

**ARAŞTIRMA  
MAKALESİ**

**Mürüvvet Akçay Çelik<sup>1</sup>  
Yavuz Özoran<sup>2</sup>  
Ümit Çobanoğlu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Karabük

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Trabzon

**Yazışma Adresi:**

Dr. Mürüvvet Akçay Çelik  
Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü,  
Karabük  
Tel: 0 505 561 36 01  
Email: drmuruvvetakcay@hotmail.com

Geliş Tarihi: 14.08.2014  
Kabul Tarihi: 28.08.2014

**Konuralp Tıp Dergisi**  
e-ISSN1309-3878  
konuralptipdergi@duzce.edu.tr  
[konuralpgeneltip@gmail.com](mailto:konuralpgeneltip@gmail.com)  
[www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr](http://www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr)

## **Kolon Poliplerinde Tümör Supresör Gen (P53) ve Proliferatif İndeksin (Ki 67) Değerlendirilmesi**

### **ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, kolorektal poliplerde Ki 67 aktif proliferasyon varlığı, kriptte bulunduğu zon alanları, p53 ekspresyonları ile gen mutasyonlarının incelenmesi ve polip tiplerinin morfolojileri ile kıyaslı değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Çalışmaya 142 kolon polipi alınarak histopatolojik nitelikleri Ki 67, p53 salınımları kaynak verileri ile farklı kanser yollarının farklı poliplerde incelenmesi amaçlanmıştır. Olguların tümü, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. Ki 67 ve p53 immün işaretleyicileri ile boyandı.

**Bulgular:** Çalışmamızda, hiperplastik polipde (HP) Ki 67 ile kriptlerin alt zonunda %74,5 oranında boyanma saptandı. Adenomatöz polipde (AP, Adenom) ise Ki 67 ile kriptin hem alt zonunda (%40,9 oranında), hem üst zonunda (%56,1 oranında) boyanma saptandı. Hemen hemen tüm olgularda p53 ile kriptlerin 1/2 alt zonunda boyanma oranı düşük gözlemlendi. AP'de P53 ile kriptlerin 1/2 üst zonunda boyanma oranı %50 saptandı, HP ve sesil serrated adenom/polipde (SSA/P) boyanma oranı düşük saptandı.

**Sonuç:** Olgu serolojik nitelikleri ile birlikte polipin histopatolojisi ve Ki 67, p53 ve moleküler genetik değerlendirmelerine paralel yapılacak çalışmalara gerek duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolon Polipleri, Ki 67, p53

## **Evaluation of Proliferative Index (Ki 67) and Suppressor Gene (P53) Expression in Colon Polyps**

### **SUMMARY**

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the presence of Ki 67 proliferation zone of active areas and p53 mutation in colorectal polyps and to compare the results between the polyp types.

**Methods:** Our study included 142 colon polyps. Studies based on the presence of dysplastic areas and dysmorphism in the polyp types that were considered to be non-neoplastic showed that a different pathway may have a role in malignant transformation. The cases were reclassified according to WHO 2010 classification. The tissue sections were stained by immunohistochemistry for Ki 67 and p53

**Results:** In our study Ki 67 staining was seen 74.5% in the lower zone of the crypt with HP. Ki 67 staining was seen in both the lower zone (40.9%) and the upper zone (56.1%) of the crypt with AP. In almost all cases, low rate of the p53 staining was observed in the ½ lower zone of crypts. The rate of p53 staining in the upper ½ zone of the crypts was 50% in AP cases. The staining ratio was low in HP and SSA/P

**Conclusion:** The evaluation of polyp histopathology and Ki 67, p53, and molecular genetic with serologic characteristics of patients are required in parallel reviews.

**Keywords:** Colon Polyps, Ki 67, p53

## GİRİŞ

Nonneoplastik olarak kabul edilen bazı polip tiplerinin yakın geçmişte prekanseröz değişiklikler taşıdığı saptanmıştır. Eski sınıflandırmaya göre mikst hiperplastik adenomatöz değişiklikler gösteren polipler, serrated adenomlar bunlara örnek olarak gösterilebilir (1).

Kolon adenokarsinomları, genellikle polipler üzerinden gelişmektedir. Bu nedenle, maligniteye dönüşüm riski olan poliplerin saptanması ileride gelişecek malignite açısından kesin tanı ve tedavi olanağı sağlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2010 sınıflandırmasına göre kolon polipleri yeniden sınıflandırılmıştır. Nonneoplastik olduğu kabul edilen polip tiplerinde de displazik alanların varlığı, dismorfizmin bulunuşu ve ayrıca moleküler genetik çalışmaların ışığında farklı bir yolakla maligniteye dönüşümün olabileceğine ait kanıtlar bulunmuştur. Adenom displazi varlığını gösterir. Kriterleri çekirdekte büyüme, hiperkromazi, tabakalanma, kutuplaşma kaybı olmasıdır. Displazi; düşük veya yüksek grade'lidir. Bu da yapısal düzensizlik, nükleer tabakalanma ve anormal nükleer morfolojinin derecesine bağlıdır. Yüksek grade'li displazisi olan adenomda invaziv büyüme odağı olabilir. Bu tür lezyonlarda, intramukozal karsinomlarda olduğu gibi yüksek grade'li displazi terimi kullanılır (1). Adenomların çoğu 1 cm'den küçüktür ve tubuler yapıdadır. Villöz adenom ise parmak benzeri projeksiyonlara sahiptir. Tubulovillöz adenomlar; mikst, tubuler ve villöz yapılar içermektedir. Tipik olarak %25-75 arasında villöz komponenti mevcuttur (1).

Villöz büyüme paterni, artmış malign transformasyon ile ilişkilidir (9). Mikst SSA/P-tubuler adenom (veya mikst hiperplastik polip-tubuler adenom) kavramı eski literatüre aittir. Günümüzde displazik SSA/P (DSA/P) kavramı tercih edilmektedir. Bu lezyonların davranışı, adenomlara göre daha agresiftir (1). Ki 67 (MIB-1); G1, G2, M ve S proliferatif fazlarında ekspresye olan nükleer nonhiston proteinine yanıt veren bir antijendir. Genellikle mitoz sayısı ve Ki 67 arasında iyi bir korelasyon mevcuttur (2). Hücre proliferasyonu ile ilişkili bir antijendir ve kolonik kriptlerin erken büyüme anormalliklerinde faydalı bulunmaktadır (3). Ki 67 yüksekliği, kemoterapiye cevap açısından kötü prognoz işaretidir (4).

Normal yaşam sürecinde kolon kriptlerinin bazal zonlarında proliferasyon, lümene doğru kript boyunca maturasyon ve yüzeyde dejenerasyonla deskuamasyon görülür. Oysa poliplerde proliferasyon zonunun lümene doğru kaydığı ya da düzensiz dağılım gösterdiği saptanmıştır. Normalde Ki 67 kriptin bazalini boyamaktadır (5). Adenomda proliferatif zon, kriptin üst kısmına doğru dağılım yapar. HP'de proliferatif hücreler, normal mukozadakine benzer şekilde kriptlerin bazal zonunda bulunmaktadır. SSA'nın proliferatif zonu, HP'deki gibi bazalde seyredir. SSA'nın, HP'ye göre proliferatif indeksi yüksektir (6). Traditional serrated adenom (TSA)'da diffüz p53 ekspresyonu

görülmür. HP ve SSA'da p53 ekspresyonu daha sıklıkla kriptlerin alt 1/3 kısmında sınırlıdır (7). TSA'da Ki 67 ekspresyonu görülmemektedir (1).

p53; hücre siklusunu regüle eden bir transkripsiyon faktörüdür (7), çoğu çalışmada kötü prognozu gösteren bir markırdır (4). Kromozom 17p13.1'de lokalize p53 geni insan tümörlerinde genetik değişikliğin en sık hedefidir. Tümörlerin %50'sinden biraz fazlası, bu gende mutasyon taşır. Kansere bağlı ölümlerin üç önde gelen nedeni olan akciğer, kolon, meme karsinomları da dâhil olmak üzere hemen her kanserde p53 gen aktivitesinde homozigot kayıp bulunur (8).

Çalışmamızda, 2007–2010 yıllarına ait 142 kolon polibi vakası retrospektif olarak taranmıştır. Kolorektal poliplerde immünohistokimyasal olarak Ki 67 aktif proliferasyon varlığı ve kripte bulunduğu zon alanları ve p53 ekspresyonları ile gen mutasyon varlığı incelenmesi ve preneoplastik olan polip tiplerinin morfolojileri ile kıyaslı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Patoloji bölümündeki 2007–2010 yıllarına ait 142 adet kolon polip vakasına ait parafin bloklar ve preparatlar patoloji arşivinden çıkarıldı. Hematoksilin eozin (HE) boyalı preparatlar tekrar değerlendirilerek uygun parafin bloklar seçildi. Parafin bloklardan adezivli camlar üzerine immünohistokimyasal boyama yapmak üzere her bir parafin bloktan ikişer adet 5 mikron kalınlığında kesit alındı (Leica RM 2155 Rotary). Her olguya ait parafin bloklardan p53 (Kullanıma hazır klon: DO-7, ScyTek, Utah, USA), Ki 67 (Kullanıma hazır klon: SP6, Biocare Medical, Concord, USA) çalışmak üzere 2 kesit hazırlandı.

Daha sonraki aşamada, deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma (CCL, standart ) işlemi dâhil tüm boyama basamakları Benchmark XT (Ventana Medicalsystem inc, Tuscon, AZ) otomatik immünohistokimya boyama cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Antijenik boyama işlemi peroxidase-labeled Streptavidin-biotin kiti ve diaminobenzidan kromojen ile yapıldı. Zemin boyası için Mayer's Hemotoksilen kullanıldı. Pozitif kontrol grubu olarak; her iki immünohistokimyasal işaretleyici için kolon polipleri (HP, SSA, Adenom) kullanıldı. Boyanan preparatlar tek bir gözlemci tarafından değerlendirildi.

**İmmünohistokimyasal değerlendirme:** p53 ve Ki 67 immünohistokimyasal işaretleyicilerinin kript hücre çekirdeklerini boyaması pozitif kabul edildi. Boyanan hücre sayısında %1 ve üstü boyanmalar pozitif olarak yorumlandı. Boyanma yüzdesi %1'den az ise 0 puan, %1-10 ise 1 puan, %11-50 ise 2 puan, %51-75 ise 3 puan, %75 üzeri ise 4 puan olmak üzere toplam 5 skor kullanıldı.

**İstatistiksel değerlendirme:** Vakaların tümü p53 ve Ki 67 antikolları ile ekspresyon özellikleri açısından karşılaştırılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. İstatistiksel analizler yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırmasında *Ki-kare* testi

kullanıldı. Sayımla elde edilen veriler % olarak ifade edildi. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alındı.

**Tablo 1.** Olguların tanılarına göre dağılımı

	Vaka Sayısı: n	Yüzdesi (%)
AP	66	46,47
HP	47	33,09
SSA/P	10	7,04
DSA/P	19	13,38
<b>Toplam</b>	<b>142</b>	<b>100</b>

AP, Adenomatöz polip; HP, Hiperplastik polip; SSA/P, Sesil serrated adenom/polip; DSA/P, displazik SSA/P

**Tablo 2.** Olguların tanılarına göre cinsiyet dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
	n (%)	n (%)	N
AP	25 (37,87)	41 (162,12)	66
HP	13 (27,65)	34 (72,34)	47
SSA/P	2 (20)	8 (80)	10
DSA/P	3 (15,78)	16 (84,21)	19

AP, Adenomatöz polip; HP, Hiperplastik polip; SSA/P, Sesil serrated adenom/polip; DSA/P, displazik SSA/P  
%’ler her lezyon için kendi içinde hesaplanarak verilmiştir.

**Tablo 3.** p53 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları

Skor	0	1	2	3	4	Toplam
AP(n)(%)	23 (34,8)	28 (42,4)	11 (16,7)	1 (1,5)	3 (4,5)	66 (100)
HP	12 (25,5)	29 (61,7)	4 (8,5)	2 (4,3)	0 (0)	47 (100)
SSA/P	4 (40,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)	10 (100)
DSA/P	7 (36,8)	7 (36,8)	3 (15,8)	1 (5,3)	1 (5,3)	19 (100)
<b>Toplam</b>	<b>46 (32,4)</b>	<b>68 (47,9)</b>	<b>20 (14,1)</b>	<b>4(2,8)</b>	<b>4(2,8)</b>	<b>142 (100)</b>

AP, Adenomatöz polip; HP, Hiperplastik polip; SSA/P, Sesil serrated adenom/polip; DSA/P, displazik SSA/P.  $P=0.636$

**Tablo 4.** p53 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları

Skor	0	1	2	3	4	Toplam
AP(n)(%)	12 (18,2)	21 (31,8)	20 (30,3)	9 (13,6)	4(6,1)	66 (100)
HP	23 (48,9)	11 (23,4)	10 (21,3)	3 (6,4)	0 (0)	47 (100)
SSA/P	4 (40,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0)	10 (100)
DSA/P	3 (15,8)	4 (21,1)	5 (26,3)	5 (26,3)	2 (10,5)	19 (100)
<b>Toplam</b>	<b>42 (29,6)</b>	<b>39 (27,5)</b>	<b>37 (26,1)</b>	<b>8 (12,7)</b>	<b>6 (4,2)</b>	<b>142(100)</b>

AP, Adenomatöz polip; HP, Hiperplastik polip; SSA/P, Sesil serrated adenom/polip; DSA/P, displazik SSA/P.  
 $P=0.043$  İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü ( $p<0,05$ ).

**Tablo 5.** Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları

Skor	0	1	2	3	4	Toplam
AP(n)(%)	15 (22,7)	24 (36,4)	17 (25,8)	8 (12,1)	2 (3,0)	66 (100)
HP	2 (4,3)	10 (21,3)	19 (40,4)	14 (29,8)	2 (4,3)	47 (100)
SSA/P	0 (0)	5 (50,0)	0 (0)	4 (40,0)	1 (10)	10 (100)
DSA/P	2 (10,5)	4 (21,1)	9 (47,4)	4 (21,1)	0 (0)	19 (100)
<b>Toplam</b>	<b>19 (13,4)</b>	<b>43 (30,3)</b>	<b>45(31,7)</b>	<b>30 (21,1)</b>	<b>5 (3,5)</b>	<b>142(100)</b>

AP, Adenomatöz polip; HP, Hiperplastik polip; SSA/P, Sesil serrated adenom/polip; DSA/P, displazik SSA/P.  
 $P=0.008$  İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü ( $p<0,05$ )

**Tablo 6.** Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları

Skor	0	1	2	3	4	Toplam
AP(n)(%)	8 (12,1)	21 (31,8)	23 (34,8)	12 (18,2)	2 (3,0)	66 (100)
HP	18 (38,3)	16 (34,0)	7 (14,9)	5 (10,6)	1 (2,1)	47 (100)
SSA/P	0 (0)	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	0 (0)	10 (100)
DSA/P	1 (5,3)	7 (36,8)	7 (36,8)	4 (21,1)	0 (0)	19 (100)
<b>Toplam</b>	<b>27 (19,0)</b>	<b>48 (33,8)</b>	<b>42 (29,6)</b>	<b>22 (15,5)</b>	<b>3 (2,1)</b>	<b>142(100)</b>

AP, Adenomatöz polip; HP, Hiperplastik polip; SSA/P, Sesil serrated adenom/polip; DSA/P, displazik SSA/P.  
 $P=0.027$  İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü ( $p<0,05$ )

## BULGULAR

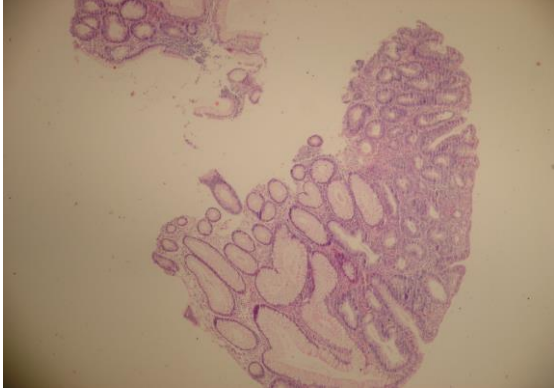
Çalışmaya dahil edilen 142 olgu; DSÖ 2010 sınıflandırmasına göre retrospektif olarak yeniden sınıflandırıldı. Olgular; 66 AP, 47 HP, 10 SSA/P, 19 DSA/P (Resim 1) olarak saptandı. TSA

olgusu saptanmadı. Olguların tanılarına göre dağılımı Tablo 1’de verilmiştir. Olguların 99’u (%69,71) erkek, 43’ü (%30,28) kadındır.

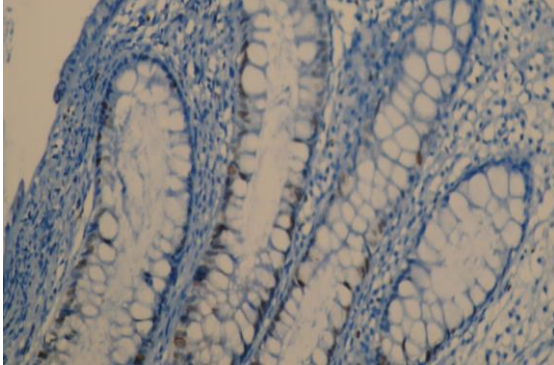
Olguların ayrı ayrı tanılarına göre cinsiyet dağılımı Tablo 2’de verilmiştir. Olguların yaş

dağılımı 16-84 arasında olup, yaş ortalaması 59,26'dır. İmmünohistokimyasal (İHK) bulgular: Tüm olguların İHK işaretleyiciler ile boyanma oranları Tablo 3-6'da verilmektedir.

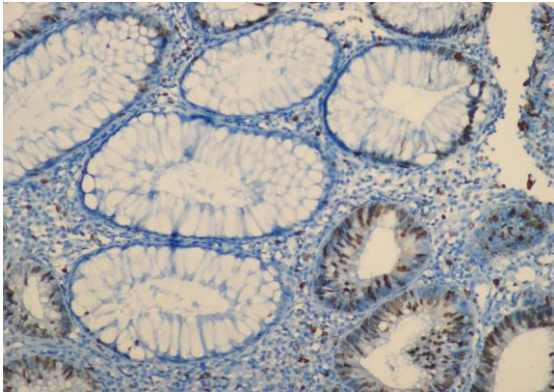
AP'de Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranı %40,9 olarak saptandı. HP'de Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranı %74,5 saptandı (Resim 2). AP'de Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranı %56,1 saptandı. HP'de Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranı düşük izlendi (%27,7). SSA'da kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranı %60 oranında saptandı, DSA/P'de ise %57,9 oranında görüldü (Resim 3).



**Resim 1.** Displazik sesil serrated adenomda; solda HP ve sağda AP birlikteliği (HE X 4)



**Resim 2.** HP'deki kriptlerin ½ alt zonunda Ki 67 boyanması (Ki 67 X 20)



**Resim 3.** DSA/P'de kriptlerin ½ alt zonunda Ki 67 boyanması (Ki 67 X 20)

P53 ile AP'de kriptlerin ½ üst zonunda %50 oranda boyanma saptandı. HP'de %27,7 ve SSA/P'de %30 oranında kriptlerin ½ üst zonunda

boyanma saptandı. DSA/P'de kriptlerin ½ üst zonunda %63,2 oranında boyanma saptandı.

P53 immünohistokimyasal boyanma HP ve SSA da ½ üst zonda düşük oranda izlendi. AP'de ½ üst zonda %50 oranında boyanma görüldü. Tüm polip tiplerinde kriptlerin ½ alt zonunda p53 boyanması düşük oranda görüldü (0,1 skor). İmmün işaretleyicilerle boyanma paternini saptamak için skora'yı toplam 5 skor üzerinden (0, 1, 2, 3, 4) p53 ve Ki 67 için ayrı ayrı yapıldı. Ki 67 ve p53 ile kriptlerin ½ alt ve üst zonda boyanma oranlarını; %10 ve altı (0,1) ile %10 üzeri (2, 3, 4) olarak saptadık. 0,1 skorları negatif boyanma, 2, 3, 4 skorları pozitif boyanma olarak kabul edildi.

Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonunda HP'de %74,5 oranında pozitif (Resim 2), AP'de %40,9 pozitif (%59,1 negatif boyanma), SSA'da %50 pozitif, DSA/P'de %68,4 pozitif boyanma saptandı. Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonunda AP'de %56,1 oranında pozitif, HP'de %27,7 oranında pozitif, SSA/P'de %60,0 oranında pozitif, DSA/P'de %57,9 oranında pozitif boyanma saptandı.

P53 ile kriptlerin ½ alt zonunda AP %22,7 pozitif (%77,3 negatif), HP %12,8 pozitif (%87,2 negatif), SSA/P %20 pozitif (%80 negatif), DSA/P %26,3 pozitif (%73,7 negatif) saptandı. P53 ile kriptlerin ½ üst zonunda AP %50 pozitif, HP %27,7 pozitif (%72,3 negatif), SSA/P %30 pozitif (%70 negatif), DSA/P %63,2 pozitif saptandı.

#### TARTIŞMA

Kolon poliplerinin histolojik sınıflandırmasında gözlemciler arasında bazen kabul edilebilir fark vardır. DSÖ'nün 2010 sınıflandırmasında serrated lezyonlar yerini almıştır. Bu sınıflandırmaya göre serrated polipler HP, SSA/P ve TSA diye tiplere ayrılmıştır. Bazen bu tiplerin ayırımında güçlükler yaşanabilmektedir. Bazen de DSA/P olgularında birden fazla tip özellikleri aynı polipte gözlemlenmektedir (1).

AP'ler çoğu çalışmada en sık kolorektal polip tipi olarak saptanmaktadır ve kolorektal kanser için prekürsör olabilmektedir (9). HP'ler en sık serrated lezyonlardır, serrated poliplerin %75'den çoğunu kapsamaktadır (10). HP malignite gücü olmayan benign bir lezyon olarak bilinmektedir (6). SSA/P, serrated poliplerin yaklaşık %15-25'ini oluşturmaktadır (11). SSA/P serrasyonlu polip yolağı da potansiyel kolon kanser prekürsörüdür (12,13). TSA sık görülmemektedir, bütün kolon poliplerinin %1'den azını oluşturur (1,14). TSA'da SSA/P gibi kanser gelişimine progresyon gösterebilir (1).

Çalışmaya dâhil edilen 142 kolon polip olgusunda TSA'ya rastlanılmamıştır. Bu olgu serisinin sayısı ile ilintili olabilir. Çalışmamızdaki tüm kolon poliplerinin %46,4'ü AP, %33,09'u HP, %7,04'ü SSA/P, %13,38'i DSA/P olarak saptanmıştır. Serrated adenom vakalarının (HP+SSA/P+DSA/P=76) %61,8'i HP, %13,15'i

SSA/P, %25'i DSA/P olarak tespit edildi. Bizim çalışmada HP'ler en sık görülen serrated polip olarak saptandı. Çalışmamızda HP'de proliferasyon normal mukozadakine benzer şekilde kriptlerin bazal zonunda gözlemlendi (6).

HP'ler benign lezyonlardır, serrated adenomlar ise adenokarsinom prekürsörüdür (10). Bizim çalışmamızda SSA/P Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonunda %60 oranında boyanma göstermiştir, proliferasyon indeksinin yüksekliği görülmektedir. HP'lerde bazal zonda proliferasyonun yüksek oluşu onun normalden büyük ölçüde sapma göstermediğini kanıtlamakta, buna karşın p53 ve benzeri mutasyonlarla birlikte değerlendirilmenin HP çıkışlı karsinom yolağı savının geçerliliğini ve prognoz belirleyici olarak değerlendirilmesine gerek olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. SSA/P ise proliferasyon zonunun yer değiştirmesi ve/veya düzensiz yerleşimi karsinom gelişim sürecini işaret etmekte, displazi derecesi ile paralellik göstermektedir. Böylesi olgularda p53 ve benzeri mutasyon alanları ek olarak değerlendirilmesi sürecin aşamalarını işaret edebilir.

AP'de proliferasyon üst zonda daha yüksek saptandı. AP'de proliferatif zonun kriptin üst kısmına doğru dağılım yapması beklenen bir bulguydu (6).

Kolon adenomlarında Ki 67 ve p53 kolon karsinomu riski ile ilişkili olabilir. Ayrıca Ki 67 ve p53 proteini ciddi displazik kolorektal adenomalı takipteki hastalarda faydalı bir prognostik indikatör olabilir (4). Çalışmamızda da p53 ve Ki 67 kriptteki yerleşim zonları ve boyanma şiddeti ile olan ilişkiler displazi şiddeti açısından uyum göstermiş yapısal bulgularla bu reaksiyonların birlikte değerlendirilmesinin tedavi seçimi ve prognoz açısından yararlı olduğu kanısına varılmıştır.

p53 mutasyonları önceden tespit edilmiş premalign poliplerde daha sık olabilmektedir (15). p53 antikoru kolorektal kanserlerin %25'inde pozitif, kolorektal poliplerin %6'sında pozitifdir (16). Çalışmamızdaki sonuçlara göre bu işaretleyicilerin klinik veri ve serolojik değerlendirilmelerle paralellığının sonraki araştırmalarda gerekli olduğu değerlendirilmesinin uygun olduğu görülmektedir. p53 mutasyonu normal kolon mukoza hücrelerinde görülmez, fakat kolon adenokarsinomu, polipleri ve çevrelerindeki displazik epitel, normal görünümlü epitel de bulunabilir (17). Bu açıdan serimizde olduğu gibi p53'ün yalnızca displazik epitelde bulunması kaynak verileri ile uyumludur. Olgularda rutin kullanılması prognoz ve tedavi seçimi açısından gereklidir kanısına varılmıştır.

HP'de p53; polip çapı, displazi varlığından bağımsız olarak %20 oranında bulunabilir. Bu da HP'nin malignite açısından dönüşüm gösterdiğinin

kanıtı olmasa da böyle bir yolağın bulunabileceğini göstermektedir (17). Çalışmamızda da sonuçlar benzer nitelikte bulunmuştur.

Mikst polip ve kolorektal kanserlerde çevre displazik epitelle birlikte %56 oranında p53 onkoproteini gösterilmiştir. p53 Adenokarsinomlarda grade'den bağımsız olarak %43 oranında görülmüştür (17). Bu kaynak verisi p53'ün olası karsinom gelişimi açısından bir kez daha poliplerde çalışılması gerekliliğini göstermektedir. p53 tümör supresör gen inaktivasyonu, insan neoplazmalarının çoğunda sıktır. Olguların çoğunda, p53 protein encoding sequence'da tek nokta mutasyonu; p53 proteini için immünohistokimyasal olarak pozitiflik gösterir ve wild tip allel kaybına eşlik etmektedir (18).

Wang ve arkadaşları; TSA ve geleneksel Adenomda Ki 67, p53 salınımı açısından önemli bir fark saptamamıştır. TSA'nın malign potansiyele sahip olduğunu, ancak yüksek grade'li intraepitelyal neoplazi ve invaziv karsinom ilişkisinin, geleneksel adenomdan daha düşük olduğunu saptamışlardır (19). TSA eozinofilik sitoplazmalı kolumnar hücrelerin uniform popülasyonundan oluşur. TSA'nın santral yerleşimli, tabakalı, hiperkomatik nükleusu mevcuttur, uniform sitoloji displaziye sahiptir (7). Serimizde, TSA bulunmadığından kaynaklardaki veriler değerlendirilememiştir.

TSA'da p53 diffüz ekspresyon gösterir. HP ve SSA/P'de p53 ekspresyonu kriptin 1/3 alt kısmında izlenir. TSA'da p53 ekspresyonu HP ve SSA/P'den fazladır. SSA/P, serrated polip yolağında kolon kanser prekürsörüdür.

Kolon ve rektumun serrated polipleri olarak adlandırılan heterojen grup lezyon, epitelyal alanda serrated (testere dişi) yapıya sahiptir. Bu lezyonlar; hiperplastik polip, sesil serrated adenom/polip ve TSA'yı içermektedir (20,21).

HP'de kriptlerin üst ½'sine sınırlı serrasyonlu uniform görünüm bulunur. SSA/P'de küçük büyütmeye disorganize görünümlü yapısal farklılık mevcuttur. Kriptlerde dallanma, kript tabanında dilate görünüm ve horizontal L şekli dikkat çekmektedir. Kriptler muskularis mukozaya doğru herniasyon gösterebilir (20). SSA/P'de yapısal anomali mevcut olup nükleer atipi önemsizdir. p53 ekspresyonu adenomlara göre serrated poliplerde daha sık görülmektedir (7). Çalışmamızda serrasyonlu poliplerde p53 salınımının sık olduğu izlenmektedir.

Spring ve arkadaşlarına göre adenomda proliferatif zon kriptin üst kısmına doğru dağılım yapmaktadır (6). Bizim çalışmamızda da AP'de Ki 67 ile kriptin hem alt hemde üst zonu boyanmıştır. Kriptlerin üst zonunda %56 oranında pozitif, alt zonunda ise %40,9 oranında pozitiflik görülmüştür. Bu verimiz kaynaklarla uyumludur.

HP'de Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonunda

boyanma oranı %74,5 olarak saptanmıştır. Spring ve arkadaşlarına göre HP'de proliferatif hücreler, normal mukozadakine benzer şekilde kriptlerin bazal zonun da bulunmaktadır (6). Bu bulgular, bizim çalışmamızla uyumlu olarak görülmüştür.

Spring ve arkadaşlarına göre SSA'nın proliferatif zonu, HP'deki gibi bazalde seyretmektedir. Ayrıca SSA'nın, HP'ye göre proliferatif indeksi yüksektir (6). TSA'da Ki 67 ekspresyonu görülmemektedir (1). Çalışmamızda SSA/P'de Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonunda boyanma oranı %50 oranında pozitiflik göstermiştir. Bu veri kaynaklarla uyumludur. Ngo ve arkadaşlarına göre HP ve SSA'da p53 ekspresyonu daha sıklıkla kriptlerin alt 1/3 kısmında sınırlıdır. TSA'da diffüz p53 ekspresyonu

görülür (7). Hemen hemen tüm poliplerde p53 ile kript ½ alt zonda boyanma oranı düşük saptanmıştır. p53 ile kript ½ üst zonda boyanma oranı HP'de %27,7, SSA/P'de %30, AP'de %50 oranındadır. HP ve SSA'da kript ½ üst zonda düşük boyanma gözlenmiştir.

Kolorektal poliplerde immünohistokimyasal olarak Ki 67 aktif proliferasyon varlığı ve kripte bulunduğu zon alanları ve p53 ekspresyonları ile gen mutasyon varlığı incelenmesi önemli olabilir. Kolon adenokarsinomları genellikle polipler üzerinden gelişmektedir. Bu nedenle, maligniteye dönüşüm riski olan poliplerin saptanması ileride gelişecek malignite açısından kesin tanı ve tedavi olanağı sağlamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban H. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed., Lyon: IARC Press, 2010:132-66.
2. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Hastalığın Patolojik Temeli. 7. baskı., Güneş Tıp Kitabevleri, 2009:90-303.
3. Rosai J. Special techniques in surgical pathology. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Tenth ed., New York: Mosby, 2011:65,858.
4. 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):223-9.
5. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation Marker Ki 67 in Early Breast Cancer. J Clin Oncol. 2005;23(28):7212-20.
6. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. Histopathology 2005; 47(1): 32-40.
7. Ngo NT, Tan E, Tekkis P, et al. Differential expression of p53 and p504s in hyperplastic polyp, sessile serrated adenoma and traditional serrated adenoma. Int J Colorectal Dis 2010;25(10):1193-200.
8. Baselga J, Norton L. Focus on breast cancer. Cancer Cell 2002;1(4):319-22.
9. Werdner N, Cote RJ, Suster S. Modern Surgical Pathology, volume 1, 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2003:757-63.
10. Farris AB, Misdraji J, Srivastava A, et al. Sessile serrated adenoma: challenging discrimination from other serrated colonic polyps. Am J Surg Pathol 2008; 32(1):30-5.
11. O'Brien MJ, Yang S, Clebanoff JL, et al. Hyperplastic (serrated) polyps of the colorectum: relationship of CpG island methylator phenotype and K-ras mutation to location and histologic subtype. Am J Surg Pathol 2004; 28(4):423-34.
12. Kambara T, Simms LA, Whitehall VL, et al. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. Gut 2004; 53(8):1137-44.
13. Li SC, Burgart L. Histopathology of serrated adenoma, its variants, and differentiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps. Arch Pathol Lab Med 2007;131(3):440-5.
14. Jaramillo E, Tamura S, Mitomi H. Endoscopic appearance of serrated adenomas in the colon. Endoscopy 2005; 37(3):254-60 .
15. Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR, et al. Tumorigenesis bcl-2 and p53 Oncoprotein Expression during Colorectal. Cancer Res 1995; 55(2):237-41.
16. Ishi T, Notohara K, Umaphy A, et al. Tubular adenomas with minor villous changes show molecular features characteristic of tubulovillous adenomas. Am J Surg Pathol 2011; 35(2):212-20.
17. Yantiss RK, Oh KY, Chen YT, et al. Filiform serrated adenomas: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 18 cases. Am J Surg Pathol 2007; 31(8):1238-45.
18. Shiota G, Ishida M, Noguchi N. Circulating p53antibody in patients with colorectal cancer: relation to clinicopathologic features and survival.Dig Dis Sci 2000; 45(1):122-8.
19. Fujita K, Yamamoto H, Matsumoto T. Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study. Am J Surg Pathol 2011; 35(2):295-304.
20. Snover DC. Serrated polyps of the large intestine. Semin Diag pathol 2005; 22(4):301-8.
21. Tarlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, et al. Sessile serrated adenoma vs traditional serrated adenoma. Am J Surg Pathol 2008; 32(1):21-9.