



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

KOLON VE MİDE KARSİNOMLARINDA SATB2 EKSPRESYONU VE PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Vildan Elibol

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

KOLON VE MİDE KARSİNOMLARINDA SATB2 EKSPRESYONU VE PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Vildan Elibol

Tez Danışmanı: Dr. Sevinç Hallaç Keser

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile yol gösterici olan Eğitim ve İdari sorumlum, çok değerli hocam Prof. Dr. Nagehan Özdemir BARIŞIK'a,

Hem tez sürecimde, hem tüm eğitim hayatım boyunca sabırla sorunlarıma rehberlik eden tez danışmanım, başasistanım Uz. Dr. Sevinç Hallaç KESER'e,

Bilgisi ve sorun çözme yeteneği ile her zaman örnek aldığım Doç. Dr. Aylin Ege GÜL'e,

En yolumu göremediğim zamanlarda ufkumu en ileriye taşımamı sağlayan hocam Doç. Dr. Ayşe Nimet KARADAYI' ya,

Sadece patoloji eğitimimdeki öğretileriyle değil hekim ve insan olmaya dair güzel ve doğru olan ne varsa hepsini anlamamdaki değerli katkılarılarıyla üzerimde emeği büyük olan öğretmenim Doç. Dr. Dilek YAVUZER'e,

Deneyimlerinden yararlandığım, sabrını ve hoşgörüsünü esirgemeyen uzmanlarım Dr. Sibel KAYAHAN, Dr. Şermin KÖKTEN, Dr. Şükran KAYIPMAZ, Dr. Murat ERKAN, Dr. Ayşegül SELEK, Dr. Gonca GEÇMEN ve Dr. Dilek ECE'ye ,

Geç başlayan çömezlik yolculuğumda sayelerinde patolojiyi sevdiğim, hep iyi ki varlardı dediğim kıdemlilerim Uz. Dr. Merve BAŞAR, Uz. Dr. Filiz İLHAN, Uz. Dr. Gülnihal ÖZDEMİR ve Uz. Dr. Ayşe Gökçen SADE'ye,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Teknik desteklerini ve moral motivasyonlarını her zaman yanımda hissettiğim teknisyen arkadaşlarım Nimet, Senem, Yağmur, Deniz, Davud ve Musa'ya…

Esra ve Aygül başta olmak üzere tüm sekreteryaya samimiyetleri ve güzel yürekleriyle hep keyifli çalışma ortamı sağladıkları için…

Asistanlık hayatım boyunca bütün sıkıntılarıma ev arkadaşım olarak benimle beraber göğüs geren kardeşim, canım Burak ELİBOL'a,

Ama en çok da; ömür boyu destekleriyle beni var eden, emeklerini ve sevgilerini hiçbir zaman eksik etmeyen ,"Olmasalardı olmazdım" dediğim annem ve babam'a ..

Sonsuz teşekkürlerimle…

Dr. Vildan Elibol

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER ve KISALTMALAR ..... **iii**
TABLO LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vi**
RESİM LİSTESİ ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
3. GEREÇ VE YÖNTEM **20**
4. BULGULAR **23**
5. TARTIŞMA **36**
6. SONUÇLAR **42**
7. RESİMLER **44**
8. KAYNAKLAR **46**
9. ÖZGEÇMİŞ **53**
10. EKLER **55**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACF : Aberrant Cript Foci

AdexGCC : Apendiks kökenli goblet cell karsinoid ex karsinoma

APC : Adenomatosis polipozis Coli

BRAF : V-raf murine sarkom viral onkogen homolog B

CDX2 : Kauda ilişkili homeobox gen "Caudal releated homeobox gene"

CIMP-H : CpG adası metilatör fenotip-yüksek

CK 20 : Sitokeratin 20

CK 7 : Sitokeratin 7

CSC : Cancer Stem Cell- Kanser Kök Hücre

CTNNB1 : β-catenin geni 1

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EMT : Epitel-Mezenkimal Geçiş

ERK5 : Extracellular-signal-regulated kinase 5

FAP : Ailesel Adenomatoz Polipozis

GİS : Gastrointestinal sistem

HNPKK : Herediter non-polipozis kolorektal kanser

KRAS : Kirsten rat sarkom viral onkogen homolog

KRK : Kolorektal karsinom

MET : Mezenkimal-Epitel Geçiş

MLH1 : MutL homolog 1

MMR : Mismatch Repair-Hatalı Eşleşme Tamir

MSH2 : MutS homolog 2

MSH6 : MutS homolog 6

MSI **:** Mikrosatellit İnstabilitesi

MSI-H : Mikrosatellit İnstabil-High

MSS : Mikrosatellit Stabil

PBK : Primeri Bilinmeyen Karsinom

PI3K : Fosfatidilinozitol 3-kinaz

PIK3CA : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase Catalytic subunit Alpha

PMS2 : Postmiyotik ayrım artışı 2

TACSTD : Tümör ilişkili kalsiyum sinyal çevirici-1

TGF-β : Transforming growth factor-beta

TP53: : Tümor protein 53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kolorektal karsinom histolojik alt tipleri.....8
Tablo 2. Kolorektal adenokarsinomlarda TNM evrelemesi.....11
Tablo 3. Kolorektal adenokarsinomlarda TNM evreleme grupları.....12
Tablo 4. Gastrik adenokarsinomlarda TNM evrelemesi.....15-16
Tablo 5. Gastrik adenokarsinomlarda TNM evreleme grupları.....16
Tablo 6. Kolon adenokarsinom olgularının özellikleri.....23-24
Tablo 7. Gastrik adenokarsinom olgularının özellikleri.....25
Tablo 8. Kolon adenokarsinomlarında SATB2 ekspresyonu.....26
Tablo 9. Gastrik adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyonu.....26
Tablo 10. Kolorektal ve gastrik adenokarsinomlarında SATB2 ekspresyonunun değerlendirmesi.....27
Tablo 11. Kolorektal ve gastrik adenokarsinomlarda alt tipler.....28
Tablo 12. Histolojik alt tiplerde SATB2 ekspresyonu.....28
Tablo 13. Müsinöz ve nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinomların lokalizasyonlarına göre SATB2 ekspresyon sonuçları.....29
Tablo 14. Taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyonu.....30
Tablo 15. Taşlı yüzük hücre komponenti görülen olgularda organa göre SATB2 ekspresyonu.....30
Tablo 16. Kolon ve midedeki anatomik lokalizasyonlarına göre adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyonu.....31
Tablo 17. Diferansiyasyon derecesine göre SATB2 ekspresyonu.....31
Tablo 18. Perinöral invazyon varlığına göre SATB2 Ekspresyonu.....32
Tablo 19. Lenfovasküler invazyon varlığına göre SATB2 ekspresyonu.....33
Tablo 20. Metastatik lenf nodu sayısına göre SATB2 ekspresyonu.....33
Tablo 21. İnvazyon derinliği ile SATB2 ekspresyonunun değerlendirilmesi.....34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Adenom-karsinom sekansında morfolojik ve moleküler değişiklikler.....6
Şekil 2. SATB ailesi kromatin organizatörleri tarafından düzenlenen, tümör oluşumuna ve kanser gelişimine yol açan moleküler mekanizmaların şematik gösterimi.....17
Şekil 3. SATB ailesi kromatin organizatörlerinin ekspresyon modelleri arasındaki metastaz sırasında EMT-MET hücresel durumlarının düzenleyicileri olarak dinamik dengenin şematik gösterimi.....19
Şekil 4. Kolon ve mide adenokarsinomlarında SATB2 ekspresyon oranları.....28

RESİM LİSTESİ

Resim 1: (A,B,C,D): Kolorektal adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyonu. Olgular +3 yaygınlıktadır. Yoğunluk derecesi tümör dışı kolon mukozasına göre verilmiştir. A) +3 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (x100) B) +3 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (x400) C) +2 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (x40) D) +1 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (x200) 44

Resim 2: (A,B,C,D): SATB2 ekspresyonu gösteren gastrik adenokarsinomlar örnekleri yaygınlığı +3 pozitif olan farklı diferansiyasyonlardaki olgulardan seçilmiştir. A) İyi diferansiye gastrik adenokarsinomda +3 yoğunluk (x40,sağ alt x400) B) +3 yoğunluk gösteren iyi diferansiye gastrik adenokarsinom, tümör dışı mide epitelinde SATB2 ekspresyonu izlenmemektedir (x100, sağ alt x400) C) Orta derece diferansiye gastrik adenokarsinom +1 yoğunluk (x100 ,sağ alt x200) D) az diferansiye gastrik adenokarsinomda +2 yoğunluk (x40, sağ alt x200) 44

Resim 3: A,B) Kolorektal müsinöz adenokarsinom olgusunda SATB2 (+) ekspresyonu (A,H&E x40, B, SATB2 x40, sağ alt x400) B,C) gastrik müsinöz adenokarsinom olgusunda SATB2 (-) ekspresyonu.....45

Resim 4: A) Taşlı yüzük hücre komponenti içeren kolorektal adenokarsinomda yaygın +3 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (x40, sağ alt x400) B) Taşlı yüzük hücreli gastrik adenokarsinomda yaygın +2 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (sol x40, sağ üst x100, sağ alt x400) 45

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kolorektal ve gastrik adenokarsinomlar, primeri bilinmeyen karsinomlar olarak karşımıza çıkabilmektedir. Moleküler yolakları ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri farklılık gösteren bu iki organ adenokarsinomları, morfolojik benzer özellikler sergilediğinden, mide ve kolon kökeni gösterebilmek için immünohistokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla kullanılmak üzere araştırılan belirteçlerden SATB2 (Special AT-rich binding protein 2) 2q32-33 kromozomda lokalize iskelet gelişiminde, osteoblastik ve kortikal nöron diferansiyasyonunda önemli olan transkripsiyon düzenleyici faktördür. Çalışmamızda SATB2'nin, kolon ve mide adenokarsinomlarında ekspresyon farkını gözlemleyerek primeri bilinmeyen tümörlerde kolon ya da mide kökenini tespit etmedeki etkinliğini değerlendirmeyi, ayrıca kolon ve midenin histolojik alt tipleri ve prognostik parametreleri ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde 2013-2016 yılları arasında tanı almış kolon ve mide adenokarsinomları dâhil edildi. İmmünhistokimyasal inceleme için tümörü en iyi örnekleyen formalin tespitli, parafine gömülü dokulardan hazırlanan 4 mikron kalınlıktaki kesitlere SATB2 antikoru uygulandı. Boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı skorlanarak toplam değer >3 olan tümörler SATB2 pozitif olarak değerlendirildi. Tümörlerin lokalizasyonu, invazyon derinliği, diferansiyasyonu müsinöz ve nöroendokrin farklılaşma durumları, taşlı yüzük komponenti varlığı, perinöral ve lenfovasküler invazyon, metastatik lenf nodu sayısı ile SATB2 ekspresyon değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 183 kolorektal karsinom ve 176 gastrik karsinom materyali alındı. Yoğunluk ve yaygınlık oranlarına bağlı olarak hesaplanan toplam skora göre 183 kolon adenokarsinomunun 172 (%94)'sinde ve 176 mide adenokarsinomunun 30 (%17)'unda SATB2 pozitif olarak gözlendi. Kolonda boyanma oranı, mideye göre çok daha yüksekti ($p<0.01$). Hem kolon hem de mide adenokarsinomlarında diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler ve perinöral

invazyon, metastatik lenf nodu sayısı ile SATB2 ekspresyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($p>0.05$). Taşlı yüzük hücre komponenti içeren vakalarda kolon ve mide kökeni açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$).

Sonuç: Kolon ve mide adenokarsinomları arasında SATB2 ekspresyonunda anlamlı farklılık gözlememiz nedeniyle primeri bilinmeyen kolorektal ve mide adenokarsinom ayrımında SATB2'nin immünhistokimyasal panelde yer alabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: kolorektal karsinom, gastrik karsinom, SATB2, diagnostik belirteç

ABSTRACT

IMMUNOHISTOCHEMICAL EKSPRESSION OF SATB2 AND RELATIONSHIP BETWEEN PROGNOSTIC PARAMETERS IN PATIENT WITH COLORECTAL AND GASTRIC CARCINOMA

Aim: Colorectal and gastric carcinomas that most common tumor and in a substantial proportion of tumors with newly diagnosed malignancy may be as carcinoma of primer unknown. İmmunohistochemical markers is often used to help delineate the primer site of origin because morphologic features are not organ site specific unlike molecular mechnanisms underlying carsinogenesis and the selection of appropriate systemic chemotherapy or targeted agents is so different for this organ tumors. SATB2 (Special AT-rich Binding Protein 2) is a a nuclear matrix-associated transcription factor which is necessary in skeletal development, neural and osteoblastic diferentiation. We aimed in this study to investigate the difference of immunohistochemical expression of SATB2 and relationship between prognostic parameters in patients with colorectal and gastric carinoma.

Materials and methods: In SBU Kartal Dr.Lütfi Kırdar Training and Research Hospital Pathology Clinic diagnosed as colorectal and gastric carcinoma between 2013-2016 years were included in this study. For immunhistochemical examination, sections of best sampled tumor with formalin fixation of 4 um thickness from praffin-embedded tissue were used. Conclusively, SATB2 antibody was administered to tumor tissues. Intensity and fraction of staining of tumor cells was scored and total score >3 is recorded positive. Tumor size, localization, invasion dept, differantion, musinous and neuroendocrine differantion, presence of signet ring cell component, perineural and lymphovascular invasion and lymph-node metastases status were re-examined and recorded. Existing data of staining and prognostic parameters were statistically compared.

Result: 183 colorectal and 176 gastric carcinoma included in this study. %94 percentage in colon is statistically higher than %17 of stomach ($p<0,01$). It has no correlation between differentiation grade, lymphovascular and perineural

invasion, metastatic lymp node and SATB2 expression both colorectal and gastric carcinoma cohorts (p>0,05). There was also significant difference in cases carcinoma with signet cell component.

Conclusions: There was significant difference between SATB2 expression of colorectal and gastric adenocarcinoma as a result, SATB2 can be a useful diagnostic marker for gastric and colonic origin in primer carcinoma of unknown site

Key words: Colorectal Carcinoma, Gastric Carcinoma, SATB2, Diagnostic Marker

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm malignitelerin %3-%5'i primeri bilinmeyen karsinomlar (PBK) olarak karşımıza çıkmaktadır [1]. Bunların da %50-%60'ını adenokarsinomlar oluşturmakta olup otopsi serilerinde PBK' ların %11 kadarının kolorektal kökenli olduğu bildirilmektedir [2]. Kolorektal karsinomlar (KRK); tüm dünyada ve ülkemizde erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen tümörler arasında 3. sırada yer almaktadır [3]. KRK'da beklenen yaşam süreleri ve tedavi yaklaşımları büyük ölçüde tanı anındaki tümörün evresine göre değişmektedir [4].

Gastrik karsinomlar; tüm dünyada en sık tanı verilen 5. malignite olup (2012 yılında 952,000 yeni tanı) kanser sebebiyle meydana gelen ölümler arasında 3.sıradadır [5]. Sağlık Bakanlığı 2010 verilerine göre ülkemizde erkeklerde 5. en sık, kadınlarda 4. en sık görülen kanserdir [3]. Tanı anında uzak metastazları ve peritoneal yayılımları sıktır.

KRK ve gastrik adenokarsinomlar morfolojik olarak birbirlerine çok benzediklerinden PBK'lar olarak tümör kökeni açısından zorluk yaratırlar. PBK'larda uygun tedavi rejimi ve moleküler çalışmalar için tümörün primerini belirlemede yardımcı olabilecek immünohistokimyasal (İHK) panel uygulamak gerekir. Sitokeratin7 (CK7)(+)/ sitokeratin20 (CK20)(-) paneli gastrik kökeni ve CK20 (+)/CK7(-) paneli KRK kökeni gösteriyor olsa da gastrik adenokarsinomların yaklaşık %40'ı yamalı ya da diffüz olarak CK20 eksprese etmektedir. CK7 ekspresyonu ise %20 vakada zayıf pozitif ve negatif olabilmektedir [6-9]. KRK'larda ise mikrosatellit instabil ve medüller alt tiplerinde CK20 ekspresyonunun kaybı görülebilmektedir. Nadiren de olsa KRK'lar yerleşim yerinden ve müsinöz alt tipten bağımsız olarak CK7 (vakaların ~% 13'ü) eksprese ederler [10, 11]. Kauda ilişkili homeobox gen 2 (CDX2) ekspresyonu intestinal diferansiyasyonu gösteren belirteç olarak KRK'larda %99 ve gastrik adenokarsinomlarda %70 oranında görülebilmektedir [12]. Mikrosatellit instabil KRK'ların, artmış CK7 ekspresyon seviyesi ile birlikte düşük CDX2 ekspresyonuna sahip olduğu bildirilmektedir [13]. Bu nedenle yeni belirteçlerin arayışı sürmektedir.

SATB2, spesifik nükleer matriks bağlanma bölgelerine bağlanarak kromatin yeniden biçimlenmesinde görev alan bir transkripsiyon faktörüdür. İlk olarak 2002'de tamamlayıcı bir DNA sıralama projesinde ortaya çıkmış ve daha sonra 2003'te FitzPatrick ve *ark.* tarafından izole yarık damak defektlerinde yer alan bir gen olarak tanımlanmıştır [14]. 2011 yılında ise Magnusson ve *ark*. ları tarafından SATB2'nin normal kolon ve apendiks epitelinde ekpresyonu gösterilmiştir [15]. Kolorektal olgu gruplarından elde ettikleri sonuçlarla SATB2'nin CK20 ile kombinasyonunun KRK için oldukça spesifik bir belirteç olduğunu öne sürmüşlerdir [15].

SATB2'nin KRK'daki kromatin yeniden düzenlenmesi ve kök hücre değişikliklerinde görev alarak karsinogenez, sellüler transformasyon, Epitel-Mezenkimal Geçiş (EMT) ve metastaza etkisi üzerine çalışmalar devam etmektedir [16, 17] .

SATB2'nin gastrik adenokarsinomlardaki ekspresyonu ise birkaç kontrol grubunu içeren çalışmada negatif izlenmiştir [15, 18-21]. Ancak SATB ailesinin diğer üyesi SATB1'in gastrik adenokarsinomlarda negatif prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar yanısıra SATB2'nin prognostik anlamı ve etki mekanizması üzerine sonuçlar da mevcuttur [22,23, 24].

Çalışmamızda amacımız SATB2'nin, kolon ve mide adenokarsinomlarındaki ekspresyon farkını gözlemleyerek primeri bilinmeyen tümörlerin kolon ya da mide kökenini tespit etmedeki etkinliğini değerlendirmek, ayrıca kolon ve midenin histolojik alt tipleri ve prognostik parametreleri ile ilişkisini ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1. KOLON

Kolon Anatomisi

Gastrointestinal traktın epiteli embriyolojik gelişimine bakıldığında ön barsak (*foregut*), orta barsak (*midgut*) ve arka barsak (*hindgut*) olarak endodermden gelişir. *Foregut*, yemek borusu, mide ve üst duodenumu oluştururken, *midgut* alt duodenum, ileum, jejenum, çekum ve proksimal transvers kolonu ve *hindgut* distal transvers kolon, sigmoid kolon ve rektum'u oluşturur [25]. Kalın barsak çekum, çekuma bağlı apendiks, çıkan kolon, hepatik fleksura, transvers kolon, splenik fleksura, inen kolon ve sigmoid kolon bölümlerine ayrılır. Çekum intraperitoneal olup başlangıç noktasıdır. Çıkan kolon ve inen kolon ön ve yan yüzlerde periton ile kaplı olup aradaki bölüm transvers kolon olarak hepatik ve splenik fleksuralar arasında uzanır ve tüm yüzeyi periton ile kaplıdır. Sigmoid kolon, krista iliaka hizasında psoas major kasının iç kenarından başlar ve üst rektumda sonlanır. Yaklaşık 40 cm uzunluğunda olup kolonun en dar yeridir (iç çapı ortalama 2,5 cm). Bu yüzden küçük boyutlardaki tümörleri bile kısa zamanda semptomatik olur. Tamamen periton ile sarılıdır. Rektum, pelvisin içinde yer alan ve anal kanalda biten 8-15 cm'lik ekstraperitoneal kalın bağırsağın distalini oluşturur [26].

Kolon Histolojisi

Kolon duvarı histolojik olarak dört tabakadan oluşmaktadır: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza. Mukoza kendi içinde epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır. Yüzey epitelinde absortif hücreler ve goblet hücreleri, yüzey epitelinin muskularis mukozaya oturmasıyla oluşan kriptlerde ise bol goblet hücresi, endokrin hücreler ve indiferansiye kök hücreler bulunur. Çekum ve sağ kolonda lamina propria daha selülerdir. Tranvers kolonda son üçte birlik bölüme kadar paneth hücreleri görülebilir. Submukoza**,** lamina proprianın hücresel içeriğine sahip, nöral pleksusu (Meissner pleksusu) bulunan, gevşek bağ dokusundan oluşmuş bir tabakadır. Muskuler tabaka**,** içte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından oluşmuştur ve bunların arasında myenterik pleksus (Auerbach pleksusu) mevcuttur. Tek sıralı

yassılaşmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli periton ve fibroelastik doku da serozayı oluşturur [27].

KOLOREKTAL KARSİNOMLAR

KRK'lar kolon mukozasının döşeyici epitelinden kaynaklanan heterojen bir grup neoplaziden oluşur ve adenokarsinomlar bunların %90'ından fazlasını oluşturur [28].

Epidemiyoloji Ve Etiyolojik Faktörler

KRK tüm dünyada görülen kanserler arasında 3.sıradadır [5]. Farklı coğrafyalarda kanser sıklığı farklılık gösterir. Kuzey Amerika'nın gelişmiş eyaletlerinde Avustralya, Yeni Zelanda ve Orta Avrupa'da insidans yüksek iken Asya, Afrika ve Güney Amerika'da düşüktür. ABD istatistiklerinde kanser ilişkili ölümler arasında ilk sıradadır [29]. Ülkemizde ise KRK'lar hem kadınlarda hem de erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde yüz binde 23,1 ve kadınlarda ise yüz binde 14,4 sıklığında görülmektedir [3].

KRK'ın % 70-80'i sporadik iken, % 20-30'u, Lynch Sendromu (LS) (%3-4) ve ailesel adenomatoz polipozis (FAP) (~1) gibi nadir, yüksek riskli duyarlılık sendromları nedeniyle kalıtsal bir bileşene sahiptir. Genetik predispozan faktörler dışında 40 yaşın altında nadir görülür [30]. Multifaktöriyel gelişim gösteren kolorektal kanserlerde en sık suçlanan modifiye edilebilir risk faktörleri obezite, sedanter yaşam, sigara, alkol ve yüksek hayvansal içerik, liften düşük beslenmedir [31, 32].

Kolorektal Karsinomlarda Patogenez ve Moleküler Özellikler

KRK'lar, hücrenin çoğalması, ölümü, farklılaşması ve invazyonunu düzenleyen genleri etkileyen, bir dizi somatik ve bazı germline mutasyonlar ile başlar ve gelişir. Bu mutasyonlar sırasıyla oluşup, genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimi sonucu en erken lezyondan ölümcül metastatik tümörlere kadar olan bu sürece yol açar [33].

Genomik stabilitenin kaybı ve bunun sonucunda gen değişikliklerinin olması karsinogenezde önemli rol oynar. KRK'da genomik instabiliteye yol açan en az iki

ana yolak vardır: Kromozomal instabilite ve mikrosatellit instabilitesi. Genomik instabiliteye ek olarak epigenetik instabilite sonucu tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu da bir diğer önemli yolaktır [34].

Kromozomal instabilite

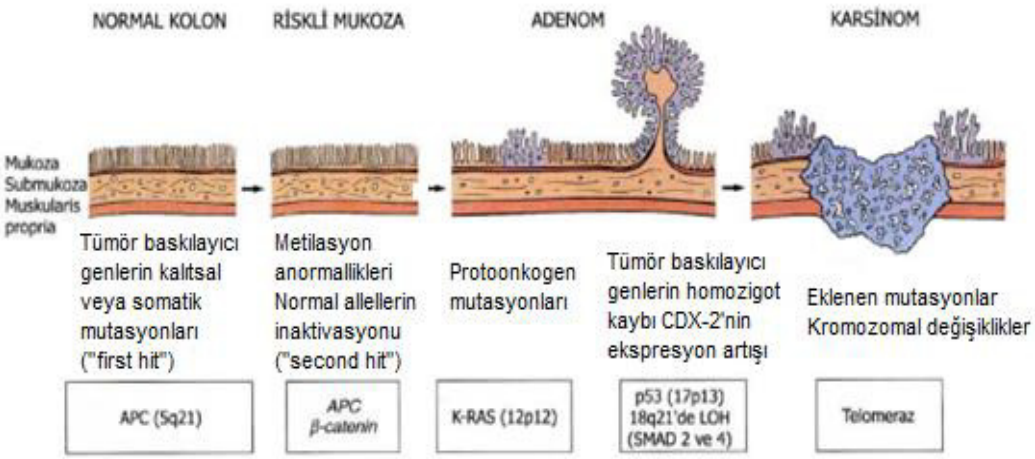
Kromozomal instabilite kolon kanserinde görülen en sık genomik instabilite formudur ve KRK'ların %80-85'inde gözlenir. Bu terim, kromozomların geniş bir kısmının ya da bütününün artmış oranda kazanımı veya kaybı sonucu ortaya çıkan hücreler arası karyotipik farklılıkları ifade eder. Tümörlerde kromozom sayısında dengesizlik, subkromozomal genomik amplifikasyonlar ve yüksek heterozigosite kaybı sıklığında artış görülür. Bu genetik değişikliklerin sonucu olarak, KRK başlangıcı ve ilerlemesi için kritik olan tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerde karakteristik bir dizi mutasyon birikimi oluşur [34, 35].

Kolorektal karsinogenezde en erken olay, 5q21'de yer alan adenomatöz polipozis koli (APC) geninin mutasyonu ile Wnt sinyal yolağının aktivasyonudur. Normalde Wnt sinyal yolağının bir komponenti olarak B-kateninin negatif düzenleyicisi olarak görev yapan APC, mutasyon sonucu beta-katenine bağlanamaz. Serbest beta-katenin fosforillenerek nükleusta birikir, Siklin D1 ve Myc gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder [27, 35, 36].

APC'nin germline mutasyonu ailesel adenomatöz polipozis koli sendromundan sorumludur. Ailesel adenomatöz polipozis koli sendromunda etkilenen bireyler, fonksiyonel olarak bir mutant APC kopyasını sonraki nesillere aktarırlar. Karsinogenezde diğer APC gen allelleri inaktive olur. Sporadik tümörlerde de %72 oranında APC mutasyonu görülür. APC inaktivasyonu erken adenom gelişimi için gerekli olduğundan, APC geni kolorektal neoplazilerde "*gatekeeper*" gen olarak tanımlanır [27].

Adenoma–karsinoma sekansı olarak Vogelstein ve Fearon tarafından çok basamaklı bir genetik model olarak tarif edilmiştir [37]. KRK'larda sıklıkla mutasyon gösteren diğer onkogenler *Kirsten rat sarkom viral onkogen homolog* (KRAS), *V-raf murine sarkom viral onkogen homolog B* (BRAF), fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) ve CTNNB1 (β-catenin geni)'dir. APC mutasyonu ile başlayan bu

süreci genellikle KRAS mutasyonu takip eder. Ardından gelen malign transformasyon TGF-β (*Transforming growth factor-beta*), PIK3CA (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*) ve TP53 (*Tumor protein 53*) gibi yolaklar tarafından yönetilir. Bu modele göre KRK gelişimi için en az yedi ayrı mutasyon gereklidir (Şekil 1). Bu sekansta en erken morfolojik prekürsör lezyon 'aberran kript odağı'(*Aberrant Cript Foci:ACF*) dır. ACF'nin, normal kolon mukozası ve adenomatöz polip arasında bir geçiş lezyonu olduğu düşünülmektedir. KRK'ın yaklaşık %70-80'inden sorumludur ve sol kolon ile rektumda sağ kolona göre daha sık görülür [38].



Şekil 1: Adenom-karsinom sekansında morfolojik ve moleküler değişiklikler [36].

KRAS mutasyonu KRK'ların %30-%50'sinde görülür. KRAS onkogen mutasyonu, büyümeyi destekler, apoptozu önler ve anti-epidermal büyüme faktör reseptör tedavisine kötü yanıt ile ilişkilidir. Neoplastik süreç ayrıca tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlarla da ilişkilidir. TP53 mutasyonu, kolon kanserlerinin %70'inde bulunur [26, 35, 36].

Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI)

Hatalı eşleşme tamir (*Mismatch Repair-MMR),* DNA replikasyonu sırasında oluşan hataları tespit eden ve bu hataları düzelterek genomik stabiliteyi koruyan bir sistemdir. Mikrosatellitler insan genomu boyunca dağınık yerleşimli, kısa ve çiftler halinde tekrar eden DNA dizileridir. Replikasyon sırasında mikrosatellitlerde sık hata olur ve normalde MMR ile düzeltilir. MMR genlerinde bozukluk sonucu hatalı

eşleşme tamir fonksiyonu kaybolur. Hatalı replikasyon döngüleri sonucunda farklı uzunlukta alleller oluşur ve MSI ortaya çıkar [33, 39].

MSI önemli bir yan yolak olup, KRK vakalarının %12- %18'inden sorumludur. Dört adet MMR geni vardır; mutS homolog 2 (MSH2), mutL homolog 1 (MLH1), postmiyotik ayrım artışı 2 (PMS2) ve mutS homolog 6 (MSH6). MSI sporadik ve herediter kanserlerde iki farklı mekanizma ile ortaya çıkar. Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPKK) sendromu, MMR genlerinden birinin germline mutasyonu sonucunda oluşur. Sporadik MSI-H (Mikrosatellit Instabil-High) kanserler, MLH1'in metilasyonu ile ilişkili bir CpG adası metilatör fenotip-yüksek (CIMP-H) grubudur. Ayrıca bazı Lynch aileleri MSH2'ye bağlı bir gen olan ve epitelyal hücre adezyon molekülünü kodlayan tümör ilişkili kalsiyum sinyal çevirici-1 (TACSTD1) geninde germline mutasyona ikincil MSH2 kaybı ile oluşur [40, 41].

HNPKK sendromu ya da sporadik MSI-H içeren KRK'lar gösterdiği özellikler;

- Sağ kolon lokalizasyonu, müsinöz veya bazen medüller özellikler, tümör infiltre eden lenfositler, kirli nekrozun bulunmaması, Crohn benzeri peritümöral inflamatuar reaksiyon, ekspansil büyüme, daha erken evre ve daha iyi prognoz göstermesi şeklinde sıralanabilir. Tümörü infiltre eden lenfositler mikrosatellit instabilitesini öngörmede en önemli histolojik parametredir [26].

CpG adası metilatör fenotipi (CIMP)

Birçok gen, promoter bölgelerinde, sitozin ve guanin dinükleotidlerinden zengin, CpG adası denen alanlar içerir. Bu CpG adalarının metilasyonu, kromozomal yapıyı değiştirerek tümör baskılayıcı genler dahil olmak üzere, gen ekspresyonunu baskılar. Hipermetilasyon genellikle yaşlanmanın bir sonucu olarak (tip A) veya yaygın global bir fenomen olarak (tip C) ortaya çıkar [33, 40].

MLH1 geninin hipermetilasyonu ile sporadik MSI-H KRK'lar oluşur. CIMP tümörlerin %30-%50'si ise MSS (Mikrosatellit Stabil)'dir. CIMP-H/ MSI-H kanserler APC, p53 ve KRAS mutasyonları nadir gösterirler ve BRAF mutasyonu

sıklıkla içerirler. CIMP-H/ MSI-H tümörler, CIMP-H/ MSS tümörlere göre daha düşük tümör evresi, serrated ve müsinöz morfoloji, diferansiyasyon kaybı ve daha fazla tümör infiltre eden lenfosit içerme eğilimdedir [41].

Kolorektal Karsinomlarda Histopatolojik Alt Tiplendirme

KRK'ın çoğu adenokarsinomlardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 sınıflamasına göre histolojik alt tipleri Tablo1' de gösterilmiştir.

Tablo1: Kolorektal karsinom histolojik alt tipleri

- Adenokarsinom
  - ✓ Kribriform komedo-tip karsinom
  - ✓ Medüller karsinom
  - ✓ Mikropapiller karsinom
  - ✓ Müsinöz adenokarsinom
  - ✓ Serrated adenokarsinom
  - ✓ Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- İğsi hücreli karsinom
- Skuamoz hücreli karsinom
- İndiferansiye karsinom

- **Konvansiyonel adenokarsinom**;

KRK'ların %95'i klasik adenokarsinomdur. Bunlar değişik derecede müsin salgılayabilirler [26]. Tümör hücreleri silindirik ve goblet hücre kombinasyonundan oluşur. Adenokarsinomlar tübüler formasyon derecesine göre hücrelerin düzenlenmesine genel bakış baz alınarak üç dereceye ayırılırlar. %15-20'si derece 1 (iyi diferansiye veya düşük dereceli), %60-70'i derece 2 (orta derecede diferansiye), %15-20'si ise derece 3 (az diferansiye)tür [36]. Özellikle tümör etrafındaki stromada enflamatuar ve desmoplazik reaksiyona sebep olur. Çoğunluğu T- lenfositler olmakla birlikte B- lenfositler, plazma hücreleri, histiositler ve S-100 pozitif dendritik

hücreler de enflamasyona eşlik eder. Glandüler lümen genellikle yoğun eozinofilik mukus ve kirli nekroz da denilen nükleer ve selüler debris ile doludur. Primeri bilinmeyen metastatik bir tümörde kirli nekroz varlığı bazen kolorektal primer kökeni destekleyen bir özellik olarak kullanılır [27].

Çoğu kolorektal karsinom İHK olarak CK7 (-), CK20 (+) CDX2 (+) dir. Bir grup tümör MSI göstermesine bağlı olarak CK20 (-) özellik göstermektedir [42].

- **Müsinöz adenokarsinom**

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre %50 ve üzerinde ekstrasellüler müsin varlığı müsinöz adenokarsinom tanısı için gereklidir ve müsin %10 -%50 arasındaki bir oranda ise müsinöz özellikler gösteren adenokarsinom tanısı verilmelidir [27]. Müsinöz adenokarsinom tüm KRK'ların yaklaşık %10'unu oluşturur [43]. Çoğu müsinöz adenokarsinom MSI-H'dir ve bu nedenle düşük derecelidir. MSS veya MSI-L müsinöz adenokarsinomlar yüksek dereceli lezyonlar gibi davranış sergilerler [44].

- **Taşlı yüzük hücreli karsinom**

Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında belirgin intrastoplazmik müsin varlığı mevcutsa tümör taşlı yüzük hücreli karsinom olarak tanımlanır. Müsin gölleri içerisinde taşlı yüzük hücreleri görülebileceği gibi ekstraselüler müsini minimal içeren 'linitis plastika' paterni oluşturan diffüz infiltratif olarak da izlenebilir. Bazı taşlı yüzük hücreli karsinomlar MSI-H özellik göstermeyen genellikle oldukça agresif gidişli tümörlerdir [45]. KRK'ın yaklaşık %1,1'ini oluşturur. İHK olarak; CK7 -, CK20 + profili kolonun primer tümörü lehine iken; CK7 +, CK20 - profil başka bir tümörden metastaz lehine düşündürür. Kolorektal taşlı yüzük hücreli karsinom aynı zamanda MUC2, MUC5AC ve CDX2 eksprese eder [26].

- **Medüller karsinom**

Hücreler arasında belirgin lenfosit infiltrasyon içerisinde veziküler nükleus, belirgin nükleolus ve geniş sitoplazmalı tabakalar halinde izlenen poligonal tümör hücre tabakalarından oluşan kolorektal karsinom varyantıdır. Medüller

karsinomlarda MLH1 ve CDX2 kaybı mevcuttur. Genetik olarak çoğu mikrosatellit instabildir [46]. Çoğunlukla MSI-H özellikte olup iyi prognozludur [40].

- **Serrated adenokarsinom**

Hiperplastik veya serrated prekürsör lezyonlardan gelişen kanserleri ve belirgin serrated morfolojili kanserleri tanımlamak için kullanılır. Mikroskopik olarak epitelyal serrasyonlar göstermekle beraber müsin üretimi de içerebilir ve tümör hücreleri, müsin içerisine doğru kümelenmiş psödopapiller çıkıntılar oluşturmaktadır [27]. Bu tümörler de MSI-L veya MSI-H olabilir, BRAF mutasyonu ve CpG adası hipermetilasyonu görülebilir [40].

- **Kribriform-Komedo tip Adenokarsinom**

Nadir görülen santralinde nekroz içeren büyük kribriform glandlar ile karakterize kolorektal karsinom varyantıdır. Genellikle mikrosatellit stabildir ve CpG adası hipermetilasyonu görülür [40].

- **Mikropapiller adenokarsinom**

Vasküler yapıları taklit eden, stromal boşluklar içinde tümöral grupların varlığı ile karakterize nadir bir varyantıdır. Kısa sağkalım ve agresif seyir ile ilişkilidir [47].

- **Skuamöz ve Adenoskuamöz karsinom**

Tümör içerisinde ayrı ayrı ya da iç içe geçmiş olarak skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom alanları bulunur. Yalnızca skuamöz hücreli karsinom içeren patern ise çok nadirdir. Bu tümörler ülseratif kolit, şistozomiyazis ve pelvik radyasyon ile ilişkili bulunmuştur [40, 41].

Kolon Kanseri TNM Evrelemesi

Günümüzde KRK'larda UICC (Uluslararası Kanserle Savaş Birliği-*Union International Center on Cancer*) ve AJCC (Amerikan Ortak Kanser Komitesi-*American Joint Committee on Cancer)* tarafından oluşturulmuş tümör, lenf düğümü ve metastaz komponentlerinin gruplandırılmasıyla oluşturulan TNM (T: primer tümör;

N: bölgesel lenf bezleri; M: uzak metastaz) sınıflamasına göre (Tablo 2, 3) tanı ve tedavi kararı verilmektedir [48].

Tablo 2: Kolorektal karsinomlarda TNM evrelemesi

Primer Tümör (T)	**Tx:** Primer tümör değerlendirilmemiş **T0:** Primer tümör kanıtı yok **Tis:** Karsinoma in situ, intramukozal karsinom: intraepitelyal veya lamina propria/muskularis mukoza invazyonu **T1:** Tümör submukozaya invaze (muskularis mukozayı aşan fakat muskularis propriaya ulaşmayan) **T2:** Tümör muskularis propriaya invaze **T3:** Tümör muskularis propriayı aşıp perikolorektal dokulara ulaşmış **T4:**Tümör visseral peritonu invaze eder veya komşu organ yapıları invaze eder veya yapışır **T4a:** Tümör visseral peritona invaze (tümöre bağlı bağırsak duvarı perforasyonu dahil, visseral periton yüzeyindeki inflamasyon alanlarına uzanan tümör invazyonu dahil) **T4b:** Tümör doğrudan komşu organ, yapılara invaze veya yapışık
Bölgesel lenf düğümleri (N)	**Nx:** Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş. **N0:** Bölgesel lenf düğümleri metastazı yok **N1:** Bölgesel lenf düğümlerinin 1-3' ünde metastaz (lenf düğümündeki tümör boyutu ≥0.2mm) veya bölgesel lenf düğümlerinde metastaz olmaksızın herhangi bir sayıda tümör nodülü varlığı **N1a:** Bölgesel lenf düğümlerinden 1' inde metastaz **N1b:** Bölgesel lenf düğümlerinden 2 ya da 3'ünde metastaz **N1c:** Bölgesel lenf düğümü metastazı olmaksızın subseroza, mezenter, nonperitoenalize perikolik ya da perirektal dokularda tümör nodülünün varlığı **N2:** Bölgesel lenf düğümlerinin 4 veya daha fazlasında metastaz varlığı **N2a:** Bölgesel lenf düğümlerinden 4-6'sında metastaz **N2b:** Bölgesel lenf düğümlerinden 7 veya daha fazlasında metastaz varlığı
Uzak metastaz (M)(Sadece patolojik olarak onaylandıysa gereklidir)	**M1:** Bir veya daha fazla uzak alan/organ veya peritoneal metastaz varlığı **M1a:** Tek organ/alanda metastaz varlığı,peritoneal metastaz yok **M1b**: İki veya daha fazla organ/alanda metastaz varlığı,peritoneal metastaz yok **M1c:** Peritoneal yüzeyin tek başına tutulumu veya diğer alan/organ tutulumu ile birlikteliği

Tablo 3: Kolorektal karsinomlarda TNM evreleme grupları

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1-T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
EvreIIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Evre IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Evre IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVC	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Kolorektal Tümörlerde Tedavi

Kolorektal kanserlerin standart tedavisi cerrahidir. Kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedaviler de günümüzde tedavide ek olarak kullanılmaktadır.

2.2. MİDE

Mide Anatomi

Mide anatomik olarak dört kısma ayrılabilir: (1) Kardiya, (2) Fundus, (3) Korpus ve (4) Antrum. Kardiya, gastroözofagiyal bileşkeden başlayan ve 1-3 cm distale uzanım gösteren küçük bir alandır. Fundus, yükseklik açısından gastroözofageal bileşkenin üzerinde bulunan ve sol hemidiyaframın hemen altına yer alan, midenin kubbe biçimli kısmıdır. Antrum, midenin distal 1/3'ünü oluşturur ve pilor kanalıyla duodenuma açılır. Midenin geri kalan kısmına korpus adı verilir. Korpustan antruma geçişin keskin ve ani olmadığı, anatomik olarak küçük kurvaturun katlantı noktası olan incisura angularis'ten başladığı kabul edilir [49].

Mide Histolojisi

Histolojik olarak mide 4 tabakadan oluşur: mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza. Mide mukozası, histolojik olarak yüzeyel ve derin olmak üzere iki kısma ayrılır. Yüzeyel komponenti, tüm mide boyunca benzer görünümdeki mukus salgılayan uzun kolumnar hücreler döşer. Nötral musin ve bikarbonat salgısı yapan hücreler bulunur. Derin komponent de müköz boyun bölgesi ve gland yapılarından oluşur. Fonksiyonel olarak mide mukozası, oksintik ve pilorik gland bölgesi olmak

üzere ikiye ayrılır. Oksintik alan, midenin %80 proksimalini kapsayan, asit ve pepsinojen sekrete eden parietal hücreleri içerir. Boyun bölgesi, yüzeyel ve derin tabaka arasına yerleşmiş, parietal hücreler arasında dağınık olarak bulunan müköz boyun hücreleri ve farklılaşmamış kök hücreleri de içerir. Pilorik alanda gastrin salgılayan G hücreleri içerir [50].

GASTRİK KARSİNOM

Epidemiyoloji ve etiyolojik faktörler

Tüm dünyada en sık tanı verilen 5. malignite olup (2012 yılında 952,000 yeni tanı) kanser sebebiyle meydana gelen ölümler arasında 3. sıradadır [5]. Sağlık Bakanlığı 2010 verilerine göre ülkemizde erkeklerde 5. en sık, kadınlarda 4.en sık görülen kanserdir [3].

Etiyolojide sigara, beslenme alışkanlıkları , safra reflüsü , *Helicobacter pylori* enfeksiyonu yer alır [51]. Genellikle 30 yaş üzeri hastalarda görülmekle birlikte genç hastalarda görüldüğünde herediter özellikler düşünülmelidir [52].

Gastrik Karsinomlarda Histopatolojik Alt Tipleri

Gastrik karsinomun tümüyle yeterli bir histolojik sınıflandırması yoktur [41]. En sık kullanılan sınıflamalar Lauren ve DSÖ sınıflamalarıdır. Lauren sınıflaması, baskın olarak bez yapılarından oluşan, solid veya papiller alanlar da içerebilen morfolojik olarak kolon adenokarsinomlarını andıran "intestinal" tip tümörler ile plak-benzeri, kötü sınırlı tarzda büyüyen, tek tek veya kordonlar halinde infiltrasyon gösteren neoplastik hücrelerden oluşan "diffüz" tümörleri tanımlar. "İntestinal" tip tümörler karaciğere, "diffüz" tip tümörler peritona yayılmaya meyillidir [42]. Lauren sınıflamasında olguların yaklaşık %16'sı sınıflandırılamaz veya mikst kabul edilir [43].

DSÖ' nün 2010 yılındaki sınıflandırmasına göre; Adenokarsinom (İntestinal, Diffüz); Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom ve Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, İndifferansiye karsinom olarak sınıflandırılır. En yaygın tipi olan adenokarsinom 4 gruba ayrılırken DSÖ sınıflaması içinde % 1 sıklıkta nadir görülen tipler de bulunmaktadır bunlar; pariyetal hücreli karsinom ve medüller karsinomlardır [40].

- **Tübüler adenokarsinom**

Tümör geniş, dallanan tübül ve keseler halinde ve solid yapılar halindedir. Tümör hücreleri silindirik, kübik veya lümen içindeki müsine bağlı yassılaşmış görünümdedir. Tümör stromasında belirgin lenfositik hücreler içerisinde az diferansiye ve poligonal tümör hücreler içerdiğinde medüller karsinom (Lenfoepitelyoma benzeri karsinom) olarak adlandırılırlar [53].

- **Müsinöz adenokarsinom**

Tümör içeren alanın %50'den fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri bulunur. Tümör hücreleri müsin üreten silindirik hücrelerle döşeli bez yapıları oluşturabilir ya da müsin gölleri içinde yüzen birkaç hücreli gruplar şeklinde karşımıza çıkar. Dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir, fakat bunlar hiçbir zaman baskın olmazlar [40]

- **Zayıf kohezyon gösteren karsinom (Taşlı yüzük hücreli karsinom ve diğer varyantlar)**

Tümör dokusunun yarısından fazlası sitoplazmasında müsin içeren, izole ya da gruplar oluşturan tümör hücrelerinden meydana gelir. Taşlı yüzük hücreli karsinom terminolojisine karşın intrasitoplazmik müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir. Stromada desmoplazi belirgindir. Tümör hücreleri bağ dokusunu genişleterek yayılım yapabilir ya da bazen tümör hücreleri oldukça seyrektir ve tek tek dağılım gösterirler. Beş farklı tip tümör hücresi ile karşılaşabilir. Bunlar arasında en tipik olanı sitoplazma içindeki müsin nedeniyle nükleusları bir kenara itilmiş olan, yuvarlak şekilli taşlı yüzük hücreleridir. Sitoplazmalarında *alcian-blue* ile boyanan asit müsin bulunur. Bu hücrelerin dışında nükleusları ortada, mitoz içermeyen ya da seyrek mitotik aktivite gösteren histiosit benzeri hücreler de bulunmaktadır [40].

- **Papiller adenokarsinom**

Gerçek fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silindirik, küboidal hücrelerden oluşan parmaksı çıkıntılar şeklindedir. Bazı tümörlerde tübüler yapılar eşlik eder ve bunlar papillotübüler tümör olarak adlandırılır. Nadiren mikropapillller yapı da eşlik edebilir [40].

Gastrik Tümörlerde Karsinogenez Ve Moleküler Özellikler

Klasik diffüz alt tipteki ana karsinojenik mekanizma, E-cadherin proteininin kaybıdır. Bu protein bir yüzey yapışma (*adhezyon*) proteini olup, epitel hücreleri arasındaki bağları kurarak, dokunun mikromimari özelliklerinin (bez veya tübül yapıları gibi) devamlılığını sağlar. E-cadherin'i kodlayan *CDH1* geninin her iki allelinin inaktivasyonu, germ hücrelerinde veya somatik hücrelerdeki mutasyonlara, allelik düzensizliklere (heterozigosite kaybı) veya *CDH1* geni promoter bölgesinin anormal metilasyonu gibi epigenetik değişiklere bağlı olabilir [54].

İntestinal tip mide kanserlerinin aksine diffüz tip karsinomların tanımlanmış bir öncül lezyonu bulunmamaktadır. Preneoplastik basamaklar diffüz tipte görülmez. Ailevi tip diffüz mide kanserinde Helicobacter pylori (HP)'nin etkisi olmamasına karşın, sporadik olgularda da etkisi olabileceğinden bahsedilmektedir. Ancak HP'nin hangi mekanizma ile etki ettiği tam bilinmemektedir [54].

Gastrik Adenokarsinom TNM Evrelemesi

Batı'da ve Türkiye'de, AJCC ve UICC tarafından ortaklaşa hazırlanan TNM sınıflaması kullanılır. Prognozu daha iyi tayin ettiği için TNM sistemi yaygın kullanılmaktadır [48].

Tablo 4 : Gastrik adenokarsinomlarda TNM evrelemesi

Primer tümör (T)	Tx: Primer tümör değerlendirilmemiş T0: Primer tümör kanıtı yok Tis: Karsinoma in situ, lamina propria invazyonu olmaksızın intraepitelyal tümör,high-grade dispazi T1: Tümör lamina propria ,muskularis mukoza veya submukozaya invaze T1a:tümör lamina propria vaya muskularis mukozaya invaze T1b: Tümör submukozaya invaze T2: Tümör muskularis propriaya invaze T3: Tümör subserozal bağ dokuyu invaze eder ancak viseral peritonu ve komşu dokulara ulaşmamıştır. T4:Tümör visseral peritonu invaze eder veya komşu organ yapıları invaze eder T4a: Tümör visseral peritona invaze (Tümöre bağlı bağırsak duvarı perforasyonu dahil,visseral periton yüzeyindeki inflamasyon alanlarına uzanan tümör invazyonu dahil)veya yapışır T4b: Tümör doğrudan komşu organ, yapılara invaze veya yapışık
• Bölgesel lenf düğümleri (N)	Nx: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş. N0: Bölgesel lenf düğümleri metastazı yok N1: Bölgesel lenf düğümlerinin 1-2 ünde metastaz N2:Bölgesel lenf düğümlerinden 3-6 'sında metastaz N3: Bölgesel lenf nodlarının 7 ve daha fazlasında metastaz N3a: Bölgesel lenf nodlarının 7-15inde metastaz N3b: Bölgesel lenf nodlarından 16'dan fazla lenf nodunda metazstaz
• Uzak metastaz (M)(Sadece patolojik olarak onaylandıysa gereklidir)	M0: Uzak metazstaz yok M1: Uzak metastaz var

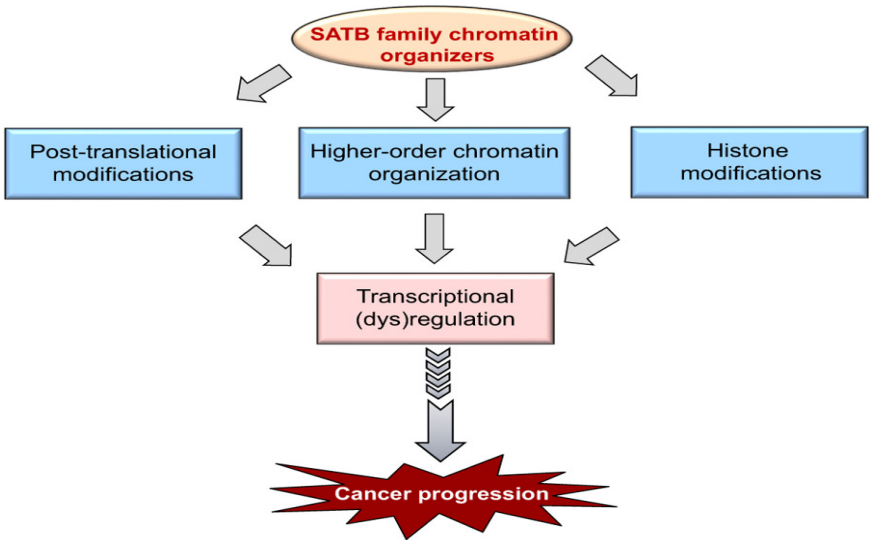
Tablo 5: Gastrik adenokarsinomlarda TNM evreleme grupları

EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE IA	T1	N0	M0
EVRE IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVREIIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0

EVRE IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1-N2	M0
	T4b	N0	M0
EVRE IIIB	T1-T2	N3b	M0
	T3-T4a	N3a	M0
	T4b	N1-N2	M0
EVRE IIIC	T3-T4a	N3b	M0
	T4b	N3a-b	M0
EVRE IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.3. SATB2 (Special AT-Rich Binding Protein 2)

Yapılan moleküler ve genomik çalışmalar tümörlerin, gen düzenlemesinde dokuya spesifik transkripsiyonun; genin '*enhancer*' ve '*promoter*' bölgelerine bağlanıp o genin ekspresyonunu artırarak veya baskılayarak kontrol eden kompleks ve dokuya özgü gen düzenleyici mekanizmalar ile kontrol edildiğini ortaya koymuştur. Bu kontrol gen ekspresyonun düzenlenmesi, nükleozom-remodeling kompleksleri, histon modifiye edici enzimler ve daha yüksek dereceli kromatin yapısının oluşturulması yoluyla çoklu genleri koordine eden kromatin organizatörlerinin devreye girip kromatin erişilebilirliğinde değişiklik yapılması yoluyla gerçekleşir [55, 56]. İşte SATB ailesi proteinleri yüksek dereceli kromatin organizasyonunu, gen ifadesinin düzenlenmesiyle bütünleştiren anahtar düzenleyiciler olarak ortaya çıkmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2: SATB ailesi kromatin organizatörleri tarafından düzenlenen tümör oluşumuna ve kanser gelişimine yol açan moleküler mekanizmaların şematik gösterimi **[57].**

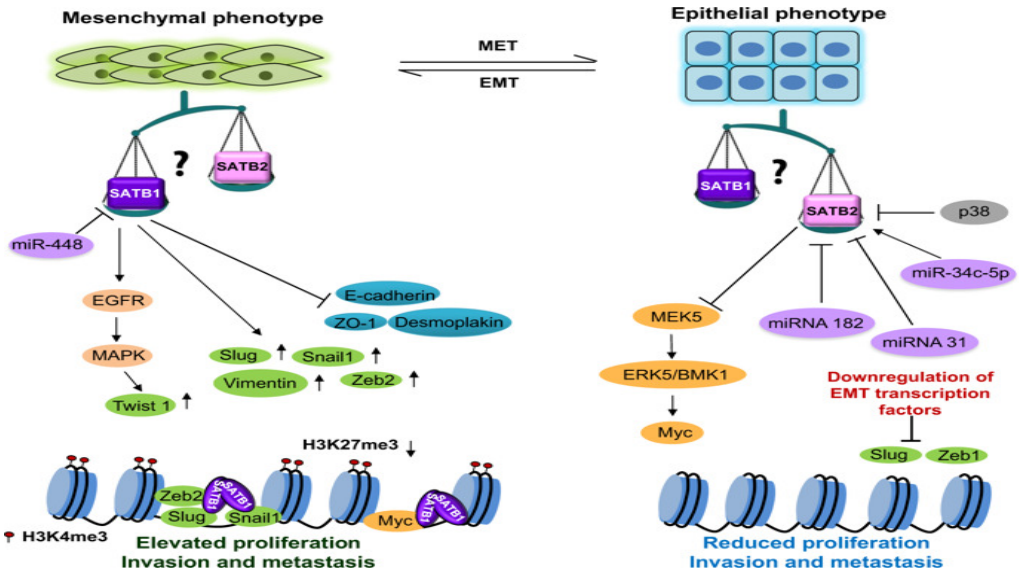
SATB2, 2002 yılında yapılan genom atlas projesi sırasında tanımlanmış, 2q32-33 kromozomda kodlanan osteoblastik ve kortikal nöron diferansiyasyonunda, iskelet gelişiminde önemli olan transkripsiyon düzenleyici faktör dür [14]. Daha sonra 2003 yılında FitzPatrick ve *ark*. tarafından izole edilmiş yarık damak defektlerinde yer alan bir gen olarak nitelendirilir. Son zamanlarda, SATB2 defektleri ile ilişkili genetik bir sendrom tarif edilmiş ve entelektüel engellilik, yarık damak, diş malformasyonları ve osteopeni dahil kraniyofasiyal anormallikler içeren bir fenotip ile tanımlanmıştır [14, 58].

2011 yılında Magnusson ve *ark*. tarafından İnsan Protein Atlası kapsamında insan normal doku ve tümörleri ile yapılan çalışmada SATB2'nin normal kolon ve apendiks mukozasında eksprese olduğu gösterilmiştir. Geçtiğimiz on yıldaki çalışmalar, bu ailenin yakından ilişkili üyeleri olan SATB1 ve SATB2'nin kanser gelişimindeki spesifik rollerini açıklamıştır. SATB ailesi kromatin organizatörleri, apoptozis, hücre istilası, metastaz, proliferasyon, anjiyogenez ve immün modülasyonun dinamik dengesinin düzenlenmesinde çeşitli ve önemli roller oynamaktadır [57, 59-62]. Tanısal anlamı primer ve metastatik KRK'larda %71-97'e varan oranlarda SATB2 ekspresyonu gösterilerek çok sayıda çalışmada vurgulanmıştır [15, 19, 20, 63, 64]. Literatürde; SATB2'nin KRK teşhisinde tek başına kullanıldığında % 93 duyarlılığa ve % 77 özgüllüğe sahip olup CK20 pozitifliği ve CK7 negatifliği ile birlikte kullanıldığında özgüllüğünün % 100 olarak bulunduğu çalışmalar mevcuttur [19].

SATB2'nin kanser kök hücreleri (CSC'ler) üzerindeki etkisi üzerine de çalışmalar vardır. CSC'ler, kendini yenileme, çok yönlü farklılaşma, tümör başlatma kapasitesi özelliği ile tümör hücre hiyerarşisini ve ardından progenitörlerin ve farklılaşmış hücrelerin takip ettiği tümör heterojenitesinin oluşumundan sorumlu olduğu düşünülen hücre gruplarıdır [65, 66]. CSC'ler, hastalık nüksüyle sonuçlanan kemoterapi ve radyoterapi direnci oluşumunda rol oynar [67]. SATB1'in meme tümörlerinde yapılan bir çalışmada Notch sinyalinin aktivasyonu yoluyla CSC'leri düzenlediği ve ayrıca Snail1 ve Twist1 ile EMT'e aracılık ettiği gösterilmiştir [68]. EMT, kanser hücrelerinin istilası ve göçü için bir ön koşuldur, ancak metastatik durumlarda kanser hücrelerin kolonizasyonu için Mezenkimal-Epitel Geçiş (MET)

gereklidir [69-71]. Yapılan çalışmalar , tümör invazyonu ve metastazı sırasında EMT-MET'e aracılık eden hücresel fenotipleri düzenleyen SATB kromatin organizatörlerinin ekspresyon seviyeleri arasında dinamik bir denge durumu olduğunu göstermektedir (Şekil 3) [57, 61, 72, 73].

Son çalışmalar hem SATB1 hem de SATB2'nin kanser gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir [74-77]. SATB2 ekspresyonunun birçok tümörde karsinogenezde olan etkisi araştırılmış ve yapılan çalışmalarda [78-80] kanser kök hücreleri üzerinde tümör baskılayıcı gen olarak görev yapan SATB2'nin aşırı ekspresyonunun, KRK hücrelerinin in vitro çoğalmasını ve göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir [80]. Mansour ve *ark.* ; SATB2'nin, kolorektal kanserde, ERK5 inaktivasyonu yoluyla etkili olduğunu belirtmişlerdir [81]. Wei Yu ve *ark.* SATB2'nin normal kolon epitel hücrelerinde kanserin başlatılmasında, geliştirilmesinde ve metastazında önemli roller oynayan CSC / progenitör benzeri hücrelere dönüştürülmesinde B-katenin/TCF-LEF yolağında rol aldığını göstermişlerdir [72].



Şekil 3: SATB ailesi kromatin organizatörlerinin ekspresyon modelleri arasındaki metastaz sırasında EMT-MET hücresel durumlarının düzenleyicileri olarak dinamik dengenin şematik gösterimi [57].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Olguların Seçilmesi

Ocak 2013- Aralık 2016 tarihleri arasında SBÜ Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde kolektomi ve gastrektomi materyallerinden tanı almış kolorektal ve gastrik adenokarsinomlar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen vakalara ait lam, parafin blok ve raporları incelendi. Vakaların hematoksilen eozin kesitleri IHKsal inceleme için uygunluk açısından değerlendirildi. En yoğun tümör odağı ve beraberinde normal mide ve kolon mukozası içeren bloklardan 4 mikronluk kesitler hazırlandı ve İHKsal boyamaya tabi tutuldu. SATB2 pozitif kontrolü olarak kolon epiteli kullanıldı. Sonuçlar ışık mikroskobunda tarafımızca değerlendirildi.

Olgulara ait;

a- Yaş

b- Tümör lokalizasyonu (Kolon tümörleri için anatomik lokalizasyona göre ek olarak sağ kolon ve sol kolon durumu da belirlendi).

c- Diferansiyasyon derecesi (iyi , orta, az).

e- Taşlı yüzük hücre varlığı

f- Müsinöz komponent içeren adenokarsinomlar (%10'dan fazla müsinöz komponent içeren adenokarsinomlar ve müsinöz adenokarsinomlar bu başlık içerisinde değerlendirildi).

g- Histolojik alt tip durumu (nöroendokrin, medüller, papiller, tübülopapiller, zayıf koheziv)

h- İnvazyon derinliği (Patolojik T' yi gösterecek şekilde muskularis mukoza, submukoza, muskularis propria, subseroza ve seroza invazyonu)

ı- Lenfovasküler invazyon varlığı

i- Perinöral invazyon varlığı

j- Metastatik lenf nodu sayısı (KRK materyali için N0, N1a, N1b, N2a, N2b olarak, gastrik karsinom için N0, N1, N2 N3a, N3b olarak AJCC tümör evrelemesinde kullanılan lenf nodu evreleri baz alındı)

Parametreleri değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Vakalara ait lamlarda İHKsal inceleme için ezilme artefaktı ve nekroz içermeyen alan olması

- Uygulanan İHKsal boyama sonucunda iç kontrolün çalışmış olması

Çalışmaya alınmama ve dışlama kriterleri:

-Tanısı uyumlu olan vakaların İHKsal inceleme için kesit alınacak bloğuna ulaşılamaması

- Neoadjuvan kemoterapi almış olması

- Tekrarlanan İHKsal uygulamaya rağmen dokunun lamdan dökülmesi

İmmünhistokimyasal İnceleme Uygulaması

İHK inceleme için, formalin tespitli, parafine gömülü dokulardan hazırlanan 4 µm kalınlıktaki kesitler kullanıldı. Doku kesitleri, elektrostatik yüklü lamlara (İzotherm) alındı ve 70ºC'da en az 1 saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünhistokimyasal boyama süreci tam otomatik immünhistokimya boyama cihazında (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) gerçekleştirildi. İşlem için cihaza uygun, biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren hazır kit (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı. Antikor olarak SATB2 (EP281-CellMarque Monoklonal Rabbit, 1:100) uygulandı. Zıt boyaması boyama cihazında, hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel ile kapatılması aşamaları elde yapılarak işlem sonlandırıldı.

İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

Tümör hücrelerindeki SATB2 ekspresyonu yoğunluk ve yaygınlık açısından değerlendirildi. Sadece nükleer ekspresyon pozitif kabul edildi. Kolon epiteli dış kontrol olarak alındı [15, 19, 82]. Kolon epitelindeki ekspresyon şiddeti esas alınarak tümör hücrelerindeki ekspresyon yoğunluğu zayıf, orta ve kuvvetli olarak belirlendi. Yaygınlığı ise 0-3 arasında skorlandı. Buna göre; tümör hücrelerindeki ekpresyon oranı %1'den az ise 0, %2-25 +1, %26-75 +2, %75'ten fazla ise +3 olarak değerlendirildi. Yoğunluk ve yaygınlık skorları toplanarak elde edilen değer >3 ise SATB2 ekpresyonu pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 25.0 programı uygulandı. Verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Fisher's Exact test ve Continuity Correction (Yates) test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı

Araştırma öncesinde 27.02.2018 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no:514/124/6). (Ekler'de belirtildi).

4. BULGULAR

Çalışmaya, 226'sı (%63) erkek, 133'ü (%37) kadın olmak üzere toplam 359 olgu dahil edildi. Yaş dağılımı 29-86 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 61.92±11.86 idi. Olguların 183'ünde (%51) kolon, 176'sında (%49) midede adenokarsinom mevcuttu. Kolon adenokarsinomlu hastaların 112'si (%61.2) erkek, 71'i (%38.8) kadın olup, yaşları 30-86 yıl arasındaydı ve ortalaması 62.03±11.84 idi. Mide adenokarsinomlu hastaların 114'i (%64.8) erkek, 62'si (%35.2) kadındı, yaşları 29-83 yıl arasındaydı ve ortalaması 60.53±11.86 idi. Kolon tümörlü hasta grubuna ait özellikler Tablo 6'da, gastrik tümörlere ait özellikler Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 6: Kolon Adenokarsinom Olgularının Özellikleri

		n	%
Lokalizasyon	**Çekum**	30	16.4
	Çıkan kolon	38	20.8
	Hepatik Fleksura	5	2.7
	Transvers kolon	10	5.5
	Splenik Fleksura	8	4.4
	İnen kolon	20	10.9
	Sigmoid kolon	53	29
	Rektosigmoid	14	7.7
	Rektum	5	2.7
Diferansiyasyon	**Az**	19	10.4
	Orta	136	74.3
	İyi	28	15.3

Taşlı yüzük hücre varlığı	**Var**	5	2.7
	Yok	178	97.3
Musinöz komponent varlığı	**Var**	45	24.5
	Yok	138	74.5
PNI	**Var**	57	31.1
	Yok	126	68.9
LVI	**Var**	81	44.3
	Yok	102	55.7
Lenf Nodu Sayısı	**N0**	100	54.6
	N1a	24	13.1
	N1b	28	15.3
	N2a	17	9.3
	N2b	14	7.7
Patolojik T evreleri	**Tis**	1	0.5
	T1	2	1.1
	T2	21	11.5
	T3	134	73.2
	T4	25	13.7

PNI: *perinöral invazyon*, **LVI:***lenfovasküler invazyon*

Tablo 7: Mide Adenokarsinom Olgularının Özellikleri

		n	%
Lokalizasyon	**Kardia**	38	21.6
	Fundus	2	1.1
	Korpus	52	29.5
	Antrum	84	47.7
Diferansiyasyon	**Az**	102	33.7
	Orta	60	34.1
	İyi	14	8
Taşlı yüzük hücre komponenti	**Var**	66	37.5
	Yok	110	62.5
Müsinöz komponent varlığı	**Var**	38	21.5
	Yok	138	78.5
PNI	**Var**	132	75
	Yok	44	25
LVI	**Var**	126	71.6
	Yok	50	28.4
Lenf Nodu Sayısı	**N0**	42	23.9
	N1	34	19.3
	N2	39	22.2
	N3a	37	21
	N3b	24	13.6
Patolojik T evresi	**T1a**	4	2.3
	T1b	11	6.3
	T2	11	6.3
	T3	85	48.3
	T4	65	36.9

Çalışmamızda normal kolon ve mide mukozalarında SATB2 ekspresyonu değerlendirildiğinde kolon normal mukozasında ekspresyon görülürken mide normal mukozasında birkaç vakada zayıf, non spesifik boyanma dışında ekspresyon izlenmemiştir.

Kolon adenokarsinomlarındaki SATB2 ekspresyonu Tablo 8'de yer almaktadır.

Tablo 8: Kolon adenokarsinomlarında SATB2 Ekspresyonu

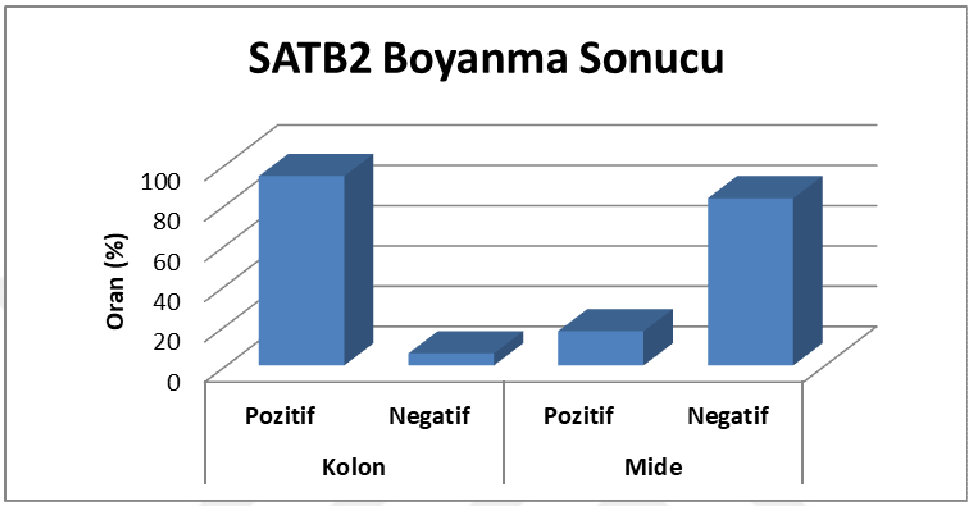
		n	%
Yoğunluk	**0**	4	2.2
	1	10	53
	2	23	12.6
	3	146	79.8
Yaygınlık	**0**	6	3.3
	1	4	2.2
	2	9	4.9
	3	164	89.6
Ekspresyon Sonucu	**Negatif**	11	6
	Pozitif	172	94

Gastrik adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyonu Tablo 9 da yer almaktadır.

Tablo 9: Gastrik adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyonu

		n	%
Yoğunluk	**0**	101	57.4
	1	53	30.1
	2	12	6.8
	3	10	5.7
Yaygınlık	**0**	112	63.6
	1	26	14.8
	2	14	8
	3	24	13.6
Ekspresyon Sonucu	**Negatif**	146	83
	Pozitif	30	17

Kolon ve mide adenokarsinomlarındaki SATB2 ekspresyon sonuçları Şekil 4 de gösterilmiştir.



Şekil 4: Kolon ve mide adenokarsinomlarında SATB2 ekspresyon oranları

Tablo 10: Kolorektal ve gastrik adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyonunun Değerlendirmesi

SATB2 Ekspresyonu	**Negatif**	**Pozitif**	**p**
	n; %	**n; %**	
Kolon	11; %6	172; %94	**0.001****
Mide	146; %83	30; %17	

[1]*Ki-Kare test* ***p<0.01*

Kolon ve mide adenokarsinomlarında SATB2 ekspresyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01).

KRK ve gastrik adenokarsinom vakalarımız arasında yer alan alt tipler , oranları ve bunların SATB2 ekspresyonları Tablo 11 ve Tablo 12 'de yer almaktadır.

Tablo 11: Kolorektal ve gastrik adenokarsinomlarda alt tipler

Özel Tip	Total	Kolon	Mide
	n; %	n; %	n; %
Yok	**247; %68.8**	136; 74.3	111; %63.1
Var	**112; %31.2**	47; %25.7	65; %36.9
Müsinöz	**83; %74.1**	45; %95.7	38; %58.5
Zayıf koheziv	**17; %15.2**	0; %0	17; %26.2
Nöroendokrin	**8; %7.1**	1; %2.1	7; %10.8
Adenoskuamoz	**1; %0.9**	0; %0	1; %1.5
Medüller	**1; %0.9**	1; %2.1	0; %0
Papiller	**1; %0.9**	0; %0	1; %1.5
Tübülopapiller	**1; %0.9**	0; %0	1; %1.5

Tablo 12: Histolojik Alt Tiplerde SATB2 Ekspresyonu

Organ	Alt tip	SATB2 (-)	SATB2 (+)	p
		n; %	n; %	
Kolon	**Müsinöz**	5; %71.4	40; %100	**0.019***
	Nöroendokrin	1; %14.3	0; %0	**0.149**
	Zayıf koheziv	-	-	**-**
Mide	**Müsinöz**	32; %60.4	6; %50	**0.534**
	Nöroendokrin	4; %7.5	3; %25	**0.111**
	Zayıf koheziv	14; %26.4	3; %25	**1.000**

Fisher's Exact test *$p<0.05$

Kolonda;

Müsinöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyon varlığı ile ekspresyon yokluğu arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

Nöroendokrin diferansiyasyon gösterenlerde ise SATB2 ekspresyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

Kolonda zayıf koheziv karsinom vakamız olmadığı için SATB2 ekspresyonu değerlendirmesi yapılamamıştır.

Midede;

Müsinöz diferansiyasyon varlığına göre SATB2 ekspresyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Nöroendokrin diferansiyasyon durumuna göre SATB2 ekspresyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Zayıf koheziv karsinomlarda SATB2 ekspresyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Müsinöz ve nöroendokrin özellik gösteren tümörler için SATB2 ekspresyonunun kolon ve mide adenokarsinomlarında farkını değerlendirme sonuçlarımız Tablo13'de verilmiştir.

Tablo13: Müsinöz ve nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinomların lokalizasyonlarına göre SATB2 ekspresyon sonuçları

		Kolon	**Mide**	**p**
	Lokalizasyon	**n; %**	**n; %**	
Müsinöz	**SATB2 (-)**	5; %11.1	32; %84.2	[b]**0.001****
	SATB2 (+)	40; %88.9	6; %15.8	
Nöroendokrin	**SATB2 (-)**	1; %100	4; %57.1	[a]**1.000**
	SATB2 (+)	0; %0	3; %42.9	

*[a]Fisher's Exact test [b]Yates (Continuity Correction) test **p<0.01*

Kolon lokalizasyonlu müsinöz diferansiyasyonlu adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyon oranı mide lokalizasyonlu olanlardan daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01).

Nöroendokrin diferansiyasyon içeren adenokarsinomlarda ise SATB2 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Kolonda zayıf koheziv karsinom vakamız olmadığı için SATB2 ekspresyonları arasında kıyaslama yapılamamıştır.

Taşlı yüzük hücreli komponenti varlığına göre SATB2 ekspresyonu Tablo14' te verilmiştir.

Tablo14: Taşlı yüzük hücre komponenti içeren karsinomlarda SATB2 ekspresyonu

Organ	Taşlı yüzük hücre komponenti	SATB2 (-)	SATB2 (+)	p
		n; %	n; %	
Kolon	Var	0; %0	5; %2.9	[a]1.000
	Yok	11;%100	167; %97.1	
Mide	Var	58;%39.7	8; %26.7	[b]0.225
	Yok	88;%60.3	22;%73.3	

[a]Fisher's Exact test *[b]Yates (Continuity Correction) test*

Kolon adenokarsinomları arasında; Taşlı yüzük hücre komponenti görülme durumuna göre SATB2 ekspresyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Mide adenokarsinomları arasında; Taşlı yüzük hücre komponenti görülme durumuna göre SATB2 ekpresyonu sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Kolon ve mide adenokarsinomlarında taşlı yüzük hücre komponenti varlığına göre SATB2 ekspresyon sonuçları Tablo15' de yer almaktadır**.**

Tablo15: Taşlı yüzük hücre komponenti Görülen Olgularda Organa Göre SATB2 Ekspresyonu

Taşlı yüzük hücre Görülen Olgular	Kolon	Mide	p
	n; %	n; %	
SATB2 (-)	0; %0	58; %87.9	0.001**
SATB2 (+)	5; %100	8; %12.1	

Fisher's Exact test ***p<0.01*

Taşlı yüzük hücre komponenti görülen olgularda organa göre SATB2 ekspresyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01).

Kolon ve midedeki anatomik lokalizasyonlarına göre karsinomlarda SATB2 ekspresyonları Tablo 16' da verilmiştir.

Tablo 16: Kolon ve midedeki anatomik lokalizasyonlarına göre adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyonu

Organ	Lokalizasyon	SATB2 (-) n; %	SATB2 (+) n; %	p
Kolon	**Sağ**	8; %72.7	64; %37.2	[a]**0.026***
	Sol	3; %27.3	108; %62.8	
Mide	**Antrum**	66; %45.2	18; %60	[b]**0.488**
	Fundus	2; %1.4	0; %0	
	Kardia	33; %22.6	5; %16.7	
	Korpus	45; %30.8	7; %23.3	

*[a]Fisher's Exact test [b]Ki-Kare test *p<0.05*

Kolonda; sağ kolon ve sol kolon lokalizasyonlu adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyonunu değerlendirdiğimizde sol kolondaki adenokarsinomlarda ekspresyon oranı sağ kolondakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p<0.05).

Midede; adenokarsinomların lokalizasyonlarına göre SATB2 ekspresyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Diferansiyasyon derecelerine göre kolon ve mide adenokarsinomlarında SATB2 ekspresyon sonuçları Tablo17'de verilmiştir.

Tablo 17: Diferansiyasyon Derecesine Göre SATB2 Ekspresyonu

Organ	Diferansiyasyon	SATB2 (-) n; %	SATB2 (+) n; %	p
Kolon	**Az**	3; %27.3	16; %9.3	
	Orta	8; %72.7	128; %74.4	**0.082**
	İyi	0; %0	28; %16.3	
Mide	**Az**	85; %58.2	17; %56.7	
	Orta	51; %34.9	9; %30	**0.472**
	İyi	10; %6.8	4; %13.3	

Ki-Kare test kullanıldı

Kolonda; Diferansiyasyon derecesine göre SATB2 boyanma sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).
Midede; Diferansiyasyon derecesine göre SATB2 boyanma sonuçları arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Perinöral invazyon varlığına göre kolon ve mide karsinomlarında SATB2 ekspresyon sonuçları Tablo 18 de verilmiştir.

Tablo 18: Perinöral İnvazyon varlığına göre SATB2 Ekspresyonu

Organ	PNI	SATB2 (-) n; %	SATB2 (+) n; %	p
Kolon	**Var**	4; %36.4	53; %30.8	[a]**0.741**
	Yok	7; %63.6	119; %69.2	
Mide	**Var**	108; %74	24; %80	[b]**0.643**
	Yok	38; %26	6; %20	

[a]Fisher's Exact test *[b]Yates (Continuity Correction) test* ***p<0.01*

Kolonda; PNI görülme durumuna göre SATB2 boyanma sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Midede; PNI görülme durumuna göre SATB2 boyanma sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Lenfovasküler invazyon varlığına göre ve metastatik lenf nodu sayısına göre kolon ve mide adenokarsinomlarında SATB2 ekspresyon sonuçları Tablo 19 ve Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 19: Lenfovasküler İnvazyon varlığına Göre SATB2 ekspresyonu

Organ	LVI	SATB2 (-)	SATB2 (+)	p
		n; %	n; %	
Kolon	**Var**	7; %63.6	74; %43	[a]**0.219**
	Yok	4; %36.4	98; %57	
Mide	**Var**	108; %74	18; %60	[b]**0.186**
	Yok	38; %26	12;% 40	

[a]*Fisher's Exact test* [b]*Yates (Continuity Correction*

Kolonda; LVI görülme durumuna göre SATB2 boyanma sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Midede; LVI görülme durumuna göre SATB2 boyanma sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Tablo 20: Metastatik lenf nodu sayısına göre SATB2 ekspresyonu

Organ	Lenf Nodu Sayısı	SATB2 (-)	SATB2 (+)	p
		n; %	n; %	
Kolon	**N0**	3; %27.3	97; %56.4	
	N1a	1; %9.1	23; %13.4	
	N1b	2; %18.2	26; %15.1	**0.069**
	N2a	2; %18.2	15; %8.7	
	N2b	3; %27.3	11; %6.4	
Mide	**N0**	33; %22.6	9; %30	
	N1	26; %17.8	8; %26.7	
	N2	32; %21.9	7; %23.3	**0.418**
	N3a	33; %22.6	4; %13.3	
	N3b	22; %15.1	2; %6.7	

Ki-Kare test kullanıldı

Kolon adenokarsinomlarında; Lenf nodu sayısına göre SATB2 ekspresyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Mide adenokarsinomlarında; Lenf nodu sayısına göre SATB2 ekspresyon sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

İnvazyon derinliği ile SATB2 ekspresyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 21' de yer almaktadır.

Tablo 21: İnvazyon derinliği ile SATB2 ekspresyonu arasındaki ilişki

Organ	Invazyon Derinliği	SATB2 (-)	SATB2 (+)	p
		n; %	n; %	
Kolon	Muskularis Mukoza(Tis)	0; %0	1; %0.6	[a]1.000
	Submukoza(T1)	0;%0	2;1,2	[a]1.000
	Muskularis Propria(T2)	2; %18.2	19; %11	[a]0.367
	Subseroza(T3)	6; %54.5	128; %74.4	[a]0.167
	Seroza(T4)	3; %27.3	22; %12.8	[a]0.176
Mide	Muskularis Mukoza(T1a)	3; %2.1	1; %3.3	[a]0.530
	Submukoza(T1)	10; %6.8	1; %3.3	[a]0.693
	Muskularis Propria(T2)	6; %4.1	5; %16.7	[a]0.023*
	Subseroza (T3)	72;%49.3	13; %43.3	[b]0.689
	Seroza(T4)	55; %37.7	10; %33.3	[b]0.810

[a]Fisher's Exact test *[b]Yates (Continuity Correction) test* **p<0.05*

Kolonda;

Muskularis mukoza'ya göre SATB2 boyanma sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Submukoza invazyonu ile SATB2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Muskularis propria invazyonu ile SATB2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

Subseroza invazyonu ile SATB2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

Seroza' invazyonu ile SATB2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

Midede;

Muskularis mukoza'ya göre SATB2 boyanma sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

Submukoza invazyonu ile SATB2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

Muskularis propria'ya göre SATB2 ekspresyonu sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0.05$).

Subseroza invazyonu ile SATB2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

Seroza invazyonu ile SATB2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda mide adenokarsinomlarına göre KRK' larda yüksek düzeyde SATB2 ekspresyonu saptandı. Sol kolon adenokarsinomlarında sağ kolon adenokarsinomlarına göre yüksek düzeyde SATB2 ekspresyonu görüldü. Hem müsinöz komponent içeren hem de taşlı yüzük hücre komponentinin eşlik ettiği kolon ve mide adenokarsinomları arasında anlamlı farklılık gösteren SATB2 ekspresyonu mevcuttu.

KRK tüm dünyada kansere bağlı ölümler arasında 2.sırada, gastrik karsinomlar ise 3.sırada yer almaktadır [5].

Ülkemizde yaş ve cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde KRK; 2015 Türkiye Birleşik Veri Tabanı istatistiklerine göre erkeklerde yüz binde 23,1 ve kadınlarda ise yüz binde 14,4 sıklığında görülmektedir [3]. Ülkemizde gastrik karsinom için bu oran erkeklerde yüzbinde 14,2 ve kadınlarda yüzbinde 6,3 olarak rapor edilmiştir. 50-69 yaş arasındaki erkeklerde en sık görülen tümörler sıralamasında KRK 3.sırada yer alırken mide karsinomları 5.sırada yer almaktadır. Aynı yaş grubu kadınlarda KRK 3.sırada ve mide karsinomları 7.sıradadır [3]. Bizim çalışmamızda kolorektal ve gastrik karsinom olgularımızın çoğunluğunu erkekler oluşturmakta olup (%61,2 ve %64,8 ,sırasıyla) yaş ortalaması her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde KRK' lar için 62,3 ve gastrik adenokarsinomlar için 60,53 olarak izlenmektedir.

Türkiye kanser istatistik verilerinde uzak metastaz oranları KRK için %23,4, olup gastrik kanserler için %30,4 olarak belirtilmiştir [3]. Görülme sıklığı ve uzak metastaz oranları sebebiyle PBK'larda kolorektal ve gastrik adenokarsinomlar morfolojik benzerlikleri nedeniyle ayrıcı tanı zorluğu yaratmaktadır. Bu nedenle ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek yeni immün belirteçlerin araştırılması günümüzde devam etmektedir. SATB2 belirtecinin özellikle PBK'ların kaynağının kolon ya da mide olup olmadığının tespitindeki yeri bizim için de merak konusu olmuş ve çalışmamızın amacını oluşturmuştur. Çalışmamızda KRK' larda SATB2 immün ekspresyonunu mide karsinomlarından anlamlı derecede daha yüksek oranda saptamamız bize özellikle PBK'larda kolon ve mide kökeninin ayırıcı tanısında yer alabileceğini düşündürmüştür.

2011 yılında Magnusson ve arkadaşları tarafından SATB2'nin, alt gastrointestinal kanalın hem normal hem de malign hücrelerde oldukça spesifik bir nükleer ekspresyon gösteren bir protein olduğu tanımlanmıştır ve bu çalışmayla beraber ilk kez SATB2'in, KRK için bir biyolojik belirleyici olarak işlev görebileceği gösterilmiştir Çalışmada doku mikrodizi yöntemi kullanarak KRK'larda SATB2' nin tek başına ekspresyonunun %86 oranında, CK20 ile beraber bu oranın %95'e varan özgüllük taşıdığını ortaya koymuşlardır [15]. Dragomir ve *ark*. KRK'larda SATB2 ekspresyonunu bizim çalışmamızda olduğu gibi %94 olarak bulmuşlardır. Lin ve *ark*. ise %97 oranında saptamışlardır [19, 20].

Yakın zamanlı çalışmalarla ovaryan tümörlerde [21, 82-84], akciğerin enterik tip adenokarsinomlarında [85, 86], ince barsak tümörlerinde [87] ve mesanenin adenokarsinomlarında [88, 89] SATB2'nin ayrıcı tanıdaki yeri tartışılmış olsa da gastrik adenokarsinomlarda yapılan çalışmalar sınırlı kalmıştır ve çoğunlukla metastatik olgularda çalışılmıştır [15, 21, 90]. Gastrik adenokarsinomlar ile kolorektal adenokarsinomları karşılaştıran çalışma literatürde yer almamakla birlikte, kontrol gruplarında gastrik adenokarsinomlara yer veren çalışmalarında Lin ve *ark.* (0/20) Magnusson ve *ark.* nın non-kolorektal gruplarında (0/25) ve Moh ve *ark*. da overe metastatik olan gastrik adenokarsinom (0/14) olgularında SATB2 ekspresyonu izlememişlerdir [15, 20, 21]. Başka bir çalışmada ise 9 adet gastroözefageal adenokarsinomdan 2'sinde SATB2 ekspresyonu saptanmış ancak bu vakalar boyanma yüzdesi %2-25 aralığında bir dağılım gösteren grup içerisinde yer almıştır [19]. Karaciğere metastaz yapmış farklı kökenlerden tümörlerin iğne biopsilerini kapsayan bir çalışmada ise 97 adet gastrik adenokarsinomun sadece 1 inde SATB2 ekspresyonu görülmüştür [90]. Çalışmamızdaki gastrik adenokarsinomlarda %17 olarak saptadığımız boyanma yüzdesi literatüre göre yüksektir. Gastrik adenokarsinomlarında saptadığımız yüksek oran diğer çalışmalara nispeten vaka sayımızın daha fazla olmasına bağlı olabilir. Pek çok tümör dokusu heterojenite içerebildiğinden dolayı rezeksiyon materyallerinde yaptığımız çalışmamızda preparatlarımızın içerdiği tümör miktarı geçmiş çalışmalarda kullanılan doku mikrodizi yöntemindeki veya iğne biyopsi materyallerindeki tümör miktarı ile kıyaslandığında içerdiği tümör hacminin fazla olması da diğer bir etken olarak düşünülebillir.

KRK için sağ kolon ve sol kolon ayrımı, embriyolojik ve anatomik gelişime dayansa da semptomatik farklılıkları yanısıra son yıllarda farklı moleküler özellikler göstermeleri sebebiyle de giderek önem kazanmaktadır [91]. Hatta sağ kolon ve sol kolon tümörlerinin iki ayrı tümör olduğu iddia edilmektedir [92]. Sol kolon tümörleri daha çok kromozomal instabilite ile sağ kolon tümörleri ise daha çok mikrosatellit instabilite ile ilişkili olan tümör grubunu oluşturmaktadır. Eberhard ve *ark.* çalışmalarında kolon kanserinde SATB2 ekspresyonu ile MSI tümörler arasında oldukça anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir [64]. Yakın zamanda SATB2 ekspresyon kaybının DNA mismatch tamir proteinlerindeki eksiklik ve BRAF mutasyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [93]. Vakalarımızda sağ kolon ve sol kolon lokalizasyonlarına göre SATB2 ekspresyonunu değerlendirdiğimizde sol kolondaki adenokarsinomların ekspresyon oranı sağ kolondakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p<0,05). Çalışmamızda moleküler inceleme yapmamış olmamıza rağmen literatür bilgilerine dayanarak sağ kolon ve sol kolon SATB2 ekspresyon farklılığının tümör gelişimindeki moleküler mekanizmalarla ilişkili olabileceğini bize düşündürebilir.

Müsinöz tümörler başlığında SATB2 ile bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunu overin müsinöz adenokarsinomları ve apendiksin müsinöz adenokarsinomları arasındaki ekspresyon farklılığı oluşturmaktadır [21, 82, 94-96]. Bu çalışmalarda ayrıcı tanıda apendiks müsinöz adenokarsinomları lehine anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Apendiks dışında kalan kolorektal müsinöz adenokarsinomlar ve gastrik müsinöz adenokarsinomlar için çalışmalar sınırlı sayıdadır. Benjamin D.Ramos ve *ark.* gastrointestinal ve non-gastrointestinal müsinöz tümörlerde yaptıkları çalışmada müsinöz KRK vakalarında SATB2 ekspresyonunu %83 (39/47) ve gastroözofageal müsinöz karsinom vakalarında %27(4/15) olarak saptamışlardır. Bu çalışmada SATB2'nin, konvansiyonel KRK 'a kıyasla müsinöz KRK'da daha az duyarlı bir belirteç olduğunun ayrıca gastroözofageal ve meme müsinöz tümörleri de SATB2 ekspresyon gösterdiğinden belirgin bir şekilde azalmış özgüllük sergilediğini ortaya koymuşlardır [97]. Çalışmamızda KRK' ların müsinöz komponent içeren adenokarsinomlarında SATB2 ekspresyonu yüksek izlenmiştir. Ayrıca müsinöz komponent içeren KRK' ların müsinöz komponent içeren mide adenokarsinomlarına göre yüksek derecede SATB2 ekspresyonu göstermesi ile bulgularımız SATB2

ekspresyonunun müsinöz adenokarsinomların ayırıcı tanısında da kolon kökenini göstermekte faydalı bir belirteç olacağını düşündürmektedir.

Li Z. ve *ark.* farklı kökenden 167 iyi diferansiye nöroendokrin tümörü karşılaştırmışlar hindgut'un iyi farklılaşmış nöroendokrin tümörlerinin çoğunda SATB2 ekspresyonunun görülmesiyle SATB2'in hindgut iyi diferansiye nöroendokrin tümörler için duyarlı bir belirteç olsa da yeterince özgül olmadığını söylemişlerdir [98]. Cheng Yang ve *ark*. ları overe metastaz yapan Krukenberg tümörlerinde 70 vakanın immün profillerini değerlendirdikleri çalışmalarında nöroendokrin belirteçler olan kromogranin ve sinaptofizin ile SATB2 ekspresyon durumlarını karşılaştırmışlar ve özellikle apendiks kökenli goblet cell karsinoid ex karsinoma (AdexGCC) vakalarında yüksek SATB2 ekspresyonu izlemiş ve bu oranı konvansiyonel KRK'dan daha yüksek bulmuşlardır [84]. Diğer bir çalışmada apendiksin nöroendokrin özellikli grubunda SATB2'nin spesifik boyanma gösterdiği söylenmiştir [99]. Literatürde derinin Merkel hücreli karsinomlarının da SATB2 ekspresyonu gösterdiğini gösteren çalışmalar da var olduğundan nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümörler için SATB2 ekspresyonunun ayırıcı tanıdaki özgüllüğü tartışmalı olmuştur [100, 101]. Çalışmamızda sigmoid kolonda yer alan nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tek olgumuzda SATB2 ekspresyonu görülmezken, midedeki 3 nöroendokrin diferansiyasyon gösteren olgularımızda SATB2 ekspresyonu izlenmiştir. Nöroendokrin komponent içeren olgu sayımızın çok kısıtlı olması sebebiyle kolon ve midede yer alan nöroendokrin özellik taşıyan karsinomlarda SATB2 ekspresyonunun yararlılığı konusunda yoruma gitmeyip çok sayıda gastrik ve kolorektal nöroendokrin tümörlerin değerlendirildiği çalışmalarda kesin yoruma gidilebileceğini düşünmekteyiz.

Chen Yang ve *ark.* overe metastaz yapan Krukenberg tümörlerinde ve kolorektal ve apendiksin primer tümörlerindeki yaptıkları çalışmalarında sırasıyla %54 (7/13) ve %75 (18/24) kolorektal taşlı yüzük hücreli karsinomda ve apendiks kökenli 1 adet vakada SATB2 ekspresyonu izlemişlerdir. Ancak bu iki çalışmanın içerdiği toplam 10 gastrik taşlı yüzük hücreli karsinomundan sadece 1 tanesinde SATB2 ekspresyonu izlenmiştir [84, 99]. Yakın zamandaki bir çalışmada taşlı yüzük hücreli karsinom olgularında alt ve üst gastrointestinal sistem lokalizasyonlarını

kıyasladıkları çalışmalarında Ma ve *ark*. ayırıcı tanıda SATB2 ekspresyonu ile kolorektal lehine anlamlı sonuçlar ortaya koymuşlardır [102]. Çalışmamıza taşlı yüzük hücre komponenti içeren tümörlerimizde SATB2 ekpresyonu görülmekle beraber SATB2 ekspresyon durumu açısından bu komponenti içermeyen diğer kolorektal tümörlerle arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda mide taşlı yüzük hücreli karsinomlarımızda SATB2 boyanma oranımız ve ayrıca kolon ve mide taşlı yüzük hücreli adenokarsinom farkı açısından bakıldığında olgularımızın istatistiksel karşılaştırılmasında da anlamlı sonuç elde edilmiştir ve literatür ile uyumludur [102]. Ancak çalışmamızda saptadığımız üzere gastrik taşlı yüzük hücreli karsinomlarda da SATB2 ile güçlü boyanmaların var olduğunu ayrıcı tanıda akılda tutmak gerekmektedir.

Konvansiyonel KRK'lardan farklı bir immün profil gösteren medüller karsinomlar için literatürde yapılan çalışmada SATB2'nin bu grup için de duyarlı ve özgül bir belirteç olduğu da söylenmiştir [20]. Kolorektal tümörlerimiz içerisinde yer alan medüller karsinom olgumuzda SATB2 ekspresyonu izlenmemiştir ancak tek olgumuz olduğundan SATB2' nin bu alt tip için ekspresyonu konusunda genel bir yoruma gidilmemiştir.

Literatürde primeri bilinmeyen karsinomların tanısında kullanılabilecek immün belirteçleri farklı organ karsinomlarında değerlendirdikleri çalışmalarında Mochizuki ve ark. 30 adet zayıf koheziv gastrik karsinomdan 18'inde değişen yoğunluklarda SATB2 ekspresyonu göstermişlerdir [88]. Gastrik adenokarsinom olgularımız arasında zayıf koheziv gastrik karsinom olan 17 vakamızın 3'ünde SATB2 ekspresyonu izlenmiştir. Zayıf koheziv gastrik karsinomlarda SATB2 ekspresyonu varlığını göstermesi anlamında literatür ile uyumludur.

Gastrik karsinomlarımız arasında yer alan tübülopapiller, papiller ve adenoskuamöz karsinomlarda SATB2 ekspresyonu izlenmemiş ve vaka sayılarının çok kısıtlı olması nedeniyle ileri yoruma gidilememiştir.

KRK'ların prognostik parametrelerini kapsayan bir çalışmada SATB2 ekspresyonu ile T, N evreleri ve diferansiyasyon dereceleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış, sadece rektum lokalizasyonlu kanser grubunda vasküler invazyon ile

negatif korelasyon izlenmiştir [64]. Aynı çalışmada beklenen yaşam süreleri ve tedavi yanıtları açısından bakıldığında SATB2 yüksek ekspresyonunun kolorektal tümörlerde bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda kolon adenokarsinomlarında diferansiyasyon dereceleri, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon durumları ile SATB2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Çalışmamızda mide adenokarsinomlarına ait vakalarda diferansiyasyon derecesi, vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu sayısı ile SATB2 ekpresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup sadece patolojik tümör evrelerinden T2 olarak raporlanan muskularis propriaya invazyon gösteren vaka grubunda SATB2 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde gastrik karsinomlarda SATB2 ekspresyonu ve prognostik parametrelerle yapılan çalışma bulunamamıştır. Bu bulgunun prognostik önemi açısından hastanın cerrahi sonrası takip süreçleri de çalışmaya dahil edilerek bir sonuca varılabilir.

6. SONUÇLAR

1. SATB2 belirtecinin kolorektal ve gastrik adenokarsinomlarda ayırıcı tanıdaki yerini araştırdığımız çalışmamızda farklı histolojik alt tipler ve farklı patolojik evrelere sahip geniş bir tümör grubunda kolorektal adenokarsinomlarda %94 ve mide adenokarsinomlarında %17 oranlarında SATB2 ekspresyonu saptadık. Bu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya koyduğundan SATB2'nin özellikle PBK'larda kolon ve mide kökeninin ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir belirteç olduğunu göstermektedir.

2. Mide adenokarsinomlarındaki %17 boyanma yüzdesi literatürde en yüksek oranı oluşturmaktadır. Ayrıcı tanıda bu oran göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Kolon tümörlerinde lokalizasyonları ile SATB2 ekspresyonu karşılaştırıldığında sol kolonda SATB2 ekpresyonu daha yüksek olarak görülüp istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. Bunun moleküler yolaklardaki farklılıklar ile ilişkisinin araştırılması ve SATB2 transkripsiyon faktörünün ileri dönem hedefe yönelik tedavilerde bir hedef olup olamayacağının araştırılmasını gerektirebilir.

4. Müsinöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinomlarda kolondaki SATB2 ekspresyon oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Kolon ve mide kökeni kıyaslandığında da istatistiksel olarak kolon kökenli müsinöz diferansiyasyonlu karsinomları göstermede anlamlı sonuçlar elde ettik ($p<0.05$).

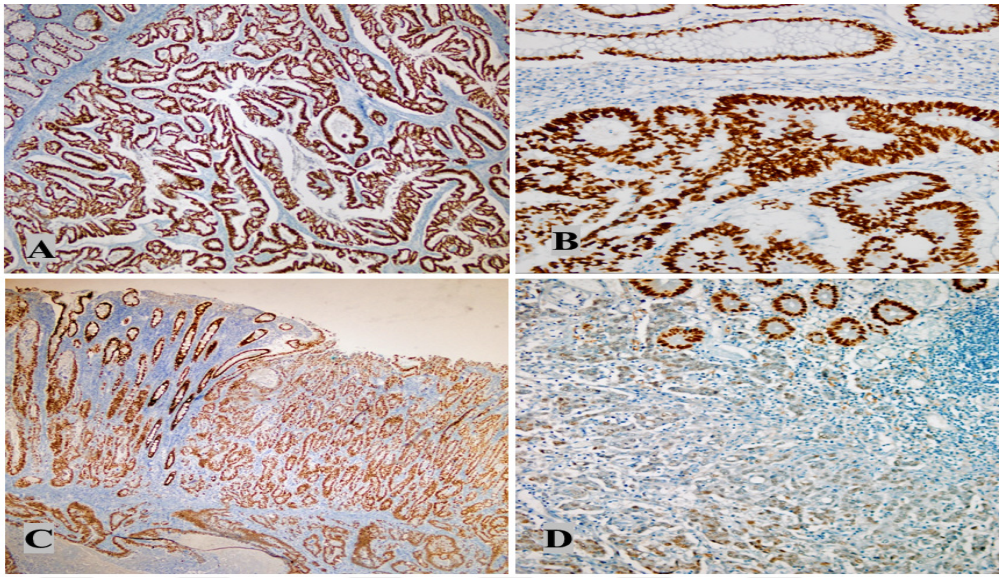
5. Taşlı yüzük hücreli komponent varlığı ile mide ve kolon karsinomlarımızda SATB2 ekspresyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Ancak çalışmamızda kolon kökenli taşlı yüzük hücre komponentli karsinomlar mide taşlı yüzük hücreli karsinomlardan sayıca daha azdır. SATB2'nin güçlü ekpresyon göstediği mide taşlı yüzük hücreli karsinomlarımızın da olması

sebebiyle metastatik olgularda mutlaka diğer immün belirleyicilerle primer odağın desteklenmesi gerekmektedir.

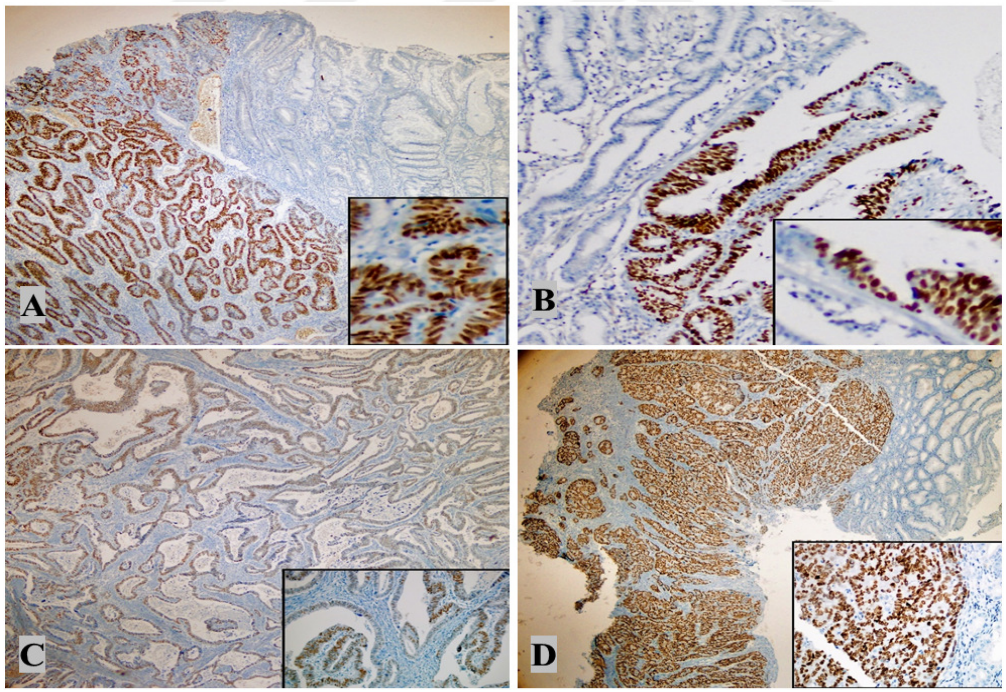
6. Hem kolon hem de mide tümörlerimizde diferansiyasyon, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve metastatik lenf nodu durumları ile SATB2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır

7. Kolonda patolojik T evresi ile SATB2 ekpresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak mide karsinomlarında SATB2 ekspresyonu ile muskularis propria invazyonu (T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Bu bulgunun prognostik anlamı açısından geniş serilerde yeni çalışmalar gerekmektedir.

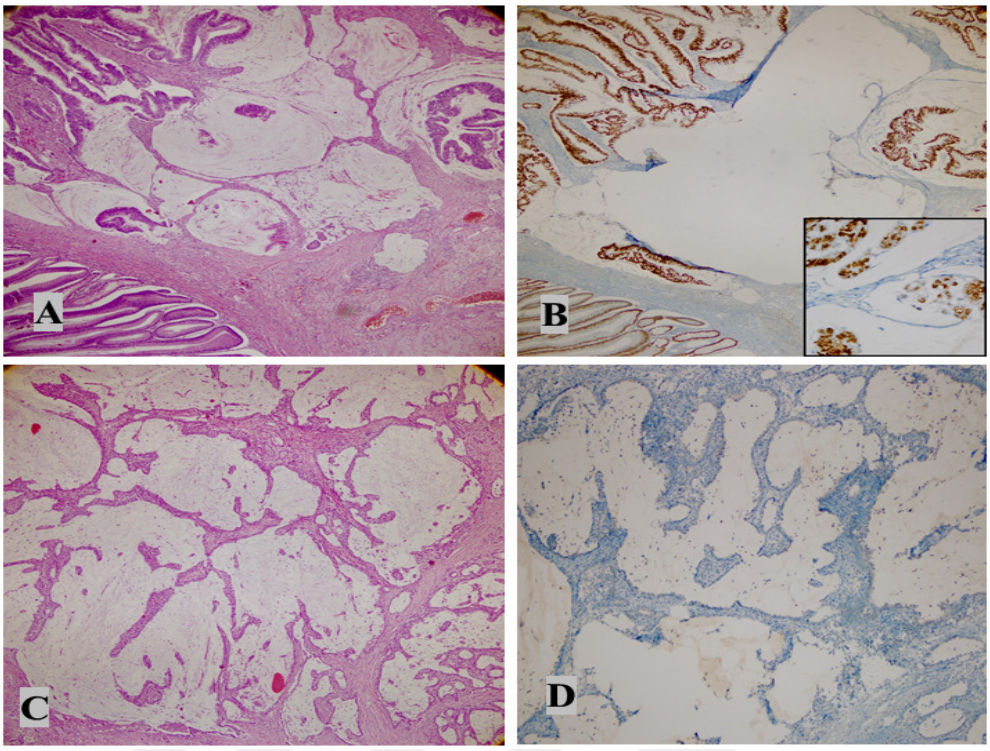
RESİMLER



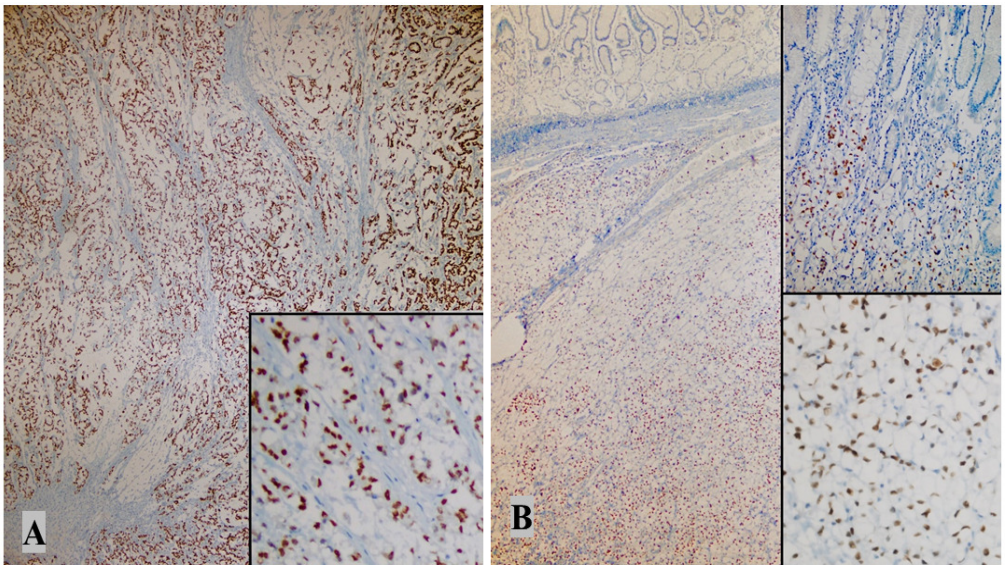
RESİM 1: (A,B,C,D): Kolorektal adenokarsinomlarda SATB2 ekspresyonu**.** Olgular +3 yaygınlıktadır. Yoğunluk derecesi tümör dışı kolon mukozasına göre verilmiştir. **A)** +3 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (x100) **B)** +3 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (x400) **C)** +2 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (x40) **D)** +1 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (x200)



RESİM 2: (A,B,C,D): SATB2 ekspresyonu gösteren gastrik adenokarsinomlar örnekleri yaygınlığı +3 pozitif olan farklı diferansiyasyonlardaki olgulardan seçilmiştir. **A)** İyi diferansiye gastrik adenokarsinomda +3 yoğunluk (x40,sağ alt x400) **B)** +3 yoğunluk gösteren iyi diferansiye gastrik adenokarsinom, tümör dışı mide epitelinde SATB2 ekspresyonu izlenmemektedir (x100, sağ alt X400) **C)** Orta derece diferansiye gastrik adenokarsinom +1 yoğunluk (x100 ,sağ alt x200) **D)** Az diferansiye gastrik adenokarsinomda +2 yoğunluk (x40, sağ alt x200)



RESİM 3: A,B) Kolorektal musinöz adenokarsinom olgusunda SATB2 (+) ekspresyonu (A,H&E x40) B, müsinöz adenokarsinom olgusunda SATB2 x40 sağ alt x400) **B,C)** Gastrik müsinöz adenokarsinom olgusunda SATB2 (-) ekspresyonu (A,H&E x40, B,SATB2 x40)



RESİM 3: A) Taşlı yüzük hücre komponenti içeren kolorektal adenokarsinomda yaygın +3 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (x40, sağ alt x400) **B)** Taşlı yüzük hücreli gastrik adenokarsinomda yaygın +2 yoğunlukta SATB2 ekspresyonu (sol x40, sağ üst x100, sağ alt x400)

KAYNAKLAR

1. Binder, C., et al., *Cancer of unknown primary—Epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling*. Cancer medicine, 2018. **7**(9): p. 4814-4824.
2. Pentheroudakis, G., E. Briasoulis, and N. Pavlidis, *Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology?* The Oncologist, 2007. **12**(4): p. 418-425.
3. KARA, F., H. İLTER, and B. KESKİNKILIÇ, *türkiye kanser istatistikleri*, s.b. halk sağlığı müdürlüğü, Editor. 2018: ANKARA.
4. O'Connell, J.B., M.A. Maggard, and C.Y. Ko, *Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging*. Journal of the National Cancer Institute, 2004. **96**(19): p. 1420-1425.
5. Cancer, I.A.f.R.o., *GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. 2012.
6. Kim, M.A., et al., *Cytokeratin expression profile in gastric carcinomas.* Human pathology, 2004. **35**(5): p. 576-581.
7. Miettinen, M., *Keratin 20: immunohistochemical marker for gastrointestinal, urothelial, and Merkel cell carcinomas.* Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 1995. **8**(4): p. 384-388.
8. Goldstein, N.S., et al., *Colon signet ring cell adenocarcinoma: immunohistochemical characterization and comparison with gastric and typical colon adenocarcinomas.* Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology, 2000. **8**(3): p. 183-188.
9. Wauters, C.C., et al., *Keratins 7 and 20 as diagnostic markers of carcinomas metastatic to the ovary.* Human pathology, 1995. **26**(8): p. 852-855.
10. Vang, R., et al., *Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases.* The American journal of surgical pathology, 2006. **30**(9): p. 1130-1139.
11. Kende, A., N. Carr, and L. Sobin, *Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the gastrointestinal tract.* Histopathology, 2003. **42**(2): p. 137-140.
12. Werling, R.W., et al., *CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas.* The American journal of surgical pathology, 2003. **27**(3): p. 303-310.
13. Lugli, A., et al., *Differential diagnostic and functional role of the multi-marker phenotype CDX2/CK20/CK7 in colorectal cancer stratified by mismatch repair status.* Modern pathology, 2008. **21**(11): p. 1403.
14. FitzPatrick, D.R., et al., *Identification of SATB2 as the cleft palate gene on 2q32–q33.* Human molecular genetics, 2003. **12**(19): p. 2491-2501.

15. Magnusson, K., et al., *SATB2 in combination with cytokeratin 20 identifies over 95% of all colorectal carcinomas.* The American journal of surgical pathology, 2011. **35**(7): p. 937-948.
16. Yu, W., et al., *SATB2/β-catenin/TCF-LEF pathway induces cellular transformation by generating cancer stem cells in colorectal cancer.* Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 10939.
17. Kucuksayan, H., O.N. Ozes, and H. Akca, *Downregulation of SATB2 is critical for induction of epithelial-to-mesenchymal transition and invasion of NSCLC cells.* Lung Cancer, 2016. **98**: p. 122-129.
18. Bayrak, R., H. Haltas, and S. Yenidunya, *The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody.* Diagnostic pathology, 2012. **7**(1): p. 9.
19. Dragomir, A., et al., *The role of SATB2 as a diagnostic marker for tumors of colorectal origin: Results of a pathology-based clinical prospective study.* American journal of clinical pathology, 2014. **141**(5): p. 630-638.
20. Lin, F., et al., *Cadherin-17 and SATB2 are sensitive and specific immunomarkers for medullary carcinoma of the large intestine.* Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 2014. **138**(8): p. 1015-1026.
21. Moh, M., et al., *SATB2 expression distinguishes ovarian metastases of colorectal and appendiceal origin from primary ovarian tumors of mucinous or endometrioid type.* The American journal of surgical pathology, 2016. **40**(3): p. 419-432.
22. Hedner, C., et al., *SATB1 is an independent prognostic factor in radically resected upper gastrointestinal tract adenocarcinoma.* Virchows Archiv, 2014. **465**(6): p. 649-659.
23. Liu, S.-H., et al., *A novel antisense long non-coding RNA SATB2-AS1 overexpresses in osteosarcoma and increases cell proliferation and growth.* Molecular and cellular biochemistry, 2017. **430**(1-2): p. 47-56.
24. Mansour, M.A., et al., *SATB1 and SATB2 play opposing roles in c-Myc expression and progression of colorectal cancer.* Oncotarget, 2016. **7**(4): p. 4993.
25. McGrath, P.S. and J.M. Wells, *SnapShot: GI tract development.* Cell, 2015. **161**(1): p. 176-176. e1.
26. Rosai, J., *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*. 2011: Elsevier Health Sciences.
27. RD., O. and G. JR., *Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas.* Epithelial neoplasms of the large intestine. , ed. D.D. Redston M. Vol. 3. 2015, Philadelphia: Elsevier Saunders.
28. BOYLE, P. and B. LEVİN, *World Cancer Report.* IARC. (2008), Lyon, France
29. Arshad, H.M.S., et al., *Racial disparities in colorectal carcinoma incidence, severity and survival times over 10 years: A retrospective single center study.* Journal of clinical medicine research, 2016. **8**(11): p. 777.

30. Whiffin, N., et al., *Identification of susceptibility loci for colorectal cancer in a genome-wide meta-analysis.* Human molecular genetics, 2014. **23**(17): p. 4729-4737.
31. Park, Y., et al., *Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies.* Jama, 2005. **294**(22): p. 2849-2857.
32. Truswell, A., *Meat consumption and cancer of the large bowel.* European Journal of Clinical Nutrition, 2002. **56**(S1): p. S19.
33. Riddell, R. and D. Jain, *Lewin, Weinstein and Riddell's Gastrointestinal Pathology and its Clinical Implications*. 2014: Lippincott Williams & Wilkins.
34. Grady, W.M. and J.M. Carethers, *Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis.* Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1079-1099.
35. Pino, M.S. and D.C. Chung, *The chromosomal instability pathway in colon cancer.* Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2059-2072.
36. Kumar, V., et al., *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. 2014: elsevier health sciences.
37. Vogelstein, B., et al., *Genetic alterations during colorectal-tumor development.* New England Journal of Medicine, 1988. **319**(9): p. 525-532.
38. Roncucci, L., et al., *Aberrant crypt foci in patients with colorectal cancer.* British journal of cancer, 1998. **77**(12): p. 2343.
39. Bellacosa, A., *Functional interactions and signaling properties of mammalian DNA mismatch repair proteins.* Cell death and differentiation, 2001. **8**(11): p. 1076.
40. Bosman, F.T., et al., *WHO classification of tumours of the digestive system*. 2010: World Health Organization.
41. Hoda, S.A. and T.M. D'alfonso, *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 2015, LWW.
42. McGregor, D.K., et al., *Reduced expression of cytokeratin 20 in colorectal carcinomas with high levels of microsatellite instability.* The American journal of surgical pathology, 2004. **28**(6): p. 712-718.
43. Symonds, D.A. and A.L. Vickery Jr, *Mucinous carcinoma of the colon and rectum.* Cancer, 1976. **37**(4): p. 1891-1900.
44. Greenson, J.K., et al., *Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer.* The American journal of surgical pathology, 2009. **33**(1): p. 126.
45. Pande, R., et al., *Significance of signet-ring cells in patients with colorectal cancer.* Diseases of the colon & rectum, 2008. **51**(1): p. 50-55.
46. Jessurun, J., M. Romero-Guadarrama, and J.C. Manivel, *Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases.* Human pathology, 1999. **30**(7): p. 843-848.
47. Guzińska-Ustymowicz, K., K. Niewiarowska, and A. Pryczynicz, *Invasive micropapillary carcinoma: a distinct type of adenocarcinomas in the gastrointestinal tract.* World Journal of Gastroenterology: WJG, 2014. **20**(16): p. 4597.

48. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population□based to a more "personalized" approach to cancer staging.* CA: a cancer journal for clinicians, 2017. **67**(2): p. 93-99.
49. Ulbright, T. and D. Berney, *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 2015, Philadephia: Lippincott Williams & Wilkins.
50. Sternberg, S.S., et al., *Histology for pathologists*. Vol. 757. 1997: Lippincott-Raven Philadelphia.
51. Olmez, S., et al., *The prevalence of gastric intestinal metaplasia and distribution of Helicobacter pylori infection, atrophy, dysplasia, and cancer in its subtypes.* Gastroenterology research and practice, 2015. **2015**.
52. Kaneko, S. and T. Yoshimura, *Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989.* British journal of cancer, 2001. **84**(3): p. 400.
53. Minamoto, T., et al., *Medullary carcinoma with lymphocytic infiltration of the stomach. Clinicopathologic study of 27 cases and immunohistochemical analysis of the subpopulations of infiltrating lymphocytes in the tumor.* Cancer, 1990. **66**(5): p. 945-52.
54. Humar, B., et al., *Association of CDH1 haplotypes with susceptibility to sporadic diffuse gastric cancer.* Oncogene, 2002. **21**(53): p. 8192.
55. Lai, A.Y. and P.A. Wade, *Cancer biology and NuRD: a multifaceted chromatin remodelling complex.* Nature Reviews Cancer, 2011. **11**(8): p. 588.
56. Zhang, Y. and D. Reinberg, *Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails.* Genes & development, 2001. **15**(18): p. 2343-2360.
57. Naik, R. and S. Galande, *SATB family chromatin organizers as master regulators of tumor progression.* Oncogene, 2018.
58. Zarate, Y.A., et al., *Further supporting evidence for the SATB2□associated syndrome found through whole exome sequencing.* American Journal of Medical Genetics Part A, 2015. **167**(5): p. 1026-1032.
59. Chen, Q.Y., et al., *Role of miR-31 and SATB2 in arsenic-induced malignant BEAS-2B cell transformation.* Mol Carcinog, 2018. **57**(8): p. 968-977.
60. Jiang, G., et al., *miR-211 suppresses hepatocellular carcinoma by downregulating SATB2.* Oncotarget, 2015. **6**(11): p. 9457-66.
61. Patani, N., et al., *The mRNA expression of SATB1 and SATB2 in human breast cancer.* Cancer Cell Int, 2009. **9**: p. 18.
62. Yu, W., et al., *Role of SATB2 in human pancreatic cancer: Implications in transformation and a promising biomarker.* Oncotarget, 2016. **7**(36): p. 57783-57797.
63. Ordóñez, N.G., *SATB2 is a novel marker of osteoblastic differentiation and colorectal adenocarcinoma.* Advances in anatomic pathology, 2014. **21**(1): p. 63-67.
64. Eberhard, J., et al., *A cohort study of the prognostic and treatment predictive value of SATB2 expression in colorectal cancer.* British journal of cancer, 2012. **106**(5): p. 931.

65. Kreso, A. and J.E. Dick, *Evolution of the cancer stem cell model.* Cell stem cell, 2014. **14**(3): p. 275-291.
66. Reya, T., et al., *Stem cells, cancer, and cancer stem cells.* nature, 2001. **414**(6859): p. 105.
67. Choi, S. and J.-L. Ku, *Resistance of colorectal cancer cells to radiation and 5-FU is associated with MELK expression.* Biochemical and biophysical research communications, 2011. **412**(2): p. 207-213.
68. Sun, Z., et al., *Special AT-rich sequence-binding protein-1 participates in the maintenance of breast cancer stem cells through regulation of the Notch signaling pathway and expression of Snail1 and Twist1.* Molecular medicine reports, 2015. **11**(5): p. 3235-3242.
69. Tsuji, T., S. Ibaragi, and G.-f. Hu, *Epithelial-mesenchymal transition and cell cooperativity in metastasis.* Cancer research, 2009. **69**(18): p. 7135-7139.
70. Banyard, J. and D.R. Bielenberg, *The role of EMT and MET in cancer dissemination.* Connective tissue research, 2015. **56**(5): p. 403-413.
71. Monteiro, J. and R. Fodde, *Cancer stemness and metastasis: therapeutic consequences and perspectives.* Eur J Cancer, 2010. **46**(7): p. 1198-203.
72. Yu, W., et al., *SATB2/beta-catenin/TCF-LEF pathway induces cellular transformation by generating cancer stem cells in colorectal cancer.* Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 10939.
73. Mansour, M.A., et al., *SATB1 and SATB2 play opposing roles in c-Myc expression and progression of colorectal cancer.* Oncotarget, 2016. **7**(4): p. 4993-5006.
74. Mir, R., S. J Pradhan, and S. Galande, *Chromatin organizer SATB1 as a novel molecular target for cancer therapy.* Current drug targets, 2012. **13**(13): p. 1603-1615.
75. Ding, M., et al., *SATB1 is a novel molecular target for cancer therapy.* Cancer investigation, 2018. **36**(1): p. 28-36.
76. Zhang, S., et al., *Prognostic significance of SATB1 in gastrointestinal cancer: a meta-analysis and literature review.* Oncotarget, 2017. **8**(29): p. 48410.
77. Kucuksayan, H. and H. Akca, *The crosstalk between p38 and Akt signaling pathways orchestrates EMT by regulating SATB2 expression in NSCLC cells.* Tumor Biology, 2017. **39**(9): p. 1010428317706212.
78. Wang, S., et al., *Down□regulated expression of SATB2 is associated with metastasis and poor prognosis in colorectal cancer.* The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 2009. **219**(1): p. 114-122.
79. Li, Y., et al., *Special AT-rich sequence-binding protein 2 acts as a negative regulator of stemness in colorectal cancer cells.* World journal of gastroenterology, 2016. **22**(38): p. 8528.
80. Liu, T.R., et al., *Decreased expression of SATB2: a novel independent prognostic marker of worse outcome in laryngeal carcinoma patients.* PLoS One, 2012. **7**(7): p. e40704.
81. Mansour, M.A., et al., *SATB2 suppresses the progression of colorectal cancer cells via inactivation of MEK5/ERK5 signaling.* FEBS J, 2015. **282**(8): p. 1394-405.

82. Strickland, S., et al., *Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining.* International Journal of Gynecological Pathology, 2016. **35**(3): p. 191-208.
83. Montiel, D.P., et al., *The value of SATB2 in the differential diagnosis of intestinal-type mucinous tumors of the ovary: primary vs metastatic.* Annals of diagnostic pathology, 2015. **19**(4): p. 249-252.
84. Yang, C., et al., *Diagnostic Utility of SATB2 in Metastatic Krukenberg Tumors of the Ovary.* The American journal of surgical pathology, 2018. **42**(2): p. 160-171.
85. Bian, T., et al., *Combination of cadherin-17 and SATB homeobox 2 serves as potential optimal makers for the differential diagnosis of pulmonary enteric adenocarcinoma and metastatic colorectal adenocarcinoma.* Oncotarget, 2017. **8**(38): p. 63442.
86. Matsushima, J., et al., *Clinicopathological, immunohistochemical, and mutational analyses of pulmonary enteric adenocarcinoma: usefulness of SATB2 and β-catenin immunostaining for differentiation from metastatic colorectal carcinoma.* Human pathology, 2017. **64**: p. 179-185.
87. Kim, C.J., et al., *Value of SATB2 immunostaining in the distinction between small intestinal and colorectal adenocarcinomas.* J Clin Pathol, 2016. **69**(12): p. 1046-1050.
88. Mochizuki, K., et al., *Diagnostic Utility of Prostein, Uroplakin II and SATB2 for Diagnosing Carcinoma of Unknown Primary Origin: A Systematic Immunohistochemical Profiling.* Anticancer research, 2018. **38**(8): p. 4759-4766.
89. Giannico, G.A., et al., *Role of SATB2 in distinguishing the site of origin in glandular lesions of the bladder/urinary tract.* Human pathology, 2017. **67**: p. 152-159.
90. Zhang, Y.J., et al., *SATB2 is a Promising Biomarker for Identifying a Colorectal Origin for Liver Metastatic Adenocarcinomas.* EBioMedicine, 2018. **28**: p. 62-69.
91. Baran, B., et al., *Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature.* Gastroenterology Res, 2018. **11**(4): p. 264-273.
92. Yang, S.Y., M.S. Cho, and N.K. Kim, *Difference between right-sided and left-sided colorectal cancers: from embryology to molecular subtype.* Expert Rev Anticancer Ther, 2018. **18**(4): p. 351-358.
93. Ma, C., et al., *Loss of SATB2 Expression in Colorectal Carcinoma Is Associated With DNA Mismatch Repair Protein Deficiency and BRAF Mutation.* Am J Surg Pathol, 2018. **42**(10): p. 1409-1417.
94. Schmoeckel, E., T. Kirchner, and D. Mayr, *SATB2 is a supportive marker for the differentiation of a primary mucinous tumor of the ovary and an ovarian metastasis of a low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN): A series of seven cases.* Pathol Res Pract, 2018. **214**(3): p. 426-430.

95. Bassiouny, D., et al., *Comprehensive Clinicopathologic and Updated Immunohistochemical Characterization of Primary Ovarian Mucinous Carcinoma.* Int J Surg Pathol, 2018. **26**(4): p. 306-317.
96. Li, Z., et al., *Dual Immunostain With SATB2 and CK20 Differentiates Appendiceal Mucinous Neoplasms From Ovarian Mucinous Neoplasms.* Am J Clin Pathol, 2017. **147**(5): p. 484-491.
97. Ramos, B.D., et al., *A Comprehensive Evaluation of Special AT-rich Sequence-binding Protein 2 (SATB2) Immunohistochemical Staining in Mucinous Tumors From Gastrointestinal and Nongastrointestinal Sites.* Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM, 2017.
98. Li, Z., et al., *SATB2 is a sensitive marker for lower gastrointestinal well-differentiated neuroendocrine tumors.* International journal of clinical and experimental pathology, 2015. **8**(6): p. 7072.
99. Yang, C., et al., *SATB2 Shows Different Profiles Between Appendiceal Adenocarcinomas Ex Goblet Cell Carcinoids and Appendiceal/Colorectal Conventional Adenocarcinomas: An Immunohistochemical Study With Comparison to CDX2.* Gastroenterology research, 2018. **11**(3): p. 221.
100. Kervarrec, T., et al., *Diagnostic accuracy of a panel of immunohistochemical and molecular markers to distinguish Merkel cell carcinoma from other neuroendocrine carcinomas.* Mod Pathol, 2018.
101. Fukuhara, M., et al., *SATB2 is expressed in Merkel cell carcinoma.* Arch Dermatol Res, 2016. **308**(6): p. 449-54.
102. Ma, C., B.M. Lowenthal, and R.K. Pai, *SATB2 Is Superior to CDX2 in Distinguishing Signet Ring Cell Carcinoma of the Upper Gastrointestinal Tract and Lower Gastrointestinal Tract.* The American journal of surgical pathology, 2018. **42**(12): p. 1715-1722.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Vildan Elibol
Doğum yeri ve tarihi: Kozan/ADANA- 13.08.1984
Uyruğu :Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi: Cevizli mahallesi Saraylar Caddesi Niğde Sok. Aydın apt. no:27 Kat:7/18 Kartal / İstanbul
Tel: 05370249060
E-mail:vildanelibol.dr@gmail.com
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (2001-2008)
Mersin Fen Lisesi (1998-2001)
Kozan Anadolu Lisesi (1994-1998)
Kozan Atatürk ilköğretim Okulu (1989-1994)

III- Ünvanları pratisyen hekim, asistan hekim

IV- Mesleki Deneyimi : Hakkari Devlet Hastanesi Acil Kliniği (2008-2010)
Büyükada 112 Acil Yardım İstasyonu (2010-2014)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar :Türk Patoloji Derneği, Sitopatoloji Derneği, İstanbul Tabip Odası, Türk Patoloji Dernekleri Federasyonu Asistan &Genç uzman Komisyon temsilcisi (2018-..), Türk Patoloji Derneği Federasyonu Yeterlik Kurulu Eğitim komisyonu üyeliği

VI- Bilimsel İlgi Alanları Hematopatoloji, Dermatopatoloji, GİS Patolojisi
Akademik yayınlar: An Unusual Location of Osteochondroma: Temporal Bone (B. Erdogan, D.Cakan, A.Sanli, , O. Erdogan, A.S.Safak, V. Elibol)

VII- Bilimsel Etkinlikleri
Aldığım burslar :yok
Ödüller : yok
Sınavlar: PDF Patoloji Board Yeterlik Sınavı Belgesi (26 ekim 2018)
Verdiğim konferans ya da seminerler : İntradermal nevüsler (2014) Derinin Atipik Melanositik Lezyonları (2015), Endometrial Küretajlara Yaklaşım (2016), Karaciğer Hasarlanma Paternleri (2017) (SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH eğitim seminerleri)
- Gis Patolojisinde Yeni Bir Marker: SATB2 ,diagnostik ve prognostik anlamı (Türk Patoloji Derneği 2018-2019 yılı açılış toplantısı)

VIII- Diğer Bilgiler
Eğitim programı haricinde aldığım kurslar ve katıldığım eğitim seminerleri :
-Melanom ve Derinin T Hücreli Lenfomaları Kursu, 17-18 Ocak 2015, (Çukurova patoloji Derneği)
-Sıvı Bazlı Servikal Sitoloji Kursu, 18-19 Nisan 2015 (Sitopatoloji Derneği)
-5. Patoloji Kış Okulu, 26-27Mart 2015 ,Ankara (Ankara Patoloji Derneği)
-5. Patoloji Kış Okulu, 20-21 Şubat 2015, Ankara (Ankara Patoloji Derneği)
- İnce iğne aspirasyon kursu , 27 şubat 2016 (Sitopatoloji Derneği)

-6.Patoloji Kış Okulu, 18-19 Mart 2016 (Ankara Patoloji Derneği)
-Karaciğer Patoloji Kursu , 14 mayıs 2017 (Türk patoloji Derneği)
-Tiroid İnce İğne Aspirasyonu ve Seröz Effüzyon Sitolojisi kursu, 10 Şubat 2018 (Sitopatoloji Derneği)
-Karaciğer Tümörleri ve Tümör Benzeri Lezyonları Kursu, 10 Mart 2018 (Çukurova Patoloji Derneği)
-Lenf Nodu Patolojisi Kursu, 24-25 Şubat 2018 (Türk Patoloji Derneği)
-Patolojide Tuzaklar Kursu, 7-8 Nisan 2018 (Türk Patoloji Derneği)
-Mikozis Fungoides (Mf) Ve Ayırıcı Tanı Kursu , 6-7 Ekim 2018 (Türk Patoloji Derneği)
-"Avrupa Hematopatoloji Derneği 2018 Kongresi'nde neler öğrendik" kursu, 11 Ocak 2019 (Ankara Patoloji Derneği)
-8.Patoloji Kış Okulu , 23-24 şubat 2019, Ankara (Ankara Patoloji Derneği)

Katıldığı Kongreler

26. Ulusal Patoloji Kongresi ve 6. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 1-6 kasım 2016 Antalya/Belek
28. Ulusal Patoloji Kongresi 27-30 Ekim Ankara

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar:
Türk Patoloji Derneği 2018-2019 yılı açılış toplantısı program organizasyonu.

EKLER

SBÜ KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide ve Kolon Karsinomlarında SATB2 ekspresyonunun Varlığı ve Prognostik Parametrelerle ilişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Binası Şemsi Denizer Cad. E-5 Karayolu Cevizli Mevkii 34890 Kartal / İstanbul
	TELEFON	0216 441 39 00 **Dahili** 2061
	FAKS	0 216 399 85 69
	E-POSTA	etikkurul@sbkeah.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	AS.Dr.Vildan Elibol			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	TIBBİ PATOLOJİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ.DR.NAGEHAN ÖZDEMİR BARIŞIK			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	X		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Doç. Dr. Nejdet BİLDİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Arş. Hast.
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

SBÜ KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide ve Kolon Karsinomlarında SATB2 ekspresyonunun Varlığı ve Prognostik Parametrelerle ilişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	
	Karar No: 2018/514/124/6 **Tarih:** 27.02.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Nejdet BİLDİK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Nejdet BİLDİK	GENEL CERRAHİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Özcan KESKİN	İÇ HASTALIKLARI	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asuman ORÇUN	BİYOKİMYA	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Nimet KARADAYI	PATOLOJİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Gaye FİLİNTE	PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hatice İKİIŞIK	HALK SAĞLIĞI	MEDENİYET ÜNV. TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI A.B.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uz. Dr. Hazan ÖZYURT	FARMAKOLOJİ DOKTORU	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Doç. Dr. Nejdet BİLDİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğt. ve Arş. Hast.
Etik Kurul Başkanı

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

SBÜ KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide ve Kolon Karsinomlarında SATB2 ekspresyonunun Varlığı ve Prognostik Parametrelerle ilişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Uz. Dr. Hüseyin ÇETİN	AİLE HEKİMLİĞİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Sivil Üye Semiha KESİMAL	İŞLETME	İSMEK	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Mühendis Mustafa ARSLAN	BİYOMEDİKAL	İSTANBUL ANADOLU GÜNEY KHB	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Seda AĞYEL KÖÇE	HUKUK	İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Doç. Dr. Nejdet BİLDİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğt. ve Arş. Hast.
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.