

KOLOREKTAL ADENOMLARDAKİ HGM VE MUC2 MÜSİN DEĞİŞİKLİKLERİNİN İMMÜNHISTOKİMYASAL YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI VE KARSİNOM GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ (54 OLGU)

Dr. Banu LEBE, Dr. Ali KÜPELİOĞLU

ÖZET: Bu çalışmada değişik atipi derecelerinde 54 kolorektal adenom olgusundaki müsin değişiklikleri MUC2 ile human gastric mucin (HGM) antikorları için yapılan immünhistokimyasal yöntem kullanılarak semikantitatif olarak değerlendirilmiş ve bu değişikliklerin atipi dereceleri ile ilişkileri araştırılmıştır. Adenomlardaki epitelyal atipi dereceleri ile adenomun boyutu ve histopatolojik türü ile olan istatistiksel ilişkisi de araştırılmıştır. Hafif derecede atipili adenomlardaki HGM ekspresyonu, şiddetli derecede atipili olanlardan belirgin olarak düşüktür. MUC2 hafif derecede atipili adenomlarda diffüz olarak izlenirken, şiddetli derecede atipili adenomlarda çok az ekspresyone edilmekte ya da hiç ekspresyone edilmemektedir. Atipi derecesi, HGM ve MUC2 ekspresyonları ile ilişkili bulunmuştur. Atipi derecesi arttıkça, HGM ekspresyonu artmakta, MUC2 ekspresyonu azalmaktadır. Kolorektal adenomlardaki müsin değişikliklerinin MUC2 ve HGM gibi müsin gen proteinleri ekspresyonlarının adenomlardaki epitelyal atipi derecesi ile ilişkisinin araştırılması, kolorektal karsinom gelişiminde bir basamak olan adenom-karsinom sekansını belirlemede önemli yer tutacaktır.

ANAHTAR KELİMELE: Kolorektal adenom, atipi, MUC2, HGM

SUMMARY: IMMUNOHISTOCHEMICAL INVESTIGATION OF HGM AND MUC2 MUCIN EXPRESSIONS IN COLORECTAL ADENOMAS AND THE ROLE OF COLORECTAL CARCINOGENESIS (54 CASES). In this study, the mucin changes in 54 colorectal adenomas in different atypia grades were evaluated semiquantitatively by immunohistochemical method with MUC2 and HGM antibodies, and, the relation of these changes with atypia grades were investigated. Statistical relation of epithelial atypia grade with size, histopathologic type were evaluated. Human gastric mucin was expressed significantly more frequently in colorectal adenomas with severe atypia than in those with mild atypia. MUC2 was diffusely expressed in colorectal adenomas with mild atypia. However, MUC2 was negative in adenomas with severe atypia. There was significant correlation with atypia grade and HGM and MUC2 expressions. To investigate the relation between the mucin changes such as MUC2 and HGM mucin gene protein expressions and epithelial atypia grades in colorectal adenomas may bring new aspects on adenoma-carcinoma sequence.

KEY WORDS: Colorectal adenoma, atypia, MUC2, HGM

GİRİŞ

Kolorektal adenomlar, adenom-karsinom sekansında öncü lezyonlar olarak kabul edilen lezyonlardır (1,2,3). Adenomlardaki bazı değişiklikler atipi derecelerini belirlemede önemlidir (1,2,4-7). Bunlardan biri adenomatöz kriptlerdeki müsin değişiklikleridir. Adenomlardaki müsin değişikliklerini belirlemede son yıllarda kullanılan ağırlıklı yöntem, müsinine yönelik antikorlar kullanılarak uygulanan immün histokimyasal yöntemdir (8,9-11). Human gastric mucin (HGM), ilk defa saf endoservikal tür over müsinöz kist sıvısı içeriğinden izole edilen gastrik fukomüsindir. Normalde mide mukozası ile fetal intestinal mukozada eksprese edilirken, erişkin intestinal mukozada eksprese edilmemektedir. Aynı zamanda HGM prekanse-röz ve kanseröz kolon lezyonlarında eksprese edilirken, normal kolon mukozasında eksprese edilmemektedir. Bu özellik de HGM'nin onkofetal bir protein olduğunu göstermektedir (4,12-15). MUC2 normal intestinal epitelde bulunan dominant müsin genidir (16-20). MUC2 glikozilasyon gibi moleküler değişikliklerin etkisiyle kolon lezyonlarında farklı ekspresyonlar göstermektedir. Prekanse-röz ve kanseröz intestinal lezyonlardaki MUC2 müsin gen ekspresyonlarındaki değişiklikler dikkat çekicidir (20-24).

Bu çalışmanın amacı, kolorektal adenomlardaki immün-histokimyasal yöntemlerle belirlenebilen ve adenom-karsinom sekansında oldukça önemli olan müsin değişikliklerinin, adenomlardaki epitelyal atipi ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1996-1997 yılları arasında kolorektal adenom nedeniyle en-

doskopik polipektomi uygulanmış ve Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilmiş toplam 54 olgu alınmıştır. Retrospektif özellikteki bu çalışmada olgular rastgele seçilmiştir.

Olguların histopatolojik türleri (tübüler adenom-TA, tübülövilöz adenom-TVA, villöz adenom-VA), atipilerinin derecesi (hafif ve şiddetli) yeniden değerlendirilmiştir. Adenomlar boyutlarına göre küçük (0.5 cm altında), orta (0.6-1 cm) ve büyük (1 cm in üzerinde) olarak 3 gruba ayrılmıştır (7).

Olgulara ait lezyonların anatomik lokalizasyonları, boyutları, olguların yaşları, cinsiyetleri patoloji rapor kayıtlarından elde edilmiştir.

İmmün boyama, peroksidaz ile işaretlenmiş streptavidin-biotin (DAKO LSAB 2 Kit, peroxidase, DAKO Corp. Carpinteria, USA) yöntemi ile HGM (Novocastra, peptide core of human gastric mucin, 1/50) ve MUC2 (Biogenex, Synthetic human MUC2-MI-29, hazır dilüe) primer antikorları kullanılarak yapılmıştır. HGM için pozitif kontrol olarak mide ve endoserviks kesitleri, MUC2 için ise normal kolon mukozası seçilmiştir. İmmünhistokimyasal boyama literatürde belirtildiği gibi yapılmıştır (25).

İmmünreaktivitenin değerlendirilmesi

HGM ve MUC2 primer antikorları ile reaktif hücrelerdeki intrasitoplazmik ve intralüminal müsin boyanması pozitif olarak kabul edilmiştir. Hiç boyanma göstermeyen olgular ise negatif olarak kabul edilmiştir. HGM ve MUC2 ile pozitif boyanan hücrelerin yüzdesinin semikantitatif olarak ölçümünde Bara ve ark.'nın (13) kullandıkları skorlama yöntemi tercih edilmiştir: 0: hiç boyanma yok, 1: %10'un altında hücresel pozitiflik, 2: %10-50 arası, 3: %50-75 arası, 4: %75 üzeri hücresel pozitiflik.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel işlemler SPSS (Scientific Package for Social Sciences) programı ile IBM uyumlu bilgisayarda yapıldı. Tüm

verilerin tanımlayıcısı ve dağılımsal değerleri alındı. Değişkenlerin türüne ve dağılımına göre parametrik-nonparametrik istatistik testleri kullanıldı.

İstatistiksel analizde olgulara ait lezyonların boyutu, histopatolojik derecesi, paterni ve immünhistokimyasal boyanma özellikleri değerlendirildi. Kolorektal adenomların boyutları ile atipi dereceleri ve paternleri karşılaştırıldı. Adenomların atipi dereceleri ile immünhistokimyasal (HGM ve MUC2) boyanma skorları arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca adenomların HGM ekspresyonu ile MUC2 ekspresyonu arasındaki ilişki de değerlendirildi.

Sonuçlar Ki-Kare, Kruskal Wallis One-Way ANOVA ve Kendall's Tau-B korelasyon testi kullanılarak elde edildi. Olasılık katsayısı (p) 0.05'e eşit ya da 0.05'ten küçük ise, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$ ya da $p = 0.05$).

BULGULAR

Olguların histopatolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Epitelial atipinin derecesi ile adenom boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.002$, Kruskal Wallis One-Way Anova Testi). Adenom boyutu ile adenom paterni arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p = 0.15$, Kruskal Wallis One-Way Anova Testi).

Atipinin derecesi ile adenom paterni arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Ki kare testi $p = 0.09$).

İmmünhistokimyasal bulgular

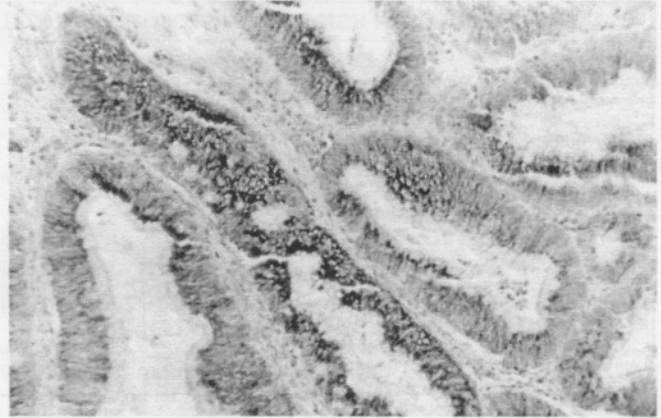
HGM ile hafif derecede atipili adenomlarda ya hiç boyanma olmamış ya da çok hafif oranda birkaç reaktif hücre boyanmıştır (%10'un altında). Şiddetli derecede atipi gösteren adenomlarda ise (Resim 1) daha yoğun ve yaygın olmak üzere boyanma izlenmiştir.

Atipinin derecesi ile HGM boyanma skorları arasında oldukça anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Ki-kare testi, $p < 0.05$). Atipinin derecesi ile HGM boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) ve doğru orantılı ($r = 0.64$) bir korelasyon saptanmıştır (Kendall's Tau-B korelasyon testi) (Tablo 2).

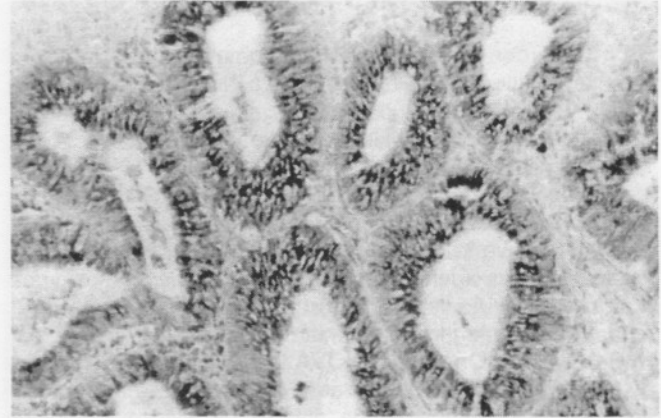
Adenom paterni ile HGM boyanma yoğunluğu arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.02$, Ki kare). Villöz ve tübülovillöz adenomlarda HGM boyanması daha yoğun ve yaygın olmaktadır.

MUC2 hafif derecede atipi gösteren adenomlarda kuvvetli ve yaygın olarak boyanmıştır (Resim 2). Şiddetli derecede atipili adenomlarda MUC2 boyanması belirgin olarak azalmaktadır. Hafif ve şiddetli atipi derecelerinde MUC2 boyanma paterni anlamlı farklılık göstermiştir ($p = 0.002$, Ki kare testi). Atipinin derecesi ile MUC2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) ve ters orantılı ($r = -0.55$) bir korelasyon saptanmıştır (Kendall's Tau-B korelasyon testi) (Tablo 3).

Adenom paterni ile MUC2 boyanması arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p = 0.65$, Ki kare testi).



Resim 1: Şiddetli derecede atipili tübüler adenomda adenomatöz bezlerin lümenleri içinde ve epitel hücrelerinde intrasitoplazmik HGM pozitifliği (İmmünhistokimya, HGM antikor, x100).



Resim 2: Hafif derecede atipili tübüler adenomda adenomatöz bezlerin epitel hücrelerinde intrasitoplazmik MUC2 pozitifliği (İmmünhistokimya, MUC2 antikor, x100).

HGM boyanma skorları ve MUC2 boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) ve ters orantılı ($r = -0.40$) bir korelasyon saptanmıştır (Kendall's Tau-B korelasyon testi).

TARTIŞMA

Kolorektal karsinom patogeneğinde geniş ölçüde inanılan ve kabul edilen görüş, karsinomların sıklıkla önceden var olan adenomlardan geliştiğidir. Benign adenomların malign tümörlere dönüşmesinde rol oynayan birçok faktör vardır. Bu faktörler, aynı zamanda şiddetli derecede epitelial atipi ile de ilişkilidir. Şiddetli derecede atipi, invaziv karsinom içeren adenom ile benign adenomlar arasındaki patolojik bir köprüdür.

TABLO 1: OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Cins	Atipi derecesi				Adenom türü			Boyut		
	K	E	Hafif	Şiddetli	TA	TVA	VA	Kü	O	B
N	12	42	32	22	32	12	10	17	21	16
%	22.2	77.8	59.25	40.75	59.2	22.2	18.5	31.5	38.9	29.6

K: kadın, E: erkek, TA: tübüler adenom, TVA: tübülovillöz adenom, VA: villöz adenom, Kü: küçük, O: orta, B: büyük.

TABLO 2: OLGULARIN HGM İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

	HGM boyanma oranları			
	%10 altı	%10-50	%50-75	%75 üzeri
Hafif atipili (n:32)	22 (%68.8)	10 (%31.2)	– (%0)	– (%0)
Şiddetli atipili (n:22)	1 (%4.5)	5 (%23)	13 (%59)	3 (%13.5)

Ki kare testi p<0.05

Kendall's Tau B testi p<0.05, r=0.64

TABLO 3: OLGULARIN MUC2 İMMÜNHİSTOKİMYASAL BOYANMA ÖZELLİKLERİ

	MUC2 boyanma oranları			
	%10 altı	%10-50	%50-75	%75 üzeri
Hafif atipili (n:32)	3 (%9.4)	6 (%18.7)	12 (%37.5)	11 (%34.4)
Şiddetli atipili (n:22)	7 (%31.8)	9 (%41)	5 (%22.7)	1 (%4.5)

Ki kare testi p=0.002

Kendall's Tau B testi p<0.05, r=-0.55

Bu faktörlerden önemli olanları adenomun histopatolojik türü (tübüler, tübülovillöz, villöz), boyutu ve anatomik lokalizasyonudur. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda olguların %59.2'si TA'dır. İkinci sıklıkta TVA ve üçüncü sıklıkta da VA'lar yer almıştır (4,6,7,26).

O'Brien ve ark.'nın yaptığı ulusal polip çalışmasında, olguların %37.6'sı küçük boyutta (0-5 mm), %36.5'i orta boyutta (6-10 mm) ve %25.5'i büyük (10 mm üzeri) boyuttadır (7). Dizimizdeki tüm adenomların %38.9'u orta boyuttadır. Ayrıca adenomun boyutu ile adenomun paterni (TA, TVA, VA) arasında dizimizdeki olgularda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Kruskal Wallis One Way ANOVA testi, p=0.15).

Çalışmamızdaki adenomlarda epiteliyal atipinin derecesi ile adenom boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Kruskal Wallis one Way ANOVA testi, p=0.002). Adenom boyutu arttıkça epiteliyal atipinin derecesi de artmaktadır. Bununla birlikte epiteliyal atipinin derecesi ile adenom tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Ki kare testi, p=0.09). Ayrıca adenom boyutu ile adenom tipi (TA, TVA, VA) arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Kruskal Wallis One Way ANOVA testi, p=0.15).

HGM gastrik fukomüsindir ve kolon adenokarsinomlarının %29'unda ve karsinoma komşu alanlarında %57'sinde bulunmuştur (13,14).

HGM kolorektal adenomların malignite potansiyellerinin araştırılması ve ortaya çıkarılmasında yararlı bir belirleyicidir. Ancak epiteldeki displazi belirgin, gözle görünür hale geçtikten sonra HGM ekspresyonu ortaya çıkmaktadır. Bara ve ark.'nın çalışmasında, olası prekanseröz lezyon olan adenomlarda %66 oranında ekprese edilmektedir. HGM antijeni TA dan çok villöz diferansiasyon gösteren adenomların %87'sinde daha sıklıkla bulunmaktadır. Bir alanında karsinom bulunan adenomların %94'ünde HGM pozitifdir. Bütün bu bulgular HGM'nin erken prekanseröz bir belirleyici olduğunu göstermektedir (13).

Çalışmamızdaki adenomlarda da hafif ve şiddetli atipi derecelerindeki HGM boyanma paterni anlamlı farklılık göstermiştir (Ki kare testi, p<0.05). Atipi derecesi ile HGM boyanma skorları arasında, istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) ve doğru orantılı (r=0.64) bir korelasyon saptanmıştır. Hafif derecede atipili olgulardaki HGM boyanma skoru, bu tür olgular normal kolorektal mukozaya büyük oranda benzediklerinden dolayı düşük olmaktadır. Şiddetli derecede atipili adenomlarda HGM boyanma yüzdesi de artmaktadır. Değişik adenom tür-

lerindeki HGM boyanma paterni anlamlı farklılık göstermiştir (Ki kare testi, p=0.02).

MUC1 normal meme ve pankreasta eksprese edilen major apomüsindir. MUC2 ise dominant olarak gastrointestinal kanalda eksprese edilmektedir (16,17).

Artmış MUC1 ekspresyonu over, prostat, pankreas, mide, akciğer ve memenin adenokarsinomlarında sıklıkla izlenmektedir. Prostat karsinomu dışında bu tümörlerde MUC2 ve MUC3ün fokal aberan ekspresyonu vardır. MUC1, MUC2 ve MUC3 epitoplari kolon adenokarsinomunun tüm histolojik türlerinde artmıştır. Orta ve iyi diferansiye kolon karsinomunda MUC1, MUC2 ve MUC3 mRNA düzeyleri azalmıştır. Müsin genlerinin organ ve spesifik hücre tipinden bağımsız regülasyonu bulunmaktadır. Bu regülasyonun bozulması ile de tümöral dönüşüm olmaktadır (27).

Ogata ve ark.'nın çalışmasında MUC1 mRNA'nın tüm kolon dokularında eksprese

edildiği ve normal dokular ile karsinomlu dokularda birçok olguda aynı düzeyde olduğu söylenmektedir. MUC2 ve MUC3 mRNA'ları ise hem normal, hem de kanserli dokularda eksprese edilmektedir, ancak düzeylerinin kanserli dokularda sıklıkla azaldığı vurgulanmıştır. Araştırmacılar MUC2 mRNA düzeylerinin kanser örneklerinde normal dokuya göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. MUC2 ekspresyonu gibi, MUC3 ekspresyonu da normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında, karsinomlarda belirgin olarak azalmaktadır. Kolonik dokuların müsin gen ekspresyonlarındaki en dramatik değişiklikler MUC2 ve MUC3'te olmaktadır. Fakat her iki gen de normal kolon dokusunda bol miktarda eksprese edilmelerine karşın, genellikle karsinomlu dokularda daha zayıf eksprese edilmektedir. Bu sonuçlar kolon karsinomlarındaki MUC genlerinin ekspresyonunun glikozilasyon gibi bazı olaylardan etkilendiğini ve ekspresyonlarında kaybolma, zayıflama ve artma gibi değişikliklerin oluştuğunu göstermektedir (28).

Çalışmamızdaki adenomların MUC2 boyanma skorları ile hafif ve şiddetli atipi dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters orantılı bir ilişki bulunmuştur. Şiddetli epiteliyal atipi gösteren ve malignite potansiyeli daha fazla olan adenomlarda MUC2 boyanması azalmaktadır. Bu belki de MUC2 müsin gen ekspresyonundaki bir değişiklikten kaynaklanmaktadır.

Buisine ve ark., rektosigmoid villöz adenomlarda MUC-5AC'nin aberan ekspresyonunu in situ hibridizasyonla göstermişlerdir. Yirmiiki adet rektosigmoid villöz adenomda MUC2'nin overekspresyonu ve MUC5AC'nin aberan ekspresyonu bulunmuştur. Bu MUC5AC ekspresyonu düşük dereceli atipili villöz adenomlarda, yüksek derecede atipili olgulardan daha yoğun bulunmuştur (29). Benzer şekilde Bartman ve ark (30) MUC5AC ve MUC6 ekspresyonlarının şiddetli dereceli atipili ve villöz adenomlarda belirgin olarak arttığını belirtmişlerdir.

Kolonik adenomlarda oluşan değişmiş müsin glikozilasyonu malign transformasyon için risk taşımaktadır (31). Ho ve ark., normal ve hiperplastik kolon örneklerini karşılaştırdıklarında MUC1 ve MUC2 immünreaktivitesinin adenomlardaki villöz komponent, boyut ve atipi derecesi arttıkça, anlamlı olarak arttığını görmüşlerdir. MUC2 skorları adenomlarda boyut ve villöz büyüme paterni ile anlamlı olarak artmaktadır (24).

Çalışmamızda genel olarak hafif derecede atipi gösteren adenom olgularında daha kuvvetli MUC2 boyanma paterni izlenmiştir. Epiteliyal atipinin derecesi ile MUC2 boyanma

skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.002$) ve ters orantılı ($r=-0.55$) bir korelasyon saptanmıştır (Kendall's Tau B korelasyon testi). Şiddetli derecede atipili adenomlarda MUC2 ekspresyonu azalmaktadır.

MUC2 normalde intestinal epitelde bulunan bir apomü-sindir ve goblet hücrelerine spesifiktir (23). Çalışmamızda MUC2 ekspresyonu hafif dereceli adenomlarda yüksek oran-da bulunmuştur. Çünkü bu adenomlar normal kolon mukozasından hafif düzeyde farklılıklar içermektedirler. Ancak şid-detli derecede atipili adenomlarda, glikozilasyon gibi olaylar-la müsin gen değişiklikleri olmakta ve bu değişiklikler de gen-lerin anormal ekspresyonuna yol açmaktadır.

Kaye ve ark.'nın yaptıkları normal, hiperplastik ve adeno-matöz kolon epitelinin karşılaştırmalı elektron mikroskopik ça-lışmasında, normal mukozada kriptlerin alt kısmında indife-ransiye hücreler, intermediate hücreler, diferansiye goblet hücreleri ve enterokromaffin hücreler bulunmaktadır. Adeno-matöz kriptlerde ise sadece indiferansiye hücreler bulunmak-tadır. Bu hücreler çok az granüler endoplazmik retikulum içe-riktedirler. Goblet hücreleri normal mukozal kriptlerde bulu-nan dominant hücre tipidir. Fakat adenomatöz poliplerde elektron mikroskopik olarak matür goblet hücreleri bulunma-maktadır (32).

Çalışmamızdaki şiddetli derecede atipili adenomlarda MUC2 boyanma skorlarının azalmasının nedeni, ultrastrüktü-rel yapıdaki olası değişiklikler nedeni ile olmaktadır şeklinde bir yorum yapılabilir. Çünkü MUC2 normal intestinal apomü-sindir ve goblet hücrelerine spesifiktir. Atipi derecesi arttıkça adenomatöz kriptlerdeki normal goblet hücrelerinin sayısı azalmakta ve indiferansiye ve immatür hücreler ile atipik sek-retuar hücreler dominant hale gelmektedir. Bu hücreler nor-mal apomüsinleri eksprese etmemektedir. Glikozilasyon gibi bir takım moleküler değişiklikler ile MUC2 boyanma derecele-ri azalmaktadır. Ayrıca atipi derecesi arttıkça MUC2 antikor-ları ile reaktivite verecek normal goblet hücreleri de adeno-matöz kriptlerde bulunmamaktadır.

Sonuç olarak immün histokimyasal yöntemler histokimya-sal yöntemlerden daha zahmetli ve pahalı yöntemler olması-na karşın daha spesifiktir. Adenom-karsinom sekansında önemli olan adenomların, malignite potansiyelini belirlemede oldukça yararlıdır. Normalde kolon mukozasında bulunma-yan onkofetal gastrik müsin olan HGM prekanseröz ve kan-seröz kolon lezyonlarında bulunmaktadır. Şiddetli derecede atipili adenomlarda HGM ekspresyonu artmıştır. Bu da HGM'nin karsinogenez sırasındaki erken prekanseröz bir belirleyi-ci olduğunu göstermiştir. Buna karşılık HGM'nin tersine, nor-mal kolon mukozasında bulunan intestinal major apomüsin olan MUC2'nin ekspresyonu, şiddetli derecede atipili ade-nomlarda azalmıştır.

Adenom-karsinom sekansında önemli rol oynayan ade-nomlardaki malignite potansiyelini belirlemede, klasik histo-patolojik bulgular (boyut, tür, atipinin derecesi) ve klasik his-tokimyasal bulgular yanı sıra HGM ve MUC2 proteinlerinin ekspresyonlarının araştırılması, tümör gelişiminin değeri-ndirilmesine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lewin KJ, Riddell RH, Weinstein WM. Large bowel polyps and tumors. In: Lewin KJ, Ed. Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications. New York: Igaku Shoin 1992; 1222-56.
2. Fenoglio-Preiser CM, Lantz PE, Listrom MB, Davis M, Rilke FO. The neoplastic large intestine. In: Fenoglio-Preiser CM, Lantz PE, Listrom MB,

- Davis M, Rilke FO, Eds. Gastrointestinal Pathology An Atlas and Textbo-ok. New York: Raven Press 1989; 727-45.
3. Stryker SJ, Wolf BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarthy RL. Na-tural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology 1987; 93: 1009-13.
4. Cooper HS. Small intestine, colon and rectum. In: Ming SC, Goldman H, Eds. Pathology of the Gastrointestinal Tract. Philadelphia: WB Saunders Company 1992; 796-807.
5. Pascal RR, Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE. Neoplastic diseases of the small and large intestine. In: Silverberg SG, Ed. Principles and Prac-tice of Surgical Pathology and Cytopathology. New York: Churchill Li-vingstone Inc. 1997; 1818-22.
6. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evaluation of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975; 36: 2251-70.
7. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, Dickersin GR, Ewing S, Geller S, Kasimian D, Komorowski R, Szporn A. The national polyp study. Gastroenterology 1990; 98: 371-79.
8. Griffioen S, Bosman FT, Verspaget HW, Bruin PAF, Biemond I, Lamers CBHW. Mucin profiles and potential for malignancy of human colorectal adenomatous polyps. Cancer 1989; 63: 1587-91.
9. Sadahiro S, Ohmura T, Saito T, Akatsuka S. An assessmnet of the mu-cus component in carcinoma of the colon and rectum. Cancer 1989; 64: 1113-6.
10. Terho I, Laitio M. Hexosamine-containing macromolecules in human co-lon carcinomas. Scand J Gastroenterol 1977; 12: 7-15
11. Allen DC, Connolly NS, Biggart JD. High iron diamine-alcian blue mucin profiles in benign, premalignant and malignant colorectal disease. Histo-pathology 1988; 13: 399-411.
12. Decaens C, Bara J, Rosa B, Daher N, Burtin P. Early oncofetal antigenic modifications during rat colonic carcinogenesis. Cancer Res 1983; 43: 355-62.
13. Bara J, Languille O, Gendron MC, Daher N, Martin E, Burtin P. Immuno-histological study of precancerous mucus modifications in human distal colonic polyps. Cancer Res 1983; 43: 3885-91.
14. Ingh HF, Bara j, Cornelisse CJ, Nap M. Aneuploidy and expression of gastric-associated mucus antigens M1 and CEA in colorectal adenomas. Am J Clin Pathol 1987; 87: 174-9.
15. Kitamura H, Cho M, Lee BH, Gum JR, Siddiki BB, Ho SB, Toribara NW, Lesuffleur T, Zweibaum A, Kiyamura Y, Yonezawa S, Kim YS. Alteration in mucin gene expression and biological properties of HT29 colon cancer cell subpopulations. Eur J Cancer 1996; 32A: 1788-9.
16. Gambus G, Bolos C, Andreu D, Franci C, Egea G, Real FX. Detection of the MUC2 apomucin tandem repeat with a mouse monoclonal antibody. Gastroenterology 1993; 104: 93-102.
17. Carrato C, Balague C, Bolos C, Gonzales E, Gambus G, Planas J, Peri-ni JM, Andreu D. Differential apomucin expression in normal and neop-lastic human gastrointestinal tissues. Gastroenterology 1994; 107: 160-172.
18. Seregni E, Botti C, Massaron S, Lombardo C, Capobianco A, Bogna A, Bombardieri E. Structure, Function and gene expression of epithelial mu-cins. Tumori 1997; 83: 625-32.
19. Yang OH, Chauhan DF, Boland CR. Tandem repeat domains of the hu-man MUC2 gene encode glycosylation sites in human colonic mucin. Gastroenterology 1997; 112: 685.
20. Ohara S, Bryd JC, Gum JR, Kim YS. Biosynthesis of two distinct types of mucin in HM3 human colon cancer cells. Biochem J 1994; 297: 509-16.
21. Kim YS, Gum JR, Bryd JC, Toribara NW. The sctructure of human intes-tinal apomucins. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 510-4.
22. Velcich A, Palumbo L, Selleri L, Evans G, Augenlicht L. Organization and regulatory aspects of the human intestinal mucin gene (MUC) locus. J Bi-ol Chem 1997; 272: 7968-76.
23. Weiss AA, Babyatsky MW, Ogata S, Chen A, Itzkowitz SH. Expression of MUC2 and MUC3 mRNA in human normal, malignant and inflammatory intestinal tissues. J Histochem Cytochem 1996; 44: 1161-6.
24. Ho SB, Ewing SL, Montgomery CK, Kim YS. Altered mucin core peptide immunoreactivity in the colon polyp-carcinoma sequence. Oncol Res 1996;8: 53-61.
25. Taylor CR, Cote RJ. Immunomicroscopy: A diagnostic tool for the surgi-cal pathologist. In: Major Problems in Pathology Series. Vol. 19. 2 nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994:421.
26. Ming RH, Weiss B, Deffice J, blessing L, Gilliland F, Chao A. First degree relatives of patient with colon cancer have a high incidence of colorectal adenomas. Gastroenterology 1997; 112: 616.
27. Ho SB, Niehans GA, Lyftogt C, Yan PS, Cherwitz DL, Gum ET, Dahiya R, Kim YS. Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplas-tic tissues. Cancer Res 1993; 53: 641-51.

28. Ogata S, Uehara H, Chen A, Itzkowitz SH. Mucin gene expression in colonic tissues and cell lines. *Cancer Res* 1992; 52: 5971-78.
 29. Buisine MP, Janin A, Maunoury V, Audie JP, Delescaut MP, Copin MC, Colombel JF, Degand P, Aubert JP, Porchet N. Aberrant expression of a human mucin gene (MUC5AC) in rectosigmoid villous adenoma. *Gastroenterology* 1996; 110: 84-91.
 30. Bartman AE, Sanderson SJ, Ewing SL, Niehans GA, Wiehr CL, Evans MK, Ho SB. Aberrant expression of MUC5AC and MUC6 gastric mucin genes in colorectal polyps. *Int J Cancer* 1999; 80: 210-8.
 31. Hara A, Saegusa M, Mitomi H, Kurihara M, Ishihara K, Hotta K, Okayasu I. Colonic mucin-carbohydrate components in colorectal tumors and their possible relationship to MUC2, p53 and DCC immunoreactivities. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 159-66.
 32. Kaye GI, Fenoglio CM, Pascal RR, Lane N. Comparative electron microscopic features of normal, hyperplastic and adenomatous human colonic epithelium. *Gastroenterology* 1973; 64: 926-45.
28. Ogata S, Uehara H, Chen A, Itzkowitz SH. Mucin gene expression in colonic tissues and cell lines. *Cancer Res* 1992; 52: 5971-78.
29. Buisine MP, Janin A, Maunoury V, Audie JP, Delescaut MP, Copin MC, Colombel JF, Degand P, Aubert JP, Porchet N. Aberrant expression of a human mucin gene (MUC5AC) in rectosigmoid villous adenoma. *Gastroenterology* 1996; 110: 84-91.
30. Bartman AE, Sanderson SJ, Ewing SL, Niehans GA, Wiehr CL, Evans MK, Ho SB. Aberrant expression of MUC5AC and MUC6 gastric mucin genes in colorectal polyps. *Int J Cancer* 1999; 80: 210-8.
31. Hara A, Saegusa M, Mitomi H, Kurihara M, Ishihara K, Hotta K, Okayasu I. Colonic mucin-carbohydrate components in colorectal tumors and their possible relationship to MUC2, p53 and DCC immunoreactivities. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 159-66.
32. Kaye GI, Fenoglio CM, Pascal RR, Lane N. Comparative electron microscopic features of normal, hyperplastic and adenomatous human colonic epithelium. *Gastroenterology* 1973; 64: 926-45.