T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

# KOLOREKTAL ADENOMLARIN MALİGN TRANSFORMASYONUNDA TÜMÖR MİKROÇEVRESİNİN VE MİKROÇEVRE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERDEN CD204, MFAP5 VE TİP 11 KOLLAJEN EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ

**Dr. Evrim Erel Aktürk**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2021**

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

# KOLOREKTAL ADENOMLARIN MALİGN TRANSFORMASYONUNDA TÜMÖR MİKROÇEVRESİNİN VE MİKROÇEVRE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERDEN CD204, MFAP5 VE TİP 11 KOLLAJEN EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ

**Dr. Evrim Erel Aktürk**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hüsniye Esra Paşaoğlu**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2021**

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yol gösteren, asistanlığım süresince ve tezimin tüm aşamalarında desteğini her zaman hissettiğim, patolojiyi sevmemde en büyük role sahip klinik eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. H. Esra Paşaoğlu'na,

Uzmanlık eğitimimde bilgisi ve tecrübesi ile yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Ü. Seza Tetikkurt'a,

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. T. Bilgen Özcan, Doç. Dr. Ceren Canbey, Uzm. Dr. Ali Muhammedoğlu, Uzm. Dr. Nilsen Erdoğan, Uzm. Dr. Şule Özsoy, Uzm. Dr. Tuğçe Çay, Uzm. Dr. Funda Emre, Uzm. Dr. Aysel Çağlar, Uzm. Dr. Neslihan Berker, Uzm. Dr. Selva Kabul, Uzm. Dr. Selçuk Cin'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, Uzm. Dr. Çiğdem Öztürk, Uzm. Dr. Elif Çelik, Uzm. Dr. Tuğçe Bölme Şavlı, Uzm. Dr. Hazal Taş Solak, Uzm. Dr. Emel Cengiz Ceylan ve Dr. İrem Demir'e,

Çalışmamın istatistik danışmanlığını yapan Uzm. Dr. B. Taygun Gülle'ye,

Tezimin hazırlanmasında teknik aşamalarda yardımcı olan Damla Aslan'a,

Sahip olduğum en değerli şey olan aileme,

Dr. Evrim Erel Aktürk, İstanbul, 2021

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i

İÇİNDEKİLER ..... ii

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... v

TABLO LİSTESİ ..... vi

ŞEKİL LİSTESİ ..... vii

RESİM LİSTESİ ..... viii

ÖZET ..... ix

ABSTRACT ..... xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1

2. GENEL BİLGİLER ..... 2

2.1. KOLOREKTAL BENİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER VE PREKÜRSÖR LEZYONLAR ..... 2

2.1.1. Konvansiyonel Kolorektal Adenomlar ..... 2

2.1.1.1. Konvansiyonel kolorektal adenomların derecelendirilmesi ..... 3

2.1.1.2. Konvansiyonel kolorektal adenomların morfolojik subtipleri ..... 3

2.1.1.3. Psödoinvazyon ..... 4

2.1.2. Kolorektal Serrated Lezyonlar ve Polipler ..... 4

2.1.2.1. Hiperplastik polipler ..... 5

2.1.2.2. Sesil serrated lezyon ..... 5

2.1.2.3. Displazi içeren sesil serrated lezyon ..... 6

2.1.2.4. Traditional serrated adenom ..... 6

2.1.2.5. Sınıflandırılamayan serrated adenom ..... 7

2.1.3. Kolorektal Poliplerin Tedavisi ve Takibi ..... 7
2.2. MALİGN POLİP ..... 8
2.2.1. Malign Poliplerde Prognostik Faktörler ..... 8
2.2.1.1. İnvazyon derinliği ..... 8
2.2.1.2. Diferansiasyon derecesi ..... 9
2.2.1.3. Cerrahi sınır durumu ..... 9
2.2.1.4. Lenfovasküler invazyon ..... 10
2.2.1.5. Perinöral invazyon ..... 10
2.2.1.6. Tümör tomurcuklanması ve kötü diferansiye kümeler ..... 10
2.2.1.7. Desmoplazi tipi ..... 10
2.2.1.8. Lenfositik yanıt ..... 11
2.3. KOLOREKTAL KARSİNOGENEZ ..... 12
2.4. TÜMÖR MİKROÇEVRESİ ..... 13
2.4.1. Kanser İlişkili Fibroblastlar ..... 13
2.4.2. Tümör Mikroçevresinde Ekstrasellüler Matriks ..... 15
2.4.3. Tümör İlişkili Makrofajlar ..... 16
2.5. MFAP5 ..... 18
2.6. CD204 ..... 20
2.7. COL11A1 ..... 20
2.8. P53 ..... 21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER ..... 23
3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER ..... 23
3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME ..... 23
3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM ..... 24
3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME ..... 25
3.4.1. CD204 Değerlendirme ..... 25
3.4.2. MFAP5 Değerlendirme ..... 25

3.4.3. COL11A1 Değerlendirme ..... 25
3.4.4. P53 Değerlendirme ..... 25
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM ..... 25
4. BULGULAR ..... 27
4.1. KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR ..... 27
4.2. İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA SONUÇLARI ..... 30
4.2.1. MFAP5 Ekspresyonu ..... 30
4.2.2. CD204 Ekspresyonu ..... 32
4.2.3. COL11A1 Ekspresyonu ..... 36
4.2.4. P53 Ekspresyonu ..... 36
5. RESİMLER ..... 39
6. TARTIŞMA ..... 46
7. SONUÇLAR ..... 59
KAYNAKLAR ..... 61

# SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CAF: Cancer-associated fibroblast

CD204: Cluster of differentiation 204

COL11A1: Collagen Type XI Alpha 1

DDDA: Düşük dereceli displazili adenom

ECM: Extracellular matrix

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon

ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy

ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon

HP: Hiperplastik polip

İMK: İntramukozal karsinom

KRK: Kolorektal kanser

MFAP5: Microfibril Associated Protein 5

MMP: Matriks metalloproteinaz

MP: Malign polip

SSL: Sesil serrated lezyon

TAM: Tumor-associated macrophage

TMÇ: Tümör mikroçevresi

TSA: Traditional serrated adenom

YDDA: Yüksek dereceli displazili adenom

# TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Kolorektal Adenom ve Poliplerin DSÖ (2019) Sınıflandırması
Tablo 3.1: İmmünhistokimyasal çalışmada kullanılan antikorların özellikleri
Tablo 4.1: Yaş, cinsiyet, yerleşim yeri bulgularının çalışma gruplarına göre dağılımı
Tablo 4.2: Histolojik subtiplerin çalışma gruplarına göre dağılımı
Tablo 4.3: Olguların morfolojik değişikliklere göre dağılımı
Tablo 4.4: MFAP5 ekspresyonunun çalışma gruplarına göre dağılımı
Tablo 4.5: MFAP5 ekspresyonu ile yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi, villöz oran yüzdesi arasındaki ilişki
Tablo 4.6: iCD204 ve pCD204 pozitif makrofaj sayılarının çalışma gruplarına göre dağılımı
Tablo 4.7: iCD204 ve pCD204 pozitif makrofaj sayıları ile yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi, villöz oran yüzdesi ve psödoinvazyon durumu arasındaki ilişki
Tablo 4.8: DDDA grubunda iCD204 ve pCD204 pozitif makrofaj sayısının yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi, villöz oran yüzdesi ve psödoinvazyon durumu ile ilişkisi
Tablo 4.9: iCD204 ve pCD204 pozitif makrofaj sayılarının P53 ekspresyonu ile ilişkisi
Tablo 4.10: COL11A1 ekspresyonunun çalışma gruplarına göre dağılımı
Tablo 4.11: P53 ekspresyonunun çalışma gruplarına göre dağılımı
Tablo 4.12: P53 ekspresyonu ile yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi ve villöz oran yüzdesi arasındaki ilişki

# ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Adenom karsinom sekansında morfolojik ve moleküler değişiklikler
Şekil 2.2: M1 ve M2 makrofaj polarizasyonu
Şekil 2.3: M2-TAM'ların tümör progresyonundaki rolü
Şekil 4.1: Malign saplı poliplerde invazyon derinliğinin Haggitt sınıflamasına, malign sesil poliplerde invazyon derinliğinin Kikuchi sınıflamasına göre dağılımı
Şekil 4.2: Malign poliplerin tümör tomurcuklanması skoruna ve kötü diferansiye kümelerin derecesine göre dağılımı

# RESİM LİSTESİ

Resim 5.1: Ektopik kript yapıları içeren hipermüsinöz tübüler adenom (H&Ex100)
Resim 5.2: Düşük dereceli displazili tübüler adenom (H&Ex100)
Resim 5.3: Aynı olguda stromada MFAP5 ekspresyonu (MFAP5x200)
Resim 5.4: Aynı olguda TAM belirteci olan CD204'ün negatifliği (CD204x200)
Resim 5.5: Aynı olguda stromada COL11A1 negatifliği (COL11A1x200)
Resim 5.6: Yüksek dereceli displazili tübülovillöz adenomda P53 pozitifliği (P53x100)
Resim 5.7: İnvaziv adenokarsinom içeren malign polipte P53 pozitifliği (P53x100)
Resim 5.8: Grade 1 adenokarsinom içeren malign polipte CD204 pozitif makrofajlar (CD204x400)
Resim 5.9: Grade 2 adenokarsinom içeren malign polipte CD204 pozitif makrofajlar (CD204x200)
Resim 5.10: İnvaziv adenokarsinom stromasında MFAP5 ekspresyon kaybı ve normal kolon mukoza ve submukozasında komplet MFAP5 ekspresyonu (MFAP5x100)
Resim 5.11: Grade 1 invaziv adenokarsinom içeren malign polip stromasında fokal MFAP5 ekspresyonu (MFAP5x100)
Resim 5.12: Grade 2 invaziv adenokarsinom stromasında MFAP5 ekspresyon kaybı ve tümör çevresindeki stromada korunmuş MFAP5 ekspresyonu (MFAP5x100)
Resim 5.13: Tümör invaziv kenarında tümör tomurcuklanması (H&Ex400)
Resim 5.14: Tümör invaziv kenarında tümör tomurcuklanması ve kötü diferansiye kümeler (PANCKx200)

**KOLOREKTAL ADENOMLARIN MALİGN TRANSFORMASYONUNDA TÜMÖR MİKROÇEVRESİNİN VE MİKROÇEVRE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERDEN CD204, MFAP5 VE TİP 11 KOLLAJEN EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ**

# ÖZET

**Amaç:** Kolorektal adenomların kansere dönüşüm sürecinde tümör mikroçevresinin rolünü ortaya koymak için mikroçevrenin önemli komponentlerinden olan tümör ilişkili makrofajlarda CD204'ün, kanser ilişkili fibroblastlarda COL11A1'in, kanser ilişkili fibroblastlarda ve ekstrasellüler matrikste MFAP5'in ve kolorektal poliplerde P53'ün ekspresyon durumunu araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** 50 düşük dereceli displazili adenom (DDDA), 50 yüksek dereceli displazili adenom (YDDA), 29 intramukozal karsinom içeren adenom ve 25 malign polip (MP) olgusu çalışmaya dahil edildi. MFAP5 ile fibroblastlar ve ekstrasellüler matrikste gözlenen immünreaktivite komplet boyanma, fokal boyanma ve boyanma kaybı olarak 3 grupta değerlendirildi. CD204 ile en yoğun boyanmanın olduğu 1 $mm^2$'lik alanda CD204 pozitif makrofaj sayısı belirlendi. COL11A1 ile 20'lik objektifte en yoğun boyanma alanında pozitif boyanma gösteren fibroblastların yüzdesi belirlendi. P53 ile %25 ve daha fazla hücrenin nükleer boyandığı polipler P53 pozitif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** MP grubunda MFAP5 boyanma kaybı daha sık görülürken YDDA grubunda boyanma kaybı olmaması durumu daha sık saptanmıştır ($p<0,001$). MFAP5 ile psödoinvazyon görülen adenomların hiçbirinde boyanma kaybı saptanmamıştır. MP grubunun diğer 3 gruptan daha yüksek iCD204 pozitif makrofaj sayısına sahip olduğu saptanmıştır (p'ler$<0,001$). DDDA grubunun diğer 3 gruptan daha düşük pCD204 pozitif makrofaj sayısına sahip olduğu (p'ler$<0,001$) ayrıca MP grubunun YDDA grubundan anlamlı ölçüde yüksek pCD204 pozitif makrofaj sayısına sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Tüm olgular değerlendirildiğinde iCD204 pozitif makrofaj sayısı ile polip boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf, aynı yönde bir korelasyon olduğu, pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile polip boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf, aynı yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır (sırasıyla $r=0,218$; $p=0,007$, $r=0,391$; $p<0,001$). Tüm olgular değerlendirildiğinde iCD204 pozitif makrofaj sayısı ile P53 ekspresyon durumu

arasında, pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile P53 ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla p=0,003, p<0,001). Çalışma grupları COL11A1 boyanması açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,405). Çalışma grupları P53 immünreaktivitesi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup DDDA grubundan MP grubuna doğru gidildikçe p53 pozitifliğinin arttığı saptanmıştır (p<0,001).

**Sonuç:** Yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile desteklendiği takdirde MFAP5, kolorektal adenomlarda tanı zorluğuna neden olan psödoinvazyonun gerçek invazyondan ayrımında kullanılabilecek bir biyobelirteç olabilir. CD204 pozitif makrofajlar kolorektal adenomun karsinoma progresyonunda önemli bir role sahip olabilir ve tümör gelişiminin inhibe edilmesinde etkili olabilecek M2 fenotip makrofajların M1 fenotip makrofajlara dönüştürülmesini hedefleyen terapötik yaklaşımlarda kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** CD204, COL11A1, Kolorektal adenom, MFAP5, P53, Tümör mikroçevresi

**İletişim adresi:** erelevrim@yahoo.com

**THE IMPORTANCE OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT AND THE MICROENVIRONMENT-RELATED FACTORS CD204, MFAP5 AND TYPE 11 COLLAGEN EXPRESSION IN THE MALIGN TRANSFORMATION OF COLORECTAL ADENOMAS**

# ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the expression status of CD204 in tumor-associated macrophages, COL11A1 in cancer-associated fibroblasts, MFAP5 in cancer-associated fibroblasts and extracellular matrix, which all three are important components of the microenvironment, and P53 in colorectal polyps to reveal the role of tumor microenvironment in the transformation process of colorectal adenomas into cancer.

**Materials and methods:** 50 colorectal adenomas with low-grade dysplasia (ALGD), 50 colorectal adenomas with high-grade dysplasia (AHGD), 29 adenomas with intramucosal carcinoma and 25 malignant polyps (MP) cases were included in the study. The immunoreactivity observed in fibroblasts and extracellular matrix with MFAP5 was evaluated in 3 groups as complete staining, focal staining and staining loss. The CD204 positive macrophage number was determined in the 1 $mm^2$ area where the most intense staining with CD204 was. The percentage of fibroblasts that showed positive staining in the most intense staining area was determined with COL11A1 in a 20x lens. The polyps that having cells that show 25% or more nuclear staining with P53 have been assessed as P53 positive.

**Results:** In MP group, while the MFAP5 loss of staining is observed more frequently, in AHGD group the state of no loss of staining has been detected more frequently ($p<0,001$). No staining loss was detected in any of the adenomas with pseudoinvasion with MFAP5. It was determined that the MP group had higher iCD204 positive macrophage count than the other 3 groups (p-values$<0,001$). It was determined that the ALGD group had lower pCD204 positive macrophage count than the other 3 groups (p-values$<0,001$), and the MP group had a significantly higher pCD204 positive macrophage count than the AHGD group ($p<0,001$). When all cases were evaluated, it was determined that there was a statistically significant, weak, positive correlation between iCD204 positive macrophage count and polyp size, and a statistically significant, weak, positive correlation between pCD204

positive macrophage count and polyp size (r=0,218; p=0,007, r=0,391; p<0,001 respectively). When all cases were evaluated, a statistically significant correlation was found between iCD204 positive macrophage count and P53 expression status, and between pCD204 positive macrophage count and P53 expression status (p=0,003, p<0,001 respectively). When the study groups were evaluated in terms of COL11A1 staining, no a statistically significant difference was found (p=0,405). When the study groups were evaluated in terms of p53 immunoreactivity, a statistically significant difference was found, and p53 positivity increased as one went from the ALGD group to the MP group (p<0,001).

**Conclusion:** If supported by extensive studies, MFAP5 may be a biomarker that can be used to differentiate pseudoinvasion, which causes diagnostic difficulties in colorectal adenomas, from true invasion. CD204 positive macrophages may have an important role in the progression of colorectal adenoma to carcinoma and can be used in therapeutic approaches targeting the conversion of M2 phenotype macrophages to M1 phenotype macrophages, which may be effective in inhibiting tumor growth.

**Keywords:** CD204, COL11A1, Colorectal adenoma, MFAP5, P53, Tumor microenvironment

**Contact Address:** erelevrim@yahoo.com

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), dünyada en sık tanı alan üçüncü kanserdir. Kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserinden sonra ikinci en sık nedenidir. 2020 yılı verilerine göre 1.9 milyondan fazla yeni KRK vakası olduğu ve KRK nedenli 935.000 ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı 2017 yılındaki Kanser İstatistikleri verilerine göre kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen kanserler arasında üçüncü sırada bulunmaktadır (2).

KRK gelişimi genetik ve epigenetik değişikliklerin aşamalı olarak birikimiyle gerçekleşen heterojen bir süreçtir ve KRK'lerin büyük kısmı adenom karsinom sekansı üzerinden adenomatöz poliplerden kaynaklanmaktadır (3,4).

Son yıllarda tümör gelişimi ve progresyonunun büyük oranda tümör mikroçevresi (TMÇ)'nden etkilendiğine dair giderek artan kanıtlar mevcuttur. TMÇ tümör hücreleri, immün sistem hücreleri, fibroblastlar, myofibroblastlar, endotelyal hücreler, perisitler, adipositler ve ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinden oluşmaktadır (5–7). Özellikle kanser ilişkili fibroblast (CAF)'ların ve tümör ilişkili makrofaj (TAM)'ların tümör mikroçevresinin en önemli komponentleri olduğu düşünülmektedir (8).

Çalışmamızda 50 düşük dereceli displazili adenom (DDDA), 50 yüksek dereceli displazili adenom (YDDA), 29 intramukozal karsinom (İMK) içeren adenom, 25 malign polip (MP) olgusunun Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı kesitleri ve immünhistokimyasal olarak bu olgularda MFAP5, CD204, COL11A1, P53 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Kolorektal adenomların malign transformasyonunda TMÇ'nin önemli komponentlerinden TAM'larda CD204'ün, CAF'larda COL11A1'in, CAF'larda ve ECM'de MFAP5'in ekspresyonunun araştırılması ayrıca bu biyobelirteçlerin kolorektal adenomlarda sıkça rastlanan ve bazen yanlış tanı nedeniyle gereksiz cerrahi girişimlere yol açan epitelyal yer değiştirme (psödoinvazyon)'nin gerçek invazyondan ayrımında kullanılabilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. KOLOREKTAL BENİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER VE PREKÜRSÖR LEZYONLAR

Tablo 2.1: Kolorektal Adenom ve Poliplerin DSÖ (2019) Sınıflandırması

| **Konvansiyonel Kolorektal Adenomlar** |
|---|
| Tübüler Adenom |
| Tübülovillöz Adenom |
| Villöz Adenom |
| **Serrated Lezyonlar ve Polipler** |
| Hiperplastik Polip |
| Mikroveziküler Hiperplastik Polip |
| Goblet Hücrelerinden Zengin Hiperplastik Polip |
| Sesil Serrated Lezyon |
| Displazi içeren Sesil Serrated Lezyon |
| Traditional Serrated Adenom |
| Sınıflandırılamayan Serrated Adenom |

### 2.1.1. Konvansiyonel Kolorektal Adenomlar

Konvansiyonel kolorektal adenomlar displastik epitel içeren premalign lezyonlardır (9). Kolorektal adenomların sayısı ve insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve erkeklerde daha sık görülmektedir (10). KRK riskinin yüksek olduğu coğrafi bölgelerde, 50 yaş üstü hastalarda adenom görülme sıklığı yaklaşık %50'dir (11). İleoçekal valvden anorektal bileşkeye kadar kolorektum boyunca görülebilen kolon adenomlarının %40'ı sağ kolon, %40'ı sol kolon ve %20'si rektum yerleşimlidir (9,12,13). Adenomlar makroskopik görünümlerine göre saplı (pedinküle), sesil, mukozadan hafif kabarık, flat ya da deprese olarak sınıflandırılmaktadır (9).

Konvansiyonel adenomlar içerdikleri villöz komponente göre tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve villöz adenom olarak üç histolojik subtipe ayrılmaktadır (9)(Tablo 2.1).

Tübüler adenom en sık görülen konvansiyonel adenom alt tipidir. Villöz komponent oranı %25'ten azdır. Villöz komponent oranı %25 veya daha fazla ise tübülovillöz adenom, %75 veya daha fazla ise villöz adenom olarak adlandırılmaktadır (14,15). Adenom boyutu arttıkça villöz komponent bulundurma oranı artmaktadır (16). Büyük veya sesil adenomlar genellikle villöz arşitektür gösterirken, küçük ve saplı adenomlar genellikle tübüler veya tübülovillöz arşitektüre sahiptir (17).

#### 2.1.1.1. Konvansiyonel kolorektal adenomların derecelendirilmesi

Konvansiyonel adenomlarda displazi sitolojik ve yapısal özelliklerine göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılmaktadır (17). Adenomlar en az düşük dereceli displaziye sahiptir (17).

Düşük dereceli displazi sitoplazmanın alt yarısına sınırlı, kalabalık, iğsi veya elonge nükleusların psödostratifikasyonu olarak tanımlanmaktadır. Mitotik aktivite ve hafif polarite kaybı olabilmekle birlikte pleomorfizm ve atipik mitoz beklenmez. Yapısal olarak kriptler belirgin kalabalıklaşma ve kribriformite göstermeden normal kolona benzerliğini korumaktadır (18). Yüksek dereceli displazide arşitektürel olarak kalabalık görünümde, belirgin kompleks yapı oluşturan, irregüler glandlar, kribriform yapılar ve intraluminal nekroz bulunur; bunlara sitolojik olarak polarite kaybı, dağınık kromatin paterni gösteren belirgin nükleollü iri nükleuslar ve sıklıkla atipik mitozlar eşlik eder (19,20).

10 mm'den büyük boyutlu, tübülovillöz veya villöz arşitektürü olan ve/veya yüksek dereceli displazi veya intramukozal adenokarsinom içeren adenomlar ileri ‘‘advanced’’ adenom olarak tanımlanmaktadır. Kolonoskopik taramalar ile ileri adenomların saptanması ve çıkarılması kanserin önlenmesinde en önemli faktördür. İleri adenom ile birlikte senkron veya metakron adenom bulunma riski artar bu nedenle tüm kolon ve rektum daha sık aralıklarla incelenmelidir (21–24).

#### 2.1.1.2. Konvansiyonel kolorektal adenomların morfolojik subtipleri

Kolorektal adenomlar; Paneth hücreleri, skuamöz diferansiasyon, berrak hücre değişikliği, endokrin hücreler, osseöz metaplazi ve melanositik hücreler gibi özellikler bulundurabilmektedir (17).

Konvansiyonel adenomların daha nadir görülen morfolojik alt tipleri arasında en yaygın olan Paneth hücrelerinden zengin subtiptir. Paneth hücreleri adenomların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Proksimal yerleşimli adenomlarda ve genç hastalarda daha sıktır (25,26). Kolorektal Adenomların %0,1'inden azında moruler formda veya keratinizasyon gösterebilen skuamöz metaplazi bulunmaktadır (27). Berrak hücre değişikliği adenomların %0,1'inden daha azında izlenmektedir. Berrak hücreler genellikle bazal yerleşimli nükleus ve apikal, müsin içermeyen, köpüksü görünümde sitoplazmaya sahiptir (28).

#### 2.1.1.3. Psödoinvazyon

Psödoinvazyon en sık sigmoid kolon yerleşimli ve genellikle 1 cm'den büyük, sap kısmı uzun poliplerde meydana gelmektedir. Uzun saplı poliplerin torsiyona uğraması sonucu kanama, inflamasyon ve muskularis mukozada düzensizliğin meydana geldiği ve adenomatöz epitelin bu alanlardan submukozaya yer değiştirdiği düşünülmektedir. Benign kabul edilen bu lezyonlar adenomlara benzer şekilde tedavi edilmektedir (29,30).

Psödoinvazyonda yer değiştirmiş glandlar, üzerindeki adenomatöz epitel ile benzer sitolojik özellikler göstermektedir. Çoğu zaman glandlar mukoza ile devamlılık halindedir. Glandlar genellikle yuvarlak, infiltratif olmayan kontürlere sahiptir ve beraberinde az miktarda lamina propria izlenmektedir. Hemoraji, hemosiderin birikimi, inflamasyon ve granülasyon dokusu eşlik edebilir ve tanı için yardımcıdır. Sıkışan glandlar tarafından üretilen müsin lümene atılamadığından kistik dilatasyona neden olabilmektedir. Nadiren dilate glandların rüptürü asellüler müsin ektravazasyonuna ve inflamatuar yanıta neden olur bu durum müsinöz karsinomdan ayırt edilmelidir. Müsinöz karsinom müsin gölleri içerisinde malign hücreler içermesiyle psödoinvazyondan ayrılmaktadır (31,32).

### 2.1.2. Kolorektal Serrated Lezyonlar ve Polipler

Kolorektal serrated lezyonlar ve poliplerde epitel testere dişi veya yıldız şeklinde görünüm ile karakterizedir. Kolorektal serrated lezyonlar DSÖ tarafından hiperplastik polip (HP), sesil serrated lezyon (SSL), displazi içeren sesil serrated

lezyon, traditional serrated adenom (TSA) ve sınıflandırılamayan serrated adenom olarak sınıflandırılmaktadır (9)(Tablo 2.1).

#### 2.1.2.1. Hiperplastik polipler

Hiperplastik polipler kolorektal poliplerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (9). Genellikle boyutları 5 mm'den küçüktür ve %75-90'ı distal kolon ve rektum yerleşimlidir (33). Serrated epitel ve birbirine eşit aralıklarla dizilmiş kriptlerden oluşmaktadır. Serrasyon yüzey epitelinde ve kriptlerin yüzeyel kısmında bulunmaktadır. Proliferasyon bölgesi kriptlerin tabanında sınırlıdır. Kriptlerde dallanmalar olabilir ancak bazal dilatasyon ve distorsiyon görülmemektedir (34).

HP'ler mikroveziküler ve goblet hücrelerinden zengin olmak üzere iki alt tipe ayrılmaktadır (9). Mikroveziküler tipte epitel bazalde yerleşmiş, küçük, yuvarlak/oval nükleuslu, apikal vakuoller içeren geniş sitoplazmalı hücreler ve değişen sayıda goblet hücrelerinden oluşmaktadır. Serrasyon içeren epitel kriptlerin üst üçte ikisinde sınırlıdır (35). Goblet hücrelerinden zengin tip HP'ler morfolojik değişiklikleri oldukça belirsiz, küçük poliplerdir. Yüzey epitelinde serrasyon daha azdır ve normal mukozadan daha uzun ve geniş, dallanma gösterebilen kriptlere sahiptir. Yüzey ve kript epitelinin büyük kısmını bazale yerleşmiş küçük, uniform nükleuslara sahip goblet hücreleri oluşturmaktadır (34,36).

#### 2.1.2.2. Sesil serrated lezyon

Sesil serrated lezyonlar, kolorektal poliplerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (9). SSL'lerin %70-80'i proksimal kolon yerleşimlidir (33,36,37). SSL belirgin serrasyon içeren kriptler ve sakin sitolojik özellikler göstermektedir. SSL goblet hücreleri ve mikroveziküler müsin damlacıkları bulunduran hücrelerden oluşmaktadır. SSL kript arşitektürünü diğer serrated lezyonlardan ayıran tüm kript arşitektürünün distorsiyonudur.

SSL kriptlerde muskularis mukoza boyunca horizontal büyüme, kript bazalinde dilatasyon, kript bazaline kadar uzanan serrasyon ve asimetrik proliferasyon varlığı ile karakterizedir. Bu histolojik özelliklerden en az birini gösteren kript, arşitektürel olarak distorsiyone kript olarak tanımlanmaktadır (34,36).

SSL tanısı için en az bir adet kesin arşitektürel distorsiyone serrated kript varlığı gerekmektedir.

Serrated poliplerde kriptlerde dallanmalar görülebilmektedir ancak sadece dallanma gösteren kriptlerin varlığı SSL tanısı için yeterli değildir (36,38,39). SSL'de submukozaya herniasyon görülebilmektedir ve özellikle displazi varlığında invazyon ile karıştırılmamalıdır (40,41).

#### 2.1.2.3. Displazi içeren sesil serrated lezyon

Sesil serrated lezyonlarda karsinoma progresyon sırasında displazi gelişebilmektedir (42). Displazi alanı SSL'den genellikle keskin sınırlarla ayrılmaktadır. Displazili komponentte villöz arşitektür, kriptlerde kalabalıklaşma, kompleks dallanma, kribriform yapı, luminal serrasyonda azalma gibi yapısal değişiklikler görülmektedir. Sitolojik olarak intestinal displazi ve serrated displazi görülebilmektedir. Serrated displazi atipik yuvarlak veziküler nükleus, belirgin nükleol, eozinofilik sitoplazma ve çok sayıda mitoz ile karakterizedir (43,44). Aynı polip içerisinde farklı displazi paternleri görülebilmektedir (44). Displazinin düşük dereceli veya yüksek dereceli olarak sınıflandırılması önerilmemektedir (44,45). Displastik paternlerin tümünde görülmese de MLH1 ekspresyon kaybının gösterilmesi displazi tanısına yardımcı olabilmektedir (42,44).

#### 2.1.2.4. Traditional serrated adenom

Traditional serrated adenomların %70'i distal kolon ve rektum yerleşimlidir (46). Distal kolonda büyük protuberan polipler, proksimal kolonda flat lezyonlar daha sık görülmektedir. Yarık benzeri serrasyon ve belirgin eozinofilik sitoplazmalı kalem gibi ince nükleuslara sahip uzun kolumnar hücrelerin varlığı TSA için karakteristiktir. Ektopik kript yapıları, polipoid TSA'nın villöz yapılarında görülmektedir. Flat TSA'da ise nadiren bulunmaktadır. TSA'da intestinal veya serrated tip displazi görülebilmektedir (47).

#### 2.1.2.5. Sınıflandırılamayan serrated adenom

Traditional serrated adenom veya displazi içeren SSL olarak tanı konulamayan serrated paternli displastik polipler için sınıflandırılamayan serrated adenom terimi kullanılmaktadır (9).

### 2.1.3. Kolorektal Poliplerin Tedavisi ve Takibi

Kolorektal adenomların endoskopik tedavisi snare polipektomi veya endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) gibi gelişmiş endoskopik yöntemlerle gerçekleştirilmektedir (48). EMR, mukoza ve submukoza ile sınırlı sesil poliplerin çıkarılması ve tipik olarak boyutu 2 cm'ye kadar olan poliplerin komplet eksizyonu için kullanılmaktadır (49). ESD, 2 cm'den daha büyük, sesil ve flat poliplerin tedavisinde veya cerrahi için uygun olmayan hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır (50).

Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE) kılavuzu, villöz arşitektürden bağımsız olarak düşük dereceli displazili, 1–4 adet, 10 mm'den küçük boyutlu adenom veya displazisi olmayan 10 mm'den küçük boyutlu serrated adenom varlığında hastaların endoskopik sürveyans gerektirmemesini ve taramaya dahil edilmesini, tarama programı yoksa 10 yıl sonra kolonoskopinin tekrarlanmasını önermektedir. Yüksek dereceli displazili veya ≥ 10 mm boyutlu en az 1 adenom veya ≥ 5 adenom varlığında ve displazisi olan veya ≥ 10 mm boyutlu serrated adenom varlığında 3 yıl sonra sürveyans kolonoskopisi önerilmektedir. 10 veya daha fazla adenomu olan hastalar genetik danışmanlık için yönlendirilmelidir (51).

ESGE kılavuzuna göre ilk sürveyans kolonoskopisinde sürveyans gerektiren polip saptanmazsa 5 yıl sonra ikinci bir sürveyans kolonoskopisi yapılması ve burada sürveyans gerektiren herhangi bir polip saptanmazsa hastanın tarama programına dahil edilmesi önerilmektedir (51).

≥ 20 mm boyutlu poliplerin parçalı rezeksiyonu sonrasında 3-6 ay içinde erken kolonoskopi tekrarı ve geç nüksü saptamak için tekrar kolonoskopisinden 12 ay sonra ilk sürveyans kolonoskopisi önerilmektedir (51).

## 2.2. MALİGN POLİP

Malign gland veya hücrelerin muskularis mukozayı aşarak submukozaya sınırlı invazyon gösterdiği polipler malign polipler olarak adlandırılmaktadır ve kolorektal poliplerin yaklaşık %0.5-8.3' ünü oluşturmaktadır (31,32).

Malign kolorektal polipler, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) TNM sınıflamasına göre pT1 olarak sınıflandırılmaktadır (52).

Endoskopik tedavi sonrasında cerrahi rezeksiyon gerekliliğini belirlemek için rezidüel hastalık ve lenf nodu metastaz riskini gösteren invazyon derinliği, histolojik grade, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler invazyon ve tümör tomurcuklanması gibi prognostik faktörler değerlendirilmelidir (48).

Yüksek riskli polipler az diferansiye tümör, lenfovasküler invazyon, derin submukozal invazyon (> 1 mm) varlığı, cerrahi sınıra uzaklığın 1 mm'den daha az olması ve parçalı rezeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalar cerrahi için uygunsa onkolojik segmental rezeksiyon uygulanmalıdır (49).

### 2.2.1. Malign Poliplerde Prognostik Faktörler

#### 2.2.1.1. İnvazyon derinliği

Malign poliplerde invazyon derinliği lenf nodu metastazını öngörmede önemli bir faktördür. Saplı malign poliplerde invazyon derinliği 1985'te Haggitt ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmıştır. Submukoza invazyonu polip başında ise seviye 1, polip başı ve sapın birleşim yerindeyse seviye 2, polip sapına sınırlı ise seviye 3, polip sapı altında kolorektal duvarın submukozasında ise seviye 4 olarak tanımlanmaktadır (53).

Nivatvongs ve arkadaşları malign saplı polipler için lenf nodu metastaz insidansını %6 olarak saptamıştır. Bu çalışmada invazyon derinliği Haggitt seviye 1, seviye 2 ve seviye 3 ile sınırlı saplı poliplerde lenf nodu metastazı izlenmezken Haggit seviye 4 poliplerde lenf nodu metastaz insidansı %27 olarak saptanmıştır. Bu bulgularla malign bir polipte lenf nodu metastazı için en önemli risk faktörünün kolon duvarının submukozasına tümör invazyonu olduğu sonucuna varılmıştır (54).

Sesil poliplerde adenokarsinomun submukozal invazyonu Kudo ve Kikuchi tarafından üç seviyede sınıflandırılmıştır. Submukozanın üst üçte birinde

invazyonu olan sesil polipler SM1, submukozanın orta üçte birinde invazyonu olan sesil polipler SM2, submukozanın alt üçte birinde invazyonu olan sesil polipler SM3 olarak tanımlanmaktadır (55,56). SM3 sesil poliplerin, %23'e kadar ulaşabilen yüksek lenf nodu metastaz riski olduğu bildirilmiştir (57).

Bu sınıflandırma sistemi Kitajima ve arkadaşları tarafından submukozal invazyon derinliği ölçümünü kolaylaştırmak için modifiye edilmiştir (58). Tümörün muskularis mukoza tabakasını tamamen ortadan kaldırdığı durumlarda ölçüm invaziv adenokarsinomun en yüzeyinden itibaren yapılmaktadır. Saplı poliplerde ise Haggitt seviye 2 taban çizgisi olarak kabul edilmekte ve submukozal invazyon derinliği, Haggitt çizgisinden invazyonun en derin kısmına kadar ölçülmektedir (58). Kitajima ve arkadaşları, sesil MP'lerde submukozal invazyon derinliği 1.000 µm'den az olduğunda lenf nodu metastazı riskini %0, invazyon derinliği 1.000 µm'yi aştığında lenf nodu metastazı riskinin %11,5'in üzerine çıktığını saptamıştır (58).

Kılavuzlar ve genel veriler sesil ve saplı poliplerde 1.000 µm'den daha fazla olan submukozal invazyon derinliğinin lenf nodu metastazı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir (32). Japon Kolon ve Rektum Kanseri Derneği (JSCCR)'nin 2019 kılavuzuna göre, submukozal invazyon derinliği 1.000 µm'den daha fazla olan malign polipler için lenf nodu diseksiyonu ile birlikte rezeksiyon önerilmektedir (59,60).

#### 2.2.1.2. Diferansiasyon derecesi

KRK'de gland formasyonuna göre iyi ve orta derece diferansiye tümörler düşük dereceli; az diferansiye tümörler yüksek dereceli olarak sınıflandırılmaktadır. Derecelendirme en az diferansiye alana göre yapılmalıdır (9).

#### 2.2.1.3. Cerrahi sınır durumu

İnvaziv adenokarsinomun cerrahi sınıra uzaklığı nüks riski ile yakından ilişkilidir. İnvaziv adenokarsinomun cerrahi sınırına uzaklığı 1 mm'den fazla ise, nüks riski %0-2 iken, uzaklık 1 mm'den azsa nüks riski %21 ile %33 arasında değişmektedir (61,62).

#### 2.2.1.4. Lenfovasküler invazyon

Lenfatik invazyon pT1 KRK'de lenf nodu metastazı varlığı için risk faktörüdür (63). Vasküler invazyon lokalizasyonuna göre; intramural vasküler invazyon (İMVİ) ve ekstramural vasküler invazyon (EMVİ) olarak ayrılmaktadır. EMVİ'nun negatif prognostik etkisi İMVİ 'dan daha yüksektir ve EMVİ'nun karaciğer metastazı için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (9,64).

#### 2.2.1.5. Perinöral invazyon

KRK'de perinöral invazyon görülme sıklığı %20 civarındadır. Perinöral invazyon varlığının artmış lokal rekürrens, uzak rekürrens ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (65).

#### 2.2.1.6. Tümör tomurcuklanması ve kötü diferansiye kümeler

Tümörde epitelyal-mezenkimal dönüşümün yansıması olarak kabul edilen tümör tomurcuklanması, primer tümörün derin invazyon alanında, izole ve/veya küçük gruplar halinde, 4 veya daha az neoplastik hücrenin varlığı olarak tanımlanmaktadır. 2016'da yapılan uluslararası konsensüs konferansında önerilen kriterlere göre 0,785 mm²'lik alanda 0-4 tomurcuk varlığı düşük skor, 5-9 tomurcuk varlığı orta skor, 10 veya daha fazla tomurcuk varlığı yüksek skor olarak 3 dereceye ayrılmıştır (66). Polip zemininde gelişen adenokarsinomlarda yüksek tümör tomurcuklanmasının lenf nodu metastazı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (67).

Kötü diferansiye kümeler, gland oluşumu göstermeyen 5 veya daha fazla tümör hücresinden oluşan küçük tümör grupları olarak tanımlanmaktadır ve kötü prognoz ile ilişkilidir (9,68).

#### 2.2.1.7. Desmoplazi tipi

KRK'de desmoplastik reaksiyon paterni matür, intermediate ve immatür olarak sınıflandırılmıştır (69). İmmatür desmoplastik stroma, ekstramural invazyon alanında x40 objektif lensin mikroskopik alanından veya 0.5 mm'den daha büyük miksoid stroma varlığı olarak tanımlanmaktadır. Miksoid stroma bu alandan daha

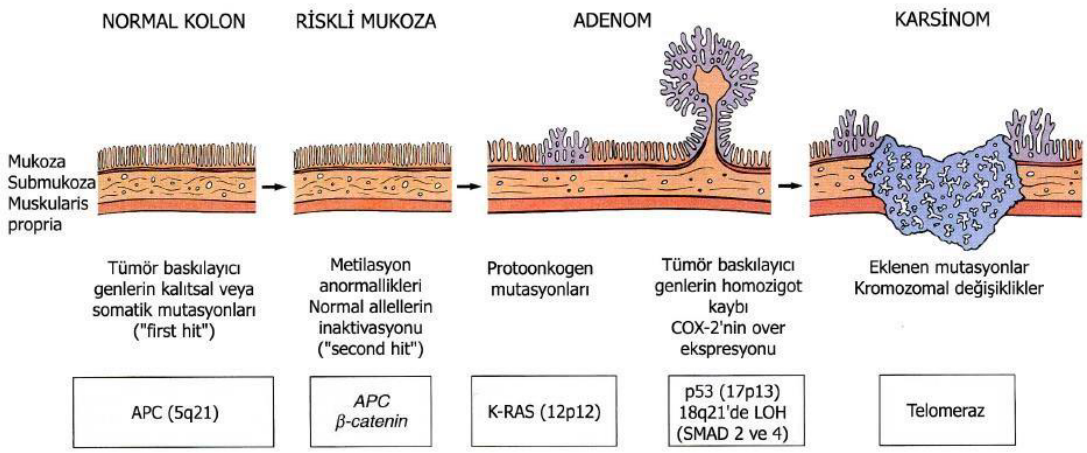
azsa ve ekstramural invazyon alanı keloid benzeri kollajen lifler içeriyorsa intermediate desmoplastik reaksiyon olarak sınıflandırılır. Matür desmoplastik reaksiyon, miksoid stroma ve keloid benzeri kollajen liflerin bulunmadığı ince kollajen liflerini tanımlamaktadır. İmmatür desmoplastik reaksiyon varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32,69,70). Malign poliplerde desmoplastik reaksiyonun prognostik önemi henüz bilinmemektedir (32).

#### 2.2.1.8. Lenfositik yanıt

KRK'de intratümöral lenfositler ve Crohn benzeri lenfositik yanıtın varlığı daha iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (71). Peritümöral lenfositik yanıt varlığı ile lenf nodu metastazı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (72).

## 2.3. KOLOREKTAL KARSİNOGENEZ

Kolorektal kanser gelişimi genetik ve epigenetik değişikliklerin aşamalı olarak birikimiyle gerçekleşen heterojen bir süreçtir (Şekil 2.1) (3).




Şekil 2.1: Adenom karsinom sekansında morfolojik ve moleküler değişiklikler (3).

KRK'lerin gelişiminde kromozomal instabilite, mikrosatellit instabilite ve proofreading polimerazda defekt olmak üzere üç genomik instabilite mekanizması rol oynamaktadır (9).

Kromozomal instabilite yolağı sporadik KRK'lerin %85'inden sorumludur (9). Kromozomal instabilite yolağında en erken değişiklik 5q21 kromozomunda lokalize tümör süpresör gen olan APC geninin mutasyonudur. Bu genin germline mutasyonu otozomal dominant ailesel adenomatöz polipozis sendromunun gelişiminden sorumludur (73). APC geni WNT sinyal yolağında rol alan β-kateninin yıkımını sağlamaktadır. APC geninin mutasyonu sonucu sitoplazmada biriken β-katenin nükleusa geçerek WNT sinyal yolağını ve proliferasyonda rol oynayan MYC ve Siklin D1 gibi transkripsiyon genlerini aktive etmektedir (74,75). APC gen mutasyonundan sonra gerçekleşen KRAS mutasyonu KRK'lerin yaklaşık %40'ında görülmektedir. KRAS, epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) sinyal yolağı da dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörü sinyal yolaklarının bir bileşenidir (74). 17. kromozomun kısa kolunda lokalize TP53 geni, DNA tamiri ve hücrenin oksidatif strese yanıtında görevli genlerin transkripsiyonunu düzenlemektedir. TP53 mutant formları kolorektal karsinogenezin geç aşamasında rol almaktadır (74,76).

KRK’lerin %70’inde DCC, SMAD2 ve SMAD4 tümör supresör genlerinin bulunduğu kromozom 18q’da heterozigosite kaybı görülmektedir (74).

Mikrosatellit instabilite yolağı, sporadik KRK’lerin yaklaşık %15'inde ve DNA hatalı eşleşme tamir (MMR) genlerinin germline mutasyonu ile karakterize Lynch sendromlu hastalarda görülmektedir. MMR genlerindeki (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) veya MSH2’yi düzenleyen bir proteini kodlayan EPCAM’deki mutasyonlar mikrosatellit bölgelerinde kararsızlığa yol açmaktadır. MSİ’nin en sık sebebi MLH1 geninin promoter hipermetilasyonu ile epigenetik susturulmasıdır (74).

KRK’lerin yaklaşık %3’ünde proofreading fonksiyonunda bozukluğa yol açan DNA polimeraz epsilonun katalitik bir alt birimi olan POLE ve daha nadiren POLD1 mutasyonları (ultramutant yolak) görülmektedir (9,74).

## 2.4. TÜMÖR MİKROÇEVRESİ

Tümör hücreleri ve onları çevreleyen tümör stroması tümör mikroçevresi olarak tanımlanmaktadır. Tümör stroması immün sistem hücreleri, fibroblastlar, myofibroblastlar, endotelyal hücreler, perisitler, adipositler ve ekstrasellüler matriks bileşenlerinden oluşmaktadır (5–7).

### 2.4.1. Kanser İlişkili Fibroblastlar

Kanser ilişkili fibroblast'lar, tümör mikroçevresinde önemli heterojenite ve plastisiteye sahip aktive fibroblastlardır (7). CAF'lar, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi, anjiyogenez, immün yanıt, metabolik yanıt, tümör hücre proliferasyonu, migrasyon, invazyon ve teröpatik direnç gibi birçok biyolojik süreçte önemli rollere sahiptir (7,77). CAF'lar fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri, kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler, hematopoietik kök hücreler, kanser kök hücreleri, adipositler, perisitler ve stellat hücrelerden köken alabilmektedir. Köken aldıkları hücrelerin çeşitliliği CAF’ların heterojenitesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte tümör progresyonu sırasında farklı patolojik evrelerde, kaynaklandıkları hücre tipinden bağımsız olarak fenotipleri ve fonksiyonları değişikliğe uğramaktadır (7).

CAF’lar morfolojik özellikleri ve eksprese ettikleri spesifik belirteçler ile tanımlanmaktadır. Matür fibroblastlar küçük, ince, dalgalı, iğsi morfoloji gösterirken CAF’lar belirgin nükleollü, iri, şişkin, iğsi şekilli immatür fibroblastlardır (78).

Vimentin, α-SMA, Fibroblast spesifik protein 1 (FSP-1), Fibroblast aktivasyon protein (FAP), Tenascin-C, Periostin, Desmin, PDGFR-α, PDGFR-β, Thy-1, Podoplanin, Integrin-β1, Caveolin-1 aktive CAF belirteçleri olarak kabul edilmektedir (79). CAF'ları tanımlamak için kullanılan çok sayıda biyobelirteç olmasına rağmen, hiçbiri spesifik değildir ve CAF alt tiplerinin çoğunda eksprese olduğu gösterilmiştir (80). Yakın dönemde tanımlanan iki biyobelirteç olan MFAP5 ve COL11A1'in CAF'lar için oldukça spesifik olduğu öne sürülmüştür (80).

Farklı tümör tiplerinde CAF'ların fenotipleri ve yoğunlukları farklılık göstermekle birlikte (7) aynı tümörün farklı evrelerinde dahi moleküler ve fonksiyonel heterojenite saptanmaktadır (79).

Çalışmaların çoğu CAF'ların tümör gelişimi ve ilerlemesinde uyarıcı bir rol oynadığını öne sürerken birkaç çalışma, CAF'ların tümörlerin erken evrelerinde tümör süpresör fonksiyonlara sahip olabileceğini düşündürmektedir (81). CAF'ların intestinal epitelde NF-κB sinyal yolağı ile potansiyel olarak tümör süpresör bir rol oynadığı, hepatosit büyüme faktörü salgılanmasını, tümör boyutu ve metastazını azalttığı öne sürülmüştür (82). CAF'ların T lenfositler, mast hücreleri, NK hücreleri, dendritik hücreler, ''myeloid derived suppressor cells'', tümör ilişkili nötrofiller ve TAM'lar ile ilişkili kompleks mekanizmalarda ve immün mikroçevredeki değişikliklerde rol oynadığı düşünülmektedir (83).

Kolorektal kanserde CAF'ların, VCAM1 ekspresyonunu artırması ve IL-8 salgısı ile monositlerin adhezyonunu indüklediği ve M2 makrofajların tümör dokusuna geçişini uyardığı gösterilmiştir. CAF'lar ayrıca M2 polarize makrofajlar ile birlikte NK hücrelerinin fonksiyonlarını inhibe etmektedir (84).

CAF'lar parakrin stromal hücre kaynaklı faktör 1 (SDF1) ve TGF-β sinyal yolakları ile tümör hücrelerini desteklemekte ve epitelyal mezenkimal geçişi yönlendirmektedir. Ekstrasellüler matrikste ise kollajen ve diğer ECM bileşenlerinin üretimini artırmaktadır (85). Fibroblastlar tümör hücreleri ve tümör mikroçevresindeki immün hücreler tarafından salgılanan büyüme faktörleri (TGF-β, PDGF, FGF2) ile aktive edilmektedir. CAF'lar ise EGF, BMP, FGF veya TGF-β gibi büyüme faktörleri, CXCL12 veya SDF1 gibi kemokinleri salgılamaktadır. CAF'lar salgıladıkları çözünür faktörler ile endotel hücreleri ve perisitleri uyararak anjiyogenezde rol oynamaktadır (86,87).

### 2.4.2. Tümör Mikroçevresinde Ekstrasellüler Matriks

Ekstrasellüler matriks, tüm dokuların yapısal bütünlük ve elastikiyetini sağlayan hücre içermeyen komponentidir. ECM esas olarak kollajen, elastin, fibronektin, laminin gibi fibröz proteinlerden ve proteoglikanlardan oluşmaktadır (88). ECM'nin ana bileşeni olan kollajen dokulara direnç ve destek sağlarken, elastin elastikiyet kazandırmaktadır (89).

Tümör mikroçevresinde ECM, CAF'lar ve tümör hücreleri tarafından üretilmektedir ve tümörlerin büyük kısmında tümör kitlesinin yaklaşık % 60'ını oluşturmaktadır (90,91). Solid tümörlerin çoğu fibriler kollajen, elastin, fibronektin ve laminin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinden zengindir (92,93). Fibroblast ve myofibroblastların infiltrasyonu ile aşırı miktarda kollajenden zengin ekstrasellüler matriks birikimi desmoplazi olarak tanımlanmaktadır. Desmoplazi sistemik tedaviye direnç ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (94,95).

TMÇ'nin tüm bileşenleri normal dokudaki stromadan oldukça farklıdır. Tümör ECM'sinin de birikim miktarı, kompozisyonu, organizasyonu ve translasyon sonrası modifikasyonu normal dokudaki ECM'den farklılık göstermektedir (85,96). TMÇ'de kollajeni kodlayan genlerin transkripsiyonu ve translasyonu sonucu artan kollajen üretimi ile birlikte translasyon sonrası kollajenin salgılanmasında görevli lizil hidroksilaz ve prolil hidroksilaz enzimlerinin de miktarı artmıştır (85). Kollajen ve elastinin çapraz bağlarının oluşumunu sağlayan lizil oksidaz miktarının artmasıyla tümör daha rijid hale gelmektedir. Yüksek miktarda çapraz bağ içeren ekstrasellüler matriks birikimi tümör mikroçevresine oksijenin, besinlerin ve metabolitlerin difüzyonunu engellemekle birlikte terapötik ajanlar için de bir bariyer görevi görebilmektedir (85).

ECM bileşenleri TAM'ların polarizasyonunda da rol oynamaktadır. Hyalüronik asit, hücre kültüründe makrofaj polarizasyonunu protümörojenik ve antiinflamatuar M2 makrofaj fenotipine yönlendirmiştir (97). ECM'deki Tip1 kollajen, M2 makrofaja polarizasyonda rol oynarken, fibronektinden zengin ECM M1 makrofaja polarizasyonu ve makrofajların tümör hücrelerine yönelik sitotoksik aktivitesini artırmaktadır (98,99).

TGF-β sinyali ise miyofibroblastları ve diğer stromal hücreleri uyararak ve özellikle lizil oksidaz olmak üzere kollajen çapraz bağ enzimlerini artırarak tümör mikroçevresini düzenlemektedir (100).

Tümör stromasında genellikle normal dokuya kıyasla ECM proteinlerinin disregülasyonu ve daha fazla ECM birikimi izlenmektedir ancak tümörün ilerleyen aşamalarında invazyon ve metastaz gelişimi için ECM hasarı gerekmektedir. ECM proteinlerinin yıkımı ise matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından gerçekleştirilirken, MMP doku inhibitörü (TIMP) ile engellenmektedir (88,101).

### 2.4.3. Tümör İlişkili Makrofajlar

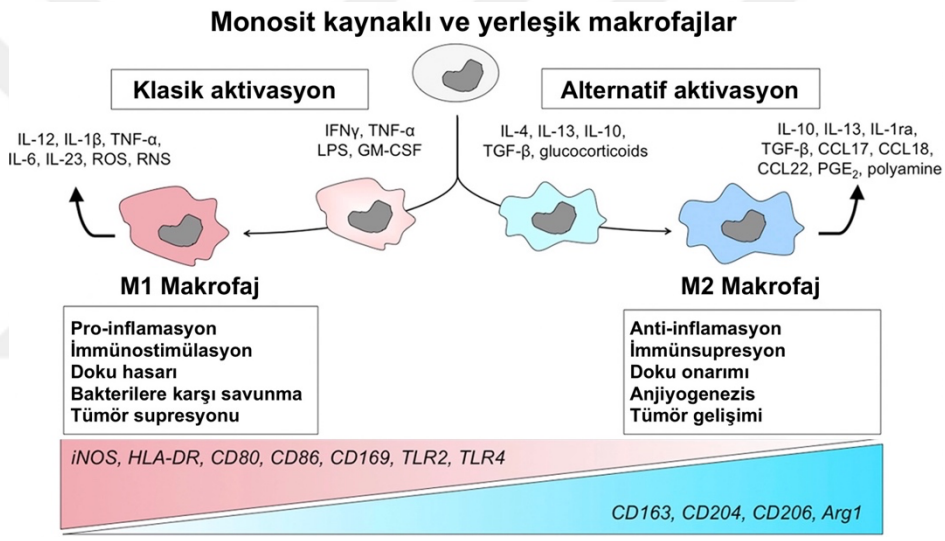
Makrofajlar hem doğal bağışıklık hem adaptif bağışıklık yanıtında önemli rolleri olan immün sistem hücreleridir ve bulundukları ortamla ilişkili olarak farklı fenotipler sergilemektedir. Makrofajların polarizasyonu tümörün gelişimi ve ilerlemesi sırasında tümör tarafından salgılanan mediatörler, hipoksik ve nekrotik faktörler, doku hasarı, diğer immün sistem hücreleri ve stromal hücrelerin etkileri ile uyarılmaktadır (102).

Makrofajlar klasik olarak aktive edilen M1 makrofajlar ve alternatif olarak aktive edilen M2 makrofajlar olmak üzere iki alt tipe ayrılmaktadır (103,104). M1 makrofaj aktivasyonu intrasellüler patojenler, bakteri hücre duvarı bileşenleri, lipoproteinler, IFN-$\gamma$ ve TNF-α gibi sitokinler tarafından uyarılmaktadır. M2 makrofaj aktivasyonu ise mantarlar, parazitler, immün kompleksler, apoptotik hücreler, MCSF, IL-4, IL-13, IL-10, TGF-β tarafından uyarılmaktadır (104).

TAM'lar, tümör mikroçevresinde bulunan immün hücrelerin büyük kısmını oluşturmaktadır. Mikst fenotiplere sahip olan TAM'lar, M1 tip ve M2 tip makrofajların gen ekspresyon paterni ve fonksiyonlarına benzerliklerine göre, genel olarak M1 benzeri ve M2 benzeri TAM'lar olarak ikiye ayrılmaktadır. M2 makrofajlar ise TMÇ'deki farklı indükleyicilere yanıt olarak M2a, M2b, M2c ve M2d alt tiplerine ayrılmaktadır (105). M1 makrofajlar bakterisidal ve tümörosidal etkiye sahip proinflamatuar makrofajlardır. Tümörde olduğu gibi inflamasyona neden olan durum ortadan kalkmazsa immünsüpresyon ve doku onarımı etkileri olan M2 makrofajların baskın olduğu bir ortam oluşmakta ve inflamasyon kronikleşmektedir.

Birçok tümörde M2 benzeri TAM'lar, tümöre infiltre immün hücrelerin majör komponentini oluşturmaktadır. TMÇ'de M2 benzeri TAM'ların baskınlığı tümörün büyümesine katkı sağlayan immünsüpresyondan kısmen sorumludur ve kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (106–109).

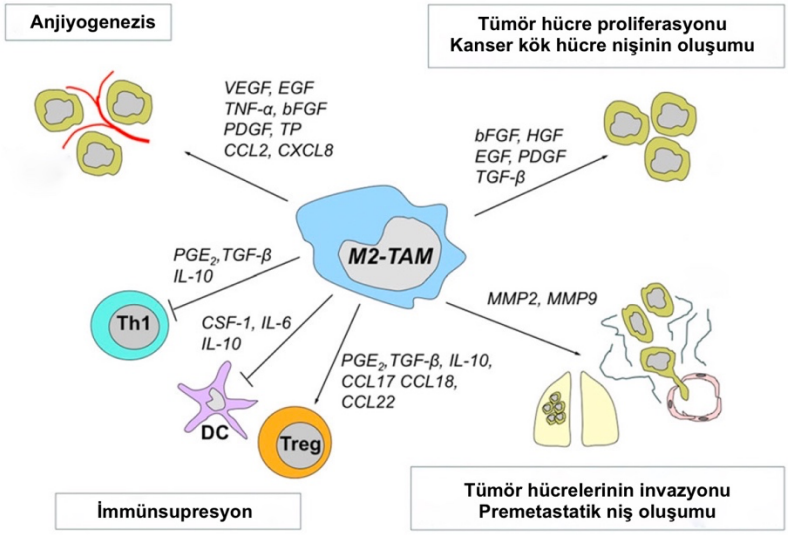
HLA-DR, CD86, CD169, IL-1β, IL-12, IL-23 ve INOS'u yüksek oranda eksprese eden M1 benzeri TAM'ların, inflamatuar yanıtı indüklediği ve antitümöral immün yanıtı aktive ederek tümörü baskıladığı düşünülmektedir (103,110–113).
CD204, CD206, CD163, IL-10, TGF-β, CCL17, CCL18, CCL22 ve Arg-1'i eksprese eden M2 benzeri TAM'lar, antiinflamatuar yanıtta, tümör invazyonu ve metastazda rol oynamaktadır (102,112–114) (Şekil 2.2).




Şekil 2.2: M1 ve M2 makrofaj polarizasyonu (113)

Tümörde hipoksik koşullarda makrofajlar VEGF, EGF, TNF-$\alpha$, FGF ve CXCL8 gibi anjiyogenik faktörler üretmektedir. M2 benzeri TAM'lar ürettikleri PGE2, TGF-β ve IL-10 gibi immünsupresif faktörler ile T hücre aracılı antitümöral bağışıklığı baskılarken ürettikleri CSF-1, IL-6 ve IL-10 ile dendritik hücre matürasyonunu baskılamaktadır. Düzenleyici T hücre (Treg)'lerinin tümör dokularına göç süreci tam olarak anlaşılamamış olsa da M2-TAM'lar PGE2, TGF-β, IL-10 ve CCL17, CCL18, CCL22 gibi sitokinler ile düzenleyici T hücrelerini uyarmaktadır. M2-TAM'lar büyüme faktörleri, sitokinler, prostoglandinler ve ekstrasellüler matriks bileşenlerini de içeren kanser kök hücrelerinin korunmasını sağlayan niş oluşumuna katılmaktadır. M2-TAM'lar ekstrasellüler matriks yıkımını

sağlayan matriks metalloproteinazlar (MMP2, MMP9) üreterek tümör hücre invazyonu ve metastazında rol oynamaktadır (113) (Şekil 2.3).




Şekil 2.3: M2-TAM'ların tümör progresyonundaki rolü (113)

Belirgin makrofaj infiltrasyonun KRK büyümesini ve ilerlemesini kolaylaştırdığı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tümör stromasında yüksek TAM infiltrasyonu olan hastalarda rekürrens ve kansere bağlı ölüm riskinin, daha az infiltrasyonu olan hastalara göre iki kattan daha fazla olduğu bulunmuştur (115).

TAM'lar, mikroçevresel uyaranlara bağlı olarak M1 ve M2 alt tipleri arasında geçiş yapabilmektedir. Tümör büyümesinin ilk aşamalarında M1 benzeri fenotipin proinflamatuar özelliklerini gösterirken tümör hücreleri invazyon ve metastaz yapmaya başladığında M2 benzeri bir fenotipe dönüşebilmektedir. Bu bulgulara dayanarak, makrofajların M2 fenotipten M1 fenotipe geçişini hedefleyen terapötik yaklaşımların tümör büyümesinin inhibe edilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (116).

## 2.5. MFAP5

MFAP5 (mikrofibril ilişkili protein 5, MAGP2) tüm dokularda ekstrasellüler matriks içinde bulunan 25 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (117). MFAP5 ekstrasellüler matrikste elastik mikrofibrillerinin birikiminde ve hücre adhezyonunda rol oynamaktadır (118,119).

Elastik lifler, bağ dokusuna esneklik sağlayan, çözünmeyen ECM yapılarıdır (120) ve amorf çapraz bağlar içeren tropoelastin bir kor ve onu çevreleyen birden çok proteinden oluşan mikrofibriler tabakadan oluşmaktadır (121). Mikrofibriller, elastik lifte tropoelastin birikimini düzenlemektedir ve çalışmalar tropoelastinin ECM'de birikimi için mikrofibril çatısının gerekli olduğunu göstermektedir (122).

Mikrofibriler proteinler esas olarak fibrillinler ve mikrofibril ilişkili glikoproteinlerden (MAGP) oluşmaktadır. Fibrillin-1 ve Fibrillin-2, elastik liflerdeki mikrofibrillerin temel yapısal bileşenleridir (123–125). Mikrofibril ilişkili glikoproteinlerden MAGP-1, mezenkimal ve bağ doku hücrelerinde yaygın olarak ekprese edilmektedir ve mikrofibrillerin tamamına yakınıyla ilişkilidir (126).

MAGP-2 diğer adıyla MFAP5, özellikle fibrillin içeren mikrofibriller ile ilişkilidir (125). MFAP5 Notch reseptör sinyali için aktive edici bir ligand olan Jagged-1 ile etkileşime girmektedir ve spesifik olarak αvβ3 integrine bağlandığı bir RGD motifi içermektedir (118,127). MFAP5-Notch1 bağlanmasının, hücre yüzeyindeki integrin αvβ3 reseptörünün ekspresyon seviyesine bağlı olduğu öne sürülmektedir (119). Yüksek αvβ3 reseptör seviyelerine sahip hücreler, MFAP5'in N-terminal alanına bağlanarak integrin yolağını aktive etmekte ve Notch1 sinyal aktivasyonu inhibe edilmektedir. İntegrin αvβ3 reseptöründen yoksun hücrelerde MFAP5'in C-terminal alanı, Notch1 reseptörüne bağlanarak Notch1 sinyalini aktive etmektedir (128). MFAP5 endotelyal hücre dizilerinde notch sinyalini inhibe ederken diğer hücre dizilerinde notch sinyalini artırmaktadır. Endotelyal hücrelerde notch sinyalini inhibe etmesi MFAP5'e proanjiyogenik aktivite kazandırmaktadır (129).

MFAP5'in over kanserinin epitel ve stromasında artmış ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (130–132).

Prostat kanser stroması ile normal prostat stromasının gen ekspresyon profillerinin karşılaştırıldığı çalışmada yaklaşık 3800 önemli ekspresyon değişikliği tespit edildiği ve MFAP5'in incelenen tüm genler arasında en önemli değişikliği (down regülasyon) gösterdiği bildirilmiştir (133).

Kolon adenokarsinomunda ise immünhistokimyasal olarak stromada MFAP5 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (134).

Desmoplastik stromada MFAP5 kaybının matür mikrofibrillerin eksikliğini gösterdiği düşünülmektedir (135).

## 2.6. CD204

CD204 (çöpçü reseptör A (SRA), makrofaj çöpçü reseptörü (MSR)), çöpçü reseptör olarak adlandırılan transmembran reseptör ailesinin prototipik bir üyesidir.

Makrofajlar ve dendritik hücreler gibi miyeloid hücrelerde eksprese edilmektedir (136). CD204, CD163 ve CD206 gibi M2 makrofaj belirteçleri ile karakterize edilen M2 benzeri TAM'ların birçok tümör tipinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (136).

Özofagusun skuamöz hücreli kanserinde CD204 pozitif TAM'ların CD163 pozitif TAM'lara göre tümör progresyonu ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (137). Kolorektal adenomlarda CD204 pozitif TAM'ların yüksek dereceli displazili adenomlarda düşük dereceli displazili adenomlara kıyasla daha yoğun olduğu saptanmıştır (8).

Prekanseröz lezyonlarda TAM'ların fonksiyonel rolü ile ilgili araştırmalar oldukça sınırlıdır ve CD204 (+) TAM'ların, konvansiyonel adenomun kolorektal adenokarsinoma ilerlemesindeki rolü henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (8).

## 2.7. COL11A1

COL11A1 (Tip 11 kollajen a1), COL11A1 geni tarafından kodlanan, esas olarak kıkırdak dokusunda bulunan bir minör fibriler kollajen olan tip 11 kollajenin üç alfa zincirinden birini oluşturmaktadır (138–140).

Kıkırdak doku fibriler ağının bileşenlerinden biridir ve tip 2 kollajenin interfibriler aralıklarının regülasyonundan sorumludur. Fibril çapının düzenlenmesi ve tip 2 kollajen ile birlikte hyalin kıkırdağın gerilmeye karşı dayanıklılığını sağlayan kollajen fibrillerinin oluşumundaki rolü nedeniyle küçük ancak temel bir bileşendir (141,142).

Tip 11 kollajen, kıkırdak dokusunda COL11A1, COL11A2 ve COL2A1 genlerinin ürünü olan sırasıyla a1, a2 ve a3 polipeptit zincirlerinin oluşturduğu bir heterotrimerdir. Diğer fibriler kollajenlere benzer şekilde her bir alfa zinciri, N-terminal ve C-terminal propeptitleri içeren prokollajen olarak sentezlenmekte ve sitoplazmada üçlü bir sarmal oluşturmaktadır. N-terminal ve C-terminal propeptitlerin proteinazlar ile parçalanması sonrasında oluşan çapraz bağlar ile kollajen fibrilleri meydana gelmektedir (139,143).

COL11A1'in COL5A1 ve COL5A2 ile birlikte bir heterotrimer oluşturabileceği de öne sürülmektedir. Bununla birlikte COL11A1 proteoglikanlara, ekstrasellüler matriksin diğer bileşenlerine ve bazı hücresel proteinlere de bağlanabilmektedir (144). Tümöral dokularda ise tip 11 kollajen komponentlerinin normal dokulara kıyasla nasıl değiştiği, COL11A1 ile hangi iki alfa zincirinin birleştiği belirsizliğini korumaktadır (144).

COL11A1 genindeki mutasyonlar, değişen derecelerde yüz dismorfizmi, miyopi ve işitme kaybının görüldüğü otozomal dominant geçiş gösteren Tip 2 Stickler sendromu ve Marshall sendromu ile ilişkilidir (144).

COL11A1'in tümör komşuluğunda yerleşen CAF'ların bir alt tipi tarafından eksprese edildiği düşünülmektedir (143). Farklı tümörlerde COL11A1 ekspresyon artışının sadece CAF'ların yoğun olduğu desmoplazi alanlarında gözlenmesi, inflamatuar hastalıklarda fibroblastların COL11A1 ekspresyonu göstermemesi COL11A1'in CAF'lar için spesifik bir belirteç olduğunu desteklemektedir (144–149).

COL11A1 ekspresyonu normal dokularda çok düşük olmasına rağmen kolorektal, over, meme ve pankreas gibi birçok kanser tipinde önemli ölçüde artmaktadır. COL11A1 ekspresyon artışı genellikle agresif tümör fenotipi ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (143,150).

Akut Miyeloid Lösemi, Kronik Lenfositik Lösemi, B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi ve Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma gibi hematolojik malignitelerde ise COL11A1'in ekspresyon artışı iyi prognoz ile ilişkilidir (145).

Kolorektal kanserde COL11A1 ekspresyonunun, ailesel adenomatöz polipozis ile ilişkili tümörlerde ve sporadik kolorektal kanserde APC / β-katenin yolu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (151).

### 2.8. P53

P53 proteinini kodlayan tümör baskılayıcı gen TP53, 17. Kromozomun kısa kolunda lokalize, 393 aminoasitten oluşan transkripsiyon faktörüdür (152).

P53, DNA tamiri ve hücrenin oksidatif strese yanıtını düzenleyen genlerin transkripsiyonunda rol almakta ve genomik stabilitenin korunmasına yardımcı olmaktadır. DNA hasarına yanıt olarak P53, hücre siklusunun G1 fazında durmasını sağlar ve DNA tamir genlerini uyarır. DNA onarılamayacak kadar hasarlı ise P53

tarafından apoptoza yönlendirilir. Normal dokuda P53 ekspresyonu son derece düşüktür. P53 geninin mutasyonu bu proteinin nükleusta birikimini uyarır ve yarı ömrünü uzatarak immünhistokimya ile saptanabilir hale getirir. P53 mutasyonu kolorektal adenomun karsinoma progresyonunda son aşamada gerçekleşmektedir ve adenomlardan invaziv kolorektal tümöre doğru ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır (74,153,154).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

## 3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi hastane bilgi kayıt sisteminde, 1 Ocak 2015 – 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında Tıbbi Patoloji Kliniği'nde değerlendirilmiş, düşük dereceli displazili kolorektal adenom, yüksek dereceli displazili kolorektal adenom, intramukozal karsinom içeren adenom ve malign polip tanısı almış, polipektomi uygulanmış 154 olgu çalışma kapsamına alındı. 154 olguya ait arşivden çıkarılan H&E boyalı preparatların tümü retrospektif olarak yeniden değerlendirildi.

Hastalara ait demografik veriler patoloji raporlarından; patolojik veriler patoloji raporları ile birlikte preparat değerlendirilmesinden elde edildi.

Projemiz 09.10.2020 tarihli toplantının 2020.10.1.09.142.r1.155 numaralı kararında belirtilen yazı ile Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Bkz Ek 1).

## 3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hematoksilen & Eozin ve İHK boyalı preparatların değerlendirilmesi iki patolog (EEA, EP) tarafından hasta bilgileri ve önceki patoloji raporları bilinmeksizin Olympus marka U-MDOB3 model 8H16329 seri nolu mikroskopta yapıldı. H&E boyalı preparatlar 2019 Dünya Sağlık Örgütü histolojik sınıflaması esas alınarak tekrar değerlendirildi.

Histolojik grade gland formasyonuna göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak sınıflandırıldı (9). Submukozal invazyon derinliği, saplı poliplerde polip başı ile sapın birleşim yerindeki Haggitt çizgisinden itibaren, sesil poliplerde muskularis mukozadan itibaren ölçüldü. Tümörün muskularis mukoza tabakasını tamamen ortadan kaldırdığı durumlarda ölçüm invaziv adenokarsinomun en yüzeyinden itibaren yapıldı (58).

Tümör tomurcuklanması, Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı kriterlerine göre değerlendirildi. Tümörün derin invazyon alanında, izole ve/veya küçük gruplar halinde, 4 veya daha az neoplastik hücrenin varlığı tümör tomurcuklanması olarak tanımlandı. H&E boyalı preparatlarda 10'luk objektifte en

fazla tümör tomurcuğu içeren alan belirlendi. 20'lik objektifte 0,785 mm²'lik alanda 0-4 tomurcuk varlığı düşük skor, 5-9 tomurcuk varlığı orta skor, 10 ve daha fazla tomurcuk varlığı yüksek skor olarak değerlendirildi (66). Kötü diferansiye kümeler, gland oluşumu göstermeyen 5 veya daha fazla tümör hücresinden oluşan küçük tümör grupları olarak tanımlandı. H&E boyalı preparatlarda 10'luk objektifte en fazla kötü diferansiye küme içeren alan belirlendi. Bu alanda 20'lik objektifte kötü diferansiye kümelerin sayısı 0-4 arasında ise derece 1, 5-9 arasında ise derece 2, 10 veya daha fazla ise derece 3 olarak değerlendirildi (68).

## 3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

İmmünhistokimyasal değerlendirmenin optimal yapılabilmesi için kontrol blokları belirlendi. İmmünhistokimyasal değerlendirme için parafin bloklardan mikrotom ile 2 mikron kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60°C sıcaklıktaki etüvde 1 saat bekletilerek deparafinize edildi. Dako Pre-Treatment Solüsyonu ile (K800421-2 EnV FLEX TRS, High pH (50x)) Dako PT cihazında 95 °C 30 dakika ön işlem yapıldı. Dako Autostaner cihazında -EnV FLEX+ protokolü ile zıt boyaması da yapılarak boyandı. Primer antikorlar olarak MFAP5, CD204, COL11A1 ve p53 kullanıldı. Tüm antikorlarda inkübasyon süreleri 20-30 dakika uygulandı. Tüm lamlara %96 Etil Alkol 3x1 dakika, Ksilen 3x1 dakika uygulandı ve lamel ile kapatıldı. Kullanılan antikorların klonu, markası, dilüsyon oranı ve kontrol dokusu Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1: İmmünhistokimyasal çalışmada kullanılan antikorların özellikleri

| Antikor | Klon | Marka | Dilüsyon | Kontrol Dokusu |
|---|---|---|---|---|
| MFAP5 | Rabbit, Polyclonal Antibody | SİGMA | 1/2500 | Kolon |
| CD204 | Rabbit, Polyclonal Antibody | SİGMA | 1/1500 | Akciğer |
| COL11A1 | Rabbit, Polyclonal Antibody | GENETEX | 1/175 | Plasenta |
| P53 | DO-7, Mouse Monoclonal Antibody | DAKO | Kullanıma hazır | Over seröz karsinom |

## 3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

### 3.4.1. CD204 Değerlendirme

CD204 pozitif TAM'lar, membranöz/sitoplazmik boyanma gösteren oval/yuvarlak nükleusa sahip hücreler olarak tanımlandı. CD204 pozitif TAM'lar adenomatöz poliplerde displazi alanı içinde ve çevresinde, malign poliplerde tümör stroması içinde ve tümörün invaziv sınırında ayrı ayrı değerlendirildi. 10'luk objektifte en fazla boyanmanın olduğu alanlar belirlendi. Belirlenen bu bölgelerde 40'lık objektifte 1 mm²'lik alanda CD204 pozitif TAM sayısı belirlendi (8).

### 3.4.2. MFAP5 Değerlendirme

Kolorektal adenomların stromasında ve malign poliplerin tümör stromasında fibroblastlar ve ekstrasellüler matrikste gözlenen MFAP5 immünreaktivitesi değerlendirildi. Displazi ve tümör stromasında MFAP5 ekspresyonu komplet boyanma, fokal boyanma ve boyanma kaybı olarak 3 grupta değerlendirildi (134).

### 3.4.3. COL11A1 Değerlendirme

COL11A1 ile fibroblastlarda yoğun, granüler sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. 20'lik objektifte en yoğun boyanma alanında pozitif boyanma gösteren fibroblastların yüzdesi belirlendi (155).

### 3.4.4. P53 Değerlendirme

P53 için belirgin nükleer boyanma pozitif kabul edildi ve boyanan hücrelerin yüzdesine göre %25 ve daha fazla boyanma gösteren polipler P53 pozitif olarak değerlendirildi (156,157).

## 3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalısmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı.

Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarda, nonparametrik verilerde Mann Whitney U ve ki-kare testleri uygulandı. İkiden fazla bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarda non parametrik verilerde Kruskal-Wallis testi ve ki-kare testleri uygulandı; post-hoc analizler için Mann Whitney U ve ki-kare testleri uygulandı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesiyle saptandı. Korelasyon testi olarak spearman korelasyon testi kullanıldı. R <0,2 çok zayıf; r 0,2-0,4 zayıf; r 0,4-0,6 orta; r 0,6-0,8 yüksek; r>0,8 çok yüksek korelasyon olarak yorumlandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

# 4. BULGULAR

## 4.1. KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışmaya 25 adet invaziv adenokarsinom içeren malign polip (MP), 29 adet intramukozal karsinom içeren adenom (İMK), 50 adet yüksek dereceli displazili adenom (YDDA), 50 adet düşük dereceli diplazili adenom (DDDA) tanılı toplam 154 olgu dahil edilmiştir. 154 olgunun yaş ortalaması 62,4±11,4 yıl olup en büyük yaş 94, en küçük yaş 29'dur. Tüm olguların 109'u (%70,8) erkek, 45'i (%29,2) kadındır. Poliplerin 134'ü (%87) sol kolon, 20'si (%13) sağ kolon yerleşimlidir. Yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri bulgularının gruplara göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Yaş, cinsiyet, yerleşim yeri bulgularının çalışma gruplarına göre dağılımı

| | MP | İMK | YDDA | DDDA |
|---|---|---|---|---|
| Yaş ortalaması | 63±8 | 61,2±12,4 | 62,5±12,7 | 62±11,1 |
| Cinsiyet n (%) | | | | |
| Kadın | 9 (36) | 6 (20,7) | 17 (34) | 13 (26) |
| Erkek | 16 (64) | 23 (79,3) | 33 (66) | 37 (74) |
| Yerleşim n (%) | | | | |
| Sol kolon | 21 (84) | 27 (93,1) | 39 (78) | 47 (94) |
| Sağ kolon | 4 (16) | 2 (6,9) | 11 (22) | 3 (6) |

MP: Malign polip; İMK: İntramukozal karsinom; YDDA: Yüksek dereceli displazili adenom; DDDA: Düşük dereceli displazili adenom

Olguların 91'inde (%59,1) tek polip, 63'ünde (%40,9) çok sayıda polip görülmüştür. Polip boyutlarının medyan değeri 1,2 cm olup en büyüğü 3 cm, en küçüğü 0,2 cm'dir. MP grubunda medyan değer 1,7 (0,7-2,6) cm, İMK içeren adenom grubunda 2 (0,2-3) cm, YDDA grubunda 1,3 (0,2-3) cm, DDDA grubunda 0,5 (0,2-2,2) cm'dir. DDDA'ların %68'inin boyutu 1 cm'den küçük, YDDA'ların %76'sının ve İMK içeren adenomların %79,3'ünün boyutu 1 cm'den daha büyüktür. 2 cm'den büyük boyutlu 36 polip bulunmaktadır ve bu poliplerin 8'i (%22,2) malign poliptir.

Olguların 68'i (%44,2) sesil, 86'sı (%55,8) saplı poliptir.

Olguların villöz oran yüzdesinin medyan değeri 20 (0-85), DDDA grubunda villöz oran yüzdesinin medyan değeri 0 (0-80), YDDA grubunda 30 (0-85), İMK içeren adenom grubunda 40 (0-80), MP grubunda 0 (0-80) olarak saptanmıştır.

Poliplerin 78'i (%50,6) tübüler, 64'ü (%41,6) tübülovillöz, 12'si (%7,8) villöz morfoloji göstermektedir. DDDA grubunun %80'ini tübüler adenomlar, YDDA grubunun %50'sini ve İMK içeren adenom grubunun %75,9'unu tübülovillöz adenomlar oluşturmuştur. MP grubunun %56'sı tübüler adenom zemininden gelişmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Histolojik subtiplerin çalışma gruplarına göre dağılımı

| | MP<br>n (%) | İMK<br>n (%) | YDDA<br>n (%) | DDDA<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Tübüler adenom | 14 (56) | 6 (20,7) | 18 (36) | 40 (80) |
| Tübülovillöz adenom | 9 (36) | 22 (75,9) | 25 (50) | 8 (16) |
| Villöz adenom | 2 (8) | 1 (3,4) | 7 (14) | 2 (4) |

MP: Malign polip; İMK: İntramukozal karsinom; YDDA: Yüksek dereceli displazili adenom; DDDA: Düşük dereceli displazili adenom

154 olgunun 3'ünde (%1,9) Paneth hücreleri, 18'inde (%11,7) ektopik kript yapıları, 9'unda (%5,8) fokal serrated patern, 5'inde (%3,2) sitoplazmik eozinofili, 10'unda (%6,5) hipermüsinöz değişiklik, 1'inde (%0,65) skuamöz diferansiasyon varlığı saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Olguların morfolojik değişikliklere göre dağılımı

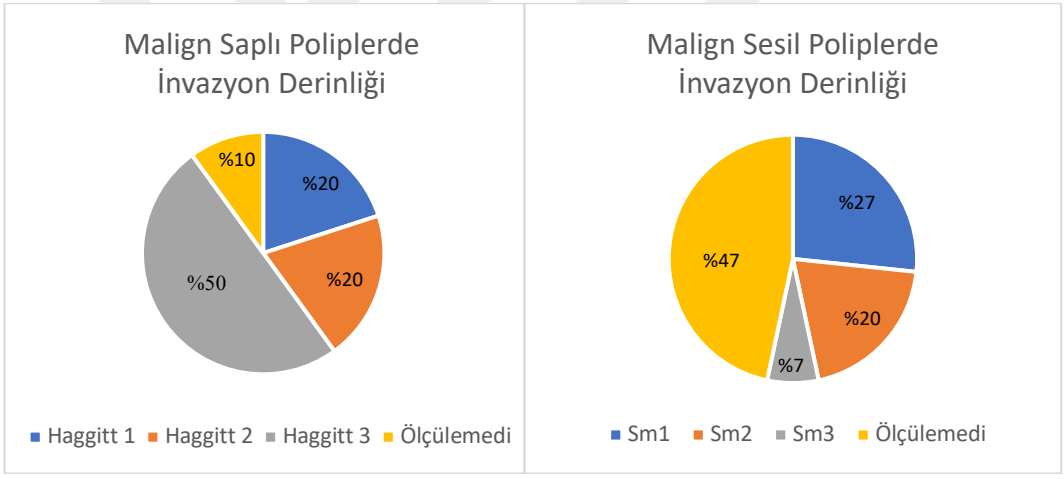
| | Sayı | % |
|---|---|---|
| Paneth hücreleri | 3 | 1,9 |
| Ektopik kript yapıları | 18 | 11,7 |
| Fokal serrated patern | 9 | 5,8 |
| Sitoplazmik eozinofili | 5 | 3,2 |
| Hipermüsinöz değişiklik | 10 | 6,5 |
| Skuamöz diferansiasyon | 1 | 0,65 |

129 adenomun 12'sinde psödoinvazyon saptanmıştır. DDDA'ların 3'ünde (%6), YDDA'ların 4'ünde (%8), intramukozal karsinom içeren adenomların 5'inde (%17,2) psödoinvazyon saptanmıştır.

Malign poliplerde tümör kalınlığının medyan değeri 5348 µm, invazyon derinliğinin medyan değeri 2196 µm olarak saptanmıştır. Malign poliplerin 6'sı grade 1 (%24), 19'u grade 2 (%76) adenokarsinom içermektedir.

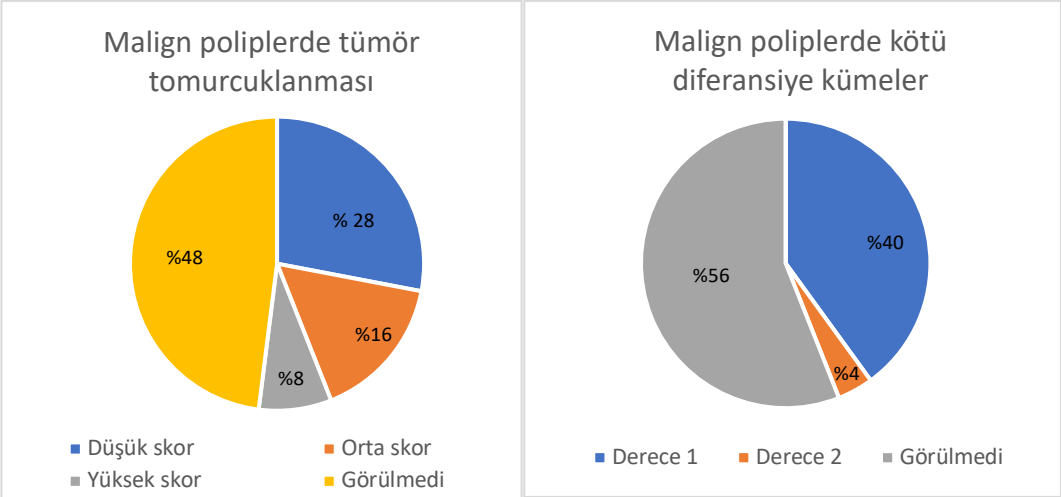
Malign poliplerin 22'sinde (%88) lenfatik invazyon saptanmazken, 3'ünde (%12) lenfatik invazyon saptanmıştır. Olguların hiçbirinde kan damarı invazyonu ve perinöral invazyon saptanmamıştır.

Malign poliplerin 10'u saplı polip, 15'i sesil poliptir. İnvazyon derinliği malign saplı poliplerde en yüksek oranda (%50) Haggitt 3, ölçülebilen malign sesil poliplerde en yüksek oranda (%27) Sm1 olarak saptanmıştır (Şekil 4.1).




Şekil 4.1: Malign saplı poliplerde invazyon derinliğinin Haggitt sınıflamasına, malign sesil poliplerde invazyon derinliğinin Kikuchi sınıflamasına göre dağılımı

Malign poliplerin büyük kısmında tümör tomurcuklanması (%48) ve kötü diferansiye kümeler (%56) görülmezken, tümör tomurcuklanması en yüksek oranda (%28) düşük skor, kötü diferansiye kümeler en yüksek oranda (%40) derece 1 olarak saptanmıştır (Şekil 4.2).




Şekil 4.2: Malign poliplerin tümör tomurcuklanması skoruna ve kötü diferansiye kümelerin derecesine göre dağılımı

## 4.2. İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA SONUÇLARI

### 4.2.1. MFAP5 Ekspresyonu

Olguların 90'ında (%58,4) MFAP5 ile komplet boyanma, 38'inde (%24,7) fokal boyanma saptanırken, 26'sında (%16,9) boyanma saptanmamıştır. DDDA grubunda MFAP5 ile boyanma kaybı olan olgu bulunmazken %92'sinde komplet boyanma, %8'inde fokal boyanma saptanmıştır. MP grubunda 18 (%72) olguda MFAP5 ile boyanma kaybı görülmüştür. Gruplar MFAP5 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, MP grubunda MFAP5 boyanma kaybının daha sık görüldüğü, YDDA grubunda boyanma kaybı olmama durumunun daha sık olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: MFAP5 ekspresyonunun çalışma gruplarına göre dağılımı

| | MP<br>n (%) | İMK<br>n (%) | YDDA<br>n (%) | DDDA<br>n (%) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| MFAP5 | | | | | |
| Komplet boyanma | 1 (4) | 8 (27,6) | 35 (70) | 46 (92) | |
| Fokal boyanma | 6 (24) | 15 (51,7) | 13 (26) | 4 (8) | <0,001 |
| Boyanma kaybı | 18 (72) | 6 (20,7) | 2 (4) | 0 (0) | |

MP: Malign polip; İMK: İntramukozal karsinom; YDDA: Yüksek dereceli displazili adenom; DDDA: Düşük dereceli displazili adenom

MP grubunda MFAP5 ekspresyon durumu ile tümör kalınlığı, invazyon derinliği, tümör derecesi, lenfatik invazyon durumu, tümör tomurcuklanması skoru ve kötü diferansiye kümeler arasında ilişkinin istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi için yeterli vaka sayısı sağlanamamıştır.

Tüm olgular değerlendirildiğinde MFAP5 ekspresyon durumu ile yerleşim yeri, polip tipi, villöz oran yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,199, p=0,347, p=0,131).

Tüm olgular değerlendirildiğinde MFAP5 boyanma kaybı olan olguların polip boyutu medyan değeri 1,9 (0,3-3cm), fokal boyanma olan olguların medyan değeri 1,3 (0,2-2,5cm), komplet boyanma olan olguların medyan değeri 1 (0,2-3cm) olarak bulunmuştur. MFAP5 boyanma durumu ile polip boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p<0,001), yapılan post-hoc analizler sonrasında MFAP5 boyanma kaybı olan grupla; fokal boyanma gösteren grup ve komplet boyanma gösteren grup arasında polip boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0,023, p<0,001) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: MFAP5 ekspresyonu ile yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi, villöz oran yüzdesi arasındaki ilişki

| | Boyanma kaybı n (%) medyan (min-maks) | Fokal boyanma n (%) medyan (min-maks) | Komplet boyanma n (%) medyan (min-maks) | p |
|---|---|---|---|---|
| Yerleşim yeri | | | | |
| Sol kolon | 21 (80,8) | 31 (81,6) | 82 (91,1) | 0,199 |
| Sağ kolon | 5 (19,2) | 7 (18,4) | 8 (8,9) | |
| Polip boyutu (cm) | 1,9 (0,3-3) | 1,3 (0,2-2,5) | 1 (0,2-3) | <0,001 |
| Polip tipi | | | | |
| Sesil polip | 9 (34,6) | 15 (39,5) | 44 (48,9) | 0,347 |
| Saplı polip | 17 (65,4) | 23 (60,5) | 46 (51,1) | |
| Villöz oran yüzdesi | 35 (0-80) | 5 (0-80) | 0 (0-85) | 0,131 |

Gruplar içinde MFAP5 ekspresyon durumunun yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi ve villöz oran yüzdesi ile arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi için yeterli vaka sayısı sağlanamamıştır.

MFAP5 ile psödoinvazyon görülen adenomların (12/129) 6'sında komplet boyanma, 6'sında fokal boyanma görülmüştür. Psödoinvazyon görülen adenomların hiçbirinde boyanma kaybı saptanmamıştır. Psödoinvazyon görülen DDDA'ların (3/50) 2'sinde komplet, 1'inde fokal MFAP5 ekspresyonu saptanmıştır. Psödoinvazyon görülen YDDA'ların (4/50) 3'ünde komplet boyanma, 1'inde fokal boyanma saptanmıştır. Psödoinvazyon görülen intramukozal karsinom içeren adenomların (5/29) 4'ünde fokal boyanma, 1'inde komplet boyanma saptanmıştır.

### 4.2.2. CD204 Ekspresyonu

CD204 pozitif makrofaj sayısı displazi/tümör stroması içinde (iCD204) ve periferinde (pCD204) ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

iCD204 pozitif makrofaj sayısı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Yapılan post-hoc analizlerde; MP grubunun diğer 3 gruptan daha yüksek iCD204 pozitif makrofaj sayısına sahip olduğu görülmektedir (p'ler<0,001).

Tablo 4.6: iCD204 ve pCD204 pozitif makrofaj sayılarının çalışma gruplarına göre dağılımı

| | MP medyan (min-maks) | İMK medyan (min-maks) | YDDA medyan (min-maks) | DDDA medyan (min-maks) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| iCD204 | 16 (0-60) | 0 (0-30) | 0 (0-23) | 0 (0-24) | <0,001 |
| pCD204 | 62 (0-120) | 20 (0-62) | 10,5 (0-57) | 0 (0-36) | <0,001 |

MP: Malign polip; İMK: İntramukozal karsinom; YDDA: Yüksek dereceli displazili adenom; DDDA: Düşük dereceli displazili adenom

pCD204 pozitif makrofaj sayısı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Yapılan post-hoc analizlerde DDDA grubunun diğer 3 gruptan daha düşük pCD204 pozitif makrofaj sayısına sahip olduğu (p'ler<0,001)

ayrıca MP grubunun YDDA grubundan anlamlı ölçüde yüksek sayıda pCD204 pozitif makrofaja sahip olduğu görülmektedir (p<0,001) (Tablo 4.6).

MP grubunda iCD204 pozitif makrofaj sayısı ile tümör kalınlığı, invazyon derinliği, tümör derecesi, lenfatik invazyon durumu, tümör tomurcuklanma skoru ve kötü diferansiye kümelerin derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,076, p=0,280, p=0,975, p=0,353, p=0,788, p=0,389).

MP grubunda pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile tümör kalınlığı, invazyon derinliği, tümör derecesi, lenfatik invazyon durumu, tümör tomurcuklanma skoru ve kötü diferansiye kümelerin derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,269, p=0,334, p=0,598, p=0,167, p=0,419, p=0,455).

Tablo 4.7: iCD204 ve pCD204 pozitif makrofaj sayıları ile yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi, villöz oran yüzdesi ve psödoinvazyon durumu arasındaki ilişki

| | iCD204 medyan (min-maks) | | pCD204 medyan (min-maks) | |
|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p |
| Yerleşim yeri | | | | |
| Sol kolon | 0 (0-60) | 0,414 | 10 (0-120) | 0,656 |
| Sağ kolon | 2,5 (0-53) | | 12,5 (0-84) | |
| Polip boyutu (cm) | 0,218 | 0,007 | 0,391 | <0,001 |
| Polip tipi | | | | |
| Sesil polip | 0 (0-60) | 0,445 | 0,5 (0-120) | <0,001 |
| Saplı polip | 1 (0-56) | | 16 (0-112) | |
| Villöz oran (yüzde) | 0,134 | 0,097 | 0,237 | 0,003 |
| Psödoinvazyon yok | 0 (0-60) | 0,356 | 10 (0-120) | 0,180 |
| Psödoinvazyon var | 3,5 (0-20) | | 28,5 (0-43) | |

Tüm olgular değerlendirildiğinde iCD204 pozitif makrofaj sayısı ile polip boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf, aynı yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür (r=0,218; p =0,007). pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile polip boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf, aynı yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür (r=0,391; p<0,001).

Tüm olgular değerlendirildiğinde pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile polip tipi arasında istatistiksel olarak bir ilişki olduğu saptanmıştır (p<0,001). Saplı poliplerde pCD204 makrofaj sayısının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tüm olgular değerlendirildiğinde pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile villöz oran yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf, aynı yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür (r=0,237; p =0,003) (Tablo 4.7).

MP grubunda iCD204 pozitif makrofaj sayısı ile yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi ve villöz oran yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,853, p=0,570, p=0,697, p=0,682). MP grubunda pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi ve villöz oran yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,882, p=0,536, p=0,331, p=0,177).

İMK içeren adenom grubunda pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Sağ kolon yerleşimli vakalarda pCD204 pozitif makrofaj sayısının daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,043).

YDDA grubunda iCD204 pozitif makrofaj sayısı ile yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi, villöz oran yüzdesi ve psödoinvazyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,970, p=0,329, p=0,735, p=0,974, p=0,832). YDDA grubunda pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi, villöz oran yüzdesi ve psödoinvazyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,130, p=0,092, p=0,588, p=0,238, p=0,390).

DDDA grubunda iCD204 pozitif makrofaj sayısı ile polip boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf, aynı yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür (r=0,346; p =0,014). DDDA grubunda pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile polip boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta şiddette, aynı yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür (r=0,456; p=0,001).

DDDA grubunda iCD204 pozitif makrofaj sayısı ile polip tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p=0,012). Saplı poliplerde iCD204 pozitif makrofaj sayısının daha yüksek olduğu görülmüştür. DDDA grubunda pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile polip tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p<0,001). Saplı poliplerde pCD204 pozitif makrofaj sayısının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

DDDA grubunda iCD204 pozitif makrofaj sayısı ile villöz oran yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf, aynı yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır (r=0,306; p =0,031).

DDDA grubunda pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile villöz oran yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf, aynı yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır (r=0,308; p =0,029).

DDDA grubunda pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile psödoinvazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p=0,041). Psödoinvazyon olan vakalarda pCD204 pozitif makrofaj sayısının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: DDDA grubunda iCD204 ve pCD204 pozitif makrofaj sayısının yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi, villöz oran yüzdesi ve psödoinvazyon durumu ile ilişkisi

| | iCD204 medyan (min-maks) | | pCD204 medyan (min-maks) | |
|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p |
| Yerleşim yeri | | | | |
| Sol kolon | 0 (0-24) | 0,979 | 0 (0-36) | 0,257 |
| Sağ kolon | 0 (0-1) | | 0 (0-0) | |
| Polip boyutu (cm) | 0,346 | 0,014 | 0,456 | 0,001 |
| Polip tipi | | | | |
| Sesil | 0 (0-24) | 0,012 | 0 (0-28) | <0,001 |
| Saplı | 1 (0-20) | | 2 (0-36) | |
| Villöz oran (yüzde) | 0,306 | 0,031 | 0,308 | 0,029 |
| Psödoinvazyon yok | 0 (0-24) | 0,066 | 0 (0-28) | 0,041 |
| Psödoinvazyon var | 3 (0-20) | | 34 (0-36) | |

Tüm olgular değerlendirildiğinde iCD204 pozitif makrofaj sayısı ile P53 ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,003). P53 pozitif poliplerde iCD204 pozitif makrofaj sayısının medyan değeri daha yüksek saptanmıştır. Tüm olgular değerlendirildiğinde pCD204 pozitif makrofaj sayısı ile P53 ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,001). P53 pozitif poliplerde pCD204 pozitif makrofaj sayısının medyan değeri daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: iCD204 ve pCD204 pozitif makrofaj sayılarının P53 ekspresyonu ile ilişkisi

| | p53 negatif medyan (min-maks) | p53 pozitif medyan (min-maks) | p |
|---|---|---|---|
| iCD204 | 0 (0-46) | 6 (0-60) | 0,003 |
| pCD204 | 3 (0-105) | 22 (0-120) | <0,001 |

### 4.2.3. COL11A1 Ekspresyonu

Olguların tümünde COL11A1 boyanma yüzdesinin medyan değeri 5 olarak saptanmıştır. Çalışma grupları COL11A1 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,405) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: COL11A1 ekspresyonunun çalışma gruplarına göre dağılımı

| | MP medyan (min-maks) | İMK medyan (min-maks) | YDDA medyan (min-maks) | DDDA medyan (min-maks) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| COL11A1 | 1 (0-30) | 5 (0-30) | 5 (0-40) | 5 (0-50) | 0,405 |

MP: Malign polip; İMK: İntramukozal karsinom; YDDA: Yüksek dereceli displazili adenom; DDDA: Düşük dereceli displazili adenom

MP grubunda COL11A1 boyanma yüzdesi ile tümör kalınlığı, invazyon derinliği, tümör derecesi, lenfatik invazyon durumu, tümör tomurcuklanma skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,636, p=0,053, p=0,733, p=0,056, p=0,340).

Tüm vakalar değerlendirildiğinde COL11A1 boyanma yüzdesi ile polip tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (p=0,045). Saplı poliplerde COL11A1 boyanma yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

### 4.2.4. P53 Ekspresyonu

P53 immünreaktivitesi 154 olgunun 62'sinde (%40,3) pozitif, 92'sinde (%59,7) negatif olarak değerlendirilmiştir. DDDA'ların tamamında (%100) P53 negatif olarak saptanmıştır. YDDA'ların 18'inde (%36), İMK içeren adenomların 23'ünde (%79,3), MP'lerin 21'inde (%84) p53 pozitif olarak saptanmıştır. Çalışma

grupları p53 immünreaktivitesi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup düşük dereceli displazili gruptan malign polip grubuna doğru gidildikçe p53 pozitifliğinin arttığı saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: P53 ekspresyonunun çalışma gruplarına göre dağılımı

| | MP<br>n (%) | İMK<br>n (%) | YDDA<br>n (%) | DDDA<br>n (%) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| P53 | | | | | |
| Negatif | 4 (16) | 6 (20,7) | 32 (64) | 50 (100) | <0,001 |
| Pozitif | 21 (84) | 23 (79,3) | 18 (36) | 0 (0) | |

MP: Malign polip; İMK: İntramukozal karsinom; YDDA: Yüksek dereceli displazili adenom; DDDA: Düşük dereceli displazili adenom

MP grubunda P53 pozitifliği ile tümör kalınlığı, invazyon derinliği, adenokarsinom derecesi, lenfatik invazyon durumu, tümör tomurcuklanması skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,667, p=0,945, p=0,540, p=1,000, p=0,280).

MP grubunda p53 pozitifliği ile poliplerin yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi ve villöz oran yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,527, p=0,101, p=1,000, p=0,595).

İMK içeren adenom grubunda P53 pozitifliği ile poliplerin yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi ve villöz oran yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,377, p=0,302, p=0,377, p=0,896).

YDDA grubunda P53 pozitifliği ile poliplerin yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi ve villöz oran yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=1,000, p=0,784, p=0,495, p=0,353).

Tüm olgular değerlendirildiğinde p53 pozitifliği ile polip boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup, P53 pozitif olan poliplerin boyutunun daha büyük olduğu saptanmıştır (p<0,001).

Tüm olgular değerlendirildiğinde P53 pozitifliği ile polip tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup, P53 pozitif olan vakaların saplı polip olma oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,002).

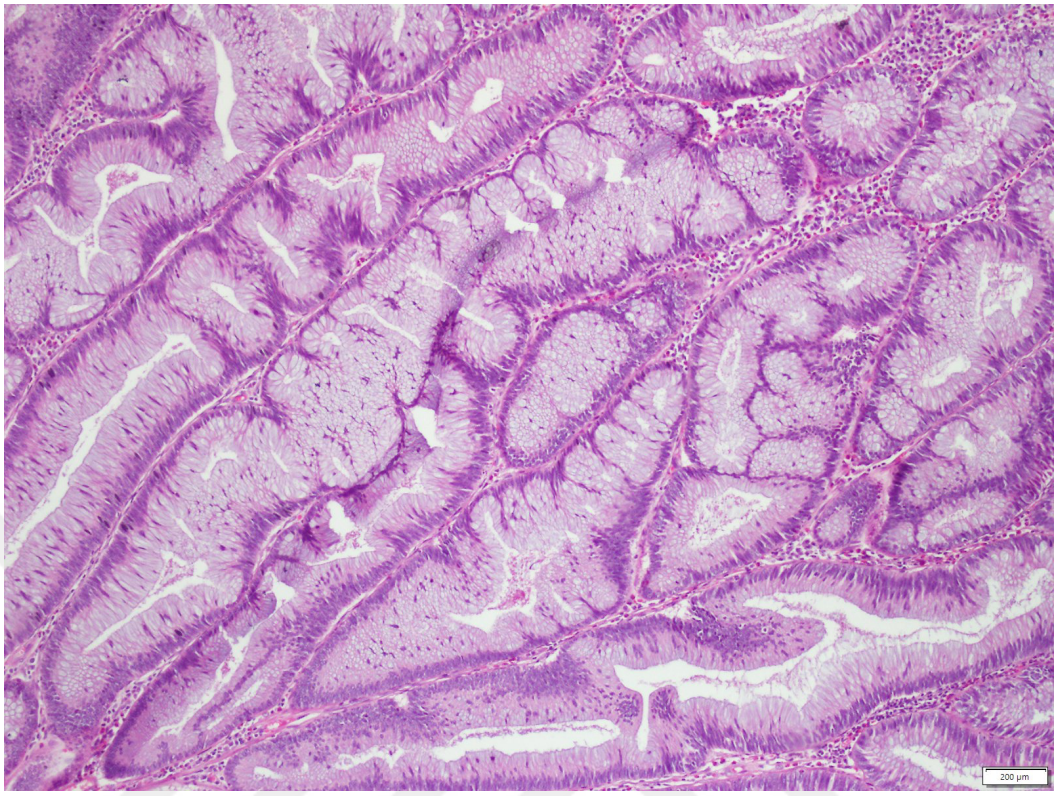
Tüm olgular değerlendirildiğinde P53 pozitifliği ile villöz oran yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış olup, P53 pozitif olan vakaların villöz oran yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,001).

Tüm olgular değerlendirildiğinde p53 pozitifliği ile poliplerin yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,980) (Tablo 4.12).

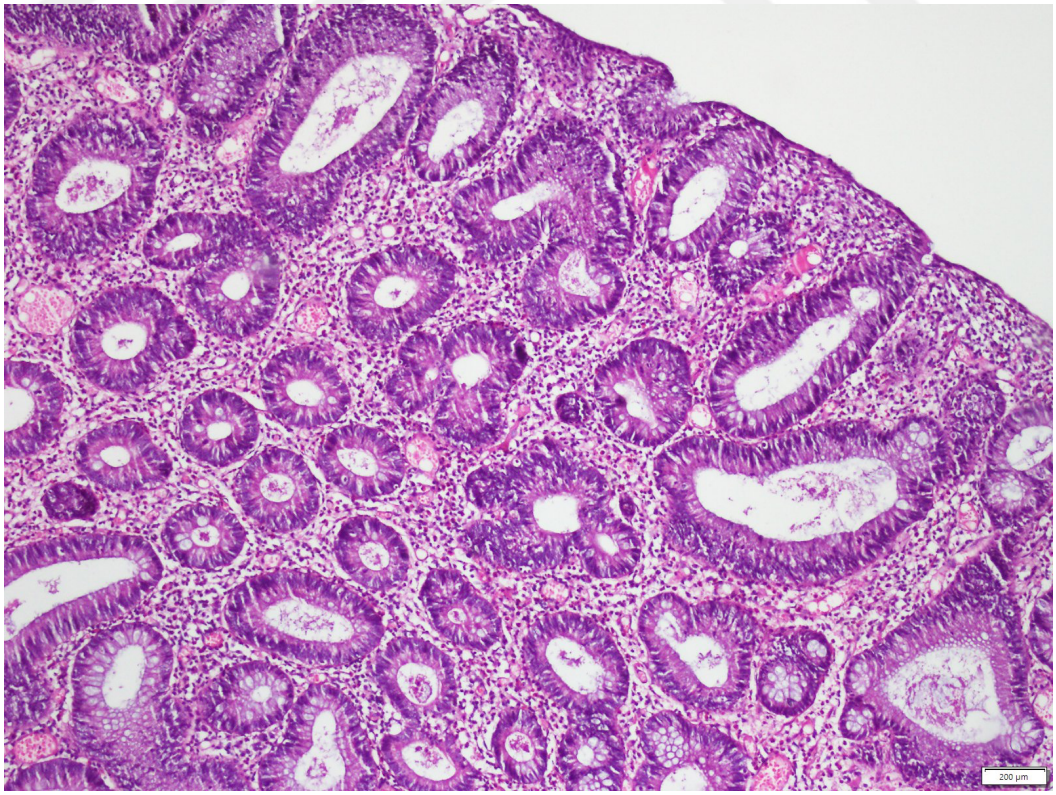
Tablo 4.12: P53 ekspresyonu ile yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi ve villöz oran yüzdesi arasındaki ilişki

| | P53 negatif<br>n (%)<br>medyan (min-maks) | P53 pozitif<br>n (%)<br>medyan (min-maks) | p |
|---|---|---|---|
| Yerleşim yeri | | | |
| Sol kolon | 80 (87) | 54 (87,1) | 0,980 |
| Sağ kolon | 12 (13) | 8 (12,9) | |
| Polip boyutu (cm) | 1 (0,2-3) | 1,6 (0,3-3) | <0,001 |
| Polip tipi | | | |
| Sesil polip | 50 (54,3) | 18 (29) | 0,002 |
| Saplı polip | 42 (45,7) | 44 (71) | |
| Villöz oran yüzdesi | 0 (0-85) | 30 (0-85) | 0,001 |

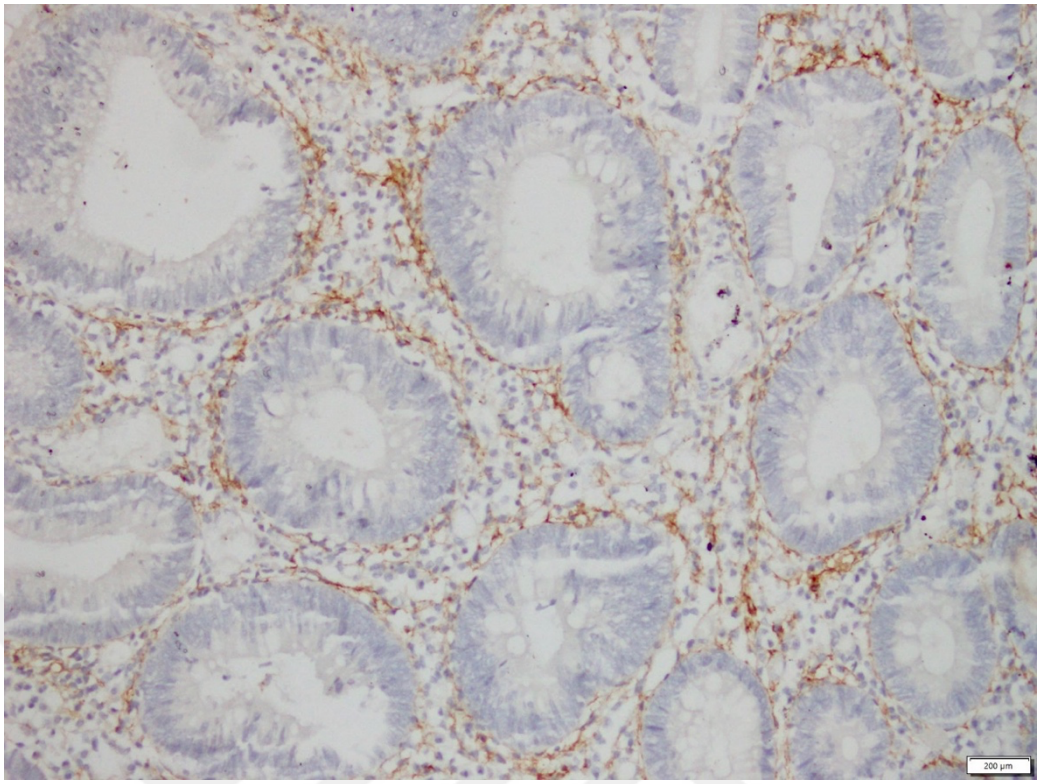
# 5. RESİMLER



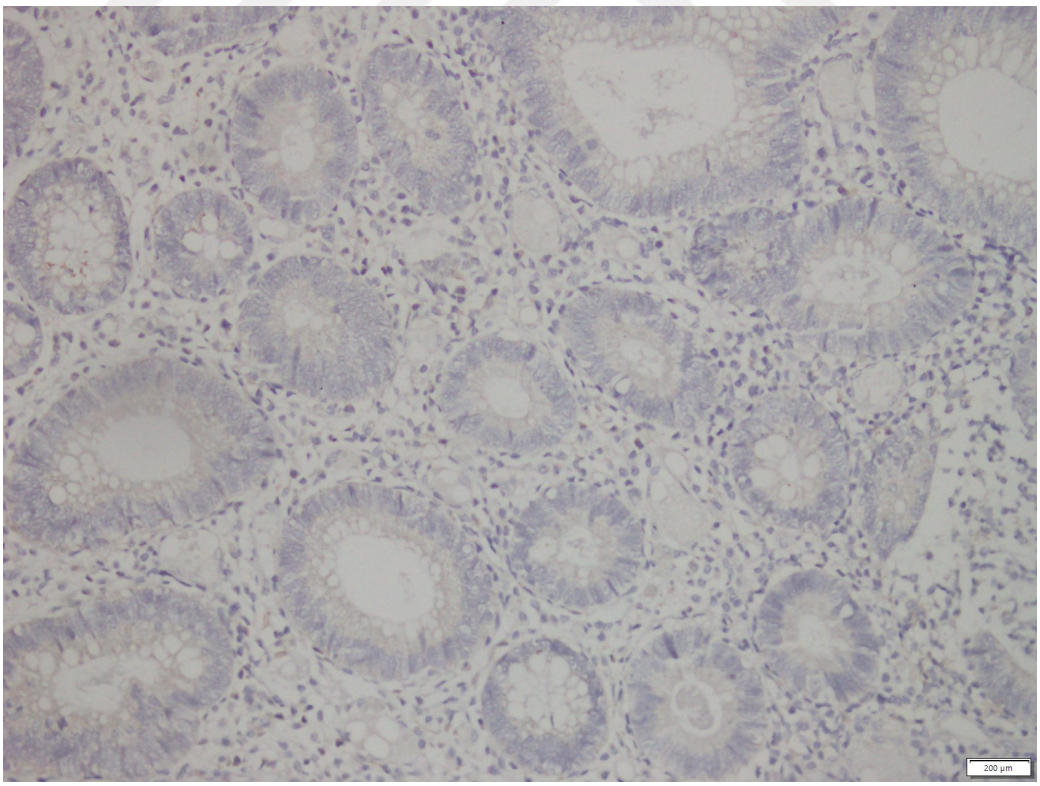

Resim 5.1: Ektopik kript yapıları içeren hipermüsinöz tübüler adenom (H&Ex100)



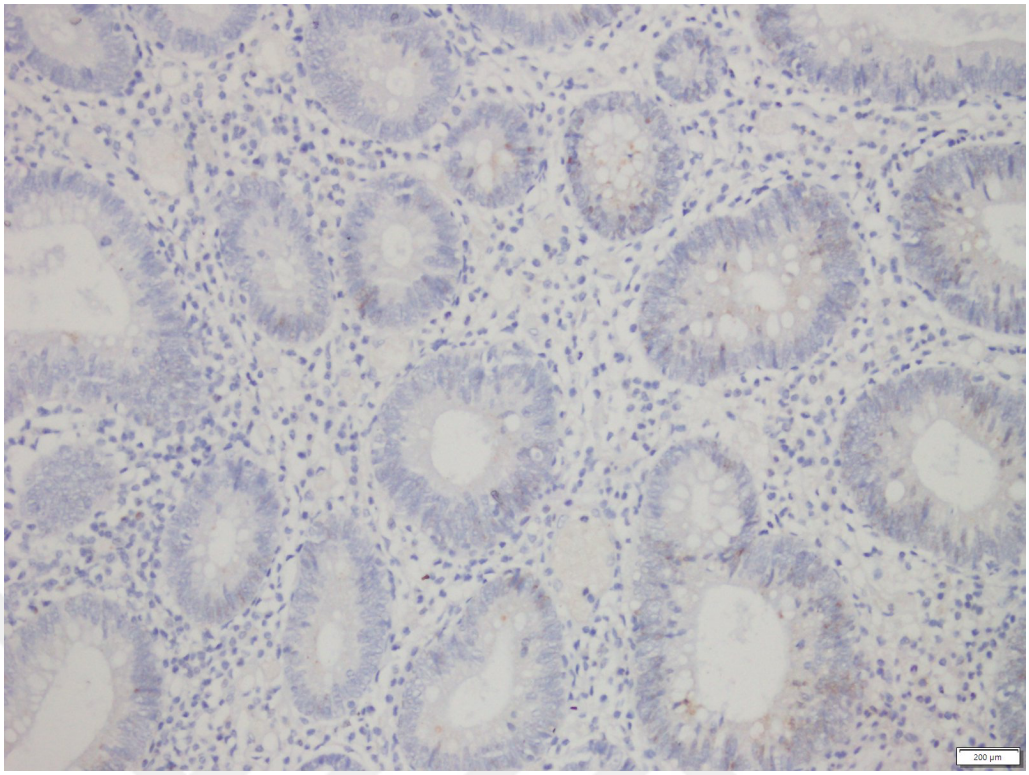

Resim 5.2: Düşük dereceli displazili tübüler adenom (H&Ex100)



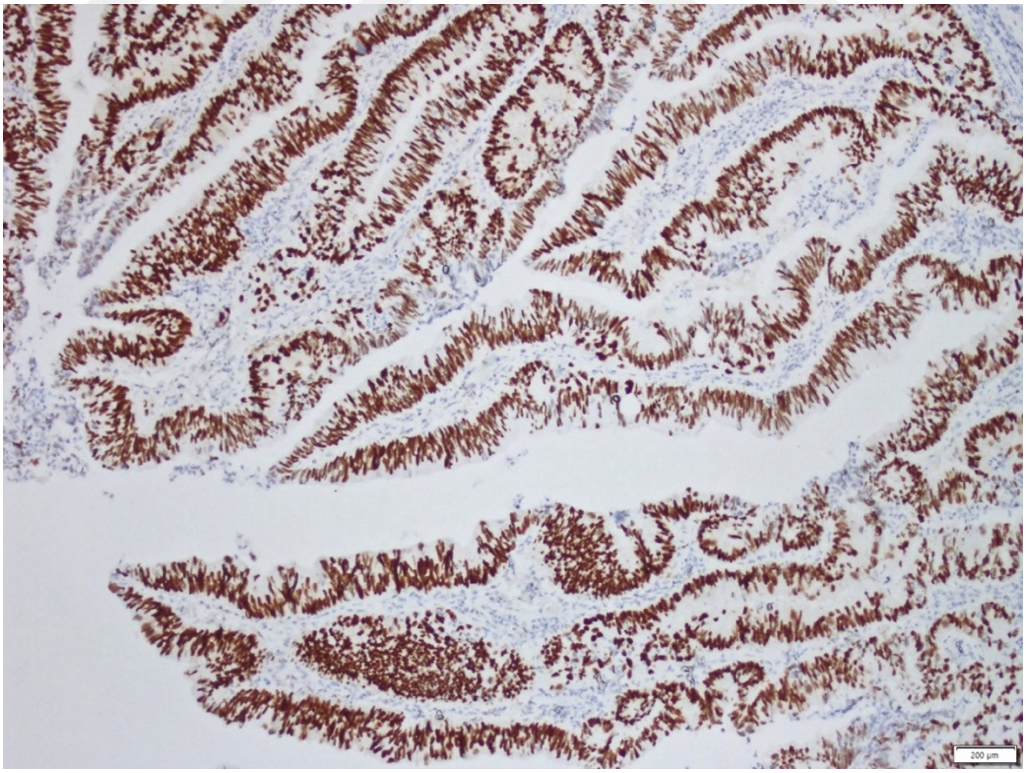

Resim 5.3: Aynı olguda stromada MFAP5 ekspresyonu (MFAP5x200)



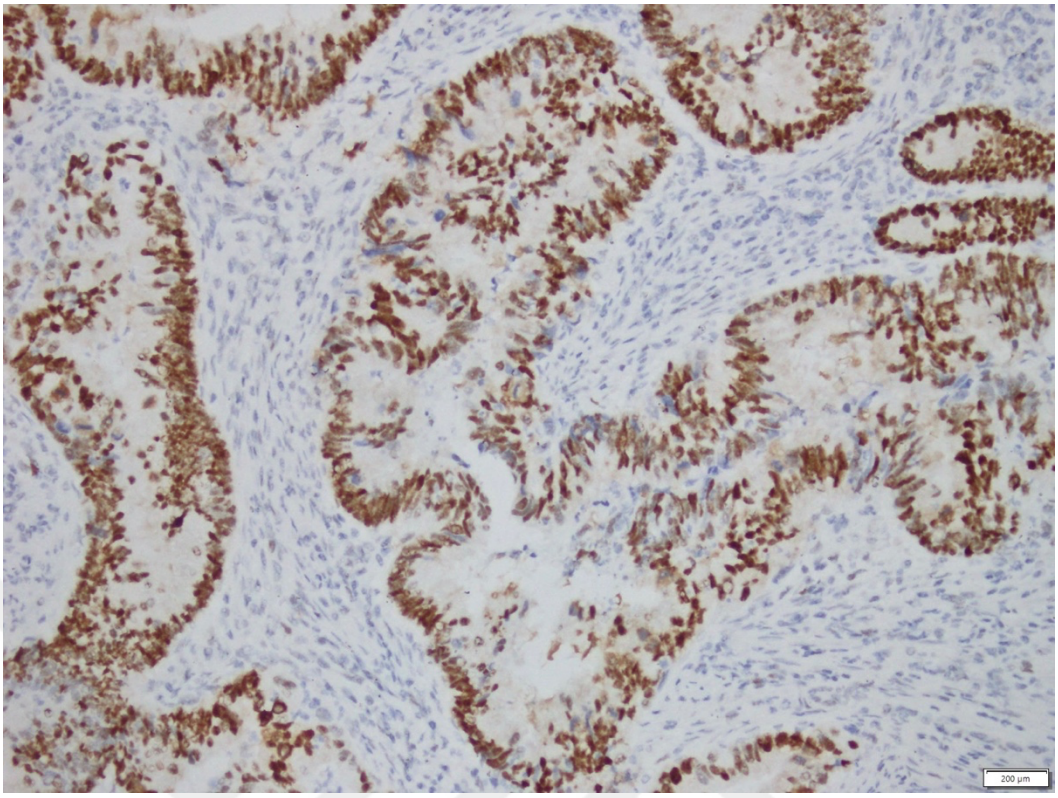

Resim 5.4: Aynı olguda TAM belirteci olan CD204'ün negatifliği (CD204x200)



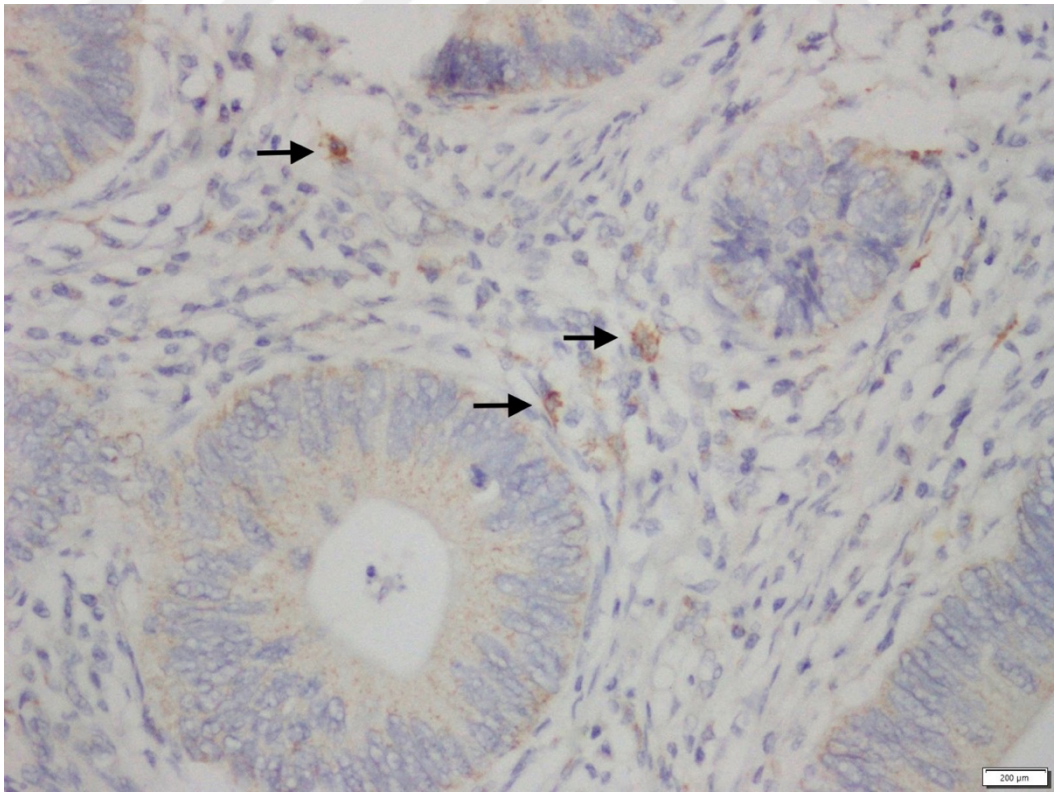

Resim 5.5: Aynı olguda stromada COL11A1 negatifliği (COL11A1x200)



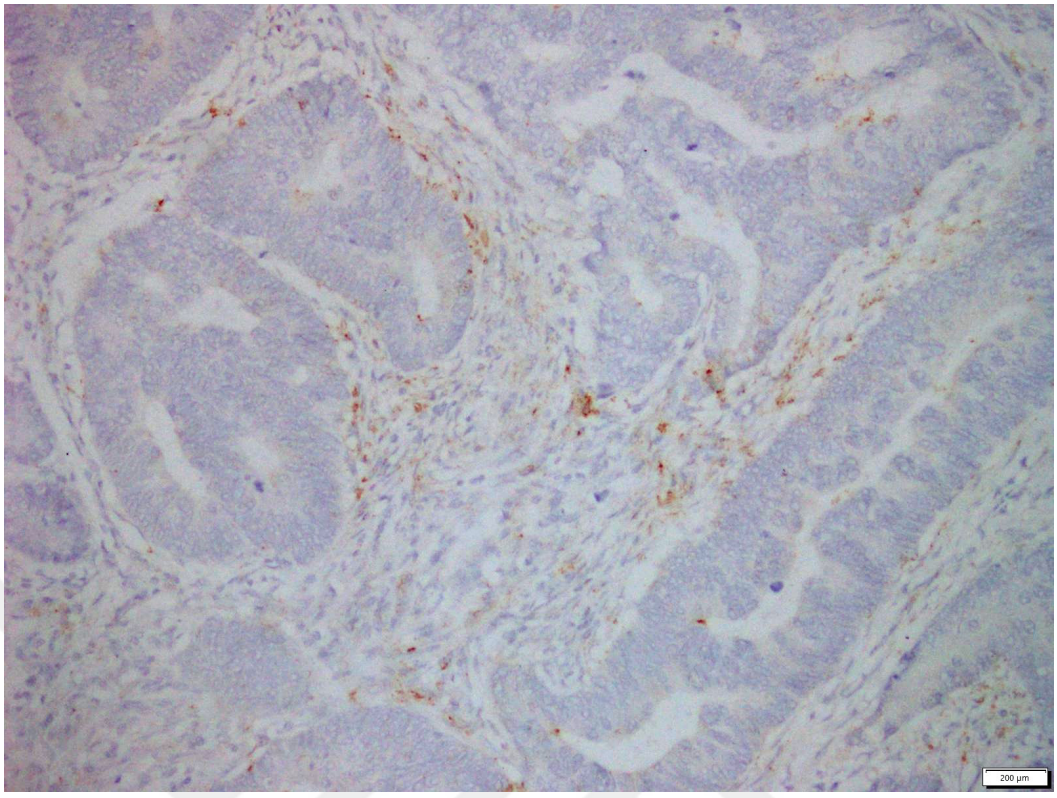

Resim 5.6: Yüksek dereceli displazili tübülovillöz adenomda P53 pozitifliği (P53x100)



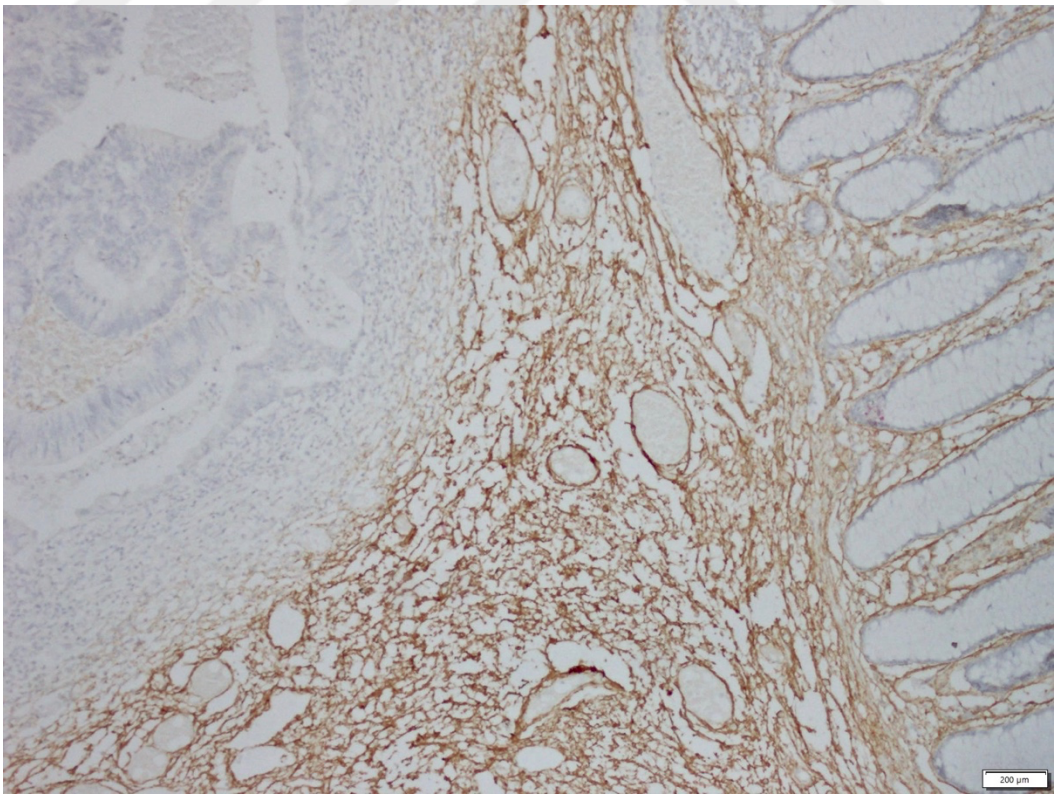
Resim 5.7: İnvaziv adenokarsinom içeren malign polipte P53 pozitifliği (P53x100)



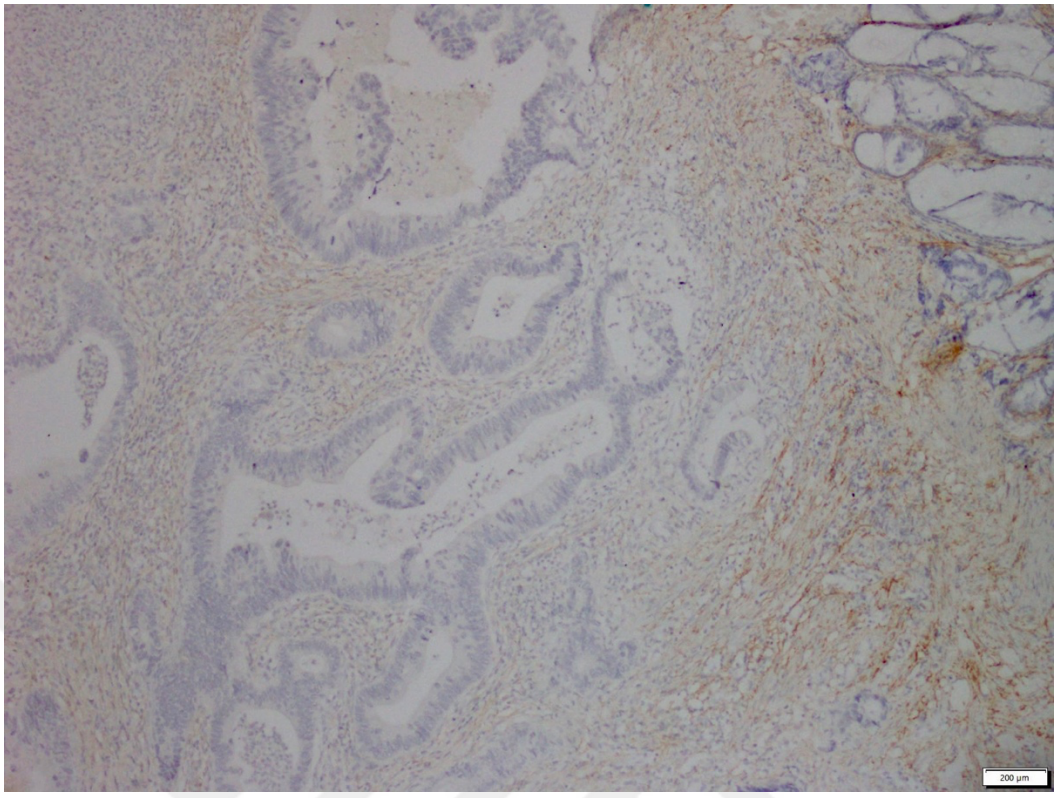
Resim 5.8: Grade 1 adenokarsinom içeren malign polipte CD204 pozitif makrofajlar (CD204x400)



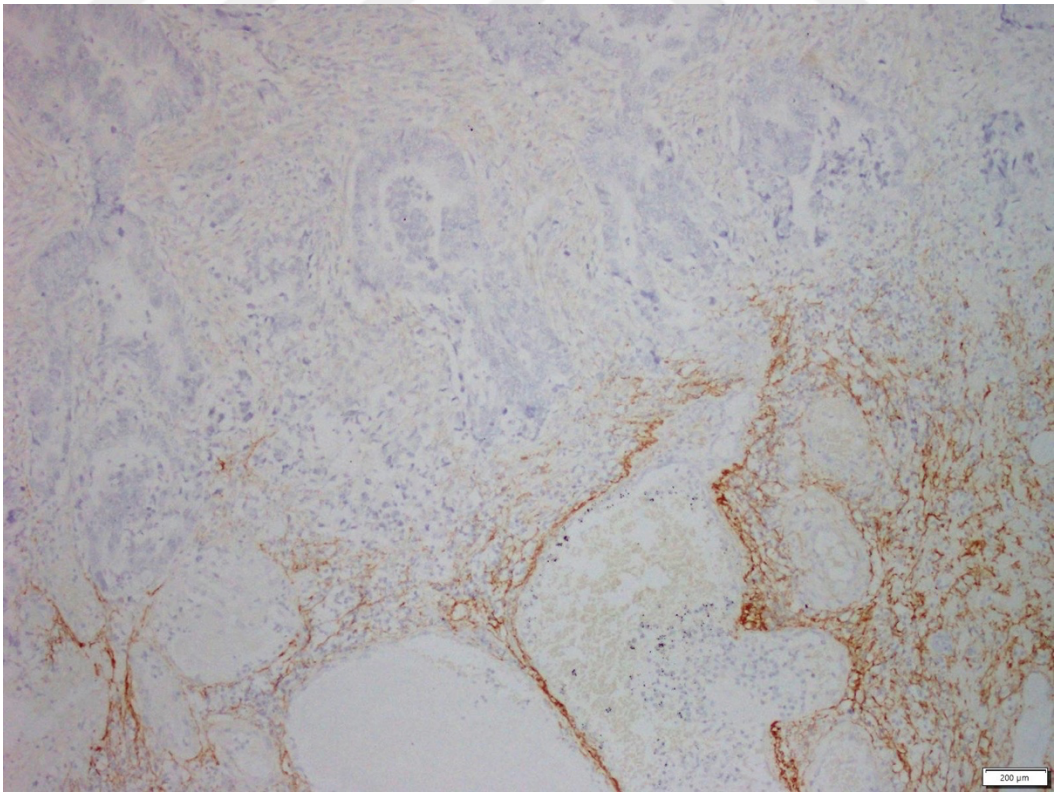
Resim 5.9: Grade 2 adenokarsinom içeren malign polipte CD204 pozitif makrofajlar (CD204x200)



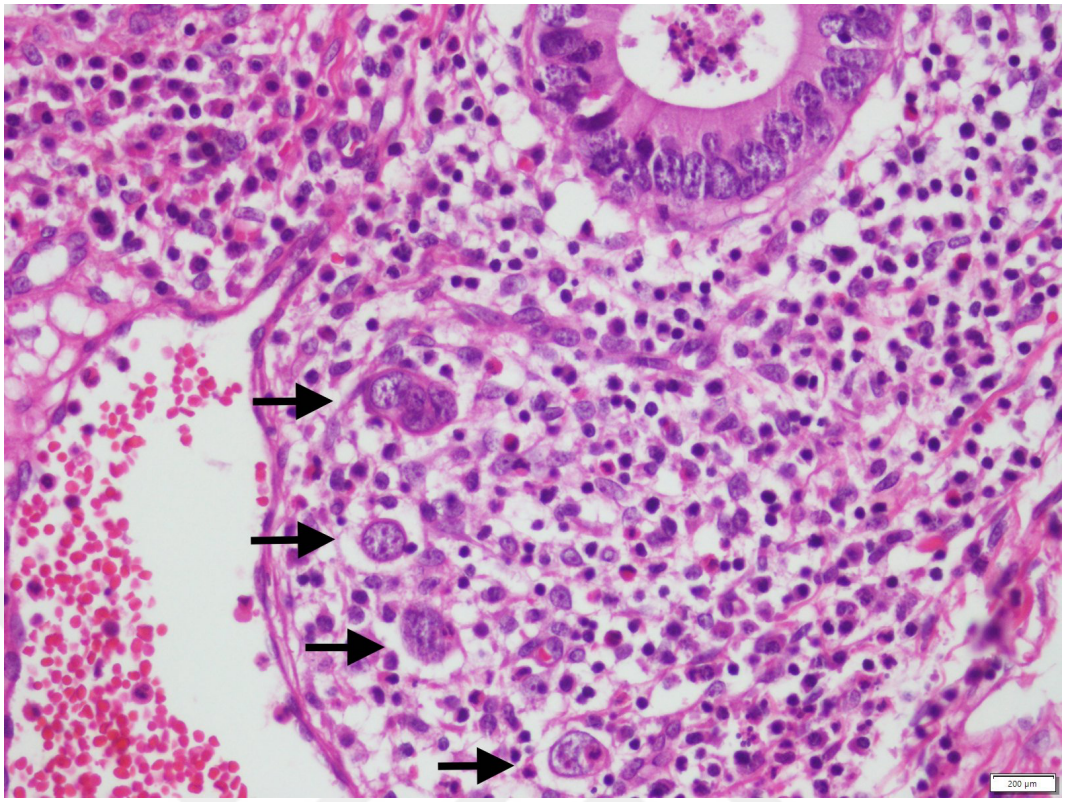
Resim 5.10: İnvaziv adenokarsinom stromasında MFAP5 ekspresyon kaybı ve normal kolon mukoza ve submukozasında komplet MFAP5 ekspresyonu (MFAP5x100)



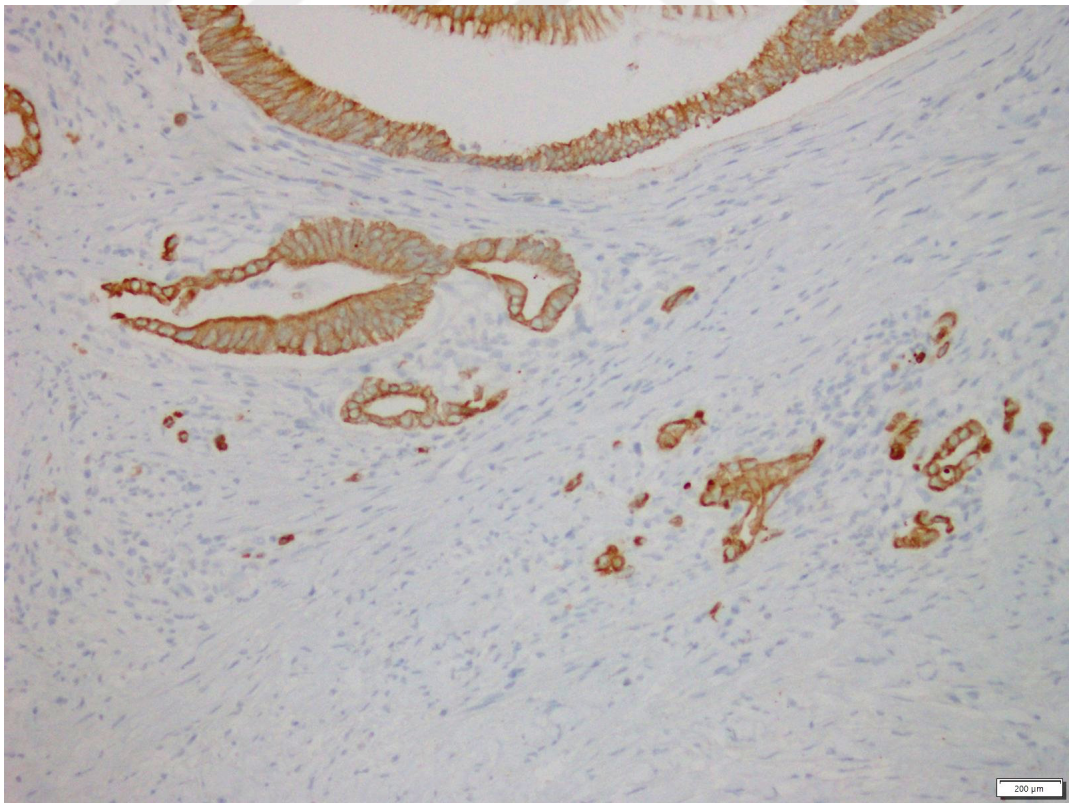

Resim 5.11: Grade 1 invaziv adenokarsinom içeren malign polip stromasında fokal MFAP5 ekspresyonu (MFAP5x100)




Resim 5.12: Grade 2 invaziv adenokarsinom stromasında MFAP5 ekspresyon kaybı ve tümör çevresindeki stromada korunmuş MFAP5 ekspresyonu (MFAP5x100)



Resim 5.13: Tümör invaziv kenarında tümör tomurcuklanması (H&Ex400)



Resim 5.14: Tümör invaziv kenarında tümör tomurcuklanması ve kötü diferansiye kümeler (PANCKx200)

# 6. TARTIŞMA

Kolorektal kanser (KRK), dünyada en sık tanı alan üçüncü kanserdir. Kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserinden sonra ikinci en sık nedenidir. 2020 yılı verilerine göre 1.9 milyondan fazla yeni KRK vakası olduğu ve KRK nedenli 935.000 ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı 2017 yılındaki Kanser İstatistikleri verilerine göre kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen kanserler arasında üçüncü sırada bulunmaktadır (2). KRK gelişimi genetik ve epigenetik değişikliklerin aşamalı olarak birikimiyle gerçekleşen heterojen bir süreçtir ve KRK'ların büyük kısmı prekürsör lezyon olarak tanımlanan adenomatöz poliplerden kaynaklanmaktadır (3,4). Kolorektal poliplerde kanser prevelansı %0,2 ile %5 arasında değişmektedir (158).

Çalışmamıza dahil edilen 154 olgunun %70,8'i erkek, %29,2'si kadındır ve literatür ile uyumlu olarak adenom görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır (10).

Kolorektal adenomların görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve 50 yaş üstü hastalarda adenom görülme sıklığı yaklaşık %50'dir (10,11). Çalışmamızda hastaların yaş aralığı 29 ile 94 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 62,4±11,4'tür.

Çalışmamıza dahil edilen adenomların %87'si sol kolon, %13'ü sağ kolon yerleşimlidir ve literatür ile uyumlu olarak sol kolon yerleşimi daha yüksek orandadır (9,12,13).

Polip boyutu 1 cm'den daha büyük olan poliplerde yüksek dereceli displazi görülme sıklığı artmaktadır (159,160). Çalışmamızda polip boyutlarının medyan değeri MP grubunda 1,7 (0,7-2,6) cm, İMK içeren adenom grubunda 2 (0,2-3) cm, YDDA grubunda 1,3 (0,2-3) cm, DDDA grubunda 0,5 (0,2-2,2) cm'dir. Çalışmamızda DDDA'ların %68'inin boyutu 1 cm'den küçük, YDDA'ların %76'sının ve İMK içeren adenomların %79,3'ünün boyutu 1 cm'den daha büyüktür. 2 cm'den daha büyük boyutlu poliplerde kanser görülme riskinin %10 ile %20 arasında olduğu bildirilmektedir (161). Çalışmamızda 2 cm'den daha büyük boyutlu 36 polip bulunmaktadır ve bu poliplerin 8'i (%22,2) malign poliptir.

Psödoinvazyon adenomatöz poliplerin %2-4'ünde görülmektedir ve sol kolon yerleşimli poliplerde daha sıktır (30,61). Çalışmamızda adenomların %9,3'ünü

psödoinvazyon görülen adenomlar oluşturmaktadır ve literatüre benzer şekilde tamamı (%100) sol kolon yerleşimlidir.

Kolorektal adenomlar; Paneth hücreleri, skuamöz diferansiasyon, berrak hücre değişikliği, endokrin hücreler, osseöz metaplazi ve melanositik hücreler gibi özellikler bulundurabilmektedir (17).

Konvansiyonel adenomların nadir görülen morfolojik alt tipleri arasında en yaygın olan Paneth hücrelerinden zengin subtiptir. Paneth hücreleri adenomların yaklaşık %20'sinde görülebilmektedir. Proksimal yerleşimli adenomlarda ve genç hastalarda daha sıktır (25,26). Çalışmamızda poliplerin 3'ünde (%1,9) Paneth hücreleri saptanmış olup bu poliplerin 2'si sol kolon, 1'i sağ kolon yerleşimlidir.

Kolorektal Adenomların %0,1'inden azında moruler formda veya keratinizasyon gösterebilen skuamöz metaplazi bulunmaktadır (27). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde poliplerin 1'inde (%0,65) skuamöz diferansiasyon saptanmıştır.

Yarık benzeri serrasyon ve belirgin eozinofilik sitoplazmalı, santral yerleşimli kalem gibi ince nükleuslara sahip uzun kolumnar hücrelerin varlığı TSA için karakteristiktir. Polipoid TSA'ların villöz yapılarında görülen ektopik kript yapıları flat TSA'larda nadiren bulunmaktadır (47). Ektopik kriptlerin TSA'ların tüm alanlarında bulunmadığı ancak en azından fokal olarak bulunması gerektiği bildirilmiştir (162). TSA'nın belirgin serrasyon gösteren tübülovillöz adenomdan ayrımında yarık benzeri serrasyonun TSA için en spesifik özellik olduğu düşünülmektedir. Hafezi-Bakhtiari ve arkadaşlarının çalışmasında 160 villöz ve tübülovillöz adenomun 55'inde (%34) ektopik kript yapıları saptanırken, 10'unda (%6,2) sitoplazmik eozinofili (adenomun %50'sinden azında) saptanmıştır. TSA'da tanımlanan lüminal serrasyon vakaların hiçbirinde görülmemiştir. Sporadik villöz ve tübülovillöz adenomlarda TSA'lar ile aynı derecede ve yaygınlıkta olmasa da ektopik kript yapıları ve sitoplazmik eozinofilinin görülebildiği bildirilmiştir (163).

Çalışmamızda kolorektal adenomlarda görülebilen morfolojik değişiklikleri incelediğimizde her biri farklı vakalarda olmak üzere 154 olgunun 18'inde (%11,7) ektopik kript yapıları, 9'unda (%5,8) fokal serrated patern, 5'inde (%3,2) sitoplazmik eozinofili, 10'unda (%6,5) hipermüsinöz değişiklik varlığı saptanmıştır.

Son yıllarda tümör gelişimi ve progresyonunun büyük oranda tümör mikroçevresinden etkilendiğine dair giderek artan kanıtlar mevcuttur (164). Tümör mikroçevresi, tümör hücreleri, immün sistem hücreleri, fibroblastlar, myofibroblastlar, endotelyal hücreler, perisitler, adipositler ve ekstrasellüler matriks bileşenlerinden oluşmaktadır (5–7).

MFAP5 (mikrofibril ilişkili protein 5, MAGP2) tüm dokularda ekstrasellüler matriks içinde bulunan 25 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (117). MFAP5 ekstrasellüler matrikste elastik mikrofibrillerin birikiminde ve hücre adhezyonunda rol oynamaktadır (118,119).

KRK'de olduğu gibi invaziv karsinomların bir kısmında tümör stromasında belirgin desmoplastik reaksiyon görülmektedir (134). Submukozal invaziv adenokarsinoma eşlik eden desmoplastik reaksiyon, ECM birikimi, ECM döngüsünün düzensizliği, fibroblast proliferasyonunun artışı, interstisyel fibriler kollajenlerin birikimi ve bazal membran yapısının bozulması ile ilişkilidir (165). MFAP5 bağ dokudaki matür mikrofibrilleri boyayarak benign stromanın tanınmasını kolaylaştırmaktadır. Tümör stromasında MFAP5 kaybının muhtemelen desmoplastik reaksiyonda matür mikrofibrillerin eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (135). Literatürde MFAP5'in tümör stromasındaki desmoplastik reaksiyonu, normal bağ dokusundan ayırabilen bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur (134,166).

Çeşitli organ tümörlerinde yapılan çalışmalarda MFAP5'in tümör stromasındaki ekspresyonu farklılık göstermektedir. Over kanserinde MFAP5'in epitel ve stromada artmış ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (130–132). Zhou ve arkadaşlarının çeşitli patolojik evrelerdeki mesane tümörlerinde yaptıkları çalışmada immünhistokimyasal olarak stromada yüksek MFAP5 ekspresyonunun ileri patolojik evre ve invazyon derinliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (167). Jia ve arkadaşlarının prostat kanser stroması ile normal prostat stromasının gen ekspresyon profillerini karşılaştırdığı çalışmada yaklaşık 3800 önemli ekspresyon değişikliği tespit edildiği ve MFAP5'in incelenen tüm genler arasında en önemli değişikliği (down regülasyon) gösterdiği bildirilmiştir (133).

Farklı tümör tiplerindeki MFAP5 ekspresyon değişikliklerinin tümör stromalarının farklı biyolojik özelliklerine bağlı olabileceği ve tümörün agresifliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (134).

Zhao ve arkadaşlarının 24 kolorektal polip ve 19 KRK vakasında yaptıkları çalışmada MFAP5'in normal kolon duvarının tüm katlarındaki normal bağ dokusunda hem fibroblastlarda hem de ekstrasellüler matrikste ekspresyon gösterdiği ve vakaların hiçbirinde epitelyal komponentte boyanma olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 19 KRK vakasının tümünde (%100) MFAP5 ekspresyonunun en fazla tümör kitlesi içinde olmak üzere tümör stromasında belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır ve tümör invaziv sınırında, yüksek dereceli displazi alanlarında, yoğun inflamatuar hücre infiltratlarının olduğu alanlarda ve müsin göllerinin etrafındaki stromada MFAP5 ile daha heterojen bir boyanma olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 24 kolorektal polibin 12'sinde psödoinvazyonun mevcut olduğu ve psödoinvazyon içeren poliplerin 9'unun (%75) stromasında MFAP5 ile boyanma saptandığı, gerçek invazyonu olan 10 polibin 8'inde (%80) MFAP5 ile belirgin ekspresyon kaybı olduğu bildirilmiştir (134).

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde MFAP5 ile normal bağ dokusunda hem fibroblastlarda hem de ekstrasellüler matrikste boyanma saptanmış olup epitelyal komponentte ekspresyon görülmemiştir.

Literatürde KRK ve kolon polip vakalarında yüksek dereceli displazi alanlarında sıklıkla MFAP5'in boyanmasında azalma olduğu bildirilmiştir. Yüksek dereceli displazi alanlarındaki stromal değişikliklerin invazyon gerçekleşmeden önce başladığı ileri sürülmüştür (134).

Çalışmamızda DDDA grubunda MFAP5 ile boyanma kaybı olan olgu bulunmazken %92'sinde komplet boyanma, %8'inde fokal boyanma saptanmıştır. YDDA grubunun %70'inde MFAP5 ile komplet boyanma, %26'sında fokal boyanma ve %4'ünde boyanma kaybı saptanmıştır. İMK içeren adenom grubunun %27,6'sında komplet boyanma, %51,7'sinde fokal boyanma ve %20,7'sinde boyanma kaybı saptanmıştır. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde yüksek dereceli displazi alanlarında MFAP5'in komplet boyanmasında azalma saptanması stromal değişikliklerin invazyon gerçekleşmeden önce başlamış olabileceği varsayımını desteklemektedir.

Çalışmamızda MP grubunun %72'sinde MFAP5 ile boyanma kaybı, %24'ünde fokal boyanma, %4'ünde komplet boyanma saptanmıştır ve bu bulgular literatür ile uyumludur. Çalışmamızda MP grubunda MFAP5 ile boyanma kaybının anlamlı olarak daha sık görüldüğü, YDDA grubunda ise MFAP5 ile boyanma olmasının anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Çalışmamızda MFAP5 ile psödoinvazyon görülen adenomların (12/129) 6'sında komplet boyanma, 6'sında fokal boyanma görülmüştür. Psödoinvazyon görülen adenomların hiçbirinde boyanma kaybı saptanmamıştır. Psödoinvazyon görülen DDDA'ların (3/50) 2'sinde (%66,6) komplet, 1'inde (%33,3) fokal MFAP5 ekspresyonu saptanmıştır. Psödoinvazyon görülen YDDA'ların (4/50) 3'ünde (%75) komplet boyanma, 1'inde (%25) fokal boyanma saptanmıştır. Psödoinvazyon görülen İMK içeren adenomların (5/29) 4'ünde (%80) fokal boyanma, 1'inde (%20) komplet boyanma saptanmıştır.

Çalışmamızda psödoinvazyon görülen olguların hiçbirinde boyanma kaybı olmaması, psödoinvazyon görülen DDDA ve YDDA olgularında yüksek oranda komplet boyanma görülmesi nedeniyle MFAP5'in kolorektal adenomlarda tanı zorluğuna neden olan psödoinvazyonun gerçek invazyondan ayrımında kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte psödoinvazyon görülen İMK içeren adenomlarda MFAP5 ile boyanma kaybı görülmemiştir ancak gerçek invazyon psödoinvazyon ayrımının en zorlayıcı ve en değerli olduğu olgularda %80 oranında fokal boyanma görülmesi, çalışmamızda İMK içeren adenom grubunun %20,7'sinde boyanma kaybı saptanması ve literatürde anlamlı boyanma kabul edeceğimiz herhangi bir boyanma oranının tanımlanmamış olmasının değerlendirmeyi zorlaştıracağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda MFAP5 boyanma kaybı olan olguların polip boyutu medyan değeri 1,9 (0,3-3cm), fokal boyanma olan olguların medyan değeri 1,3 (0,2-2,5cm), komplet boyanma olan olguların medyan değeri 1 (0,2-3cm) olarak saptanmıştır. MFAP5 boyanma kaybı olan grubun polip boyutunun; fokal boyanma gösteren gruba ve komplet boyanma gösteren gruba göre anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır. Bu sonucun polip boyutu ile displazi derecesi arasındaki ilişkiden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde kolorektal adenomlar ve malign poliplerde MFAP5 ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörlerin ilişkisini araştıran bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde MFAP5 ekspresyon durumu ile yerleşim yeri, polip tipi, villöz oran yüzdesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda MP grubunda MFAP5 ekspresyon durumu ile tümör kalınlığı, invazyon derinliği, tümör derecesi, lenfatik invazyon durumu, tümör tomurcuklanması skoru ve kötü diferansiye kümeler arasında ilişkinin istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi için yeterli vaka sayısı sağlanamamıştır.

Tümör mikroçevresini ve epitelyal-mezenkimal dönüşümü yansıtan bir bulgu olan tümör tomurcuklanmasının MFAP5 ekspresyonunu etkileyebilecek bir parametre olabileceği düşünülmüştür ancak literatürde tümör tomurcuklanması ile MFAP5 ekspresyonu ilişkisini araştıran bir çalışma mevcut değildir.

Desmoplastik reaksiyonu normal bağ dokudan ayırabilen çok az güvenilir biyobelirteç vardır (134) yeni biyobelirteçlerin tanımlanması, kolorektal poliplerde yanlış tanı ve tedaviye neden olan psödoinvazyonun gerçek invazyondan ayrımını kolaylaştıracaktır. MFAP5'in kolorektal poliplerde invazyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz ancak daha geniş vaka serilerinde daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

CD204 (çöpçü reseptör A (SRA), makrofaj çöpçü reseptörü (MSR)), çöpçü reseptör olarak adlandırılan transmembran reseptör ailesinin bir üyesidir. Makrofajlar ve dendritik hücreler gibi miyeloid hücrelerde eksprese edilmektedir (136). CD204, CD163 ve CD206 gibi M2 makrofaj belirteçleri ile karakterize edilen M2 benzeri TAM'ların birçok tümör tipinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (136).

M1 ve M2 makrofaj isimlendirmesi in vitro çalışmalara dayanmaktadır. Her tümör tipinde TAM'lar tümöre özgü fenotipte ve heterojen popülasyonlar gösterebilmektedir. Bununla birlikte TAM alt tipleri tümör içinde ve tümör çevresindeki stroma arasında da farklılık gösterebilmektedir (168). Bu nedenle çalışmamızda kolorektal adenomlarda ve malign poliplerde CD204 pozitif makrofaj sayısı displazi/tümör stroması içinde (iCD204) ve periferinde (pCD204) ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Tümör doku tipi ve yerleşiminde farklılığa rağmen çeşitli tümör dokularında yapılan immünohistokimyasal çalışmaların %80'inden fazlasında daha yüksek sayıda

TAM varlığının daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (169). İnsan tümör hücreleriyle yapılan in vitro çalışmalar ve hayvan modelli çalışmalar TAM'ların anjiyogenezi uyararak ve antitümöral bağışıklığı baskılayarak tümör hücresinin büyümesini desteklediğini göstermektedir (169).

CD163 ve CD204 gibi M2 makrofaj belirteçleri ile yapılan son çalışmalarda M2 TAM yoğunluğunun CD68 pozitif TAM yoğunluğuna göre kötü prognozla daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (113).

CD68 pozitif total makrofaj sayısının yüksekliği KRK'li farklı hasta gruplarında iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (168). Gulubova ve arkadaşlarının 210 KRK vakasında yaptıkları çalışmada tümör invaziv alanındaki düşük CD68 pozitif makrofaj sayısının lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve daha ileri tümör evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (170). Literatürde CD68 pozitifliği ile gösterilen toplam makrofaj sayısının aksine M2 benzeri fenotipe sahip makrofaj sayısının yüksekliği KRK'li hastalarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (168).

M2 makrofaj belirteçleri arasında da farklılıklar görülmektedir. Shigeoka ve arkadaşları özofagusun skuamöz hücreli kanserinde CD204 pozitif TAM'ların CD163 pozitif TAM'lara göre tümör progresyonu ile daha fazla ilişkili olduğunu bildirmiştir (137).

Literatürde prekanseröz lezyonlarda TAM'ların fonksiyonel rolü ile ilgili araştırmalar oldukça sınırlıdır. Mide adenomları ve kolorektal adenomlarda TAM'ların rolünün araştırıldığı yalnızca 2 çalışma mevcuttur (8,171). CD204 (+) TAM'ların, konvansiyonel adenomun kolorektal adenokarsinoma ilerlemesindeki olası fonksiyonel rolleri henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (8).

Taniyama ve arkadaşlarının kolorektal adenomlarda yaptıkları çalışmada normal mukoza, düşük dereceli displazili adenom ve yüksek dereceli displazili adenom gruplarındaki ortalama CD204 pozitif TAM sayıları sırasıyla 38,2, 70,0 ve 115,3 olarak bildirilmiştir ve yüksek dereceli displazili adenom grubunda ortalama TAM sayısının düşük dereceli displazili adenom grubundan belirgin şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8). Literatürde kolorektal adenomlarda ve malign poliplerde CD204 pozitif makrofaj sayısının displazi/tümör stroması içinde ve periferinde ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamızda iCD204 pozitif TAM sayılarının medyan değerleri DDDA grubunda 0 (0-24), YDDA grubunda 0 (0-23), İMK içeren adenom grubunda 0 (0-30), MP grubunda 16 (0-60) olarak bulunurken, pCD204 pozitif TAM sayılarının medyan değerleri DDDA grubunda 0 (0-36), YDDA grubunda 10,5 (0-57), İMK içeren adenom grubunda 20 (0-62) ve MP grubunda 62 (0-120) olarak saptanmıştır. Gruplar içinde periferik TAM sayılarının displazi/tümör stroması içindeki TAM sayılarından daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda MP grubunun iCD204 pozitif TAM sayısının diğer 3 gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. DDDA grubunun pCD204 pozitif TAM sayısının diğer 3 gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu ayrıca MP grubunun pCD204 pozitif makrofaj sayısının YDDA grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın bu sonuçları CD204 (+) TAM'ların kolorektal adenomdan karsinom gelişim sürecinde önemli bir rol oynadığı varsayımını desteklemektedir.

MP grubunda iCD204 ve pCD204 pozitif TAM sayısı ile tümör kalınlığı, invazyon derinliği, tümör derecesi, lenfatik invazyon, tümör tomurcuklanma skoru ve kötü diferansiye kümelerin derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Taniyama ve arkadaşlarının çalışmasında adenom boyutu ile TAM sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (8). Benzer şekilde çalışmamızda iCD204 pozitif TAM sayısı ve pCD204 pozitif TAM sayısı ile polip boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf, aynı yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür.

Cooks ve arkadaşları KRK'de TAM sayısının P53 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (172). Taniyama ve arkadaşları ise kolorektal adenomlarda CD204 pozitif TAM sayısının P53 pozitif adenomlarda daha yüksek olduğunu bildirmiştir (8). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak olguların iCD204 pozitif makrofaj sayısının medyan değeri ve pCD204 pozitif makrofaj sayısının medyan değeri P53 pozitif poliplerde P53 negatif poliplere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Cui ve arkadaşlarının 120 KRK vakasında yaptıkları çalışmada M1 makrofajlar, tümör metastatik yeteneği ile negatif ilişkiliyken M2 makrofajlar, lenfatik, karaciğer metastazı ve tümörün histolojik derecesi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Yüksek M2/M1 oranının kötü klinik ve patolojik parametreler ile

ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, M2 makrofaj miktarının ve M2/M1 makrofaj oranının, KRK hastalarında karaciğer metastazını öngörebilecek bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (173).

Kolorektal adenomların polipektomi ile tedavi edilmesi ve vakaların uzun süreli takip verilerinin yokluğu, CD204 (+) TAM sayısının prognostik faktörler ile ilişkisinin istatistiksel önemini azaltmaktadır (8).

TAM'ların mikroçevresel uyaranlara bağlı olarak M1 ve M2 alt tipleri arasında geçiş yapabileceği, tümör gelişiminin ilk aşamalarında M1 benzeri fenotipin proinflamatuar özelliklerini gösterirken tümör hücreleri invazyon ve metastaz yapmaya başladığında M2 benzeri bir fenotipe dönüşebildiği bildirilmektedir. Bu bulgulara dayanarak, makrofajların M2 fenotipten M1 fenotipe dönüşümünü hedefleyen terapötik yaklaşımların tümör büyümesinin inhibe edilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (116).

CD204 pozitif makrofajların kolorektal adenomun karsinoma progresyonunda önemli bir rolü olabileceğini ve tümör gelişiminin inhibe edilmesinde etkili olabilecek M2 fenotip makrofajların M1 fenotip makrofajlara dönüştürülmesini hedefleyen terapötik yaklaşımlarda kullanılabileceğini düşünmekteyiz ancak bu süreçte CD204 pozitif makrofajların fonksiyonel rolünün aydınlatılması, M1 ve M2 makrofaj subtipleri ile ilişkilerinin saptanması, TAM aktivasyon yolaklarının ve düzenleyicilerinin kapsamlı bir şekilde incelenmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

COL11A1, COL11A1 geni tarafından kodlanan, esas olarak kıkırdak dokusunda bulunan bir minör fibriler kollajen olan Tip 11 kollajenin üç alfa zincirinden birini oluşturmaktadır (138–140). COL11A1'in tümör komşuluğunda yerleşen CAF'ların bir alt tipi tarafından eksprese edildiği düşünülmektedir (143).

COL11A1 ekspresyonun meme sklerozan adenozis, kronik pankreatit ve divertikülit gibi benign inflamatuar süreçlerde görülmediği bildirilmiştir (147,155).

Freire ve arkadaşlarının meme biyopsilerinde yaptıkları çalışmada infiltratif tümörlerin %93'ünde, invaziv olmayan lezyonların %4'ünde proCOL11A1 ekspresyonu saptanmış olup invaziv lezyonların tanısında kullanılabilir bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (174).

Garcia-pravia ve arkadaşlarının pankreas duktal adenokarsinom ve kronik pankreatit vakalarında yaptıkları çalışmada pankreas duktal adenokarsinom vakalarının desmoplastik stromasında proCOL11A1 ile güçlü boyanma saptanırken kronik pankreatit vakalarında boyanma görülmediği veya zayıf boyanma olduğu bildirilmiştir (147).

Literatürde ülseratif kolit ve Crohn vakalarının aktif ve inaktif alanlarından alınan kolon biyopsilerinin transkripsiyon profillerinin, enfeksiyöz kolit ve normal kolon biyopsileri ile karşılaştırıldığı çalışmalarda COL11A1 geninin ekspresyon seviyelerinde herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (175,176). Farklı tümörlerde COL11A1 ekspresyon artışının sadece CAF'ların yoğun olduğu desmoplazi alanlarında gözlenmesi, inflamatuar hastalıklarda fibroblastların COL11A1 ekspresyonu göstermemesi COL11A1'in CAF'lar için spesifik bir belirteç olduğunu desteklemektedir (144–149).

COL11A1 ekspresyonu normal dokularda çok düşük olmasına rağmen kolorektal, over, meme ve pankreas gibi birçok kanser tipinde önemli ölçüde artmaktadır (146,147,174,177). COL11A1 ekspresyon artışı genellikle agresif tümör fenotipi ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (143,150). Bunun aksine Akut Miyeloid Lösemi, Kronik Lenfositik Lösemi, B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi ve Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma gibi hematolojik malignitelerde ise COL11A1'in ekspresyon artışı iyi prognoz ile ilişkilidir (145).

Kolorektal kanserde COL11A1 ekspresyonunun, ailesel adenomatöz polipozis ile ilişkili tümörlerde ve sporadik kolorektal kanserde APC / β-katenin yolu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (151). Sporadik kolorektal adenomlarda COL11A1 ekspresyonu görülmemekle birlikte ailesel adenomatozis polipozis adenomlarında düşük oranda COL11A1 ekspresyonu saptanmıştır (148,151,165).

Fischer ve arkadaşlarının çalışmasında 15 KRK'nin 5'inde (%33,3) COL11A1 gen ekspresyonu görülmemiştir (148). KRK'lerde COL11A1 genini ekspresyon yüzdesini gösteren daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde normal ve malign kolon dokusunda COL11A1 ekspresyonunun lokalizasyonunu araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Bowen ve arkadaşlarının kollajen 11 a1 ve a2 poliklonal antikorları ile kolon biyopsilerinde kollajen 11 boyanmasının lokalizasyonunu araştırdıkları çalışmada

hem normal hem de malign kolon dokusunda immün boyanma gösterilmiştir. Bu çalışmada normal kolonda goblet hücrelerinin golgi cisimciğinde jukstanükleer nokta benzeri boyanma saptanmıştır (178).

Galvan ve arkadaşlarının 51 KRK olgusunda COL11A1 (DMTX1/1E8.33) monoklonal antikorunu kullanarak yaptıkları çalışmada normal kolon dokusu ve KRK epitel hücrelerinde boyanma saptanmadığı ve 51 KRK vakasının 48'inde boyanma saptandığı bildirilmiştir (155). Çalışmamızda normal kolon dokusunda boyanma saptanmamış olup adenom ve malign poliplerin sadece stromal hücrelerinde boyanma saptanmıştır.

Zhang ve arkadaşlarının 16'sı psödoinvazyon içeren 21 kolorektal adenom ve 50 malign polipten oluşan çalışmasında COL11A1 ekspresyonu stromada boyanan hücre sayısına göre değerlendirilmiş olup boyanan hücre sayısı <10 hücre/BBA ise fokal boyanma, ≥10 hücre/BBA ise diffüz boyanma olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, MP'lerin %72'sinde invaziv kansere komşu stromal hücrelerde COL11A1 ekspresyonu saptanırken kolorektal adenomların tamamında (%100) COL11A1 ekspresyonu saptanmamıştır ve MP'lerde COL11A1 ekspresyon oranlarının invazyon derinliği ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Kikuchi Sm1 invazyonu olan malign poliplerin %37,5'inde COL11A1 ile pozitif boyanma saptanırken Sm2 ve daha derin invazyonu olan malign poliplerin %88,2'sinde pozitif boyanma saptanmıştır. Bu çalışmaya göre COL11A1 biyobelirtecinin malign polipler ile psödoinvazyonu ayırt etmeye yardımcı olabileceği düşünülmüştür (165).

Çalışmamızda Galvan ve arkadaşlarının KRK olgularında yaptıkları çalışmaya benzer şekilde COL11A1 boyanma yüzdeleri değerlendirilmiştir ve COL11A1 boyanma yüzdesi medyan değerleri DDDA grubunda 5 (0-50), YDDA grubunda 5 (0-40), İMK içeren adenom grubunda 5 (0-30) ve MP grubunda 1 (0-30) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda COL11A1 boyanma yüzdeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda literatürden farklı olarak üç adenom grubunda da COL11A1 ekspresyonu saptanmıştır. Bununla birlikte literatürden farklı olarak MP grubunda COL11A1 boyanma yüzdesi medyan değeri adenom gruplarından daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızın literatürle uyumlu olmayan bu sonuçlarının malign polip olgu sayısının az olması ve kullandığımız antikorun poliklonal olmasıyla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

P53 proteinini kodlayan tümör baskılayıcı gen TP53, 17. Kromozomun kısa kolunda lokalize, 393 aminoasitten oluşan transkripsiyon faktörüdür (152).

P53, DNA tamiri ve hücrenin oksidatif strese yanıtını düzenleyen genlerin transkripsiyonunda rol almakta ve genomik stabilitenin korunmasına yardımcı olmaktadır. Normal dokuda P53 ekspresyonu son derece düşüktür. P53 proteini kısa yarılanma ömrü (5-45 dakika) nedeniyle normal koşullar altında immünhistokimyasal olarak saptanamamaktadır.

P53 genindeki mutasyonlar, daha kararlı ve immünohistokimyasal olarak saptanabilen P53 proteininin üretilmesine yol açmaktadır. P53 mutasyonu kolorektal adenomun karsinoma progresyonunda son aşamada gerçekleşmektedir ve adenomdan invaziv kolorektal karsinoma doğru ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır (74,153,154).

Sousa ve arkadaşlarının 33 düşük dereceli displazili adenom ve 17 yüksek dereceli displazili adenomda yaptıkları ve P53'ün %10'dan daha fazla hücrenin nükleer boyanması durumunda pozitif kabul kabul edildiği çalışmada düşük dereceli displazili adenomların %97'sinde P53 negatif olarak saptanırken yüksek dereceli displazili adenomların %47'sinde P53 pozitif olarak saptanmıştır. Adenomların derecesi ile P53 pozitifliği arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada 10 mm'den daha büyük boyutlu adenomların daha sık p53 pozitifliği gösterdiği saptanmıştır (154). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak P53 pozitif poliplerin boyutunun P53 negatif poliplere göre anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır.

Vernillo ve arkadaşlarının 56 düşük dereceli displazili adenom, 22 yüksek dereceli displazili adenomda yaptıkları çalışmada adenomların %48,7'sinde P53 ile pozitif boyanma saptanmıştır. Bu çalışmada düşük dereceli displazili adenomların %37,5'inde, yüksek dereceli displazili adenomların %77,3'ünde (intramukozal karsinom içeren adenomların %66,7'sinde, malign poliplerin %88,9'unda) P53 pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca villöz tip polipler ile P53 pozitifliği arasında ve displazi derecesi ile P53 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (179). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde P53 pozitif poliplerin villöz oran yüzdesinin P53 negatif poliplere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Literatürde çok sayıda çalışma kolorektal poliplerde P53 pozitifliğinin displazi derecesi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (180–183).

Çalışmamızda P53 ekspresyonu poliplerin %40,3'ünde pozitif, %59,7'sinde negatif olarak değerlendirilmiştir. DDDA'ların tamamında (%100) P53 negatif olarak saptanmıştır. YDDA'ların 18'inde (%36), İMK içeren adenomların 23'ünde (%79,3), MP'lerin 21'inde (%84) p53 pozitif olarak saptanmıştır. Literatüre benzer şekilde DDDA grubundan malign polip grubuna doğru gidildikçe p53 pozitifliğinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda MP grubunda P53 pozitifliği ile tümör kalınlığı, invazyon derinliği, adenokarsinom derecesi, lenfatik invazyon durumu, tümör tomurcuklanması skoru ve kötü diferansiye kümelerin derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca MP grubunda p53 pozitifliği ile poliplerin yerleşim yeri, polip boyutu, polip tipi ve villöz oran yüzdesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Kolon adenomlarının karsinoma progresyonunda tümör mikroçevresinin rolünü tam olarak ortaya koyabilmek için tümör mikroçevresinin tüm bileşenlerinin ve düzenleyicilerinin araştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 7. SONUÇLAR

Çalışmamızda kolorektal adenomların malign transformasyonunda MFAP5, CD204, COL11A1 ve P53 ekspresyonu ve bu biyobelirteçlerin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1- Olguların yaş aralığı 29 ile 94 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 62,4±11,4'tür.

2- Olguların %70,8'i erkek, %29,2'si kadındır.

3- Poliplerin %87'si sol kolon, %13'ü sağ kolon yerleşimlidir.

4- DDDA'ların %68'inin boyutu 1 cm'den küçük, YDDA'ların %76'sının ve İMK içeren adenomların %79,3'ünün boyutu 1 cm'den daha büyüktür.

5- Adenomların %9,3'ünü psödoinvazyon görülen adenomlar oluşturmaktadır ve literatüre benzer şekilde tamamı (%100) sol kolon yerleşimlidir.

6- Poliplerin 3'ünde (%1,9) Paneth hücreleri saptanmış olup bu poliplerin 2'si sol kolon, 1'i sağ kolon yerleşimlidir.

7- 154 olgunun 18'inde (%11,7) ektopik kript yapıları, 9'unda (%5,8) fokal serrated patern, 5'inde (%3,2) sitoplazmik eozinofili, 10'unda (%6,5) hipermüsinöz değişiklik, 1'inde (%0,65) skuamöz diferansiasyon varlığı saptanmıştır.

8- MFAP5 ile psödoinvazyon görülen adenomların hiçbirinde boyanma kaybı saptanmamıştır.

9- MFAP5 ekspresyonu psödoinvazyon görülen DDDA'ların (3/50) 2'sinde (%66,6) komplet, 1'inde (%33,3) fokal, YDDA'ların (4/50) 3'ünde (%75) komplet, 1'inde (%25) fokal, intramukozal karsinom içeren adenomların (5/29) 4'ünde (%80) fokal, 1'inde (%20) komplet olarak saptanmıştır.

10- Çalışmamızda MP grubunda MFAP5 boyanma kaybının anlamlı olarak daha sık görüldüğü, YDDA grubunda ise MFAP5 ile boyanma olmasının anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır.

12- MFAP5 boyanma kaybı olan grubun polip boyutunun; fokal boyanma gösteren gruba ve komplet boyanma gösteren gruba göre anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır.

13- MP grubunun iCD204 pozitif TAM sayısının diğer 3 gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

14- DDDA grubunun pCD204 pozitif TAM sayısının diğer 3 gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu ayrıca MP grubunun pCD204 pozitif makrofaj sayısının YDDA grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

15- iCD204 pozitif TAM sayısı ve pCD204 pozitif TAM sayısı ile polip boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf, aynı yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

16- Olguların iCD204 pozitif makrofaj sayısının medyan değeri ve pCD204 pozitif makrofaj sayısının medyan değeri P53 pozitif poliplerde P53 negatif poliplere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

17- COL11A1 boyanma yüzdeleri açısından çalışma grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

18- DDDA grubundan malign polip grubuna doğru gidildikçe p53 pozitifliğinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

19- P53 pozitif poliplerin boyutunun P53 negatif poliplere göre anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır.

20- P53 pozitif poliplerin villöz oran yüzdesinin P53 negatif poliplere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

# KAYNAKLAR


1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021;71(3):209–49.
2. Kara F, Keskinkılıç B. Türkiye kanser istatistikleri 2017. 2021; https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 807-818.
4. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM BJ. Genetic Alterations During Colorectal-Tumor Development. J Occup Environ Med. 1989;31(10):815.
5. Witz IP, Levy-Nissenbaum O. The tumor microenvironment in the post-PAGET era. Cancer Lett. 2006;242(1):1–10.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell. 2011;144(5):646–74.
7. Ping Q, Yan R, Cheng X, Wang W, Zhong Y, Hou Z, et al. Cancer-associated fibroblasts: overview, progress, challenges, and directions. Cancer Gene Ther. 2021;28(9):1074.
8. Taniyama D, Taniyama K, Kuraoka K, Yamamoto H, Zaitsu J, Saito A, et al. CD204-Positive tumor-associated macrophages relate to malignant transformation of colorectal adenoma. Anticancer Res. 2019;39(6):2767–75.
9. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, Lam AK. Tumours of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. p. 157–192.
10. Clark JC, Collan Y, Eide TJ, Estève J, Ewen S, Gibbs NM, et al. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. Int J Cancer. 1985;36(2):179–86.
11. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med. 2012;366(8):687-696.
12. Arminski TC, McLean DW. Incidence and distribution of adenomatous polyps of the colon and rectum based on 1,000 autopsy examinations. Dis Colon Rectum. 1964;7(4):249–61.
13. Bussey HJ. Gastrointestinal polyposis. Gut. 1970;11(11):970-978.
14. Turner JK, Williams GT, Morgan M, Wright M, Dolwani S. Interobserver agreement in the reporting of colorectal polyp pathology among bowel cancer screening pathologists in Wales. Histopathology. 2013;62(6):916–24.
15. Osmond A, Li-Chang H, Kirsch R, Divaris D, Falck V, Liu DF, et al. Interobserver variability in assessing dysplasia and architecture in colorectal adenomas: A multicentre Canadian study. J Clin Pathol. 2014;67(9):781–6.
16. Imperiale TF, Juluri R, Sherer EA, Glowinski EA, Johnson CS, Morelli MS. A risk index for

advanced neoplasia on the second surveillance colonoscopy in patients with previous adenomatous polyps. Gastrointest Endosc. 2014;80(3):471–8.

17. Noffsinger AE. Fenoglio-Preiser's Gastrointestinal Pathology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. p. 2813-2890.
18. Redston M. Driman DK. Epithelial Neoplasms of Large İntestine. In: Odze and Goldblum's Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. 3th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. p. 737-778.
19. Sawhney MS, Dickstein J, Leclair J, Lembo C, Yee E. Adenomas with high-grade dysplasia and early adenocarcinoma are more likely to be sessile in the proximal colon. Color Dis. 2015;17(8):682–8.
20. Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, Göritzer B, Schrutka-Kölbl C, Brownstone E, et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: A multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(2):183–8.
21. Dubé C, Yakubu M, McCurdy BR, Lischka A, Koné A, Walker MJ, et al. Risk of Advanced Adenoma, Colorectal Cancer, and Colorectal Cancer Mortality in People With Low-Risk Adenomas at Baseline Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2017;112(12):1790–801.
22. Atkin W, Brenner A, Martin J, Wooldrage K, Shah U, Lucas F, et al. The clinical effectiveness of different surveillance strategies to prevent colorectal cancer in people with intermediategrade colorectal adenomas: A retrospective cohort analysis, and psychological and economic evaluations. Health Technol Assess (Rockv). 2017;21(25):1-536.
23. Brooks DD, Winawer SJ, Rex DK, Zauber AG, Kahi CJ, Smith R a, et al. Colonoscopy surveillance after polypectomy and colorectal cancer resection. Am Fam Physician. 2008;77(7):995–1002.
24. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2006;56(3):143-185.
25. Mahon M, Xu J, Yi X, Liu X, Gao N, Zhang L. Paneth Cell in Adenomas of the Distal Colorectum Is Inversely Associated with Synchronous Advanced Adenoma and Carcinoma. Sci Rep. 2016;6(April):1–7.
26. Joo M, Shahsafaei A, Odze RD. Paneth cell differentiation in colonic epithelial neoplasms: evidence for the role of the Apc/β-catenin/Tcf pathway. Hum Pathol. 2009;40(6):872–80.
27. Ueo T, Kashima K, Daa T, Kondo Y, Sasaki A, Yokoyama S. Immunohistochemical analysis of morules in colonic neoplasms: Morules are morphologically and qualitatively different from squamous metaplasia. Pathobiology. 2005;72(5):269–78.
28. Domoto H, Terahata S, Senoh A, Sato K, Aida S, Tamai S. Clear cell change in colorectal adenomas: Its incidence and histological characteristics. Histopathology. 1999;34(3):250–6.
29. Greene FL. Epithelial misplacement in adenomatous polyps of the colon and rectum. Cancer. 1974;33(1):206-217.

30. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. Pseudo-carcinomatous invasion in adenomatous polyps of the colon and rectum. J Clin Pathol. 1973;26(1):25–31.
31. Robert ME. The Malignant Colon Polyp: Diagnosis and Therapeutic Recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(6):662–7.
32. Kuo E, Wang K, Liu X. A Focused Review on Advances in Risk Stratification of Malignant Polyps. Gastroenterol Res. 2020;13(5):163–83.
33. Yang JF, Tang SJ, Lash RH, Wu R, Yang Q. Anatomic distribution of sessile serrated adenoma/polyp with and without cytologic dysplasia. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(3):388–93.
34. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. Am J Surg Pathol. 2003;27(1):65–81.
35. Kudo SE, Tamura S, Nakajima T, Yamano HO, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest Endosc. 1996;44(1):8–14.
36. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, Wockner L, et al. Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma. Am J Surg Pathol. 2014;38(2):158–66.
37. Qazi TM, O'Brien MJ, Farraye FA, Gould RW, Chen CA, Schroy PC. Epidemiology of goblet cell and microvesicular hyperplastic polyps. Am J Gastroenterol. 2014;109(12):1922–32.
38. Chetty R, Bateman AC, Torlakovic E, Wang LM, Gill P, Al-Badri A, et al. A pathologist's survey on the reporting of sessile serrated adenomas/polyps. J Clin Pathol. 2014;67(5):426–30.
39. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. Am J Gastroenterol. 2012;107(9):1315–29.
40. Huang CC, Frankel WL, Doukides T, Zhou XP, Zhao W, Yearsley MM. Prolapse-related changes are a confounding factor in misdiagnosis of sessile serrated adenomas in the rectum. Hum Pathol. 2013;44(4):480–6.
41. Pai RK, Hart J, Noffsinger AE. Sessile serrated adenomas strongly predispose to synchronous serrated polyps in non-syndromic patients. Histopathology. 2010;56(5):581–8.
42. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. Gut. 2017;66(1):97–106.
43. Cenaj O, Gibson J, Odze RD. Clinicopathologic and outcome study of sessile serrated adenomas/polyps with serrated versus intestinal dysplasia. Mod Pathol. 2018;31(4):633-42.
44. Liu C, Walker NI, Leggett BA, Whitehall VL, Bettington ML, Rosty C. Sessile serrated adenomas with dysplasia: Morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. Mod Pathol. 2017;30(12):1728–38.
45. O'Brien MJ, Zhao Q, Yang S. Colorectal serrated pathway cancers and precursors. Histopathology. 2015;66(1):49–65.
46. Bettington ML, Walker NI, Rosty C, Brown IS, Clouston AD, McKeone DM, et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. Mod Pathol.

2015;28(3):414–27.

47. Bettington ML, Chetty R. Traditional serrated adenoma: An update. Hum Pathol. 2015;46(7):933–8.
48. Teo NZ, Wijaya R, Ngu JCY. Management of malignant colonic polyps. J Gastrointest Oncol. 2020;11(3):469–74.
49. Aarons CB, Shanmugan S, Bleier JIS. Management of malignant colon polyps: Current status and controversies. World J Gastroenterol. 2014;20(43):16178–83.
50. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. World J Gastroenterol. 2010;16(25):3103–11.
51. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. Endoscopy. 2020;52(8):687–700.
52. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93–9.
53. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology. 1985;89(2):328–36.
54. Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, Dozois RR, Wolff BG, Pemberton JH, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. Dis Colon Rectum. 1991;34(4):323–8.
55. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. Endoscopy. 1993;25(7):455-461.
56. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1995;38(12):1286–95.
57. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2002;45(2):200–6.
58. Kitajima K, Fujimori T, Fuji S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: A Japanese collaborative study. J Gastroenterol. 2004;39(6):534–43.
59. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2020;25(1):1-42.
60. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2015;20(2):207–39.
61. Cooper HS, Deppisch LM, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, et al. Pathology of the malignant colorectal polyp. Hum Pathol. 1998;29(1):15–26.
62. Butte JM, Tang P, Gonen M, Shia J, Schattner M, Nash GM, et al. Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp. Dis Colon Rectum. 2012;55(2):122–7.

63. Ishii M, Ota M, Saito S, Kinugasa Y, Akamoto S, Ito I. Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2009;24(9):1069–74.
64. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: Prognostic significance and quality of pathology reporting. Cancer. 2012;118(3):628–38.
65. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer. Am J Surg Pathol. 2016;40(1):103–12.
66. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol. 2017;30(9):1299–311.
67. Bosch S, Teerenstra S, De Wilt JW, Cunningham C, Nagtegaal I. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: A systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy. 2013;45(10):827–34.
68. Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K, et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. Am J Surg Pathol. 2012;36(2):193–201.
69. Ueno H, Shinto E, Shimazaki H, Kajiwara Y, Sueyama T, Yamamoto J, et al. Histologic Categorization of Desmoplastic Reaction: Its Relevance to the Colorectal Cancer Microenvironment and Prognosis. Ann Surg Oncol. 2015;22(5):1504–12.
70. Hacking S, Ebare K, Angert M, Lee L, Vitkovski T, Thomas R, et al. Immature Stroma and Prognostic Profiling in Colorectal Carcinoma: Development and Validation of Novel Classification Systems. Pathol Res Pract. 2020;216(7):152970.
71. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, Tomsho LP, Rennert HS, Rennert G, et al. Tumor-Infiltrating lymphocytes, Crohn's-like lymphoid reaction, and survival from colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2016;108(8):1–8.
72. Rössler O, Betge J, Harbaum L, Mrak K, Tschmelitsch J, Langner C. Tumor size, tumor location, and antitumor inflammatory response are associated with lymph node size in colorectal cancer patients. Mod Pathol. 2017;30(6):897–904.
73. Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2002;38(7):867-871.
74. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. Gastroenterology. 2020;158(2):291-302.
75. Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. 2020;27(1):20–6.
76. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. Br J Surg. 2002;89(7):845-860.
77. Wu F, Yang J, Liu J, Wang Y, Mu J, Zeng Q, et al. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):1–35.
78. Gascard P, Tlsty TD. Carcinoma-associated fibroblasts: Orchestrating the composition of malignancy. Genes Dev. 2016;30(9):1002–19.
79. Kanzaki R, Pietras K. Heterogeneity of cancer-associated fibroblasts: Opportunities for precision

medicine. Cancer Sci. 2020;111(8):2708–17.
80. Nurmik M, Ullmann P, Rodriguez F, Haan S, Letellier E. In search of definitions: Cancer-associated fibroblasts and their markers. Int J Cancer. 2020;146(4):895–905.
81. Park D, Sahai E, Rullan A. SnapShot: Cancer-Associated Fibroblasts. Cell. 2020;181(2):486-486.e1.
82. Pallangyo CK, Ziegler PK, Greten FR. IKKβ acts as a tumor suppressor in cancer-associated fibroblasts during intestinal tumorigenesis. J Exp Med. 2015;212(13):2253–66.
83. An Y, Liu F, Chen Y, Yang Q. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in cancer. J Cell Mol Med. 2020;24(1):13–24.
84. Zhang R, Qi F, Zhao F, Li G, Shao S, Zhang X, et al. Cancer-associated fibroblasts enhance tumor-associated macrophages enrichment and suppress NK cells function in colorectal cancer. Cell Death Dis. 2019;10(4):273.
85. Henke E, Nandigama R, Ergün S. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. Front Mol Biosci. 2020;6(January):1–24.
86. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. Nat Rev Cancer. 2016;16(9):582–98.
87. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. Nat Med. 2013;19(11):1423–37.
88. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. J Cell Sci. 2010;123(24):4195–200.
89. Salesse S, Odoul L, Chazée L, Garbar C, Duca L, Martiny L, et al. Elastin molecular aging promotes MDA-MB-231 breast cancer cell invasiveness. FEBS Open Bio. 2018;8(9):1395–404.
90. Casey T, Bond J, Tighe S, Hunter T, Lintault L, Patel O, et al. Molecular signatures suggest a major role for stromal cells in development of invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2009;114(1):47–62.
91. Naba A, Clauser KR, Hoersch S, Liu H, Carr SA, Hynes RO. The matrisome: In silico definition and in vivo characterization by proteomics of normal and tumor extracellular matrices. Mol Cell Proteomics. 2012;11(4):1–18.
92. Provenzano PP, Inman DR, Eliceiri KW, Knittel JG, Yan L, Rueden CT, et al. Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. BMC Med. 2008;6:1–15.
93. Mammoto T, Jiang A, Jiang E, Panigrahy D, Kieran MW, Mammoto A. Role of collagen matrix in tumor angiogenesis and glioblastoma multiforme progression. Am J Pathol. 2013;183(4):1293–305.
94. Conti JA, Kendall TJ, Bateman A, Armstrong TA, Papa-Adams A, Xu Q, et al. The desmoplastic reaction surrounding hepatic colorectal adenocarcinoma metastases aids tumor growth and survival via αv integrin ligation. Clin Cancer Res. 2008;14(20):6405–13.
95. Schober M, Jesenofsky R, Faissner R, Weidenauer C, Hagmann W, Michl P, et al. Desmoplasia and chemoresistance in pancreatic cancer. Cancers (Basel). 2014;6(4):2137–54.
96. Deak SB, Glaug MR, Pierce RA, Bancila E, Amenta P, Mackenzie JW, et al. Desmoplasia in Benign and Malignant Breast Disease is Characterized by Alterations in Level of mRNAs Coding

for Types I and III Procollagen. Matrix. 1991;11(4):252–8.

97. Kim H, Cha J, Jang M, Kim P. Hyaluronic acid-based extracellular matrix triggers spontaneous M2-like polarity of monocyte/macrophage. Biomater Sci. 2019;7(6):2264–71.
98. Wesley RB, Meng X, Godin D, Galis ZS. Extracellular matrix modulates macrophage functions characteristic to atheroma: Collagen type I enhances acquisition of resident macrophage traits by human peripheral blood monocytes in vitro. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(3):432–40.
99. Perri RT, Kay NE, McCarthy J, Vessella RL, Jacob HS, Furcht LT. Fibronectin enhances in vitro monocyte-macrophage-mediated tumoricidal activity. Blood. 1982;60(2):430-435.
100. Egeblad M, Rasch MG, Weaver VM. Dynamic interplay between the collagen scaffold and tumor evolution. Curr Opin Cell Biol. 2010;22(5):697–706.
101. Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular Matrix degradation and remodeling in development and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(12):a005058.
102. Ruffell B, Affara NI, Coussens LM. Differential macrophage programming in the tumor microenvironment. Trends Immunol. 2012;33(3):119–26.
103. Edin S, Wikberg ML, Dahlin AM, et al. The distribution of macrophages with a M1 or M2 phenotype in relation to prognosis and the molecular characteristics of colorectal cancer. PLoS One. 2012;7(10):e47045.
104. Rőszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. Mediators Inflamm. 2015;2015:816460.
105. Yao Y, Xu XH, Jin L. Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy. Front Immunol. 2019;10(MAR):1–13.
106. Sica A, Larghi P, Mancino A, Rubino L, Porta C, Totaro MG, et al. Macrophage polarization in tumour progression. Semin Cancer Biol. 2008;18(5):349–55.
107. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. J Clin Invest. 2012;122(3):787-795.
108. Heusinkveld M, van der Burg SH. Identification and manipulation of tumor associated macrophages in human cancers. J Transl Med. 2011;9(1):216.
109. Mills CD, Lenz LL, Harris RA. A breakthrough: Macrophage-directed cancer immunotherapy. Cancer Res. 2016;76(3):513–6.
110. Svatek RS, Zhao XR, Morales EE, Jha MK, Tseng TY, Hugen CM, Hurez V, Hernandez J, Curiel TJ. Sequential intravesical mitomycin plus Bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma: translational and phase I clinical trial. Clin Cancer Res. 2015 Jan 15;21(2):303-11.
111. Laoui D, van Overmeire E, de Baetselier P, van Ginderachter JA, Raes G. Functional relationship between tumor-associated macrophages and macrophage colony-stimulating factor as contributors to cancer progression. Front Immunol. 2014;5(Oct):1–15.
112. Yang Z, Zhang M, Peng R, Liu J, Wang F, Li Y, et al. The prognostic and clinicopathological value of tumor-associated macrophages in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2020;35(9):1651–61.

113. Takeya M, Komohara Y. Role of tumor-associated macrophages in human malignancies: friend or foe? Pathol Int. 2016;66(9):491–505.
114. Vinnakota K, Zhang Y, Selvanesan BC, Topi G, Salim T, Sand-Dejmek J, et al. M2-like macrophages induce colon cancer cell invasion via matrix metalloproteinases. J Cell Physiol. 2017;232(12):3468–80.
115. Waniczek D, Lorenc Z, Śnietura M, Wesecki M, Kopec A, Muc-Wierzgoń M. Tumor-Associated Macrophages and Regulatory T Cells Infiltration and the Clinical Outcome in Colorectal Cancer. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2017;65(5):445–54.
116. Chen YCE, Mapp S, Blumenthal A, Burgess ML, Mazzieri R, Mattarollo SR, et al. The duality of macrophage function in chronic lymphocytic leukaemia. Biochim Biophys Acta - Rev Cancer. 2017;1868(1):176–82.
117. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. Science. 2015;347(6220):1260419.
118. Nehring LC, Miyamoto A, Hein PW, Weinmaster G, Shipley JM. The extracellular matrix protein MAGP-2 interacts with jagged 1 and induces its shedding from the cell surface. J Biol Chem. 2005;280(21):20349–55.
119. Deford P, Brown K, Richards RL, King A, Newburn K, Westover K, et al. MAGP2 controls Notch via interactions with RGD binding integrins: Identification of a novel ECM-integrin-Notch signaling axis. Exp Cell Res. 2016;341(1):84–91.
120. Milewicz DM, Urbán Z, Boyd C. Genetic disorders of the elastic fiber system. Matrix Biol. 2000;19(6):471–80.
121. Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA. Elastic fibres. J Cell Sci. 2002;115(Pt 14):2817-2828.
122. Kozel BA, Ciliberto CH, Mecham RP. Deposition of tropoelastin into the extracellular matrix requires a competent elastic fiber scaffold but not live cells. Matrix Biol. 2004;23(1):23–34.
123. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. J Cell Biol. 1986;103(6):2499–509.
124. Zhang H, Apfelroth SD, Hu W, Davis EC, Sanguineti C, Bonadio J, et al. Structure and expression of fibrillin-2, a novel microfibrillar component preferentially located in elastic matrices. J Cell Biol. 1994;124(5):855–63.
125. Lemaire R, Bayle J, Mecham RP, Lafyatis R. Microfibril-associated MAGP-2 stimulates elastic fiber assembly. J Biol Chem. 2007;282(1):800–8.
126. Jensen SA, Reinhard DP, Gibson MA, Weiss AS. Protein Interaction Studies of MAGP-1 with Tropoelastin and Fibrillin-1. J Biol Chem. 2001;276(43):39661–6.
127. Gibson MA, Leavesley DI, Ashman LK. Microfibril-associated glycoprotein-2 specifically interacts with a range of bovine and human cell types via α(v)β3 integrin. J Biol Chem. 1999;274(19):13060–5.
128. Chen Z, Yan X, Li K, Ling Y, Kang H. Stromal fibroblast-derived MFAP5 promotes the invasion and migration of breast cancer cells via Notch1/slug signaling. Clin Transl Oncol. 2020;22(4):522–31.

129. Albig AR, Becenti DJ, Roy TG, Schiemann WP. Microfibril-associate glycoprotein-2 (MAGP-2) promotes angiogenic cell sprouting by blocking notch signaling in endothelial cells. Microvasc Res. 2008;76(1):7–14.

130. Leung CS, Yeung TL, Yip KP, Wong KK, Ho SY, Mangala LS, et al. Cancer-associated fibroblasts regulate endothelial adhesion protein LPP to promote ovarian cancer chemoresistance. J Clin Invest. 2018;128(2):589–606.

131. Leung CS, Yeung TL, Yip KP, Pradeep S, Balasubramanian L, Liu J, et al. Calcium dependent FAK/CREB/TNNC1 signaling mediates the effect of stromal MFAP5 on ovarian cancer metastatic potential. Nat Commun. 2014;5:5092.

132. Spivey KA, Banyard J. A prognostic gene signature in advanced ovarian cancer reveals a microfibril-associated protein (MAGP2) as a promoter of tumor cell survival and angiogenesis. Cell Adhes Migr. 2010;4(2):169–71.

133. Jia Z, Wang Y, Sawyers A, Yao H, Rahmatpanah F, Xia OQ, et al. Diagnosis of prostate cancer using differentially expressed genes in stroma. Cancer Res. 2011;71(7):2476–87.

134. Zhao L, Westerhoff M, Hornick JL, Krausz T, Antic T, Xiao SY, et al. Loss of microfibril-associated protein 5 (MFAP5) expression in colon cancer stroma. Virchows Arch. 2020;476(3):383–90.

135. Chang HY, Sneddon JB, Alizadeh AA, Sood R, West RB, Montgomery K, et al. Gene expression signature of fibroblast serum response predicts human cancer progression: Similarities between tumors and wounds. PLoS Biol. 2004;2(2):206–14.

136. Sun Y, Xu S. Tumor-Associated CD204-Positive Macrophage Is a Prognostic Marker in Clinical Stage I Lung Adenocarcinoma. Biomed Res Int. 2018 Apr 16;2018:8459193.

137. Shigeoka M, Urakawa N, Nakamura T, Nishio M, Watajima T, Kuroda D, et al. Tumor associated macrophage expressing CD204 is associated with tumor aggressiveness of esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Sci. 2013;104(8):1112–9.

138. Bernard M, Yuoshioka H, Rodriguez E, Van Der Rest M, Kimura T, Ninomiya Y, et al. Cloning and sequencing of Pro-α1(XI) collagen cDNA demonstrates that type XI belongs to the fibrillar class of collagens and reveals that the expression of the gene is not restricted to cartilagenous tissue. J Biol Chem. 1988;263(32):17159–66.

139. Kadler KE, Hill A, Canty-Laird EG. Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators. Curr Opin Cell Biol. 2008;20(5):495–501.

140. Eyre DR. Collagens and cartilage matrix homeostasis. Clin Orthop Relat Res. 2004;(427 Suppl):118–22.

141. Morris NP, Bächinger HP. Type XI collagen is a heterotrimer with the composition (1 alpha, 2 alpha, 3 alpha) retaining non-triple-helical domains. J Biol Chem. 1987;262(23):11345–50.

142. Mendler M, Eich-Bender SG, Vaughan L, Winterhalter KH, Bruckner P. Cartilage contains mixed fibrils of collagen types II, IX, and XI. J Cell Biol. 1989;108(1):191–7.

143. Vázquez-Villa F, García-Ocaña M, Galván JA, García-Martínez J, García-Pravia C, Menéndez-Rodríguez P, et al. COL11A1/(pro)collagen 11A1 expression is a remarkable biomarker of

human invasive carcinoma-associated stromal cells and carcinoma progression. Tumor Biol. 2015;36(4):2213–22.

144. Nallanthighal S, Heiserman JP, Cheon DJ. Collagen type xi alpha 1 (Col11a1): A novel biomarker and a key player in cancer. Cancers (Basel). 2021;13(5):1–22.

145. Jia D, Liu Z, Deng N, Tan TZ, Huang RYJ, Taylor-Harding B, et al. A COL11A1-correlated pan-cancer gene signature of activated fibroblasts for the prioritization of therapeutic targets. Cancer Lett. 2016;382(2):203–14.

146. Cheon DJ, Tong Y, Sim MS, Dering J, Berel D, Cui X, et al. A collagen-remodeling gene signature regulated by TGF-β signaling is associated with metastasis and poor survival in serous ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2014;20(3):711–23.

147. García-Pravia C, Galván JA, Gutiérrez-Corral N, Solar-García L, García-Pérez E, García-Ocaña M, et al. Overexpression of COL11A1 by Cancer-Associated Fibroblasts: Clinical Relevance of a Stromal Marker in Pancreatic Cancer. PLoS One. 2013;8(10):1–13.

148. Fischer H, Stenling R, Rubio C, Lindblom A. Colorectal carcinogenesis is associated with stromal expression of COL11A1 and COL5A2. Carcinogenesis. 2001;22(6):875–8.

149. Fuentes-Martínez N, García-Pravia C, García-Ocaña M, Menendez-Rodríguez P, Amo J Del, Suarez-Fernandez L, et al. Overexpression of proCOL11A1 as a stromal marker of breast cancer. Histol Histopathol. 2015;30(1):87–93.

150. Raglow Z, Thomas SM. Tumor matrix protein collagen XIα1 in cancer. Cancer Lett. 2015;357(2):448–53.

151. Fischer H, Salahshor S, Stenling R, et al. COL11A1 in FAP polyps and in sporadic colorectal tumors. BMC Cancer. 2001;1:17.

152. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. Nature. 2000;408(6810):307-310.

153. Qasim B, Ali H, Hussein A. Immunohistochemical expression of p53 and bcl-2 in colorectal adenomas and carcinomas using automated cellular imaging system. Iran J Pathol. 2012;7(4):215–23.

154. Sousa WAT, Rodrigues LV, da Silva RG, Vieira FL. Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki-67 proteins in colorectal adenomas. Arq Gastroenterol. 2012;49(1):35–40.

155. Galván JA, García-Martínez J, Vázquez-Villa F, García-Ocaña M, García-Pravia C, Menéndez-Rodríguez P, et al. Validation of COL11A1/procollagen 11A1 expression in TGF-β1-activated immortalised human mesenchymal cells and in stromal cells of human colon adenocarcinoma. BMC Cancer. 2014;14(1):1–12.

156. Yasui W, Kuniyasu H, Yokozaki H, Semba S, Shimamoto F, Tahara E. Expression of cyclin E in colorectal adenomas and adenocarcinomas: Correlation with expression of Ki-67 antigen and p53 protein. Virchows Arch. 1996;429(1):13–9.

157. Yasugi A, Yashima K, Hara A, et al. Fhit, Mlh1, P53 and phenotypic expression in the early stage of colorectal neoplasms. Oncol Rep. 2008;19(1):41-47.

158. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, Robertson DJ, Anderson JC, Cruise M, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of

the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2020;159(5):1916-1934.e2.

159. Toll AD, Fabius D, Hyslop T, Pequignot E, Dimarino AJ, Infantolino A, et al. Prognostic significance of high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Color Dis. 2011;13(4):370–3.

160. Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2002;12(1):1–9.

161. Euscher ED, Niemann TH, Lucas JG, Kurokawa AM, Frankel WL. Large colorectal adenomas an approach to pathologic evaluation. Am J Clin Pathol. 2001;116(3):336–40.

162. McCarthy AJ, Serra S, Chetty R. Traditional serrated adenoma: An overview of pathology and emphasis on molecular pathogenesis. BMJ Open Gastroenterol. 2019;6(1):e000317.

163. Hafezi-Bakhtiari S, Wang LM, Colling R, Serra S, Chetty R. Histological overlap between colorectal villous/tubulovillous and traditional serrated adenomas. Histopathology. 2015;66(2):308–13.

164. Jinushi M, Komohara Y. Tumor-associated macrophages as an emerging target against tumors: Creating a new path from bench to bedside. Biochim Biophys Acta - Rev Cancer. 2015;1855(2):123–30.

165. Zhang D, Zhu H, Harpaz N. Overexpression of α1 chain of type XI collagen (COL11A1) aids in the diagnosis of invasive carcinoma in endoscopically removed malignant colorectal polyps. Pathol Res Pract. 2016;212(6):545–8.

166. Zhao L, Xu L, Hemmerich A, Ferguson NL, Guy CD, McCall SJ, et al. Reduced MFAP5 expression in stroma of gallbladder adenocarcinoma and its potential diagnostic utility. Virchows Arch. 2021;478(3):427–34.

167. Zhou Z, Cui D, Sun MH, Huang JL, Deng Z, Han BM, et al. CAFs-derived MFAP5 promotes bladder cancer malignant behavior through NOTCH2/HEY1 signaling. FASEB J. 2020;34(6):7970–88.

168. Larionova I, Tuguzbaeva G, Ponomaryova A, Stakheyeva M, Cherdyntseva N, Pavlov V, et al. Tumor-Associated Macrophages in Human Breast, Colorectal, Lung, Ovarian and Prostate Cancers. Front Oncol. 2020;10(October):1–34.

169. Komohara Y, Jinushi M, Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors. Cancer Sci. 2014;105(1):1–8.

170. Gulubova M, Ananiev J, Yovchev Y, Julianov A, Karashmalakov A, Vlaykova T. The density of macrophages in colorectal cancer is inversely correlated to TGF-β1 expression and patients' survival. J Mol Histol. 2013;44(6):679–92.

171. Taniyama D, Taniyama K, Kuraoka K, Zaitsu J, Saito A, Nakatsuka H, et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma; tumor-associated macrophages are associated to carcinoma development in gastric adenoma. Gastric Cancer. 2017;20(6):929–39.

172. Cooks T, Pateras IS, Jenkins LM, Patel KM, Robles AI, Morris J, et al. Mutant p53 cancers reprogram macrophages to tumor supporting macrophages via exosomal miR-1246. Nat Commun. 2018;9(1):771.

173. Cui YL, Li HK, Zhou HY, Zhang T, Li Q. Correlations of tumor-associated macrophage subtypes with liver metastases of colorectal cancer. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013;14(2):1003–7.
174. Freire J, Domínguez-Hormaetxe S, Pereda S, De Juan A, Vega A, Simón L, et al. Collagen, type XI, alpha 1: An accurate marker for differential diagnosis of breast carcinoma invasiveness in core needle biopsies. Pathol Res Pract. 2014;210(12):879–84.
175. Wu F, Dassopoulos T, Cope L, Maitra A, Brant SR, Harris ML, et al. Genome-wide gene expression differences in Crohn's disease and ulcerative colitis from endoscopic pinch biopsies: Insights into distinctive pathogenesis. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(7):807–21.
176. Csillag C, Nielsen OH, Borup R, Nielsen FC, Olsen J. Clinical phenotype and gene expression profile in Crohn's disease. Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol. 2007;292(1):298–304.
177. Kleinert R, Prenzel K, Stoecklein N, Alakus H, Bollschweiler E, Hölscher A, et al. Gene expression of Col11A1 is a marker not only for pancreas carcinoma but also for adenocarcinoma of the papilla of vater, discriminating between carcinoma and chronic pancreatitis. Anticancer Res. 2015;35(11):6153–8.
178. Bowen KB, Reimers AP, Luman S, Kronz JD, Fyffe WE, Oxford JT. Immunohistochemical localization of collagen type XI α1 and α2 chains in human colon tissue. J Histochem Cytochem. 2008;56(3):275–83.
179. Vernillo R, Lorenzi B, Banducci T, Minacci C, Vindigni C, Fei AL, et al. Immunohistochemical expression of p53 and Ki67 in colorectal adenomas and prediction of malignancy and development of new polyps. Int J Biol Markers. 2008;23(2):89–95.
180. Kaklamanis L, Gatter KC, Mortensen N, et al. p53 expression in colorectal adenomas. Am J Pathol. 1993;142(1):87-93.
181. Pignatelli M, Stamp GWH, Kafiri G, Lane D, Bodmer WF. Over-expression of p53 nuclear oncoprotein in colorectal adenomas. Int J Cancer. 1992;50(5):683–8.
182. Sameshima S, Kubota Y, Sawada T, Watanabe T, Kuroda T, Tsuno N, et al. Overexpression of p53 protein and histologic grades of dysplasia in colorectal adenomas. Dis Colon Rectum. 1996;39(5):562–7.
183. Sheikh RA, Min BH, Yasmeen S, et al. Correlation of Ki-67, p53, and Adnab-9 immunohistochemical staining and ploidy with clinical and histopathologic features of severely dysplastic colorectal adenomas. Dig Dis Sci. 2003;48(1):223-229.