

Kolorektal Kanserlerde p16 Ekspresyonu ve Prognostik Parametrelerle Karşılaştırılması

Expression of p16 in Colorectal Cancer and its Comparison with Prognostic Parameters

Mihriban Gürbüz, Şerife Başaran, Fevziye Kabukçuoğlu*, Özlem Bozoklu**, Gülbin Oran, İlknur Mansuroğlu

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

**Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Hücreler bölünme ve dinlenme dönemleri halindedirler. p16 INK4a, RB (retinoblastom hassas proteini) fosforilasyonunu inhibe ederek hücre siklüsünü, G1 evresinin geç döneminde durdurur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kolorektal kanserlerin %50-30'unda p16 geninin promotör bölgesinin CpG adasının hipermetile olduğunu göstermiştir. Kolorektal karsinom gelişmiş ülkelerde üçüncü sıradaki kanserdir. Çoğu vakada kolorektal karsinom displazik adenomatöz poliplerden gelişmektedir. Kolorektal karsinomun başlıca tedavisi cerrahi çıkarımdır. Bu kanserin prognozunun tahmininde bazı prognostik parametreler kullanılmaktadır. Çalışmamızda kolorektal kanserlerde p16 tümör süpresör geninin ekspresyonunun prognostik önemi diğer prognostik parametrelerle karşılaştırılarak araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya dahil edilen 54 vakanın ikisinde boyanma gözlenmemiştir. Diğer vakalarda p16 ekspresyonu yaygınlık ve yoğunluk açısından diğer prognostik faktörlerle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: p16 yaygınlık ve yoğunluğu ile yaş, cinsiyet, çap, makroskopik tip, histolojik tip, histolojik grade, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, yayılım paterni, iltihabi ve desmoplazik reaksiyon, bitişik mukozada displazi varlığı, mitoz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir.

Sonuç: Kolorektal karsinomlarda p16 ekspresyonu prognostik parametrelerle ilişkili bulunmamıştır. (*Haseki Tıp Bülteni* 2010; 48: 34-40)

Anahtar Kelimeler: p16, kolorektal kanser, prognostik parametreler

Abstract

Aim: The cells are either in dividing or resting state. p 16 INK4a, arrests the cell cycle in late period of G1 stage, by inhibiting RB phosphorylation. The studies in recent years have shown that, in 30-50% of colorectal cancer, CpG portion of promoter region of p16 gene is hypermethylated. In developed countries, colorectal carcinoma is the third most common cancer. In most cases, colorectal carcinoma develops from dysplastic adenomatous polyps. The major treatment of colorectal carcinoma is surgical excision. In order to estimate the prognosis of this cancer, some prognostic parameters are used. In our study, the prognostic significance of expression of p16 tumor suppressor gene in colorectal cancer cases was investigated by comparing it with other prognostic factors.

Methods: In 2 of 54 cases included in the study, staining was not observed. In the rest of the cases, the expression of p16 was compared with the other prognostic factors by diffusiveness and intensity.

Results: As a result, no statistically significant relationship was observed between the diffusiveness and the intensity of p16 and the age, sex, diameter, macroscopic type, histological grade, depth of invasion, lymph node metastasis, lymphovascular invasion, perineural invasion, pattern of spread, inflammatory and desmoplastic reaction, existence of dysplasia in adjacent mucosa, number of mitosis.

Conclusion: No relationship was observed between p16 expression in colorectal cancers and prognostic parameters. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2010; 48: 34-40)

Key Words: p16, colorectal cancer, prognostic parameters

Giriş

Hücreler bölünme ve dinlenme dönemleri içerisinde bulunurlar. Bu dönemler kontrol mekanizmaları ile sürekli düzenlenmektedir (1,2).

p16 geni, siklin bağımlı kinaz 4/6'nın kinaz aktivitesini inhibe ederek hücre çoğalmasını düzenler. Retinoblastom hassas proteini/ p16 tümör süpresör yolu sıklıkla çeşitli tümörlerde tahrip edilmiştir (3-7).

İnsan tümörlerinde p16INK4a geni sıklıkla homozigot delesyonu, nokta mutasyonu veya promotör bölgesinin metilasyonu ile inaktive edilir. Hipermetile p16INK4a geni, özofagus skuamöz hücreli karsinomu, kolorektal karsinom, hepatoselüler karsinom, meme kanseri, mesane karsinomu, pankreatik karsinom, melanom, glioblastom ve lenfoma gibi çeşitli insan malign tümörlerinde gözlenmiştir (7).

Kolorektal karsinom, gelişmiş ülkelerde üçüncü sıklıkta ki malign tümördür. Amerika Birleşik Devletleri'nde gastrointestinal sistemin en sık ve en iyi tedavi edilebilir kanseridir. Sebebi ve oluşum mekanizması çevresel ve genetik faktörlerle ilişkilidir. Çevresel faktörler özellikle diyetle ilişkilidir. Kolorektal karsinom ile et tüketimi ve hayvansal yağ alımı arasında yakın ilişki vardır. Genetik olarak yüksek yakınlık oluşturan iki durum; ailesel nonpolipozis kolon kanseri sendromları ve ailesel polipozisli hastalardır (7,8).

Çalışmamızda kolorektal kanserlerde p16INK4a antikor ekspresyonu değerlendirilip yaş, cinsiyet, lokalizasyon, invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı gibi prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmada 2006-2007 yıllarında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümüne gönderilen kolorektal karsinom tanısı ile kolektomi uygulanmış 58 vaka geriye dönük olarak tarandı. Seçilen 54 vaka bu çalışma kapsamına alındı.

Olgulara ait tüm preparatlar 2 gözlemci tarafından gözden geçirilerek histolojik tip, grade, invazyon derinliği, metastatik lenf nodu durumu, cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, yayılım paterni, iltihabi ve desmoplazik reaksiyon, tümöre komşu mukozada displazi varlığı, mitoz, pleomorfizm gibi parametreler tekrar değerlendirildi. Olgulara ait preparatlardan, kanama ve nekroz içermeyen ve özellikle tümör etrafı kolon dokusu bulunanlar, p16 antikor (Klon 6H12, Novocastra) ile streptavidin biotin peroksidaz yöntemi kullanılarak immunhistokimyasal çalışma yapıldı.

Olguların p16 yoğunluk- yaygınlık değerlendirilmesi, Kin-Yin Lam ve ark.'nın (9) çalışmalarına göre yapıldı. p16 pozitif boyanması için nükleer ve sitoplazmik boyanma esas alındı. Boyanma yaygınlık ve yoğunluk olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yaygınlık skorlaması:

Skor 0: Hiç boyanma olmaması

Skor 1: <%30 oranında boyanma

Skor 2: ≥%30 ve <%70 oranında boyanma

Skor 3: ≥%70 oranında boyanma

Yoğunluk ise: hafif derece (+/+++), orta derecede (+/+++), belirgin derecede (+++/+++) şeklinde değerlendirildi (Resim 1,2,3,4).

Değerlendirmeler, Olympus Cx31 ışık mikroskopunda, 400x (40x objektif lens, 10x oküler lens) büyütmeye yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. İki grup karşılaştırıldığında Mann-Whitney testi, ikiden fazla grup karşılaştırıldığında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. 0.05'in altında ki p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Kolorektal karsinom tanısı alan 30'u erkek (%55.6), 24'ü kadın (%44.4) olmak üzere 54 vaka değerlendirilmiştir. Vakaların ortalama yaşı 61.9 olup en büyük yaş 85, en küçük yaş 27'dir. 65 yaş ve üzerindeki sayıları 25 (%46.3)'dür. Gönderilen kolon rezeksiyon materyallerinde tümör 19 vakada distal, 22 vakada proksimal yerleşimlidir. 13 vakada ise lokalizasyon belirtilmemiştir. Tümör çapı 2 cm ile 10 cm arasında değişmekte olup ortalama çap 5.6 cm dir. 5 cm altı vaka sayısı 19 (%35.2)'dir. Makroskopik tiplere göre; vakaların 39'u (%72.2) ülsero-vejetan, 11 vaka (%20.4) ülsero, 3 vaka (%5.6) polipoid, 1 vaka (%1.9) vejetandır. Vakalarımız arasında iki histolojik tip gözlenmiş olup, adenokarsinom vakaların 46'sını (%85.2), müsinöz kanser ise 8'ini (%14.8) oluşturmaktadır. Tümörlerin 3'ü (%5.6) histolojik grade I, 41'i (%75.9) grade II, 10'u (%18.5) grade III'dür. İnvazyon derinliğine göre; pT1 tümörler 2 adet (%3.7), pT2 tümörler 8 adet (%14.8), pT3 tümörler 44 adet (%81.5) olarak tespit edilmiştir. 22 vakada lenf nodu pozitif (%40.7)'dir. 17 vaka (%77.3) N1, 5 vaka (%22.7) N2 olarak saptanmıştır. Metastatik lenf nodu sayısı en fazla 6 iken, en az 1'dir. Ortalama diseke edilen lenf nodu sayısı ise 12'dir. 11 vakada (%20.4) lenfovasküler invazyon, 19 vakada (%35.2) perinöral invazyon tesbit edilmiştir. Yayılım paterni 48 vakada (%88.9) infiltratif, diğerlerinde ekspansif tiptedir. Tümör çevresi iltihabi reaksiyon 30 vakada (%55.6) hafif derecede

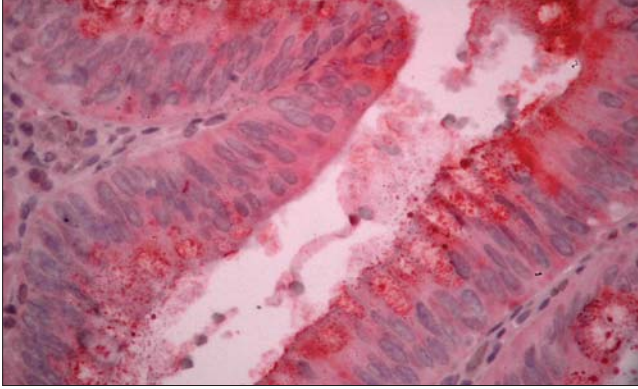
de, 14 vakada (%25.9) orta derecede, 10 vakada (%18.5) ağır derecededir. Tümöre karşı desmoplazik reaksiyon 15 vakada (%27.8) hafif derecede, 22 vakada (%40.7) orta derecede, 17 vakada (%31.5) ağır derecededir. Tümör çevresi mukozada displazi varlığı 8 (%14.8) vakada tespit edilmiştir. On büyük büyüme alanındaki mitoz sayısı 3 vakada (%5.6) 0, 14 vakada (%25.9) 5 ve 5'den az, 11 vakada (%20,4) 5'den fazla ve 10'dan az, 26 vakada ise (%48.1) 10 ve 10'dan fazladır. Nükleer pleomorfizm, 1 vakada (%1.9) hafif, 2 vakada (%3.7) orta, 51 vakada (%94.4) belirgin olarak değerlendirilmiş olup istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Olgular p16 ekspresyonu açısından incelendiğinde hiç boyanma görülmeyen 2 (%3.7) vaka mevcut olup yaygınlık; 8 vakada (%14.8) <30 , 7 vakada (%13.0) ≥ 30 ve < 70 , 37 vakada (%68.5) ≥ 70 olarak değerlendirilmiştir. Yoğunluk; 15 vakada (%27.8) +/+++ , 18 vakada (%33.3) ++/+++ , 19 vakada (%35.2) +++/+++ olarak tespit edilmiştir. Yaygınlık ve yoğunluk ile cinsiyet, yaş, boyut, makroskopik tip, histolojik tip, histolojik grade, invazyon derinliği, lenf nodu özelliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, yayılım paterni, iltihabi ve

desmoplazik reaksiyon, çevre mukozada displazi varlığı, mitoz ve nükleer pleomorfizm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Boyanma olmayan vakalar analize dahil edilmemiştir.

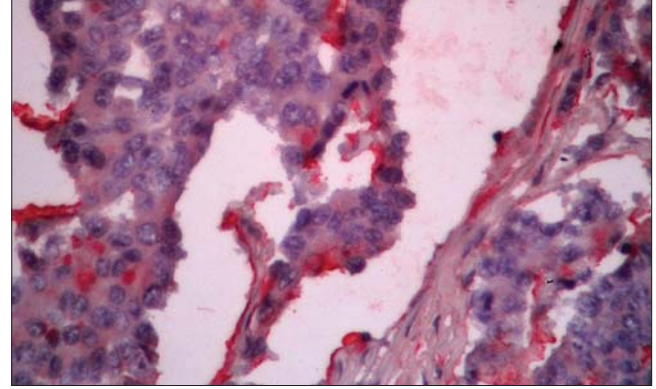
Tartışma

Kolorektal karsinom batılı toplumlarda sık görülen tümörlerdendir (10,11). Afrika ve Asyada en az; Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da en sık oranda görülür (12). ABD'de üçüncü sıklıkta tanımlanan kanserdir (11,13,16). Bir makalede kolorektal karsinomun batılı toplumlarda, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci, erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıklıkta olduğu bildirilmiştir (17). İngiltere'de kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebi iken ABD'de kadın ve erkeklerde üçüncü en sık ölüm sebebidir (11,18). Kolorektal karsinomun etyolojisi, tanısı, prognozu ve tedavisine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

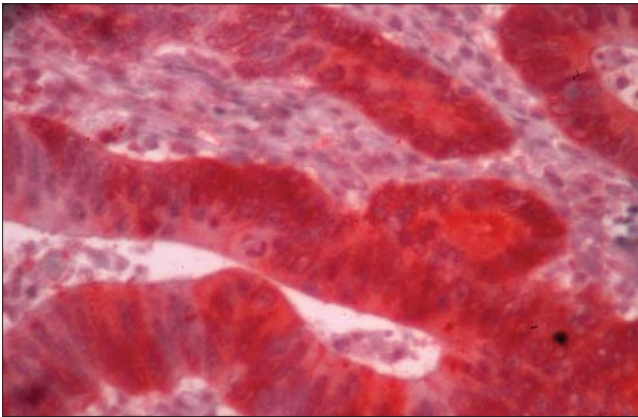
Hastalığın tanısından sonra, tedavinin ve hastalığın seyrinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Kolorektal karsi-



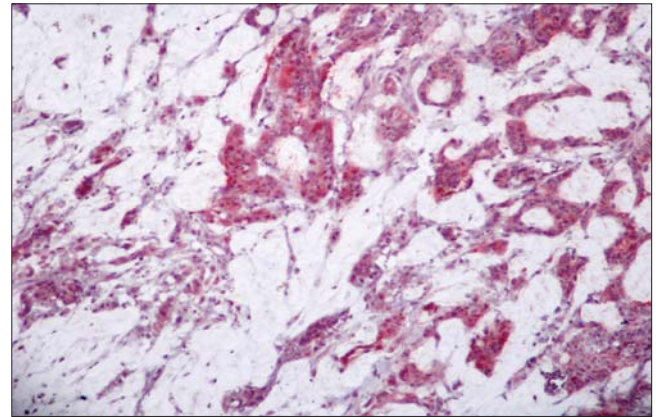
Resim 1. Grade I adenokarsinomda, tümör hücrelerinde p16 ile +++/+++ yoğunlukta boyanma, (x 400)



Resim 3. Grade III adenokarsinomda, p16 ile tümör hücrelerinde +/+++ yoğunlukta boyanma (x 400)



Resim 2. Grade II adenokarsinomda p16 ile tümör hücrelerinde +++/+++ yoğunlukta boyanma, (x 400)



Resim 4. Müsinöz karsinomda, p16 ile tümör hücrelerinde ++/+++ yoğunlukta boyanma (x 400)

nomun prognozunun belirlenmesinde en önemli kriter tümörün evresidir (17,19,20). Evre arttıkça hastanın sağ kalım süresi azalmaktadır (19). Rich ve ark.'nın (21) makalesinde beş yıllık hayatta kalım oranı; Duke evre A'da %77, Duke evre B'de %44 ve Duke evre C'de %23 olarak bildirilmiştir. Prognoz değerlendirilmesinde, histolojik tip, tümörün diferansiyasyon derecesi (19), tümör boyutu, lenf nodu metastazı, lokalizasyon, yaş, cinsiyet, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümöre karşı oluşan desmoplazik ve iltihabi reaksiyon gibi parametreler de önem arz etmektedir (8,13).

p16 geni; MTS-1 (multiple tümör süpresör geni), INK4a (sikline bağımlı kinaz inhibitör 4a), CDKN2a (sikline bağımlı kinaz inhibitör 2a) olarak da bilinir (6,22). p16, G1 spesifik hücre siklusu düzenleyici gendir (5-7). Kromozomun 9p21 bölgesinde lokalizedir (2,5,6,23). Üç eksondan meydana gelir. 156 aminoasit ve 15.8 kD protein kodlar (6). Protein CDK 4 veya 6'ya bağlanarak hücre siklusu ilerlemesini durdurur ve siklin D'nin faaliyetini inhibe eder (4,6,7,24,25). p16 süpresör bir gendir ve hücre siklüsünü G1/S sınırında durdurur (23). p16 fonksiyonunun kaybı hücresel çoğalmaya izin vererek kanser gelişimine yol açabilir. İnsan tümörlerinde p16 geni sıklıkla homozigot delesyonu, nokta mutasyonu veya promotör bölgenin ilk kez metilasyonu ile inaktive edilir (6,7,24,26,27). Hipermetile p16 geni özofagus skuamöz hücreli karsinomda, kolorektal karsinom, hepatoselüler karsinom, meme karsinomu, mesane karsinomu, pankreatik karsinom, melanom, glioblastom ve lenfomada gözlenmektedir (7). MTS-1 hipermetilasyonu çocukluk çağı T-ALL'de nadirken, delesyon ile inaktivasyon T-ALL'de siktir (22).

Kolorektal kanserlerin çoğunluğunda p16 aşırı ekspresyonu bildirilmiştir (25). Bir çalışmada p16 aşırı ekspresyonu gösteren hastaların %78.9'unda sağ kalım beş yıldan fazla iken, zayıf ekspresyon gösteren %61.5 hastada operasyon sonrası sağ kalım beş yıldan azdır (4). Çalışmamızda p16 immünohistokimyasal ekspresyonunu, belirlediğimiz prognostik parametrelerle karşılaştırdık.

Bazı araştırmalarda, p16 ekspresyonunun kanser hücrelerinin nükleusunda zayıf iken, sitoplazmasında ise kuvvetli derecede boyandığı gözlenmiştir (2,4,7,23,25). Yayınların bir kısmında sadece nükleer boyanmanın varlığı değerlendirilmiştir (9,24). Bazı çalışmalarda tümöre bitişik neoplazik olmayan mukozada ekspresyon izlenmediği belirtilirken (7,9,23,24), diğerlerinde ekspresyonun bulunduğu bildirilmiştir (4,25,27). Çalışmamızda seyrek nükleer, çoğunlukla sitoplazmik boyanma gözlenmiştir. Tümör ve tümöre komşu dokuda da durum farklı değildir.

Çalışmamızda p16 belirteci, 52 (%96) vakada tümör ve bitişik alanı boyamış, iki vakada (%4) ise hiç boyanma gö-

rülmemiştir. King-Yin Lam ve ark.'nın (9) yaptıkları çalışmada p16 ekspresyonu %78 oranında gözlenmiştir. Tümör boyanma yaygınlığı tümör hücrelerinde, %30'dan küçük, %30'dan büyük ve %70'den küçük, %70'den büyük olarak boyanmasına göre üç gruba ayrılmıştır. Tada ve ark. (24), normal kolon mukozasında p16 ekspresyonunu negatif gözlemlerken, kolorektal karsinom alanlarında ise yüksek oranda (%98) pozitif bulmuşlardır. Zhao ve ark. (4), tümöre bitişik mukozada nükleusta zayıf, sitoplazmada orta derecede pozitif boyanma gözlemlerken, karsinom alanında sitoplazmik pozitif boyanma izlemişlerdir. Makaleler arasındaki farklılıklar, p16'nın immünohistokimyasal olarak nükleer ve/veya sitoplazmik boyanmayı pozitif kabul edilmesine, vaka sayısındaki değişikliklere, çalışmada arşiv parafin bloklarının kullanılması gibi faktörlere bağlı olabilir.

Kolorektal karsinom dünyada çok sık tanı konan kanserlerden biridir. Kolorektal karsinomun çoğunluğu adenomlardan gelişir (23,28). Adenomun karsinoma dönüşümü üç bağımsız özellikle uyum gösterir: Polip boyutu, histolojik tip, epitelyal displazinin derecesi (10,13,29). Carneiro ve ark. (23), p16 ekspresyonu ile tubüler, tubulovillöz ve villöz adenom veya displazi dereceleri arasında önemli bir bağlantı olmadığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada hücre diferansiyasyon derecesi ile p16 ekspresyonu arasında ilgi bulamadıklarını bildirmişlerdir (23). Çalışmamızda, nükleer pleomorfizm kanser hücrelerinde %94 oranında belirgin derecede izlenirken p16 ekspresyonunun yaygınlığı ve yoğunluğu ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Zhao ve ark. (25), p16'nın kolorektal normal-adenom-karsinom dönüşümünde reaktif ve displazik mukoza alanlarında ekspresyonunu incelemişlerdir. Çoğu karsinomda, adenom ve bitişik mukozaya göre sitoplazmik p16 ekspresyonu gözlenirken, normal epitelde adenom ve karsinoma göre daha çok nükleer boyanma izlediklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda tümöre komşu mukozada izlenen displazi ile p16 ekspresyonu boyanma paterni arasında önemli farklılık görülmemiştir.

Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinom kolorektal kanserlerin %5-15'ini oluşturur (30). King-Yin Lam ve ark.'nın (9) yaptıkları çalışmada, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinom oranını %14 olarak bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada klasik adenokarsinomlar ile karşılaştırıldığında, bu tip tümörlerin sıklıkla proksimal kolon yerleşimli olduğu belirtilmiştir. p16 ile taşlı yüzük hücreli karsinomda negatif; müsinöz karsinomlarda, tümör yerleşimi distale kaydıkaç pozitif boyanma olduğu bildirilmiştir. Genel literatür bilgilerine göre müsinöz karsinom sıklıkla distal kolon yerleşim-

lidir (13). Çalışmamızda ise taşlı yüzük hücreli karsinom görülmemiştir, olguların 46'sı (%85) adenokarsinom ve 8'i (%15) müsinöz karsinom olarak değerlendirilmiştir. Müsinöz karsinomların (MK) 7'si proksimal kolon, 1'i ise distal kolon yerleşimlidir. Tüm MK'larda p16 ekspresyonu izlenirken; 6'sında yaygınlık \geq %70, 2'sinde $<$ %30 oranında tespit edilmiştir.

Tada ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada, azalmış p16 ekspresyonu gösteren kolorektal karsinomlu vakalarda lenfatik invazyon oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada p16 ekspresyonu ile sağ kalım arasında önemli ölçüde uyum olmamasına rağmen p16 negatif grupta kötü prognoza eğilim gözlemlendiği bildirilmiştir (24). Özofagus skuamöz hücreli karsinomunda p16 ekspresyonu kaybının önemli ölçüde lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı ile beraber olduğu bildirilmiştir (31). Çalışmamızda p16 ekspresyonu, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Mitoz oranı değerlendirmeye aldığımız diğer bir kriter olup 3 vakada mitoz görülmemiş, 26 (%48) vakada mitoz 10 büyük büyütme alanında 10 ve 10'dan büyük olarak tespit edilmiştir. p16 yaygınlığı, yoğunluğu ile mitoz karşılaştırılmasında anlamlı uyum görülmemiştir. Bunun vaka sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Palmqvist ve ark. (32), proliferasyon aktivitesini, lümene bakan alanda invaziv alanlara göre önemli oranda yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada düşük proliferasyon gösteren invaziv sınırlı tümörlerde kötü prognoz da tespit edilmiştir. Literatürde Jie ve ark. (27), p16 ekspresyon kaybı alanlarında güçlü Ki-67 indeksi gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Ayrıca Ki-67 seviyesini, rektal kanserde kolon kanserine göre yüksek derecede ekspresyonu tespit etmişlerdir. Bir çalışmada da nükleer Ki-67 boyanması tümör merkezinde belirginken, tümör invazyon bölgesinde çok düşük olduğu tespit edilmiştir. p16 ile Ki-67 ekspresyonu arasında ters uyum gözlemlenmiştir. Tümör invazyonu bölgesinde p16 nükleer ekspresyonu güçlü olarak izlenmiştir (33).

Kadınlarda bütün yaş gruplarında sağ taraf kolorektal kanser daha fazla iken, erkeklerde sol taraf yerleşim daha fazladır (14,34). Çalışmamızda lokalizasyonu belirtilmeyen 13 vaka olduğu için, lokalizasyon değerlendirme dışı bırakılmıştır. Schneider-Stock ve ark. (35), 43 vaka üzerinde yaptıkları çalışmada, 14 vakada p16 ekspresyonunu negatif gözlemlenmişlerdir. Bu 14 vakanın 10'unda p16INK4 geninin promotör bölgesinde metilasyon olduğu bildirilmiştir. Metilasyon p16INK4 kaybı ile önemli ölçüde uyumludur. Bu çalışmada p16 tümör süpresör geninin inaktivasyonu ile proksimal lokalizasyon uyumlu bulunmuştur.

Literatürde, kolorektal karsinom için ortalama tanı yaşı yedinci dekat olarak verilmiştir (11). 50 yaşından küçük ve 70 yaştan büyük tanı alan vakalar kötü prognoz ile beraberdir (19). Lee ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada, ortalama yaş 61, ortalama tümör çapı 4.9'dur. p16 negatif veya pozitif ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında uyum görülmemiştir. Yine p16 INK4a metilasyonu ile yaş, cins, boyut, bölge, invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı arasında önemli bağlantı gözlenmemiştir. p16 INK4a geni az diferansiyasyonlu tümörlerde iyi-orta derecede diferansiyasyonlu tümörlerden önemli oranlarda sık metile olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda ise ortalama yaş 62, ortalama tümör çapı 5.6 cm olup yaş ve boyut ile p16 ekspresyonu arasında herhangi bir bağlantı gözlenmemiştir.

Çalışmamızda submukozaya invazyon (pT1) 2 vakada, muskularis propriyaya invazyon (pT2) 8, subseroza veya serozaya invazyon (pT3) 44 vakada tespit edilmiş olup, p16 ekspresyonu ile uyum gözlenmemiştir. Kolorektal kanserin prognoz ve tedavisinin yönetiminde TNM evrelemesi güçlü bir araç olarak görülmektedir (20). Lenf nodu tutulumu olmaksızın pT2'de beş yıllık sağ kalım %72-85 iken bu oran pT3'de %44-83, pT4'de %8'e düşmektedir (17). Liang ve ark. (6), T3N0M0 evre kolorektal kanserde p16 hipermetilasyon varlığının kısa sağ kalım gösterdiğini belirtmişlerdir.

Lenf nodu değerlendirmesi kolorektal kanserde önemli bir prognostik faktördür (26,36). Erdamar ve ark.'nın (26) 502 hasta üzerinde yaptığı incelemede, lenf nodu metastazı ile invazyon derinliği arasında güçlü uyum bulunmuştur. Pozitif lenf nodu sayısı ve prognoz arasında ters orantı tespit edilmiştir. Metastaz olup olmadığına bakılmaksızın toplam lenf nodu sayısı bağımsız bir risk faktörüdür (36). Kolorektal ameliyat materyalinin değerlendirmesinde, uygun evrenin tespiti için en az 12 lenf nodu gerekmektedir (37). Çalışmamızda ortalama bulunan lenf nodu sayısı 12'dir. p16 ekspresyonu ile lenf nodu arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Krasna ve ark. (38), 77 vasküler ve/veya nöral invazyonlu kolorektal karsinom vakası üzerinde yaptıkları çalışmada, vasküler ve nöral invazyon varlığında sağ kalımda azalma, metastaz oranında artma tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise, ektramural ve kalın duvarlı ven invazyonlu vakalar adenokarsinomun diferansiyasyonundan bağımsız olarak kötü prognoz göstermiştir. Ayrıca venöz invazyon rektal karsinomun bölgesel invazyonu ile de ilişkilidir (39). Çalışmamızda lenfovasküler invazyon olan vaka sayısı 11 iken, perinöral invazyon 18 vakada gözlenmiştir. p16 ekspresyonunun yaygınlığı ve yoğunluğu ile bu değerler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tümör etrafı belirgin lenfosit reaksiyonu sağ kalım üzerine olumlu etki yapmaktadır (13). Çalışmamızda iltihabi reaksiyon, 29 vakada hafif; 10 vakada şiddetli derecede izlenmiştir. p16 ekspresyonu ile anlamlı ilişki gösterilememiştir.

George ve ark. (40), tümör gelişimine göre yaptıkları çalışmada polipoid olmayan karsinomların polipoidlere göre kötü prognozlu olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca K-ras mutasyonlarını polipoid tümörlerde, polipoid olmayanlardan daha sık gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda 3 polipoid, 37 ülserovejetan ve 11 ülsere tümör mevcuttur. p16 ekspresyon yaygınlığı ve yoğunluğu ile makroskopik yapı arasında uyum gözlenmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada kolorektal karsinomlarda p16 ekspresyonunun yaygınlık ve yoğunluğunun değerlendirilmesi ve bu bulguların seçtiğimiz prognostik parametrelerle; arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilemedi.

Kaynaklar

- Sullivan J. (2006) In: Cells alive. http://www.cellsalive.com/cell_cycle.htm
- Sangfelt O, Erickson S, Castro J, et al. Molecular mechanisms underlying interferon-alpha-induced G0/G1 arrest: CKI-mediated regulation of G1 Cdk-complexes and activation of pocket proteins. *Oncogene* 1999;18:2798-810. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasia. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2005:289-342.
- Zhao P, Hu YC, Talbot I C. Expressing patterns of p16 and CDK4 correlated to prognosis in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:2202-6. [Abstract] / [PDF]
- Ishiguro A, Takahata T, Saito M, et al. Influence of methylated p15 and p16 genes on clinicopathological features in colorectal cancer. *J Gastroenterol and Hepatol* 2006;21:1334-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Liang JT, Chang KJ, Chen JC, et al. Hypermethylation of the p16 gene in sporadic T3N0M0 stage colorectal cancers: Association with DNA replication error and shorter survival. *Oncology* 1999;57:149-56. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Lee M, Han WS, Kim OK, Sung SH, Cho MS, Lee SN. Prognostic value of p16INK4a and p14ARF gen hypermethylation in human colon cancer. *Pathol Res Pract* 2006;202:415-24. [Abstract] / [PDF]
- Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby 2004:776-855.
- King-Yin Lam A, Ong K, Ho Yh. Colorectal mucinous adenocarcinoma: the clinicopathologic features and significance of p16 and p53 expression. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1275-83. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company 2005:857- 69.
- Christine A. Iacobuzio-D, Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. In: Gastrointestinal and Liver Pathology. Churchill Livingstone Elsevier epithelial neoplasms of the colorectum. In: Gastrointestinal and Liver Pathology.
- Ströhle A, Maik W, Hahn A. Nutrition and colorectal cancer. *Med Monatsschr Pharm* 2007;30:25-32. [Abstract]
- Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: Gastrointestinal pathology an atlas and text. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909-1068.
- John K. Wiencke, Shichun Zheng, Amalia Lafuente, et al. Aberrant methylation of p16INK4a in anatomic and gender-specific subtypes of sporadic colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers&Prevention* 1999;8:501-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Thomas E. R, Ira J.K. Colorectal cancer: Risk factors and recommendations for early detection. *American Family Physician* 1999:1-12. [Full Text]
- Lebedeva IV, Su ZZ, Emdad L, et al. Targeting inhibition of K-ras enhances Ad. mda-7- induced growth suppression and apoptosis in mutant K-ras colorectal cancer cells. *Oncogene* 2007;26:733-44. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ* 2007;335:715-8. [Abstract] / [PDF]
- Breeze J. Colorectal cancer. *Nurs Times* 2001;97:39-41. [Full Text]
- Cerottini JP, Caplin S, Pampallona S, Givel JC. Prognostic factors in colorectal cancer. *Oncol Rep* 1999;6:409-14. [Abstract]
- Kehoe J, Khatri VP. Staging and prognosis of colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:129-46. [Abstract] / [PDF]
- Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52:1317-29. [Abstract] / [PDF]
- Özkul Y, Jurickova I, Findley H W.N. p16 geninin T hücreli akut lenfoblastik lösemili ve cell lines hipermetilasyonu ve değişik ekspresyonu. *Turkish J Hematol* 2002;19:391-7. [Abstract] / [PDF]
- Carneiro FP, Ramalho LN, Britto- Garcia S, Silva AR, Zucolote S. Immunohistochemical expression of p16, p53 and p63 in colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum* 2006;49:588-94. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Tada T, Watanabe T, Kazama S, Kanazawa T, Hata K, Komuro Y. Reduced p16 expression correlates with lymphatic invasion in colorectal cancers. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1756-60. [Abstract] / [Full Text]
- Zhao P, Mao X, Talbot C I. Aberrant cytological localization of p16 and CDK4 in colorectal epithelia in the normal adenoma carcinoma sequence. *World J Gastroenterol* 2006;12:6391-6. [Abstract] / [PDF]
- Erdamar S, Sakiz D, Kayaselçuk F, et al. The crucial role of pathologist in determining the prognosis of colorectal carcinoma cases: An analysis of 502 cases with colorectal carcinoma by Turkish national working group of gastrointestinal pathology. *Virchows Arch* 2007; 451:2;176. [Abstract] / [PDF]
- Jie G, Zhixiang S, Lei S, Hesheng L, Xiaojun T. Relationship between expression and methylation status of p16 INK4a and the proliferative activity of different areas tumour cells in human colorectal cancer. *Int J Clin Pract* 2007;61:1523-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]

28. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment and surveillance for patients with colorectal polyps. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3053-63. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
29. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B. The national polyp study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;98:371-9. [[Abstract](#)]
30. Nozoe T, Anai H, Nasu S, Sugimachi K. Clinicopathologic characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol* 2000;75:103-7. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
31. Takeuchi H, Ozawa S, Ando N, et al. Altered p16/MTS1/CDKN2 and cyclin D1/PRAD-1 gene expression is associated with prognosis of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Clin Cancer Res* 1997;3:2229-36. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
32. Palmqvist R, Sellberg P, Oberg A, Tavolin B, Rutegard JN, Stenling R. Low tumour cell proliferation at the invasive margin is associated with a poor prognosis in Dukes' stage B colorectal cancers. *Br J Cancer* 1999;79:577-81. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
33. Jung A, Schrauder M, Oswald U, et al. The invasion front of human colorectal adenocarcinomas shows co-localization of nuclear B-catenin, Cyclin D1 and p16INK4a and is a region of low proliferation. *Am J Pathol* 2001;159:1613-7. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
34. Dubrow R, Jhansen C, Skov T, Holford TR. Age-period-cohort modelling of large-bowel-cancer incidence by anatomic sub-site and sex in Denmark. *Int J Cancer* 1993;53:907-13. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
35. Schneider-Stock R, Boltze C, Peters B, et al. Differences in loss of p16INK4 protein expression by promoter methylation between left and right sided primary colorectal carcinomas. *Int J Oncol* 2003;23:1009-13. [[Abstract](#)]
36. Vogel C, Kirtil T, Oellig F, Stolte M. Lymph node preparation in resected colorectal carcinoma specimens employing the acetone clearing method. *Pathol Res Pract* 2008;204:11-5. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
37. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gatrigh B, Hardcastle JD. Clinicopathologic staging for colorectal cancer. An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:325-44. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
38. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1998;61:1018-23. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
39. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology* 1981;5:141-63. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
40. George SM, Makinen MJ, Jernvall P, Makela J, Vihko P, Karttunen TJ. Classification advanced colorectal carcinomas by tumor edge morphology evidence for different pathogenesis and significance of polypoid and nonpolypoid tumors. *Cancer* 2000;89:1901-9. [[PDF](#)]