



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KOLOREKTAL SOLİTER VE SENKRON ADENOMATÖZ
POLİPLERDE METALLOPROTEİNAZ 1-2-9, HIF-1 ALFA,
VEGF VE NGAL EKSPRESYON
DÜZEYLERİNİN FARKLILIĞININ ARAŞTIRILMASI**

MUHAMMET BURAK KAMBUROĞLU

UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. FATİH ALTINTOPRAK

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KOLOREKTAL SOLİTER VE SENKRON ADENOMATÖZ
POLİPLERDE METALLOPROTEİNAZ 1-2-9, HIF-1 ALFA,
VEGF VE NGAL EKSPRESYON
DÜZEYLERİNİN FARKLILIĞININ ARAŞTIRILMASI**

MUHAMMET BURAK KAMBUROĞLU
UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. FATİH ALTINTOPRAK

2022-SAKARYA

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Genel Cerrahi

Tez Sahibi : Muhammet Burak Kamburoğlu

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Kolorektal Soliter Ve Senkron Adenomatöz Poliplerde Metalloproteinaz 1-2-9, HFF-1 Alfa, VEGF ve NGAL Ekspresyon Düzeylerinin Farklılığının Araştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 29/01/2021 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

*Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2020-7-25-73 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tarih:

20/06/2022

Adı-Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince bilgisi, hoşgörüsü ve engin deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm, mesleki gelişimime çok değerli katkıları bulunan aynı zamanda tez danışmanım olan emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fatih Altıntoprak’a teşekkürlerimi sunarım.

Cerrahi asistanlığımın ilk yıllarında temel cerrahi eğitimi almamda, klinisyenliğimin ve cerrahi el becerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan; analitik düşünmemi sağlayan Klinik Eğitim Sorumlularım Prof. Dr. Havva Belma KOÇER’e, Prof. Dr. Fehmi ÇELEBİ’ye ve Doç. Dr. Enis Dikicier’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Cerrahi deneyim ve bilgilerinden yararlanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Metin ERCAN’a, Prof. Dr. Kerem KARAMAN’a, Doç.Dr. Zülfü BAYHAN’a, Yard. Doç. Dr. Adem YÜKSEL’e, Dr. Öğr. Üyesi Necattin FIRAT’ a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasımın ilk günlerinden uzmanlığıma kadar eğitimimin her aşamasında benden desteğini esirgemeyen, gerek cerrahi bilimi ve sanatını öğrenmemde katkılarını gördüğüm, yenilikçi ve ilerici cerrahi teknikleri öğrenmemde büyük katkısı olan ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli uzman abilerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık dönemimde destek olan bir aile olduğumuz ve benden sonra da kliniğin yükünü omuzlayacak tüm arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Her an yanımda olan beni maddi ve manevi anlamda her türlü destekleyen ve bugüne gelmemde sonsuz özveride bulunan, hayattaki en değerli varlıklarım olan anneme babama ve kardeşlerime bu zorlu süreçteki desteklerini asla unutamayacağım hayatımın en önemli parçası olan sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Muhammet Burak Kamburoğlu

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolorektal Polip Prevalansı.....	3
2.2. Kolorektal Poliplerin Sınıflandırılması	4
2.2.1. Neoplastik polipler	5
2.2.1.1. Adenomatöz polipler	5
2.2.2. Nonneoplastik kolon polipleri.....	9
2.2.2.1. İnflamatuvar polipler (Psödopolipler).....	9
2.2.2.2. Hiperplastik polipler.....	10
2.2.2.3. Hamartomatöz polipler.....	10
2.3. Adenokarsinom Gelişimi	10
2.4. Adenom - Karsinom Transformasyonu.....	11
2.4.1. Vasküler Endotelyal Growth Faktör	11
2.4.2. Matriks Metalloproteinaz - 9.....	15
2.4.3. Matriks Metalloproteinaz -1	16
2.4.4. Matriks Metalloproteinaz -2.....	16
2.4.5. Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör -1 Alfa.....	17
2.4.6. Nötrofil Jelatiniz İlişkili Lipokalin.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. İmmunhistokimyasal Boyama Yöntemi.....	19
3.2. İstatistiksel Analizler.....	20
4. BULGULAR.....	22

4.1.	Matrix Metalloproteinaz - 1 (MMP-1) ile Boyama Sonuçları:	22
4.2.	Matrix Metalloproteinaz - 2 (MMP-2) ile Boyama Sonuçları:	23
4.3.	Matrix Metalloproteinaz - 9 (MMP-9) ile Boyama Sonuçları:	25
4.4.	Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör -1 Alfa (HIF-1 Alfa) ile Boyama Sonuçları:	27
4.5.	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ile Boyama Sonuçları:	29
4.6.	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) ile Boyama Sonuçları:	31
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	35
6.	KAYNAKLAR	40
7.	EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
7.1.	EK -1: Etik Kurul Onayı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
	ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

APC : Adenomatöz Polipozis Koli

CIN : Kromozomal Kararsızlık Yolu

COX : Siklooksijenaz

ECM : Ekstraselüler Matris

EGF : Epidermal Büyüme Faktör

FGF : Fibroplast Büyüme Faktörü

FLT-1 : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör -1 Reseptörü

FLT-4 : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör -3 Reseptörü

HGD : High Grade Displazi

KDR : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör -2 Reseptörü

KRK : Kolorektal Kanser

MMP : Matriks Metalloproteinaz

mRNA : Messenger Ribonükleik asit

NCBI : The National Center for Biotechnology Information

PDGF : Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü

TAF : Tümör Anjiyojenik Faktör

TGF : Transforming Büyüme Faktör

TNF : Tümör Nekroz Faktör

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör

VPF : Vasküler Geçirgenlik Faktör

HIF : Hipoksi İndüklenebilir Faktör

VHL : Von Hippel Lindau

FIH : Faktör İnhibe Edici HIF

NGAL : Nötrofil Jelatiniz İlişkili Lipokalin

MPO : Miyeloperoksidaz



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Kolorektal Poliplerin Sınıflandırılması	4
Şekil 2.2 . Adenom - Karsinom Transformasyonu.....	11
Şekil 2.3 . VEGF glikoproteini.....	12
Şekil 2.4 . VEGF etkisi altındaki kan damarları.....	14



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Yaş - Cinsiyet İstatistiksel Analiz Tablosu.....**22**

Tablo 4.2. MMP-1 , MMP-2 , MMP-9 , VEGF , NGAL , HIF -1 Alfa Soliter ve Senkron Grup İstatistiksel Analiz.....**34**



RESİM LİSTESİ

Resim 2.1. Tubuler adenom hematoksilin- eozin boyası a)x400 b)x2000 büyütme görüntüleri.....	6
Resim 2.2. Villöz adenom hematoksilin - eozin boyası a)x400 b)x2000 büyütme görüntüleri.....	6
Resim 4.1. MMP1 ile orta seviyede boyanma (scale bar:500µm (X40), scale bar:200µm (X10), MMP1)	23
Resim 4.2. MMP1 ile zayıf seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), MMP1)	23
Resim 4.3. MMP2 ile güçlü seviyede boyanma (scale bar:100µm (X20), scale bar:50.0µm (X40), MMP2)	24
Resim 4.4. MMP2 ile orta seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:200µm (X10), MMP2)	24
Resim 4.5. MMP2 ile boyanma yok (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), MMP2)	25
Resim 4.6. MMP9 ile güçlü seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), MMP9)	26
Resim 4.7. MMP9 ile orta seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), MMP9)	26
Resim 4.8. MMP9 ile zayıf seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), MMP9)	27
Resim 4.9. HIF1α ile güçlü seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), HIF1α)	28
Resim 4.10. HIF1α ile orta seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), HIF1α)	28

Resim 4.11. HIF1 α ile zayıf seviyede boyanma (scale bar:500 μ m (X4), scale bar:100 μ m (X20), HIF1 α)	29
Resim 4.12. VEGF ile güçlüseviyede boyanma (scale bar:500 μ m (X4), scale bar:200 μ m (X10), VEGF)	30
Resim 4.13. VEGF ile orta seviyede boyanma (scale bar:200 μ m (X10), scale bar:100 μ m (X20), VEGF)	30
Resim 4.14. VEGF ile zayıf seviyede boyanma (scale bar:200 μ m (X10), scale bar:100 μ m (X20), VEGF)	31
Resim 4.15. VEGF ile boyanma yok (scale bar:500 μ m (X4), scale bar:100 μ m (X20), VEGF)	31
Resim 4.16. NGAL ile güçlü seviyede boyanma (scale bar:500 μ m (X4), scale bar:200 μ m (X10), NGL)	32
Resim 4.17. NGAL ile orta seviyede boyanma (scale bar:500 μ m (X4), scale bar:50.0 μ m (X40), NGL)	32
Resim 4.18. NGAL ile zayıfseviyedeboyanma (scale bar:200 μ m (X10), scale bar:100 μ m (X20), NGL)	33
Resim 4.19. NGAL ile boyanma yok (scale bar:200 μ m (X10), scale bar:100 μ m (X20), NGL)	33

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ : Çalışmamızda soliter ve senkron kolorektal adenomatöz polipli hastaların kolonoskopik spesimenlerinde onkopatolojik değeri ispat edilmiş önemli bazı immünohistokimyasal boyamaların ekspresyon düzeylerinin farklılığının ortaya konması ile senkron polipli hastalardaki kanser gelişim riskinin ele alınarak yorumlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM : Soliter tubuler adenom ve senkron tubuler adenom (rektum kanseri ile birlikte tubuler adenoma saptanan hasta) grubu retrospektif olarak belirlenecektir. Bu hastaların Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda daha önceden histopatolojik incelemeleri yapılmış olan poliplerine ait preparatları değerlendirmeye alınarak MMP-1,2, HIF-1 alfa, VEGF ve MMP-9, NGAL ile immünohistokimyasal boyama yapılacaktır. Her iki grup hasta için boyamalar sonucunda elde edilen materyallerde belirtilmiş olan parametreler için ekspresyon düzeyleri belirlenerek ayrı ayrı kayıt edilecek ve her iki grup arasında ekspresyon düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması yapılacaktır.

BULGULAR : İki grup spesimenleri Matriksmetalloproteinaz 1-2, HIF-1 alfa, VEGF ve MMP-9, NGAL ile immünohistokimyasal boyanma açısından karşılaştırıldıklarında VEGF ile boyanmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup , MMP-1-2-9, HIF-1 alfa, NGAL ile boyanmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

SONUÇ : Malignite gelişimi ile ilişkileri iyi bilinen NGAL, MMP1-2-9 ve HIF-1 alfa düzeylerinin senkron poliplerde yani daha önce malignite gelişmiş kolorektal mukozadan kaynaklanmış olan poliplerde daha yüksek olarak belirlenmesi bu iki polip grubunun özellikle malignite gelişim potansiyeli açısından aslında aynı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Senkron polip, Soliter polip, MMP-1,2,9, VEGF, NGAL, HIF-1 Alfa

ABSTRACT

Colorectal Soliter And Synchronous Adenomatosis Metalloproteinase 1-2-9, HIF-1 Alpha, VEGF And NGAL Expression Investigation Of The Difference Of Levels

INTRODUCTION AND PURPOSE: In our study, the difference in expression levels of some important immunohistochemical stainings with proven oncopathological value in colonoscopic specimens of patients with solitary and synchronous colorectal adenomatous polyps is to evaluate the risk of cancer development in patients with synchronous polyps.

MATERIALS AND METHODS: Solitary tubular adenoma and synchronous tubular adenoma (patient with rectal cancer and tubular adenoma) group will be determined retrospectively. Immunohistochemical staining with Matrixmetalloproteinase 1-2, HIF-1 alpha, VEGF and MMP-9, NGAL will be performed by evaluating the preparations of the polyps of these patients, whose histopathological examinations were performed previously in Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Pathology. For both groups of patients, the expression levels for the parameters specified in the materials obtained as a result of the staining will be determined and recorded separately, and a statistical comparison of the expression levels between the two groups will be made.

RESULTS: When the specimens of the two groups were compared in terms of Matrixmetalloproteinase 1-2, HIF-1 alpha, VEGF and MMP-9, immunohistochemical staining with NGAL, no statistically significant difference was found in staining with VEGF, MMP-1-2-9, HIF-1 alpha, A statistically significant difference was found in staining with NGAL.

CONCLUSION: The fact that NGAL, MMP1-2-9 and HIF-1 alpha levels, which are well-known to be associated with the development of malignancy, are found to be higher in synchronous polyps, that is, in polyps originating from the colorectal mucosa with a previous malignancy, suggests that these two polyp groups may not actually be the same, especially in terms of malignancy development potential.

Key Words: Synchron polyp, Soliter polyp, MMP-1,2,9, VEGF, NGAL, HIF-1 Alfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal sistemde en sık karşılaşılan malignite kolon adenokarsinomları olup dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedirler. Cinsiyete göre malignite dağılımları gözönüne alındığında kolorektal adenokanserler erkeklerde en sık görülen üçüncü, kadınlarda ise en sık görülen ikinci kanserlerdir ve kadınlarda erkeklere oranla görülme sıklığı daha düşüktür (Levin ve ark. 2008). Bir çok batı ülkesinde kolorektal kanser sebebi ölüm oranları azalmakta olsa da gelişmekte olan ülkelerde kolorektal kanser nedeniyle ölüm oranları halen artış eğilimindedir (Long ve ark. 2010).

Kolorektal adenokanserlerin büyük bir kısmının daha önce kolon veya rektum mukozasında bulunan bir adenomdan kaynaklandığı bilinmektedir. Bu adenomlar glanduler doku tarafından oluşturulurlar ve benign olmalarına rağmen prekanserojen lezyonlar olarak kabul edilirler (Taherian ve ark. Gelişmiş ülkelerde kolorektal kanser sebebiyle ölüm oranlarının azalması poliplerin erken tespit edilip çıkarılmasına bağlanabilmektedir (Morrison ve ark. 2013).

Bir polip tanımlandığı zaman genellikle histolojisini belirlemek, maligniteyi ekarte etmek ve sonraki metakron polip veya kanser riskini belirlemek amacıyla eksize edilir. Poliplerin yaklaşık %60'ı adenomatöz'dür. Adenomlar tanım gereği displastiktir ve bu nedenle malign transformasyon riski taşırlar. Adenomlar ilerleyen yaşla birlikte artan bir prevalansa sahiptirler. 50 yaşındaki hastaların yaklaşık %25 ila %30'unda adenom saptanırken bu oran 70 yaş ve üzerinde %50'ye kadar çıkmaktadır. Adenomların kolonoskopik işlem sırasında çıkartılmasının kolorektal kanser insidansını %76 ila %90 oranında azalttığı gösterilmiştir (Cıtar da ve ark. 2001; Winawer ve ark. 1993).

Bu çalışmada; daha önceden kolorektal kanser hikayesi olmayan bir kolon mukozasından gelişmiş adenomatöz bir polip (soliter adenomatöz polip) ile kolorektal kanser ile eşzamanlı olarak gelişmiş bir adenomatöz polip (senkron adenomatöz polip) arasında malignite gelişim riskleri açısından fark olup olmadığını, diğer bir deyişle soliter ve senkron adenomatöz poliplerin malignite gelişim riskleri arasında bir fark olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. Böylece soliter tubuler adenom ve senkron tubuler adenomun kolorektal adenokanser gelişim spektrumunda aynı yerde mi yoksa farklı yerlerde mi olduklarını belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Polip; mukozadan lümeneye doğru kabarık şekilde uzanan doku parçasıdır (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 2005). Makroskopik olarak sınıflandırılabilirse de (sayı, boyut, saplı veya sapsız olması gibi) daha ayrıntılı ve özel sınıflandırma ise mikroskopik özelliklerine göre yapılır (adenomatöz, hiperplastik, karsinoid gibi) (Feldman, Friedman and Brandt, 2020). Polipler ayrıca kendi içerisinde malignite gelişim potansiyeline bağlı olarak non-neoplastik polipler ve neoplastik polipler olmak üzere iki ana altbaşlık altında değerlendirilirler. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 2005).

Mukoza maturasyonunun anormal olması, inflamasyon ya da yapısal bozukluklar sebebi ile meydana gelen polipler non-neoplastik polipler olarak adlandırılırlar ve malignleşme riskleri olmadığı kabul edilir. Non-neoplastik polipler; hiperplastik polip, hamartomaöz polip, lenfoid agregat ve inflamatuvar poliplerdir.

Epitelyal proliferasyon ve displazi sonucunda meydana gelen polipler ise neoplastik polipler olarak adlandırılırlar ve malignleşme potansiyelleri olup kanser prekürsörü olarak kabul edilirler (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 2005). NCBI'nin kolorektal polip sınıflamasına göre neoplastik polipler; tübüler adenom, tübülovillöz adenom ile villöz adenom şeklinde 3 grup halinde sınıflandırılmıştır (Colucci ve ark. 2003).

Histopatolojik özellikler ve cerrahi rezeksiyon riski malign poliplerin tedavisine rehberlik eder. Endoskopi sırasında tam eksizyon patolojik değerlendirme için esastır. İnvazyon derinliğinin, farklılaşma derecesinin ve eksizyonun eksiksizliğinin doğru bir şekilde belirlenmesini kolaylaştırmak için uygun fiksasyon ve kesit alma gereklidir. Uygun prognostik faktörlerin tümüne sahip olan sapsız malign polipli hastalar, endoskopik rezeksiyonun tamamlandığını doğrulamak için üç ay içinde kolonoskopi ile tekrar değerlendirilmelidir (Colucci ve ark. 2003). Bir veya iki küçük tübüler adenomu (<1cm) olan ve ailesinde kolorektal kanser öyküsü olmayanlar dahil olmak üzere düşük risk özelliklerine sahip hastalar 5 yıl içinde taramadan geçirilmelidir. Hastaları metakron adenom geliştirme açısından daha yüksek riske sokan faktörler arasında erkek cinsiyet, çoklu polipler, >2 cm polipler, polipektomi sonrası tübülovillöz ve villöz histolojiye sahip polipler veya ailede kolorektal kanser öyküsü olması yer alır (Colucci ve ark. 2003).

2.1. Kolorektal Polip Prevalansı

Adenomatöz poliplerde prevalans popülasyondaki KRK prevalansı ile korelasyon halindedir ve hastanın yaşına, cinsiyetine ve aile öyküsü olup olmamasına göre değişebilir. KRK insidansı düşük olan popülasyonlarda otopsi serilerinde yapılan çalışmalarda, adenom bulunma oranlarının %12'den düşük olduğu gösterilirken, orta ve yüksek riskli popülasyonlarda yapılan otopsi çalışmalarında adenomlar popülasyonun %30-40'ında gösterilmiştir. Yüksek riskli coğrafi bölgelerde yaşayan 65 yaşından büyük kişilerin %60'ında kolon adenomları saptanmıştır (Feldman, Friedman ve Brandt, 2020)

Ülkemizde kolonoskopi yapılan hastalarda polip saptanma oranı %31, KRK saptanma oranı %2.3 olarak bulunmuştur (Erdem L ve Türk kolorektal kanser ve polip çalışma grubu. Kolorektal kanser ve polip taramasında Türkiye verileri. 33. Ulusal Gastroenteroloji haftası). Kadınlarda polip saptanma oranı %27, KRK saptanma oranı %1; erkeklerde KRK bulunma oranı %3.8 iken kolon polip saptanma oranı %37 olarak bulunmuştur. 40 yaşından sonra polip saptanma oranları her iki cinsiyette de artmaktadır. Kolonoskopi yapılan hastalarda 40-49 yaş aralığında polip saptanma oranı %14, 50-59 yaş arasında %23, 60-69 yaş arasında ise %27 olarak bulunmuştur. Kolorektal polipektomi yapılan hastaların %83'ünde adenomatöz polip saptanmıştır. Adenomatöz polip saptanma oranı erkeklerde %86, kadınlarda ise %80 olarak bulunmuştur. Kolonoskopik taramada KRK saptanan hastalarda lokalizasyon olarak %27 oranında sağ kolon, %73 oranında ise sol kolonda olduğu belirlenmiştir. Kolon polipleriyle korele olarak KRK'lerde de yaşla birlikte artış saptanmıştır (Erdem L ve Türk kolorektal kanser ve polip çalışma grubu. Kolorektal kanser ve polip taramasında Türkiye verileri. 33. Ulusal Gastroenteroloji haftası).

Türk KRK ve polip çalışma grubu ülkemizde tarama amaçlı kolonoskopileri değerlendirmiş %25'inde ise malignleşme potansiyeli bulunan adenomatöz polip saptamışlardır. %2.3 ünde ise malignite saptanmıştır. (Kolorektal kanser ve polip çalışma grubu. Kolorektal kanser ve polip taramasında Türkiye verileri. 33. Ulusal Gastroenteroloji haftası).

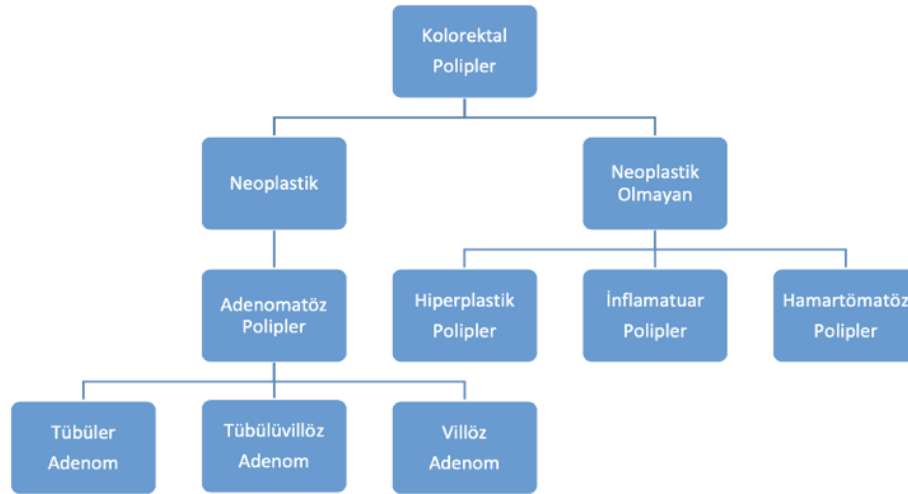
Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan ve tarama amaçlı kolonoskopi yapılmış olan 37272 hastanın sonuçlarını içeren verilerde; kolorektal polip saptanma oranı %47 (17517 hasta), kolorektal kanser saptanma oranı ise %4.6

(1714 hasta) olarak belirtilmiştir (Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Turkey).

2.2. Kolorektal Poliplerin Sınıflandırılması

Kolon poliplerinin birçok sınıflaması vardır. Mukozal veya submukozal olmaları, neoplastik veya nonneoplastik olmaları (Şekil 2.1) ya da mikroskopik tiplerine göre sınıflandırılabilirler. Ayrıca makroskopik olarak sesil (direkt mukozal tabakadan oluşan) ya da saplı (mukozadan fibrovasküler bir sap ile uzayan) olarak da sınıflandırılabilirler.

Polip tipleri arasında en dikkat edilmesi gereken sınıf neoplastik poliplerdir; çünkü KRK'e dönüşme riskleri mevcuttur. Neoplastik kolorektal polipler yüksek oranda malignleşip kansere dönüşmediği halde, KRK'ın büyük bir kısmının malignleşme potansiyeli olan adenomatöz kolorektal poliplerden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Bu transformasyona yol açan olaylar zincirine adenom-karsinom zinciri denir. Bu nedenle kolonoskopik inceleme sırasında polip saptandığında polipektomi yapılmalı ve histolojik tipi değerlendirilmelidir (Shussman ve Wexner 2014; Stachowiak ve ark. 2017)



Şekil 2.1: Kolorektal poliplerin sınıflandırılması(Shussman ve Wexner 2014'den kullanılmıştır)

2.2.1. Neoplastik polipler

2.2.1.1. Adenomatöz polipler

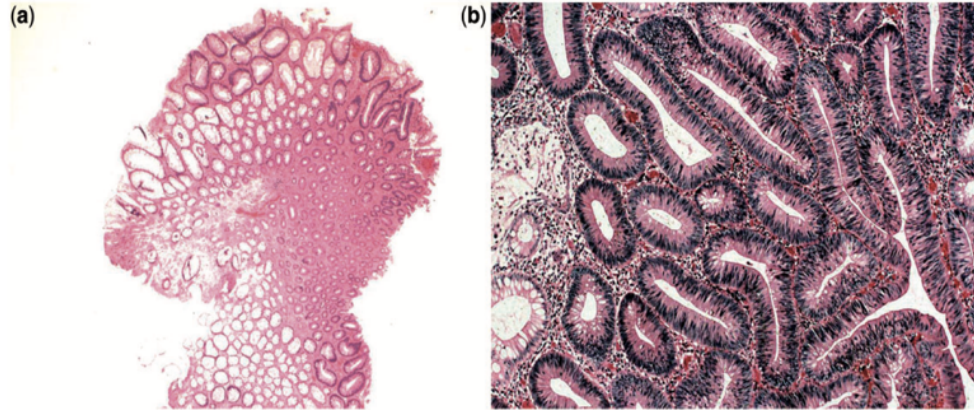
Daha önceki yıllarda çok küçük poliplerin (5 mm veya daha küçük) hemen hepsinin nonneoplastik olduğu düşünülmüştür ancak son çalışmalarda çok küçük poliplerin de yaklaşık %35-50'sinin adenomatöz olduğu saptanmıştır (Kudo ve ark. 2008; Lev 2011). Adenomatöz polipler; kolumnar hücrelerin veya glandüler dokunun benign tümörleridir ve barındırdıkları glandüler komponentin baskınlığına göre adlandırılırlar (Feldman ve ark. 2020). Tübüler adenomlar genellikle hafif displazili iken, villöz komponenti yüksek olan adenomlar daha büyük ve yüksek dereceli displazi (HGD-high grade displazi) ile ilişkili olarak kabul edilirler (Feldman ve ark. 2020)

Tübüler adenomlar çoğunlukla saptır ve atipi derecesi değişken olmasına rağmen genellikle villöz adenomlardan daha az atipi barındırırlar. Villöz adenomların mikroskopta uzun, parmak benzeri çıkıntıları vardır. Tübüler adenomlarla karşılaştırıldığında, villöz adenomlar daha sık sesildir ve şiddetli atipi veya displaziye sahip olma olasılığı daha yüksektir. Tubulovillöz adenomlar, daha önce tartışılan hücresel paternlerin her ikisinden de öğelere sahiptir. (Shussman ve Wexner 2014).

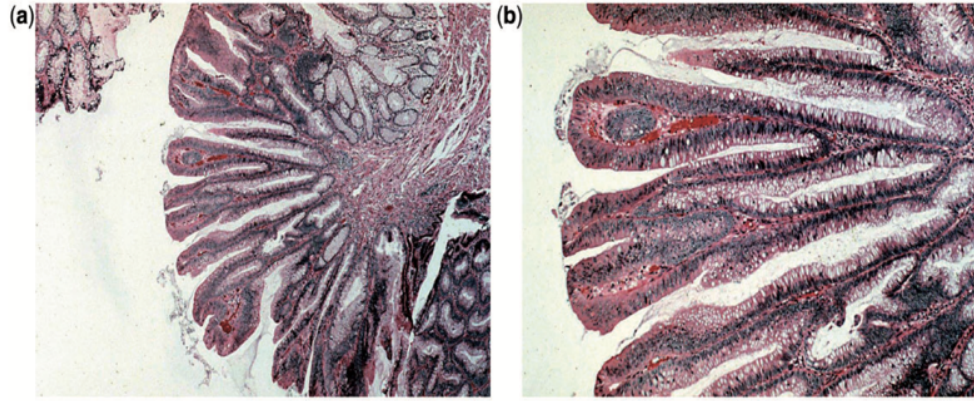
Tüm adenomatöz polipler değerlendirildiğinde; tubuler adenomlar (Resim 2.1.) % 80-85, tubulovillöz adenomlar % 8-18 ve villöz adenomlar (Resim 2.2.) % 3-15 sıklığa sahiptir (Engin 2015; Konishi ve Morson 1982).

Bir polipte invaziv karsinom insidansının klasik olarak boyutuna ve histolojik tipine bağlı olduğu kabul edilir. 1 cm'den küçük tübüler adenomda karsinom riski %5'ten azdır. 2 cm'den büyük villöz adenomlarda %50'ye ulaşabilir. Tubulo-villöz adenomları orta derecede risk barındırırlar (Shussman ve Wexner 2014).

Düz adenomları literatürde ilk olarak Muto ve ark. tanımlamıştır. (Muto ve ark. 1985). Makroskopik olarak yassılaştırmış veya düz şekildedirler. Malignleşme potansiyelleri olması ve endoskopik olarak fark edilmeleri daha zor olduğu için dikkatli bir endoskopik inceleme gerektirirler (Eisen ve ark. 2002; Feldman ve ark. 2020).



Resim 2.1. Tubuler adenom hematoksilin- eozin boyası a)x400 b)x2000 büyütme görüntüleri



Resim 2.2. Villöz adenom hematoksilin - eozin boyası a)x400 b)x2000 büyütme görüntüleri

Risk Faktörleri

Adenomatöz prevalansını belirleyen temel faktör yaştır. ABD'de yapılan çalışmalarda polip prevalansının 70 yaşın üzerindeki kişilerde gerçekleştirilen otopsilerde yaklaşık %50, 50 yaşın üstündeki asemptomatik kişilerde gerçekleştirilen kolonoskopi taramalarında %25-35 olduğu görülmüştür (Granqvist ve ark. 1979). Adenom progresyonunda diyetle ilgili faktörler de risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Adenomatöz polip progresyonu riskini arttıran faktörler arasında düşük posa ve yağdan zengin diyet, folat azlığı, yoğun alkol tüketimi ve sigara gösterilebilir. Sedanter yaşam da adenom riskini arttırırken, aspirin ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç

kullanımı adenomatöz polip progresyon riskini azaltmaktadır. Genetik risk faktörü tespit edilen sendromlar arasında herediter polipozis ve herediter nonpolipozis sendromları gösterilebilir. Ayrıca sporadik vakalarda genetik risk faktörlerinin varlığına işaret eden gözlemler de mevcuttur. Kolorektal adenom saptanan hastaların birinci derece yakınlarında adenom saptanma riski 2-3 kat artmaktadır. Adenom tespit edilen hastaların % 30-50'sinde aynı anda en az bir lezyon (eş zamanlı) daha bulunması söz konusudur; iki veya ikiden fazla lezyon aynı anda mevcutsa, takip eden 6 ay içerisinde senkron lezyon veya kanser progresyonu riski artar.

Bazı gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla kolorektal adenomatöz polip progresyonu arasında ilişki gösterilmiştir. Akromegalide KRK kolon adenomlarının sıklığında artış olmaktadır (Gomez ve Wallace 2015). Etiyolojide S. Bovis'in rol oynadığı bakteriyemi ve endokardit, KRK ve adenomatöz poliplerle ilişkilendirilmiştir (Klein 1979; Rokkas ve ark. 2008). Adenomatöz polipler ve kolon kanseri ile ateroskleroz arasında da ilişki söz konusudur. (Marshall ve Gerhardt 1981). Bazı çalışmalarda kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda kolorektal malignite sıklığında artış olduğu bildirilmekle birlikte genel vaka kontrollü çalışmalarda kolesistektomi hikayesi ile kolon kanseri ve adenom sıklığı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Maringhini ve Maringhini 2017).

Klinik Özellikler

Kolonik poliplerin çoğu semptoma sebep olmazlar. Görülen en sık semptom hematokezyadır. Ayrıca kolorektal polipler kabızlık, ishal ve şişkinlik gibi non-spesifik gastrointestinal sistem şikayetleri ile de birliktelik gösterebilirler.

Kolorektal adenomlarda, çapı 1 cm olan poliplerin tanıdan sonra, karsinom riski 5 yılda % 2.5, 10 yılda % 8 ve 20 yılda % 24'tür (Neugut ve ark. 1991).

Tanı

Kolon polipleri sıklıkla semptom göstermezler ve genellikle kolonoskopik taramada saptanırlar. Kolorektal adenomların sadece %5-10 unda ve kolorektal karsinomların sadece %20-40 ında dışkıda gizli kan testi pozitif olduğundan semptomu olmayan hastalarda dışkıda gizli kan testi tanı için yeterli değildir. Dışkıda gizli kan testi negatif olmasına rağmen hastaların % 32-41'inde kolonda adenom saptanmıştır. Kolorektal poliplerin saptanmasında en güvenilir tetkik endoskopidir. Endoskopi sırasında

polipin eksize edilmesinin mümkün olması kolonoskopik incelemenin en büyük avantajıdır. (Stryker ve ark. 1987).

Sanal kolonoskopi; spiral BT de saptanan üç boyutlu görüntüleri kolon mukozasının endoskopik görüntüsüne çevirerek yapılan incelemedir. Noninvaziv ve hızlı olduğundan tercih edilebilir. 1 cm'den büyük lezyonların saptanmasında duyarlılık ve özgüllük %90'dır (Anderson ve ark. 2000; Spinzi ve Minoli 2001).

Tedavi

Poliplerin temel tedavisi polipektomidir. Polipektomi; küçük polipler için forseps ile, daha büyük veya saplı polipler için elektrokoter snare yardımı ile yapılabilir. Polipektomi deneyimli endoskopistler tarafından yapılmalıdır.

Tek işlemde tamamen çıkarılamayan polipler parçalar halinde birkaç işlemde eksize edilebilir. Deneyimli endoskopistler tarafından yapılan polipektomilerde %2 den daha az oranında komplikasyon görülmektedir (Rex ve ark. 1999).

Tarama amaçlı yapılan kolonoskopilerde saptanan poliplerin % 80-90'ı 1 cm'den küçüktür. Bununla birlikte bu tip poliplerde polipektomi için seçilecek tekniklerde farklılıklar söz konusudur. Endoskopistlerin yaklaşık% 50'si 1-3 mm büyüklüğünde olan polipler için sıcak koter kullanmakta, 7-9 mm büyüklüğünde olan polipler için ise elektrocerrahi snare'ı tercih etmektedir. 4 ila 6 mm büyüklüğünde olan polipler için tercih edilen spesifik bir yöntem yoktur (Rex ve ark. 1999).

Soğuk forseps kullanılarak yapılan polipektomi yöntemi hızlı, uygulanması kolay ve maliyeti uygun bir yoldur. Ancak bu teknik kullanılarak yapılan polipektomi azımsanmayacak oranlarda polipin tamamen çıkarılamamasına bu yüzden polip nüks oranlarının ve buna bağlı aralıklı kolorektal kanser riskinin artmasıyla ilişkilidir (Singh ve ark. 2004).

Sıcak forseps kullanılarak yapılan polipektomi hem hemostaz sağladığından hem de polipin tamamen eksize edilmesine imkan sağladığından çok popülerken, yetersiz materyal kalitesi ve polip eradikasyonu açısından soğuk forseps kullanılarak yapılan polipektomi ile benzer sonuçlar vermesi nedeniyle geri planda kalmıştır. (Liu ve ark. 2012; Peluso ve Goldner 1991). Cold snare polipektomi, küçük ve çok küçük polipler için uygulanması kolay bir yöntemdir. Saplı polipler için genellikle hot snare polipektomi tercih edilir. (Mönkemüller ve ark. 2004).

Polipektomi Tekniđi

Snare ile eksize edilecek poliplerde; polip boyutuna göre endoskop içinden geçirilen snare lümen içerisinde dikkatlice açılır. Soğuk snare ile polipektomi planlanmışsa, snare polip tabanı etrafına yerleştirilir ve polip eksize edilir. Sıcak snare ile polipektomi planlanmışsa, polip mukozadan 1-2 mm uzaktan başlanarak koterize edilir. Snare'ın sert ve metalik olmasından dolayı lümen içinde çok dikkatli bir şekilde açılmalı ve mukozal hasarı onlemek için mukoza yeterince şişirilerek eleve edilmelidir. Soğuk kesme işleminde koterizasyon ile karşılaştırıldığında kanama daha sık görülmektedir. Hot snare ile polipektomi planlanan hastalarda özellikle kolonun perfore olabileceği riskine dikkat edilmelidir. Polipektomi yapıldıktan sonra oluşan kanamalar adrenalın enjeksiyonu veya Endo Klip ile kontrol altına alınabilir. Kolonda perforasyon olan hastalarda takip ve cerrahi müdahale gereklidir.

Yassı olan poliplerde; genel olarak çapı 20 mm'ye kadar olan polipler için endoskopik mukozal rezeksiyon tercih edilmesi, çapı 20 mm'den daha büyük olan polipler veya çapı 30 mm'den daha büyük olan dev polipler için ise özellikle Japonya'da yaygın olarak uygulanan ve Batıya da yayılmış bir yöntem olan endoskopik submukozal diseksiyon tercih edilmelidir (Hewett 2013).

Polipektomi sonrası ileri derecede displazi, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, polip kökü veya mukozada cerrahi snır pozitifliği, sesil poliplerde invaziv karsinomun varlığı ve teknik yetersizlik nedeniyle polibin eksize edilemediği durumlarda cerrahi tedavi gereklidir (Eswar 2017 ; Sanchez-Yague ve ark. 2013).

2.2.2. Nonneoplastik kolon polipleri

2.2.2.1.İnflamatuar polipler (Psdopolipler)

Genellikle ciddi kolit ile seyreden durumlarda (inflamatuar barsak hastalığı, bakteriyel dizanteri, amibik kolit,iskemik kolit vb.) saptanırlar. Malignleşme potansiyelleri olmamasına rağmen genellikle altta yatan bir hastalık varlığında görülürler ve bu hastalıkların bazılarında (lseratif kolit, schistosomiasis) sekonder KKK riskinin artmış olması sebebiyle özenli bir şekilde değerlendirilmeleri gerekmektedir (Feldman ve ark. 2020; Santos ve ark. 2004).

2.2.2.2.Hiperplastik polipler

Hiperplastik polipler kolorektal poliplerin en yaygın türüdür. Bu polipler genellikle 5 mm'den küçük çaptadır, sapsızdır ve en yaygın olarak distal kolon ve rektumda bulunur. Displazi olmadan hiperplazinin histolojik özelliklerini gösterirler ve bu nedenle premalign olarak kabul edilmezler. Ne yazık ki hiperplastik polipler endoskopide her zaman adenomatöz poliplerden ayırt edilemezler ve bu nedenle sıklıkla çıkartılırlar (Shussman ve Wexner 2014).

2.2.2.3.Hamartomatöz polipler

Jüvenil polipler olarak da bilinen hamartomatöz polipler, esas olarak hipertrofik bir epitel ile kaplanmış bağ dokusundan (düz kas, lamina propria ve inflamatuvar infiltratlar) oluşurlar. Makroskopik olarak sapsız, düz poliplerdir ve bazen sapsız adenomatöz poliplerden ayırt edilemezler. Hamartomlar sporadik olarak veya polipozis sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkabilirler. Sporadik hamartomatöz polip genellikle soliterdir, erken yaşta ortaya çıkar ve %75'i on yaşından küçük çocuklarda görülür (bu nedenle "juvenil" polip adı verilir). Sporadik hamartomatöz polipler genellikle malign potansiyel taşımazlar. Ancak yüksek oranda vaskülarize olduklarından kanamaya neden olma eğilimindedirler. İnvajinasyon ve obstrüksiyon da oluşturabilirler (Shussman ve Wexner 2014).

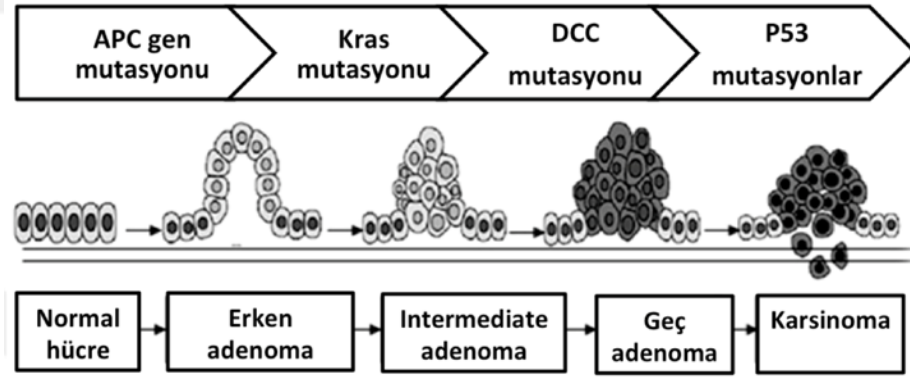
2.3. Adenokarsinom Gelişimi

Adenom-karsinom dizisi adenomlardan karsinom gelişimine yol açan moleküler değişiklikleri açıklar. Kolon adenokarsinomlarının %95'inden fazlası kolon poliplerinden kaynaklanırken, adenomların yaklaşık %1.5 ile %9.4'ü 8 ila 10 yıl içinde malign lezyona dönüşebilir. Adenom-adenokarsinom aralığının uzunluğu adenomun boyutu, morfolojik özellikleri ve patolojisi ile ilişkilidir (Steele ve ark. 2013, Paggi ve ark. 2015). İlk kolonoskopide yüksek displazi derecesi ve yüksek villozite mevcutsa yaşamın ilerleyen dönemlerinde adenokarsinom gelişme olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle sık endoskopik takibe ihtiyaç duyulur. Genel olarak malignite potansiyeli adenomun boyutu, histopatolojik tipi ve displazi derecesi ile ilişkilidir. Tübüler adenomlar daha büyük polip boyutuna sahip olma eğiliminde olan villöz adenomların

aksine küçük adenomlardan (1 cm'den az) oluşurlar. Küçük tübüler adenomların malignleşme insidansı daha düşüktür (Gibson ve Odze 2016).

2.4. Adenom - Karsinom Transformasyonu

İki ana moleküler yol kolonda adenokarsinom gelişmesine yol açar. Kromozomal kararsızlık (CIN) yolu kolorektal adenokarsinomların neredeyse %80'inden sorumludur. Bu yolda Adenomatöz Polipozis Koli (APC), K-ras, SMAD4 ve p53 rol oynar. Adenom-karsinom dizisindeki ilk aşama, tümör baskılayıcı gen APC'nin sporadik veya germline inaktivasyonudur ve bu β -katenin birikimine bağlı bir polip geliştirme olasılığını artırır. Daha sonra K-ras mutasyonu meydana gelir ve polip oluşumuna yol açar. Diğer tümör baskılayıcı gen p53'ün inaktivasyonu ve artan COX ekspresyonu karsinom ile sonuçlanan transformasyona izin verir. Aspirin; adenomdan karsinoma ilerlemeyi engelleyerek bu süreçte tersine rol oynayabilir, bu da kolorektal kanserde sağkalım sonuçlarının iyileşmesine yol açar (Gibson ve Odze 2016). (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2: Adenom - Karsinom transformasyonu

2.4.1. Vasküler Endotelial Growth Faktör

Vasküler Endotelial Growth Faktör moleküler ağırlığı yaklaşık 45 kDa olan bir homodimerik glikoproteindir (Ferrara ve ark. 2003). Fibroblast büyüme faktörü (FGF) 1,2,3,4; Transforme edici büyüme faktör-alfa ve beta (TGF- α ve β), Epidermal büyüme faktörü (EGF), Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve Trombosit kökenli

büyüme faktörü (PDGF) tümör vaskülarizasyonu için önemli anjiyogenik faktörlerdir. VEGF; vasküler geçirgenlik faktör (VPF) olarak da bilinir ve anjiyogenik faktörler arasında en önemlisidir (Ferrara ve Davis-Smyth 1997). Dört ana VEGF izoformu mevcuttur. Bu izoformlar 121, 165, 189 ve 206 amino asit uzunluğundadır ve 165 amino asit formu baskın VEGF türlerini temsil eder (Şekil 2.3.) (Ferrara ve ark. 2003).



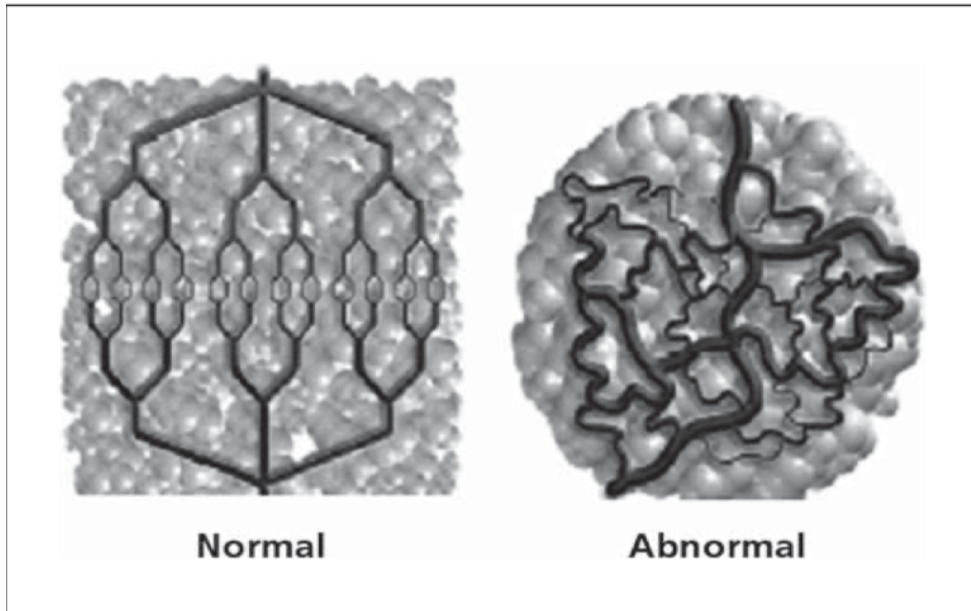
Şekil 2.3: VEGF glikoproteini (Ferrara ve ark. 2003' den kullanılmıştır)

Daha büyük türler olan VEGF-165, VEGF-189 ve VEGF-206 baziktir ve hücrel yüzeylerde ve hücre dışı matrislerde dağılmış izole edilmiş heparin ve heparin proteoglikanlarına bağlanır (Houck ve ark. 1992). Bununla birlikte daha küçük tür olan VEGF-121 asidiktir ve daha serbest bir şekilde hücre içerisine difüze olabilir (Houck ve ark. 1992). VEGF'nin heparin proteoglikan formları, doku yeniden şekillenmesi sırasında proteolitik olarak aktive olan proteazlar olan Heparinazlar, Plazmin ve Matris Metalloproteinazlar (MMP) tarafından hücrel yüzeylerden ve hücre dışı matrislerden salınabilir (Keyt ve ark. 1996). VEGF gen ekspresyonu çeşitli faktörler tarafından regüle edilir. PDGF, Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Tümör Nekroz Faktörü (TNF) ve İnterlökin-1 dahil olmak üzere bir dizi büyüme faktörünün VEGF gen ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (Ferrara 2004). VEGF'nin bir başka indükleyicisi hipoksidir. VEGF'nin hipoksik indüksiyonu her yerde bulunan bir yanıt gibi görünmektedir çünkü çok çeşitli hücrelerin ortamdaki oksijen seviyelerini %21'den %0-3'e düşürmeye yanıt olarak

VEGF mRNA seviyelerini yaklaşık 10 ila 50 kat arttırdığı gözlemlenmiştir (Shweiki ve ark. 1992). VEGF'nin fizyolojik etkileri vasküler endotel hücreler üzerinde eksprese edilen iki homolog VEGF reseptörü olan VEGF reseptörü-1 (Flt-1) ve VEGF reseptörü-2'ye (KDR) bağlanma yoluyla ortaya çıkar (Shweiki ve ark. 1992, Thomas 1996). Diğer büyüme faktörü transmembran tirozin kinaz reseptörleri gibi, VEGF reseptörleri de ligand kaynaklı dimerizasyona uğrar. Bu, reseptör fosforilasyonunu teşvik ederek sinyal iletimini tetikler ve ardından spesifik sinyal iletim aracılarının aktive olmasını sağlar. Üçüncü bir reseptör olan VEGF reseptörü-3'ün (Flt-4) VEGF-C- ve -D-aracılı lenfanjiyogeneze yer aldığı gösterilmiştir (Ferrara 2004).

VEGF endotel hücreleri üzerinde doğrudan bir etki ile anjiyogenezi indükler (Pepper ve ark. 1992). Üç boyutlu kollajen jellerin yüzeyinde büyütülen mikrovasküler endotel hücrelerin kullanıldığı in vitro deneylerde, VEGF'nin hücreleri alttaki kılcal benzeri tübüller oluşturmaya teşvik ettiği gösterilmiştir. VEGF ayrıca vasküler endotel hücreler tarafından mitojenik olmayan tepkiler ortaya çıkarır. Yeni oluşan damar yapısındaki endotel hücreleri, hayatta kalma sinyallerinin yokluğunda apoptoza uğrar. VEGF, anti-apoptotik sinyalleri indükleyerek olgunlaşmamış damar sisteminin canlılığını sürdürmede rol oynar (Alon ve ark. 1995). Ayrıca VEGF'nin vasküler geçirgenliği hızla artırabildiğine, plazma proteinlerinin sızmasına ve daha sonraki endotel hücre büyümesi için çevreyi daha da geliştiren ekstrasvasküler bir matrisin gelişmesine izin verdiğine dair in vivo kanıtlar da mevcuttur (Thomas 1996). Bu tür artan vasküler geçirgenlik, aynı zamanda, interstisyel basıncı artırma etkisine de sahiptir. Son olarak VEGF, kemotaksiyi ve endotel hücrelerinde plazminojen aktivatörlerinin ve kollajenazların ekspresyonunu indükler (Mandriota ve ark. 1995). Bu nedenle VEGF, revaskülarizasyonda rol oynadığı için, ayrıca endotel hücreler için mitojenik ve hayatta kalma uyarıcıları sağladığı için anjiyogenezin önemli bir aracıdır. Yeterli vaskülerizasyon olmadan solid tümörler esas olarak oksijen ve besin eksikliği nedeniyle yalnızca 1-2 mm gibi kritik bir boyuta kadar büyüyebilir (Bergers ve Benjamin 2003). Tümör anjiyogenezi tümör anjiyojenik faktörüne (TAF) bağlıdır. Anjiyogenezin baskılanması tümör büyümesini kısıtlayabileceğini varsayılmıştır. VEGF daha sonra en güçlü TAF moleküllerinden biri olarak tanımlanmıştır (Ferrara ve Henzel 2012).

Tümör damar yapısını değerlendirmek için bir çok çalışma yapılmıştır ve tümör damar yapısı ile normal doku arasında önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. Dikkat çekici bir şekilde, tümör vaskülaritesinin normal doku vaskülaritesine kıyasla gözenek boyutunda daha fazla değişkenliğe sahip olduğu gösterilmiştir ve çeşitli boya reaktifleri kullanılan geçirgenlik çalışmaları, normal damarlara kıyasla tümör damarlarında artan geçirgenliği göstermiştir (Pettersson ve ark. 2000). VEGF'nin tümördeki artan konsantrasyonları aynı zamanda, normal kan damarlarından yapısal olarak farklı olan kan damarlarının gelişimine neden olur. Normal vasküler yapının aksine, tümör vasküleritesi düzensiz şekilli, genişlemiş ve dolambaçlı olup çok sayıda kör uçludur (Helmlinger ve ark. 1997; Pettersson ve ark. 2000) (Şekil 2.4.). Ek olarak damarlar normal kan damarları gibi kesin venüller, arteriyoller ve kılcal damarlardan oluşan bir hiyerarşi içinde organize edilmemiştir, bunun yerine hepsinin kaotik versiyonlarına sahiptir (Dvorak 2015). Tümör damar sistemi de fonksiyonel olarak anormaldir, normal damarlarla karşılaştırıldığında artan sızıntı ve kanamayı gösterir ve tümör damarlarının artan geçirgenliğinin bir sonucu olarak interstisyel basınç artar (Jain 2001).



Şekil 2.4. VEGF etkisi altındaki kan damarları (Pettersson ve ark. 2000' den kullanılmıştır)

VEGF'yi inhibe etmenin, kolorektal kanserli hastalarda tümör perfüzyonunda, mikrovasküler yoğunlukta, vasküler hacimde ve interstisyel sıvı basıncında azalmaya yol açarak tümör vaskülatürünün yeniden şekillenmesine neden olabileceği öne sürülmüştür(Willett ve ark. 2004).

Özetle; stimülasyonu nedeniyle üretilen tümör kan damarları yapısal ve işlevsel olarak düzensizdir, düzensiz kan akışı ve artan geçirgenlik ile birliktedir. Kan akışındaki bu düzensizlikler, daha fazla tümör hipoksisine ve ardından VEGF üretiminde artışlara yol açar. Böylece, tümörün VEGF üretmeye devam ettiği pozitif bir feed back döngüsü kurulur. Bu, olgunlaşmamış tümör vaskülaritesinin korunmasını sağlar, ancak aynı zamanda tümör vaskülaritesinin sürekli olarak anormal olduğu anlamına gelir.

2.4.2. Matriks Metalloproteinaz - 9

Matris metalloproteinaz'lar; 20'den fazla farklı üyeye sahip çinko bağımlı endopeptidaz ailesidir (Klein ve Bischoff 2011). MMP ailesi üyeleri; Jelatinazlar, Kollajenazlar, Stromelisinler, Matrilisinler ve membran tipi MMP'ler gibi çeşitli gruplar halinde organize edilebilirler (Nagase ve ark. 2006). Özellikle kanser hücresi invazyonu ve tümör metastazında hayati rol oynayan MMP-9, en çok araştırılan MMP'lerden biridir. MMP-2 ile birlikte MMP-9, MMP ailesinin Jelatinaz alt grubuna aittir. MMP-9'un aşırı ekspresyonu sıklıkla farklı malign tümörlerde gözlenmiştir.

Çinko bağımlı endopeptidazların bir üyesi olarak MMP-9, katalitik aktivitesi için çinko iyonuna ihtiyaç duyar (Santos ve ark. 2004).

MMP-9, ECM'nin yeniden şekillenmesinde ve membran protein bölünmesinde önemli bir rol oynadığından, kanser patolojileri ile yaygın olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (Gialeli ve ark. 2011; Zhang ve Chen 2017). Örneğin; MMP-9'un tümör invazyonu, metastaz ve anjiyogeneze bir rol oynadığı ve tümör mikroçevresine aracılık ettiği bulunmuştur (Candido ve ark. 2016; Kessenbrock ve ark. 2010).

Sonuç olarak; malign tümörlerin invaziv ve metastatik karakter kazanmasını sağlar (Özdemir ve ark. 1999; Rodriguez-Manzaneque ve ark. 2001; Wiśniowski ve ark. 2021).

2.4.3. Matriks Metalloproteinaz -1

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), fizyolojik ve patolojik hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesinde büyük ölçüde katkıda bulunan 25 üyeden (Kollajenazlar, Jelatinazlar ve Stromelisinler dahil) oluşan çinko içeren endopeptidaz ailesidir (Singh ve ark. 2015). Kanserin ilerlemesindeki rolleri hücre dışı matrisin bozulmasıyla açıklanmıştır (Page-McCaw ve ark. 2007; Singh ve ark. 2015). Bununla birlikte artan kanıtlar, MMP'lerin işlevinin ECM'yi yıkmakla sınırlı olmadığını ortaya koymuştur; ayrıca diğer birçok biyomakromolekülü de bozabilmektedirler (McCawley ve Matrisian 2001). Kollajenaz-1 olarak da bilinen Matriks Metalloproteinaz-1'in (MMP-1) birçok kanserin patolojik ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. MMP-1'in upregülasyonunun mesane, mide ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin insidansında veya metastazında yer aldığı ortaya çıkmıştır (Kim ve ark. 2012; Shintani ve ark. 2017; Yamamoto ve ark. 2001). Bazı çalışmalarda MMP-1'in kolorektal kanserde yüksek düzeyde eksprese edilebileceği öne sürülmüştür (Bendardaf ve ark. 2007, Shiozawa ve ark. 2000). Bununla birlikte MMP-1'in kolorektal kanserin ilerlemesini düzenlediği kesin mekanizma halen keşfedilmemiştir.

2.4.4. Matriks Metalloproteinaz -2

Matriks metalloproteinaz -2 hücre dışı matris bileşenlerini parçalayabilen çinkoya bağımlı bir enzimdir (Henriet ve Emonard 2019). MMP-2'nin ECM'nin bozulması ile ilişkili olduğu ve tümör hücresi büyümesinde, farklılaşmasında, invazyonunda, metastazında ve tümör anjiyogenezinin düzenlenmesinde rol oynadığı öne sürülmektedir (Wang ve ark. 2014). MMP2'nin up-regülasyonu birçok tümörde bulunmuştur ve artışı malign tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve metastazını destekler (Liu 2016; Ren ve ark. 2015; Wen ve ark. 2014). Bununla birlikte MMP2 ekspresyonunun downregülasyonu tümör hücresi proliferasyonunu, klonal büyümeyi ve metastazı azaltabilir ve tümör hücresi apoptozunu teşvik edebilir (Lou ve ark. 2017; Poudel ve ark. 2016).

2.4.5. Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör -1 Alfa

Solid tümörlerde hipoksi gelişimi, malign transformasyon, metastaz, kemoterapi ve radyoterapiye direnç süreçleriyle bağlantılıdır (Knowles ve Harris 2001; Lu ve ark. 2008). Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) anjiyogenez, eritropoez, hücrel proliferasyonu ile ilgili proteinlerin ekspresyonunu düzenleyerek bu süreçlerde rol oynayan önemli bir transkripsiyonel düzenleyicidir. HIF-1 alfa böylece dokuların hipoksiye uyum sağlamasına imkan verir (Weidemann ve Johnson 2008).

Tümör patofizyolojisinde hipoksi, hipoksinin ana düzenleyicisi olarak bilinen hipoksi ile indüklenebilir faktör-1'in (HIF-1) aktivasyonu ile sonuçlanır (Semenza ve ark. 1991). HIF-1 birbirine benzemeyen iki kısımdan oluşur, HIF-1 α ve HIF-1 β , her alt birimin kendine özgü rolü vardır, HIF-1 α hipoksik hücrelerde gen ekspresyonu için gereklidir (Wang ve ark. 1995). Normoksi durumunda, HIF-1 α alt birimi prolil hidroksilaz tarafından hidroksillenir.

Hidroksillenmiş alt birim, Von Hippel Lindau (VHL) adı verilen tümör baskılayıcı E3 ligaz tarafından tanınır ve proteazom yolu ile HIF'nin bozulmasına neden olur (Semenza 2014; Wenger ve ark. 2005). Ayrıca faktör inhibe edici HIF (FIH), hidroksilasyon yoluyla HIF transkripsiyonel aktivitesini inhibe eder. Hipoksi koşulu altında, PHD ve FIH'in downregülasyonu, HIF-1 α 'nın HIF-1 α 'ya bağlandığı çekirdeğe stabilizasyonunu ve yer değiştirmesini indükler. Çekirdekte HIF-1 α /1 β kompleksi hipoksiye yanıt veren elemente bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunu düzenler (Wenger ve ark. 2005).

2.4.6. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

İnsan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL); kromozom lokusu 9q34.11'de bulunan bir gen tarafından kodlanan 198 amino asit uzunluğunda salgılanan bir glikoproteindir. NGAL geninin en az beş fonksiyonel transkript (yani proteine çevrilmiş mRNA'lar) üreten yedi ekzonu vardır ve bunların en yaygını 198 amino asit salgılanan proteini kodlar (Heise ve ark. 2011, Kjeldsen ve ark. 2000). NGAL normalde nötrofillerin geç granüllerinin bir bileşeni olarak sentezlenir (Kjeldsen ve ark. 2000). Cabec ve arkadaşları ilk olarak NGAL'nin MPO ile birlikte lokalize olduğu azurofilik (veya myeloperoksidase M (MPO) pozitif) nötrofil granüllerinde bulunduğunu gösterdiler (Le Cabec ve ark. 1997).

NGAL'in deri, tiroid, meme, yumurtalık, endometrium, kolon ve akciğer dahil olmak üzere çeşitli organlardan kaynaklanan malign tümörlerde ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Cho ve Kim 2009; Linnerth ve ark. 2005; Mallbris ve ark. 2002; Nacht ve ark. 1999; Miyamoto ve ark. 2011; Raul ve Raul 2010). İnsan kolon dokularında yapılan çalışmalar normal kolonun NGAL eksprese etmediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte ekspresyonu düşük dereceli displazi sırasında ortaya çıkar ve yüksek dereceli adenomdan kansere doğru progresif olarak artar (Sun ve ark. 2011). Hem doku hem de plazma NGAL ekspresyonun ileri hastalık evresi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ve bu NGAL'nin kolorektal kanserin ilerlemesinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Wang ve Zeng 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülecektir. Çalışma dahilinde kullanılması planlanan hasta materyalleri ile iki farklı grup oluşturulması planlanmaktadır.

Grup-1: Soliter kolorektal adenomatöz polip saptanan hasta materyalleri (56 hastaya ait)

Grup-2: Senkron kolorektal adenomatöz polip saptanan hasta materyalleri (48 hastaya ait)

Bu iki hasta grubunun belirlenmesi için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı ve Genel Cerrahi Endoskopi Ünitesi'nin hasta arşivleri retrospektif olarak taranarak belirtilen özelliklere sahip hastalar belirlenecektir. Bu hastaların Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda daha önceden histopatolojik incelemeleri yapılmış olan poliplerine ait preparatları değerlendirmeye alınarak yukarıda belirtilmiş olan parametreler için elde edilecek olan boyama kitleri yardımıyla immünohistokimyasal boyamalar(metalloproteinaz 1-2, HIF-1 alfa, VEGF ve MMP-9 , NGAL) yapılacaktır. Her iki grup hasta için boyamalar sonucunda elde edilen materyallerde belirtilmiş olan parametreler için ekspresyon düzeyleri belirlenerek ayrı ayrı kayıt edilecek ve her iki grup arasında ekspresyon düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması yapılacaktır.

Çalışma tamamen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde kayıtlı olan hasta materyalleri üzerinden yürütülecek olup hastalardan yeni doku örnekleri alınmayacak veya yeni başvuran hastalardan çalışma için ayrıca materyal alınmayacaktır.

3.1. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Tubuler adenom dokusu dokusu parafin bloklarından lamlara 3 µm kalınlığında kesitler alındı.

Kesitler 60°C etüvde 1 saat bekletildikten sonra, 3x5 dakika ksilole alınarak deparafinizasyonları sağlandı. Daha sonra lamalar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip Rehidrate (%100, %96, %80, %70) edildi.Kesitleri alkolden arındırılmak amacıyla iki kez 1'er dakika distile sudan geçirildi.Antigen maskesini kaldırmak

için 1/10 dilue Citrat Buffer (pH:6) (AP-9003-999 ThermoScientific) PT Modülü (A80400012 LabVision) ile uygulandı.

IHC Boyama cihazında rack yuvalarına lamlar coverplate ile birlikte takıldı. PBS ile 5 dakika yıkama yapıldı.

10 dakika %3'lük hidrojen peroksit (TA-125-HP ThermoScientific) ile etkin bırakılan dokuları endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. PBS ile yıkandı. 10 dakika Protein Bloke (TA-125-PBQ ThermoScientific) edildi.

MMP1 antibody (orb11056 Biorbyt) (Dilue:1/100)

MMP2 antibody (ab235167 Abcam) (Dilue:1/100)

MMP9 antibody (ab58803 Abcam) (Dilue:1/100)

HIF-1 α antibody (ab16066 Abcam) (Dilue:1/100)

NGAL antibody (orb11123 Biorbyt) (Dilue:1/100)

VEGF antibody (orb13750 Biorbyt) (Dilue:1/100)

2 saat inkube edildi. PBS ile 5 dakika yıkama yapıldı. Amplifier Quanto (TL-125-QPB ThermoScientific) 20 dakika bekletildi. HRP Polymer Quanto (TL-125-QPH ThermoScientific) 30 dakika bekletildi. Her aşamada PBS ile yıkama yapıldı. Pozitif hücreleri belirleyebilmek için DAB Chromogen (TA-125-HA ThermoScientific) ile boyama yapıldı. Zemin boyaması için 1 dakika süreyle Hematoksilen (HHS32 Sigma) uygulandı. Distile su ile 2x1 dakika yıkandı. Lamlar artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100), 2x1 dakika ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.

İmmunhistokimyasal Boyama Sequenza Immunostaining Center
Each 73300001 Shandon/ThermoScientific

IHC cihazında boyama işlemi yapılmıştır.

3.2. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadıkları örneklem büyüklükleri dikkate alınarak Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nicel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenler ise medyan (çeyrek sapma) şeklinde sunulurken kategorik değişkenler de yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson Ki-Kare veya Fisher-Exact testi; nicel değişkenlerin karşılaştırılması için de Mann-Whitney U testi

uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki, Spearman korelasyon katsayısı ile hesaplandı. Tüm analizler için iki yönlü $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya histopatolojik incelemesi tubuler adenom olarak sonuçlanan toplam 104 hastaya ait patoloji preparatı dahil edilmiştir. Bu hastaların 56'sı (%53.8) soliter polip saptanan, 48'i (%46.2) ise poliple birlikte rektum adenokanseri bulunan senkron polip saptanmış olan hastalardır.

Soliter polip grubundaki 56 hastanın yaş ortalaması 61 (37-84), senkron polip grubundaki 48 hastanın yaş ortalaması 66 (41-88) olarak bulundu. Yaş ortalamaları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında; iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.206$) (Tablo 4.1.)

Soliter polip grubundaki hastaların 29'u (%52) erkek, 27'si (%48) kadındı. Senkron polip grubundaki hastaların 25'i (%52) erkek, 23'ü (%48) kadındı. Cinsiyet istatistiksel olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.976$) (Tablo 4.1.)

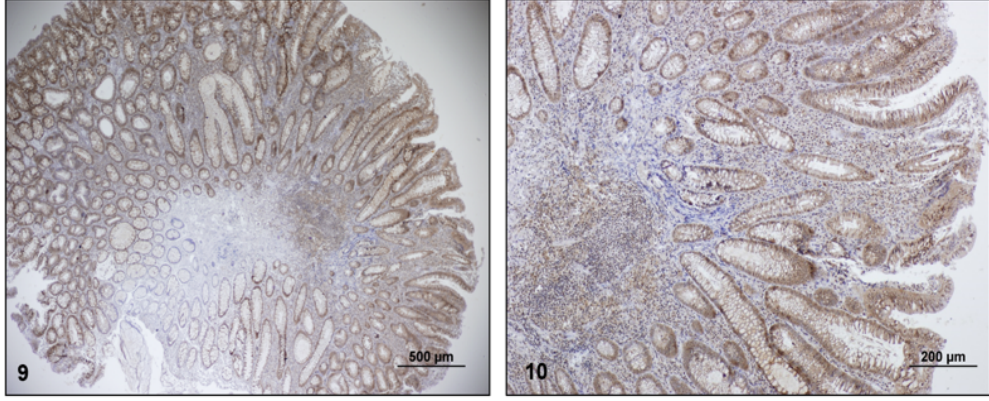
Tablo 4.1. Yaş – Cinsiyet İstatistiksel Analiz

Değişkenler	Soliter Grup (n=56)	Senkron Grup (n=48)	p-değeri
Yaş (yıl)	61 ± 12	66 (12)	0.206
Cinsiyet (erkek, %)	29 (%52)	25 (%52)	0.976

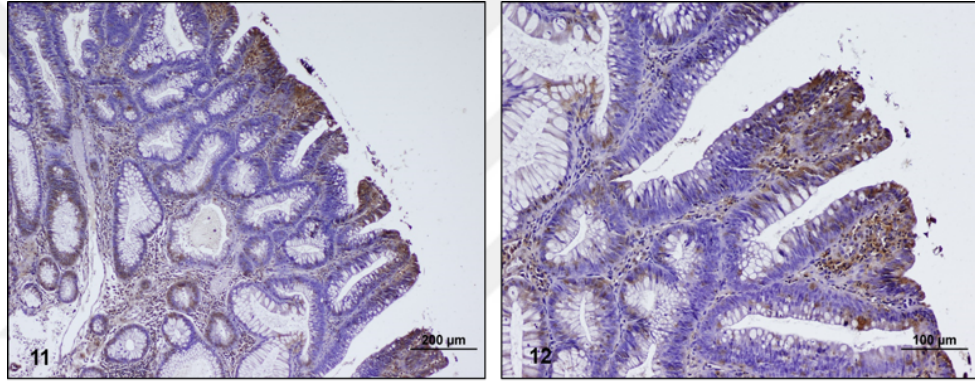
4.1. Matrix Metalloproteinaz - 1 (MMP-1) ile Boyama Sonuçları:

Soliter polip grubu; 56 hastanın tubuler adenom preparatları MMP-1 ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; hiçbir hasta preparatında MMP-1 ile güçlü boyanma gözlenmedi. 18 (%32) hasta preparatında orta derecede boyanma gözlenirken, 28 (%50) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir. 10 (%18) hasta preparatında ise hiç boyanma gözlenmedi (Resim 4.1., Resim 4.2.).

Senkron polip grubu; 48 hastanın tubuler adenom preparatları MMP-1 ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 17 (%36) hasta preparatında MMP-1 ile güçlü boyanma gözlendi. 16 (%33) hasta preparatında orta derecede boyanma gözlenirken, 12 (%25) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir. 3 (%6) hasta preparatında ise hiç boyanma gözlenmedi (Resim 4.1., Resim 4.2.). İki grup MMP-1 ile boyanma açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($P<0.001$) (Tablo 4.2.) .



Resim 4.1. MMP1 ile orta seviyede boyanma (scale bar:500µm (X40), scale bar:200µm (X10), MMP1) (9,10).



Resim 4.2. MMP1 ile zayıf seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), MMP1) (11,12).

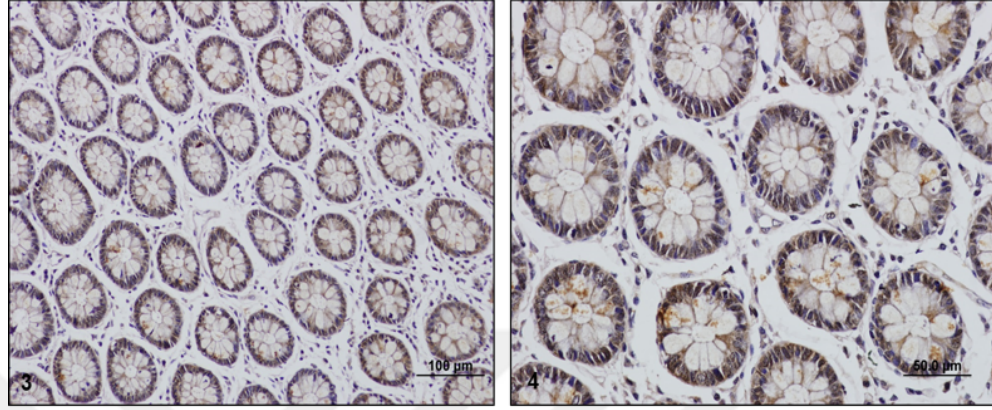
4.2. Matrix Metalloproteinaz - 2 (MMP-2) ile Boyama Sonuçları:

Soliter polip grubu; 56 hastanın tubuler adenom preparatları MMP-2 ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 7 (%13) hasta preparatında MMP-2 ile güçlü boyanma gözlemlendi. 22 (%39) hasta preparatında orta derecede boyanma gözlenirken, 25 (%45) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir. 2 (%3) hasta preparatında ise hiç boyanma gözlenmedi (Resim 4.3.,4.4.,4.5.).

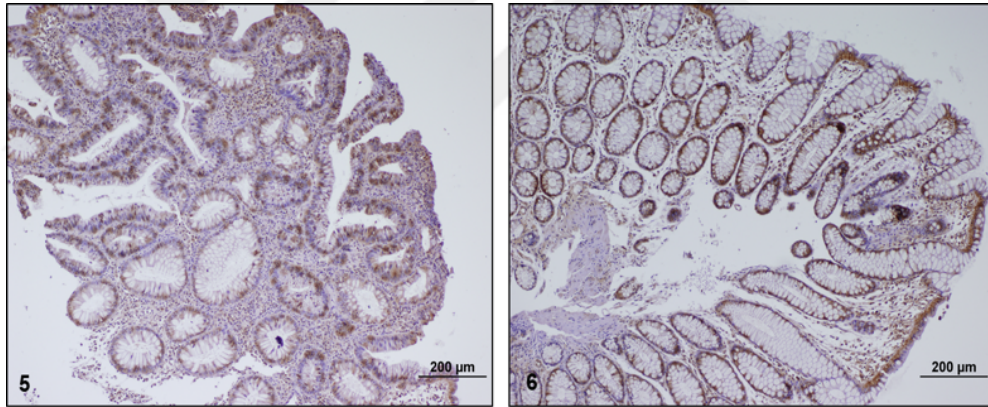
Senkron polip grubu; 48 hastanın tubuler adenom preparatları MMP-2 ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 18 (%38) hasta preparatında MMP-2 ile güçlü boyanma gözlemlendi. 16 (%33) hasta preparatında orta derecede boyanma

gözlenirken, 9 (%19) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir. 5 (%10) hasta preparatında ise hiç boyanma gözlenmedi (Resim 4.3.,4.4.,4.5.).

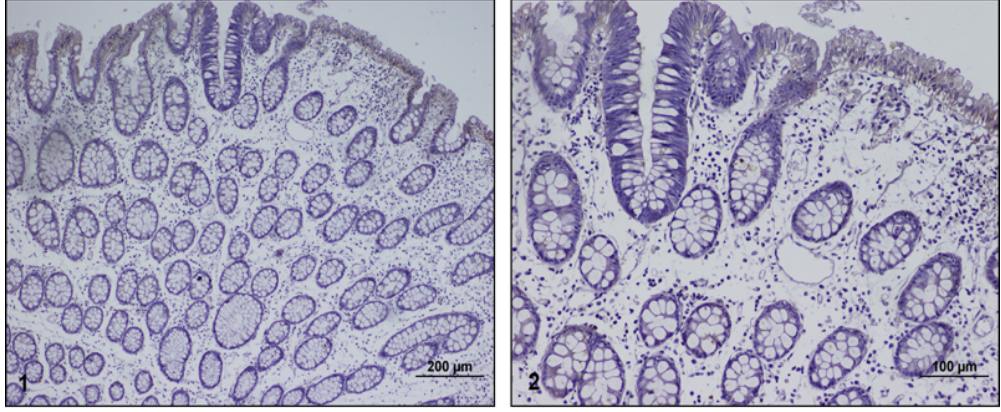
İki grup MMP-2 ile boyanma açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur. ($P=0.002$)(Tablo 4.2.)



Resim 4.3. MMP2 ile güçlü seviyede boyanma (scale bar:100µm (X20), scale bar:50.0µm (X40), MMP2) (3,4).



Resim 4.4. MMP2 ile orta seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:200µm (X10), MMP2) (5,6).



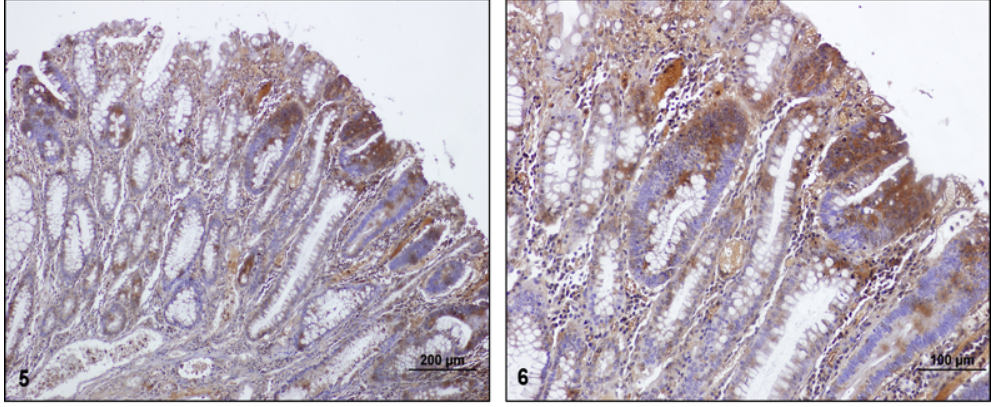
Resim 4.5. MMP2 ile boyanma yok (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), MMP2) (1,2).

4.3. Matrix Metalloproteinaz - 9 (MMP-9) ile Boyama Sonuçları:

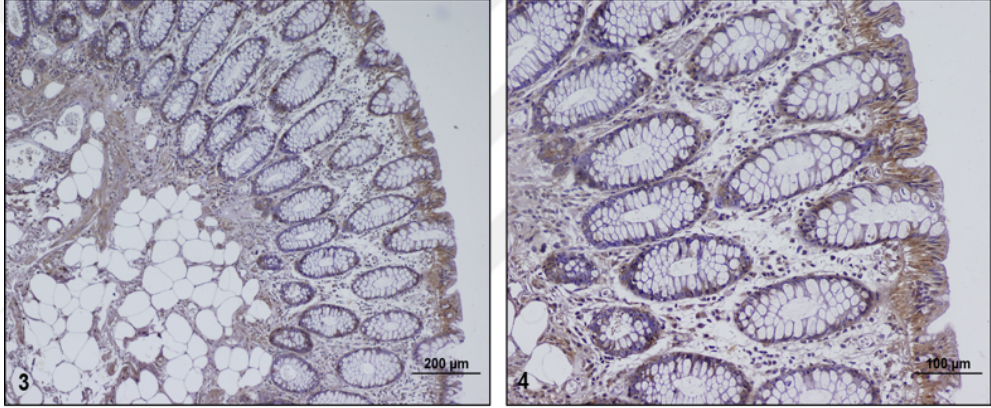
Soliter polip grubu; 56 hastanın tubuler adenom preparatları MMP-9 ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 7 (%13) hasta preparatında MMP-9 ile güçlü boyanma gözlemlendi. 22 (%39) hasta preparatında orta derecede boyanma gözlenirken, 27 (%48) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir (Resim 4.6.,4.7.,4.8.).

Senkron polip grubu; 48 hastanın tubuler adenom preparatları MMP-9 ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 9 (%23) hasta preparatında MMP-9 ile güçlü boyanma gözlemlendi. 31 (%64) hasta preparatında orta derecede boyanma gözlenirken, 6 (%19) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir (Resim 4.6.,4.7.,4.8.).

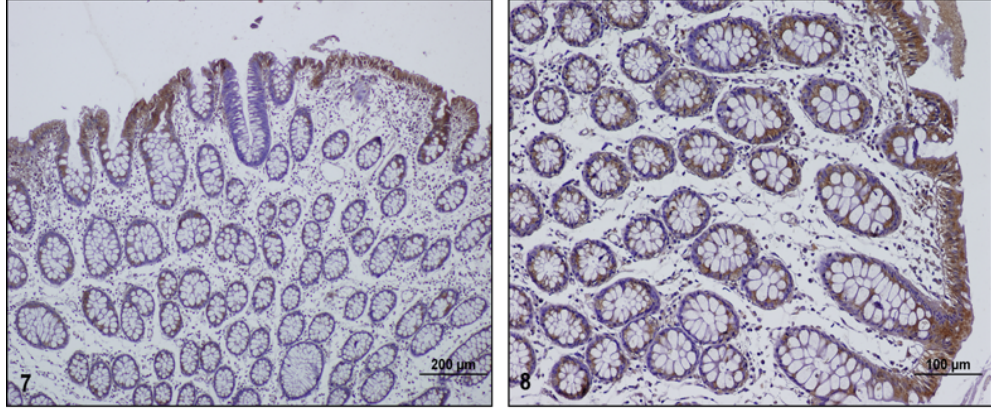
İki grup Matrix Metalloproteinaz -9 ile boyanma açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($P<0.001$) (Tablo 4.2.).



Resim 4.6. MMP9 ile güçlü seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), MMP9) (5,6).



Resim 4.7. MMP9 ile orta seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), MMP9) (3,4).



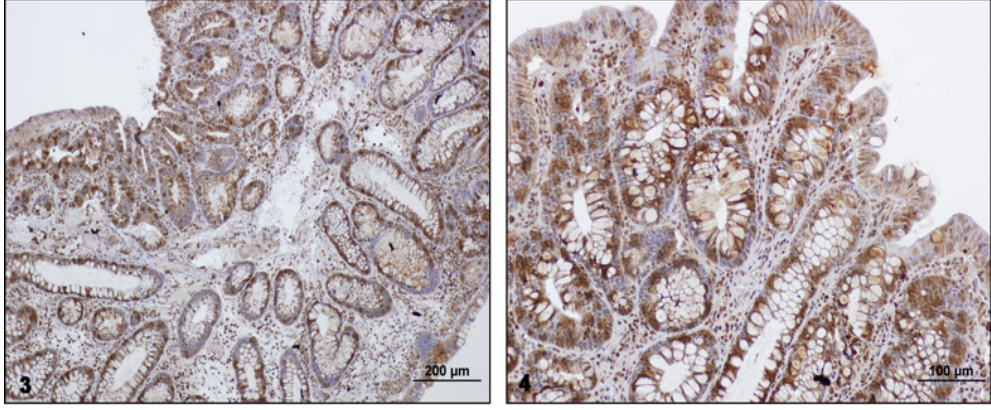
Resim 4.8. MMP9 ile zayıf seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), MMP9) (7,8).

4.4. Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör -1 Alfa (HIF-1 Alfa) ile Boyama Sonuçları:

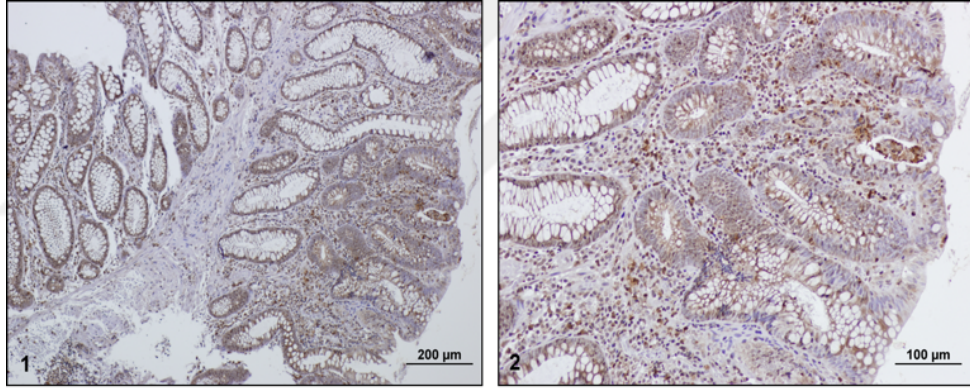
Soliter polip grubu; 56 hastanın tubuler adenom preparatları HIF-1 Alfa ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 4 (%6) hasta preparatında HIF-1 Alfa ile güçlü boyanma gözlemlendi. 19 (%34) hasta preparatında orta derecede boyanma gözlenirken, 14 (%25) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir. 14(%25) hasta preparatında ise hiç boyanma gözlenmedi (Resim 4.9.,4.10.,4.11.).

Senkron polip grubu; 48 hastanın tubuler adenom preparatları HIF-1 Alfa ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 20 (%42) hasta preparatında HIF-1 Alfa ile güçlü boyanma gözlemlendi. 31 (%64) hasta preparatında orta derecede boyanma gözlenirken, 6 (%13) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir. 5(%10) hasta preparatında ise hiç boyanma gözlenmedi (Resim 4.9.,4.10.,4.11.).

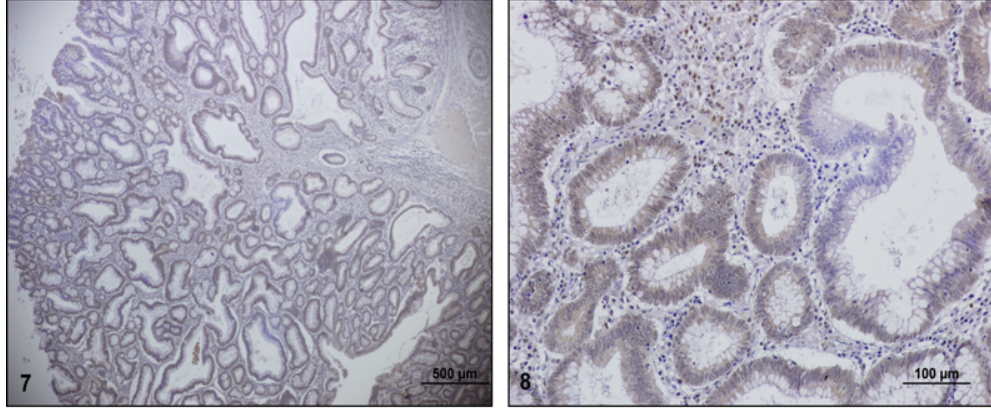
İki grup Hipoksi İle indüklenebilir Faktör- 1 Alfa ile immunhistokimyasal boyama açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur. (P=0.010)(Tablo 4.2.).



Resim 4.9. HIF1 α ile güçlü seviyede boyanma (scale bar:200 μ m (X10), scale bar:100 μ m (X20), HIF1 α) (3,4).



Resim 4.10. HIF1 α ile orta seviyede boyanma (scale bar:200 μ m (X10), scale bar:100 μ m (X20), HIF1 α) (1,2).



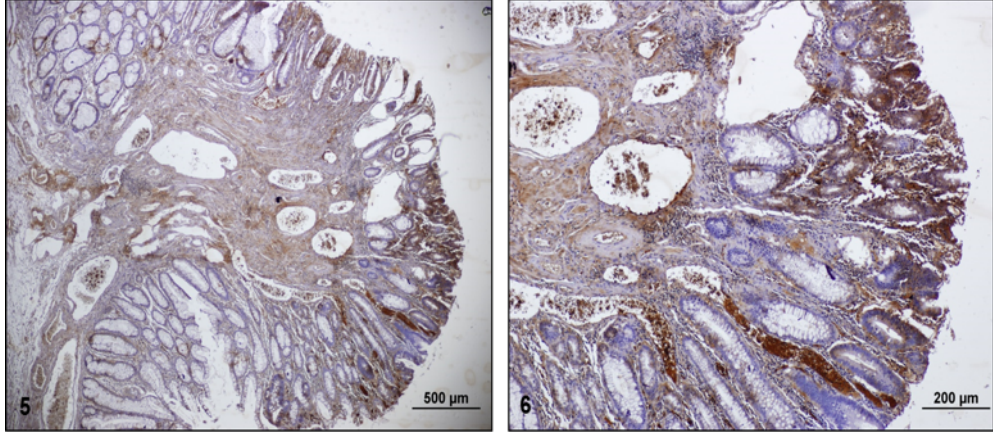
Resim 4.11. HIF1 α ile zayıf seviyede boyanma (scale bar:500 μ m (X4), scale bar:100 μ m (X20), HIF1 α) (7,8).

4.5. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ile Boyama Sonuçları:

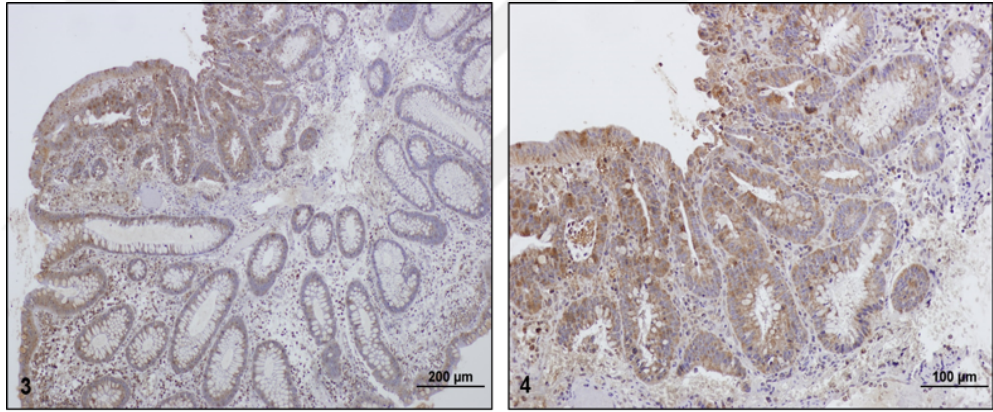
Soliter polip grubu; 56 hastanın tubuler adenom preparatları VEGF ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 3 (%5) hasta preparatında VEGF ile güçlü boyanma gözlemlendi. 29 (%52) hasta preparatında orta derecede boyanma gözlenirken, 21 (%38) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir. 3(%5) hasta preparatında ise hiç boyanma gözlenmedi (Resim 4.12.,4.13.,4.14.,4.15.).

Senkron polip grubu; 48 hastanın tubuler adenom preparatları VEGF ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 11 (%23) hasta preparatında VEGF ile güçlü boyanma gözlemlendi. 17 (%35) hasta preparatında orta derecede boyanma gözlenirken, 18 (%38) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir. 2(%4) hasta preparatında ise hiç boyanma gözlenmedi (Resim 4.12.,4.13.,4.14.,4.15.).

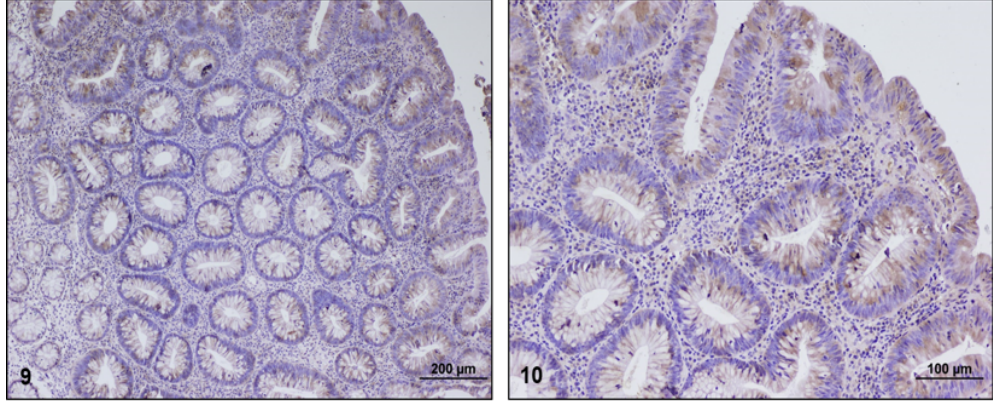
İki grup Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ile immunhistokimyasal boyanma açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.050$)(Tablo 4.2.).



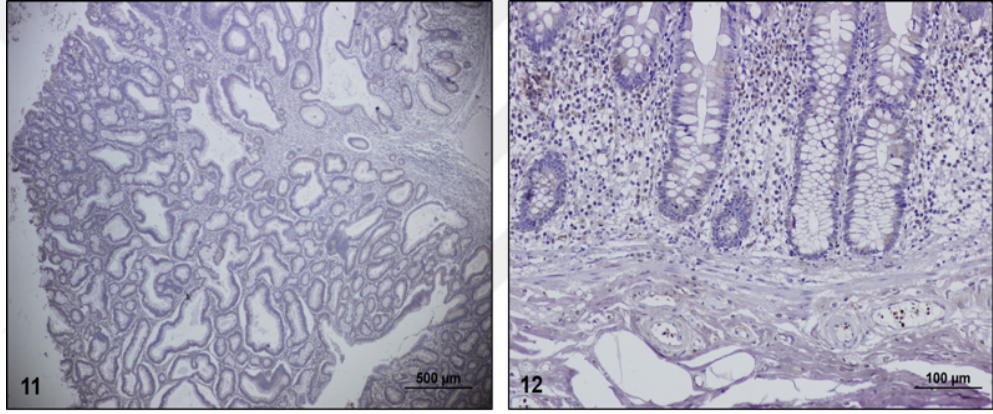
Resim 4.12. VEGF ile güçlü seviyede boyanma (scale bar:500µm (X4), scale bar:200µm (X10), VEGF) (5,6).



Resim 4.13. VEGF ile orta seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), VEGF) (3,4).



Resim 4.14. VEGF ile zayıf seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), VEGF) (9,10).



Resim 4.15. VEGF ile boyanma yok (scale bar:500µm (X4), scale bar:100µm (X20), VEGF) (11,12).

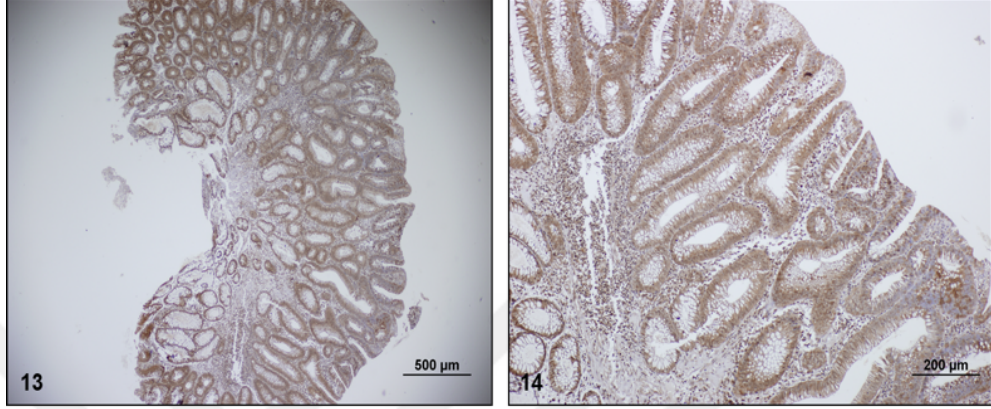
4.6. Nötrofil Jelatiniz İlişkili Lipokalin (NGAL) ile Boyama Sonuçları:

Soliter polip grubu; 56 hastanın tubuler adenom preparatları NGAL ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 7 (%13) hasta preparatında NGAL ile güçlü boyanma gözlemlendi. 15 (%27) hasta preparatında orta derecede boyanma gözlenirken, 30 (%53) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir. 4(%7) hasta preparatında ise hiç boyanma gözlenmedi (Resim 4.16.,4.17.,4.18.,4.19.).

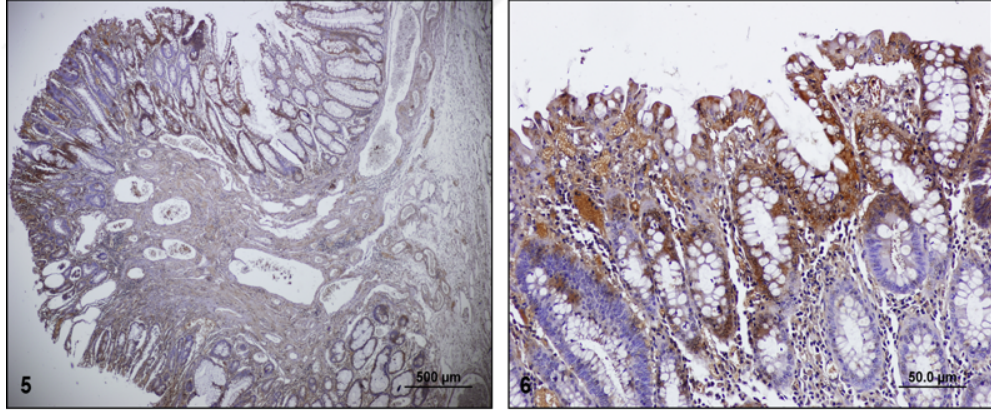
Senkron polip grubu; 48 hastanın tubuler adenom preparatları NGAL ile immunhistokimyasal yöntemle boyandığında; 15 (%31) hasta preparatında VEGF ile güçlü boyanma gözlemlendi. 23 (%48) hasta preparatında orta derecede boyanma

gözlenirken, 8 (%17) hasta preparatında zayıf boyanma gözlenmiştir. 2(%4) hasta preparatında ise hiç boyanma gözlenmedi (Resim 4.16.,4.17.,4.18.,4.19.).

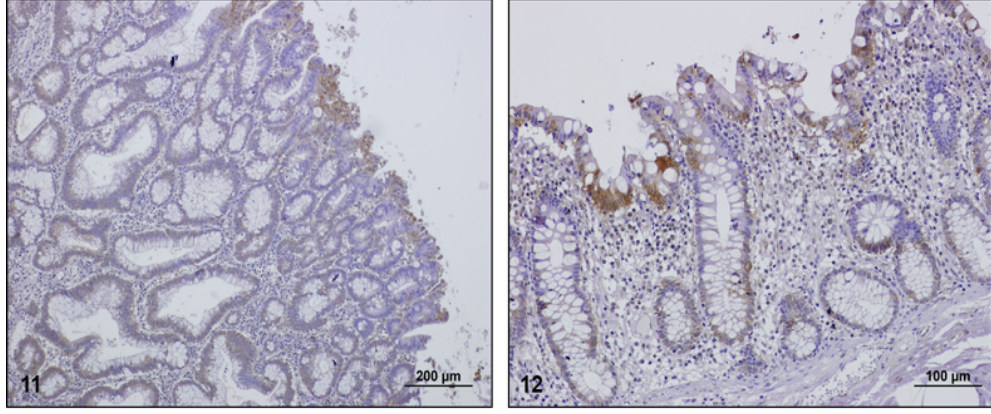
İki grup Nötrofil Jelatiniz İlişkili Lipokalin ile ile immünohistokimyasal boyanma açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$)(Tablo 4.2.).



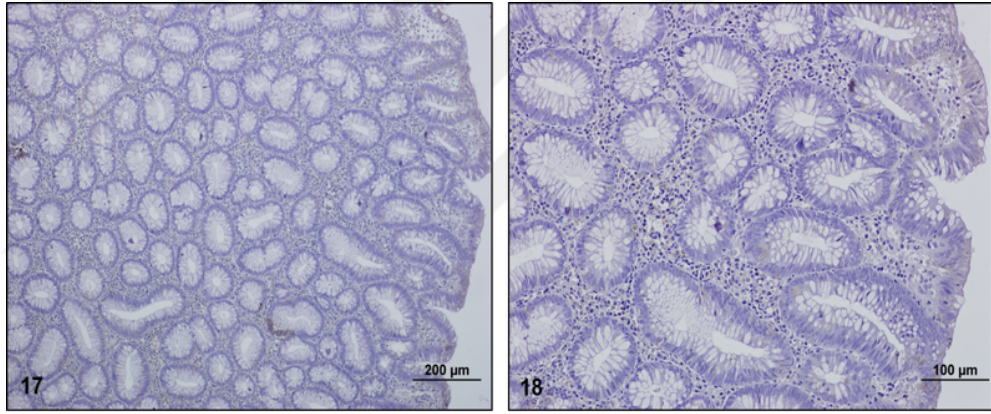
Resim 4.16. NGAL ile güçlü seviyede boyanma (scale bar:500µm (X4), scale bar:200µm (X10), NGL) (13,14).



Resim 4.17. NGAL ile orta seviyede boyanma (scale bar:500µm (X4), scale bar:50.0µm (X40), NGL) (5,6).



Resim 4.18. NGAL ile zayıf seviyede boyanma (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), NGL) (11,12).



Resim 4.19. NGAL ile boyanma yok (scale bar:200µm (X10), scale bar:100µm (X20), NGL) (17,18).

Tablo 4.2. MMP-1 , MMP-2 , MMP-9 , VEGF , NGAL , HIF -1 Alfa Soliter ve Senkron Grup İstatistiksel Analiz

Değişkenler	Soliter Grup (n=56)	Senkron Grup (n=48)	p-değeri
Yaş (yıl)	61 ± 12	66 (12)	0.206
Cinsiyet (erkek, %)	29 (%52)	25 (%52)	0.976
MMP-1 (n, %)			
Hiç	10 (%18)	3 (%6)	<0.001*
Zayıf	28 (%50)	12 (%25)	
Orta	18 (%32)	16 (%33)	
Güçlü	-	17 (%36)	
MMP-2 (n, %)			
Hiç	2 (%3)	5 (%10)	0.002*
Zayıf	25 (%45)	9 (%19)	
Orta	22 (%39)	16 (%33)	
Güçlü	7 (%13)	18 (%38)	
MMP-9 (n, %)			
Hiç	-	-	<0.001*
Zayıf	27 (%48)	6 (%13)	
Orta	26 (%47)	33 (%64)	
Güçlü	3 (%5)	9 (%23)	
HIF -1 Alfa (n, %)			
Hiç	14 (%25)	5 (%10)	0.010*
Zayıf	14 (%25)	6 (%13)	
Orta	19 (%34)	17 (%35)	
Güçlü	9 (%16)	20 (%42)	
VEGF (n,%)			
Hiç	3 (%5)	2 (%4)	0.050
Zayıf	21 (%38)	18 (%38)	
Orta	29 (%52)	17 (%35)	
Güçlü	3 (%5)	11 (%23)	
NGAL (n, %)			
Hiç	4 (%7)	2 (%4)	<0.001*
Zayıf	30 (%53)	8 (%17)	
Orta	15 (%27)	23 (%48)	
Güçlü	7 (%13)	15 (%31)	

Kısaltmalar: * istatistiksel olarak önemli anlamına gelir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilindiği üzere tüm kolonik poliplerin yaklaşık 2/3'ü adenomatöz poliplerdir ve kolorektal kanserlerin önemli bir bölümü adenomatöz polip zemininde gelişmektedir (Harima ve ark. 2013; Park ve ark. 2009). Adenom-karsinom transformasyon süreci literatürde birçok çalışmada araştırılmış olmasına rağmen bu süreç tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Bu nedenle günümüzde halen kolorektal kanserlerin yayılımı , nüks etme olasılığı, adjuvan neoadjuvan tedavi süreçlerini öngörmek ve hastalığı idame ettirmeye yardımcı olacak moleküler belirteçlere ihtiyaç vardır (Kargozaran ve ark. 2008; Mutch 2007). Bu amaçla literatürde birçok molekül çalışılmış ve hepsi ile olumlu veya olumsuz belirli düzeyde sonuçlar elde edilmiştir.

İnflamatuvar koşullar altında ve epitelyal tümörlerin varlığında üretiminin arttığı gösterilmiş bir akut faz proteini olan NGAL kolorektal kanserlerde de çalışılmış (Nielsen ve ark. 1996, Bolignano ve ark. 2010) ve şimdiye kadar NGAL'nin KRK'deki kesin rolü belirsizliğini korumaktadır (Bolignano ve ark. 2010). Marti ve ark. Kronik Myeloid Lösemi'li hastalarda NGAL düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında, bu markerin neoplastik doku hacmi belirteci olduğunu bulunmuş ve prognostik bir faktör olabileceği düşünülmüştür (Marti ve ark. 2010).

Literatürde ayrıca NGAL ile over, mide, pankreas ve böbrek kanseri hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda sağlıklı insanlardan oluşan kontrol grubuna göre NGAL düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Cho ve Kim 2009; El-Mesallamy ve ark. 2013; Porta ve ark. 2010; Wang ve ark. 2010). KRK hastalarında NGAL düzeylerinin çalışıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sun ve ark. KRK dokusu ile normal kolon dokusundaki NGAL ekspresyon seviyesini karşılaştırdıkları çalışmalarında; normal kolon dokusunda hemen hemen tüm örneklerde (%98) NGAL ile boyanma çok zayıfken kanser dokusunda NGAL seviyelerinin %74 oranında yoğun seviyede boyandığı göstermişlerdir. Ayrıca, Evre III ve IV KRK'nın Evre I ve II ile karşılaştırıldığında NGAL ile daha güçlü bir şekilde boyandığını göstermiştir (Sun ve ark. 2011). Literatürde NGAL doku ekspresyonunun Evre I KRK'de kötü prognoz için bir belirteç olabileceği bile öne sürülmüştür (Barresi ve ark. 2011). Başka bir çalışmada ise NGAL ekspresyon seviyesinin KRK evresinden (Dukes - T evresi) bağımsız olarak malignite varlığında yoğun boyandığı gösterilmiştir (Fung ve ark. 2013).

Çalışmamızda; soliter adenomlarda NGAL ile zayıf boyanma oranı daha yüksek iken senkron adenomlarda NGAL ile zayıf boyanma oranı çok daha düşük olup orta ve güçlü boyanma oranı soliter adenomlara göre yaklaşık iki kat daha yüksek olarak bulunmuş olması bu iki adenomatöz polipin histopatolojik olarak aynı gruba (tubuler adenom) dahil edilmiş olmasına rağmen NGAL ekspresyon seviyelerinin farklı olması aslında aynı moleküler özellikleri taşımayabileceklerini düşündürmektedir.

Literatürde malign dokuların invazyon ve metastaz yapabilmesinde etkili olduğu gösterilmiş bir protein ailesi olan MMP'lerin (MMP-1,2,9) KKK ekspresyon seviyeleri ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Herszenyi ve arkadaşları KKK hastalarında MMP ekspresyon düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Herszenyi ve arkadaşlarının KKK'larda yaptığı başka bir çalışmada orta ve kötü diferansiye KKK tümörlerinde MMP-9 ekspresyon düzeyinin iyi diferansiye KKK'ya göre çok daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (Herszenyi ve ark. 2008). Üstelik literatürde çeşitli çalışmalarda ve MMP-9 ekspresyon düzeyinin KKK'da bağımsız bir prognostik belirteç dahi olabileceğini belirtmişlerdir (Bendardaf ve ark. 2010; Jensen ve ark. 2010;; Langers ve ark. 2012). Literatürde ayrıca bu ilişkinin sadece MMP-9 ile sınırlı olmadığı ve diğer MMP alt grupları ve doku MMP inhibitörlerinin de KKK'da güçlü prognostik etkiye sahip olabileceği belirtilmektedir (Chu ve ark. 2012; Hilska ve ark. 2007; Kim ve ark. 2010; Moller Sorensen ve ark. 2008). Bu açıdan değerlendirme yapmak amacıyla dizayn edilmiş bir çalışmada sadece MMP-9'un değil MMP-2'nin de malignite bölgelerinde ekspresyon düzeyinin yükseldiği gösterilmiş ve hatta bu ekspresyon seviyesinin Dukes evrelemesi ile korele olduğu da belirtilmiştir (Ring ve ark. 1997). Literatürde sadece kanser dokularında değil bizim çalışmamızda da araştırdığımız gibi henüz kanser gelişmemiş fakat adenomatöz özellikler taşıyan dokuların maligniteye transformasyonunda MMP'lerin rolü araştırılmıştır. Bu açıdan bakıldığında Liabakk ve ark. tarafından yapılan çalışmada MMP'lerin adenomların KKK malign transformasyonunda rol oynadığı gösterilmiş, ayrıca Soreide ve arkadaşları tarafından da çeşitli MMP'lerin adenomdan karsinoma dönüşümde rol oynamasına ilave olarak tümörlerin invazyon ve metastaz yapabilme yeteneği kazanmasında da rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Liabakk ve ark. 1996; Soreide ve ark. 2006). Soreide ve arkadaşları aynı çalışmalarında KKK'da artan MMP-1 ekspresyonunun artan kollajenolitik aktivite ve tümörlerin kötü diferansiyasyonu ile

ilişkilendirmişler ve bu nedenle MMP'lerin kanser gelişmesinde çok önemli bir role sahip olduklarını kabul edilmesi gerektiği yönünde görüş bildirmişlerdir (Soreide ve ark. 2006).

Çalışmamızda; MMP'lerin (MMP -1,2,9) ortak olarak bakıldığında senkron poliplerde kuvvetli boyanma oranlarının soliter adenomlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olmasının bu iki adenomatöz polipin histopatolojik olarak aynı gruba (tubuler adenom) dahil edilmiş olmasına rağmen aslında moleküler özellikler açısından farklı olabilecekleri görüşümüzü desteklediğini düşünüyoruz.

MMP'lerin alt grupları açısından bakıldığında; çalışmamızda malignite geliştirmiş olan bir kolon mukozasında saptanan tubuler adenomların (senkron adenom) malignite geliştirmemiş bir kolon dokusunda saptanan tubuler adenomlarla (soliter adenom) kıyaslandığında; MMP-1 ile güçlü boyanma oranının çok daha yüksek olması bize senkron tubuler adenomların malignleşme potansiyellerinin soliter tubuler adenomlardan daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. MMP-2 açısından değerlendirme yapmak gerekirse; MMP-1 ile benzer şekilde, senkron poliplerde kuvvetli boyanma olasılığının daha yüksek saptanmasının yanında, MMP-1'den farklı olarak MMP-2'de senkron poliplerde hiç boyanma olmama olasılığının çok daha fazla (3 kat) bulunmuş olması MMP-2 nin belirteç olarak kullanılabilme açısından gücünün MMP-1'e göre daha zayıf olabileceğini düşündürmektedir. MMP-9 açısından çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde; kuvvetli boyanma olasılığı açısından MMP-1 ve MMP-2 ile benzer sonuçlar elde edilirken her iki polip grubunda da hiç boyanma olmayan hasta saptanmamış olması MMP-9 un çalışmanın araştırma konusu olan soliter ve senkron poliplerin malignite geliştirme olasılıklarını değerlendirmede MMP-1 ve MMP-2 ye göre daha değerli olduğunu düşündürmektedir.

Hipoksi varlığında malignite gelişimi üzerine etkili olan gen gruplarının ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiş olan HIF-1 α 'nın beyin , pankreas, meme, kolon, over, akciğer ve prostat kanserlerinde HIF-1 alfa ekspresyonunda artma olduğu literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir (Lundgren ve ark. 2007; Shyu ve ark. 2007; Sun ve ark. 2007; Vaupel ve Mayer 2007; Zhong ve ark. 1999). Üstelik HIF-1 α 'nın yükselmiş ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu meme, baş-boyun, özofagus, mide ve akciğer kanserlerinde gösterilmiştir (Vaupel ve Mayer 2007). Çalışmamızda HIF-1 α ile ilgili sonuçlar daha önceki markerlerle benzer şekilde

kuvvetli boyanma oranının senkron polip grubunda daha yüksek olmasının aynı şekilde adenom karsinom transformasyon sürecinde belirleyici bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Fakat istatistiksel değerlendirme sonucunda bu sonucun istatistiksel gücünün diğer markerlere göre daha düşük bulunmasının gruplar içerisindeki hasta sayılarının ağırlıklı olarak zayıf ve orta boyanma grubunda toplanmış olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Ishigami ve ark. KRK'da VEGF ekspresyonunun metastaz dahil olmak üzere tümör progresyonu ile ilişkili olduğu göstermişlerdir (Ishigami ve ark. 1998). Kondo ve ark. kolorektal adenomlar ve erken evre KRK üzerinde yaptığı çalışmalarında; tümör anjiogenezinin tümör gelişimi ile birlikte meydana geldiği ve bu anjiogenezin VEGF ekspresyonu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar elde etmişlerdir (Kondo ve ark. 2000). Diğer çalışmalarda da ileri evre (Dukes' C) kolorektal kanserli hastalar ile erken evre KRK olan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda; VEGF düzeylerinin ileri evre hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (Fujisaki ve ark. 1998; Kumar ve ark. 1998). Bu bulguların VEGF'nin kolorektal kanser gelişimi ve metastazında potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmesine rağmen KRK'da malign fenotiplerin ortaya çıkışının hızlanmasında VEGF'nin doğrudan etkili olduğu konusu tartışmalıdır (Kondo ve ark. 2000).

Çalışmamızda literatürde önceki markerler ile benzer şekilde senkron polip grubunda kuvvetli boyanma oranı yüksek olmakla birlikte VEGF için hiç boyanmama ile zayıf ve orta boyanma düzeyleri benzer olup her iki grup arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı. Bu sonucun daha önceki markerlerin (NGAL, MMP-1,2,9 ve HIF -1 alfa) adenom karsinom transformasyonu yani malignite gelişimi sürecinde etkili olabileceği ve bu açıdan biyomarker olarak kullanılabileceği fakat VEGF 'nin malignite geliştikten sonraki anjiogenezis aşamasında etkili bir marker olmasından dolayı bu şekilde sonuçlandığını düşünüyoruz. Başka bir deyişle daha önceki markerlar malignleşme potansiyeli belirteci VEGF ise malignite geliştikten sonra tümörün agresif davranış kapasitesini belirlemek amacıyla kullanılabilir.

Sonuç olarak; toplumda sık karşılaşılan patolojiler olan kolorektal poliplerde malignite gelişim potansiyelinin öngörülebilmesi son derece önemlidir. Soliter ve

senkron polipler genel anlamda kolon mukozasından gelişmiş olan polipler olarak tanımlanmakla birlikte aralarında önemli farklar olabileceği ve bu iki polip türünün moleküler açıdan aynı özellikleri taşımayabileceği olasılığı oldukça önemlidir. Malignite gelişimi ile ilişkileri iyi bilinen NGAL, MMP1-2-9 ve HIF-1 alfa düzeylerinin senkron poliplerde yani daha önce malignite gelişmiş kolorektal mukozadan kaynaklanmış olan poliplerde daha yüksek olarak belirlenmesi bu iki polip grubunun özellikle malignite gelişim potansiyeli açısından aslında aynı olmayabileceğini düşündürmektedir.

VEGF düzeyleri her iki polip grubunda benzer olarak saptanmış ve bu sonuç VEGF'nin premalign lezyonlarda risk belirlemede değerli olmadığını, malignite gelişiminden sonra çeşitli risk faktörlerini belirlemede etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Senkron ve soliter poliplerin aynı histopatolojik alt gruplara dahil edilmelerine rağmen moleküler olarak farklı antiteler olabileceği düşüncesi klinik olarak KRK'lı hastaların takip protokollerinde değişikliklere neden olabilecek, senkron polip saptanan hastaların endoskopik takiplerinin daha sık aralıklarla yapılmasını gerektirebilecektir.

6. KAYNAKLAR

- Alon, Tamar, Itzhak Hemo, Ahuva Itin, Jacob Pe'er, Jonathan Stone, and Eli Keshet. Vascular Endothelial Growth Factor Acts as a Survival Factor for Newly Formed Retinal Vessels and Has Implications for Retinopathy of Prematurity. *Nature Medicine*. 1995
- Anderson, J. C., B. J. Pollack, and R. D. Shaw. Virtual Colonoscopy. *The New England Journal of Medicine*. 2000
- Barresi, Valeria, Luca Reggiani-Bonetti, Carmela Di Gregorio, Enrica Vitarelli, Maurizio Ponz De Leon, and Gaetano Barresi. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Prognostic Value in Stage I Colorectal Carcinoma. *Pathology, Research and Practice* 2011; 207 (8): 479–86.
- Bendardaf, Riyad, Abdelbaset Buhmeida, Marja Hilska, Matti Laato, Stina Syrjänen, Kari Syrjänen, Yrjö Collan, and Seppo Pyrhönen. MMP-9 (gelatinase B) Expression Is Associated with Disease-Free Survival and Disease-Specific Survival in Colorectal Cancer Patients. *Cancer Investigation* 2010;28 (1): 38–43.
- Bendardaf, Riyad, Abdelbaset Buhmeida, Raija Ristamäki, Kari Syrjänen, and Seppo Pyrhönen. MMP-1 (collagenase-1) Expression in Primary Colorectal Cancer and Its Metastases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007; 42 (12): 1473–78.
- Bergers, Gabriele, and Laura E. Benjamin. Tumorigenesis and the Angiogenic Switch. *Nature Reviews. Cancer* 2003; (6): 401–10.
- Bolignano, Davide, Valentina Donato, Antonio Lacquaniti, Maria Rosaria Fazio, Caterina Bono, Giuseppe Coppolino, and Michele Buemi. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Human Neoplasias: A New Protein Enters the Scene. *Cancer Letters* 2010; 10–16.
- Brahimi-Horn, M. Christiane, Johanna Chiche, and Jacques Pouyssegur. Hypoxia and Cancer. *Journal of Molecular Medicine* 2007; 85 (12): 1301–7.
- Candido, Saverio, Stephen L. Abrams, Linda S. Steelman, Kvin Lertpiriyapong, Timothy L. Fitzgerald, Alberto M. Martelli, Lucio Cocco, ve ark. Roles of NGAL and MMP-9 in the Tumor Microenvironment and Sensitivity to Targeted Therapy. *Biochimica et Biophysica Acta* 2016; 1863 (3): 438–48.
- Chan, Annie On On, Man Hong Jim, Kwok Fai Lam, Jeffrey S. Morris, David Chun Wah Siu, Teresa Tong, Fook Hong Ng, ve ark. Prevalence of Colorectal Neoplasm among Patients with Newly Diagnosed Coronary Artery Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2007;298 (12): 1412–19.
- Cho, Hanbyoul, and Jae-Hoon Kim. Lipocalin2 Expressions Correlate Significantly with Tumor Differentiation in Epithelial Ovarian Cancer. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society* 2009; 57 (5): 513–21.
- Chu, Dake, Zhengwei Zhao, Yi Zhou, Yunming Li, Jipeng Li, Jianyong Zheng, Qingchuan Zhao, and Weizhong Wang. Matrix Metalloproteinase-9 Is Associated

- with Relapse and Prognosis of Patients with Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2012; 19 (1): 318–25.
- Citarda, F., G. Tomaselli, R. Capocaccia, S. Barcherini, M. Crespi, and Italian Multicentre Study Group. Efficacy in Standard Clinical Practice of Colonoscopic Polypectomy in Reducing Colorectal Cancer Incidence. *Gut* 2001; 48 (6): 812–15.
- Colucci, Philomena M., Steven H. Yale, and Christopher J. Rall. Colorectal Polyps. *Clinical Medicine & Research* 2003; 1 (3): 261–62.
- Crispin, Alexander, Ulrich Mansmann, Axel Munte, Mark Op den Winkel, Burkhard Göke, and Frank Thomas Kolligs. A Direct Comparison of the Prevalence of Advanced Adenoma and Cancer between Surveillance and Screening Colonoscopies. *Digestion* 2013; 87 (3): 170–75.
- Dewhirst, Mark W., Yiting Cao, and Benjamin Moeller. Cycling Hypoxia and Free Radicals Regulate Angiogenesis and Radiotherapy Response. *Nature Reviews. Cancer* 2008;8 (6): 425–37.
- Dvorak, Harold F. Tumors: Wounds That Do Not Heal—Redux. *Cancer Immunology Research*. 2015
- Eisen, Glenn M., Christopher Y. Kim, David E. Fleischer, Richard A. Kozarek, David L. Carr-Locke, Theodore C. M. Li, Christopher J. Gostout, ve ark. High-Resolution Chromoendoscopy for Classifying Colonic Polyps: A Multicenter Study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 55 (6): 687–94.
- El-Mesallamy, Hala O., Nadia M. Hamdy, Ashraf S. Zaghloul, and Alaliaa M. Sallam. Clinical Value of Circulating Lipocalins and Insulin-like Growth Factor Axis in Pancreatic Cancer Diagnosis. *Pancreas* 2013; 42 (1): 149–54.
- Engin, Omer. *Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer*. Springer.
- Eswar, Chinnamani. *An Overview of the Management of Cancer of Unknown Primary. PET/CT in Cancer of Unknown Primary*. 2017
- Feldman, Mark, Lawrence S. Friedman, and Lawrence J. Brandt. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Elsevier. 2020
- Ferrara, Napoleone. Vascular Endothelial Growth Factor as a Target for Anticancer Therapy. *The Oncologist*. 2014
- Ferrara, Napoleone, and Terri Davis-Smyth. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *Endocrine Reviews*. 1997
- Ferrara, Napoleone, Hans-Peter Gerber, and Jennifer LeCouter. The Biology of VEGF and Its Receptors. *Nature Medicine*. 2003
- Ferrara, Napoleone, and William J. Henzel. Pituitary Follicular Cells Secrete a Novel Heparin-Binding Growth Factor Specific for Vascular Endothelial Cells. 1989. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012; 425 (3): 540–47.
- Fujisaki, Kazuhiro, Keiichi Mitsuyama, Atsushi Toyonaga, Katsuhiko Matsuo, and Kyuichi Tanikawa. Circulating Vascular Endothelial Growth Factor in Patients With Colorectal Cancer. *American Journal of Gastroenterology*. 1998
- Fung, Kim Y. C., Ilka Priebe, Leanne Purins, Bruce Tabor, Gemma V. Brierley, Trevor Lockett, Edouard Nice, ve ark. Performance of Serum Lipocalin 2 as a Diagnostic

- Marker for Colorectal Cancer. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers* 2013; (2): 75–79.
- Gialeli, Chrisostomi, Achilleas D. Theocharis, and Nikos K. Karamanos. Roles of Matrix Metalloproteinases in Cancer Progression and Their Pharmacological Targeting. *FEBS Journal*. 2011
- Gibson, Joanna A., and Robert D. Odze. Pathology of Premalignant Colorectal Neoplasia. *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 2016;28 (3): 312–23.
- Gómez, Victoria, and Michael Bradley Wallace. Quality Indicators for Colonoscopy. *Colorectal Cancer Screening*. 2015
- Granqvist, S., N. Gabrielsson, and P. Sundelin. Diminutive Colonic Polyps – Clinical Significance and Management. *Endoscopy*. 1979
- Harima, Satoko, Shinichi Hashimoto, Hiroaki Shibata, Takaharu Matsunaga, Ryo Tanabe, Shuji Terai, and Isao Sakaida. Correlations between Obesity/metabolic Syndrome-Related Factors and Risk of Developing Colorectal Tumors. *Hepato-Gastroenterology* 2013;60 (124): 733–37.
- Heise, Daniel, Kerstin Rentsch, Anselm Braeuer, Martin Friedrich, and Michael Quintel. Comparison of Urinary Neutrophil Glucosaminidase-Associated Lipocalin, Cystatin C, and α 1-Microglobulin for Early Detection of Acute Renal Injury after Cardiac Surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2011;39 (1): 38–43.
- Helmlinger, G., F. Yuan, M. Dellian, and R. K. Jain. Interstitial pH and pO₂ Gradients in Solid Tumors in Vivo: High-Resolution Measurements Reveal a Lack of Correlation. *Nature Medicine* 1997;3 (2): 177–82.
- Henriet, Patrick, and Hervé Emonard. Matrix Metalloproteinase-2: Not (just) a ‘hero’ of the Past. *Biochimie*. 2019
- Herszényi, László, István Hritz, Gábor Lakatos, Mária Zsófia Varga, and Zsolt Tulassay. The Behavior of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2012;13 (10): 13240–63.
- Herszényi, László, Ferenc Sipos, Orsolya Galamb, Norbert Solymosi, István Hritz, Pál Miheller, Lajos Berczi, Béla Molnár, and Zsolt Tulassay. Matrix Metalloproteinase-9 Expression in the Normal Mucosa–Adenoma–Dysplasia–Adenocarcinoma Sequence of the Colon. *Pathology & Oncology Research*. 2008
- Hewett, David G. Colonoscopic Polypectomy: Current Techniques and Controversies. *Gastroenterology Clinics of North America* 2013;42 (3): 443–58.
- Hilska, Marja, Peter J. Roberts, Yrjö U. Collan, Veli Jukka O. Laine, Jyrki Kössi, Pirkko Hirsimäki, Otto Rahkonen, and Matti Laato. Prognostic Significance of Matrix Metalloproteinases-1, -2, -7 and -13 and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-1, -2, -3 and -4 in Colorectal Cancer. *International Journal of Cancer*. 2007
- Houck, K. A., D. W. Leung, A. M. Rowland, J. Winer, and N. Ferrara. Dual Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Bioavailability by Genetic and Proteolytic Mechanisms. *The Journal of Biological Chemistry* 1992;267 (36): 26031–37.
- Ishigami, S. I., S. Arii, M. Furutani, M. Niwano, T. Harada, M. Mizumoto, A. Mori, H. Onodera, and M. Imamura. Predictive Value of Vascular Endothelial Growth Factor

- (VEGF) in Metastasis and Prognosis of Human Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer* 1998;78 (10): 1379–84.
- Jain, R. K. Normalizing Tumor Vasculature with Anti-Angiogenic Therapy: A New Paradigm for Combination Therapy. *Nature Medicine* 2001;7 (9): 987–89.
- Jensen, Søren Astrup, Ben Vainer, Annette Bartels, Nils Brünner, and Jens Benn Sørensen. Expression of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP-1) by Colorectal Cancer Cells and Adjacent Stroma Cells--Associations with Histopathology and Patients Outcome. *European Journal of Cancer* 2010; 46 (18): 3233–42.
- Kargozaran, Hamed, Morton Kahlenberg, and Vijay P. Khatri. The Implications of Colorectal Cancer Molecular Biology in Clinical Practice. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2008;17 (2): 341–55, viii – ix.
- Kessenbrock, Kai, Vicki Plaks, and Zena Werb. Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment. *Cell*. 2010
- Keyt, B. A., L. T. Berleau, H. V. Nguyen, H. Chen, H. Heinsohn, R. Vandlen, and N. Ferrara. The Carboxyl-Terminal Domain (111-165) of Vascular Endothelial Growth Factor Is Critical for Its Mitogenic Potency. *The Journal of Biological Chemistry* 1996;271 (13): 7788–95.
- Kim, Mirang, Hyun Ja Kim, Bo Youl Choi, Jeong-Hwan Kim, Kyu-Sang Song, Seung-Moo Noh, Jin Cheon Kim, Dong Soo Han, Seon-Young Kim, and Yong Sung Kim. Identification of Potential Serum Biomarkers for Gastric Cancer by a Novel Computational Method, Multiple Normal Tissues Corrected Differential Analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 2012;413 (3-4): 428–33.
- Kim, Young Wan, Yong Taek Ko, Nam Kyu Kim, Hyun Cheol Chung, Byung Soh Min, Kang Young Lee, Jong-Pil Park, and Hoguen Kim. A Comparative Study of Protein Expression in Primary Colorectal Cancer and Synchronous Hepatic Metastases: The Significance of Matrix Metalloproteinase-1 Expression as a Predictor of Liver Metastasis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2010;45 (2): 217–25.
- Kjeldsen, L., D. F. Bainton, H. Sengeløv, and N. Borregaard. Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Matrix Protein of Specific Granules in Human Neutrophils. *Blood* 1994;83 (3): 799–807.
- Kjeldsen, L., J. B. Cowland, and N. Borregaard. Human Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Homologous Proteins in Rat and Mouse. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000;1482 (1-2): 272–83.
- Klein, Robert S. *Streptococcus Bovis* Septicemia and Carcinoma of the Colon. *Annals of Internal Medicine*. 1979
- Klein, T., and R. Bischoff. Physiology and Pathophysiology of Matrix Metalloproteases. *Amino Acids* 2011;41 (2): 271–90.
- Knowles, H. J., and A. L. Harris. Hypoxia and Oxidative Stress in Breast Cancer. Hypoxia and Tumorigenesis. *Breast Cancer Research: BCR* 2001;3 (5): 318–22.
- Kondo, Y., S. Aii, M. Furutani, S. Isigami, A. Mori, H. Onodera, T. Chiba, and M. Imamura. Implication of Vascular Endothelial Growth Factor and p53 Status for Angiogenesis in Noninvasive Colorectal Carcinoma. *Cancer* 88 2000; (8): 1820–27.
- Kondo, Y., S. Aii, A. Mori, M. Furutani, T. Chiba, and M. Imamura. Enhancement of Angiogenesis, Tumor Growth, and Metastasis by Transfection of Vascular Endothelial Growth Factor into LoVo Human Colon Cancer Cell Line. *Clinical*

- Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research 2000;6 (2): 622–30.
- Konishi, F., and B. C. Morson. Pathology of Colorectal Adenomas: A Colonoscopic Survey. *Journal of Clinical Pathology*. 1982
- Kudo, Shin ei, René Lambert, John I. Allen, Hiroaki Fujii, Takahiro Fujii, Hiroshi Kashida, Takahisa Matsuda, ve ark. Nonpolypoid Neoplastic Lesions of the Colorectal Mucosa. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 68 (4 Suppl): S3–47.
- Kumar, H., K. Heer, P. W. Lee, G. S. Duthie, A. W. MacDonald, J. Greenman, M. J. Kerin, and J. R. Monson. Preoperative Serum Vascular Endothelial Growth Factor Can Predict Stage in Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 1998;4 (5): 1279–85.
- Langers, A. M. J., H. W. Verspaget, L. J. A. C. Hawinkels, F. J. G. M. Kubben, W. van Duijn, J. J. van der Reijden, J. C. H. Hardwick, D. W. Hommes, and C. F. M. Sier. MMP-2 and MMP-9 in Normal Mucosa Are Independently Associated with Outcome of Colorectal Cancer Patients. *British Journal of Cancer* 2012;106 (9): 1495–98.
- Le Cabec, V., J. Calafat, and N. Borregaard. Sorting of the Specific Granule Protein, NGAL, during Granulocytic Maturation of HL-60 Cells. *Blood* 89 1997;(6): 2113–21.
- Levin, Bernard, David A. Lieberman, Beth McFarland, Robert A. Smith, Durado Brooks, Kimberly S. Andrews, Chiranjeev Dash, ve ark. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2008;58 (3): 130–60.
- Lev, Robert. *Adenomatous Polyps of the Colon: Pathobiological and Clinical Features*. Springer Science & Business Media. 2011
- Liabakk, N. B., I. Talbot, R. A. Smith, K. Wilkinson, and F. Balkwill. Matrix Metalloprotease 2 (MMP-2) and Matrix Metalloprotease 9 (MMP-9) Type IV Collagenases in Colorectal Cancer. *Cancer Research* 1996;56 (1): 190–96.
- Linnerth, Nicolle M., Kelly Sirbovan, and Roger A. Moorehead. Use of a Transgenic Mouse Model to Identify Markers of Human Lung Tumors. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 2005;114 (6): 977–82.
- Liu, Chao. Pathological and Prognostic Significance of Matrix Metalloproteinase-2 Expression in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Medicine* 2016; 16 (3): 375–82.
- Liu, Shanglei, Samuel B. Ho, and Mary Lee Krinsky. Quality of Polyp Resection during Colonoscopy: Are We Achieving Polyp Clearance? *Digestive Diseases and Sciences* 2012; 57 (7): 1786–91.
- Long, N., M. A. Moore, W. Chen, C. M. Gao, M. S. Lai, T. Mizoue, D. Oyunchimeg, ve ark. Cancer Epidemiology and Control in North-East Asia - Past, Present and Future. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 11 Suppl 2. 2010 .
- Lou, Chenghua, Zhihui Zhu, Yaping Zhao, Rui Zhu, and Huajun Zhao. Arctigenin, a Lignan from *Arctium Lappa* L., Inhibits Metastasis of Human Breast Cancer Cells through the Downregulation of MMP-2/-9 and Heparanase in MDA-MB-231 Cells. *Oncology Reports* 2017;37 (1): 179–84.
- Lu, Chun-Wun, Shih-Chieh Lin, Ko-Fan Chen, Yen-Yu Lai, and Shaw-Jenq Tsai. Induction of Pyruvate Dehydrogenase Kinase-3 by Hypoxia-Inducible Factor-1

- Promotes Metabolic Switch and Drug Resistance. *The Journal of Biological Chemistry* 2008;283 (42): 28106–14.
- Lundgren, K., C. Holm, and G. Landberg. Hypoxia and Breast Cancer: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 2007;64 (24): 3233–47.
- Lynch, Henry T., and Albert de la Chapelle. Hereditary Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003;348 (10): 919–32.
- Mallbris, Lotus, Kevin P. O'Brien, Anna Hulthén, Bengt Sandstedt, Jack B. Cowland, Niels Borregaard, and Mona Ståhle-Bäckdahl. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is a Marker for Dysregulated Keratinocyte Differentiation in Human Skin. *Experimental Dermatology* 2002;11 (6): 584–91.
- Mandriota, Stefano J., Graziano Seghezzi, Jean-Dominique Vassalli, Napoleone Ferrara, Safia Wasi, Roberta Mazzieri, Paolo Mignatti, and Michael S. Pepper. Vascular Endothelial Growth Factor Increases Urokinase Receptor Expression in Vascular Endothelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1995
- Maringhini, Alberto, and Marco Maringhini. Gallstones and Colon Cancer: A Result of a Wrong Study Revived. *Gastroenterology*. 2017
- Marshall, J. B., and D. C. Gerhardt. Polyposis Coli Presenting with Streptococcus Bovis Endocarditis. *The American Journal of Gastroenterology* 1981;75 (4): 314–16.
- Marti, Josep, and Josep Fuster. Prognostic Value of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Metastatic and Non-Metastatic Colorectal Cancer: Reply. *World Journal of Surgery*. 2013
- Martí, Josep, Josep Fuster, Gina Hotter, Anna M. Solà, Ramón Deulofeu, Maria Marta Modolo, Marco Antonio Loera, Joana Ferrer, Constantino Fondevila, and Juan Carlos García-Valdecasas. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Patients with Colorectal Liver Metastases: Preliminary Results of An Exploratory Prospective Study. *The International Journal of Biological Markers*. 2010 .
- McCawley, Lisa J., and Lynn M. Matrisian. Matrix Metalloproteinases: They're Not Just for Matrix Anymore! *Current Opinion in Cell Biology*. 2001.
- Miyamoto, Tsutomu, Hiroyasu Kashima, Akihisa Suzuki, Norihiko Kikuchi, Ikuo Konishi, Naohiko Seki, and Tanri Shiozawa. Laser-Captured Microdissection-Microarray Analysis of the Genes Involved in Endometrial Carcinogenesis: Stepwise up-Regulation of lipocalin2 Expression in Normal and Neoplastic Endometria and Its Functional Relevance. *Human Pathology* 2011;42 (9): 1265–74.
- Møller Sørensen, Nanna, Irene Vejgaard Sørensen, Sidse Ørnbjerg Würtz, Anne-Sofie Schrohl, Barry Dowell, Gerard Davis, Ib Jarle Christensen, Hans Jørgen Nielsen, and Nils Brünner. Biology and Potential Clinical Implications of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Colorectal Cancer Treatment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2008;43 (7): 774–86.
- Mönkemüller, K. E., L. C. Fry, B. H. Jones, C. Wells, I. Mikolaenko, and M. Eloubeidi. Histological Quality of Polyps Resected Using the Cold versus Hot Biopsy Technique. *Endoscopy* 2004;36 (5): 432–36.
- Morrison, David Stewart, Christine Louise Parr, Tai Hing Lam, Hirotugu Ueshima, Hyeon Chang Kim, Sun Ha Jee, Yoshitaka Murakami, et al. Behavioural and Metabolic Risk Factors for Mortality from Colon and Rectum Cancer: Analysis of

- Data from the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*: APJCP 2013;14 (2): 1083–87.
- Mutch, Matthew G. Molecular Profiling and Risk Stratification of Adenocarcinoma of the Colon. *Journal of Surgical Oncology* 2007;96 (8): 693–703.
- Muto, T., J. Kamiya, T. Sawada, F. Konishi, K. Sugihara, Y. Kubota, M. Adachi, S. Agawa, Y. Saito, and Y. Morioka. Small ‘Flat Adenoma’ of the Large Bowel with Special Reference to Its Clinicopathologic Features. *Diseases of the Colon and Rectum* 1985;28 (11): 847–51.
- Nacht, M., A. T. Ferguson, W. Zhang, J. M. Petroziello, B. P. Cook, Y. H. Gao, S. Maguire, et al. Combining Serial Analysis of Gene Expression and Array Technologies to Identify Genes Differentially Expressed in Breast Cancer. *Cancer Research* 1999;59 (21): 5464–70.
- Nagase, Hideaki, Robert Visse, and Gillian Murphy. Structure and Function of Matrix Metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular Research* 2006;69 (3): 562–73.
- Neugut, A. I., T. I. Murray, G. C. Garbowski, K. A. Forde, M. R. Treat, J. D. Waye, and C. Fenoglio-Preiser. Cholecystectomy as a Risk Factor for Colorectal Adenomatous Polyps and Carcinoma. *Cancer* 1991;68 (7): 1644–47.
- Nielsen, B. S., N. Borregaard, J. R. Bundgaard, S. Timshel, M. Sehested, and L. Kjeldsen. Induction of NGAL Synthesis in Epithelial Cells of Human Colorectal Neoplasia and Inflammatory Bowel Diseases. *Gut* 1996;38 (3): 414–20.
- Ozdemir, E., Y. Kakehi, H. Okuno, and O. Yoshida. Role of Matrix Metalloproteinase-9 in the Basement Membrane Destruction of Superficial Urothelial Carcinomas. *The Journal of Urology* 1999;161 (4): 1359–63.
- Page-McCaw, Andrea, Andrew J. Ewald, and Zena Werb. Matrix Metalloproteinases and the Regulation of Tissue Remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007
- Paggi, Silvia, Franco Radaelli, Alessandro Repici, and Cesare Hassan. Advances in the Removal of Diminutive Colorectal Polyps. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2015;9 (2): 237–44.
- Park, Soo Young, Byung Chang Kim, Sung Jae Shin, Sang Kil Lee, Tae Il Kim, and Won Ho Kim. Proximal Shift in the Distribution of Adenomatous Polyps in Korea over the Past Ten Years. *Hepato-Gastroenterology* 2009;56 (91-92): 677–81.
- Peluso, F., and F. Goldner. Follow-up of Hot Biopsy Forceps Treatment of Diminutive Colonic Polyps. *Gastrointestinal Endoscopy* 1991;37 (6): 604–6.
- Pepper, M. S., N. Ferrara, L. Orci, and R. Montesano. Potent Synergism between Vascular Endothelial Growth Factor and Basic Fibroblast Growth Factor in the Induction of Angiogenesis in Vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1991
- Pettersson, Anna, Janice A. Nagy, Lawrence F. Brown, Christian Sundberg, Ellen Morgan, Steven Jungles, Robert Carter, et al. Heterogeneity of the Angiogenic Response Induced in Different Normal Adult Tissues by Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor. *Laboratory Investigation*. 2000
- Porta, Camillo, Chiara Paglino, Mara De Amici, Silvana Quaglini, Lucia Sacchi, Ilaria Imarisio, and Cinzia Canipari. Predictive Value of Baseline Serum Vascular Endothelial Growth Factor and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Advanced Kidney Cancer Patients Receiving Sunitinib. *Kidney International* 2010;77 (9): 809–15.
- Poudel, Barun, Hyeon-Hui Ki, Bui Thi Thuy Luyen, Young-Mi Lee, Young-Ho Kim, and Dae-Ki Kim. Triticumoside Induces Apoptosis via Caspase-Dependent

- Mitochondrial Pathway and Inhibits Migration through Downregulation of MMP2/9 in Human Lung Cancer Cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2016;48 (2): 153–60.
- Raul, and Raul. Identification of Gene Expression Profiles Correlated to Tumor Progression in a Preclinical Model of Colon Carcinogenesis. *International Journal of Oncology*. 2010.
- Ren, Fanghui, Ruixue Tang, Xin Zhang, Wickramaarachchi Mihiranganee Madushi, Dianzhong Luo, Yiwu Dang, Zuyun Li, Kanglai Wei, and Gang Chen. Overexpression of MMP Family Members Functions as Prognostic Biomarker for Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One* 2015;10 (8): e0135544.
- Rex, Douglas K., David Vining, and Kenyon K. Kopecky. An Initial Experience with Screening for Colon Polyps Using Spiral CT with and without CT Colonography (virtual Colonoscopy). *Gastrointestinal Endoscopy*. 1999.
- Ring, P., K. Johansson, M. Höyhty, K. Rubin, and G. Lindmark. Expression of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases TIMP-2 in Human Colorectal Cancer--a Predictor of Tumour Stage. *British Journal of Cancer* 1997;76 (6): 805–11.
- Rodriguez-Manzanique, J. C., T. F. Lane, M. A. Ortega, R. O. Hynes, J. Lawler, and M. L. Iruela-Arispe. Thrombospondin-1 Suppresses Spontaneous Tumor Growth and Inhibits Activation of Matrix Metalloproteinase-9 and Mobilization of Vascular Endothelial Growth Factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98 (22): 12485–90.
- Rokkas, Theodoros, Dimitrios Pistiolas, Panos Sechopoulos, Georgios Margantinis, and Georgios Koukoulis. Risk of Colorectal Neoplasm in Patients with Acromegaly: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2008.
- Sanchez-Yague, Andres, Tonya Kaltenbach, Gottumukkala Raju, and Roy Soetikno. Advanced Endoscopic Resection of Colorectal Lesions. *Gastroenterology Clinics of North America* 2013;42 (3): 459–77.
- Santos, Gilda da Cunha, Venâncio A. F. Alves, Alda Wakamatsu, and Sérgio Zucoloto. Inflammatory Fibroid Polyp: An Immunohistochemical Study. *Arquivos de Gastroenterologia* 2004;41 (2): 104–7.
- Santos, M. C. L. G., A. P. de Souza, R. F. Gerlach, P. C. Trevilatto, R. M. Scarel-Caminaga, and S. R. P. Line. Inhibition of Human Pulpal Gelatinases (MMP-2 and MMP-9) by Zinc Oxide Cements. *Journal of Oral Rehabilitation* 2004;31 (7): 660–64.
- Semenza, G. L., M. K. Neufeldt, S. M. Chi, and S. E. Antonarakis. Hypoxia-Inducible Nuclear Factors Bind to an Enhancer Element Located 3' to the Human Erythropoietin Gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88 (13): 5680–84.
- Semenza, Gregg L. Hypoxia-Inducible Factors: Mediators of Cancer Progression and Targets for Cancer Therapy. *Trends in Pharmacological Sciences* 2012;33 (4): 207–14.
- Shintani, Terumichi, Yoshito Kusuhara, Kei Daizumoto, Tsogt-Ochir Dondoo, Hiroki Yamamoto, Hidehisa Mori, Tomoya Fukawa, et al. The Involvement of Hepatocyte Growth Factor-MET-Matrix Metalloproteinase 1 Signaling in Bladder

- Cancer Invasiveness and Proliferation. Effect of the MET Inhibitor, Cabozantinib (XL184), on Bladder Cancer Cells. *Urology* 2017;101 (March): 169.e7–169.e13.
- Shiozawa, Junichi, Masahiro Ito, Toshiyuki Nakayama, Masahiro Nakashima, Shigeru Kohno, and Ichiro Sekine. Expression of Matrix Metalloproteinase-1 in Human Colorectal Carcinoma. *Modern Pathology*. 2000
- Shussman, Noam, and Steven D. Wexner. Colorectal Polyps and Polyposis Syndromes. *The Gastroenterology Report* 2014;2 (1): 1–15.
- Shussman, N., and S. D. Wexner. Colorectal Polyps and Polyposis Syndromes. *Gastroenterology Report*. 2014.
- Shweiki, D., A. Itin, D. Soffer, and E. Keshet. Vascular Endothelial Growth Factor Induced by Hypoxia May Mediate Hypoxia-Initiated Angiogenesis. *Nature* 1992;359 (6398): 843–45.
- Shyu, Kou-Gi, Feng-Lin Hsu, Ming Jen Wang, Bao-Wei Wang, and Shankung Lin. Hypoxia-Inducible Factor 1 α Regulates Lung Adenocarcinoma Cell Invasion. *Experimental Cell Research*. 2007.
- Singh, Divya, Sanjeev K. Srivastava, Tapas K. Chaudhuri, and Ghanshyam Upadhyay. Multifaceted Role of Matrix Metalloproteinases (MMPs). *Frontiers in Molecular Biosciences* 2015;2 (May): 19.
- Singh, Navjot, Matthew Harrison, and Douglas K. Rex. A Survey of Colonoscopic Polypectomy Practices among Clinical Gastroenterologists. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004.
- Soreide, K., E. A. Janssen, H. Körner, and J. P. A. Baak. Trypsin in Colorectal Cancer: Molecular Biological Mechanisms of Proliferation, Invasion, and Metastasis. *The Journal of Pathology*. 2006.
- Spinzi, G., and G. Minoli. A Comparison of Colonoscopy and Double-Contrast Barium Enema for Surveillance after Polypectomy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;54 (3): 417–18.
- Stachowiak, Monika, Tatiana Flisikowska, Stefan Bauersachs, Carolin Perleberg, Hubert Pausch, Marek Switonski, Alexander Kind, Dieter Saur, Angelika Schnieke, and Krzysztof Flisikowski. Altered microRNA Profiles during Early Colon Adenoma Progression in a Porcine Model of Familial Adenomatous Polyposis. *Oncotarget* 2017;8 (56): 96154–60.
- Steele, Scott R., Eric K. Johnson, Bradley Champagne, Brad Davis, Sang Lee, David Rivadeneira, Howard Ross, Dana A. Hayden, and Justin A. Maykel. Endoscopy and Polyps-Diagnostic and Therapeutic Advances in Management. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2013;19 (27): 4277–88.
- Stryker, S. J., B. G. Wolff, C. E. Culp, S. D. Libbe, D. M. Ilstrup, and R. L. MacCarty. Natural History of Untreated Colonic Polyps. *Gastroenterology* 1987;93 (5): 1009–13.
- Sun, H-L, Y-N Liu, Y-T Huang, S-L Pan, D-Y Huang, J-H Guh, F-Y Lee, S-C Kuo, and C-M Teng. YC-1 Inhibits HIF-1 Expression in Prostate Cancer Cells: Contribution of Akt/NF-kappaB Signaling to HIF-1 α Accumulation during Hypoxia. *Oncogene* 2007;26 (27): 3941–51.
- Sun, Yan, Kenji Yokoi, Hui Li, Jun Gao, Limei Hu, Ben Liu, Kexin Chen, et al. NGAL Expression Is Elevated in Both Colorectal Adenoma–Carcinoma Sequence and Cancer Progression and Enhances Tumorigenesis in Xenograft Mouse Models.

- Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research 2011;17 (13): 4331.
- Taherian, M., S. Lotfollahzadeh, P. Daneshpajouhnejad, and K. Arora. Tubular Adenoma, January. 2021 .
- Thomas, Kenneth A. Vascular Endothelial Growth Factor, a Potent and Selective Angiogenic Agent. Journal of Biological Chemistry. 1996.
- Vaupel, Peter, and Arnulf Mayer. Hypoxia in Cancer: Significance and Impact on Clinical Outcome. Cancer Metastasis Reviews 2007;26 (2): 225–39.
- Wang, Bin, You-Ming Ding, Ping Fan, Bing Wang, Jun-Hui Xu, and Wei-Xing Wang. Expression and Significance of MMP2 and HIF-1 α in Hepatocellular Carcinoma. Oncology Letters 2014;8 (2): 539–46.
- Wang, G. L., B. H. Jiang, E. A. Rue, and G. L. Semenza. Hypoxia-Inducible Factor 1 Is a Basic-Helix-Loop-Helix-PAS Heterodimer Regulated by Cellular O₂ Tension. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1995;92 (12): 5510–14.
- Wang, Hui-Ju, Xu-Jun He, Ying-Yu Ma, Xiao-Ting Jiang, Ying-Jie Xia, Zai-Yuan Ye, Zhong-Sheng Zhao, and Hou-Quan Tao. Expressions of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Gastric Cancer: A Potential Biomarker for Prognosis and an Ancillary Diagnostic Test. Anatomical Record 2010; 293 (11): 1855–63.
- Wang, Y., and T. T. Zeng. Clinical Significance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. Genetics and Molecular Research: GMR 2014;13 (3): 7102–12.
- Weidemann, A., and R. S. Johnson. Biology of HIF-1 α . Cell Death and Differentiation 2008;15 (4): 621–27.
- Wenger, Roland H., Daniel P. Stiehl, and Gieri Camenisch. Integration of Oxygen Signaling at the Consensus HRE. Science's STKE: Signal Transduction Knowledge Environment 2005 (306): re12.
- Wen, Xiaoyang, Hui Liu, Kailong Yu, and Yang Liu. Matrix Metalloproteinase 2 Expression and Survival of Patients with Osteosarcoma: A Meta-Analysis. Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine 2014;35 (1): 845–48.
- Willett, Christopher G., Yves Boucher, Emmanuelle di Tomaso, Dan G. Duda, Lance L. Munn, Ricky T. Tong, Daniel C. Chung, et al. Erratum: CORRIGENDUM: Direct Evidence That the VEGF-Specific Antibody Bevacizumab Has Antivascular Effects in Human Rectal Cancer. Nature Medicine. 2004.
- Winawer, S. J., A. G. Zauber, M. N. Ho, M. J. O'Brien, L. S. Gottlieb, S. S. Sternberg, E. T. Stewart, J. H. Bond, M. Schapiro, and J. F. Panish. The National Polyp Study. European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation 1993; Suppl 2 (June): 83–87.
- Wiśniowski, Tomasz, Jarosław Bryda, Jacek Kurzepa, and Sławomir Wątroba. The Role of Matrix Metalloproteinases in Pathogenesis of Human Bladder Cancer. Acta Biochimica Polonica, July. 2021
- Yamamoto, H., F. Itoh, S. Iku, Y. Adachi, H. Fukushima, S. Sasaki, M. Mukaiya, K. Hirata, and K. Imai. Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Human Pancreatic Adenocarcinomas: Clinicopathologic and

- Prognostic Significance of Matrilysin Expression. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19 (4): 1118–27.
- Yamamoto, Manabu, Hiroyuki Mine, Hiroki Kusumoto, Yoshihiko Maehara, and Keizo Sugimachi. Polyps with Different Grades of Dysplasia and Their Distribution in the Colorectum. *Hepato-Gastroenterology* 2004;51 (55): 121–23.
- Zhang, Y., and Q. Chen. Relationship between Matrix Metalloproteinases and the Occurrence and Development of Ovarian Cancer. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas E Biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* 2017; 50 (6): e6104.
- Zhong, H., A. M. De Marzo, E. Laughner, M. Lim, D. A. Hilton, D. Zagzag, P. Buechler, W. B. Isaacs, G. L. Semenza, and J. W. Simons. Overexpression of Hypoxia-Inducible Factor 1alpha in Common Human Cancers and Their Metastases. *Cancer Research* 1999;59 (22): 5830–35.



