JCEI /
Journal of Clinical and Experimental Investigations

2014; 5 (1): 80-85
doi: 10.5799/ahinjs.01.2014.01.0364

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Kolorektal kanserlerde c-erbB-2 ve p53 ekspresyonunun prognostik önemi

Prognostic significance of c-erbB-2 and p53 expression in colorectal carcinoma

Aynur Albayrak[1], Nesrin Gürsan[2], Cemal Gündoğdu[2]

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanserler dünya genelinde 4. en sık görülen kanser tipidir. Kolorektal karsinomlarda prognozun belirlenmesi için; makroskobik çap, mikroskobik tip, mikroskobik derece, invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, vasküler ve perinöral invazyon, tümör evresi gibi birçok klinik ve patolojik parametre kullanılmaktadır. Çalışmamızda; c-erbB-2 ve p53 ekspresyonlarının klasik prognostik faktörler ile karşılaştırılarak ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmamızda 50 kolorektal karsinom olgusuna ait operasyon materyalleri geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların %100'ü p53 ile nükleer ve %78'i c-erbB-2 ile sitoplazmik ve membranöz boyanma göstermiştir. p53 overekspresyonunun patolojik evre, lenf nodu metastazı, anjiolenfatik invazyon, tümör derece ve diferansiyasyonu ile anlamlı derecede (p<0,005) ilişkili olduğu saptandı. c-erbB-2 ekspresyonu histolojik tip ve lenfositik infiltrasyon ile korele iken, tümör boyutu, tümör büyüme paterni, tümör lokalizasyonu, evre, lenf nodu tutulumu, lenfatik invazyon ile korele bulunmadı.

Sonuç: Bu sonuçlar kolorektal karsinomlu hastalarda p53 ve c-erbB-2 nin immunhistokimyasal ekspresyonunun, bu hastaların klinik seyrini öngörmede değerli olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal karsinom, c-erbB-2, p53

ABSTRACT

Objective: Colorectal cancer is the fourth commonest form of cancer occurring worldwide. In order to recognize the prognosis in colorectal carcinoma, a lot of clinic and pathologic parameters such as; tumor size, microscopic type, microscopic grade, depth of invasion, lymph node involvement, invasion of vascular and perineural, tumor stage have been used. In this study, we aimed to compare expression of c-erbB-2, p53 and classical prognostic factors, and to investigate the correlation with prognosis.

Methods: In our study, operation materials belonging to 50 colorectal cases were examined retrospectively.

Results: Overall, 100 % of colorectal carcinomas had nuclear-staining for p53 protein and 78% of carcinomas cytoplasmic and membranous staining or the c-erbB-2 showing distribution in a heterogeneous fashion. p53 overexpression correlated with (p<0.005) pathologic stage, metastasis of lymph node, invasion of angiolymphatic, differentiation and degree of tumors. c-erbB-2 overexpressions correlated with (p<0,005) histologic differentiation and peritumoral lymphocytic infiltration but not correlated with tumor size, tumor growth pattern, localisation of tumors, pathologic stage, metastasis of lymph node, invasion of angiolymphatic.

Conclusion: These results suggest that evaluation of c-erbB-2 and p53 Immunohistochemical expression in colorectal carcinomas may be of value in predicting the clinical course in these patients. *J Clin Exp Invest 2014; 5 (1): 80-85*

Key words: Colorectal carcinoma, c-erbB-2, p53

GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK) tüm dünyada en sık görülen malignitelerden birini oluşturmaktadır. En yüksek görülen ülkeler Avustralya, ABD ve Yeni Zelanda iken, en düşük ise Hindistan, Güney Amerika ve Ortadoğu ülkelerinde görülmektedir [1]. Türkiye'de kolorektal kanserler, Sağlık Bakanlığı'nın 2007-2008 yıllarına ait kanser kayıt merkezi verilerine göre tüm kanserler içinde %7,8 ile kadınlarda üçüncü ve %7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır [2].

KRK gelişiminde ve progresyonunda; p53 gen mutasyonu, onkogenleri içeren genetik faktörler, çevresel faktörler gibi multifaktörler etkili olmaktadır. Prognoz; yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör boyutu, tümörün tek veya çok odaklı oluşu,

[1] *Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye*
[2] *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Erzurum, Türkiye*

Correspondence: Aynur Albayrak,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Dept. Pathology, Ankara, Turkey Email: draynuralbay-rak@yahoo.com

Received: 08.12.2013, Accepted: 23.12.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

makroskobik tipi, tıkanıklık ve perforasyona yol açıp açmaması, mikroskobik tümör tipi, mikroskobik tümör derecesi, invazyon derinliği, vasküler ve perinöral invazyon olup olmaması, peritümöral lenfositik infiltrasyon, lenf nodu tutulumu, tümör evresi gibi birçok klinik ve patolojik parametre ile ilişkili olsa da en önemli faktör TNM sınıflamasına göre olan evresidir. Ancak aynı patolojik evrede olmasına rağmen prognozlar arasında farklılıklar da bulunmaktadır. Bu durum, TNM evresi dışında yeni prognostik ve prediktif faktörlere olan ihtiyacı ortaya koymaktadır [3].

Son zamanlarda monoklonal antikorların ortaya çıkışı ve bu konudaki gelişmelerle tedavi rejimlerinde ilerlemeler kaydedilmektedir. Bu durum prognostik marker ve tedavide hedef ajan arayışı açısından moleküler ve biyolojik ajanlara yönelik araştırmalara ağırlık verilmesine yol açmaktadır. HER-2 (Human epidermal growth factor receptor-2)/neu olarak ta bilinen c-erb-B-2 onkogeni transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar ve epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ile homologtur. Bu reseptör tümörün büyümesi ve progresyonundan sorumludur. Meme kanserli olguların %25-35 inde HER-2/neu overekspresyonu tespit edilmiştir. Anti-HER-2/neu monoklonal antikoru olan trastuzumab (Herceptin) meme kanserli olguların tedavisinde uygulanmakta ve tümör hacmini azaltırken kemoterapötik etkiyi artırmakla birlikte, primer ve metastatik meme kanserli olgularda sağ kalımı uzatmaktadır. Meme kanserli olgularda anti-HER-2/neu tedavisi ile sağlanan başarı, aralarında kolon kanserlerinin de olduğu bir çok malignitede araştırmaların yapılmasına yol açmıştır [4].

Tümör süpresör gen olan p53 geni 17. kromozomun kısa kolunun 13.1 bölgesinde lokalizedir [5]. Normal koşullarda doğal p53'ün yarılanma ömrü (6-30 dk) çok kısa olduğu için dokularda ve sıvılarda tespiti çok zordur. Hücre mutajen bir etkenle karşılaştığında p53 stabilize olup hücre nüvesinde toplanır. Nükleusta birikmiş olan p53 (doğal tip) DNA'ya bağlanır ve hücre siklusunun G1 fazında duraksamasına neden olur. Bu reversibl duraksama ile DNA'daki hasar tamir edilmektedir. Eğer tamir mekanizması çalışmaz ise doğal tip p53 mutasyona uğrayan hücrelerin bölünmesini engellemek için apoptosisi devreye sokarak hücre ölümüne sebep olur [6-8].

P53 geni delesyona bağlı olarak mutasyona uğrar. Mutasyona uğramış p53 geni, p53 proteininden farklı olan regülatör aktivitesi olmayan daha stabil bir nükleer protein olan mutant p53 proteinini üretir. Mutant p53 proteini DNA'yı bağlama yeteneği yoktur. Bu protein bir onkogen gibi davranıp hücrelerde malign transformasyona neden olur, ayrıca doğal p53'ü de inaktive eder. Yarılanma ömrü de çok uzundur. Bu nedenle immunohistokimyasal olarak kolaylıkla saptanabilir [7].

Kolorektal kanserlerde 17. kromozomda p53 gen mutasyonu ilk kez Vogelstein tarafından gösterilmiştir. Daha sonra insanlarda; benign tümörlerde % 30, malign tümörlerde ise %60 oranında mutasyonu saptanmıştır. Kolon, akciğer, meme, karaciğer, özafagus, mide, deri ile yumuşak dokularda ayrıca lenfoma ve lösemilerde de sık görülmektedir [7,9]. KRK'lerde p53 gen mutasyonu, farklı çalışmalarda %25-100 oranında saptanmıştır [10].

Bu çalışmanın amacı; kolorektal kanserlerde p53 ve c-erb-B-2 onkoprotein ekspresyonunu immunohistokimyasal yöntemlerle belirlemek ve aşırı ekspresyonunun diğer prognostik faktörler (evre, hispatolojik tanı, yaş, cinsiyet ve tümör lokalizasyonu) arasındaki ilişkiyi incelemek, nüks ve yaşam süresi üzerine olan etkisini değerlendirmek, bu bilgiler ışığı altında c-erb-B-2 ve p53 mutasyonlarının klinik gidiş ile ilişkisini aydınlatmaktır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen ve kolorektal karsinom tanısı alan 50 kolorektal rezeksiyon materyali alındı. Olgulara ilişkin yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, uzak organ metastazı gibi klinik bilgiler Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki hastaların izlem dosyalarından elde edildi. Ayrıca tümörlerin çapları, büyüme paternleri ve mezenterik lenf nodlarının durumu histopatolojik raporlarından elde edildi. Çoğul tümörlerde, en büyük boyutu gösteren tümörün çapı esas alındı. Tümörlerin histolojik alt gruplara ayrılması Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırılmasına göre yapıldı.

İmmunohistokimya

P53, c-erbB-2 onkoprotein varlığını göstermek için olgulara immunohistokimyasal boyama uygulandı. Bunun için %10'luk tamponlanmış formalinde tespit edilmiş ve parafine gömülmüş dokulara 3□ kalınlığında kesitler alındı. Bunlar bir gece 50°C' de etüvde kurutuldu. Kesitler dört ksilol solüsyonundan (10dk, 10dk, 15dk, 15dk) ve azalan yoğunlukta üç alkol solüsyonundan (%96, %90, %85) beşer dakika geçirilerek deparafinize ve rehidrate edildi. Distile su ile 5 dakika yıkandı. Daha sonra sitrat buffer solüsyonuna (pH: 6.0) konarak, mikrodalga fırında, 720 W'da 4 kez, 5'er dakika tutuldu. Kesitler 20 dakika soğumaya bırakıldı ve sonra sırasıyla distile su, PBS (Fosfat buffer Solusyonu) ve peroksit solüsyonunda ve 5'er dakika bekletildildi. Anti-p53 (DAKO,

kod no: N1581) 30 dakika, anti- c-erbB-2 (DAKO, kod no: A0185) ile 60 dakika inkübe edildi. Kesitler sırasıyla sekonder antikor (biotinlenmiş anti-Ig) ve streptavidin-peroksidaz (DAKO, strept AB-complex/ HRP kod no=492) solüsyonunda 15 er dakika inkübe edildi. Kromojen olarak diaminobenzidin (DAB) (DAKO, kod no= S 3000) solüsyonunda 10 dakika bekletilen sonra distile su ile yıkandı. Mayer hematoksilen ile boyama yapıldı. Musluk suyu ile yıkanarak distile suda 2 dk bekletildikten sonra gliserin içeren bir kapatma maddesi ile kapatıldı. Uygulama sırasındaki tüm inkübasyonlar oda ısısında, nemli ve kapalı bir ortamda yapıldı.

p53 immunreaktivitesinin değerlendirilmesi: Işık mikroskobunda x40 objektif ile tümörlerin değişik alanlarında nükleer pozitivite gösteren hücrelerin yüzdesi hesaplandı. Kesitlerin sadece periferinde izlenen nükleer pozitiflik değerlendirme dışı tutuldu. Boyanma yüzdelerine göre; nükleer boyanma tümör hücrelerinin < %10 ise negatif olarak kabul edildi, %10-30 ise hafif, %31-50 ise orta, ≥%50 ise şiddetli olarak değerlendirildi [10].

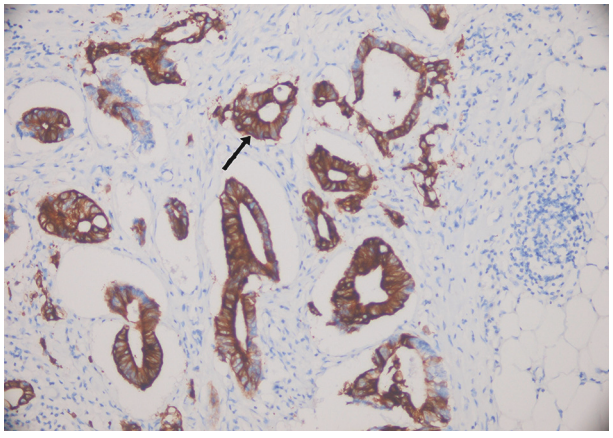
c-erbB-2 immunreaktivitesinin değerlendirilmesi: c-erbB-2 için; sitoplazmik ve membran boyanması değerlendirildi ve 0=negatif, 1=hafif pozitif, 2=orta derecede pozitif, 3=kuvvetli pozitif olarak skorlandı [11].

İstatistiksel Analizler

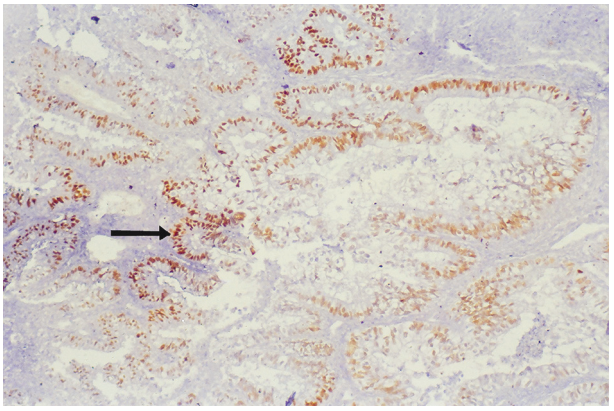
Klasik prognostik parametrelerin birbirleriyle, demografik verilerle ve p53 ile c-erbB-2 ile ilişkilerini belirlemede Ki-kare analiz yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 50 olgunun demografik verileri ve tümöral özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.



Resim 1. Kolon kanserinde c-erbB-2 ile immünhistokimyasal reaksiyon (anti-c-erbB-2, x200)



Resim 2. Kolon kanserinde p53 ile immünhistokimyasal reaksiyon (anti-p53, x200)

p53 overekspresyonunun patolojik evre, lenf nodu metastazı, anjiolenfatik invazyon, tümör derece ve diferansiyasyonu ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptandı. c-erbB-2 ekspresyonu histolojik tip ve lenfositik infiltrasyon ile korele iken, tümör boyutu, tümör büyüme paterni, tümör lokalizasyonu, evre, lenf nodu tutulumu, lenfatik invazyon ile korele bulunmadı.

Tablo 1. Olguların klinikopatolojik özellikleri

	n	%
Yaş		
<60Y	32	64
>60Y	18	36
Cinsiyet		
Erkek	20	40
Kadın	30	60
Lokalizasyon		
Proksimal kolon	11	34
Distal kolon	39	78
Lenfatik İnvazyon		
Var	19	38
Yok	31	62
Peritümöral Lenfositik İnfiltrasyon		
Pozitif	33	66
Negatif	17	34
Histolojik Grade		
Düşük	35	70
Yüksek	15	30
Lenf Nodu Tutulumu		
Var	14	28
Yok	36	72
EVRE		
Evre 1	9	18
Evre 2	28	56
Evre 3	11	22
Evre 4	2	4

Tablo 2. p53 immunreaktif olguların boyanma şiddetinin diğer parametrelerle ilişkisi

Boyanma Şiddeti	Hafif (n=9)	Orta (n=21)	Şiddetli (n=20)	p
Histolojik Tipler				
Düşük derece	9	21	5	<0,001
Yüksek derece	-	-	15	
Lokalizasyon				
Proksimal kolon	1	5	5	0,659
Distal kolon	8	16	15	
Çap (cm)				
<5	4	9	7	0,635
>5	5	12	13	
Lenfositik infiltrasyon				
Pozitif	9	14	10	0,022
Negatif	-	7	10	
Lenfatik İnvazyon				
Pozitif	-	6	13	0,004
Negatif	9	15	7	
Evre				
Erken Dönem	9	19	9	<0,001
Geç Dönem	-	2	11	
Lenf Nodu Tut.				
Pozitif	-	4	10	<0,05
Negatif	9	17	10	
Büyüme Paterni				
Polipoid	1	6	5	
Ülsero-infiltratif	4	11	13	0,166
Linitis plastika	4	4	2	

Tablo 3. c-erbB-2 immunreaktivitesinin prognostik faktörlere göre dağılımı.

c-erbB-2 immunreaktivitesi	Pozitif n=39	Negatif n=11	p
Histolojik Tipler			
Düşük derece	24	11	<0,001
Yüksek derece	15	-	
Lokalizasyon			
Proksimal kolon	10	1	0,242
Distal kolon	29	10	
Çap			
<5cm	14	6	0,265
>5cm	25	5	
Lenfositik infiltrasyon			
Pozitif	23	10	0,048
Negatif	16	1	
Lenfatik invazyon			
Pozitif	14	5	0,125
Negatif	25	6	
Evre			
Erken dönem	27	10	0,148
Geç dönem	12	1	
Lenf nodu tutulumu			
Pozitif	12	2	0,412
Negatif	27	9	
Büyüme paterni			
Polipoid	11	1	
Ülseroinfiltratif	22	6	0,202
Linitis plastika	6	4	

TARTIŞMA

c-erbB-2 (Her2/neu) kromozom 17q21 de yer alan 185kD'luk ağırlıkta, tirozin kinaz aktiviteli bir transmembran proteini kodlayan gendir. c-erbB-2 nin overekspresyonu ve amplifikasyonu meme, mide, akciğer ve mesane kanserleri gibi pek çok kanserde tanımlanmıştır. Pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir. Kolorektal kanserler için prognostik biomarker olarak kabul edilmiş olmasına rağmen, hala bu konuda fikir ayrılıkları bulunmaktadır [4]. Li ve arkadaşlarının 317 olgudan oluşan KRK serisinde 49 olguda (%15.5) immunohistokimyasal yöntemle c-erbB-2 reaksiyonu tespit edilirken, sadece 7 olguda kuvvetli membranöz ekspresyon saptamıştır. Yapılan bir çalışmada c-erbB-2 ekspresyonu ile sağkalım arasında korelasyon saptanmazken, tümörün çapı ve uzak metastaz riski ile bir korelasyon bulunmuştur [4]. Benzer sonuçlar Kavanagh ve arkadaşları tarafınca da raporlanmıştır. 132 KRK olgusundan oluşan serilerinde %11 olguda ekspresyon ve sadece 2 olguda kuvvetli membranöz immunreaksiyon tespit etmiştir [12]. Demirbaş ve arkadaşları c-erbB-2 ekspresyonunun tümör çapı (>5cm), lokalizasyon, diferansiyasyon, vasküler ve lenfatik invazyon ile korele olduğunu rapor etmiştir [13]. Biz çalışmamızda ise; c-erbB-2 ekspresyonunun tümörün lokalizasyonu, büyüme paterni, tümör boyutu, lenfatik invazyon, lenf nodu tutulumu, evre ile korele olmayıp, tümör diferansiyasyonu ve peritümöral lenfositik infiltrasyon ile korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Jesus ve arkadaşlarının çalışmasında; c-erbB-2 ekspresyonunun yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu ve sağkalımla korele olmadığı gösterilmiştir [14]. Baiocchi ve arkadaşları ise 109 KRK olgusundan oluşan çalışmalarında %8.3 oranında membranöz ekspresyon saptarken, membranöz ekspresyonun prognoz veya nüks ile korele olmadığını belirtmişlerdir [15].

İki seride sitoplazmik c-erbB-2 ekspresyonu rapor edilmiştir. Essapen ve arkadaşları 170 KRK'lı olgunun %41'inde membranöz, %87'sinde sitoplazmik boyanma saptamış olup, sitoplazmik ekspresyonun evre III tümörlerde daha iyi prognoz göstergesi olduğu ifade edilmiştir [16]. Oysa Osako ve arkadaşları 146 KRK'lı çalışmalarında %3 oranında membranöz ekspresyon, %68.5 oranında ise sitoplazmik ekspresyon tespit ederken, sitoplazmik ekspresyonun evre II tümörlerde daha kötü prognoz ile korele olduğunu rapor etmişlerdir. Dolayısıyle c-erbB-2 ekspresyonunun meme kanserlerinin tedavisinde olduğu gibi, kolorektal kanserlerin tedavisinde de major bir role sahip olamayacağı muhtemeldir [17].

Günümüze dek yapılan pek çok çalışma, kolorektal karsinogenezin çeşitli aşamalarında multipl

gen değişikliğinin etkili olduğunu göstermiştir. Genelde adenom karsinom sekansı üzerine oturtulmuştur. Bundan farklı olarak son yıllarda "de novo" kolon karsinogenezi olarak adlandırılan başka bir mekanizma üzerinde de durulmaktadır. Her iki mekanizmada da p53'ün rolünde farklılık olmayıp, mutagen p53 geninin kolon karsinogenezinin geç evresinde rol aldığı düşünülmektedir [8].

Genomun bekçisi olarak tanımlanan p53 geni, hücre siklusunun en önemli düzenleyicilerinden biri olup, hücre oluşurken DNA kusurlarını fark etmek ve onarılmayacak bir hasar durumunda genler kaskadını aktifleyerek hücreyi apopitoza götürmekle yükümlüdür. Bu genin her iki allelinin de aktive olması ile adenomdan karsinoma geçiş olur. Kolorektal kanserlerin %85'sinden fazlasında bu genin mutasyonu ve delesyonu saptanabilir [7].

p53 tümör antijeni ilk defa 1979 yılında Lane ve Crawford tarafından, SV40 ile transforme olmuş hücrelerde tanımlanmıştır. Herediter kolon kanserlerinde 5q21-q22 kromozomda ve 17. kromozomun kısa kolunda delesyonlar meydana geldiği görülmüştür [5]. Kolorektal kanserlerde ise ilk kez Vogelstein tarafından, 17. kromozomda p53 gen mutasyonu gösterilmiştir [5,9]. Günümüzde de bu tümörlerin etiyopatogenezinde en önemli yeri p53 gen değişiklikleri tutmaktadır. Purdie, Scott ve Kaklamis KRK olgularda, sırasıyla %46.5, %55, ve %70 oranlarda p53 gen mutasyonu saptamışlardır [9]. İntrasellüler p53 konsantrasyonu bazı tümörlerde kötü prognozla ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, KRK da hala tartışma konusudur. Diez ve arkadaşları distal yerleşimli KRK'nın, proksimal lokalizasyona göre daha sık p53 ekspresyonu gösterdiğini ve daha yüksek nüks oranına sahip olduklarını bildirmektedirler [18]. Çalışmamızda ise distal yerleşimli tümörlerin daha sık p53 ekspresyonu gösterdiği, ancak p53 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu arasında korelasyon bulunmadığını saptadık.

Demirbaş ve arkadaşları p53 ekspresyonu sergileyen tümörlerin daha çok rektumda (%64.4) lokalize, > 5cm çaplı, orta veya az diferansiye, Astler-Coller evrelemesine göre evre 2 olduklarını rapor etmişlerdir. Ancak p53 ekspresyonunun evre ile korele olmayıp, sadece tümör çapı ile korele olduğunu ifade etmektedirler. Ayrıca p53 ekspresyonu gösteren tümörlerin daha çok vasküler invazyon eğiliminde olduğu, hatta bu tümörlerin %74.4 oranında lenf nodu tutulumu sergilediklerini, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir [13]. Lustosa ve arkadaşlarının 125 KRK'den oluşan serilerinde, p53 ekspresyonunun tümör evresi, nüksü, sağkalım ve mortalite ile korele olmadığını bildirmektedirler [19]. Çalışmamızda ise p53 ekspresyonunun tümörün histolojik diferansiyasyonu, tümör evresi, lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı ile korele olduğunu, ancak tümörün büyüme paterni, tümör boyutu, peritümöral lenfositik infiltrasyonu ile korelasyon göstermediğini tespit ettik.

Grizzle ve arkadaşları, Kafkas ırkında p53 ekspresyonunun proksimal lokalizasyonlu tümörlerde prognostik olarak distal olanlardan farklı olduğunu rapor etmişlerdir [20]. Zhao ve arkadaşları p53 mutasyonlu olan KRK olgularının, p53 negatif olan olgulara göre sağkalımın anlamlı ölçüde düşük olduğunu tespit ettiler (5 yıllık sağkalım %35 vs %71.1) [21]. Watson ve arkadaşlarının çalışmasında ise p53 pozitif olan olgularda sağkalım 64 ay iken, p53 negatif olan olgularda ise 76 ay olarak bulunmuştur (p=0.024) [22].

Ghita ve arkadaşları p53 ekspresyonunun gençlerde daha yüksek olduğunu ve bu grupta KRK prognozunun daha kötü seyrettiğini ifade etmektedirler. Ayrıca yoğun p53 pozitifliğinin evresi ileri olan tümörlerde gözlendiğini rapor etmektedirler [23]. Ghita ve Rambau'nun çalışmalarında; distal yerleşimli olanlarda p53 pozitivitesinin daha yüksek olduğu, bu durumun tümör lokalizasyonları arasındaki prognoz farklılıklarına neden olduğu ifade edilmiştir [23,24].

Sonuç olarak, yapılan pek çok çalışmada gerek p53 gerekse c-erbB-2 belirteçlerinin prognoz üzerine olan etkileri hakkında hala tartışmaların olması, sonuçların farklılıklar sergiliyor olması; etnik popülasyonlardaki farklılıklara, tümörlerin demografik özelliklerinin farklılıkları, belirteçlerin değerlendirilmesinde kullanılan metod farklılıkları, değerlendirmede kullanılan cut-off değer farklılıklarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: epidemiology. BMJ 2000;321:805-808.
2. TC Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye Kanser İnsidansı, www.kanser.gov.tr.
3. Rosai J (ed). Gastrointestinal Tract in Houston M (ed). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. China:Elsevier Inc, 2004:776-825.
4. Li Q, Wang D, Li J, et al. Clinicopathological and prognostic significance of HER-2/neu and VEGF expression in colon carcinomas. BMC Cancer 2011; 11: 277
5. Zambeti GP, Levine AJ. A comparison of the biological activites of wild type and mutant p53. FASEB J 1993;7:855-865.
6. Weınberg RA. Tumor supressor genes. Scıence1991;254:1138-1146.

7. Bendardaf R, Lamlum H, Pyrhönen S. Prognostic and Predictive Molecular Markers in Colorectal Carcinoma. Anticancer Res 2004; 24:2519-2530.
8. Mıtchell RN, Kumar V. Neoplasia. İn: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL.(eds). Basic Pathology. Crawford JM, The Oral Cavity and Gastrointestinal Tract. İn: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL.(eds). Basic Pathology. W.B.Saunders Company, Sixth Edition, Philedelphia, U.S.A. 1997;145-154, 508-511.
9. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. P53 mutations in human cancers. Science 1991;253:49-53.
10. Golmohammadi R, Namazi MJ, Nikbakht M, et al. Characterization and Prognostic Value of Mutations in Exons 5 and 6 of the p53 Gene in Patients with Colorectal Cancers in Central Iran. Gut Liver 2013;7:295-302.
11. Vernimmen D, Gueders M, Pisvin S, et al. Different mechanisms are implicated in ERBB2 gene overexpression in breast and in other cancers. Br J Cancer 2003; 89: 899-906.
12. Kavanagh DO, Chambers G, O'Grady L, et al. Is overexpression of HER-2 a predictor of prognosis in colorectal cancer? BMC Cancer 2009;9:1.
13. Demirbaş S, Sücüllü I, Yildirim S, et al. Influence of the c-erb B-2, nm23, bcl-2 and p53 protein markers on colorectal cancer. Turk J Gastroenterol 2006;17:13-19.
14. Jesus EC, Matos D, Artigiani R, et al. Assessment of staging, prognosis and mortality of colorectal cancer by tumor markers: receptor erbB-2 and cadherins. Acta Cir Bras 2005; 20: 422-427.
15. Baiocchi G, Lopes A, Coudry RA, et al. ErbB family immunohistochemical expression in colorectal cancer patients with higher risk of recurrence after radical surgery. Int J Colorectal Dis 2009;24:1059-1068.
16. Essapen S, Thomas H, Green M, et al. The expression and prognostic significance of HER-2 in colorectal cancer and its relationship with clinicopathological parameters. Int J Oncol 2004;24:241-248.
17. Osako T, Miyahara M, Uchino S, et al. Immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in colorectal cancer and the correlationwith patient survival. Oncology 1998; 55:548-555.
18. Diez M, Medrano M, Muguerza JM, et al. Influence of tumor localization on the prognostic value of p53 protein in colorectal adenocarcinomas. Anticancer Res 2000;20:3907-3912.
19. Lustosa SA, Logullo A, Artigiani R, et al. Analysis of the correlation between p53 and bcl-2 expression with staging and prognosis of the colorectal adenocarcinoma. Acta Cir Bras 2005;20:353-357.
20. Grizzle WE, Manne U, Weiss HL, et al. Molecular staging of colorectal cancer in African-American and Caucasian patients using phenotypic expression of p53, Bcl-2, MUC-1 AND p27(kip-1). Int J Cancer 2002;97:403-409.
21. Zhao DP, Ding XW, Peng JP, et al. Prognostic significance of bcl-2 and p53 expression in colorectal carcinoma, J Zhejiang Univ Sci B 2005;6:1163-1169.
22. Watson NF, Madjd Z, Scrimegour D, et al. Evidence that the p53 negative /Bcl-2 positive phenotype is an independent indicator of good prognosis in colorectal cancer: a tissue microarray study of 460 patients. World J Surg Oncol 2005;3:47.
23. Ghita C, Vilcea ID, Dumıtrescu M, et al. The prognostic value of the immunohistochemical aspects of tumor suppressor genes p53, bcl-2, PTEN and nuclear proliferative antigen Ki-67 in resected colorectal carcinoma. Rom J Morphol Embryol 2012;53:549-556.
24. Rambau PF, Odida M, Wabinga H. p53 expression in colorectal carcinoma in relation to histopathological features in Ugandan patients. Afr Health Sci 2008;8:234-238.