

KOLOREKTAL POLİP VE KARSİNOMLARDA p53, bcl-2, c-myc OVEREKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Sevinç HALLAÇ KESER, Dr. Dilek YAVUZER, Dr. Nimet KARADAYI, Dr. Saime HEPDOKUYUCU,
Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR, Dr. Aylin EGE GÜL, Dr. Nagehan ÖZDEMİR BARIŞIK

ÖZET: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde, kolorektal karsinom tanısı alan 30 olgu ile 15'i neoplastik (adenomatöz) olmak üzere 20 kolorektal polip olgusu immünohistokimyasal olarak p53, bcl-2 ve c-myc overekspresyonları açısından değerlendirilmiştir. Karsinom olgularında; diferansiyasyon derecesi, evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, tümörün lokal yayılımı; kolorektal poliplerde ise; polip tipleri ve displazi dereceleri ile immünohistokimyasal olarak p53, c-myc ve bcl-2 overekspresyonları arasındaki ilişki irdelenmiştir. Adenokarsinom olgularında p53 overekspresyon oranı %77, bcl-2 overekspresyon oranı %70, c-myc overekspresyon oranı %70 olarak bulundu. p53, bcl-2, c-myc immünreaktivitesi ile karsinom olgularının diğer prognostik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Kolorektal poliplerde p53 overekspresyon oranı %35, bcl-2 overekspresyon oranı %45, c-myc overekspresyon oranı %50 olarak bulundu. Polip tipleri ve displazi dereceleri ile p53, bcl-2, c-myc immünreaktivitesi arasında korelasyon gözlenmedi. Yaptığımız retrospektif çalışmada olgu sayımızın azlığı ve hastaların operasyon sonrası uzun süreli takiplerinin olmaması nedeniyle bu markerlerin prognostik anlamları üzerinde yorumda bulunulamadı. Ancak karsinom olgularının yanısıra adenomatöz polip olgularında da yüksek sayılabilecek oranlarda p53, bcl-2, c-myc immünreaktivitesi saptamamız, bu biomarkerlerin karsinogenezin erken basamaklarında mutasyona uğradıklarını ve adenomdan karsinoma geçişte aktif rol oynadıklarını düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Kolorektal adenokarsinom, kolorektal polip, p53, bcl-2, c-myc

SUMMARY: THE RELATIONSHIP BETWEEN p53, bcl-2, c-myc OVEREXPRESSIONS WITH PROGNOSTIC PARAMETERS IN COLORECTAL POLYPS AND CARCINOMAS. 30 cases of colorectal carcinoma and 20 cases of colorectal polyp including 15 neoplastic(adenomatous) had been evaluated immunohistochemically for overexpression of p53, bcl-2, c-myc oncogenes at Doctor Lütfi Kırdar Training and Research Hospital Pathology Department. Relationships between p53, bcl-2, c-myc overexpression and differentiation, stage, lymph node metastasis, vascular invasion, local extension of carcinomas and between polyp type and dysplasia of colorectal polyp cases were evaluated. The ratio of overexpression of p53 was found 77% in adenocarcinoma cases, whereas bcl-2 overexpression was 70%, and c-myc also was 70%. There was no significant statistical correlation between p53, bcl-2, c-myc immunoreactivity and prognostic parameters of carcinomas. In colorectal polyps, p53 overexpression ratio was 35%, bcl-2 overexpression was 45% and c-myc 50%. There was no correlation between polyp types and degrees of dysplasia and p53, bcl-2, c-myc immunoreactivity. In our retrospective study, due to low number of cases and short term follow up, we were not able to comment on the prognostic significance of these markers. However our findings of high immunoreactivity of all three oncogenes with both carcinomas and adenomatous polyps suggested that these biomarkers might be mutated at the early stage of carcinogenesis and play an active role during the transition from adenoma to carcinoma.

KEY WORDS: Colorectal carcinomas, colorectal polyp, p53, bcl-2, c-myc

GİRİŞ

Kolorektal karsinomlar kanserle ilişkili mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindendir. Bu karsinomlarda tedavi bilinen prognostik faktörlere göre uygulanmaktadır. Prognozu belirlemede en çok histolojik grade, evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, tümörün lokal yayılımı gibi parametreler kullanılmaktadır. Yeni biyolojik faktörler geleneksel yaklaşımların düzeltilmesinde ve tamamlanmasında yer almaktadır. Bu biyolojik faktörler multipl protoonkogen, onkogen, düzenleyici faktörler ve tümör supresör genlerdir.

Kolorektal tümörlerin karsinogenezinde en çok araştırılan biyolojik faktörlerin başlıcaları p53, bcl-2, c-myc, k-ras, p21'dir. Yapılan çalışmalarda bu biomarkerlerin karsinogenezde rolleri olabileceği ve prognoza etki edebilecekleri belirtilmiştir (1,2).

p53 geni DNA replikasyonu, hücre proliferasyonu ve hücre ölümünü düzenler. İmmünohistokimyasal çalışmalarla tespit edilebilen mutant p53'tür. Değişik kanserlerde p53 geninin aşırı ekspresyonu bildirilmiştir (2-5).

bcl-2 (mitokondrial onkogen) hücreleri apoptozdan

koruyan bir onkogendir. Programlı hücre ölümünü inhibe ettiği bulunmuştur (antiapoptosis geni). Aşırı ekspresyonunun persistansı uzun süreli yaşayan hücrelerin birikimine neden olarak karsinogenezde rol oynar (2,6-8).

c-myc (nükleer regülatör protein) temelde nükleusta lokalizedir ve nükleer transkripsiyonun regülatörleri olduğuna inanılmaktadır. c-myc'nin indüklenebilir bir gen olduğu, bu genin hücre siklusuna bağımlı bir şekilde spesifik büyüme sinyalleriyle regüle edilebileceği ve amplifikasyonlarına bağlı olarak yükselmiş ekspresyonlarının bazı tümör progresyonlarına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (9-11).

Bu çalışmadaki amacımız p53, bcl-2, c-myc ekspresyonlarının prognostik parametrelerle ilişkisini belirlemenin yanı sıra neoplastik poliplerden karsinomlara geçişte etkileri olup olmadığını araştırmak ve ekspresyon oranlarıyla neoplastik olan ve olmayan polip tiplerini ve adenomatöz poliplerin displazi derecelerini karşılaştırmaktır. Çalışma için 30 kolorektal karsinom ve 15'i neoplastik olmak üzere 20 kolorektal polip olgusu seçildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz Patoloji Kliniğinde 1995-1997 yılları arasında kolorektal adenokarsinom tanısı almış 30 olgu, ay-

rica 1992-1997 yılları arasında kolorektal polip tanısı alan 20 olgu seçilerek çalışmaya alındı. Kolorektal karsinomlar differansiyasyon derecelerine (WHO) göre iyi, orta, az diferansiye olarak sınıflandırıldı. Evreleme Astler-Coller evreleme sistemine göre yapıldı (2,3,12).

Kolorektal polipler, polip tipleri açısından tekrar değerlendirildi. Adenomatöz polipler displazi derecelerine göre düşük grade'li ve yüksek grade'li olarak derecelendirildi.

Tümörü ve polipleri en iyi örnekleyen bir adet parafin blok immünohistokimyasal (İHK) çalışma için seçildi. Labelled Streptavidin-Biotin (LSAB) alkalin fosfataz yöntemiyle yapılan İHK incelemede p53 (Biogenex, AM195-5M); bcl-2 (Biogenex, AM287-5M); c-myc (Biogenex, AM318-5M) monoklonal antikorları kullanıldı. Pozitif kontrol olarak p53 ve c-myc için kolon adenokarsinomu, bcl-2 için ise reaktif lenf nodu kullanıldı.

Karsinom olgularında; hiç reaksiyon göstermeyen tümörler (-), tümör hücrelerinin %5'inden azında boyanma görülenler (1+), %5-50 arasında boyanma görülenler (2+), %50-100 arasında boyanma görülenler ise (3+) olarak değerlendirildi.

Kolorektal poliplerde ise glandların boyanma yaygınlığına göre; hiç reaksiyon göstermeyenler (-), gland hücrelerinin %5'inden azında boyanma gösterenler (1+), %5-50 arası boyananlar (2+), %50-100 arası boyananlar (3+) olarak değerlendirmeye alındı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi, SPSS for Windows 5.0 istatistik programında yapıldı. Karşılaştırmada χ^2 (ki-kare, Chi-Square) ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

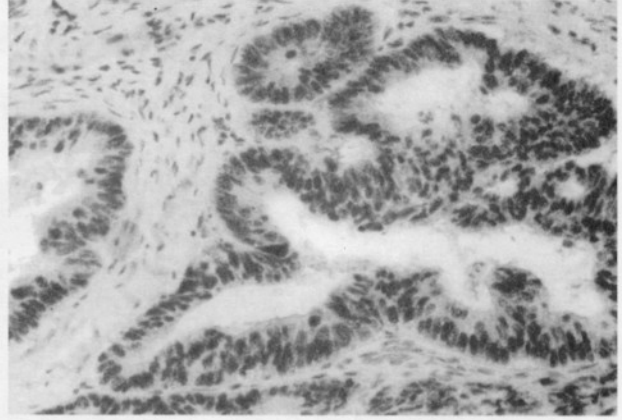
BULGULAR

Karsinom olgularının 5'i (%16,7) iyi diferansiye, 23'ü (%76,7) orta derecede diferansiye, 2'si (%6,7) az diferansiye olarak saptandı. Evre A'da olgu bulunmaz iken, 8 olgu (%26,7) Evre B1, 4 olgu (%13,3) Evre B2, 1 olgu (%3,3) Evre C1, 17 olgu (%56,7) Evre C2 olarak saptandı. %60 olguda lenf nodu metastazi, %40 olguda ise vasküler invazyon mevcuttu. Seroza invazyonu %70 olguda tespit edildi.

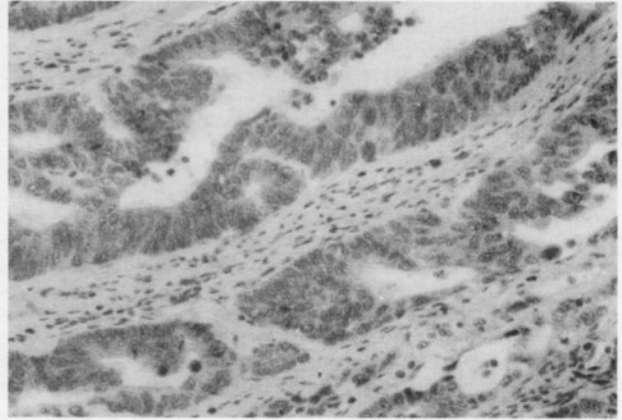
Karsinom olgularının 13'ünde (%43,3) p53, bcl-2, c-myc ekspresyonu görüldü (Resim 1,2,3). Bu grubun dışında 2 olgu sadece p53 ve bcl-2 ile, 3 olgu bcl-2 ve c-myc ile, 4 olgu ise p53 ve c-myc ile pozitif boyanma gösterdi. p53, bcl-2 ve c-myc boyanma yaygınlıkları ile tümörlerin grade, evre, lenf nodu metastazi, vasküler invazyon ve lokal yayılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Neoplastik polip olgularının 14'ü (%70) tübüler adenom, 1'i (%5) villöz adenom, neoplastik olmayan poliplerin 1'i (%5) hiperplastik polip, 4'ü (%20) ise juvenil polip tanısı almıştı. Adenomatöz polipler içinde 10 olguda (%50) düşük grade'li displazi, 5 olguda (%25) ise yüksek grade'li displazi saptandı. İki olgu p53, bcl-2, c-myc ile pozitif boyanma gösterdi (Resim 4). Bunlardan biri düşük grade'li, diğeri yüksek grade'li adenomatöz polipti. Bu grubun dışında düşük gradeli iki olgu p53 ve bcl-2; üçü düşük gradeli biri yüksek gradeli olmak üzere dört olgu bcl-2 ve c-myc, düşük gradeli bir olgu ise p53 ve c-myc ile pozitif reaksiyon gösterdi (Tablo 2).

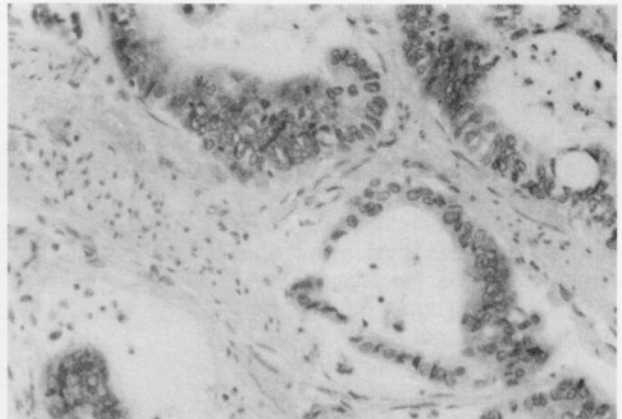
Polip tipleri ve displazi dereceleri ile p53, bcl-2 ve c-



Resim 1: Kolorektal adenokarsinomda p53 ile nükleer boyanma (p53 x200).



Resim 2: Kolorektal adenokarsinomda bcl-2 ile sitoplazmik boyanma (bcl-2 x200).



Resim 3: Kolorektal adenokarsinomda c-myc ile sitoplazmik boyanma (c-myc x200).

myc ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Kolorektal karsinomlarda adjuvan kemoterapi uygulamaları için bilinen prognostik faktörler esas alınır. Yeni bi-

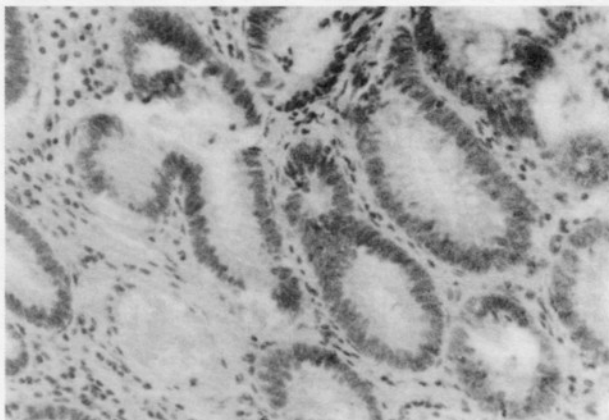
(The Turkish Journal of Pathology)

TABLO 1: KOLOREKTAL KARSİNOM OLGULARINDA PROGNOSTİK PARAMETRELER VE İMMÜNHİSTOKİMYA SONUÇLARI

| Prognostik Parametreler | Toplam Olgu Sayısı | Olguların Boyanma Oranlarına Göre Dağılımı | | |
|-------------------------|--------------------|--|-----------------|-----------------|
| | | p53 | bcl-2 | c-myc |
| WHO | | | | |
| Grade 1 | 5 | 3 (%60) | 4 (%80) | 4 (%80) |
| Grade 2 | 23 | 18 (%78,3) | 16 (%69,6) | 16 (%69,6) |
| Grade 3 | 2 | 2 (%100) | 1 (%50) | 1 (%50) |
| Astler-Coller | | | | |
| Stage A | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stage B1 | 8 | 5 (%62,5) | 7 (%87,5) | 5 (%62,5) |
| Stage B2 | 4 | 4 (%100) | 2 (%50) | 4 (%100) |
| Stage C1 | 1 | 1 (%100) | 1 (%100) | 1 (%100) |
| Stage C2 | 17 | 13 (%76,5) | 11 (%64,7) | 11 (%64,7) |
| Lenf nodu metastazi (-) | 12 | 9 (%75) | 9 (%75) | 9 (%75) |
| Lenf nodu metastazi (+) | 18 | 14 (%77,8) | 12 (%66,7) | 12 (%66,7) |
| Vasküler invazyon (-) | 18 | 12 (%66,7) | 12 (%66,7) | 12 (%66,7) |
| Vasküler invazyon (+) | 12 | 11 (%91,7) | 9 (%75) | 9 (%75) |
| Serozal invazyon (-) | 9 | 6 (%66,7) | 8 (%88,9) | 6 (%66,7) |
| Serozal invazyon(+) | 21 | 17 (%80,9) | 13 (%61,9) | 15 (%71,4) |
| Toplam | 30 | 23 (%76,7) | 21 (%70) | 21 (%70) |

yolojik faktörler geleneksel yaklaşımların düzeltilmesinde ve tamamlanmasında kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmalar kolorektal karsinomların patogenezi ve progresyonlarında aktif rol oynadığı düşünülen biyolojik faktörler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Kolorektal karsinomlarda p53 overekspresyonunun hasta prognozu ve prognostik parametrelerle ilgisini irdelenmek amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla yapı-



Resim 4: Kolorektal adenomatöz polipte c-myc ile sitoplazmik boyanma (c-myc x200).

lan çalışmalarda kolorektal karsinomlarda p53 overekspresyonu %42, %46,5, %62 ve %76 gibi değişik oranlarda bulunmuş olup bunların lenf nodu metastazi, vasküler invazyon, histolojik tip ve tümör invazyon derinliği ile ilişkileri saptanmamıştır (4,5,13-17). Yamaguchi (18) ve Starzynska'nın (19) çalışmalarında p53 ile pozitif reaksiyon gösteren tümörlerde daha fazla nükleus saptanması ve p53'ün lokal nükleus riski yüksek hastaları belirlemek için kullanılabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmaların bir kısmında p53 overekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu savunulurken bazı çalışmalarda ise prognoz ile herhangi bir ilişki göstermediği belirtilmiştir (5,15,16,18-25).

Çalışmamızda 30 kolorektal karsinom olgusunda p53 immünreaktivitesi ile prognostik parametreler arasında korelasyon saptamadık.

Neoplastik poliplerde yapılan bazı çalışmalarda p53 ekspresyonu %9-11 oranında bulunmuş ve adenomdan karsinoma dönüşümde p53 mutasyonunun rolü olduğu düşünülmüştür (22,26). Purdie (14) metaplastik poliplerde reaksiyon tespit edememiş ve p53 boyanma yoğunluğuyla neoplastik poliplerin tipi, çapı, displazi derecesi arasında korelasyon bulamamıştır. Sameshima (5), displazi derecesi arttıkça p53 ekspresyonunun arttığını bildirmiş ve yüksek grade'li adenomlarda %66,7 oranında p53 ekspresyonu saptamıştır. Aynı yazarlar p53 ekspresyonu düşük olmasına rağmen p53 mutasyonunun malign transformasyon sırasında erken bir bulgu olabileceğini öne sürmüşlerdir (5,14).

Yaptığımız çalışmada polip tipleri ve p53 boyanma yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Displazi dereceleri ile p53 ekspresyonu arasında da anlamlı bir korelasyon tespit etmedik. Juvenil ve hiperplastik poliplerin hiçbirinde reaksiyon izlemeyen displazi gösteren poliplerin bir kısmında p53 ekspresyonu saptamamız bize p53 mutasyon varlığının malign transformasyon sırasında erken bir bulgu olabileceğini düşündürmüştür.

Bazı çalışmalarda kolorektal adenokarsinom olgula-

TABLO 2: KOLOREKTAL POLİPLERDE PROGNOSTİK PARAMETRELER VE İMMÜNHİSTOKİMYA SONUÇLARI

| Polipler | Olgu Sayısı | Olguların Boyanma Oranlarına Göre Dağılımı | | |
|-----------------------|-------------|--|----------------|-----------------|
| | | p53 | bcl-2 | c-myc |
| Tübüler adenom | 14 | 7 (%50) | 8 (%57,1) | 8 (%57,1) |
| Vilöz adenom | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Juvenil polip | 4 | 0 | 1 (%25) | 1 (%25) |
| Hiperplastik Polip | 1 | 0 | 0 | 1 (%100) |
| Displazi (-) | 5 | 0 | 1 (%20) | 2 (%40) |
| Düşük grade Displazi | 10 | 5 (%50) | 5 (%50) | 6 (%60) |
| Yüksek grade displazi | 5 | 2 (%40) | 3 (%60) | 2 (%40) |
| Toplam | 20 | 7 (%35) | 9 (%45) | 10 (%50) |

rında p53 ve bcl-2 ekspresyonları birlikte araştırılmış ve prognostik parametrelerle p53 ve bcl-2 ekspresyonları arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmalarda bcl-2 ve p53 ekspresyonları arasında da herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (16,17,31). 104 kolorektal karsinom olgusunu içeren bir çalışmada %55 oranında bcl-2 pozitifliği saptanmış ve boyanma yoğunluğu ile prognostik parametreler arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir (6). Bazı çalışmalarda ise, benzer sonuçlar bulunmakla birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşmaksızın diffüz bcl-2 pozitif boyananların daha iyi klinik gidiş gösterdikleri öne sürülmüştür (7,16,27,28). Bosari (7), neoplastik poliplerin hepsinin bcl-2 ile pozitif reaksiyon gösterdiğini ancak displazi derecesi ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulamadıklarını belirtmiştir. Li (29) ve Gousia'nın (30) çalışmalarında bcl-2'nin p53'ten bağımsız olarak kolorektal karsinogenezin erken evreleriyle ilişkili olduğu, indüklenmiş apoptoza azalmış hassasiyetin karsinogenezin başlangıç fazına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.

Çalışmamızda adenokarsinomlarda %70 oranında bcl-2 immünreaktivitesi saptarken, prognostik parametrelerle boyanma yaygınlığı arasında korelasyon tespit etmedik. Kolorektal poliplerde ise bulduğumuz bcl-2 oranı %45'ti ve polip tipleri yanısıra displazi dereceleriyle de bcl-2 boyanma yaygınlığı arasında da anlamlı bir ilişki yoktu.

Tümörlerin diferansiyasyonu ve tümör büyüme kontrolünde rol oynadığı belirtilen c-myc'in kolorektal karsinomlarda yüksek seviyede ekspresyonunun görüldüğü belirtilmektedir. Kolorektal karsinomlarda %43-%100 arasında c-myc ekspresyon oranları bildirilmiş olmakla birlikte c-myc boyanma yaygınlığı ile prognostik parametreler arasında ilişki bulunamamıştır (9,32-34). Biz de yaptığımız çalışmada 30 kolorektal adenokarsinom vakasında %70 oranında c-myc pozitifliği saptadık. Boyanma yaygınlığı ile karsinomların prognostik parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulamadık. Ancak bir çalışmada venöz invazyon, başka bir çalışmada ise lenf nodu metastazi, Duke's sınıflaması ve lenfatik invazyon ile c-myc immün pozitifliği arasında ilişki olduğuna dikkat çekilmiştir (9,32). Sato (32), c-myc ile pozitif reaksiyon gösteren hastaların daha kötü prognoza sahip olduğunu ve kolorektal karsinomlarda biyolojik tümör davranışının önceden belirlenmesinde c-myc'nin katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür.

Kolorektal poliplerde yapılan bir çalışmada poliplerin tamamına yakınında mutasyon zonuna denk gelen kript hücrelerinde değişik miktarlarda c-myc ekspresyonu gözlenmiş ve displastik alanların daha yoğun boyandığına dikkat çekilmiştir (35). Bu bulgularla anormal c-myc aktivitesinin kolorektal neoplazi gelişiminde, normal kolondan adenomatöz polip ve karsinoma ilerleyişte rol aldığı belirtilmiştir (35). Çalışmamızda 20 kolorektal polip olgusunda %50 oranında c-myc immünreaktivitesi gözledik. Adenomatöz poliplerde bu oran %57.14'tü. Polip tipleri ve displazi dereceleriyle c-myc boyanma yaygınlığı arasında korelasyon bulamadık.

p53, bcl-2, c-myc'nin her üçünü içeren bir çalışmada bcl-2 ve c-myc overekspresyonu gösteren hastalarda daha kısa sağ kalım izlenmiş, fakat p53 ile sağ kalım ara-

sında herhangi bir korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada p53, bcl-2, c-myc'in üçünü de eksprese eden tümörlerin, hiçbirini eksprese etmeyen veya sadece birini eksprese edenlerden daha kötü prognoz gösterdikleri belirtilmiş ve çalışmanın sonunda p53, bcl-2 ve c-myc'in birlikte ekspresyonlarının tümörün agresiv fenotipini gösterdiği, ayrıca 3 yıllık sağ kalım oranının daha az olduğu söylenmiştir (36).

Çalışmamıza aldığımız olguları postoperatif izleyememiş olmamız nedeniyle prognozları hakkında herhangi bir yorumda bulunamadık. Bununla birlikte karsinom ve neoplastik polip olgularında yüksek sayılabilecek oranlarda p53, bcl-2 ve c-myc ekspresyonlarını gözlememiz bize bu markerlerin prognostik ve terapötik değere sahip olabileceklerini düşündürmektedir.

Kolorektal karsinomlarda adjuvan kemoterapide ilerlemenin sağlanabilmesi için bundan fayda görecektir hasta grubunun önceden belirlenmesi gereklidir. Bu açıdan karsinogenezde yer aldığı düşünülen biomarkerlerin ekspresyonlarının da değerlendirileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız ve bu konuda yapılacak kapsamlı çalışmaların sonuçları bizlere adenomdan karsinoma geçiş süreci yanısıra tümör oluşum mekanizmalarını anlamada, tedaviyi belirleme ve prognoz tayininde önemli bilgiler sağlayacaktır. İmmünohistokimyasal teknik; klinik uygulanabilirliği ve ekonomik olması nedeniyle bu konularda yapılan araştırmalarda diğer yöntemlere göre daha avantajlı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rosai J. Gastrointestinal Tract, Chapter 11, In Ackerman's Surgical Pathology, ed Rosai J. St Louis. Mosby 1996; 8 th. ed. pp: 729-799.
2. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. The Gastrointestinal Tract, chapter 18 and Neoplasia, chapter 8, in: Robbins Pathologic Basis of Disease, WB Saunders Company. 1999; 6th ed, pp: 826-838, 277-301.
3. Sternberg Cooper HS: Intestinal Neoplasm, Chapter 34; In: Diagnostic Surgical Pathology, ed Sternberg SS. Raven Press, New York, 1999, 3 rd ed, pp: 1436-1442.
4. Smith DR, Ji CY, Goh HS. Prognostic significance of p53 overexpression and mutation in colorectal adenocarcinomas. Br J Cancer 1996; 74:216-223.
5. Sameshima S, Kubota Y, Sawada T. Overexpression of p53 protein and histologic grades of dysplasia in colorectal adenomas. Dis Colon Rectum 1996;39(5): 562-567.
6. Ötner D, Riehemann K, Maier H, et al. Immunohistochemical detectable bcl-2 expression in colorectal carcinoma: correlation with tumor stage and patient survival. Br J Cancer 1995; 72: 981-985.
7. Bosari S, Moneghini L, Graziani D, et al. bcl-2, oncoprotein in colorectal hyperplastic polyps, adenomas and adenocarcinomas. Hum Pathol 1995; 26:534-540.
8. Flohil CC, Janssen PA, Bosman FT. Expression of bcl-2 protein in hyperplastic polyps, adenomas and carcinomas of the colon. J Pathol 1996; 178: 393-397.
9. Yamaguchi A, Ninomiya I, Ishida T, et al. Immunohistochemical detection of c-myc products in colorectal cancer and proliferative cell rate. Oncol 1992; 49:40-44.
10. Erisman MD, Litwin S, Keidan RD, et al. Noncorrelation of the expression of the c-myc oncogene in colorectal carcinoma with recurrence of disease or patient survival. Cancer Res 1988; 48(1): 1350-1355.
11. Sikora K, Chan S, Evan G, et al. c-myc oncogene expression in colorectal cancer. Cancer 1987; 59:1289-1295.
12. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE: Other Tumours of the Large Intestine, Chapter 41, In: Gastrointestinal and Oesophageal Pathology, ed. Whitehead R, Churchill Livingstone, New York. 1995; 2 nd ed, pp: 863-905.
13. Scott N, Sagar P, Stewart J, et al. p53 in colorectal cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance. Br J Cancer 1991; 63:317-319.

(The Turkish Journal of Pathology)

14. Purdie CA, O'Grady J, Piris J, et al. p53 expression in colorectal tumors. *Am J Pathol* 1991; 138(4): 807-813.
15. Paradiso A, Simone G, Lena MD, et al. Expression of apoptosis-related markers and clinical outcome in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2001; 84(5):651-8.
16. Kaklamani L, Savage A, Whitehouse R, et al. bcl-2 protein expression: association with p53 and prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77(11): 1864-9
17. Tolleanar RA, van Krieken JH, van Slooten HJ, et al. Immunohistochemical detection of p53 and bcl-2 in colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77(11): 1842-7.
18. Yamaguchi A, Kurosaka Y, Fushida S, et al. Expression of p53 protein in colorectal cancer and its relationship to short-term prognosis; *Cancer* 1992; 70:2778-2784.
19. Starzynska T, Bromley M, Marlicz K, et al. Accumulation of p53 in relation to long-term prognosis in colorectal carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(2):183-6
20. Sun F X, Carstensen JM, Zhang H, et al. Prognostic significance of cytoplasmic p53 oncoprotein in colorectal adenocarcinoma. *Lancet* 1992; 340(5): 1369-1373.
21. Mulder J WR, Baas JO, Polak MM, et al. Evaluation of p53 protein expression as a marker for long-term prognosis in colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1995; 71: 1257-1262.
22. Kawasaki Y, Monden T, Morimoto H, et al. Immunohistochemical study of p53 expression in microwave-fixed, paraffin embedded sections of colorectal carcinoma and adenoma. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 244-249.
23. Bosari S, Viale G, Bossi P, et al. Cytoplasmic accumulation of p53 protein: an independent prognostic indicator in colorectal adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(9): 681-687.
24. Mosnier J-F, Perret AG, Vindiamian M, et al. An immunohistochemical study of the simultaneous expression of bcl-2 and p53 oncoproteins in epithelial tumors of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 654-659.
25. Fante R, Di Gregorio C, Losi L, et al. Clinico-pathological correlation and prognostic significance of nuclear p53 protein in colorectal cancer. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28(4): 205-10.
26. Campo E, Calle-Martin O, Miquel R, et al. Loss of heterozygosity of p53 gene expression in human colorectal carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51:4436-4442.
27. Baretton GB, Diebold J, Christoforis G, et al. Apoptosis and immunohistochemical bcl-2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. *Cancer* 1996; 77: 255-264.
28. Leahy DT, Mulhahy HE, O'Donoghue DP, et al. bcl-2 protein expression is associated with better prognosis in colorectal cancer. *Histopathology* 1999; 35(4): 360-7.
29. Li L, Yan L, Wang Z, et al. Change of apoptotic status in the human colorectal adenoma-carcinoma sequences and its correlation with carcinogenesis and prognosis. *Chin Med J* 2000; 113(10):886-8.
30. Goussia AC, Ioachim E, Agnantis NJ, et al. bcl-2 expression in colorectal tumours. Correlation with p53, mdm-2, Rb proteins and proliferation indices. *Histol Histopathol*. 2000; 15(3): 667-72.
31. Manne U, Myers RB, Moron C, et al. Prognostic significance of bcl-2 expression and p53 nuclear accumulation in colorectal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 1997; 74(3): 346-58.
32. Sato K, Miyahara M, Saito T, et al. c-myc mRNA overexpression is associated with lymph node metastasis in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30 A (8): 1113-1117.
33. Jones DJ, Ghash AK, Moore M, et al. A critical appraisal of the immunohistochemical detection of the c-myc oncogene product in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1987; 56: 779-783.
34. Matsumura T, Dohi K, Takanashi A, et al. Alteration and enhanced expression of the c-myc oncogene in human colorectal carcinomas. *Pat Res Pract* 1990; 186:205-211.
35. Stewart J, Evan G, Watson J, et al. Detection of the c-myc oncogene product in colonic polyps and carcinomas. *Br J Cancer* 1986; 53:1-6.
36. Bhatavdekar JM, Patel DD, Ghosh N, et al. Coexpression of bcl-2, c-myc, and p53 oncoproteins as prognostic discriminants in patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:785-790.