dizileri DNA replikasyonu sırasında kararsız hale gelir ve tekrarlayan dizilerde yaygın değişikliklere yolaçar. Mikrosatellit kararsızlığı sonucunda invaziv karsinomalar gelişir.

3. Yol: CpG adacık metilasyon (CIMP) fenotipidir. Serrated adenoma yolağı olarak da bilinir.

Kolorektal karsinoma patogenezinin %75-80'inde kromozomal instabilite yolağı, kalan bölümünde ise MSI ve CIMP yolakları sorumludur. Bu yolaklar bazı durumlarda izole olarak ve bazen de birlikte, kolorektal karsinoma patogenezinde rol alır.

IAb. İntraepitelyal Neoplazi

Prekanseroz lezyonlar içerisinde adenomatöz poliplerden sonra ikinci sırada kolorektal intraepitelyal neoplazi gelmektedir. Kolorektal intraepitelyal neoplazi düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere 2'ye ayrılır. Düşük dereceli intraepitelyal neoplazide nükleus iğsi veya oval şekilli, hafif hiperkromatik olup epitelin bazal kısmında lokalizedir. Müsin içeriğinde azalma, nükleer pleomorfizm, kromatin dağılımında değişiklikler de mevcuttur. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazide hücrenin apikal bölgesinde bazen de tüm sitoplazmayı kaplayan hiperkromatik nükleus, nükleus/sitoplazma oranında artış, nükleer düzensizlik, polarite kaybı ve kribriformite oluşturmaya eğilim dikkat çekicidir (6).

IB. Genetik Faktörler

Etyolojik faktörler içerisinde prekanseroz lezyonlardan sonra ikinci sırada genetik faktörler yer almaktadır. Kolon karsinomalarının %5-10'u aileseldir ve yaklaşık 1/3'ünün birinci derece akrabalarında da karsinoma olduğu saptanmıştır. Genetik faktörleri polipozis ve nonpolipozis sendromlar olarak 2'ye ayırabiliriz. Familial adenomatöz polipozis sendromu (FAP), 100 veya daha fazla kolorektal adenoma varlığının ve APC geninde germline mutasyonun olduğu major polipozis sendromudur. FAP olan kişilerde kolon karsinomu daha sık görülmektedir. FAP'te adenomalar 10 ile 20 yaş arasında saptanmaya başlar, yaş ilerledikçe sayı artar ve karsinoma gelişimi ortalama 40 yaşında olur. Nonpolipozis sendromlar içinde kalıtsal karsinomanın en sık

görülen şekli “herediter nonpolipozis kolorektal karsinom” olup Lynch 1 ve Lynch 2 sendromu olmak üzere 2 gruba ayrılır. Lynch 1’de yalnızca kolorektal karsinoma mevcut iken Lynch 2’de kolorektal karsinoma ile birlikte diğer organ karsinomaları da görülmektedir (7).

IC. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Özellikle ülseratif koliti olanlarda daha belirgin olmak üzere inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda karsinoma riski artmıştır. Hastalık süresi 8-10 yıl olanlarda %2, 20 yılı geçenlerde %8 ve 30 yıl olanlarda %18-20’dir. Kolorektal karsinoma, Crohn hastalığında da gelişebilir fakat bu risk, normal popülasyondan 2-3 kat daha yüksek iken ülseratif kolitteki riskten daha düşüktür (7).

ID. Çevresel Faktörler

Kolorektal karsinoma neden olan bir diğer etyolojik faktör ise çevresel faktör olup bunların arasında en önemlisi diyetdir. Yüksek kalorili, hayvansal yağdan, kırmızı etten zengin, sebze ve liften fakir diyet kolorektal karsinoma ile ilişkilidir. Kırmızı ette bulunan yüksek hem içeriği ve ortaya çıkan nitrozaminler mukozaya zarar vererek karsinoma gelişiminde rol oynamaktadır. Yüksek oranlı hayvansal yağ alımı safra içeriğinin bol miktarda salgılanmasına yol açar. Safra içeriğinin aşırı salgılanması karsinojen madde oluşturan barsak bakterilerinin artışına yol açarak ve aynı zamanda mukoza üzerinde direkt hasar oluşturarak karsinogenezi hızlandırır. Ayrıca yağlardan oluşan fekapentan, barsak epiteli üzerinde alkilleyci ajanlara benzer etki yapar. Liften fakir diyet, feçes miktarını azaltarak besinlerin barsaktan geçiş sürelerinin uzamasına yol açar. Geçiş zamanı uzadıkça diyetle bulunan karbonhidratların bakteriler tarafından karsinojen maddelere dönüştürülme oranı ve mukozanın bu maddelerin etkisi altında kalma süresi artar (8).

Alkol ve sigara kullanımı, asbest, organik lif ve organik çözücülerin uzun süreli etkisi altında kalma, serviks karsinoması için radyoterapi alımı kolorektal karsinoma gelişme riskini arttırmaktadır (9).

Fiziksel aktivite artışı, nonsteroid antiinflamatuvarlardan özellikle aspirin alımı, postmenopozal kadınlarda kullanılan hormon replasman

tedavisi, vitamin D, kalsiyum ve diğer vitaminlerin alınımının kolorektal karsinoma gelişme riskini azalttığı öne sürülmüştür (10).

II. Klinik Bulgular

İlk ve en sık karşılaşılan bulgu dışkılama alışkanlıklarındaki değişmedir. Eğer tümör sol kolonda lokalize ise lümenin daha dar olması, feçesin sert olması, tümörün daha çok anüler tarzda büyümesi nedeni ile obstrüksiyon bulguları sıktır. Sağ kolonda dışkının daha sulu olması, lümenin geniş olması ve tümörün sıklıkla ekzofitik büyümesi nedeni ile obstrüksiyon bulguları görülmez. Anemi, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, abdominal distansiyon, karın ağrısı başlıca semptomlardır (11).

III. Tanı Yöntemleri

Kolorektal karsinomaların %50'si rektosigmoid bölgede yerleştiği için rektal muayene tanıda ilk başvurulacak yöntemdir. Kolonoskopi, lezyondan biyopsi almanın yanısıra kolonun başka bir yerinde patoloji olup olmadığının saptanmasına da yardımcı olur. Karsinoembriyonik Antijen (CEA) değerleri kolorektal karsinomaların erken dönemlerinde negatif olduğu için tanıdan çok tedavinin takibi, rekürrenslerin ve metastazların erken saptanmasında yararlanılabilmektedir. Kolorektal karsinomaların tanısında biyopsi altın standarttır (12).

IV. Tedavi Yöntemleri

Kolorektal karsinomalarda başlıca tedavi yöntemi cerrahidir (13). Kemoterapi ve radyoterapi de yardımcı tedavi yöntemleridir.

V. Makroskopik Özellikler

Kolorektal karsinomalar makroskopik olarak polipoid, ekzofitik, ülseratif ve diffüz infiltratif tip olmak üzere dört grupta sınıflandırılır. Polipoid

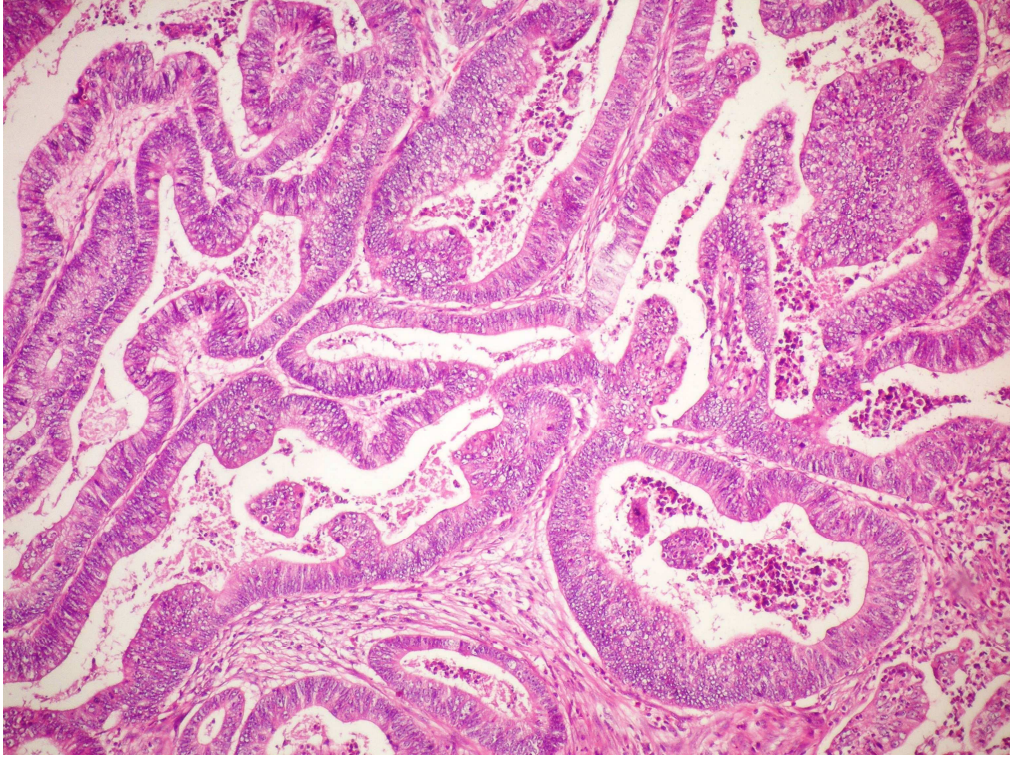
tip, lümen içine doğru büyüyen karnabahar görünümlü tümörler olup daha çok çekum ve sağ kolonda görülür. Nodüler, lobule veya papiller yüzeye sahip olabilir. Ekzofitik tip aslında değişik derecelerde ülserasyonun eşlik ettiği bir polipoid karsinomadır. Ülseratif tip, ortası çökük nekrotik bir taban ve etrafında kabarık bir kenardan oluşan tipik malign ülser görünümüne sahiptir. Bazı tümörlerde, lezyonun çoğu alanında da ülserasyon meydana gelebilir. Daha çok sol kolon karsinomalarında görülür. Diffüz infiltratif tip ise barsak segmentini nodüler kitle oluşturmaksızın diffüz olarak infiltre eder. Barsağın segmental diffüz kalınlaşması, midenin linitis plastika görünümüne benzer. Taşlı yüzük hücreli karsinomalarda rastlanır (14).

VI. Mikroskopik Özellikler

Kolorektal adenokarsinomalar kolorektal karsinomaların en sık karşılaşılan tipidir. Tümöral dokuyu oluşturan hücreler kolumnar şekilli, iri, hiperkromatik, düzensiz dağılımlı kromatin paternine sahip nükleuslu ve nükleollerini belirgin olup fibrokollajene tümör stroması içerisinde boyut ve konfigürasyonları değişken düzensiz glandüler yapılanma oluştururlar. Tümör hücrelerinde atipik mitotik figürler siktir. Kolorektal karsinomada mukus hücreleri genellikle mevcut olup endokrin hücreler, paneth hücreleri ve metaplastik skuamoz hücreler de bulunabilir (15). Yer yer glandüler yapılanmaların içinde hafif eozinofilik boyanan sekresyon materyali izlenebilir (Şekil-1).

Mikroskopik olarak kolorektal adenokarsinomaların başlıca 2 ana büyüme paterni vardır. Ekspansif tip, fibröz doku ile çevrelenen nodüler yapılanma, infiltratif tip ise fibröz stroma içerisinde diziler yada küçük topluluklar oluşturan büyüme paterni şeklindedir. Ekspansif büyüme polipoid karsinomalarda görülürken infiltratif büyüme ülseratif ve diffüz infiltratif gelişimli karsinomalarda siktir. Ekstrasellüler müsin %50'den fazla olduğunda kolorektal müsinöz adenokarsinoma olarak adlandırılır ve kötü prognozlidir. Peritümöral inflamatuvar ve tümöral desmoplastik yanıt değişken yoğunlukta gözlenebilir. Stromada inflamatuvar hücrelerin çoğu T lenfosit olup B

lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler, S-100 pozitif boyanan dendritik hücreler de bulunabilir. Tümör barsak duvarının tüm katlarını invaze ederek perikolik yağlı dokuya yayılabilir (16).



Şekil-1: Kolorektal adenokarsinoma (H-EX100).

VII. Derecelendirme

Kolorektal adenokarsinomalar glandüler yapıların baskınlığına göre iyi, orta, az ve indiferansiye olarak derecelendirilir (WHO 2000).

Derece 1 (iyi diferansiye): Tümörün %95'inden fazlasında glandüler yapılanma mevcut.

Derece 2 (orta derecede diferansiye): Tümörün %50-95'inde glandüler yapılanma mevcut.

Derece 3 (kötü diferansiye): Tümörün %5-50'sinde glandüler yapılanma mevcut

Derece 4 (indiferansiye): Tümörün %5'ten azında glandüler yapılanma mevcut.

İyi diferansiye kolorektal adenokarsinomalar, olguların yaklaşık %10'unu oluşturur. Bu tümörler uzun ve yüksek kolumnar epitelle döşeli glandların varlığı şeklinde olup intraglandüler papiller komponent içerebilir. Yapısal kompleksliği minimal olup hücrelerde hiperkromazi ve pleomorfizm mevcuttur. Orta derecede diferansiye adenokarsinomalar değişik miktarlarda müsin sekrete ederler. Mikroskopik olarak kribriiform yapı oluşturma eğilimindedirler. Glandüler boşluklarda nekrotik hücre odakları gözlenebilir. Tümör hücreleri, kolumnar hücreler ve goblet hücrelerinin karışımı şeklinde olup diferansiyasyon derecesi azaldıkça kuboidal ya da yuvarlak şekil alır. Az diferansiye adenokarsinomalar tüm kolorektal karsinomaların %10'unu oluşturur, gland sayısı azdır veya hiç yoktur. Glandlar küçük ya da yapısal olarak komplekstir. Müsin üretimi azalmıştır ya da mevcut değildir. İnfiltrasyon tek hücreler halinde veya hücrelerin küçük kümeleri şeklinde olabilir. Genellikle lümen yoktur. Yoğun periferik kromatin birikimi göze çarpar ve polarite kaybı gözlenir. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomalar derece 3 olarak kabul edilirler. İndiferansiye tip ise glandüler yapılanma, intrasitoplazmik müsin yokluğu ile karakterizedir (17).

VIII. Prognostik Faktörler

Kolorektal adenokarsinomalarda prognozu belirlemek önemlidir çünkü hastalığın tedavi şekli prognostik parametrelere göre yön almaktadır. Prognozu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi hastalığın evresidir (18).

VIII.A. Evre

Hastalığın evrelemesinde bugüne kadar 4 değişik evreleme sistemi kullanılmıştır. Bunlar 1932 ve 1936 yıllarına ait Duke's Sınıflaması (Tablo-1, Tablo-2), Astler-Coller Sınıflaması (Tablo-3) ve günümüzde yaygın olarak kullanılan TNM Sınıflamasıdır (Tablo-4).

Tablo-1: Duke's Sınıflaması (1932).

Evre A	Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamıştır.
Evre B	Tümör muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiştir. Lenf nodülü metastazı yoktur.
Evre C	Tümör lenf nodülü metastazı yapmaktadır.

Tablo-2: Duke's Sınıflaması (1936).

Evre A	Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamıştır.
Evre B	Tümör muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiştir. Lenf nodülü metastazı yoktur.
Evre C	Bölgesel lenf nodüllerinde metastaz mevcuttur.
Evre D	Mezenterik kan damarı çevresindeki lenf nodüllerinde metastaz mevcuttur.

Tablo-3: Astler-Coller Sınıflaması.

Evre A	Tümör mukozada sınırlıdır.
Evre B1	Tümör submukozada sınırlıdır, lenf nodülü metastazı yoktur.
Evre B2	Tümör kas tabakasına sınırlıdır, lenf nodülü metastazı yoktur.
Evre C1	Tümör barsak duvarını aşmadığı halde lenf nodülü metastazı mevcuttur.
Evre C2	Tümör barsak duvarını aşmış ve lenf nodülü metastazı mevcuttur.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan sınıflama American Joint Commitee'nin (AJC) TNM sınıflamasıdır. Bu sınıflamada T primer tümör invazyonunu, N lenf nodülü metastazını, M uzak metastazı göstermektedir.

Tablo-4: TNM Sınıflaması.

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1,T2	N0	M0
Evre 2	T3 T4	N0 N0	M0 M0
Evre 3	Herhangi bir T Herhangi bir T	N1 N2	M0 M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

T: Primer tümör

Tx: Primer tümörü bilinmemektedir.

T0: Primer tümör yoktur.

Tis: Karsinoma insitu

T1: Tümör submukozaya invazedir.

T2: Tümör muskularis propriaya invazedir.

T3: Tümör subseroza ya da non-peritonealize perikolik-perirektal dokuya invazedir.

T3a: Tümör muskularis propriadan subserozaya doğru 0-1 mm. invazyon göstermektedir.

T3b: Tümör muskularis propriadan subserozaya doğru 1-5 mm. invazyon göstermektedir.

T3c: Tümör muskularis propriadan subserozaya doğru 5-15 mm. invazyon göstermektedir.

T3d: Tümör 15 mm'nin üzerinde perirektal, perikolik yumuşak dokulara invazyon göstermektedir.

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

T4a: Tümör komşu organ ya da yapılara invazyon göstermektedir.

T4b: Tümör visseral peritona penetredir.

- N:** Bölgesel lenf nodülleri
Nx: Bölgesel lenf nodülleri değerlendirilememektedir.
N0: Lenf nodülü metastazı yoktur.
N1: 1-3 arasında lenf nodülü metastazı mevcut.
N2: 4 veya daha fazla lenf nodülü metastazı mevcut.
M: Uzak metastaz
Mx: Uzak metastaz değerlendirilememektedir.
M0: Uzak metastaz yoktur.
M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Tablo-5: Farklı Evreleme Sistemlerinde Kolorektal Karsinomaların Evrenmesi.

	Dukes	Astler-Coller	TNM
Mukozaya sınırlı tümör invazyonu	A	A	Tis, N0
Submukozaya sınırlı tümör invazyonu, lenf nodülü metastazı yok	A	B1	T1, N0
Submukozaya sınırlı tümör invazyonu, lenf nodülü metastazı mevcut	C	C1	T1, N1-2
Kas tabakasına sınırlı tümör invazyonu, lenf nodülü metastazı yok	A	B2	T2, N0
Kas tabakasına sınırlı tümör invazyonu, lenf nodülü metastazı mevcut	C	C1	T2, N1-2
Kas tabakasının tamamı boyunca tümör tutulumu, lenf nodülü metastazı yok	B	B2	T3, N0
Kas tabakasının tamamı boyunca tümör tutulumu, lenf nodülü metastazı mevcut	C	C2	T3, N1-2
Tümör komşu organları tutmuş, lenf nodülü metastazı yok	B	B2	T4, N0
Tümör komşu organları tutmuş, lenf nodülü metastazı mevcut	C	C2	T4, N1-2
Diğer faktörlere bakılmaksızın uzak metastaz varlığı	D	D	T1-4, N0-2, M

VIII.B. Lenf Nodülü Metastazı

Lenf nodülü metastazı prognozu etkileyen önemli faktörlerden biri olup evrelendirmede esas alınan kriterlerden biridir. Kolorektal adenokarsinomalarda tümör lenf nodüllerine yayıldığında sağkalım oranı belirgin oranda düşüş gösterir (19).

VIII.C. Lenfatik ve Vasküler İnvazyon

Lenfatik invazyon ve vasküler invazyon önemli prognostik faktörler olup lenfatik invazyon ve kan damarı invazyonunun yaygın bulunması durumunda sağkalım süresi azalır (20).

VIII.D. Perinöral İnvazyon

Perinöral invazyon kötü prognoz faktörü olup diğer prognostik faktörler ile birlikte bulunma eğilimindedir (21).

VIII.E. Cerrahi Sınır Pozitifliği

Makroskobik yada mikroskopik olarak cerrahi sınır pozitifliğinin olması kötü prognoz ile birlikte (22).

VIII.F. Obstrüksiyon ve Perforasyon

Barsak duvarında obstrüksiyon ve perforasyon olması durumunda prognoz kötüdür (23).

VIII.G. Lokalizasyon

Lokalizasyonun etkisi prognozu belirlemede minimaldir (24).

VIII.H. Multisentrisite

Eş zamanlı birden fazla kolon malignitesi olan hastaların prognozu soliter kolorektal karsinomalı hastalarinki ile benzerdir (25).

VIII.I. İnvazyon

Tümör mukoza ve submukozaya sınırlı olduğunda prognoz daha iyi olup, serozaya yayıldığında prognoz kötüleşir (26).

VIII.J. Yaş

Tümör çok genç ve çok yaşlılarda görüldüğünde prognoz kötüdür (27).

VIII.K. Cinsiyet

Prognozun kadınlarda erkeklere oranla daha iyi olduğu gözlenmiştir (28).

VIII.L. Nöroendokrin Hücre Varlığı

Nöroendokrin hücre varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (29).

VIII.M. Hücrenin S Fazı

Hücrenin S fazında ölçülmüş yüksek proliferatif aktivitenin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30).

VIII.N. CEA Düzeyi

Serum CEA düzeyi 5 ng/dl üzerindeki düzeyler tümör evresinden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (31).

VIII.O. Stromal İltihabi Hücre İnfiltrasyonu ve Desmoplastik Reaksiyon

Polimorfonükleer lökositler, lenfositler, plazma hücreleri, histiyositlerden oluşan inflamatuvar yanıt ve stromanın artması sonucu oluşan desmoplastik yanıt oluşturan tümörlerin iyi prognozlu olduğu öne sürülmektedir (32).

VIII.P. Anjiogenez

Anjiogenez daha önce mevcut damarlardan yeni kapillerlerin gelişmesi olup tümörün büyümesi ve metastaz yapması için gereklidir. Tümör 1-2 mm³'e ulaştığında yeni kan damarlarına ihtiyaç duyar. Tümör hücrelerinden, fibroblastlardan, endotel hücrelerinden, makrofajlardan ve plazma hücrelerinden anjiogenik maddeler salınır. Anjiogenik uyarıcılar hipoksi, spesifik büyüme faktörleri ve interlökinlerdir. Anjiogenik maddelerin salınımından sonra endotel hücreleri tümöre doğru uzanım gösterirler ve kapillerleri oluşturarak içinde çoğalırlar. MH, makrofaj ve lenfositler anjiogeneze rol oynar. Bunlar arasında MH anjiogenik özellikler gösteren birçok kimyasal medyatör salgılar. Bunlar proteaz (triptaz), büyüme faktörleri (FGF, VEGF), sitokinler (TNF alfa, IL8), heparin ve histamindir. Anjiogenezi değerlendirmede CD105, CD34, CD31, Faktör 8 gibi immunohistokimyasal boyamalardan yararlanılabilir. Biz bu çalışmada anjiogenezi değerlendirmek için Faktör 8 immunboyasını kullandık. Faktör 8 multimerik glikoproteindir ve endotel hücreleri tarafından sentezlenir. Weibel-Palade cisimciklerinde depolanır. Geni X kromozomuna lokalizedir. Dolaşımda stabil kompleks oluşturmak için von Willebrand faktör (vWF)'e

bağlanır. Normal, reaktif ve neoplastik endotel hücrelerine spesifiktir. Bazı çalışmalarda anjiogenezin rekürrens ve azalmış sağkalım oranları ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda ise anjiogenezin daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (33). Anjiogenez melanom, meme, prostat, akciğer, deri, larinks, oral kavite ve mesane tümörlerinde prognostik faktör olarak bulunmuştur ve sağkalım süresinin kısılması ile ilişkili olarak saptanmıştır (34).

VIII.R. C-erbB2

Tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesi olup her2-neu olarak ta adlandırılmaktadır. Epidermal büyüme faktör reseptörüne benzeyen ve hücre membranında yer alan bir onkogendir. C-erbB2 geni kromozom 17'de lokalize olup artmış ekspresyonu malign transformasyon, mitotik aktivite artışı, invazyon ve metastaz ile ilişkilidir (35). Yapısal olarak tirozin kinaz ile ilişkili Tip 1 reseptör ailesi; EGFR, c-erbB2 (HER-2), c-erbB3 (HER-3), c-erbB4 (HER4)'ü içerir. Tip 1 reseptör ailesi, normal hücrelerin diferansiyasyon ve proliferasyonları için önemlidir. Ayrıca bu reseptörler onkojenik sürece aracılık edebilirler. C-erb B2, tip 1 reseptör ailesinin 2. üyesidir. Üç bölümden oluşur:

1-Ekstrasellüler ligand bağlayan kısım

2-Transmembran bölümü

3-İntrasitoplazmik tirozin kinaz kısmı (bu alan ligand bağlandığında aktive olur.)

C-erbB2 fetüste ureter, proksimal ve distal renal tübüller, gastrointestinal ve bronşiyolar epitelde yüksek düzeyde eksprese edilir. Erişkinde ise sadece renal tübüllerde nadiren eksprese edilmekte olup bununla birlikte meme, over, mide, mesane, özofagus, tükürük bezleri, akciğer ve böbrek karsinomalarında ekspresyon gösterir. Yapılan birçok çalışmada meme karsinomalı hastaların %30'unda eksprese edildiği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (36). Anti-HER-2 monoklonal antikor ile tedavi edilen bu hastalarda tümör volümünün azaldığı ve sağkalımın arttığı gösterilmiştir (37). Meme karsinoması ile c-erbB2 ekspresyonu arasında literatürde çok sayıda yayın olmasına karşılık kolorektal karsinomalarda bu

konuda yapılmış az sayıda yayın mevcuttur. Kolorektal karsinomalarda membranöz c-erbB2 ekspresyonu %0-%83 aralığında değişmekte olup %70 oranında sitoplazmik ekspresyon saptanan çalışmalar mevcuttur (38, 39). Genel olarak kolorektal adenokarsinomalarda yapılan az sayıdaki çalışmaların sonuçlarına baktığımızda c-erbB2'nin sağkalım ile ilişkisi saptanamamıştır (40, 41).

VIII.S. Mast Hücre İnfiltrasyonu

MH'lerinin bağışıklık sisteminin bir parçası olduğu bilinmektedir. İmmün cevap, inflamatuvar reaksiyon ve doku tamirinde rol oynadığından dolayı özellikle dış ortam ile sürekli temas eden deri, solunum sistemi, akciğer, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde çok sayıda bulunurlar. Kan damarları, lenfatikler ve sinir liflerinin çevresinde yerleşirler. MH'leri fagositöz yapar, sitokin üretir, vazoaktif madde salgılar ve membranlarında immünglobulin E (IgE), immünglobulin G (IgG) ve kompleman reseptörleri bulunur. Yüksek afinitesi yüzünden MH'leri IgE ile kaplanır. Allerjik reaksiyonlarda allerjenin bu reseptörlere bağlanmasıyla aktive olurlar. Aktive olduktan sonra hızlıca granülleri ve çeşitli hormonal mediatörleri interstisyuma bırakırlar. Hematopoetik progenitör hücrelerden kaynaklanırlar. Kemik iliği ve periferik kanda MH progenitörleri gösterilmiştir. Bu hücrelerin göç ederek çeşitli organlarda farklılaşıp olgunlaştıkları düşünülmektedir. MH'lerinin gelişim ve farklılaşmalarında sitokinler ve başka faktörler karmaşık bir ağ içinde etki yaparlar. Büyüme faktörlerinin en önemlisi kök hücre faktörüdür. Bu faktör, MH büyüme faktörü veya KİT ligandı olarak da adlandırılır. Kök hücre faktörü, MH'lerinin CD34 pozitif progenitör hücrelerinden gelişmesini sağlar. İki tip MH'si tanımlanmıştır; Bunlar bağ dokularında bulunan MH ve mukozal MH'leridir. Mukozal MH'lerinin aktiviteleri T hücrelerine bağımlıdır. Bağ dokularında bulunan MH'leri çok sayıda bazofilik granül içerir. Granüllerde bulunan nötral proteazlara göre üç alt tipe ayrılır. Bunlar triptaz içerenler, kinaz içerenler ve her iki enzimi birden içerenlerdir.

MH'leri başlıca üç gruba ayrılan çok sayıda biyolojik aktif mediatörün kaynağıdır:

1. Granüllerde depo edilenler: Histamin, serotonin, adenozin, heparin, triptaz, kinaz, elastaz, kollajenaz, karboksipeptidaz A veya B, katepsin, asit hidrolaz, oksidatif enzimler, β - galaktozidaz, β -glukuronidaz, arilsülfataz , β - heksaminidaz, kemotaktik faktörler

2. Uyarıdan sonra de novo sentezlenenler: Lipit mediatörler, membran fosfolipit transformasyon ürünleri, prostaglandinler, lökotrienler, tromboksan

3. Sitokinler: İnterlökin (IL) 1,3,4,5,6,8,10, GM-CSF, TNF- α , TGF- β , VEGF, bFGF.

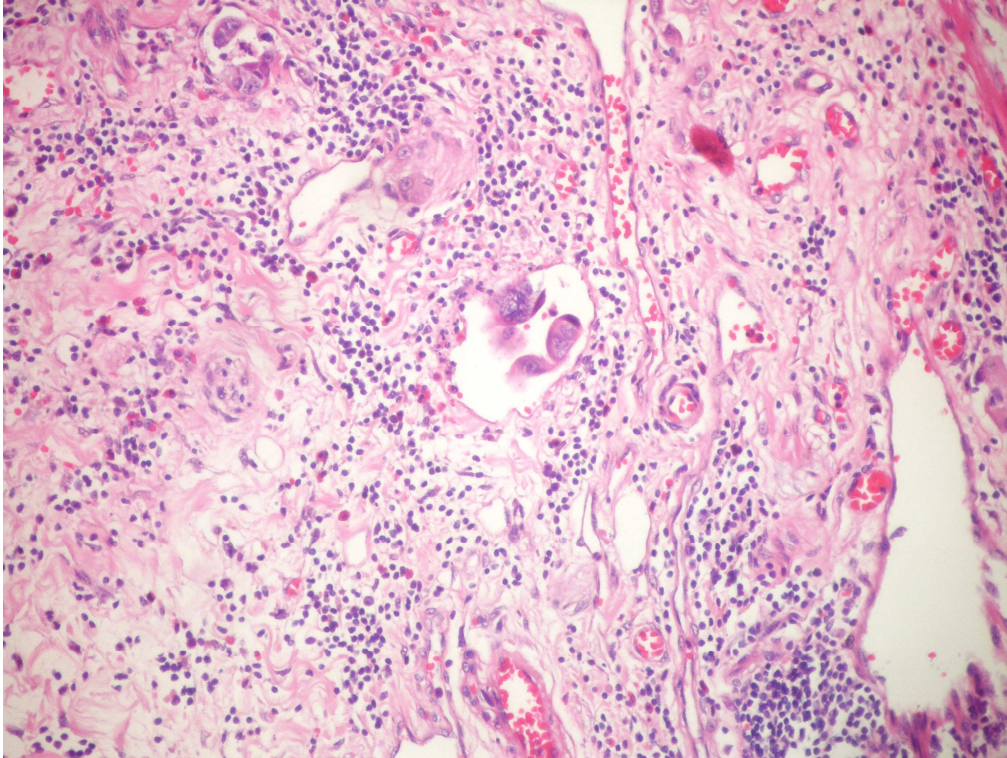
MH'lerinin tümöral dokudaki etkilerini başlıca 2 ayrı görüş altında toplayabiliriz. Birinci görüşte MH'lerinin içerdiği apoptotik mediatörlerin (granzim, TNF, triptaz, kinaz, IL-8, heparin, histamin) tümör dokusunu inhibe ettiği savunulmuştur (42). İkinci görüşte ise MH'lerinin içerdiği mediatörlerin çoğunun anjiojenik (bFGF, VEGF, PDGF, TGF) olduğu, endotel proliferasyonunu ve fonksiyonunu düzenlediği şeklindedir. Artmış MH sayısı serviks, cilt, mide, özofagus, akciğer, larinks kanserlerinde kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır (43-45). MH sayısı ile MDY arasında bağ kurulmakta ve bunun kötü prognostik etki olduğu düşünülmektedir. Bunun tersine her tümörde (oral skuamöz hücreli karsinom, osteosarkom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ve over karsinomu) böyle olmadığı da bilinmektedir (46). Yumuşak doku sarkomu, meme, mide, kolorektal karsinomalarda artmış MH sayısı iyi prognostik faktör olarak bildirilmiştir (47). Kolorektal adenokarsinomalarda yapılan çalışmaların sonuçlarına baktığımızda MH sayısının sağkalım ile ilişkisi saptanırken karşıt görüşü savunan çalışmalar da mevcuttur (48, 49).

GEREÇ VE YÖNTEM

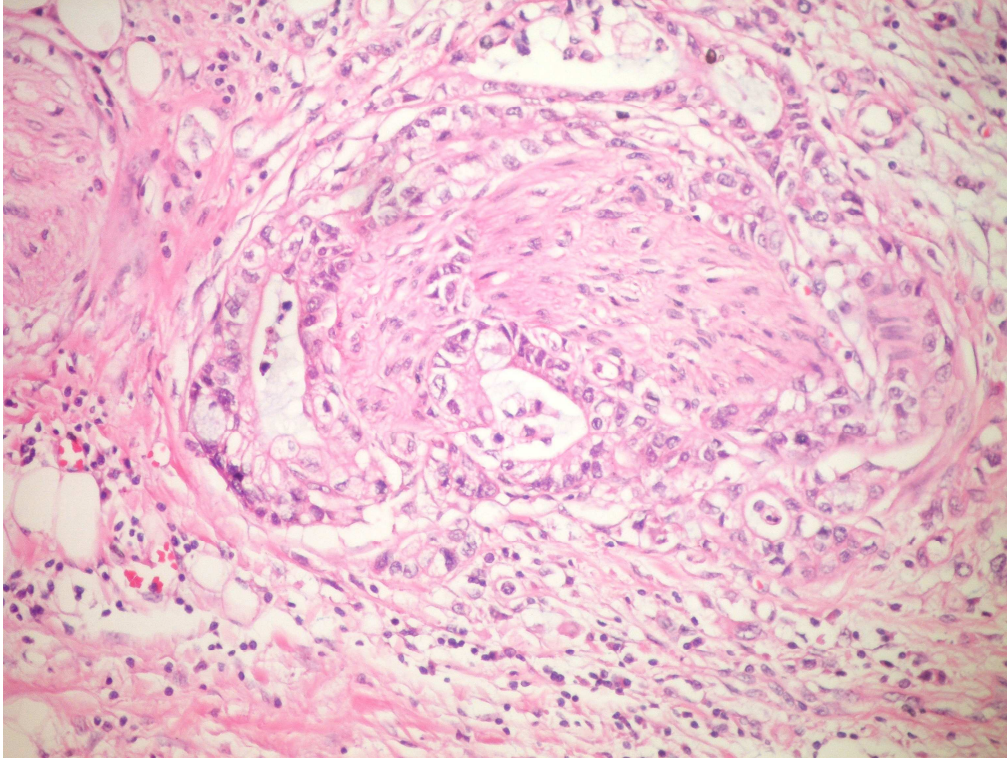
Bu çalışma ile ilgili Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 21 Nisan 2009 tarihli 2009-7/27 nolu etik kurul onayı alınmıştır. 01.01.2005 - 31.12.2008 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında kolorektal adenokarsinoma tanısı almış 204 olgu çalışma kapsamına alındı. Tümör dokusuna ait Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı preparatlar arşivden çıkarılıp tekrar değerlendirildi. Histokimyasal ve immunohistokimyasal boyamalar için tümörün morfolojisini en iyi temsil eden parafin bloklar seçildi. Parafin bloklardan yapılan kesitlere immunohistokimyasal olarak faktör 8 ve c-erbB2, histokimyasal olarak toluidin blue boyaları uygulandı.

Vasküler ve Perinöral İnvazyon

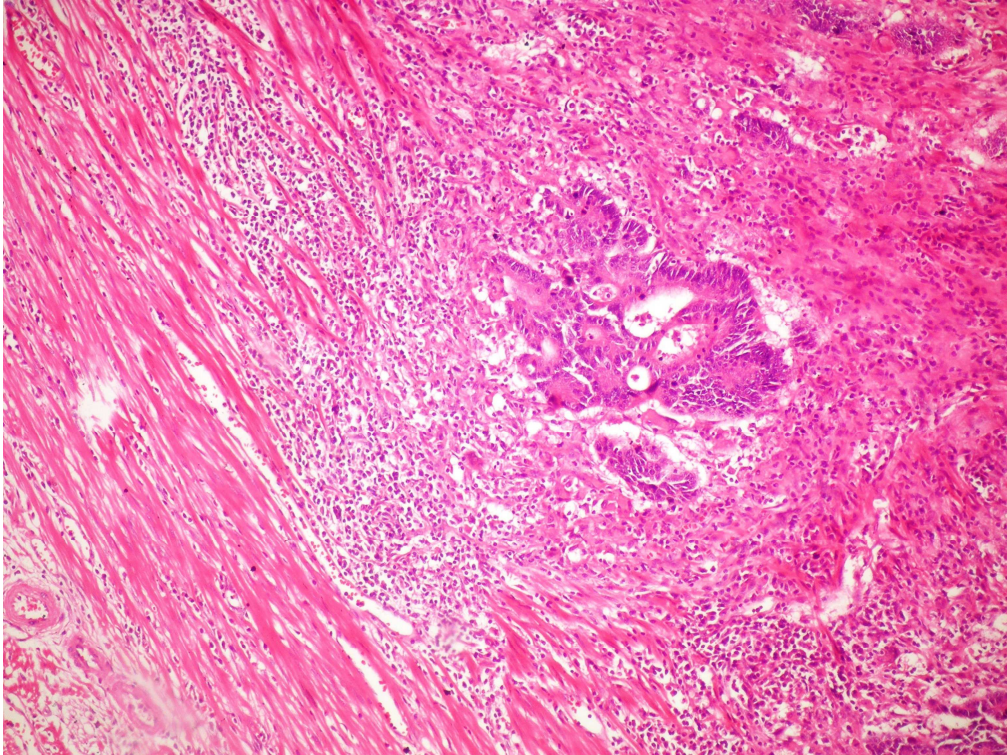
H&E boyalı preparatlarda peritümöral alanlarda vasküler (kan damarı ve lenfatik) ve perinöral invazyon bulunup bulunmamasına göre 2 gruba ayrıldı (Şekil-2, Şekil-3).



Şekil-2:Kolorektal adenokarsinomalı olguda vasküler invazyon (H-EX200).



Şekil-3:Kolorektal adenokarsinomalı olguda perinöral invazyon (H-EX200).



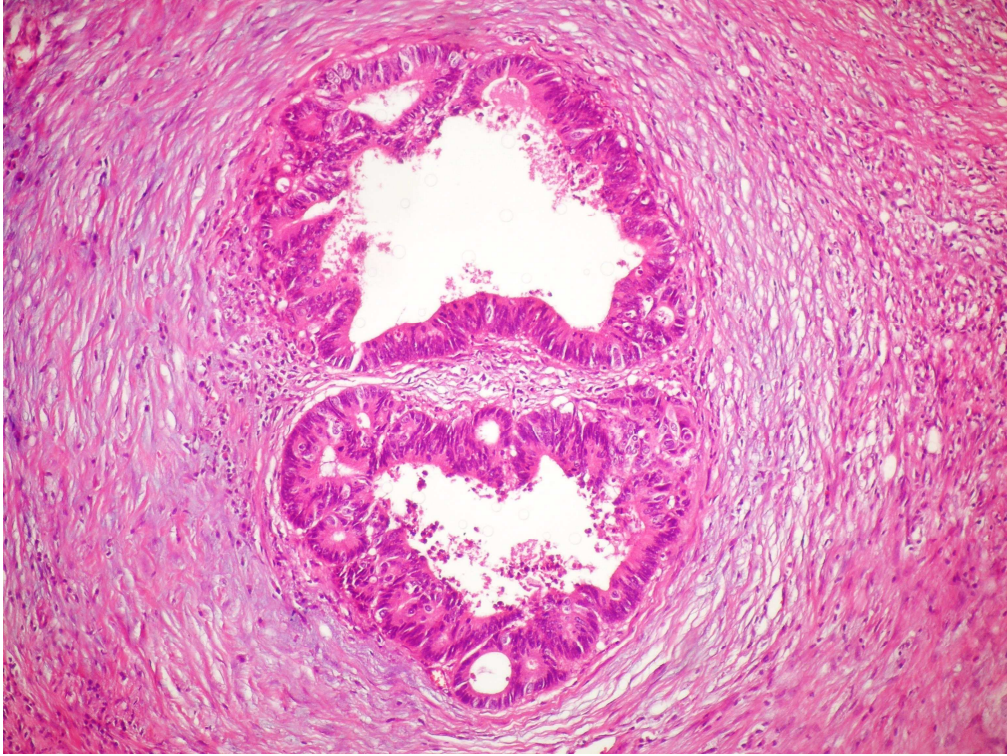
Şekil-4:Kolorektal adenokarsinomalı olguda peritümöral lenfositik infiltrasyon (H-EX100).

Peritümöral Lenfositik İnfiltrasyon

H&E boyalı preparatlarda tümör stromasında peritümöral lenfositik infiltrasyonun saptanmaması, hafif, orta ve yoğun saptanması şeklinde 4 grupta değerlendirildi (Şekil-4).

Desmoplastik Reaksiyon

H&E boyalı preparatlarda tümör stromasında desmoplastik yanıtın saptanmaması, hafif, orta ve yoğun saptanması şeklinde 4 grupta incelendi. (Şekil-5).



Şekil-5: Kolorektal adenokarsinomalı olguda stromal desmoplastik reaksiyon (H-EX100).

Tümör Çapı

Tümörlere ait çaplar 5 cm nin altında ve 5 cm nin üzerinde olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Derece

Tümörler WHO 2000'e göre iyi, orta, az ve indiferansiye olarak derecelendirildi.

Lenf Nodülü Metastazı

H&E boyalı preparatlarda metastazın varlığı yada yokluğuna göre 2 grupta sınıflandırıldı. Makrometastazlar (>2mm) ve mikrometastazların (>0.2mm ve <2 mm) varlığı pozitif olarak kabul edildi.

Evre

TNM evreleme sistemi kullanıldı.

C-erbB2 ve Faktör 8'in İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi

1. İmmunohistokimyasal boyama yöntemi olarak Streptoavidin-Biotin boyama tekniği kullanıldı.

2. İmmunohistokimyasal boyama için seçilen olgulara ait parafin bloklardan 2 mikron kalınlığında kesitler alındı.

3. Alınan kesitlerden hazırlanan preparatlar 50-55 derece sıcaklıktaki etüvde bir gece bekletildi.

4. Etüvden çıkarıldıktan sonra 25 dakika ksilende deparafinize edildi.

5. Ksilenden çıkan preparatlar absolu alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika bekletildikten sonra 5 dakika akan suda yıkandı.

6. Kesitler distile su ile dolu şaleye dizildi ve yaklaşık 10 dakika bekletildi.

7. Etrafı kurulandıktan sonra içerisinde %10'luk sitrat buffer solüsyonları (pH=6.0) bulunan şalelere yerleştirildi.

8. Kesitler mikrodalga fırında 800 devirde 5 dakika sonra 400 devirde 15 dakika tutuldu.

9. Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler 20 dakika oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı.

10. Kesitler soğuduktan sonra 3 defa distile suda 5'er dakika yıkandı.

11. Distile su dolu şalelerdeki su dökülüp yerine %3'lük hidrojen peroksit kondu ve kesitler burada 15 dakika bekletildi.

12. Distile su ile yıkandıktan sonra fosfat buffer salin (PBS, ph 7.2) solüsyonuna alındı.10 dakika bekletildi.

13. Kesitler mapeye dizildi ve kurutulmadan üzerlerine protein blokaj olan Large Volume Ultra V Block (LabVision) damlatıldı ve 5- 10 dakika bekletildi.

14. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerine kesitlerin üzerini tamamen kapatacak şekilde primer antikorlar damlatıldı. (cerbB2Ab 17, Lot:730p504A ve Related antigen, F 8 186, Lot:722p 602A) Oda sıcaklığında 90 dakika bekletildi.

15. Kesitler önce distile suda sonra akan suda 1-2 dakika yıkandı.

16. PBS içinde 10 dakika bekletildi.

17. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti- Polyvalent/LabVision) damlatıldı ve 15 dakika bekletildi.

18. Kesitler tekrar şaleye alınıp önce akan suda sonra distile suda yıkandı ve PBS'da 10 dakika bekletildi.

19. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde Streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatıldı ve 15 dakika bekletildi.

20. Kesitler PBS'da 10 dakika bekletildi.

21. Hazırlanan DAB kromojen (LabVision) damlatıldı ve 10 dakika bekletildi.

22. Kesitler PBS'da ardından distile suda yıkandı.

23. Mayer Hematoksilen ile 30-60 saniye süre ile zemin boyaması yapıldı.

24. Kesitler çeşme suyunda yıkandı.

25. Amonyaklı suda 10 sn. bekletildikten sonra çeşme suyu ile yıkandı.

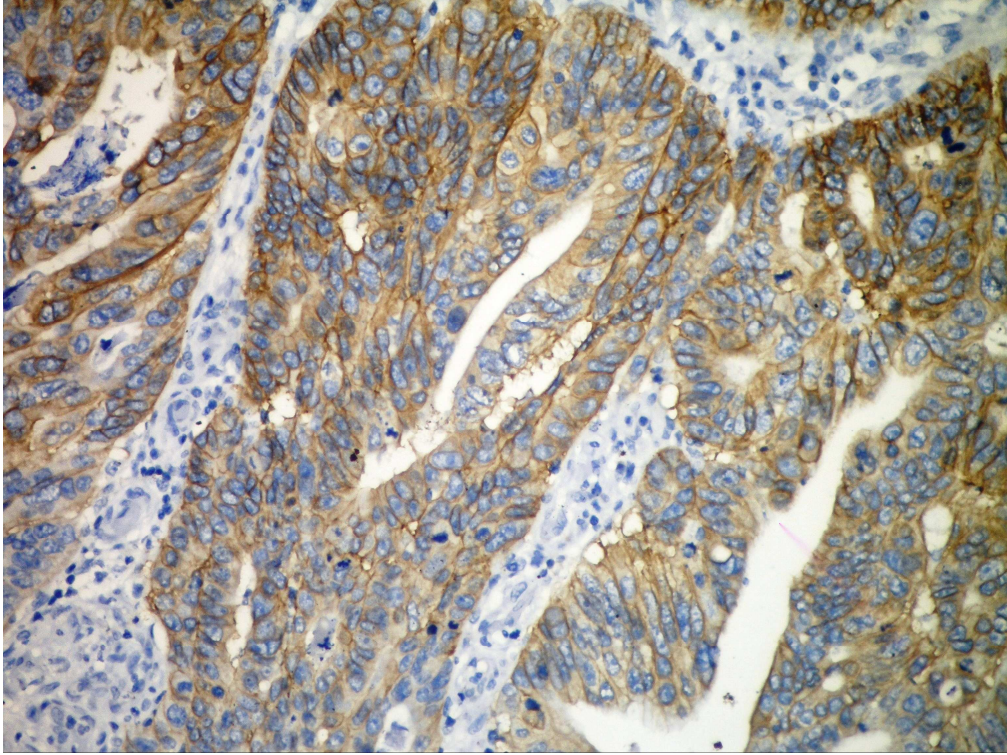
26. Sırasıyla %96'lık ve absolu alkolden geçirildi ve lamlar kurutuldu.

27. Kurumuş lamlar ksilene daldırılıp çıkarıldıktan sonra kanada balzamu ile kapatıldı.

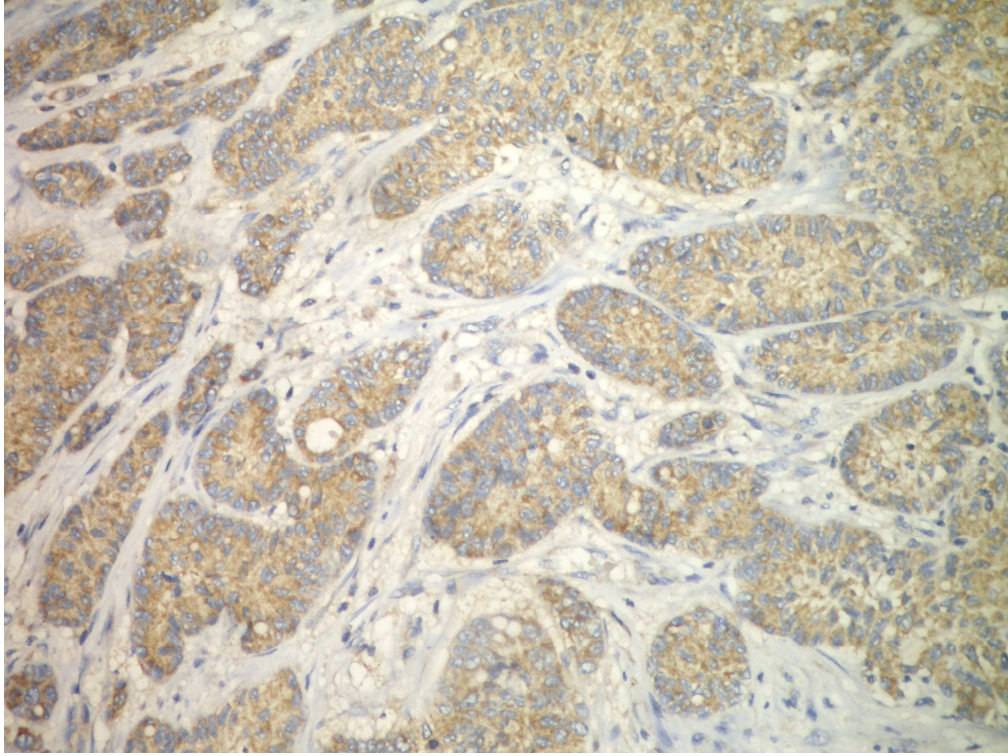
C-erbB2'nin Değerlendirilmesi

C-erbB2 çoğunlukla meme karsinomalarında prognozu saptamada kullanılmaktadır. Meme karsinomalarında c-erbB2 ekspresyonu 0'dan 3'e derecelendirilir. Skor 0 tümör hücrelerinde hiç boyanma olmaması veya

%10'dan az inkomplet membranöz boyanma olması, skor 1 %10'dan fazla zayıf inkomplet membran boyanması olması, skor 2 %10'dan fazla zayıf veya orta şiddette komplet membran boyanması olması, skor 3 %10'dan fazla kuvvetli komplet membran boyanması olması şeklindedir. Kolorektal karsinomlarda da aynı skorlama sistemi kullanılmıştır (50) Tümör hücrelerinin membranlarında zayıf inkomplet şekilde boyanma izlenen olgular "membranöz boyanma pozitif" (Şekil-6), tümör hücrelerinin sadece sitoplazmalarında boyanma izlenen olgular "sitoplazmik boyanma pozitif" olarak değerlendirilmiştir (Şekil-7).



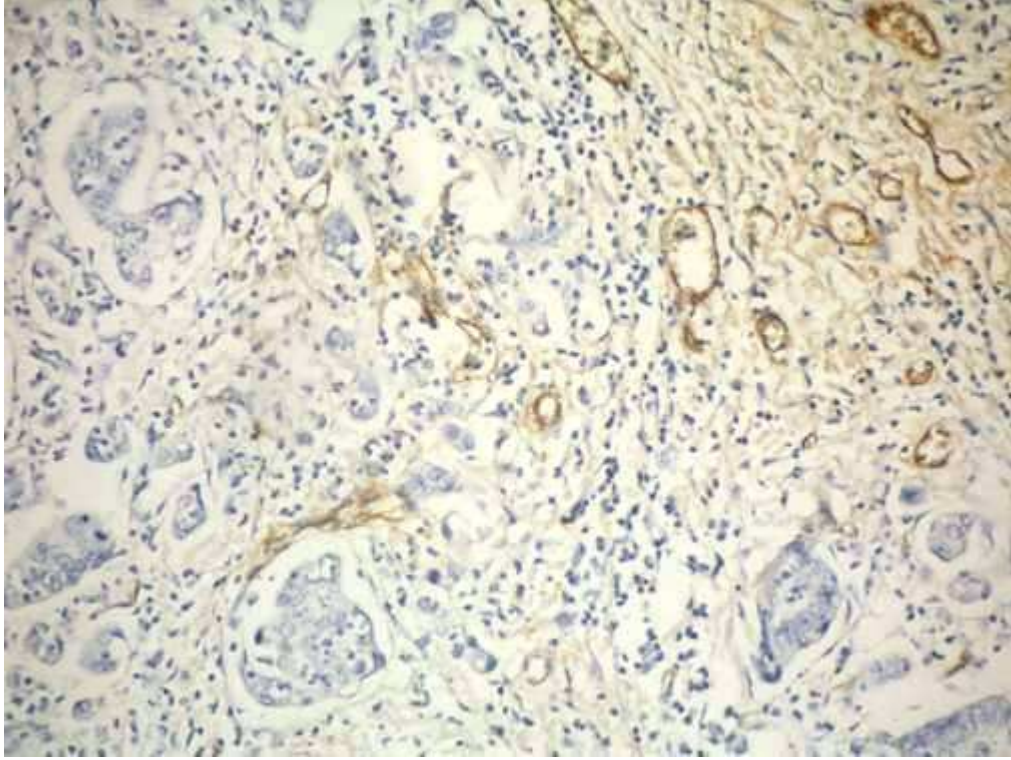
Şekil-6: C-erbB2 membranöz boyanması (X200).



Şekil-7: C-erbB2 sitoplazmik boyanması (X100).

Mikrodamar Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Sayım işlemi Olympus BX50 marka mikroskopta gerçekleştirildi. Küçük büyütmede (x40) en yoğun damarlanma gösteren peritümöral alan seçildi. En yoğun boyanma gösteren alanda faktör 8 ile pozitif boyanan mikrodamarlar büyük büyütmede (x400) sayılarak ortalaması alındı ve <10 ve ≥ 10 olacak şekilde 2 gruba ayrıldı (51) (Şekil-8).



Şekil-8: Faktör 8 ile boyanan mikrodamarlar (X100).

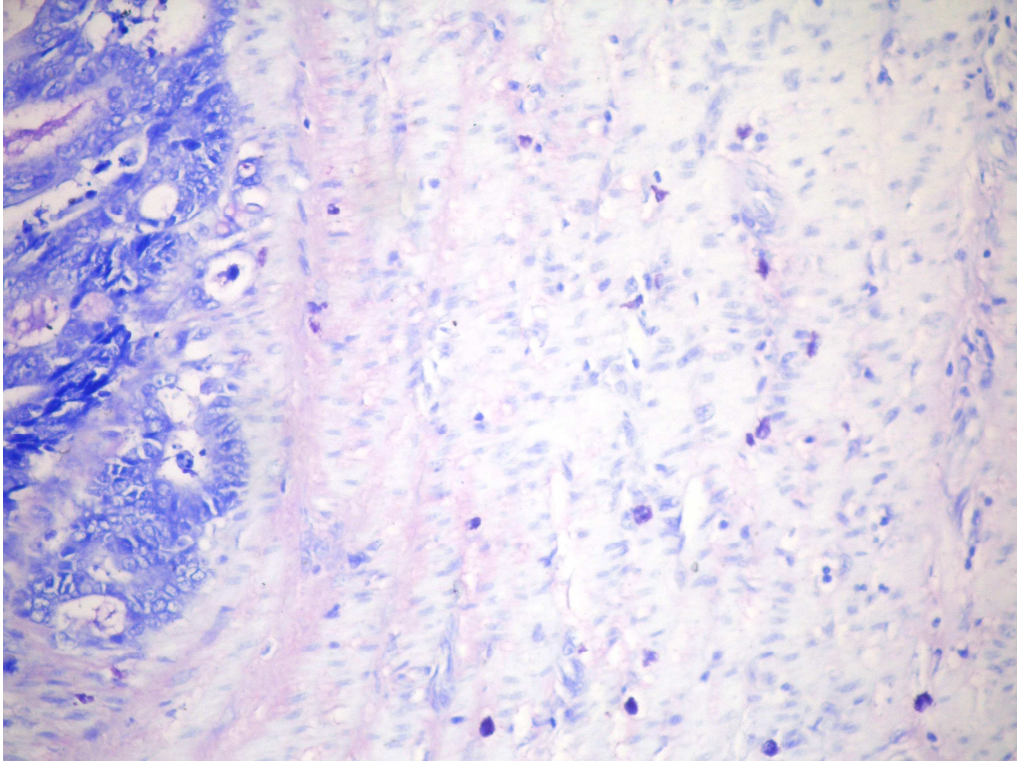
Mast hücreleri için Toluidin Blue Histokimyasal Boyama Yöntemi

1. 2 mikron kalınlıkta kesilip hazırlanan preparatlar etüvde 57° C'de 2 saat bekletildi.
2. Ksilende 20 dakika bekletilerek deparafinizasyon işlemi yapıldı.
3. 10 dakika absolü alkol, 5 dakika %96'lık alkolde bekletildi.
4. 5 dakika suda yıkandı.
5. 3 dakika toluidin blue boyasında bekletildi.
6. 3 defa distile su içinde, 5'er dakika süre ile yıkandı.
7. %96'lık ve absolü alkollerde dehidrate edildi.
8. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılan kesitler ksilen ile temizlenip kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale geldi.

Mast Hücre Sayımı

Sayım işlemi Olympus BX50 marka mikroskopta gerçekleştirildi. Küçük büyütmede (x40) boyanmanın yoğun olduğu peritümöral alanlar seçildi. Yoğun boyanma gösteren 10 alanda toluidin blue ile pozitif boyanan

MH'leri sayıldı ve ortalaması alındı. Ortalama MH sayısı <10 ve >10 olmak üzere 2 gruba ayrıldı (52) (Şekil-9).



Şekil-9: Toluidin Blue ile boyanan MH'leri (X100).

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim dalı tarafından yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 13.0 istatistiksel paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik grupları karşılaştırmak için Pearson ki-kare, Mann-Whitney U testi, T testi, Sperman korelasyon testi kullanıldı. Sağkalım için Kaplan-Meier analizi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığının belirlenmesinde P değerinin < 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı, p değeri > 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Olgular 32-93 yaşları arasındadır (ortalama yaş 65.00). Olguların yaşları ile MH, MDY, cerbB2 arasında korelasyon yoktur ($p=0.092$, $p=0.956$, $p=0.096$). Olguların 109'u (%53.4) erkek, 95'i (%46.6) kadındır. Kadınlarda 39 olguda MH sayısı 10 ve üzerinde, 56 olguda MH sayısı 10'nun altındadır. Erkeklerde 40 olguda MH sayısı 10 ve üzerinde, 69 olguda MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-6).

Tablo-6:

MH sayısı > 10	MH sayısı <10	Cinsiyet
39	56	Kadın
40	69	Erkek

$p=0.524$

Olguların cinsiyetleri ile MH sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.524$).

Kadınlarda 50 olguda MDY 10 ve üzerinde, 45 olguda MDY 10'un altındadır Erkeklerde 58 olguda MDY 10 ve üzerinde, 51 olguda 10'un altındadır (Tablo-7).

Tablo-7:

MDY > 10	MDY <10	Cinsiyet
50	45	Kadın
58	51	Erkek

$p=0.523$

Olguların cinsiyetleri ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.523$).

Kadınlarda 54 olguda c-erbB2 sitoplazmik boyanması, 41 olguda c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttur. Erkeklerde 63 olguda c-erbB2 sitoplazmik boyanması, 46 olguda c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttur (Tablo-8).

Tablo-8:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Cinsiyet
54	41	Kadın
63	46	Erkek

p=0.890

Olguların cinsiyetleri ile c-erbB2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.890).

Tümörlerin çapı 1-13 cm arasında olup ortalama çap 4.14 cm olarak tespit edildi.118 olguda (%57.8) tümör çapı 5 cm 'nin altında, 86 olguda (%42.2) tümör çapı 5 cm ve üzerindedir.Tümör çapı 5 cm ve üzerinde olan olguların 29'unda MH sayısı 10 ve üzerinde, 57'sinde MH sayısı 10'un altında olup tümör çapı 5 cm altında olan olguların 50'sinde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 68'inde MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-9).

Tablo-9:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	Tümör çapı
29	57	≥ 5 cm
50	68	< 5 cm

p=0.210

Tümörlerin çapları ile MH sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.210).

Tümör çapı 5 cm ve üzerinde olan olguların 43'ünde MDY 10 ve üzerinde olup 43'ünde MDY 10'un altındadır.Tümör çapı 5 cm altında olan olguların 65'inde MDY 10 ve üzerinde olup 53'ünde MDY 10'un altındadır (Tablo-10).

Tablo-10:

MDY >10	MDY<10	Tümör çapı
43	43	≥5 cm
65	53	<5 cm

p=0.472

Tümörlerin çapları ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.472).

Tümör çapı 5 cm ve üzerinde olan olguların 57'sinde c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 61'inde c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttu.

Tümör çapı 5 cm altında olan olguların 60'ında c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 26'sında c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttu. (Tablo-11).

Tablo-11:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Tümör çapı
57	61	≥ 5 cm
60	26	<5 cm

p=0.128

Tümör çapı ile c-erbB2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.128).

Olguların 12'si (%5.9) derece 1, 171'i (%83.8) derece 2, 21'i (%10.3) derece 3'tür. Derece 1 olguların 12'sinde MH sayısı 10'un altındadır. Derece 2 olguların 70'inde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 101'inde MH sayısı 10'un altındadır. Derece 3 olguların 9'unda MH sayısı 10 ve üzerinde olup 12'sinde MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-12).

Tablo-12:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	Derece
0	12	1
70	101	2
9	12	3

p=0.018

Olguların derecesi ile MH sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.018).

Derece 1 olguların 4'ünde MDY 10 ve üzerinde olup 8'inde MDY 10'un altındadır. Derece 2 olguların 96'sında MDY 10 ve üzerinde olup 75'inde MDY 10'un altındadır. Derece 3 olguların 8'inde MDY 10 ve üzerinde olup 13'ünde MDY 10'un altındadır (Tablo-13).

Tablo-13:

MDY>10	MDY<10	Derece
4	8	1
96	75	2
8	13	3

p=0.110

Olguların derecesi ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.110).

Derece 1 olguların 4'ünde c-erbB2 sitoplazmik boyanması, 8'inde c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttur. Derece 2 olguların 97'sinde c-erbB2 sitoplazmik boyanması, 74'ünde c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttur. Derece 3 olguların 16'sında c-erbB2 sitoplazmik boyanması, 5'inde c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttur (Tablo-14).

Tablo-14:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Derece
4	8	1
97	74	2
16	5	3

p=0.052

Olguların derecesi ile cerbB2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ya yakın ilişki saptandı (p=0.052).

Olguların 31'i evre 1, 80'i evre 2, 74'ü evre 3, 19'u evre 4'tür. Evre 1 olan 15 olgunun MH sayısı 10 ve üzerinde olup 16 olgunun MH sayısı 10'un altındadır.Evre 2 olan 30 olgunun MH sayısı 10 ve üzerinde olup 50 olgunun MH sayısı 10'un altındadır.Evre 3 olan 28 olgunun MH sayısı 10 ve üzerinde olup 46 olgunun MH sayısı 10'un altındadır.Evre 4 olan 6 olgunun MH sayısı 10 ve üzerinde olup 13 olgunun MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-15).

Tablo-15:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	Evre
15	16	1
30	50	2
28	46	3
6	13	4

p=0.636

Olguların evresi ile MH sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.636).

Evre 1 olan 18 olgunun MDY 10 ve üzerinde olup 13 olgunun MDY 10'un altındadır.Evre 2 olan 36 olgunun MDY 10 ve üzerinde olup 44 olgunun MDY 10'un altındadır.Evre 3 olan 42 olgunun MDY 10 ve üzerinde olup 32 olgunun MDY 10'un altındadır. Evre 4 olan 12 olgunun MDY 10 ve üzerinde olup 7 olgunun MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-16).

Tablo-16:

MDY>10	MDY<10	Evre
18	13	1
36	44	2
42	32	3
12	7	4

p=0.311

Olguların evresi ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.311).

Evre 1 olan 15 olgunun c-erbB2 boyanması sitoplazmik olup 16 olgunun c-erbB2 boyanması membranözdür. Evre 2 olan 51 olgunun c-erbB2 boyanması sitoplazmik olup 29 olgunun c-erbB2 boyanması membranözdür. Evre 3 olan 45 olgunun c-erbB2 boyanması sitoplazmik olup 29 olgunun c-erbB2 boyanması membranözdür. Evre 4 olan 6 olgunun c-erbB2 boyanması sitoplazmik olup 13 olgunun c-erbB2 boyanması membranözdür (Tablo-17).

Tablo-17:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Evre
15	16	1
51	29	2
45	29	3
6	13	4

p=0.049

Olgularda evre ile c-erbB2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.049).

Olguların 88'inde lenf nodülü metastazı mevcut olup, 116'sında lenf nodülü metastazı saptanmadı. Lenf nodülü metastazı saptanan olguların 33'ünde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 55'inde MH sayısı 10'un altındadır.Lenf

nodülü metastazı saptanmayan olguların 46'sında MH sayısı 10 ve üzerinde olup 70'inde MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-18).

Tablo-18:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	Lenf nodülü metastazı
33	55	Var
46	70	Yok

p=0.754

Olgularda lenf nodülü metastazı ile MH sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p=0.754).

Lenf nodülü metastazı saptanan olguların 52'sinde MDY 10 ve üzerinde olup 36'sında MDY 10'un altındadır.Lenf nodülü metastazı saptanmayan olguların 56'sında MDY 10 ve üzerinde olup 60'ında MDY 10'un altındadır.(Tablo-19)

Tablo-19:

MDY>10	MDY<10	Lenf nodülü metastazı
52	36	Var
56	60	Yok

p=0.110

Olgularda lenf nodülü metastazı ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.110).

Lenf nodülü metastazı olan olguların 49'unda c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 39'unda c-erbB2 membranöz boyanması tespit edildi.Lenf nodülü metastazı saptanmayan olguların 68'inde sitoplazmik c-erbB2 boyanması mevcut olup 48'inde membranöz c-erbB2 boyanması tespit edildi (Tablo-20).

Tablo-20:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Lenf nodülü metastazı
49	39	Var
68	48	Yok

p=0.674

Olguların lenf nodülü metastazı ile cerbB2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.674).

Olguların 28'inde vasküler invazyon izlenirken 176'sında vasküler invazyon gözlenmedi. Vasküler invazyon gözlenen olguların 7'sinde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 21'inde MH sayısı 10'un altındadır. Vasküler invazyon gözlenmeyen olguların 72'sinde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 104'ünde MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-21).

Tablo-21:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	Vasküler invazyon
7	21	Var
72	104	Yok

p=0.108

Olgularda vasküler invazyon ile MH sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.108).

Vasküler invazyon gözlenen olguların 12'sinde MDY 10 ve üzerinde olup 16'sında MDY 10'un altındadır. Vasküler invazyon gözlenmeyen olguların 96'sında MDY 10 ve üzerinde olup 80'inde MDY 10'un altındadır.(Tablo-22)

Tablo-22:

MDY>10	MDY<10	Vasküler invazyon
12	16	Var
96	80	Yok

p=0.250

Olgularda vasküler invazyon ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p=0.250).

Vasküler invazyon gözlenen olguların 16'sında c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 12'sinde c-erbB2 membranöz boyanması saptandı. Vasküler invazyon gözlenmeyen olguların 101'inde c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 75'inde c-erbB2 membranöz boyanması tespit edildi (Tablo-23).

Tablo-23:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Vasküler invazyon
16	12	Var
101	75	Yok

p=0.981

Olgularda vasküler invazyon ile c-erbB2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.981$).

Olguların 52'sinde lenfatik invazyon izlenirken 152'sinde lenfatik invazyon saptanmadı. Lenfatik invazyon gözlenen olguların 20'sinde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 32'sinde MH sayısı 10'un altındadır. Lenfatik invazyon gözlenmeyen olguların 59'unda MH sayısı 10 ve üzerinde olup 93'ünde MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-24).

Tablo-24:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	Lenfatik invazyon
20	32	Var
59	93	Yok

$p=0.964$

Olgularda lenfatik invazyon ile MH sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.964$).

Lenfatik invazyon gözlenen olguların 28'inde MDY 10 ve üzerinde olup 24'ünde MDY 10'un altındadır. Lenfatik invazyon gözlenmeyen olguların 80'inde MDY 10 ve üzerinde olup 72'sinde MDY 10'un altındadır (Tablo-25).

Tablo-25:

MDY>10	MDY<10	Lenfatik invazyon
28	24	Var
80	72	Yok

$p=0.880$

Olgularda lenfatik invazyon ile MDY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.880$).

Lenfatik invazyon gözlenen olguların 31'inde c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 21'inde c-erbB2 membranöz boyanması saptandı. Lenfatik invazyon gözlenmeyen olguların 86'sında c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 66'sında c-erbB2 membranöz boyanma saptandı (Tablo-26)

Tablo-26:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Lenfatik invazyon
31	21	Var
86	66	Yok

p=0.702

Olgularda lenfatik invazyon ile c-erbB2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.702).

Olguların 44'ünde nöral invazyon izlenirken 160'sında nöral invazyon saptanmadı. Nöral invazyon gözlenen olguların 17'sinde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 27'sinde MH sayısı 10'un altındadır. Nöral invazyon gözlenmeyen olguların 62'sinde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 98'inde MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-27).

Tablo-27:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	Nöral invazyon
17	27	Var
62	98	Yok

p=0.989

Olgularda nöral invazyon ile MH sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.989).

Nöral invazyon gözlenen olguların 24'ünde MDY 10 ve üzerinde olup 20'sinde MDY 10'un altındadır. Nöral invazyon gözlenmeyen olguların 84'ünde MDY 10 ve üzerinde olup 76'sında MDY 10'un altındadır (Tablo-28).

Tablo-28:

MDY>10	MDY<10	Nöral invazyon
24	20	Var
84	76	Yok

p=0.702

Olgularda nöral invazyon ile MH sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.702).

Nöral invazyon gözlenen olguların 27'sinde c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 17'sinde c-erbB2 membranöz boyanması saptandı. Nöral invazyon gözlenmeyen olguların 90'ında c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 70'inde c-erbB2 membranöz boyanması saptandı (Tablo-29).

Tablo-29:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Nöral invazyon
27	17	Var
90	70	Yok

(p=0.544)

Olgularda nöral invazyon ile c-erbB2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.544).

Olguların 72'sinde hafif, 90'ında orta, 40'ında şiddetli derecede lenfositik infiltrasyon saptanırken 2 olguda lenfositik infiltrasyon tespit edilmedi. MH sayısı 10 ve üzerinde olan olguların 28'inde hafif, 36'sında orta, 15'inde şiddetli lenfositik infiltrasyon saptandı. MH sayısı 10'un altında olan olguların 44'ünde hafif, 54'ünde orta, 25'inde şiddetli lenfositik reaksiyon saptandı. 2 olguda lenfositik reaksiyon tespit edilmedi (Tablo-30).

Tablo-30:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	Lenfositik infiltrasyon
0	2	saptanmadı
28	44	hafif
36	54	orta
15	25	şiddetli

MH ile lenfositik infiltrasyon arasında alt grup dağılım dengesizliğinden dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

MDY 10 ve üzerinde olan olguların 37'sinde hafif, 49'unda orta, 22'inde şiddetli lenfositik infiltrasyon saptandı. MDY 10'un altında olan olguların 35'inde hafif, 41'inde orta, 18'inde şiddetli lenfositik reaksiyon saptandı. 2 olguda lenfositik reaksiyon tespit edilmedi (Tablo-31).

Tablo-31:

MDY>10	MDY<10	Lenfositik infiltrasyon
0	2	saptanmadı
37	35	hafif
49	41	orta
22	18	şiddetli

MDY ile lenfositik infiltrasyon arasında alt grup dağılım dengesizliğinden dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

C-erbB2 sitoplazmik boyanması gösteren olguların 39'unda hafif, 55'inde orta, 22'sinde şiddetli boyanma saptandı. 1 olguda lenfositik infiltrasyon tespit edilmedi. C-erbB2 membranöz boyanması gösteren olguların 33'ünde hafif, 35'inde orta, 18'sinde şiddetli boyanma saptandı. 1 olguda lenfositik infiltrasyon tespit edilmedi (Tablo-32).

Tablo-32:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Lenfositik infiltrasyon
1	1	saptanmadı
39	33	hafif
55	35	orta
22	18	şiddetli

C-erbB2 boyanması ile lenfositik infiltrasyon arasında alt grup dağılım dengesizliğinden dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Olguların 28'inde hafif, 96'sında orta, 78'inde şiddetli derecede lenfositik infiltrasyon saptanırken 2 olguda desmoplastik reaksiyon tespit edilmedi. MH sayısı 10 ve üzerinde olan olguların 6'sında hafif, 45'inde orta, 27'sinde şiddetli desmoplastik reaksiyon saptandı.1 olguda desmoplastik reaksiyon tespit edilmedi. MH sayısı 10'un altında olan olguların 22'sinde hafif, 51'inde orta, 51'inde şiddetli desmoplastik reaksiyon saptandı.1 olguda desmoplastik reaksiyon tespit edilmedi (Tablo-33).

Tablo-33:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	Desmoplastik reaksiyon
1	1	saptanmadı
6	22	hafif
45	51	orta
27	51	şiddetli

MH ile desmoplastik reaksiyon arasında alt grup dağılım dengesizliğinden dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

MDY 10 ve üzerinde olan olguların 37'sinde hafif, 49'unda orta, 22'sinde şiddetli desmoplastik reaksiyon saptandı. MDY 10 ve üzerinde olan olguların 13'ünde hafif, 52'sinde orta, 41'inde şiddetli desmoplastik reaksiyon saptandı. 2 olguda desmoplastik reaksiyon saptanmadı. MDY 10'un altında olan olguların 15'inde hafif, 44'ünde orta, 37'sinde şiddetli desmoplastik reaksiyon saptandı (Tablo-34).

Tablo-34:

MDY>10	MDY<10	Desmoplastik reaksiyon
2	0	saptanmadı
13	15	hafif
52	44	orta
41	37	şiddetli

MDY ile desmoplastik reaksiyon arasında alt grup dağılım dengesizliğinden dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

C-erbB2 sitoplazmik boyanması gösteren olguların 13'ünde hafif, 64'ünde orta, 39'unda şiddetli desmoplastik reaksiyon mevcuttu. 1 olguda desmoplastik reaksiyon saptanmadı. C-erbB2 membranöz boyanması gösteren olguların 15'inde hafif, 32'sinde orta, 39'unda şiddetli desmoplastik reaksiyon mevcuttu. 1 olguda desmoplastik reaksiyon saptanmadı (Tablo-35).

Tablo-35:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Desmoplastik reaksiyon
1	1	saptanmadı
13	15	hafif
64	32	orta
39	39	şiddetli

C-erbB2 boyanması ile desmoplastik reaksiyon arasında alt grup dağılım dengesizliğinden dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Olguların 81'i rektum, 17'si rektosigmoid, 30'u sigmoid, 35'i çıkan kolon, 17'si çekum, 19'u inen kolon, 5'i transvers kolon yerleşimlidir. Rektum lokalizasyonlu tümörlerin 37'sinde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 44'ünde

MH sayısı 10'un altındadır.Rektosigmoid lokalizasyonlu tümörlerin 3'ünde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 14'ünde MH sayısı 10'un altındadır.Sigmoid lokalizasyonlu tümörlerin 12'sinde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 18'inde MH sayısı 10'un altındadır.Çıkan kolon lokalizasyonlu tümörlerin 9'unda MH sayısı 10 ve üzerinde olup 26'sında MH sayısı 10'un altındadır.Çekum lokalizasyonlu tümörlerin 9'unda MH sayısı 10 ve üzerinde olup 8'inde MH sayısı 10'un altındadır.İnen kolon lokalizasyonlu tümörlerin 7'sinde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 12'sinde 10'un altındadır.Transvers kolon lokalizasyonlu tümörlerin 2'sinde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 3'ünde MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-36).

Tablo-36:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	Lokalizasyon
37	44	rektum
3	14	rektosigmoid
12	18	sigmoid
9	26	çıkan kolon
9	8	çekum
7	12	inen kolon
2	3	transvers kolon

MH sayısı ile lokalizasyon arasında alt grup dağılım dengesizliğinden dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Rektum lokalizasyonlu tümörlerin 44'ünde MDY 10 ve üzerinde olup 37'sinde MDY 10'un altındadır.Rektosigmoid lokalizasyonlu tümörlerin 8'inde MDY 10 ve üzerinde olup 9'unda MDY 10'un altındadır.Sigmoid lokalizasyonlu tümörlerin 16'sında MDY 10 ve üzerinde olup 14'ünde MDY 10'un altındadır.Çıkan kolon lokalizasyonlu tümörlerin 17'sinde MDY 10 ve üzerinde olup 18'inde MDY 10'un altındadır.Çekum lokalizasyonlu tümörlerin 10'unda MDY 10 ve üzerinde olup 7'sinde MDY 10'un altındadır.İnen kolon lokalizasyonlu tümörlerin 9'unda MDY 10 ve üzerinde olup 10'unda 10'un altındadır.Transvers kolon lokalizasyonlu tümörlerin 4'ünde MDY 10 ve üzerinde olup 1'inde MDY 10'un altındadır (Tablo-37).

Tablo-37:

MDY>10	MDY<10	Lokalizasyon
44	37	rektum
8	9	rektosigmoid
16	14	sigmoid
17	18	çıkan kolon
10	7	çekum
9	10	inen kolon
4	1	transvers kolon

MDY ile lokalizasyon arasında alt grup dağılım dengesizliğinden dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Rektum lokalizasyonlu tümörlerin 43'ünde c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 38'inde c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttur. Rektosigmoid lokalizasyonlu tümörlerin 9'unda c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 8'inde c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttur. Sigmoid lokalizasyonlu tümörlerin 18'inde c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 12'sinde c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttur. Çıkan kolon lokalizasyonlu tümörlerin 18'inde c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 17'sinde c-erbB2 membranöz boyanma mevcuttur. Çekum lokalizasyonlu tümörlerin 16'sında c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup 1'inde c-erbB2 membranöz boyanması mevcuttur. İnen kolon lokalizasyonlu tümörlerin 8'inde c-erbB2 sitoplazmik boyanma mevcut olup 11'inde c-erbB2 membranöz boyanma mevcuttur. Transvers kolon lokalizasyonlu tümörlerin 5'inde c-erbB2 sitoplazmik boyanması mevcut olup c-erbB2 membranöz boyanması saptanmadı (Tablo-38).

Tablo-38:

C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	Lokalizasyon
43	38	rektum
9	8	rektosigmoid
18	12	sigmoid
18	17	çıkan kolon
16	1	çekum
8	11	inen kolon
5	0	transvers kolon

C-erbB2 boyanması ile lokalizasyon arasında alt grup dağılım dengesizliğinden dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

MDY 10 ve üzerinde olan olguların 60'ında MH sayısı 10 ve üzerinde olup 48'inde MH sayısı 10'un altındadır. MDY 10'un altında olan olguların 19'unda MH sayısı 10 ve üzerinde olup 77'sinde MH sayısı 10'un altındadır (Tablo-39).

Tablo-39:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	MDY
60	48	>10
19	77	<10

p=0.04, r=0.201

Çalışmamızda MH sayısı ile MDY arasında istatistiksel olarak korelasyon saptandı (p=0.04, r=0.201).

C-erbB2 sitoplazmik boyanması gösteren olguların 51'inde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 6'sında MH sayısı 10'un altındadır. C-erbB2 membranöz boyanması gösteren olguların 28'inde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 59'unda MH sayısı 10'un altındadır.(Tablo-40)

Tablo-40:

MH>10	MH<10	CerbB2
51	66	sitoplazmik
28	59	membranöz

p=0.098, r=0.131

MH sayısı ile cerbB2 boyanması arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı ($p=0.098$, $r=0.131$).

C-erbB2 sitoplazmik boyanması gösteren olguların 64'ünde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 53'ünde MH sayısı 10'un altındadır. C-erbB2 membranöz boyanması gösteren olguların 44'ünde MH sayısı 10 ve üzerinde olup 43'ünde MH sayısı 10'un altındadır.(Tablo-41)

Tablo-41:

MDY>10	MDY<10	CerbB2
64	53	sitoplazmik
44	43	membranöz

$p=0.559$, $r=0.658$

C-erbB2 boyanması ile MDY arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı ($p=0.559$, $r=0.658$).

Olguların takip süreleri 4 ay ile 60 ay arasında değişmektedir. Ortalama takip süresi 38.50 aydır. Olguların 111'i hayatta iken 65'i hayatını kaybetmiştir. 28 olgunun dosyasına ulaşılammıştır. Ortalama MH sayısı 8.00 (1-21), ortalama MDY (2-21) 10.00'dir.

MH sayısı 10 ve üzerinde olan olguların 5 yıllık sağkalım oranı % 57.9'dur. MH sayısı 10'un altında olan olguların 5 yıllık sağkalım oranı % 48.3'tür (Tablo-42).

Tablo-42:

MH sayısı>10	MH sayısı<10	
%57.9	%48.3	5 yıllık sağkalım oranı

MDY 10 ve üzerinde olan olguların 5 yıllık sağkalım oranı % 58.2'dir. MDY 10'un altında olan olguların 5 yıllık sağkalım oranı % 45.9'dur (Tablo-43).

Tablo-43:

MDY>10	MDY<10	
%58.2	45.9	5 yıllık sağkalım oranı

CerbB2 sitoplazmik boyanma gösteren olguların 5 yıllık sağkalım oranı %53.9'dur. CerbB2 membranöz boyanma gösteren olguların 5 yıllık sağkalım oranı % 48.2'dir (Tablo-44).

Tablo-44:

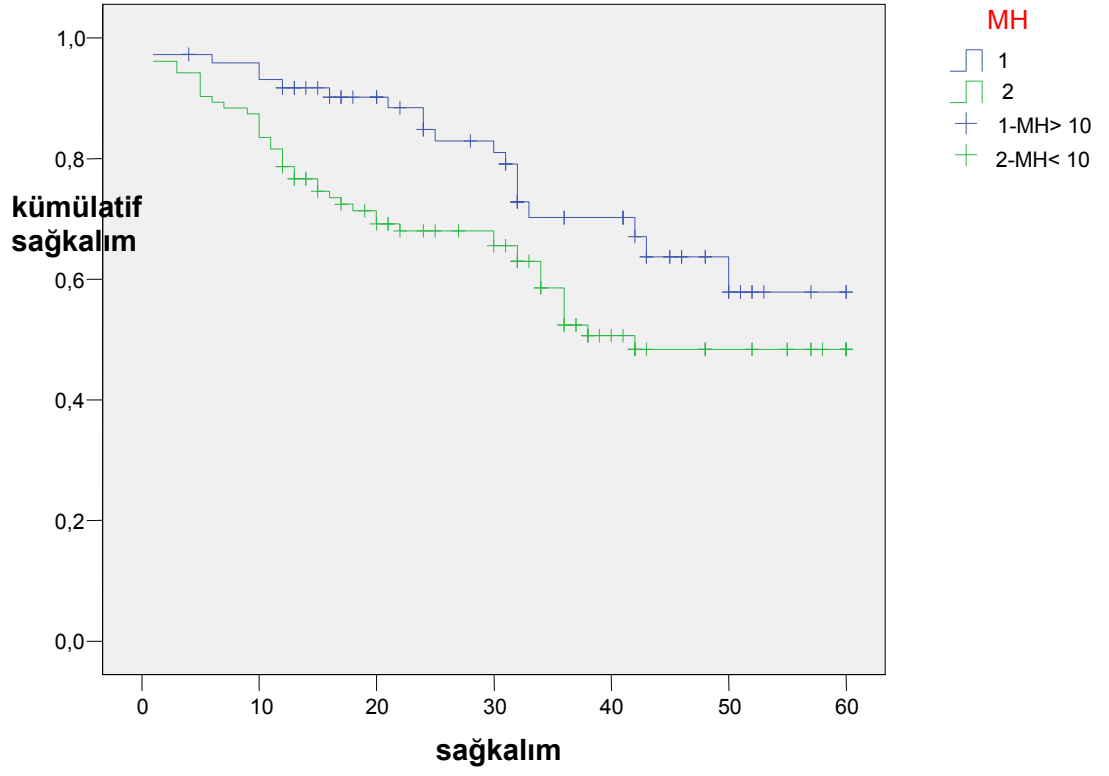
C-erbB2 sitoplazmik	C-erbB2 membranöz	
%53.9	%48.2	5 yıllık sağkalım oranı

MH sayısı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.035$). MDY ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.420$). C-erbB2 ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.318$) (Tablo-45).

Tablo-45:

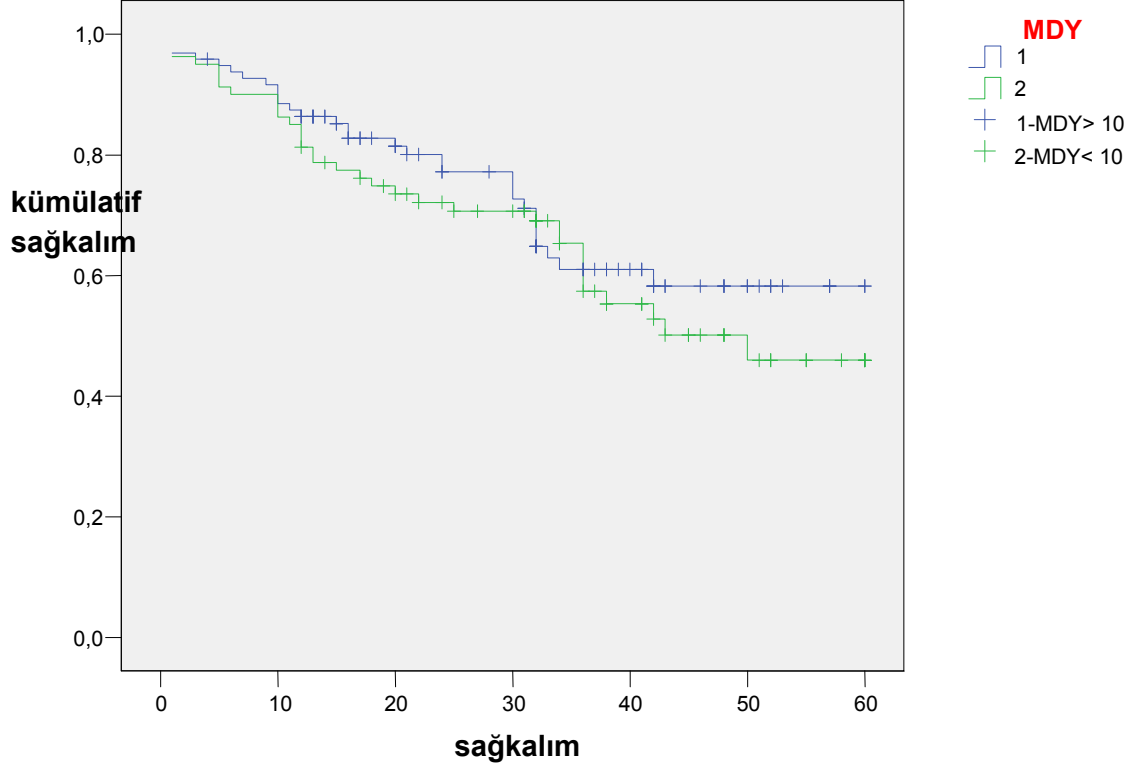
MH sayısı	MDY	C-erbB2	
0.035	0.420	0.318	p (sağkalım)

Olgulara ait Kaplan-Meier eğrileri şekil-10, şekil-11, şekil-12'de verilmiştir.



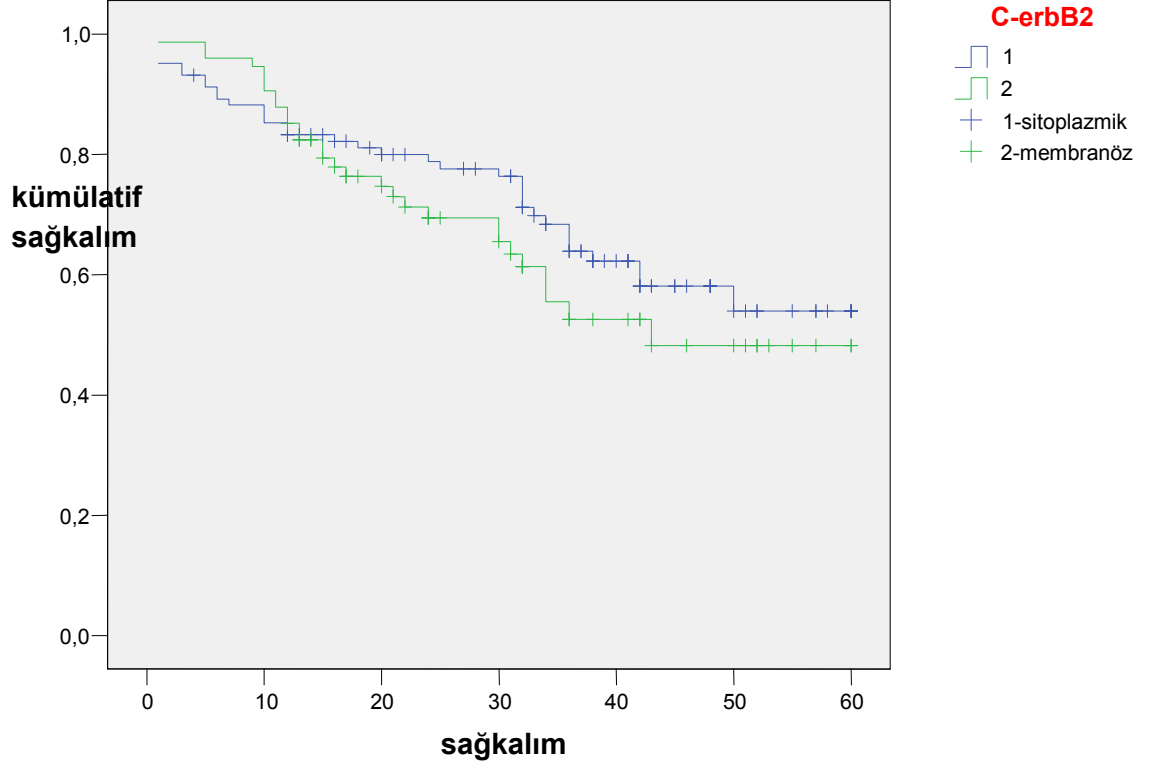
P=0.035

Şekil-10: MH sayısı ile sağkalım arasındaki ilişki.



P=0.420

ŞEKİL-11: MDY ile sağkalım arasındaki ilişki.



P=0.318

ŞEKİL-12: C-erbB2 boyanması ile sağkalım arasındaki ilişki.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kolorektal karsinomalar tüm karsinomaların %10'unu oluşturmakta ve karsinomadan ölüm sebepleri arasında 2. sırada yer almaktadır. Kolorektal adenokarsinomalar ise tüm kolorektal karsinomaların %98'ini oluşturmaktadır. Prognozu belirlemede evre, lenf nodülü metastazı, derece, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenfatik invazyon, peritümöral desmoplastik reaksiyon ve lenfositik infiltrasyonun önemi bilinmektedir. Sık karşılaşılmaması ve mortalitesinin fazla olması nedeni ile prognozu belirlemede standart kriterlerin yanı sıra yeni prognostik gösterge olacak belirteçlere ihtiyaç vardır.

Kolorektal karsinomalar erkeklerde biraz daha sık görülmektedir (14). Çalışmamızda da hastaların %53.4'ü erkek, %46.6'sı kadındır. Han-Shiang (11) 2082 hasta ile yapılan çalışmada erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğunu belirtmiştir.

Kolorektal karsinomanın görülme sıklığı 40 yaşından sonra giderek artmaktadır ve 60-75 yaş arasında pik yapmaktadır (9). 40 yaşından önce görülme oranı düşüktür. Çalışmamızda da 40 yaş altında 5 olgu mevcuttur. Bazı yazarlar (5) 40 yaş üstünde görülen kolorektal karsinomaların yerleşim yeri, evre, prognoz açısından 40 yaş altındaki kolorektal karsinomalar ile belirgin bir farkı olmadığını belirtmişlerdir. Bazı otörler (25) ise genç yaşın kötü prognostik faktör olduğunu savunmuşlardır.

Kolorektal karsinomaların büyük bir kısmı rektum ve sigmoid kolonda yer alır (23). Olgularımızın %62.7'si rektum, sigmoid ve rektosigmoid yerleşimlidir. Burton (12) tarafından yapılan bir çalışmada 4 yıllık sağkalım oranlarının sağ ve sol kolon kanserleri arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur. Park ve ark. (19) ve Koeppen ve ark. (36) tarafından 2230 hasta ile yapılan bir çalışmada tümörün yerleşim yerinin prognoz ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.

Birçok karsinomada MH birikimi gözlenmektedir. Bu birikim MH'lerinin aktif migrasyonundan dolayı ya da tümörden salınan kemoatraktanlaraya yanıt

olarak tümör bölgesinde MH prekürsörlerinin birikiminden dolayıdır. Kessler ve ark. (53) deneysel olarak oluşturulan tümörlerde anjiogenez başlamadan önce MH birikimini göstermiştir. Mesane, meme, larenks, akciğer ve renal hücreli karsinomalarda MH ile prognoz arasında ilişkiyi saptamak için yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Serel ve ark. (54) 56 olguyu kapsayan çalışmalarında MH'lerinin mesane tümöründe yararlı bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir.

Kolorektal karsinomalarda MH sayısı ile ilgili yapılan az sayıda çalışmaya bakacak olursak genel olarak artan MH sayısına iyi prognozun eşlik ettiği görülmektedir. Syrjanen ve ark. (16), Nielsen (55), Tan ve ark. (47) daha fazla MH olan kolorektal karsinomalarda sağkalımın daha iyi olduğunu saptamışlardır. Lachter ve ark. (56) MH'lerinin yararlı prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık Pretlow ve ark. (49) 67 kolorektal karsinomalı olguda MH'leri ile prognoz arasındaki ilişkiyi gösterememiştir. Fisher ve ark. (48) ise 331 rektal karsinomalı olguda lenf nodülü metastazı olanlarda daha fazla MH'si bulmuştur. Literatürde MH ile yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar çıkmasının nedeni MH ve inflamatuvar hücreleri göstermek için kullanılan metodlar, çalışılan tümör tipi-evresi, biyopsinin yapıldığı zamanın farklı olması, değerlendirme yerinin tümöral doku ve normal doku sınırında yada tümör merkezinde olması gibi birçok değişik faktörler sayılabilir.

Taweevisit (57) kötü diferansiye kolorektal karsinomalarda MH sayısının iyi diferansiye olanlara göre daha fazla olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda MH sayısı ile sağkalım ve derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0.035$, $p=0.018$).

MH'lerinin anjiogenezi uyarıcı özelliğine yönelik çalışmalar mevcuttur (58). Premalign lezyonlarda metastaz ve tümör yayılımına direkt etkili olan matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) aktivasyonuna yol açarak, angiogenik süreci başlatırlar. Aktive MH'leri angiogenezisi uyarıcı VEGF, b-FGF, IL-8, TNF alfa gibi faktörlerin salgılanmasına yol açarlar (59). MH ve MDY arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Tuna ve ark (60) renal karsinomalarda, Kwon ve ark (61) meme karsinomunda MH sayısı ile MDY

arasındaki ilişkiyi saptamışlardır. Balıca (62) larengeal karsinomlarda, Dündar (63) akciğerin primer küçük hücreli dışı karsinomalarında MH sayısı ile MDY arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir. Mohseni (64) 40 olguyu içeren çalışmasında renal hücreli karsinomalarda MH leri ile MDY arasında ilişki saptamamıştır. Çalışmamızda da MH sayısı ile MDY arasında korelasyon mevcuttu ($p=0,04$, $r=0.201$).

Birçok karsinoma türünde anjiogenez alanında yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda meme, prostat, akciğer, endometrium, serviks, larinks, oral kavite, mesane karsinomalarında ve malign melanomada tümör agresifliğinin bir göstergesi olarak saptanan MDY'nun güçlü bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur (65-67).

Lindmark ve ark. (24) ile Banner ve ark. (68) ise yüksek MDY sahip hastaların daha uzun sağkalım süresine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Çoğu çalışmada artmış MDY'nun azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir (41, 69-79). Engel ve Frank (80, 81) MDY'nun kolorektal karsinomaların rekürrensinde önemli prediktör olduğunu belirtmişlerdir. Bossi ve ark. (82) kolorektal karsinomalarda MDY'nun prognostik faktör olmadığını saptamıştır. Bazı araştırmacılar (34, 83) da kolorektal karsinomalarda MDY ve prognoz arasında ilişki tespit edememişlerdir.

Çalışmamızda kolorektal karsinomalarda MDY ile sağkalım ve diğer prognostik faktörler arasında ilişki saptayamadık. Bunun nedeni MDY'nu sayma işleminin standart olmaması (farklı büyütmelerde ve farklı sayıda mikroskopik alan sayılması), immunohistokimya için farklı antikorların kullanımı, çalışmamızın retrospektif oluşu, doku antijenitesinin zaman içinde azalması ve dolayısıyla uygulanan immunohistokimyasal boyamanın değerlendirilmesindeki güçlükler olabilir.

Meme karsinomu ile cerbB2 boyanması arasında literatürde çok sayıda yayın olmasına karşılık kolorektal karsinomalarda bu konuda yapılmış az sayıda yayın mevcuttur. Meme karsinomalı hastalarda c-erbB2 membranöz boyanması daha kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir (84). Kolorektal adenokarsinomalarda yapılan çalışmaların sonuçlarına

bakıldığında birbirinden farklı bulgular elde edildiği ve olguların çoğunda sitoplazmik boyanma saptandığı görülmektedir (38-41).

Pavlakis ve ark. (39) ile Arnaout ve ark. (35) sağkalım süresi ile c-erbB2 boyanması arasında ilişki saptamamışlardır. Essapen ve ark. (85), Kluffinger ve ark. (86), Shimada ve ark. (87) olguların bir kısmında membranöz boyanma saptamışlar ancak c-erbB2 membranöz boyanması ile sağkalım süresi ve evre arasında bir ilişki bulamamışlardır. Half ve ark.(88) 96 olgunun %5'inde güçlü membranöz boyanma tespit etmiş, c-erbB2 boyanması ile sağkalım arasında ilişki tespit edememiştir. Zhang ve ark. (89) 92 kolorektal adenokarsinoma olgusunun 28'inde sağkalım süresi ve c-erbB2 boyanması arasında tersine ilişki olduğunu göstermiştir. Mc Kay (90) kolorektal karsinomalara ait bir seride olguların %81.8'inde c-erbB2 boyanması izlemiştir ve olguların çoğunda tümöre bitişik mukozada da eşit oranda boyanma bulunduğunu saptamıştır.

Ismail ve ark. (91) çalışmalarında c-erbB2 ile derece, evre ve sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edememiştir. Schuell ve ark.(92) ile Jesus ve ark (93) da c-erbB2 ile prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki saptamamıştır.Kountourakis ve ark (94) bu görüşlere katılmakla birlikte c-erbB2'nin erken evre kolorektal karsinomlarda eksprese edildiğini belirtmiştir.

Tavangar ve ark (95) İran'daki kolorektal karsinomlu olgular üzerinde yaptıkları çalışmalarında c-erbB2 ile evre ve derece arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Park ve ark (96) ile Osako ve ark.(97) kolorektal karsinomlarda c-erbB2'nin bağımsız prognostik faktör olduğunu ve sağkalım ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Kapitanoviç ve ark. (98) 221 kolonda benign lezyonlar ve adenokarsinomalara ait örnekler üzerinde çalışmış, adenokarsinomalarda benign lezyonlara göre artmış cerbB2 boyanması saptamıştır olup kolorektal karsinomalarda c-erbB2 ile evre, derece ve sağkalım ile arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda c-erbB2 boyanması ile evre arasında anlamlı ilişki ($p=0.049$), c-erbB2 boyanması ile derece arasında ise anlamlıya yakın ilişki tespit edilmiştir ($p=0.052$).Diğer prognostik faktörler ve sağkalım ile c-erbB2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Klintrup ve ark. (99), Sis ve ark. (100), Caporale ve ark. (101) kolorektal adenokarsinomalarda desmoplastik reaksiyonun iyi prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Halvorsen ve ark. (32) sınırlı lenfositik reaksiyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Sis ve ark. (100) kolorektal adenokarsinomalarda lenfositik infiltrasyonun iyi prognoz ile ilişkili olduğunu savunmuştur. Çalışmamızda cerbB2 boyanması, MH sayısı, MDY ile desmoplastik reaksiyon ve lenfositik infiltrasyon arasında altgrup dağılımlarının yetersiz olmasından dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Çalışma kapsamına aldığımız olguların bir kısmının klinik bilgilerine ulaşamamamız ve olguların çoğunda takip süresinin sınırlı kalması çalışmamızı kısıtlayan nedenler olmuştur.

Sonuç olarak; MH sayısı ile sağkalım ve derece arasında anlamlı ilişki saptadık. MH sayısı ile mikrodamar yoğunluğu arasında korelasyon mevcuttu. Prognozu belirlemede kullanılan standart kriterlerin yanında MH sayısının belirlenmesi prognozu değerlendirme açısından alternatif kriter olarak kullanılabilir. C-erbB2 ile evre arasında anlamlı, c-erbB2 ile derece arasında da anlamlıya yakın ilişki saptandı. C-erbB2 ile sağkalım arasında ilişki saptamadık ve prognoz için öneminin belirlenmesinde daha geniş serili ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rosai J. Gastrointestinal Tract. In: Houston M (ed). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th edition, Mosby Elsevier;2004. 776-856.
2. Mills SE. Gastrointestinal Pathology. In: Mills SE, Carter D (eds). Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins; 2010.1395-1400.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins SL, Cotran RS. Gastrointestinal Tract. In:Kumar V (ed). Robbins Pathologic Basis of Disease; 7th edition, Elsevier Saunders;2005.806-6.
4. Silverberg SG, De Lellis RA, Frable WJ. Gastrointestinal Tract. In: Silverberg (ed) Silverberg Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology; 3rd edition. Newyork: Churchill Livingstone; 2004. 1395-1407.
5. Sökmen S. Kolorektal kanserde prognoz, kolorektal özel sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004; 9:57-65.
6. Küpeliöglu AA. Kolorektal kanserde histopatoloji. Türkiye Klinikleri J Surg 2004; 9:25-7.
7. Brablets T, Kirchner T. Morphogenetic aspects of colorectal cancer. Pathologie 2003; 24(1): 44-8.
8. Gönen Ö. Kolorektal kanser epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004; 9: 57-65.
9. Aykan NF, Topuz E, Karadeniz AN, Aydın A. Kolorektal Kanser. 2nd edition. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi;2000. 90-95.
10. Kuşakcioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. 3rd edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2003.1-27.
11. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5 year follow up. World J Surg 1999;23:1301-6.
12. Fietkau R, Zettl H Klöcking S, Kundt G. Incidence, therapy and prognosis of colorectal cancer in different age groups. A population based cohort study of the Rostock Cancer Registry Strahlenter Oncol 2004; 180: 478-87.
13. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Birset IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. Dis Colon Rectum 2003; 46: 860-6.
14. Nelson R L, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. Cancer 1998; 82: 1408-10.
15. Stanley R. Hamilton, Lauri A Aaltonen (eds). Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon. IARC Pres;2000.816-42.
16. Syrjanen KJ, Hjelt LH. Tumor-host relationship in colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1978; 21: 29-36.

17. Cho Y B, Chun H K, Yun H R, Kim H C, Yun S H, Lee W Y. Histologic grade predicts survival time associated with recurrence after resection of colorectal cancer. *Hepatogastroenterol* 2009; 56: 1335-40.
18. Burton S, Norman A R, Brown G, Abulafi A M, Swift R I. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006; 5:71-8.
19. Park Y J, Park K J, Park J G, Lee K U, Choe K J, Kim J P. et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23: 721-6.
20. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, LauwersGY, Srivasta A, Shyr Y et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: Interobserver variability study. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 1816-21.
21. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979-94.
22. Szynglarewicz B, Matkowski R, Suder E, et al. Predictive value of lymphocytic infiltration and character of invasive margin following total mesorectal excision with sphincter preservation for the high risk carcinoma of the rectum. *Adv. Med Sci* 2007; 52: 159-63.
23. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH. Colon, rectum and anus. In: Schwartz(ed). *Principles of Surgery*. 8th edition. Newyork:McGraw-Hill Co. 2004:56;1283-1394.
24. Lindmark G, Gerdin B. Prognostic predictors in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:1219-27.
25. Mitry E, Benhamiche A M, Jouve J L, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in well-defined French population. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 380-7.
26. Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterol* 2002; 49: 971-5.
27. Slikowski MX, Du Bois NR. Her2/neu overexpression in colonic malignancies. *Gastroenterology* 2002; 22: 248-9.
28. Alici S, Aykan N F, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristic and outcome. *Tohoku J Med* 2003;199:85-93.
29. Chok KS, Law WL. Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer. *World J Surg* 2007; 31: 1485-90.
30. Losi L, Ponti G, Grgorio CD, Marino M, Rossi G, Pedroni M. Prognostic significance of histological features and biological parameters in stage 1(pT1 and pT2) *Pathol Res Pract* 2006; 202: 663-70.
31. Lim YK, Kam MH, Eu KW. Carcinoembryonic antigen screening: how far should we go? *Singapore Med J* 2009; 50: 862-5.
32. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer *J Clin Pathol* 1989; 42: 162-6.
33. Saclarides TJ. Angiogenesis in colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 253-60.

34. Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, Aikou T. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 226-31.
35. Arnaout AH, Dawson PM, Soomro S, Taylor P, Theodorou NA, Feldman M. et al. Her2 oncoprotein expression in colorectal adenocarcinoma: an immunohistological study using three different antibodies. *J Clin Pathol* 1992; 45: 726-7.
36. Koeppen HKW, Wright BD, Burt AD, Quirke P, Mcnicol AM, Dybdal NO. Overexpression of her2/neu in solid tumours: an immunohistochemical survey. *Histopathol* 2001;38; 96-104.
37. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *Engl J Med* 2001; 344:783-92.
38. Schuell B, Gruenberg T, Scheithauer W, Zielinski Ch, Wrba F. Her2/neu protein expression in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2006; 6:123.
39. Pavlakis K, Kountourakis P, Stathopoulos E, Psyrris A, Rontogianni D, Kafousi M, Derivianaki M. et al. Her-2 protein expression, cellular localization and gene amplification in colorectal carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 441-5.
40. Kountourakis P, Pavlakis K, Psyrris A, Rontogianni D, Xiros N, Patsouris E et al. Clinicopathologic significance of EGFR and Her-2/neu in colorectal adenocarcinomas. *Cancer J* 2006; 12: 229-36.
41. Rasheed S, Mc Donald PJ, Northover JM, Guenther T. Angiogenesis and hypoxic factors in colorectal carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2008;204(7):501-10.
42. Ebihara N, Takai S, Miyazaki M, Murakami A. Mast cell chymase induces conjunctival epithelial cell apoptosis by a mechanism involving degradation of fibronectin. *Curr Eye Res* 2005; 30: 429-35.
43. Ribatti D, Ennas MG, Vacca A, et al. Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 420-5.
44. Cabanillas-Saez A, Schalper JA, Nicovani SM, Rudolph MI. Characterization of mast cells according to their content tryptase and chymase in normal and neoplastic human uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 92-8.
45. Hiromatsu Y, Toda S. Mast cells and angiogenesis. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 64-9.
46. Chan JK, Magistris A, Loizzi V et al. Mast cell density, angiogenesis, blood clotting and prognosis in women with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 20-5.
47. Tan SY, Fan Y, Luo HS, Shen ZX, Guo Y, Zhao LJ. Prognostic significance of cell infiltrations of immunosurveillance in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1210-4.
48. Fisher ER, Paik SM, Rockette H, Jones J, Caplan R, Fisher B. Prognostic significance of eosinophils and mast cells in rectal cancer. *Human Pathol* 1989; 20: 159-63.

49. Pretlow TP, Keith EF, Cryar AK, et al. Eosinophil infiltration of human colonic carcinomas as a prognostic indicator. *Cancer Res* 1983; 43: 2997-3000.
50. Porebska I, Harlozinska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERBB2, ERBB3) in colorectal adenocarcinoma and adenomas. *Tumour Biol* 2000; 1: 105-15.
51. Prall F, Gringmut U, Nizze H, Barten M. Microvessel densities and microvascular architecture in colorectal carcinomas and their liver metastases: significant correlation of high microvessel densities with better survival. *Histopathology* 2003;42(5):482-91.
52. Shunyakov L, Ryan CK, Sahasrabudre DM, Khorana AA. The influence of host response on colorectal cancer prognosis. *Clin Colorectal Cancer* 2004;4(1):38-45.
53. Kessler DA, Langer RS, Pless NA, Folkman J. Mast cells and tumor angiogenesis. *Int J Cancer* 1976. 15; 18: 703-9.
54. Serel TA, Soyupek S, Candir O. Association between mast cells and bladder carcinoma. *Urol Int* 2004; 72: 299-302.
55. Nielsen HJ, Hansen U, Christensen IJ, Reimert CM, Br nner N, Moesgaard F. Independent prognostic value prognostic value of eosinophil and mast cell infiltration in colorectal cancer tissue. *J Pathol* 1999;189: 487-95.
56. Lachter J, Stein M, Lichtig C, Eidelman S, Munichor M. Mast cells in colorectal neoplasias and premalignant disorders. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 290-3
57. Taweevisit M. The association of mast cell response and tumor cell differentiation in colorectal cancer. *J Med Assoc Thai* 2006;89:69-73.
58. Gulubova M, Vlaykova T. Prognostic significance of mast cell number and microvascular density for the survival of patients with primary colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1265-75.
59. Gurzu S, Jung J, Azamfirei L, Mezei T, Cimpean A M, Szentirmay Z. The angiogenesis in colorectal carcinomas with and without lymph node metastases. *Rom J Morphol Embryol* 2008; 49: 149-52.
60. Tuna B. Association of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur Urol.*2006;50(3):530-4.
61. Kwon GY, Lee SD, Park ES. Mast cell and macrophages counts and microvessel density in invasive breast carcinoma comparison analysis with clinicopathological parameters. *Cancer Res Treat* 2005;: 103-8
62. Balica N, Raica M, Cotulbea S, Doros C. Mast cell reaction in malignant laryngeal neoplasm. *Romanian Journal of Morphology and embryology* 2007;48: 395-401.
63. Dundar E, Oner U, Cengiz Peker B et al. The significance and relationship between mast cells and tumour angiogenesis in non-small cell lung carcinoma. *J Int Med Res* 2008; 36: 88-95.
64. Mohseni MG, Mohammadi A, Heshmat AS et al. The lack of correlation between mast cells and microvessel density with pathologic feature of renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2010;(42): 109-112. DOI 10.1007/s11255-009-9577-2.

65. Sternfeld T, Foss HD, Kruschewski M, Runkel N. The prognostic significance of tumor vascularization in patients with localized colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14: 272-6.
66. Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, Kim SS, Hong SH. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. *Oncol* 1998; 55: 575-81.
67. Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI. Angiogenesis in colorectal cancer: prognostic and therapeutic implications. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 408-17.
68. Banner BF, Whitehouse R, Baker SP, Swanson RS. Tumor angiogenesis in stage II colorectal carcinoma. Association with survival. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 733-7.
69. Des Guetz U, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2006;94(12):1823-32.
70. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Lu C, Kitaoka A, Muraoka R. Tumor angiogenesis and mode of metastasis in patients with colorectal cancer. *Cancer Res.*1997; 15: 1043-6.
71. Fenjvesi A. Prognostic significance of tumor-induced angiogenesis in colorectal carcinoma. *Med Pregl* 2003;56(5):263-8.
72. Zheng S, Han M, Xiao Z, Peng J, Dong Q. Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1227-30.
73. Lackner C, Jukic Z, Tsybrovskyy O, Jatzko G, Wette V, Hoefler G et al. Prognostic relevance of tumour-associated macrophages and von Willebrand factor-positive microvessel in colorectal cancer. *Virch Arch.*2004; 445: 160-7.
74. Yodavud S, Tanjitgamol S, Puangsa-art S. Prognostic significance of microvessel density and mast cell density for the survival of Thai patients with primary colorectal cancer. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 723-32.
75. Acikalin MF, Oner U, Topçu I, Yaşar B, Kiper H, Colak E. Tumour angiogenesis and mast cell density in the prognostic assessment of colorectal carcinomas. *Dig Liver Dis* 2005;37:162-9.
76. Yan G, Zhou X Y, Cai S J, Zhang G H, Peng J J, Du X. Lymhangiogetic and angiogenic microvessel density in human primary sporadic colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 101-7.
77. Hong JC, Moon SH, Ghap JJ, Sang SK, Sook HH. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastases and recurrence. *Oncology.*1998;55:575-81.
78. Bogнар G, Imdahl A, Bereczky B, Ledniczky G, Istvan G, Toth EK et al. Prognostic role of vascularization and proliferation in rectal cancer with liver metastasis. *Magy Seb.* 2009;62(1):15-21.
79. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Chalmers CR, Scott N, Sarkar R et al. The influence of invasive growth pattern and microvessel density on prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer.*2007;96(7):1112-7.

80. Engel CJ, Bennett ST, Chambers AF, Doig GS, Kerkvliet N, O Malley FP. Tumor angiogenesis predicts recurrence in invasive colorectal cancer when controlled for Duke's staining. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1260-5.
81. Frank RE, Saclarides TJ, Leurgans S, Speziale NJ, Drab EA, Rubin D B. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer. *Ann Surg* 1995; 222: 695-9.
82. Bossi P, Viale G, Lee AK, Alfano R, Coggi G, Bosari S. Angiogenesis in colorectal tumors: microvessel quantitation in adenomas and carcinomas with clinicopathological correlations. *Cancer Res.* 1995; 55: 5049-53.
83. Tarta C, Teixeira CR, Tanaka S, Haruma K, Chiele-Neto c, da Silva VD. Angiogenesis in advanced colorectal adenocarcinoma with special reference of tumoral invasion. *Arq Gastroenterology* 2002; 39: 32-8.
84. Press M F, Bernstein L, Thomas PA et al. Her2/neu gene amplification characterized by fluorescent in situ hybridization: poor prognosis in node negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2894-904.
85. Essapen S, Thomas H, Gen M et al. The expression and prognostic significance of Her2 in colorectal cancer and its relationship with clinicopathologic parameters. *Int J Oncol* 2004; 24: 241-8.
86. Kluftinger A M, Robinson B W, Quinville N F, Finley R J, Davis N L. Correlation of epidermal growth factor receptor and cerbB2 oncogene product to know prognostic indicators of colorectal cancer. *Surg Oncol* 1992; 1: 97-105.
87. Shimada E, Urakawa T, Ueda T. Immunohistochemical study of the coexpression of epidermal growth factor and cerbB2 protein in colorectal cancer. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1993; 90: 2889-94.
88. Half E, Broaddus R, Dananberg K D, Dananberg P V, Ayers G D, Sinicrope F A. Her 2 expression, localization and activation in colorectal cancer cell lines and human tumors. *Int J Cancer* 2004; 108: 540-8.
89. Zhang J B, Chen L, Han F, Yu L, He S, Zhou J Y. Overexpression of cerbB2 and hypoexpression nm23 relating to poor prognosis of colorectal carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2003; 32: 115-9.
90. Mc Kay JA, Loane JF, Ross VG et al. CerbB2 is not a major factor in the development of colorectal cancer. *B J Cancer.* 2002; 86: 568-73.
91. Ismail HM, Moneer M, Khorshid O, Touny A. Clinico-pathological and prognostic significance of p53, bcl-2 and Her-2/neu protein markers in colorectal cancer using tissue microarray. *Journal of Egyptian Nat. Cancer Inst;* 2007:3-14.
92. Schuell B, Gruenberger T, Scheithauer W, Zielinski C, Wrba F. Her2/neu protein expression in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2006;6:123-7.
93. Jesus EC, Matos D, Artigiani R, Waitzberg AFL, Goldenberg A, Saad SS. Assessment of staging, prognosis and mortality of colorectal cancers by tumor markers: Receptor erbB2 and cadherins. *Acta Cirurgica Brasileira.* 2005;20(6);422-7.

94. Kountourakis P, Pavlakis K, Psyrris A, Rontogianni D, Xiros N, Patsouris E. Clinicopathological significance of EGFR and Her-2/neu in colorectal adenocarcinomas. *Cancer J*. 2006;12(3):229-36.
95. Tavangar SM, Sharifabrizi A, Soroush AR. Her-2/neu over-expression correlates with more advanced disease in Iranian colorectal cancer patients. *Med Sci Monit*. 2005;11(3):123-6.
96. Park DI, Kang MS, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, Shon CL et al. Her-2/neu overexpression is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(5):491-7.
97. Osako T, Miyahara M, Inomata M, Kitano S, Kobayashi M. Immunohistochemical study of c-erb-B2 protein in colorectal cancer and the correlation with patient's survival. *Oncology*. 1998;55:548-55.
98. Kapitanović S, Radosevic S, Kapitanovic M. et al. The expression of Her2/neu correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. *Gastroenterol* 1997;112: 1103-13.
99. Klintrup K, Makinen JM, Kauppila S, Vare PO, Melkko J, Tuominen H. et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2645-54.
100. Sis B, Sarioglu S, Sökmen Sakar M, Kupelioglu A, Fuzun M. Desmoplasia measured by computer assisted image analysis: an independent prognostic marker in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 2005; 58: 32-8.
101. Caporale A, Amore Bonapasta S, Scarpini M, Clardi A. et al. Quantitative investigation of desmoplasia as a prognostic indicator in colorectal cancer. *J Invest Surg* 2010; 23: 105-9.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

- APC:** Adenozis Polipozis Koli
FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis
DCC: Deleted Colorectal Carcinoma
CEA: Karsinoembriyonik Antijen
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
AJC: American Joint of Committee
FGF: Fibroblast Growth Factor
VEGF: Vascular Endothel Growth Factor
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
PAF: Platelet Activating Factor
TNF: Tumor Necrosing Factor
IL-8: İnterlökin 8
vWf : Von Willebrand Factor
EGFR: Endothelial Growth Factor Receptor
IgE: İmmunglobulin E
H&E: Hematoksilen & Eozin
DAB: Diaminobenzidin
PBS: Phosphate Buffer Saline
MH: Mast hücresi
MDY: Mikrodamar Yoğunluğu

TEŞEKKÜR

Hayatımın her aŐamasında sevgi ve desteklerini yanımda bulduğum canım annem, babam ve kardeŐime en derin Őükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince patolojiye ait bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez hocam sayın Prof.Dr. Şahsine Tolunay baŐta olmak üzere yetiŐmemde emeği olan Prof.Dr.Sema Baykara, Prof.Dr.Ömer Yerci DoĐ.Dr.Ulviye Yalçınkaya, DoĐ.Dr.Gülaydan Filiz, Yard.DoĐ.Dr. Őaduman Balaban Adım, Yard.DoĐ.Dr.Özlem SaraydaroĐlu, Yard.DoĐ.Dr.Hülya Öztürk Nazlıoğlu, Uzm.Dr.Berna Aytaç, Uzm.Dr.Elif Ülker Akyıldız'a ve ayrıca birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma teŐekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

03.05.1977 yılında Bursa'da doğdum. İlkokulu Setbaşı İlkokulunda, ortaokul ve liseyi Bursa Atatürk lisesinde okudum. 1995 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne (İng) başladım ve 2001 yılında mezun oldum. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ve Histoloji-Embriyoloji bölümlerinde araştırma görevlisi olarak çalıştım ve kendi isteğimle ayrıldım. 2006 yılı Nisan döneminde Uludağ Üniversitesi Patoloji Anabilim dalını kazanarak 19.06.2006 tarihinde Patoloji Anabilim dalında uzmanlık eğitimime başladım.

