

T.C.

RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL ADENOM VE KARSİNOMLARDA MİKROSATELLİT
İNSTABİLİTESİNİN İMMÜNOHİSTOKİYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. RUKİYE YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. RECEP BEDİR

RİZE-2017

T.C.

RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL ADENOM VE KARSİNOMLARDA MİKROSATELLİT
İNSTABİLİTESİNİN İMMÜNOHİSTOKİYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. RUKİYE YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. RECEP BEDİR

RİZE-2017

ÖNSÖZ

Patoloji ihtisasım ve tez hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen aileme, hocalarıma, arkadaşlarıma, tüm patoloji ekibine ve bu çalışmayı destekleyen Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim

Dr. Rukiye YILMAZ

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

“Kolorektal adenomlar ve karsinomlarda mikrosatellit instabilitesinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi ve histopatolojik bulgularla karşılaştırılması” başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.



Dr. Rukiye YILMAZ

ÖZET

Kolorektal Adenom ve Karsinomlarda Mikrosatellit İnstabilitesinin İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi ve Histopatolojik Bulgularla Karşılaştırılması

Sporadik kolorektal karsinom (KRK)'ların yaklaşık %15'i mikrosatellit instabilite (MSI) yolağıyla gelişir. Bu tümörlerde mismatch tamir mekanizmasında bozukluk vardır. Sporadik KRK'larda MSI durumu prognostik ve prediktif faktör olarak kabul edilmektedir. Mismatch tamir sisteminin gen ürünleri olan mismatch tamir proteinlerine karşı spesifik antikolar geliştirilmesi sonucu, immünohistokimyasal olarak indirekt MSI tanısı verilebilmektedir. KRK'larda immünohistokimyasal olarak saptanan MLH1 ve MSH2 proteinlerinin ekspresyonları ile MSI durumu arasında yüksek düzeyde uyum saptanmıştır. Bu çalışmada kolorektal adenomların ve KRK'ların histopatolojik özellikleriyle birlikte MLH1, MSH2, Ki-67 ve p53 boyanma özellikleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda laboratuvarımız arşivinden 20 adet tubuler adenom, 20 adet tubulovillöz adenom, 10 adet villöz adenom, 25 adet konvansiyonel adenokarsinom, 10 adet müsinöz komponentli adenokarsinom, 14 adet müsinöz adenokarsinom ve 3 adet taşlı yüzük hücreli karsinom olgusu olmak üzere toplamda 102 vaka seçildi. Olguların H&E boyalı lamaları yeniden incelenerek en uygun parafin bloklar belirlendi. Bu dokularda MLH1, MSH2, p53 ve Ki-67 primer antikoları ile otomatik immünohistokimya cihazında boyama yapıldı.

Tüm KRK vakalarının %25'inde MLH1 ile, %3,8'inde MSH2 ile negatif boyanma izlenmiştir. Adenokarsinom, NOS'lar (%4'ünde negatif boyanma) ile müsinöz adenokarsinomlar (%50'sinde negatif boyanma) karşılaştırıldıklarında, müsinöz adenokarsinomlar istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksek oranda MLH1 ile negatif boyanma göstermiştir.

Adenokarsinom, NOS'lar ile taşlı yüzük hücreli karsinomlar (%66,7'sinde negatif boyanma) karşılaştırıldıklarında MLH1 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Adenokarsinom, NOS'lar ile müsinöz komponentli adenokarsinomlar arasında MLH1 ve MSH2 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Müsinöz komponentli adenokarsinomlar ile müsinöz adenokarsinomlar karşılaştırıldıklarında MLH1/MSH2 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. MLH1 negatif vakaların %30,8'i düşük dereceli iken %69,2'si yüksek

dereceli idi. Histolojik derece ile MLH1 negatifliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı.

Çalışmamızda cinsiyet, yaş, tümörün sağ-sol kolon yerleşimli oluşu, tümörde lenfatik invazyon varlığı ve lenf nodu tutulumu, perinöral invazyon varlığı, nekroz varlığı, tümör nodülü varlığı ve p53 boyanması gibi faktörler ile MLH1 ve MSH2 negatif boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.

Çalışmamızda MLH1 negatif boyanması ile tümörde intratümöral lenfositik yanıt ve Crohn benzeri yanıt varlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki ve pozitif korelasyon saptandı.

Adenomatöz polipler %86 oranında 50 yaş üstünde saptandı. Poliplerde villöz özellikler arttıkça boyut artışı saptandı. Villöz adenomlar tubulovillöz ve tubuler adenomlardan, tubulovillöz adenomlar da tubuler adenomlardan daha büyük boyutlu idi. Sol kolonda yerleşen polipler sağ kolonda yerleşenlere oranla daha büyük boyutlu idi. Yüksek dereceli displaziye sahip poliplerin (ortalama çap 1,65 cm) düşük derecede displazi gösteren poliplerden (ortalama çap 0,76 cm) daha büyük boyutlu olduğu saptandı. Villöz adenomların tubulovillöz adenomlardan, tubulovillöz adenomların da tubuler adenomlardan daha yüksek displazi derecesine sahip olduğu gözlemlendi. Adenomlarda displazi derecesi ile p53 boyanması ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı. MLH1 ve MSH2 ile tubuler, tubulovillöz ve villöz adenomların tamamında pozitif boyanma izlendi.

Sonuç olarak, bu çalışmada, farklı boyut, lokalizasyon ve displaziye sahip tubuler, tubulovillöz ve villöz adenomların hiçbirinde MLH1 ve MSH2 negatif boyanma saptanmadı. Müsinöz adenokarsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar, adenokarsinom NOS'lardan daha yüksek oranda MLH1 ile negatif boyanma göstermiştir. Yüksek dereceli karsinomlarda MLH1 ile daha büyük oranda negatif boyanma izlenmiştir. Ayrıca MLH1 negatif boyanması ile intratümöral lenfositik yanıt ve Crohn benzeri yanıt arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal tümörler, mikrosatellit instabilitesi, adenomatöz polipler, immünohistokimya

ABSTRACT

Evaluation of Microsatellite Instability in Colorectal Adenomas and Carcinomas by Immunohistochemistry and Comparison with Histopathological Features

Approximately %15 of sporadic colorectal carcinomas (CRCs) develop along the microsatellite instability (MSI) pathway. These tumors have lost the mismatch repair function. Indirect microsatellite instability diagnosis can be made by immunohistochemistry for loss of mismatch repair proteins. A high level of consistency was found between the immunohistochemically detected expression of MLH1 and MSH2 proteins and MSI status determined by molecular means in the CRCs reported in the literature. In this study, MLH1, MSH2, Ki-67 and p53 immunostaining properties with histopathological features of colorectal adenomas and CRCs were evaluated.

In this study, a total of 102 cases were selected from the archives of the pathology including 20 tubular adenomas, 20 tubulovillous adenomas, 10 villous adenomas, 25 adenocarcinomas, 10 adenocarcinomas with mucinous component, 14 mucinous adenocarcinomas and 3 signet ring cell carcinomas. The H&E stained slides of the cases were reviewed again and the most suitable paraffin blocks were identified. These tissues were stained for MLH1, MSH2, p53 and Ki-67 primer antibodies in an automated immunohistochemistry slide staining system.

Negative staining was observed for MLH1 in 25% and MSH2 in 3.8% of all CRC cases. Compared with adenocarcinoma NOS, (negative staining in 4%) and mucinous adenocarcinomas (negative staining in 50%), mucinous adenocarcinomas showed a higher negative MLH1 staining, which was statistically significant. There was also a statistically significant difference between adenocarcinoma NOS, and signet ring cell carcinomas (negative staining in 66.7%) in terms of negative staining for MLH1. There was no statistically significant difference between adenocarcinoma NOS, and adenocarcinomas with mucinous component (30% and 20% negative staining, respectively) in terms of negative staining for MLH1 and MSH2. There was also no statistically significant difference in MLH1 and MSH2 negative staining between adenocarcinomas with mucinous component and mucinous adenocarcinomas. While 30.8% of MLH1 negative cases were low grade carcinomas, 69.2% were high grade. There was a statistically significant relationship between histological grade and MLH1 negativity.

There was no statistical significance between MLH1/MSH2 staining and age, gender, tumor localization, p53 staining and histopathological findings such as lymphatic/lymph node invasion, tumor necrosis, and tumor nodule. We found a positive correlation between MLH1 negative staining and intratumoral lymphocytic response and Crohn-like response.

86% of patients with adenomatous polyps were found to be over 50 years of age. An increase in size was detected in polyps that were proportional to the villous features. Villous adenomas were larger than tubulovillous and tubular adenomas, which in turn, tubulovillous adenomas were larger than tubular adenomas. The polyps located in the left colon were larger than those located in the right colon. Polyps with a high degree of dysplasia (mean diameter 1.65 cm) were larger than those with low degree dysplasia (mean diameter 0.76 cm). Villous adenomas had higher dysplasia than tubulovillous adenomas, and tubulovillous adenomas had higher dysplasia than tubular adenomas. A positive correlation was found between the grade of dysplasia and p53 staining intensity and Ki-67 proliferation index. No negative staining was observed for MLH1 and MSH2 in any of the tubular, tubulovillous and villous adenomas.

In conclusion, no negative staining was evident for MLH1 and MSH2 in tubular, tubulovillous and villous adenomas with different size, localization and dysplasia. Numerically, mucinous carcinomas and signed ring cell carcinomas showed higher negative staining for MLH1 than adenocarcinoma NOS. There was also a positive correlation between MLH1 negative staining and intratumoral lymphocytic response and Crohn-like response.

Keywords: Colorectal carcinomas, microsatellite instability, adenomatous polyps, immunohistochemistry

KISALTMALAR DİZİNİ

Adenokarsinom, NOS: Konvansiyonel adenokarsinom

AJCC: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)

APC geni: Adenomatöz poliposis koli geni

BCL2: B-cell lymphoma 2

BRAF: Serine/threonine protein kinaz B-Raf

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CK7: Sitokeratin 7

CK20: Sitokeratin 20

CDX2: Kaudal tip homeobox 2

CXCL1: Kemokin (C-X-C motif) ligand 1

DCC (Deleted in colon cancer): Kolon kanserlerinde delesyona uğrayan gen

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü

H&E: Hematoksilen&Eozin

HNPCC: Herediter non poliposis kolorektal kanser

KRAS: Kirsten RAS onkogen homolog

KRK: Kolorektal karsinom

MCC (mutated in colonic carcinoma): Kolon kanserlerinde mutasyona uğrayan gen

MLH1: MutL homolog 1

MMR: Mismatch onarım sistemi

MSİ: Mikrosatellit instabilite

MSİ – H: Yüksek seviyede mikrosatellit instabilite

MSİ – L: Düşük seviyede mikrosatellit instabilite

MSH2: MutS homolog 2

MSH6: MutS homolog 6

MSS: Mikrosatellit stabilite

MUC1: Müsin 1, hücre yüzey ilişkili

MUC2: Müsin 2, oligomerik mukus

PAS: Periodic acid schiff

PIK3CA: Fosfitidilinositol-4,5-Bifosfat 3-Kinaz katalitik subunit alfa

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2

PTEN: Fosfataz ve tensin homolog

TFF3: Trefoil faktör 3

TGF – β IIR: Transforming growth faktör beta-2 reseptörü

UICC: Uluslararası Kanser Birliği (International Union Against Cancer)



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Kolon ve rektumun periton ile ilişkisi

Tablo 2: KRK Histolojik Derecelendirilmesinin Kriterleri

Tablo 3: TNM evre grupları

Tablo 4: Adenom tipleriyle yaş, cinsiyet ve bulgular arasındaki ilişkiler

Tablo 5 : Kanser tipleriyle yaş, cinsiyet ve bulgular arasındaki ilişkiler

Tablo 6: Adenokarsinom,NOS ile müsinöz komponentli adenokarsinoların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

Tablo 7: Adenokarsinom,NOS ile müsinöz komponentli adenokarsinoların MSH2 boyanmalarının karşılaştırılması

Tablo 8: Adenokarsinom,NOS ile müsinöz adenokarsinoların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

Tablo 9: Adenokarsinom,NOS ile taşlı yüzük hücreli karsinomların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

Tablo 10: Müsinöz komponentli adenokarsinomlar ile müsinöz adenokarsinomların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

Tablo 11: Müsinöz komponentli adenokarsinomlar ile müsinöz adenokarsinomların MSH2 boyanmalarının karşılaştırılması

Tablo 12: Müsinöz komponentli adenokarsinom ile taşlı yüzük hücreli karsinomların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

Tablo 13: Müsinöz komponentli adenokarsinom ile taşlı yüzük hücreli karsinomların MSH2 boyanmalarının karşılaştırılması

Tablo 14: Müsinöz adenokarsinom ile taşlı yüzük hücreli karsinomların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

Tablo 15: Kanserlerde MLH1 ve MSH2 boyanmaları ile diğer bulguların karşılaştırılması

Tablo 16: p53 boyanması ile MLH1 boyanmasının ilişkisi

Tablo 17: Daha önce yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki adenomlarda MLH1 ve MSH2 boyanmalarının karşılaştırılması

Tablo 18: Daha önce yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki karsinomlarda MLH1 ve MSH2 boyanmalarının karşılaştırılması

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Poliplerde displazi ile p53 arasındaki korelasyon

Grafik 2: Poliplerde displazi ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki korelasyon

Grafik 3: İntratümöral lenfositik yanıt ile MLH1 negatif boyanması arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 4: Crohn benzeri yanıt ile MLH1 negatif boyanması arasındaki korelasyon grafiği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kolorektal karsinogenezis

Şekil 2: Adenom-karsinom sekansında morfolojik ve moleküler olaylar

Şekil 3: Kolon karsinogenezisinde Mikrosatellit instabilite (MSI) yolağındaki değişiklikler

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Tubuler adenom (H&E, x40)

Resim 2: Tubulovillöz adenom (H&E, x200)

Resim 3: Villöz adenom (H&E, x100)

Resim 4: MLH1 pozitif boyanan tubuler adenom (x400)

Resim 5: MSH2 pozitif boyanan tubuler adenom (x400)

Resim 6: MLH1 pozitif boyanan tubulovillöz adenom (x400)

- Resim 7:** MSH2 pozitif boyanan tubulovillöz adenom (x100)
- Resim 8:** MLH1 pozitif boyanan villöz adenom (x400)
- Resim 9:** MSH2 pozitif boyanan villöz adenom (x400)
- Resim 10:** Villöz adenomda yüksek KI-67 proliferasyon indeksi (x400)
- Resim 11:** Adenokarsinom, NOS (x100)
- Resim 12:** MLH1 pozitif adenokarsinom (x100)
- Resim 13:** MLH1 negatif adenokarsinom, NOS (x200)
- Resim 14:** MSH2 pozitif adenokarsinom, NOS (x100)
- Resim 15:** Müsinöz komponentli adenokarsinom (H&E, x40)
- Resim 16:** MLH1 pozitif müsinöz komponentli adenokarsinom(x400)
- Resim 17:** MLH1 negatif müsinöz komponentli adenokarsinom (x400)
- Resim 18:** MSH2 pozitif müsinöz komponentli adenokarsinom(x200)
- Resim 19:** MSH2 negatif müsinöz komponentli adenokarsinom (x400)
- Resim 20:** Müsinöz adenokarsinom (H&E, x100)
- Resim 21:** MLH1 pozitif müsinöz adenokarsinom (x400)
- Resim 22:** MLH1 negatif müsinöz adenokarsinom (x200)
- Resim 23:** MSH2 pozitif müsinöz adenokarsinom (x200)
- Resim 24:** Taşlı yüzük hücreli karsinom (H&E, x400)
- Resim 25:** MLH1 pozitif taşlı yüzük hücreli karsinom (x40X)
- Resim 26:** MLH1 negatif taşlı yüzük hücreli karsinom (x200)
- Resim 27:** MSH2 pozitif taşlı yüzük hücreli karsinom (x400)
- Resim 28:** p53 negatif boyanan (G0) karsinom (x200)
- Resim 29:** p53 ile G1 özellikte boyanma gösteren karsinom (x200)

Resim 30: p53 ile G2 özelliikte boyanma gösteren karsinom (x200)

Resim 31: p53 ile G2 özelliikte boyanma gösteren karsinom (x100)

Resim 32: Ki-67 ile G2 özelliikte boyanma gösteren karsinom (x100)

Resim 33 : Ki-67 ile G3 özelliikte boyanma gösteren karsinom (x100)



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET.....	III-IV
ABSTRACT.....	V- VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII- VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX- X
GRAFİKLER DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
RESİMLER DİZİNİ.....	X- XII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2-45
3.MATERYAL VE METOD.....	46-48
4.BULGULAR.....	49-69
RESİMLER.....	70-80
5.TARTIŞMA.....	81-89
6.SONUÇLAR.....	90
KAYNAKLAR.....	91-95

1.GİRİŞ

Kolorektal karsinomlar (KRK) dünya genelinde yeni tanı almış kanserlerin %9.7'sini oluşturuyor olup, tüm dünyada başlıca morbitide ve mortalite nedenlerinden biridir [1, 2]. KRK dünya genelinde erkeklerde akciğer, prostat ve mide kanserinden sonra 4. sıklıkla, kadınlarda meme ve serviks kanserinden sonra 3. sıklıkla görülen kanser tipidir [1]. Kolorektal adenomlar sık karşılaşılan lezyonlar olup özellikle 50 yaş üzerinde görülme sıklığı artmaktadır [3]. Kolorektal adenomlar KRK'lara öncü lezyonlar kabul edilmektedir [1-5].

Kolorektal adenokarsinom gelişmesi sürecinde hem genetik hem epigenetik anormallikleri içeren moleküler olaylar gerçekleşir [2]. En az iki genetik yolak tanımlanmıştır. Bunlar kromozomal instabilite yolağı ve mikrosatellit instabilite yolağıdır [1, 2]. Sporadik KRK'ların yaklaşık %15'i ve herediter nonpolipöz kolorektal kanser (HNPCC) hastalarındaki KRK'ların neredeyse tamamı MSI yolağıyla gelişir. Mismatch tamir sisteminin gen ürünleri olan mismatch tamir proteinlerine karşı spesifik antikolar geliştirilmesi sonucu, immünohistokimyasal olarak indirekt MSI tanısı verilebilmektedir [1]. İmmünohistokimyasal olarak saptanan MLH1 ve MSH2 pr oteinlerinin ekspresyonları ile MSI durumu arasında yüksek düzeyde uyum saptanmıştır [6-9].

Çalışmamızda kolorektal adenomların ve KRK'ların histopatolojik özellikleriyle birlikte MLH1, MSH2, Ki-67 ve p53 boyanma özellikleri değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

EMBRYOLOJİ

Yolk kesesinin endodermal çatısı primitif barsağı oluşturur [10]. Embriyonun sefalokaudal ve lateral yönlerde katlanmasıyla endodermle dōşeli yolk kesesi boşluğunun bir kısmı primitif barsağı oluşturmak üzere embriyonun içinde kalır, diğerkısımları (yolk kesesi ve allantois) ise embriyonun dışında kalır [11]. Primitif barsağın gelişimi dört bölüm olarak incelenir:

- 1) Faringeal barsak, orofaringeal membranla solunum divertikülü arasında kalan önbarsak bölümü
- 2) Farinksin kaudalinden karaciğertomurcuğuna kadar devam eden önbarsağın diğerkısmı
- 3) Karaciğertomurcuğunun kaudalinden transvers kolonun distal 1/3 kısmına kadar devam eden ortabarsak
- 4) Transvers kolonun distal kısmından kloakal membrana kadar uzanan sonbarsak [10, 11].

Primitif barsağın önbarsak, ortabarsak ve sonbarsak olarak bölünmesi 3. haftanın başlangıcında gerçekleşir [10]. Önbarsaktan gelişen yapılar duodenumun ikinci kısmında sonlanır ve bu kısımdaki dokuların arteryal dolaşımı çölyak arter tarafından temin edilir. Orta barsaktan, duodenumun ikinci kısmından transvers kolonun distal kısmına kadar olan barsak yapıları (jejunum, ileum, çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3'ü) gelişir ve bu kısmın arteryal kan akımı süperior mezenterik arter tarafından sağlanır. Gelişimin 5.haftasında orta barsağın hızla uzaması sonucu bu barsak kısmı umblikal kord içindeki ekstraembriyonik alana herniye olur (fizyolojik umblikal herniasyon) [12]. 6.haftada ortabarsağın distalinde dilatasyon gelişerek çekum belirir [12]. 8.haftada appendiks çekum duvarında küçük bir divertikül şeklinde belirir. 11.haftada ortabarsak karın boşluğuna geri döner. Çekum 4-5.aylarda sağ alt kadrana doğru hareket eder. Orta barsağın son kısmı sonbarsakla birleşmek üzere karın sağ tarafından sol tarafına hareket eder. Bu geçiş sırasında orta barsak son

kısmı duodenum anteriorundan geçer, bu sebeple duodenumun dorsal mezenteri paryetal periton ile birleşmiştir [12]. Transvers kolon distal 1/3'ü, inen kolon ve rektum sonbarsaktan gelişir ve bu kısımların arteryal dolaşımını inferior mezenterik arter sağlar. Venöz ve lenfatik yapılar arterler yapılarla beraber aynı embriyolojik gelişim sürecini izler [10]. Kloaka sonbarsağın son kısmı olarak gelişir. 6.haftada anteriorda ürogenital sinüs ve posteriorda anorektal kanal ve sfinkter elemanları gelişir. Gastrointestinal ve ürogenital trakt ürogenital septum ile ayrılır [10]. Anal kanalın proksimal parçası endodermden distal parçası ektodermden gelişir. Anal kanalın dolaşımı da bu iki farklı gelişime bağlı farklılık gösterir. Anal kanalın proksimal kısmının arteryal dolaşımı inferior mezenterik arterin dalı olan süperior rektal arter; distal kısmının dolaşımı internal pudental arterin dalı olan inferior rektal arter tarafından sağlanır [11].

Barsak kanalının diferansiyasyonu lateral vücut katlantılarının kıvrıldığı zamanda gerçekleşir. Diferansiyasyon süreci barsağın değişik bölgelerinden salgılanan transkripsiyon faktörleriyle gerçekleştirilir. Barsağın biçimlenmesi barsak endodermiyle visseral mezoderm arasındaki etkileşimle düzenlenir. Bu epitelyal-mezenkimal etkileşim barsak boyunca SHH (sonic hedgehog) tarafından başlatılır ve barsak tüpünün mide, duodenum, ince ve kalın barsak şeklinde farklılaşması için mezenkimal faktörler salgılanır [11].

Barsaklar ve diğer organlar iki periton yaprağından oluşan mezenterler aracılığıyla sarılır ve karın duvarına asılır. Peritonla sarılı organlar intraperitoneal olarak adlandırılır. Karın arka duvarına bir mezenter aracılığıyla asılmayan organlar retroperitoneal olarak adlandırılır. Peritoneal ligamentler, iki organ veya bir organ ile vücut boşluğu arasında uzanan iki katlı peritoneal yapılardır. Abdomendeki organlara giden ve gelen damara sinir ve lenfatikler bu mezenter ve ligamentlerin içinde bulunur. Embriyonik gelişimin başlangıcında önbarsak, ortabarsak ve sonbarsak karın arka duvarı mezenkimi ile geniş tabanlı bir ilişki gösterirken, gelişimin 5.haftasında bu ilişkiyi sağlayan doku köprüsü daralır ve özefagusun alt kısmından kloakaya kadar dorsal mezenter ile karın arka duvarına asılı duruma geçer. Bu mezenter mide bölgesinde dorsal mezogastrium veya omentum majör, duodenum bölgesinde mezoduodenum ve kolon bölgesinde

dorsal mezokolon olarak adlandırılır. Jejunum ve ileumun dorsal mezenteri, mezenter proper olarak isimlendirilir [10].

Gastrointestinal sistemin iç yüzünü döşeyen epitel, hepatositler, pankreasın endokrin ve ekzokrin hücreleri endodermden gelişir. Bezlerin stroması, barsak duvarının kas ve bağ dokuları ve periton ise visseral mezodermden gelişir.



ANATOMİ

Kalın barsak sindirim sisteminin ileoçekal valvden anüse kadar olan kısmıdır. Yetişkinlerde kalın barsağın uzunluğu in vivo olarak yaklaşık 1-1.5 metredir [13]. Kalın barsak, çekum, çıkan kolon, hepatik flesura, transvers kolon, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanaldan oluşur. Kalın barsak, sağ iliak fossada çekum ve appendiks vermiformis olarak başlar. Çıkan kolon sağ hipokondriuma doğru uzanır, burada sola dönerek hepatik fleksurayı (sağ kolik fleksura) oluşturur ve devamında transvers kolonu oluşturur. Transvers kolon sol hipokondriyumda inferiora doğru dönerek splenik fleksurayı (sol kolik fleksura) oluşturur. Aşağıya doğru uzanım gösteren inen kolon sol iliak bölgede sigmoid kolon olarak devam eder. Sigmoid kolon pelvis bölgesinde 3. sakral vertebra düzeyinde rektum olarak devam eder. Rektum pelvik diyafram düzeyinde anal kanal ile birleşim gösterir.

Eksternal Makroskopik Görünüm

Haustrasyonlar çekumda sıklıkla kaybolmuştur, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal kısmında seyrekdir. Haustralar transvers kolonun orta 1/3'ünden sonra belirginleşir. Appendiks epiploikalar kolonun dış yüzünde bulunan, yağ ile dolu küçük peritoneal keselerdir. Çekum ve çıkan kolonun serozal yüzünde oldukça seyrek bulunurlar [13]. Distal kolonda özellikle sigmoid kolon kısmında çok sayıda appendiks epiploika bulunur. Rektumda appendiks epiploika yoktur [14].

Kolonun serozal yüzünde üç adet tenya koli bulunur. Tenya libera kolonun anti mezenterik yüzünde, tenya omentalis posterolateralde ve tenya mezokolika posteromedialde mezenter ile tenya libera arasında bulunur.

İnternal Makroskopik Görünüm

Haustrasyon paterni ve mukazanın görünümü kolon boyunca lokalizasyona bağlı farklılık gösterir. Çekumda üç tenya kolinin de longitudinal uzanım göstermesi sonucu karakteristik “yonca” görünümü izlenir. Çekumun üst kısmı ve çıkan kolonda lümenin 1/3'üne kadar uzanabilen derin haustrasyonlar

izlenir. Transver kolonda haustrasyonlar üçgen şeklindedir. İnen kolon ve sigmoid kolonda haustrasyonlar kısa ve kalındır. Kolon lümeninin en dar olduğu yer inen kolondur. Rektumda haustrasyonlar belirgin transvers kıvrımlar içerir [14].

Kolik Lenf Nodları

Kolonun lenfatikleri 4 grup lenf noduna drene olur. Bunlar, epikolik lenf nodları, parakolik lenf nodları, intermediate kolik lenf nodları ve preterminal kolik lenf nodlarıdır. Epikolik nodlar serozal yüzde, bazen appendiks epiploikaların içerisinde de bulunabilen küçük lenf nodlarıdır. Parakolik nodlar çıkan ve inen kolonun medial kısmı ve ayrıca transvers kolon ve sigmoid kolonun mezenterik sınırları boyunca uzanan lenf nodlarıdır. İntermediate kolik nodlar kolik damarlar çevresinde bulunur. Preterminal lenf nodları superior ve inferior mezenterik arterin ana trunkuslarının etrafında bulunur [13].

Kalın Barsağın Orta Barsak Kökenli Yapıları

Çekum

Çekum sağ iliak fossada bulunur, kör bir kese şeklindedir. Arkasında psoas kası, iliak kas ve lateral kütanöz sinir bulunur. Anterior abdominal duvara komşudur; araya ince barsak segmentleri omentum major girebilir. Çekum tamamen peritonla örtülüdür. Çekumun etrafındaki periton katlantıları süperior ve inferior ileoçekal, retroçekal ve parakolik peritoneal girintileri oluşturur. Appendiks vermiformis retroçekal peritoneal girintide bulunur. Çekum etrafındaki anterior, posteromedial ve posterolateral tenia koliler appendiks üzerinde birleşir. Çekum kalın barsağın en geniş yeridir ve bu genişlik distale doğru azalır. Çekumun bu kese benzeri genişliği ince barsaktan gelen sıvı içeriği fazla materyalin depolanmasına yardım ederken aynı zamanda barsakta perforasyon riski en yüksek alan olmasına da neden olur [13].

Çıkan Kolon

Çekumdan hepatik fleksuraya kadar uzanır ve 15-20 cm uzunluğundadır. Lümeni çekumdan daha dardır. Çıkan kolonun lateral ve anterior duvarları

periton ile örtülüdür ve posterior kısmında bulunan Toldt fasyası ile karın arka duvarına tutunur [10].

Hepatik Fleksura

Çıkan kolon ile transvers kolon arasındadır. Karaciğerin sağ lobunun alt yüzünün ve sağ böbreğin önünde bulunur. Arka yüzü periton ile örtülü değildir ve direkt renal fasya ile ilişkilidir [14].

Transvers Kolon

Hepatik fleksura ile splenik fleksura arasındadır. Uzunluğu belirgin farklılık gösterebilmekle birlikte ortalama 50 cm'dir. Transvers kolon tamamen periton ile örtülüdür. Mezokolon transversum ile pankreas ve böbrek ön yüzüne asılıdır. Mezokolon transversumu, transvers kolona belirgin esneklik sağlar. Bu sebeple değişik seviyelerde ve farklı pozisyonlarda bulunabilir. Genelde umbilikal bölgenin alt ve hipogastrik bölgenin üst bölümünde yerleşim gösterir [14].

Kalın Barsağın Orta Barsak Kökenli Yapılarının Damarları ve Lenfatikleri

Orta barsak kökenli yapıların arteriyal kan akımını, superior mezenterik arterin dalları olan ileokolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arter sağlar. Çekumun arteriyal kan akımını, superior mezenterik arterin dalı olan ileokolik arter sağlar. Çıkan kolonun ve hepatic fleksuranın arteriyal kan akımını, superior mezenterik arterin dalları olan ileokolik arter ve sağ kolik arter sağlar. Transvers kolonun kan akımınının sağ 2/3 proksimal kısmının arteriyal kan akımını superior mezenterik arterin dalları olan sağ kolik arter ve sol kolik arter, 1/3 distal kısmının arteriyal kan akımını ise inferior mezenterik arterin dalları olan orta kolik arter ve sol kolik arter sağlar [13].

Çekumun, çıkan kolonun, hepatic fleksuranın ve transvers kolonun venöz drenajını arterlerle seyreden ve aynı isimleri alan venler yaparlar ve superior mezenterik vene dökülürler. Transvers kolonun distal 1/3'ü arterlerinde olduğu gibi aynı isimli venlerle inferior mezenterik vene dökülür.

Çekumun lenfatik drenajı ileokolik lenf nodlarına olur. Çıkan kolon ve hepatik fleksuranın lenfatik drenajı sağ kolik lenf nodlarına ve superior mezenterik lenf nodlarına olur. Transvers kolonun lenfatik drenajı, orta kolik lenf nodları aracılığıyla superior mezenterik lenf nodlarına olur.

Kalın Barsağın Son Barsak Kökenli Yapıları

Splenik Fleksura

Splenik fleksura sol hipokondriumda, hepatik fleksuradan daha yüksek bir lokalizasyonda, transvers ve inen kolon arasında, pankreas kuyruğunun ve sol böbreğin önünde bulunur. Genellikle dalağın inferomedial alt yüzüne komşu olmakla birlikte farklı lokalizasyonlarda da bulunabilir ve dalağa peritoneal bir ligamentle tutunur [14].

İnen Kolon

İnen kolon splenik fleksuradan başlayıp aşağıya doğru iliak kreste kadar uzanır. İliak krest hizasında medial ve anteriora doğru kavis çizip sigmoid kolon olarak devam eder. Yaklaşık 25-30 cm uzunluktadır. Anterior sağ ve sol yanları periton ile örtülü olup retroperitoneal yerleşim gösterir. Çıkan kolona oranla lümeni daha dardır ve daha derinde yerleşim gösterir. İnen kolonun arka kısmı zayıf bir bağ dokusu ile renal fasyadan, transversus abdominis, quadratus lumborum, iliak ve psoas major kaslarından ayrılır [13].

Sigmoid Kolon

İnen kolonun devamı olarak iliak krest hizasında başlar üçüncü sakral vertebra seviyesine kadar devam eder. Sigmoid kolon tamamiyle intraperitoneal yerleşimlidir. Sigmoid kolon, mezokolon sigmoideum ile karın arka duvarına tutunur. Mezokolon sigmoideumun kökü ters “V” şeklindedir. Pelvis minörde bir kavis oluşturur. Sigmoid kolonun şekli ve komşulukları rektum ve inen kolonun dolu ve boş olmasına göre farklılık gösterir. Ayrıca sigmoid kolonun uzunluğu yaşla değişir. Sigmoid kolon ve mezokolon sigmoideumun uzunluğu etnik gruplar arasında farklılık gösterir [13].

Mezokolon

Mezokolon proksimalde ince barsak mezenteri distalde mezorektum ile devam eden, tüm kalın barsak boyunca uzanan iki mezotel tabakası içerisinde yağ dokusundan zengin bağ dokusu içeren bir oluşumdur [10]. Toldt fasyası olarak adlandırılan zayıf konnektif doku mezokolonun karın arka duvarına tutunduğu alanda bulunur.

Rektum

Rektum 3. sakral vertebra seviyesinde başlar. Anal kanaldan itibaren rektumun uzunluğu 15 cm'dir [13]. Proksimal genişliği sigmoid kolon kadar olmakla birlikte distalde rektal ampulla denen bir genişleme gösterir. Sigmoid kolondan farklı olarak appendiks epiploika ve tenia coli içermez. Tenia sınırı rektosigmoid bileşkeden birkaç santim öncedir, bu sınırdan sonra anterior ve posteriorde tüm rektum boyunca uzanan musküler bantları oluşturur. Rektumun üst 1/3'ünde anterior ve lateral yüzler periton ile örtülüdür. Orta 1/3 kısımda sadece anterior yüz periton ile örtülüdür. Alt 1/3 kısım ise periton ile örtülü değildir. (Tablo 1)

Tablo 1: Kolon ve rektumun periton ile ilişkisi

Bölge	Periton ile ilişkisi
Çekum	Tamamı periton ile örtülüdür.
Çıkan kolon	Retroperitoneal yerleşimli; posterior yüzeyinde periton içermez; lateral ve anterior yüzeyi visseral periton ile örtülüdür (seroza).
Transvers kolon	Intraperitoneal yerleşimlidir.
İnen kolon	Retroperitoneal yerleşimli; posterior yüzeyinde periton içermez; lateral ve anterior yüzeyi visseral periton ile örtülüdür (seroza).
Sigmoid kolon	Intraperitoneal yerleşimlidir.
Rektum	Üst 1/3 bölümünde anterior ve lateral yüzde periton ile örtülü ; orta 1/3 bölümde sadece anterior yüzeyde periton ile örtülü iken; alt 1/3'de periton ile örtülü değildir.

Periton kadınlarda rektumdan posterior vajinal fornikse atlayıp rektouterin keseyi, erkeklerde mesaneye atlayıp rektovesikal keseyi oluşturur. Anterior peritoneal refleksiyon erkeklerde anal girimden 7.5 cm, kadınlarda ise 5.5 cm uzaklıkta sonlanır [13]. Rektum alt kısımda distandü olduğunda kaydolan longitudinal mukoza katlantıları bulunur. Rektumda yarım ay şeklinde kalıcı Houston plikaları denen üç adet plika bulunur [14].

Rektum ve mezorektum posteriorda presakral fasya ile ayrılmış olarak alt üç sakral vertebra, koksiks, sakral damarlar ve sakral sempatik zincirle komşudur. Lateralde superiordan inferiora sigmoid kolon ya da ince barsaklar, levator ani ve obturatorius internus kasları, obturator damar ve sinirler, üreterler, inferior hipogastrik pleksus, internal iliak damarlar, piriform ve sakral pleksuslarla komşudur. Anteriorda sigmoid kolon ya da ince barsaklarla, erkeklerde mesane, seminal vezikül, vas deferens ve prostat ile; kadınlarda uterus, serviks ve vajina ile komşuluk gösterir.

Mezorektum ve Rektal Fasya

Rektumun mezenteri yoktur ancak rektum etrafındaki yağlı dokular mezorektum olarak adlandırılan bir fasya ile sarılıdır. Mezorektum içerisinde superior rektal arter ve dalları, superior rektal ven, lenfatik damarlar, lenf nodları ve adipöz konnektif doku içerir. Mezorektum posteriorda daha büyüktür ve rektal proprial fasya denilen bir fasya ile sarılıdır. Sakrum ve koksiks Waldeyer fasyası (presakral fasya) denen bir fasya ile örtülüdürler [13]. Presakral fasya aşağıya ve öne doğru ilerleyerek rektumun fasya propriyası ile birleşir. Bu uzantıya rektosakral fasya denmektedir. Mezorektal fasya ince rölatif olarak avasküler gevşek areolar doku ile sarılıdır. Lateralde bu fasya rektum ve mezorektum etrafında uzanım gösterip anteriora yoğunlaşır ve Denonvillier fasyası adını alır. Bu fasya erkekte önde prostat ve vezikula seminalisler, kadında ise vajina ile temastadır.

Mezorektal yağ dokusunun cerrahi olarak yeterli ve uygun şekilde çıkarılması önem arz etmektedir. Bu nedenle makroskopik olarak patolojik

tarafından değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Mezorektum makroskopik değerlendirilmesi şu şekildedir [15]:

Komplet mezorektal fasya:

- Kitlesel olarak mezorektal doku fazla, mezorektal fasyal plan pürüzsüz,
- Mezorektal yüzeyde minor irregularite,
- Defektler 5 mm'den daha büyük değil,
- Transvers kesi yapıldıktan sonra sirkumferansiyel sınırlar düzgün görünümündedir.

Tama yakın mezorektal fasya:

- Kitlesel olarak mezorektal doku orta derecede büyüklükte,
- Mezorektal yüzeydeki irregüler alanlar 5 mm'den daha büyük fakat mürküler tabakaya uzanmamış,
- Mürküler tabaka görülmüyor.

İnkomplet mezorektal fasya:

- Kitlesel olarak mezorektal doku kitlesel olarak az,
- Defektler muskularis propriaya ulaşıyor,
- Transvers kesi yapıldıktan sonra sirkumferansiyel sınırlar çok düzensizdir.

Kalın barsağın orta barsak kökenli yapılarının damarları ve lenfatikleri

Son barsaktan gelişen yapıların arteryal kan akımını inferior mezenterik arter sağlar. Splenik fleksuranın arteryal kan akımını inferior mezenterik arterin dalı olan sol kolik arter sağlar. İnen kolon ve sigmoid kolonun arteryal kan akımını sol kolik arter ve sigmoid arter sağlar. Rektumun üst 2/3 besleyen esas arter inferior mezenterik arterin dalı olan süperior rektal arterdir. İnternal iliak arterin dalı olan medial rektal arter, rektumun orta 1/3 kısmının beslenmesine yardımcı olur. Pudental areterin dalı olan inferior rektal arter rektumun alt 1/3 kısmının arteryel kan akımına yardımcı olur. Rektumun submukozasında superior rektal arter ile medial ve infeior rektal arterin terminal dalları arasında anostomazlaşma izlenir. Son barsaktan gelişen yapıların venleri arterlerine paralel

seyreder ve aynı isimleri alır. Sol kolik ven ve sigmoid venler inen kolon ve sigmoid kolonun venöz drenajını alır ve inferior mezenterik vene açılır. Süperior rektal ven, rektumun üst kısmının venöz drenajını alır ve inferior mezenterik ven olarak devam eder. Medial rektal ven internal iliak vene dökülür. İnférieur rektal ve pudental vene drene olur.

İnen kolonun lenfatik drenajı mezenter içindeki ve sigmoid kolonun lenfatik drenajı sigmoid mezokolon içindeki parakolik lenf nodlarına, buradan sol kolik arterle seyreden intermediate lenf nodlarına drene olurlar. Rektumdaki esas lenfatik akım mezorektumdaki pararektal lenf nodlarına ve buradan süperior rektal arterle seyreden lenf nodlarına gider. Daha sonra bu intermediate lenf nodları sırasıyla inferior mezenterik arter boyunca yerleşim gösteren lenf nodlarına ve pre-aortik lenf nodlarına drene olurlar. Rektumun alt kısmındaki medial ve inferior rektal arter boyunca yerleşim gösteren lenf nodlarına buradan da internal iliak lenf nodlarına ve median sakral arter civarındaki lenf nodlarından presakral lenf nodlarına drene olurlar [13].

HİSTOLOJİ

Sağ ve sol kolon arasında bölgesel farklılıklar olmasına rağmen, tüm kolon boyunca gözlenen mikroskopik yapılar benzerdir. Kolon histolojik olarak 4 belirgin kompartmandan oluşur:

- 1) Mukoza
- 2) Submukoza
- 3) Muskülaris propria
- 4) Seroza

Mukoza

Mukoza metabolik ve immünolojik olarak kolonun en aktif tabakasıdır. Lüminal yüzey en üst kısımda internal bir bariyer görevi gören glikokaliks tabaka ile örtülüdür. Glikokaliks altında “test tüpü rafı” şeklinde düzenli dikey dizilmiş, lamina proprianın derinlerine kadar uzanan kriptler izlenir. Kriptler arasında normal sınırlarda da bazı varyasyonlar izlenebilir ama irregüler ve çatallanmış kriptler anormal olarak tanımlanır. Normal paternde varyasyonlar ortak oluklarda, kolonik lenfoid agregatlara komşu alanlarda ve lenfoglandüler ünitelerde görülebilir. Bu varyasyonların hepsi kronik mukozal hasara bağlı gelişen histolojik değişikliklerden ayırt edilmelidir.

Histolojik Özelliklerde Bölgesel Farklılıklar

Sağ ve sol kolon mukozası epiteyal kolonositlerin goblet hücrelerine oranı, mukus tabakasının kalınlığı, Paneth hücre varlığı, kript uzunluğu, intraepiteyal lenfosit sayısı, lamina propriada mononükleer hücre dağılımı ve yoğunluğu yanısıra lenfoid agregatların varlığı gibi bazı özelliklerde farklılıklar gösterir. Antijen üretimi ve absorpsiyonda dominant bir rol oynadığından sağ kolondaki kolonositlerin (absorbtif enterosit+M hücreleri) goblet hücrelerine oranı sol kolona kıyasla yüksektir.

Paneth hücreleri normalde sağ kolonda kriptlerin bazal kısmında izlenir. Fakat distal 1/3 transvers kolondan sonra izlenmesi kr onik mukozal hasara sekonder metaplazi olarak yorumlanır. Yüzeyde intraepitelyal lenfositler sağ kolonda sol kolona oranla daha yüksek konsantrasyonda izlenir. Benzer şekilde lamina propriadaki mononükleer hücre yoğunluğu da sağ kolonda daha fazladır. Goblet hücre yoğunluğu, müsin miktarı, lamina propriada makrofajlar distal kolonda daha yoğun izlenir. Sigmoid kolon ve rektumda birkaç dallanmış kript varlığı bir çok patolog tarafından normal kabul edilir [16].

Epitel

Absorbif hücreler

Absorbif kolonositler yüzey epitelinin çoğunluğunu oluşturur. Lüminal yüzey apikal mikrovillus içerir. Absorbif kolonositler apikalde müsin vezikülleri içeren hafif eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Nükleusları bazalde yerleşmiştir, oval, uniform, düzgün kontürlüdür ve sıklıkla nükleol izlenir.

Goblet hücreleri

Goblet hücreleri yüzey epitelinde ve kriptlerde aralarda yerleşmiş, içerilerindeki apikal yüzeyde yerleşmiş çok sayıda müsinöz granüller nedeniyle kadeh şeklinde izlenen hücrelerdir. Müsin içeriği kolon boyunca bölgesel farklılıklar gösterir ve histokimyasal olarak bu farklılık belirlenebilir. Goblet hücrelerinin stoplazması hemotoksilen eozin boyamada şeffaf izlenir. Musikarmin, Alcien blue ve PAS boyamalarında bu müsin granülleri belirginleşir. Goblet hücrelerinin nukleusları komşu kolonositlerle karşılaştırıldığında daha hiperkromatik, dens ve düzensiz görünür.

Endokrin hücreler

Gastrointestinal sistemde epitel arasında yerleşmiş endokrin hücreler vucuttaki en geniş hormon üreten hücre popülasyonunu oluşturur [16]. Endokrin hücreler lümendeki hücrelerin yaklaşık %1'ini oluşturur, çoğunlukla bazalde nadiren lamina propriada dağılmış halde bulunurlar. Enteroendokrin hücreler bazalde yerleşmiş, küçük, koyu eozinofilik granüller içerir. Nükleusları yuvarlak,

düzgün kontürlüdür ve lümen tarafında yerleşmiştir. Enteroendokrin hücreler ileri inceleme olarak gümüş boyamasıyla histokimyasal olarak ve kromogranin, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz boyalarıyla immünohistokimyasal olarak da tespit edilebilir.

Paneth hücreleri

Paneth hücreleri sağ kolonda ve kriptlerin bazal kısmında bulunur. Bu hücreler piramidal şekillidir, bazalde yerleşimli oval nukleus ve apikalde yerleşimli kaba, yoğun eozinofilik sitoplazmik granüller içerirler. Granüller ve sitoplazmik içerikte defensin-a, NOD2, lizozim, fosfolipaz A2, sekretuar lökosit inhibitör, monomer IgA, TNF- α , ağır metal iyonları, bakır bağlayan protein, tripsin, tripsinojen, EGF, osteopontin, FAS ligand (CD95) birçok başka madde içerir. Paneth hücre içeriği doğal immünitelerde önemli rol oynar.

M hücreleri

Membranöz M hücreleri, lenfoid follüküllerin üst kısmında bulunan ve hem immünolojik hücreler hemde absorbtif hücrelerle ilişkili epitelyal hücrelerdir.

İntraepitelyal İnflamatuar Hücreler

İntraepitelyal lenfositler iki kompartmanda bulunur: Absorbtif epitel arasındaki parasellüler mesafede ve lenfoid agregatlarla ilişkili M hücrelerinin arasında bulunur.

Kök Hücreler ve Bölünen Transit Hücreler

Her kript yaklaşık 5-6 tane kök hücre ve olası bir hasarda kök hücre gibi görev yapabilen birkaç bölünen transit hücre içerir. Bu proliferatif ve indiferansiye hücreler morfolojik olarak belirgin ayırt edici özellikte değildir. Bu hücreler diffüz kromatine sahip büyük nukleus ve birkaç küçük granül içeren dar stoplazmaya sahiptirler. Mitotik aktiviteye sıklıkla kriptlerin bazal 1/5'inde rastlanır [16].

Apoptozis

Kolondaki epitelyal hücreler belirgin kısa yaşam süresine sahiptirler. Programlı hücre ölümü (apoptozis) normal kolonosit yaşam döngüsünün sonucudur. Bu durum histolojik olarak sıklıkla yüzey epitelde ve daha az yoğunlukta kriptlerde apoptotik cisimler ve debri olarak tanımlanabilir. Apoptotik cisimler piknotik nükleer debri ve etrafında boşluk bulunan vakuollerden oluşur ve sıklıkla epitelin bazal membran komşuluğunda bulunurlar.

Bazal membran

Bazal membran epitel hücrelerini alttaki myofibroblast ağına ve lamina propriaya bağlayan bir komplekstir. Bazal membran içeriği epitel, myofibroblast ve lamina propria hücreleri tarafından üretilen çeşitli faktörlerle düzenlenir. Bazal membran, PAS, Masson trikrom, saffron ve Van Gieson Elastin gibi histokimyasal boyalar ile boyanır. Bazal membranın 10 mm'den kalın ve düzensiz olması patolojik olarak yorumlanır.

Lamina propria

Lamina propria bazal membran ile muskularis mukoza arasındaki kısımdır. Lamina propriada immünolojik, metabolik, proliferatif ve motilite fonksiyonlarını düzenleyici etkileri olan inflamatuvar ve mezenkimal hücreler bulunur.

Lamina propria inflamatuvar hücreleri

Kolonun lamina propriasında çekum da yoğunlaşmış ve tüm kolon boyunca dağılmış 30.000'in üzerinde lenfoid agregat vardır. Lenfoid agregatlara ek olarak lamina propriada matür B lenfositler, plazma hücreleri, T lenfositler lamina proprianın %30-50'lik bir kısmını doldurur. Lamina propriadaki inflamatuvar hücreler lümenin muskularis propriaya doğru azalma gösterir. Lamina propriadaki dominant hücre tipi IgA sekrete eden plazma hücreleridir. Daha az yoğunlukta IgM, IgE ve IgG sekrete eden plazma hücreleri de bulunur. Lamina propriadaki T hücrelerin %90'ından fazlası CD3 pozitifdir ve bu hücrelerin %50'sinden azı CD8 pozitifdir. Lenfoid folliküllere komşu CD20 pozitif B hücreleri de bulunur. Eozinofil ve mast hücreleri de normalde lamina

propriada bulunur. Eozinofil sayısı biyopsinin alındığı kolon bölgesine ve hastanın yaşadığı coğrafik bölgeye göre belirgin farklılık gösterir. Lamina propriadaki normal eozinofil sayısı aralığı 0-8/BBA'dır [16]. Mast hücre sayısı eozinofillere göre daha azdır ve özellikle ileoçekal bölgede daha yoğun bulunurlar. Mast hücreleri, Giemsa, toluidine blue, triptaz ve CD117 boyaları ile daha net seçilir. Lamina propriada normalde hiç nötrofil bulunmaz, nötrofiller sadece hemoraji alanlarında ve damar içinde saptanabilir. Makrofajlar normalde lamina propriada seyrek bulunurlar ve kriptlerin bazal kısmında yoğunlaşırlar. Plazmositoid dendritik hücreler lamina propriaya seyrek olarak dağılmış halde izlenir. Stelat dendritik hücreler ise lenfoid folliküllerin çatısında bulunurlar.

Miyofibroblastlar

Lamina propriada perikript miyofibroblast tabakaları ve subepitelyal miyofibroblastlar olmak üzere iki tip miyofibroblast popülasyonu bulunur. İnterstisyel Kaval hücreleri subepitelyal miyofibroblastlar ağı ile ilişkidir.

Vasküler ve lenfatik ağ

Lamina proprianın vasküler ağı seyrek kapiller ve yüksek endotelli venüllerden oluşur. Lenfatik kanallar mükölaris mukozanın hemen üzerinde yerleşir. Lenfatikler nadiren lamina propriaya uzanır.

Mükölaris mukoza

Mükölaris mukoza lamina propriayı sınırlayan ince bir kas tabakasıdır. Mükölaris mukoza submukozal pleksustan innervasyon alır. Normalde absorbtif, sekretuar, proliferatif ve motilite fonksiyonlarına yardımcı lenfoglandüler kompleksler, vasküler boşluklar ve nöral dokular mükölaris mukozanın içinden geçer. Mükölaris mukozada kalınlaşma divertüküllerin alt kısmında görülebilir. Kronik mukozal hasarda mükölaris mukozada duplikasyon izlenebilir [16].

Submukoza

Submukozada, lokal enterik n öral sistem, damarlar ve lenfatikleri barındıran gevşek düz kas lifleri, fibroblastik doku ve adipöz doku bulunur.

Lenfatik kanallar belirgindir ve submukozanın hemen altında belirgin dilate görünümündedirler. Seyrek inflamatuvar hücreler ve bazen organize submukozal lenfoid agregatlar izlenir. Submukozanın ince düz kas lifleri interstisyel Kaja hücreleri ile ilişkidir. Submukozada mükülaris mukoza ile ilişkili Meissner pleksusu ve mükülaris propria ile ilişkili Henle'nin submukozal pleksusu olmak üzere iki nöral pleksus bulunur. Nöral pleksuslar nöronlar, glial hücreler ve stromal elementlerden oluşur. İnterstisyel Kaja hücreleri modifiye miyofibroblastlardır. Bu hücreler barsak motilitesinde görevlidirler. Submukozada arterioller, venüller ve lenfatikler bulunur. Submukozal adipöz doku miktarı kolonda lokalizasyona göre farklılık gösterir.

Muskularis eksterna, subserozal alan ve seroza

Muskularis eksterna (muskularis propria) içte sirküler dışta longitudinal olmak üzere iki tabakalı kas dokusudur. Bu iki kas tabakası arasında Aurbach pleksusu bulunur. Kas tabakası içerisinde bulunan interstisyel Kaja hücreleri pacemaker görevi görür. Bu hücreler CD117 ve CD34 ile pozitif boyanır. Damarlar ve lenfatikler muskularis propriadan geçip subserozal adipöz dokuya girer. Seroza mezotelyal örtü ile döşelidir

Kolon ve rektum tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 sınıflandırılması

1.EPİTELYAL TÜMÖRLER

1.1. PREMALİGN LEZYONLAR

A.Adenom

A.1. Tubuler adenom

A.2. Villöz adenom

A.3. Tubulovillöz adenom

B.1. Displazi (intraepitelyal neoplazi), düşük dereceli

B.2. Displazi (intraepitelyal neoplazi), yüksek dereceli

C.Serrated lezyonlar

C.1. Hiperplastik polip

C.2. Sessil serrated adenom/polip

C.3. Geleneksel serrated adenom

D.Hamartomlar

D.1. Cowden ilişkili polip

D.2. Juvenil polip

D.3. Peutz-Jeghers polibi

1.2. KARSİNOMLAR

A. Adenokarsinom

A.1. Kribriform komedo tip adenokarsinom

A.2. Medüller karsinom

A.3. Mikropapiller karsinom

A.4. Müsinöz adenokarsinom

A.5. Serrated adenokarsinom

A.6. Taşlı yüzük hücreli karsinom

B. Adenoskuamöz karsinom

C. İğsi hücreli karsinom

D. Skuamöz hücreli karsinom

E. İndiferansiye karsinom

1.3. NÖROENDOKRİN NEOPLAZMLAR

A. Nöroendokrin tümör (NET)

A.1. NET G1 (tipik karsinoid tümör)

A.2. NET G2 (atipik karsinoid tümör)

B. Nöroendokrin karsinom (NEK)

B.1. Büyük hücreli NEK

B.2. Küçük hücreli NEK

C. Mikst adenonöroendokrin karsinom

D. Enterokromaffin hücreli, serotonin üreten NET

E. L hücreli, Glukagon benzeri peptid üreten ve PP/PYY üreten NET

2. MEZENKİMAL TÜMÖRLER

2.1. Leiomyom

2.2. Lipom

2.3. Anjiosarkom

2.4. Gastrointestinal stromal tümör

2.5. Kaposi sarkomu

2.6. Leiomyosarkom

3. LENFOMALAR

4. SEKONDER TÜMÖRLER

EPİTELYAL TÜMÖRLER

ADENOMLAR

Adenomlar displastik epitel içeren proliferasyonlardır. Adenomlar sıklıkla polipoid ve sesil yapıda izlenir. Daha az sıklıkla flat ya da deprese morfolojide de izlenebilirler. Tek ya da multipl olabilirler. Adenomatöz polipler, %40'ı sağ kolonda, %40'ı sol kolonda ve %20'si rektumda olmak üzere kalın barsak boyunca dağılım gösterirler [2]. Görülme sıklığı açısından cinsiyetler arası fark yoktur. Batı ülkelerinde 50 yaş üzerinde yetişkinlerin yaklaşık %50'sinde adenom izlenmektedir. Bu sebeple bu ülkelerde 50 yaşından sonra yetişkinlere tarama amaçlı kolonoskopi yapılmaktadır. Asya ülkelerinde adenom görülme sıklığı daha düşük iken, bu ülkelerde de batı tipi beslenme arttıkça adenom sıklığı da artmaktadır. Çoğu polip asemptomatik olmakla birlikte, boyuta bağlı olarak kanama, barsak alışkanlıklarında değişiklikler ve intusepsiyona neden olabilirler [9].

Displazi büyük, hiperkromatik nükleus, değişen derecelerde nükleer uzama, stratifikasyon ve polarite kaybı ile karakterizedir. Mitoz sayıları artmış olup bazıları atipiktir. Displastik epitelde, birim alandaki hücre ve gland sayısında normal mukozaya göre artış dikkat çeker. Müsin üretimi değişken olmakla birlikte sıklıkla azalmıştır. Bu değişiklikler sıklıkla glandların yüzeyel kısmında başlar [2].

Adenomlardaki displazi birim alanda yüksek dereceli ya da düşük dereceli olabilir. Yapısal komplekslik, nükleer stratifikasyon ve anormal nükleer morfolojiye göre displazi derecesi belirlenir [1]. Atipi derecesi artan yaş, poliplerin büyüklüğü, villöz değişikliklerin varlığı ve hastadaki polip sayısı ile ilişkilidir. Özellikle yüksek dereceli displazi alanlarında immünohistokimyasal olarak karsinoembriyonik antijen (CEA) ile artmış boyanma, B-cell lymphoma 2 (Bcl2) immünreaktivitesi ve az bir bölümünde p53 aşırı ekspresyonu görülür Adenomdaki yüksek displazi alanlarında invaziv odaklar görülebilir [2].

Adenomlar senkron ya da metakron kolorektal karsinom ile ilişkilidir [1]. 1 cm'den büyük boyutlu, belirgin villöz yapılar içeren ve yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi/displazi içeren adenomlar “*advanced adenom*” olarak tanımlanır. Advanced adenomların ve düz deprese adenomların daha yüksek oranda malignleşme özellikleri vardır [1]. Proksimal kolonda yerleşim gösteren tubulovillöz ya da villöz yapıda olan adenomları olan, 2 cm ya da daha büyük boyutlu adenomlara sahip, çok sayıda (5 ya da daha fazla) adenomları olan ya da erkek cinsiyete sahip hastalarda daha sıklıkla metakron advanced adenom veya kolorektal karsinom izlenmiştir [1, 17].

Tubuler adenom, adenomların büyük yüzdesi küçük yuvarlak tubuler glandlardan meydana gelen küçük poliplerdir. Sıklıkla 1 cm'den küçük sesil lezyonlardır. Displazi genellikle düşük derecelidir [1].

Tubulovillöz adenom, tubuler ve villöz komponentin beraber bulunduğu lezyonlardır. Farklı çalışmalarda tübülovillöz tanısı için bulunması gereken farklı tubuler ve villöz komponent oranları verilirken; DSÖ tarafından villöz komponent oranı tubulovillöz adenomlarda %25-%75 olarak belirtilmiştir [1].

Villöz adenom, uzun, papiller, taç benzeri bir büyümeyle dallanan villöz çıkıntıları olan, genellikle geniş tabanlı ve büyük poliplerdir. Villöz adenomlar, sıklıkla %90'dan fazlası sesil yapıda olduğundan saplı bir polipten alınan endoskopik biyopsiler villöz yapılar içeriyorsa bu polip muhtemelen tubulovillöz adenomdur. Villöz adenomlar diğer adenomlara göre daha yaşlı hastalarda ve daha sıklıkla rektum ve rektosigmoid bölgede yerleşirler. Makroskopik olarak

büyük, çok yumuşak ve kadifemsi görünümde poliplerdir. Boyutuna bağlı olarak obstrüksiyona ve sıvı elektrolit dengesizliğine neden olabilirler [2].

KARSİNOMLAR

Kolon ve rektumda karsinom terimi muskularis mukozayı geçip submukozayı invaze etmiş tümörler için kullanılır. Kolorektal karsinomların %90'dan fazlasını adenokarsinomlar oluşturur.

Epidemiyoloji

Kolorektal adenokarsinomlar (KRK) dünya genelinde yeni tanı almış kanserlerin %9.7'sini oluştururlar. Kolorektal adenokarsinom dünya genelinde erkeklerde 4. sıklıkla (akciğer, prostat ve mide kanserinden sonra), kadınlarda 3. sıklıkla (meme ve uterin serviks kanserinden sonra) görülen kanser tipidir [1]. Rektal kanserler %50 oranında ve kolon kanserleri de %20 oranında erkeklerde kadınlardan fazla görülür. Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda, Kuzey Amerika ve Japonya gibi sanayileşmiş bölgelerde kolorektal karsinom görülme oranı yüksek iken; Asya ve Afrika'da daha düşük oranlarda izlenir. KRK sıklığı yaşla artar ve genetik faktörler ya da inflamatuvar barsak hastalıkları gibi predispozan faktörler olmaksızın 40 yaşın altında nadiren görülür. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının 2013 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre KRK kadınlarda (meme ve tiroid kanserlerinden sonra) ve erkeklerde (akciğer ve prostat kanserlerinden sonra) en sık görülen kanserler sıralamasında 3. sırada yer almaktadır [18].

Etiyoloji

Diyet, yaşam tarzı ve diğer maruziyetler

Hayvansal yağdan zengin yüksek kalorili diyet ve bununla birlikte sedanter yaşam tarzına sahip populasyonlarda yüksek sıklıkta KRK oranları izlenmiştir [1]. Epidemiyolojik çalışmalar obezite, et tüketimi, sigara ve alkol kullanımının önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Buna zıt olarak sebze, meyve ve tahıllı besinlerin kullanımı, kalsiyum, D vitamini, uzun süre non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, östrojen replasman tedavisi ve egzersizin KRK sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Özellikle absorbe edilemeyen sebze liflerinden

fakir, işlenmiş karbonhidrat ve yağdan zengin diyet yüksek kolorektal kanser riski ile yakından ilişkili bulunmuştur [19].

Kronik inflamasyon

Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları KKK için etiyolojik faktörlerdendir. Bu hastalıklar ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve schistosoma mansoni enfeksiyonunu içerir. Divertikülozis karsinom için spesifik bir risk faktörü değildir.

Lokalizasyon

KRK'ların çoğu sigmoid kolon ve rektumda yerleşir. Proksimal tümör yerleşim oranı yaşla artar. Bir tümörün rektal kanser olarak adlandırılması için anal kıvrımdan uzaklığı 16 cm ya da daha az olmalıdır [20]. Mikrosatellit instabilite (MSI-H) ve CpG adası metilasyon fenotipi gösteren mikrosatellit instabil tümörler sıklıkla çekum, çıkan kolon ve transvers kolon; CpG adası metilasyon fenotipi gösteren mikrosatellit stabil tümörler hem sağ hem sol kolonda; CpG adası metilasyonu göstermeyen mikrosatellit stabil tümörler sıklıkla sol kolonda yerleşim gösterirler [1].

Klinik özellikler

Tümördeki kanamaya bağlı olarak hematokezya ve anemi sık görülen bulgulardır. Bazı hastalarda konstipasyon ve dışkılama alışkanlığı değişikliği görülür. Bazı vakalarda abdominal distansiyon, intestinal obstrüksiyon ya da perforasyon izlenir. Rektosigmoid lezyonlarda tenezm ve rektal kanama izlenebilir. Bazı hastalar da ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve karın ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla başvurabilir. Bazen tümör tamamen asemptomatik olup görüntüleme yöntemleriyle saptanabilir.

Makroskopi

Karsinomlar ekzofitik/fungatif, endofitik/ülseratif, anüler ve daha az sıklıkla diffüz infiltratif/linitis plastica paterni gibi değişik makroskopik görünümlere sahip olabilirler. Bu makroskopik paternlerin beraber bir şekilde

görülmesi ve tümörde ülserasyon olması sık karşılaşılan bir durumdur. Bazı kanserler sapsı polip zemininde gelişir ve saptı tümör tutulumu izlenmeyen sağlam mukoza ve submukoza bulunur. Bu tip kanserlerde kolonoskopik polipektomi yeterli bir tedavidir. Splenik fleksura proksimalindeki karsinomlar daha çok ekzofitik büyüme paterni gösterirken inen kolon ve rektumdaki karsinomlar daha çok endofitik ve anüler büyüme paterni sergiler. Karsinomların büyük kısmının kesit yüzü gri-beyaz görünüme sahipken müsinöz tümörlerin kesit yüzeyi ise jelatinöz görünümde izlenebilir.

Histopatoloji

KRK terimi invazyonun muskularis mukozayı geçip submukoza girmesini tanımlar (pT1) [1]. KRK'lerin %90'dan fazlası adenokarsinomlardır. Mide ve ince barsaktaki adenokarsinomlardan farklı olarak kolorektal adenokarsinomlar ancak submukoza ulaştığında metastaz yapma potansiyeli kazanırlar. Bunun nedeni kalın barsak duvarında lenfatik drenajın gastrointestinal sisteminin diğer bölümleri olan mide ve ince barsaktan farklı olmasıdır. Bu sebeple invaziv karsinom terimi bu alanlarda farklı kullanılmaktadır. Adenokarsinomun histopatolojik özelliklerine sahip ve mukozaya sınırlı lezyonlar için "intramukozal karsinom" ya da "yüksek dereceli displazi" terimleri kullanılır. Kolorektal adenokarsinomların çoğu immünohistokimyasal olarak sitokeratin 7 (CK7) ile negatif, sitokeratin 20 (CK20) ve CDX2 ile pozitifdir. CK20 negatif olan tümörlerin bir kısmı mikrosatellit instabildir. CDX2 ekspresyonunun ise mikrosatellit instabilite ile ilişkisi yoktur [1].

Diğer varyantlar

Müsinöz adenokarsinom

Bu tanı tümörün %50'sinden fazlasında ekstrasellüler müsin gölcükleri içerisinde asiner yapılar, tabakalar ya da tek hücreler halinde dağılmış (bir kısmı taşlı yüzük morfolojisinde olabilir) neoplastik hücreler içeren tümörler için kullanılır. Müsinöz alanların %50'nin altında olan lezyonlar "müsinöz komponente sahip adenokarsinom" olarak tanımlanır. Müsinöz adenokarsinomların çoğu mikrosatellit instabildir (MSI-H) ve düşük derecelidir. Mikrosatellit stabil

(MSS) ya da düşük derecede instabilite (MSI-L) gösteren tümörler yüksek dereceli özelliktedir [1]. Müsinöz adenokarsinomlar konvansiyonel adenokarsinoma göre kolorektumun herhangi bir yerindeki adenomlar ile daha sık birlikte bulunurlar ve rektumda yerleştiklerinde konvansiyonel adenokarsinoma göre daha kötü prognozludurlar [2].

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Bu adenokarsinom varyantı, tümör hücrelerinin %50'den fazlasının belirgin intrastoplazmik müsin ve tipik olarak kenara itilmiş nükleusa sahip olan tümörler için tanımlanmıştır. Taşlı yüzük hücreleri, müsinöz adenokarsinomdaki müsin gölcükleri içerisinde olabilir ya da hücreler az miktarda müsin içerisinde diffüz infiltratif şekilde linitis plastica paterninde dağılmış olabilir. Taşlı yüzük morfolojisindeki hücreler %50'nin altında ise bu tümörler "taşlı yüzük hücreli komponentli adenokarsinom" olarak tanımlanır. Büyük taşlı yüzük morfolojisindeki hücreler "globoid hücreler" olarak tanımlanır. Bazı taşlı yüzük hücreli karsinomlar mikrosatellit instabil (MSI-H) ve düşük derecelidir. Fakat MSI-H özellik göstermeyen tümörler genelde agresif özellik gösterirler [1]. Metastazlar lenf nodlarına, peritoneal yüzeye ve diğer KRK'lardan farklı olarak karaciğer değil overe olmaktadır [2]. Yayılımı genelde peritoneal yüzey yoluyla olur. Kolorektal taşlı yüzük hücreli karsinom tanısında diğer organlardan metastaz olasılığı dışlanmalıdır. Kolorektal taşlı yüzük hücreli karsinomda CK20, MUC2, MUC5AC ve CDX2 pozitifliği izlenir. Müsin üreten kolorektal karsinomlarda hem hücre içi hem hücre dışı müsin üretimi bir arada izlenip mikst müsinöz- taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı verilebilir. Bu tümörlerde taşlı yüzük hücre varlığını ve yüzdesini belirtmek tümörün prognozu açısından önemlidir [2].

Medüller karsinom

Bu nadir varyant intraepitelyal lenfositlerle infiltre olmuş veziküler nükleolu, belirgin nükleolu ve geniş eozinofilik stoplazmalı malign hücre tabakalarıyla karakterizedir. Bu tümör neredeyse her zaman MSI-H özelliktedir ve iyi prognozludur [1]. Sıklıkla kadınlarda ve sağ kolonda yerleşimlidirler [2].

Medüller karsinomda immünohistokimyasal olarak MLH1 ve CDX2 ile kayıp izlenirken; MUC1, MUC2 and TFF3 ile pozitif boyanma izlenir [21].

Serrated adenokarsinom

Nadir bir varyanttır. Bu varyant yapısal olarak sesil serrated poliplere benzer ve buna ek olarak müsinöz, kribriform, trabeküler ve dantelimsi alanlar içerir. Bu tümörler MSI-H ya da MSI-L olabilir ve BRAF mutasyonu ya da CpG adası hipermetilasyonu gösterebilirler [1]. Serrated adenokarsinomların serrated adenom yolağı ile ilişkili olduğu ve büyük oranda serrated adenomlardan geliştiği düşünülmektedir [2].

Kribriform komedo tip adenokarsinom

Nadir bir varyanttır. Tümör santral nekroz içeren geniş kribriform glandlarla karakterizedir. Morfolojik olarak memenin kribriform karsinomuna benzer. Bu tümörler CpG adası hipermetilasyonu gösteren mikrosatellit stabil tümörlerdir [1].

Mikropapiller adenokarsinom

Bu nadir varyant vasküler kanallara benzeyen stromal alanlarda infiltre küçük tümör kümeleriyle karakterizedir. Morfolojik olarak meme ve mesanede görülen aynı isimdeki karsinoma benzer. İmmünohistokimyasal olarak karakteristik MUC1 boyanma paterni izlenir [1]. Bu patern sıklıkla lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve azalmış sağ kalım ile ilişkilidir [2].

Adenoskuamöz karsinom

Bu ender görülen tümör hem skuamöz hücreli karsinom hem de adenokarsinom alanları içerir. Bu alanlar iç içe geçmiş olarak ya da tümörün farklı alanlarında birliktelik gösterebilirler. Kolon ve rektumda saf skuamöz hücreli karsinom oldukça nadirdir [1].

İğsi hücreli karsinom

Bu tümör bir kısmı en azından fokal alanlarda immünohistokimyasal olarak keratinle boyanan iğsi hücreli sarkomatoid komponent içeren bifazik bir karsinomdur [1]. İğsi hücreli karsinomlar agresif davranışa sahip tümörlerdir [2].

İndiferansiye karsinom

Bu nadir tümörler morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler olarak epitelyal tümör özellikleri göstermeyen ve değişik histolojik özelliklere sahip tümörlerdir. Bu tümörlerden bazıları MSI-H özellik gösterirler [1].

Nadir varyantlar

Şeffaf hücreli karsinom, koryokarsinom ve Paneth hücreden zengin papiller adenokarsinom nadir görülen kanserlerdir. Ayırıcı tanıda metastaz ve nadir görülen primer kolorektal tümörlerden primer melenom ya da gastrointestinal stromal tümör düşünülmelidir.

Histolojik derecelendirme (Grade)

Tümörün histolojik derecesi evreden bağımsız olarak prognozu etkileyen önemli bir faktördür [22]. Yüksek histolojik derece kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Literatürde birçok histolojik derecelendirme sistemi bulunsa da kesin kabul görmüş bir sistem yoktur. Buna rağmen çoğu derecelendirme sistemi geçmişte kolorektal adenokarsinomları aşağıdaki gibi derecelendirmekteydi.

- Grade 1: iyi diferansiye
- Grade 2: orta derecede diferansiye
- Grade 3: az diferansiye
- Grade 4: indiferansiye

İndiferansiye (grade 4) karsinom terimi gland formasyonu, müsin üretimi ya da herhangi bir nöroendokrin, skuamöz ve/veya sarkomatoid diferansiyasyon göstermeyen epitelyal tümörler için kullanılmaktadır.

Günümüzde benzer klinik davranışlar sergiledikleri için iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörlerin “düşük dereceli”; az diferansiye ve indiferansiye tümörlerin ise “yüksek dereceli” olarak derecelendirilmesi tavsiye edilen bir yöntemdir [1].

- Düşük dereceli : iyi diferansiye ve orta derece dediferansiye tümörler
- Yüksek dereceli: az diferansiye ve indiferansiye tümörler

Bu derecelendirme sisteminde düşük dereceli yani iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye karsinom tanılarının olduğu grup gözlemciler tarafından geniş bir aralık için kullanıldığı ancak yüksek dereceli tümörler çok az bir tümör grubu için kullanıldığı tespit edilmiştir. Prognoza etkisinin belirgin olması, rölatif olarak daha kolay uygulanabilir olması ve benzer sonuçlar verebilmesi açısından iki gruplu bir sınıflama CAP (Collage of American Pathologists) tarafından düzenlenen multidisipliner colorectal çalışma grubu konsensus toplantısında önerilmiştir [22] . Bu sınıflama şu şekildedir:

- Düşük dereceli: %50 ya da daha çok oranda gland yapısı içeren tümörler
- Yüksek dereceli: %50'den daha az oranda gland yapısı içeren tümörler

Karsinomlar bazen histolojik derece açısından heterojen bir yapı sergiler. Bu durumda derecelendirme daha az diferansiye olan alan üzerinden yapılmalıdır [2]. Histomorfolojik derecelendirme konvansiyonel adenokarsinom olan vakalarda uygulanabilir. Diğer morfolojik varyantlar kendi tipine bağlı prognostik değerler gösterir ve histolojik derecelendirme uygulanmaz. Konvansiyonel adenokarsinomlar ve indiferansiye karsinomlar eğer MSI-H ise düşük dereceli davranım sergilerler [1] (Tablo 2).

Tablo 2: KRK Histolojik Derecelendirilmesinin Kriterleri [1]:

Kriterler	Diferansiyasyon kategorisi	Sayısal derece (grade1,2,3ve 4 olarak)	Tanımsal derece
>%95 gland formasyonu	İyi diferansiye	1	Düşük
%50-%95 arası gland formasyonu	Orta derecede diferansiye	2	Düşük
>%0-49 gland formasyonu	Az diferansiye	3	Yüksek
Mikrosatellit instabilite derecesi	Değişken	Değişken	Düşük

Patolojik evreleme (pTNM)

Tümör evresi kolorektal karsinomlarda en önemli prognostik belirteçtir. AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (International Union Against Cancer) tarafından yapılan TNM sınıflaması dünya çapında kabul gören ve kullanılan evreleme sistemidir (Tablo 3). TNM sisteminde “T” tanı anında, herhangi bir tedavi almamış tümörün lokal yayılımını tanımlar. “N” terimi bölgesel lenf nodu tutulumunu ve “M” terimi ise bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu da dahil olmak üzere metastatik hastalığı tanımlar. “p” terimi makroskopik ve mikroskopik inceleme ile yapılan patolojik evrelemeyi tanımlar (pT); “c” terimi (cTNM) klinik olarak ilk değerlendirme sırasında ya da patolojik evrelemenin yapılamadığı durumlarda uygulanan klinik derecelendirmeyi tanımlar.

Primer tümör (pT)

pTX: Değerlendirilemiyor

pT0: Primer tümör yok

pTis: İn situ, intraepitelyal karsinom (invazyon yok)

pTis: Tümör lamina propriayı invaze ediyor

pT1: Tümör submukozayı invaze ediyor

pT2: Tümör muskularis propriyayı invaze ediyor

pT3: Tümör muskularis propriyayı geçerek subserozal/perikolorektal dokuları invaze ediyor

pT4a: Tümör visseral peritonu (seroza) penetre ediyor

pT4b: Tümör diğer organ ve yapıları doğrudan invaze ediyor veya yapışıyor

Bölgesel lenf düğümleri (pN)

pNX: Değerlendirilemiyor

pN0: Lenf düğümü metastazı yok

pN1a: 1 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz var

pN1b: 2-3 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz var

pN1c: Subseroza, non-peritonealize perikolik ya da perirektal dokularda lenf düğümü metastazı olmaksızın tümör nodüllerinin varlığı

pN2a: 4-6 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz var

pN2b: 7 adet ve daha fazla lenf düğümünde metastaz var

Uzak metastaz (pM)

pMx: Değerlendirilemiyor

pM0: Uzak metastaz yok

pM1a: Tek organ/ yer metastazı

pM1b: Birden çok organ/ yer veya periton metastazı

pTis tanımı

KRK için, karsinoma in situ (pTis) terimi neoplastik hücrelerin bazal membranı aşmadığı (yüksek dereceli displazi) ya da neoplastik hücrelerin lamina propria ve/veya muskularis mukozayı invaze ettiği ancak muskularis mukozayı aşmadığı lezyonlar için kullanılır [1].

pT4 alt sınıflaması

pT4a'da tümör visseral peritonu (seroza) penetre eder; pT4b'de tümör diğer organ ve yapıları doğrudan invaze eder veya yapışır. Tümörün komşu bir yapıya intramural yayılımı; yani çekum tümörleri için ileuma yayılım ve rektum tümörleri için anal kanala yayılım pT sınıflamasını etkilemez. T4b tanımı için bir organa transmural yayılım gereklidir.

N kategorisi

Sigmoid arter boyunca seyreden lenf nodlarına perikolik lenf nodları denir ve tutulum sayısına göre N1 ve N2 olarak sınıflandırılırlar. Perirektal lenf nodları; mezorektal (paraproktal), lateral sakral, presakral, sakral promontori (Gerota), orta rektal ve inferior rektal lenf nodlarıdır. Eksternal iliak ve kommon iliak lenf nodu metastazları uzak metastaz olarak sınıflandırılırlar.

Gönderilen rezeksiyon materyalinde tüm bölgesel lenf nodları mikroskopik olarak incelenmelidir. Dikkatli bir makroskopik incelemede en az 12 adet lenf nodu disseke edilmesi gerekir. Uygulanan cerrahi teknik, hasta yaşı ve anatomik varyasyonlar lenf nodu sayısını etkiler.

Nonrejyonel (bölgesel olmayan) lenf nodları

Geniş rezeksiyon materyallerinde lenf nodları tümörün yerleşim yerine göre rejyonel (bölgesel) ve non rejyonel olarak sınıflandırılmalıdır. Nonrejyonel lenf noduna olan metastaz M1 olarak sınıflandırılmalıdır.

Tümörle İnfiltrasyon Lenf Nodları

Prekolonik/perikolik yağlı dokuda rezidüel lenf nodu yapısı seçilmeyen tümör nodülleri tümör depoziti (peritümöral depozit ya da satellit nodül) olarak adlandırılır. Bu yapı pozitif lenf nodu yapısı olarak değerlendirilmez. Tümör depozitleri lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda N1c olarak sınıflandırılır ve sayıları patoloji raporunda belirtilmelidir. Eğer lenf nodu metastazı varsa, tümör depoziti olması N kategorisini değiştirmez [23].

Tablo 3: TNM evre grupları

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Evre 2A	T3	N0	M0
Evre 2B	T4a	N0	M0
Evre 2C	T4b	N0	M0
Evre 3A	T1-T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Evre 3B	T3-T4a	N1	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Evre 3C	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Evre 4A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre 4B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

Mikrometastaz ve İzole Tümör Hücresi

Mikrometastaz 0.2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük metastatik tümör odakları için kullanılır [1]. Mikrometastaz lenf nodunda ise N1(mik); uzak metataz ise M1(mik) olarak sınıflandırılır. İzole tümör hücresi, tek tümör hücreleri ya da 0.2 mm veya daha küçük boyutlu tümör kümelerini tanımlamak için

kullanılır. İzole tümör hücreleri N0 olarak sınıflandırılır ama patoloji raporunda izole tümör hücresi ile tutulum gösteren lenf nodu sayısı belirtilmelidir.

Prognostik ve prediktif faktörler

Prognozu etkileyen en önemli faktör tümörün evresi olsa da ek bir çok faktör prognoza etki eder.

Yaş ve cinsiyet

Çok genç ve çok ileri yaşlarda saptanan kolorektal karsinomların kötü prognozlu olduğu belirtilmiştir. Prognozun kadınlarda erkeklerden daha iyi olduğu saptanmıştır [2].

Morfoloji

Morfolojik olarak infiltratif tümör sınırları, mikroasiner patern, MSI-H olmadığı durumlarda müsinöz ya da taşlı yüzük hücreli patern görülmesi, küçük hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinom gibi diğer adenokarsinom varyantları ve serozal yüzey tutulumu kötü prognozla ilişkilidir [1, 2]. Mikroasiner patern kötü prognoz ile birliktelik gösterirken bağımsız bir prognostik faktör değildir [2].

Lenf nodu metastazı

Tümör lenf nodu yayılımı gösterirse 5 yıllık sağ kalım oranı düşmektedir [2]. Çok sayıda lenf nodunda ya da disseke edilen lenf nodlarının büyük bir oranında metastaz olması, mezenterik sınıra yakın lenf nodlarında metastaz olması, tümöre uzak lenf nodlarında metastaz olması ve retrograd lenf nodlarında metastaz olması kötü prognoz ile ilişkilidir [1]. Apikal lenf nodunun tutulumu özellikle kötü prognostik özelliktir [2].

Rezeksiyonun genişliği/cerrahi sınırlar

Cerrahi sınır ifadesi bir rezeksiyon ya da eksizyon materyalinde cerrah ya da gastroenteroloğun kestiği alanı ifade eder. Serozal yüzeyler cerrahi sınır değildir. Kısa bir longitudinal cerrahi rezeksiyon sınırı kötü gidiş ile ilişkilidir [1].

Rezeksiyon materyallerinde proksimal, distal cerrahi sınırlar, peritonsuz rektumu içeren rezeksiyonlarda sirkumferensiyal cerrahi sınırlar örneklenmelidir. Proksimal ve distal cerrahi sınırlar iki yöntemle örneklenebilir: cerrahi sınır düzlemine dik dilimler halinde veya “en face” örnekleme olarak tarif edilen düzleme paralel bir halkanın çıkartılarak boyalı yüze yatırılması ile olur. Mezo /radiyal cerrahi sınır kalın barsak rezeksiyon tipine yani barsağın periton ile ilişkisine göre değişkenlik göstermektedir. Buna göre büyük bölümü periton ile çevrili çekum, transvers kolon ve sigmoid kolon gibi bölgelerde tümöre 90 derecede açı ile mezenterik dokudan alınacak tek örnekleme yeterli olurken, çıkan ve inen kolon gibi posterior bölgeleri retroperitoneal olan kalın barsak bölgelerinde mezo/radiyal cerrahi sınır değerlendirmesi değişmektedir. İnferior mezenterik arter, süperior mezenterik arter rezeksiyon materyalinde işaretlenmiş ise mutlaka bu arter kökü cerrahi sınır olarak örneklendirilmelidir. Bu sınırın tümöre uzaklığı raporda belirtilmelidir. Damar köklerinin işaretlendiği bölgedeki lenf düğümleri de lokalizasyonu belirtilerek örneklendirilmelidir.

Rektal kanserler için peritonun bulunmadığı, peritoneal refleksiyonun altında kalan, perirektal yumuşak doku ile çevrili tüm sahalar sirkumferensiyal (radial) cerrahi sınır olarak kabul edilmelidir. Rektum ön yüzde refleksiyonun altında kalan bölgede sirkumferensiyel cerrahi sınırda tümör infiltrasyonu riski bulunurken, lenf düğümlerinden zengin olan posterior bölgede doğrudan tümör invazyonuna ek olarak metastatik lenf düğümlerinin de sirkumferensiyal cerrahi sınıra yakın yerleşimli olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Sirkumferensiyal cerrahi sınırın en iyi şekilde değerlendirilebilmesi için peritoneal refleksiyonun altında kalan tüm rektum ön yüzü ve arka yüzü cerrahi sınır boyası ile boyanıp, ince kesitler yapılmalı ve tümörün sınıra en yakın olduğu yerlerden örnekleme yapılmalıdır. Olası tümör depozitleri aranmalı ve bunların da cerrahi sınırla ilişkisi gösterilmelidir. Aynı şekilde cerrahi sınırlara yakın yerleşimli lenf düğümlerinin sirkumferensiyal cerrahi sınırla ilişkileri gösterilmelidir. Mikroskopik incelemede radial cerrahi sınıra 1 mm'den daha yakın tümör, metastatik lenf düğümü ya da vasküler yapılar içinde tümör görülmesi cerrahi sınırda tümör tutulumu olarak değerlendirilmelidir.

Rektal adenokarsinomda radial sınırın tümöral tutulumu lokal nüks olasılığını gösteren en önemli belirteçtir. Ayrıca, rektal adenokarsinomda total mezorektal rezeksiyon sonrası tümör sirkumferensiyal cerrahi sınıra 2mm'den daha yakın ise lokal nüks riski daha yüksektir [2]. Polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon ve transanal eksizyonlarda da tümörün cerrahi sınıra uzaklığı lokal nüks açısından önem arz etmektedir [1].

Ekstramural venöz invazyon

Karsinomlarda özellikle ekstramural musküler venlerin tümöral invazyonu prognostik belirteçtir [1]. Venöz invazyon uzak metastaz sıklığında artışla ilişkilidir ve venöz invazyonu olan hastalarda 5 yıllık sağ kalımda azalma saptanmıştır [2].

Diğer prognostik faktörler

- Anjiolenfatik ve perinöral invazyon olumsuz prognostik özelliklerdir [1].
- Peritümöral lenfositik cevap ve tümörü infiltre eden lenfositler gibi sıklıkla MSI-H ile ilişkili morfolojik bulgular olumlu özelliklerdir [1, 24]. Tümör stromasının dendritik hücreler ve eozinofiller ile infiltrasyonu iyi prognozla ilişkili iken bunun aksine artmış mast hücresi tespit edilmesi düşük sağ kalım oranları ile ilişkili bulunmuştur [2].
- İtici kenara sahip ve Crohn benzeri inflamatuvar yanıt gösteren kanserlerin iyi prognaza sahip olduğu gösterilmiştir [2, 22, 25, 26].
- Tümör lokalizasyonunun prognoza etkisi tartışmalı bir konudur ve bu konuda net bir yaklaşım yoktur [2].
- Tümör boyutu ile prognoz ve lenf nodu metastazı arasında kesin bir ilişki yoktur [2, 27]. Ancak tümörün merkezi çökük alanındaki kalınlığı ile lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı ve prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [2].

- Barsak duvarının tümörle tam kat invazyonu sonucu oluşan perforasyon kötü prognoz ile ilişkilidir [27].
- KRK'de tümör anjiogenezi artmış nüks riski ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir [2].
- Tümörün invaziv sınırında izole tümör hücrelerinin olması ya da 5 hücreden fazla kümelerden oluşan tümör hücrelerinin bulunması olarak tanımlanan tümör tomurcuklanması, güçlü ve bağımsız bir kötü prognostik belirteç olarak tanımlanmaktadır [28].
- Perikolonik tümör depozitleri kötü prognostik bir işarettir [23].

Prognostik genler ve biyomarkırlar

MSI-H'in evre spesifik sağkalıma etkili olduğu ve tümörü infiltre eden sitotoksik T hücrelerinin iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. BRAF mutasyonu, allelik 18q imbalansı, PIK3CA mutasyonu, CD133 stem cell markır, osteopontin ve CXCL yüksek ekspresyonları kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [1].

Prediktif genler ve biyomarkırlar

Prediktif genler ve biyomarkırlar tümörün spesifik terapilere cevap ve rezistansını, kullanımın hedeflendiği yolaktaki toksisitesini ve uygulanan tedaviyle kombinasyonunu belirtir. Bazı prediktif tümör markırları:

KRAS mutasyonu ve epidermal growth faktör reseptör (EGFR) inhibitörleri

EGFR kolorektal kanserlerin çoğunda eksprese edilir ve hücre yüzeyinde eksprese olduğu için kullanışlı bir hedeftir. Anti-EGFR monoklonal antikor cutuximab ve panitumumab'ın KRK'larda dramatik bir yanıt oluşturduğu bilinmektedir. EGFR sinyalleri RAS/RAF yolağından geçtiği için, KRAS mutasyonu anti-EGFR ilaçlara cevapsızlığa neden olur. PIK3AC mutasyonu ve PTEN ekspresyon kaybı kötü prediktif özelliklerdir [1].

MSH-H, 5-flurourasil, Oksaliplatin ve İrinotekan

MSI-H varlığı 5-flurourasil ve Oksaliplatin'e zayıf cevaba neden olur. Bu ilaçların etki mekanizması mismatch tamir enzimleri üzerinden olduğu için, bu tamir sisteminin yokluğunda apoptozis gerçekleşmez ve bu ajanlara karşı direnç gelişir. MSI-H özellikteki KRK'ların irinotekan tedavisine sensitif olduğu gösterilmiştir ve bu kanserlerde adjuvan irinotekan tedavisinden sonra daha iyi bir sağkalım sağlanmaktadır. Tümördeki Topoizomeraz 1 ekspresyonunu İrinotekan ve Oksaliplatin tedavisine daha iyi bir cevap sağlayabilir. İrinotekan'ın bir topoizomeraz inhibitörü olması nedeniyle bu etkiyi sağladığı düşünülmektedir. Ancak Oksaliplatin'in bu etkisinin nedeni bilinmemektedir [1].

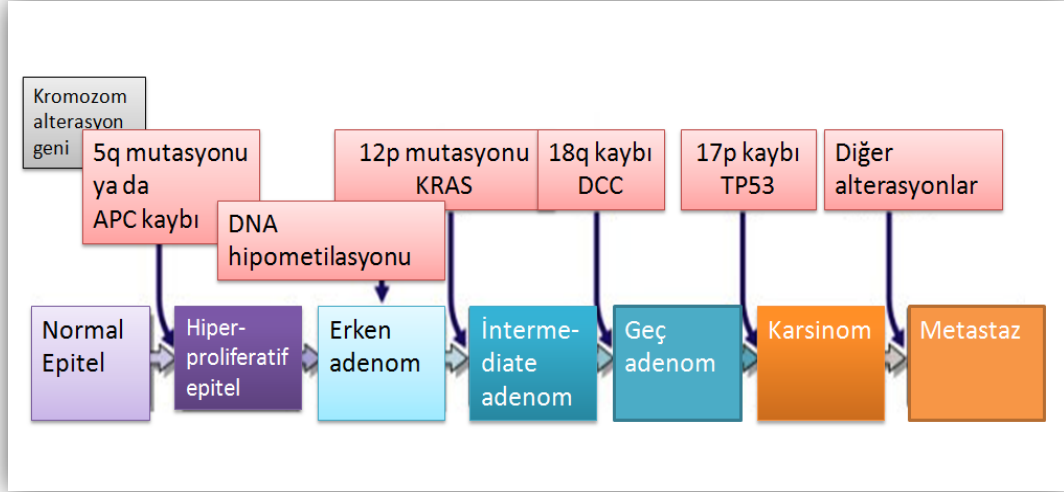
Yaşam tarzına bağlı diyet, fiziksel aktivite ve bazı kullanılan ilaçlar gibi bazı maruziyetler de tedaviye yanıtı etkileyebilir. Kanserde optimal etkiye sahip, yan etki ve toksisite gelişmesini önlemeyi sağlayacak kişisel tedaviler geliştirmek amacıyla gen ve biyomarkırlar üzerindeki çalışmalar devam etmektedir [1].

ADENOM-KARSİNOM SEKANSI

Kolorektal adenomlar KRK'lara öncü lezyonlar kabul edilmektedir [1-5]. Soliter hiperplastik poliplerin/serrated adenomların, juvenil poliplerin ve Peutz-Jeghers poliplerinin malign transformasyon oranı ihmal edilebilir düzeyde düşüktür [2]. Polipozis sendromlarında kolorektal adenokarsinom gelişme riski artmaktadır. Bu risk özellikle Familial adenomatöz polipozis (FAP) ve Gardner Sendromu'nda son derece yüksektir [2, 19]. Villöz adenomlar ise yüksek oranlarda malignleşme riski gösterir, bu risk oranı %29-70 arasında değişim göstermektedir [2, 29, 30].

1990 yılında Fearon ve Vogelstein tarafından kolorektal adenom-adenokarsinom sekansındaki karsinogenezis aşamaları morfolojik ve genomik özellikleriyle tanımlanmıştır [31]. Bu teoriye göre 1) bazı değişiklikler ayrı noktalarda ya da genetik yolağın parçaları olarak ve 2) fonksiyonel yollar farklı noktalarda aynı etkileri gösteren farklı değişiklikler tarafından etkilenebilir [1]. Bu değişiklikler onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu ve tümör supresör genlerin inaktivasyonunu içerir [2] (Şekil 1). Bu mutasyonlar RAS onkogeninde aktive

edici mutasyon, TP53 genindeki mutasyonlar, 18. kromozomdaki DCC (Deleted in colonic carcinoma) gen delesyonu, 5. Kromozomda yerleşen MCC (mutated in colonic carcinoma) genindeki mutasyon ve karsinogenezde erken evrede görülen APC (adenomatöz polipozis koli) genindeki mutasyonlardır [2, 32, 33].



Şekil 1: Kolorektal karsinogenezis [2]

Bu tanımlanan genetik değişikliklerin hiçbiri sporadik adenomatöz poliplerin genel bir özelliği değildir [2, 34]. Aynı zamanda bu genetik değişiklikler kanserlerde her zaman aynı sırayla gerçekleşmemektedir [2, 35].

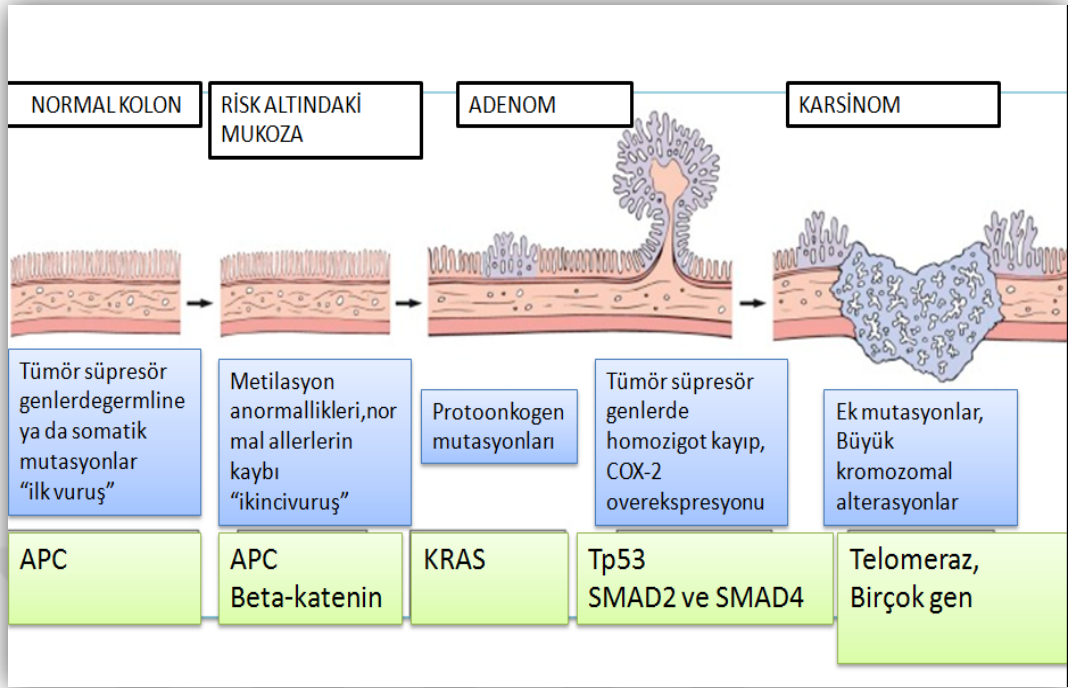
Bazı kolorektal karsinomların polip zemininden değil de de nova geliştiği düşünülmektedir. Küçük tümörlerde dahi kenarında kalıntı adenomatöz epitel görülmemesi bu karsinomların flat mukozadan da gelişebildiğini işaret ediyor gibi görünmektedir [2].

Kolorektal karsinogenez kanser gelişiminin genel mekanizmalarına temel bir yaklaşım sağlamıştır. Kolorektal adenokarsinom gelişmesi sürecinde hem genetik hem epigenetik anormallikleri içeren moleküler olaylar gerçekleşir [19]. En az iki genetik yolak tanımlanmıştır: Kromozomal instabilite yolağı ve mikrosatellit instabilite yolağı [1, 2, 19]. Her iki yolakta birden fazla mutasyonun aşamalı olarak birikimi izlenir. Ancak etkilenen genler ve mutasyonların birikim mekanizması bu iki yolakta farklılık gösterir.

Bu yollardan daha sonra tanımlanan bir diğerk KKK gelişim yolağı ise epigenetik instabilitedir. Bazı tümörlerde tümör supresör genler ve tümör ilişkili genlerde inaktivasyona neden olan promoter “CpG” ada hipermetilasyonu (CIMP) gelişmekte, bunun sonucunda bir genin belli bölgelerinin ya da bazen tamamının etkilenmesi sonucunda bu genlerde sessizleşme ve protein ekspresyonunda kayıpla ortaya çıkan epigenetik değışiklikler saptanmaktadır. Epigenetik olaylardan en sık görülen metilasyon nedenli gen susturma her iki yolda da progresyonu hızlandırır [19].

Kromozomal instabilite yolağı

Sporadik KKK'ların yaklaşık %75'i kromozomal instabilite yolağı ile ilişkilidir [1]. Bu kanserler anöploid karyotip, geniş kromozomal segment delesyonları ve kromozom duplikasyonu gibi büyük kromozomal anomaliler ile birliktelik gösterir. Bu tümörlerin neredeyse hepsinde APC gen mutasyonu (%90) izlenirken; %50'sinde KRAS mutasyonu, %70'inde P53 mutasyonu ve %80'ninde 18q'da allelik kayıplar izlenir. Bazı tümörlerde KRAS mutasyonuna alternatif olarak BRAF mutasyonu tespit edilir [1]. Tümörlerin yaklaşık %25'sinde geç dönemde PIK3CA mutasyonu izlenir. RAS onkogeninde mutasyon özellikle metastatik grupta izlenmiştir ve bu mutasyonun varlığı antiepidermal büyüme faktörü reseptörü tedavisine cevabın yokluğu ile ilişkilidir [2]. APC proteini ile ilişkili olan beta-katenin, %70 üzeri APC genindeki mutasyon sonucu, %2-5 oranındaki CTNNB1 (beta-katenin geni) mutasyonu sonucu düzenleme bozukluğu gösterir [2, 36]. Kolorektal karsinomlarda sıklıkla tutulan tümör süpresör genler TP53, APC, DPC4/SMAD4, DCC ve MCC'dir [2]. SMAD2 ve SMAD4 neoplastik proliferasyonda TGF-beta sinyalizasyonunda efektör olan tümör supresör genlerdir [19]. TP53 mutasyonu moleküler yöntemlerle ve immünohistokimyasal olarak anormal genin ürettiğı protein aşırı ekspresyonu olarak kolorektal karsinomların çoğunda saptanır [2, 37]. Aynı zamanda tümör supresör genleri, bazı genlerin promotor ya da transkripsiyon başlangıç noktasını içeren 5' bölgesi olan CpG adalarının metilasyonu sonucu da susturulabilir [19] (Şekil 2).



Şekil 2: Adenom-karsinom sekansında morfolojik ve moleküler olaylar [38]

Mikrosatellit instabilite (MSI) yolağı

Sporadik KRK'ların yaklaşık %15'i ve HNPCC hastalarındaki KRK'ların neredeyse tamamı MSI yolağıyla gelişir. Bu tümörlerde mismatch tamir mekanizmasında bozukluk vardır. Mikrosatellitler genom boyunca dağınık yerleşimli, kısa ve çiftler halinde tekrar eden DNA dizileridir. Mikrosatellitler, DNA replikasyonu sırasında insersiyon/delesyon segmentlerinde oluşurlar. Mismatch tamiri insersiyon/delesyon segmentlerini düzeltilirler ve mikrosatellitlerin germline uzunluğunda kalmasını sağlarlar [1]. MSH-H vakalarında, mismatch tamir sistemi çalışmadığından replikasyon sonrasında değişen boyutlarda multipl alleller oluşur. Bu mutasyonlar sıklıkla sessizdir çünkü mikrosatellitler sıklıkla genomda kodlamaya katılmayan bölgelerde lokalizedir. Ancak bazı mikrosatellitler hücre büyümesinin regülasyonunu sağlayan genlerin kodlama ya da promoter bölgelerinde lokalize olurlar. TGF-beta kolon epitel hücrelerinin bölünmesini inhibe ettiği için, biriken mikrosatellitler sonucu gelişen mutant tip 2 TGF-beta reseptörünün kontrolsüz hücre çoğalmasında yeri vardır [19]. Yine mikrosatellit instabiliteye bağlı proapoptotik bir protein olan BAX

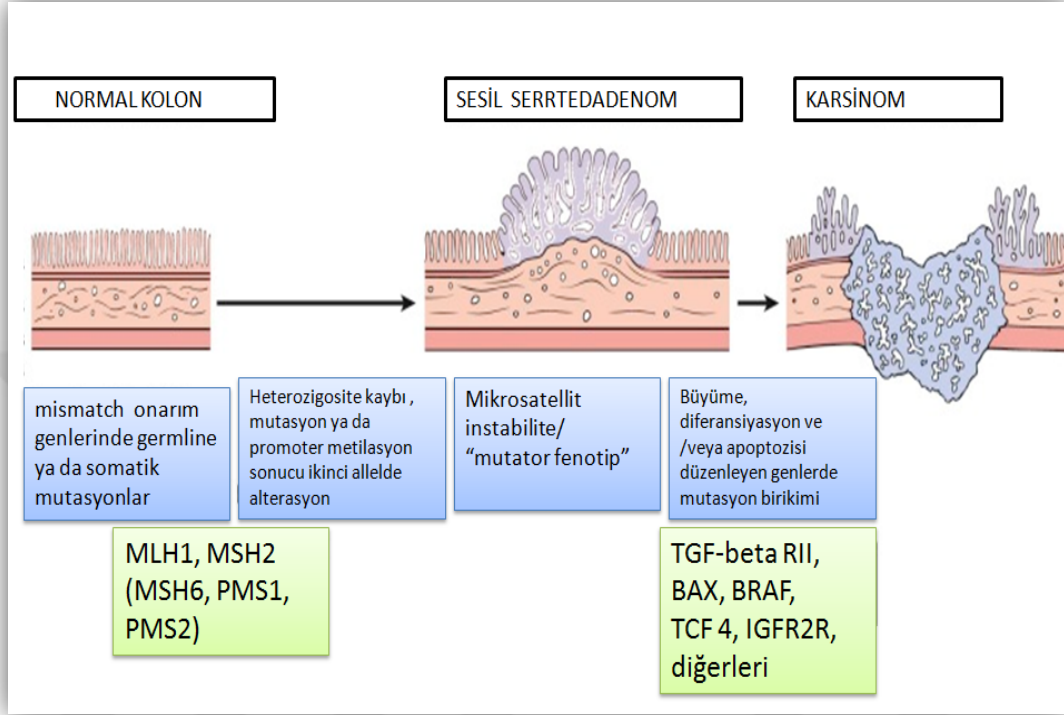
proteinini kodlayan gendeki hasar sonucu oluşan BAX protein kaybı anormal klonların hayatta kalmasına neden olur. Ayrıca BRAF onkogenindeki mutasyonlar ve CpG adalarındaki hipermetilasyon sonucu bazı genlerin susturulması mikrosatellit instabilite yolağı ile gelişen kanserlerde siktir. MSI yolağından gelişen KRK'larda TP53 ve KRAS mutasyonları bu kanserlerde mutasyona uğramamıştır [19] (Şekil 3).

Sporadik tümörlerde, mismatch tamir mekanizmasının bozulması esas olarak MLH1 geninin promotör bölgesinin metilasyonu ile olur ve bunun sonucunda MLH1 ve PMS2 proteinlerinde kayıp izlenir. Sporadik MSI-H tümörler genellikle global hipermetilasyon gösterir (örneğin CpG adası metilatör fenotip, CIMP). Lynch sendromunda mismatch onarım sistemindeki bozukluk dört mismatch onarım genindeki (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ya da TACSTD1 regülatuar genindeki germline mutasyon sonucu oluşur [1].

MSI sınıflandırılması Bethesda panelinde yer alan BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250 gibi mononükleotid ve dinükleotid tekrar dizilerinin varlığına göre yapılır. MSI-H bu beş mikrosatellit belirtecinden en az ikisinde (%40'ına eşdeğer) meydana gelen değişikliği tanımlar. Sporadik MSI-H kanserler, Lynch sendromunda izlenenlere nispeten daha geniş mikrosatellit değişiklikleri içerir. MSI-H kanserlerin çoğu diploid veya diploide yakındır ve heterozigosite kaybı (LOH) oranı düşüktür. Mikrosatellit stabil tümörlerde Bethesda panelinde instabilite izlenmemektedir. Eğer Bethesda panelindeki belirteçlerden birinde veya %40'ını geçmeyecek şekilde birden fazlasında bozukluk varsa bu tümörler MSI-L olarak tanımlanır [1].

Mismatch tamir sisteminin gen ürünleri olan mismatch tamir proteinlere karşı spesifik antikolar geliştirilmesi sonucu, immünohistokimyasal olarak indirekt MSI tanısı verilebilmektedir [1]. İmmünohistokimyasal olarak saptanan MLH1 ve MSH2 proteinlerinin ekspresyonları ile MSI durumu arasında yüksek düzeyde uyum saptanmıştır [6-9].

Mikrosatellit instabilitesi ile ilişkili tümörler, belirgin bir konak yanıtı, iyi sınırlı büyüme paterni, müsinöz veya az diferansiye olma eğilimi ve daha çok sağ kolonda yerleşme eğilimi gösterirler [2, 39, 40].



Şekil 3: Kolon karsinogenezisinde Mikrosatellit instabilite (MSI) yolağındaki değişiklikler [38]

İmmunohistokimya

Ki-67

Ki-67, ilk defa 1983'de Gerdes ve arkadaşları tarafından proliferasyon hücrelerinin nükleuslarıyla reaksiyon veren ancak proliferasyon olmayan hücrelerin nükleuslarıyla reaksiyon vermeyen, Hodgkin lenfoma hücre kültüründen elde edilen nükleer fraksiyon ile immunize edilmiş olarak farelerde üretilmiş olan monoklonal bir antikor olarak tanımlanmıştır. 395 kilodalton ağırlığında non-histon bir proteindir. Bu antikorun lenf nodundaki germinal merkez hücreleri ve gastrointestinal mukozadaki boyun hücreleri gibi yüksek proliferasyon hızına sahip hücrelerin nükleuslarında boyanma olması; buna zıt olarak hepatosit ve beyin hücreleri gibi dinlenme evresinde olan hücrelerle reaksiyon vermemesi bu

antikorun hücrelerin proliferasyonunu gösterdiğini düşündürmüştür. Bu sebeple, bu antikor tümörlerde proliferasyonu gösterecek güçlü, kolay uygulanabilir bir belirteç olarak değerlendirilmiştir [41]. Ki-67 ile G1, S, G2 ve M fazındaki hücrelerde boyanma izlenirken, G0 fazındaki hücrelerde boyanma görülmez [2, 41-43].

Kolorektal hiperplastik poliplerde Ki-67 ekspresyonu kriptlerin alt 1/3 kısmında lokalizedir. Sesil serrated adenomlarda hiperplastik adenomlara göre artmış Ki-67 ekspresyonu izlenir. Klasik kolorektal adenomlarda (tubuler, tubulovillöz ve villöz adenomlarda) kriptlerin üst 1/3'ünde artmış Ki-67 proliferasyon indeksi saptanmıştır [43-45]. Yapılan çalışmalarda adenomlardaki displazi derecesi ve boyut ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında korelasyon bulunmuştur [44-46].

p53

Bir tümör supresör gen olan ve “genomun muhafızı” olarak adlandırılan TP53 geninin mutasyonları insan tümörlerinde en sık saptanan genetik değişikliktir [2, 19]. TP53 geni hücre bölünmesinde ve proliferasyonunda kritik rol oynar. TP53 geninin ürünü olan p53 proteini, hücre siklusunun duraklamasını, DNA onarımını, hücre yaşlanması ve apoptozunda görev alan genlerin aktivitesini düzenler [19]. Mutasyona uğramış genin değişmiş protein ürünü olan P53 immünohistokimyasal teknikle saptanabilir [2].

MLH1, MSH2

MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 mismatch tamir sistemini oluşturan dört ana proteindir. MLH1, MSH2, MSH6 VE PMS2 proteinleri MSI-H tümörleri tanımlamak için kullanılabilir [47]. Sporadik kolorektal karsinomlarda, MLH1 mismatch tamir geninin promotör bölgesinin hipermetilasyona uğraması sonucu MLH1 proteininin ekspresyonu bozulur ve tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak nükleer MLH1 kaybı gözlenir [47]. Herediter kolorektal adenokarsinomlarda germline mutasyon daha çok MSH2'yi olmak üzere MLH1, MSH6 ve PMS2 genlerini etkileyip, bu genlerin ürünleri olan proteinlerde nükleer kayıp izlenir. Uygun internal kontrol varlığında bu proteinler ile komplet nükleer boyanma kaybı mismatch mutasyonu açısından pozitif sonuç olarak değerlendirilir [47].

Klasik kolorektal adenokarsinoma oranla taşlı yüzük hücreli ve müsinöz kolorektal adenokarsinomlar daha çok mikrosatellit instabilite gösterirler ve bu tümörlerde mismatch tamir proteinleri ile nükleer immünreaktivite kaybı izlenir [47]. Mikrosatellit instabilite durumunu değerlendirilmesinde “gold standart” teknik moleküler çalışmalar olsa da immünohistokimyasal olarak saptanan MLH1 ve MSH2 proteinlerinin kaybı ile moleküler testler arasında yüksek düzeyde uyum saptanmıştır [6-9].



3. MATERYAL VE METOD

Bu tez çalışmasında, 2011-2016 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarına gönderilen endoskopik polipektomi m ateryalleri ve kolorektal rezeksiyonlar (sağ hemikolektomi, sol hemikolektomi, transvers kolektomi, sigmoidektomi ve low-anterior rezeksiyon) hastanemiz otomasyon sistemi kullanılarak tarandı.

Bu vakalar arasından tubuler adenom, tubulovillöz adenom, villöz adenom, adenokarsinom, müsinöz komponentli adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom tanılarına sahip olgular seçildi. Laboratuvarımız arşivinden seçilen 20 adet tubuler adenom, 20 adet tubulovillöz adenom, 10 a det villöz adenom, 25 a det adenokarsinom, 10 a det müsinöz komponentli adenokarsinom, 14 a det müsinöz adenokarsinom ve 3 adet taşlı yüzük hücreli karsinom olgusu olmak üzere toplamda 102 vaka seçildi. Olguların H&E boyalı lamaları yeniden incelenerek en uygun parafin bloklar belirlendi. Seçilen polip ve tümöre ait parafin bloklardan 4 mikronmetre kalınlığında alınan kesitler Poly-L-Lysine ile kaplı lamlara alındı. Bu dokularda MLH1 (Mouse monoclonal, klon G168-15, izotop IgG1/kappa, kullanıma hazır, 30 dk inkübasyon, Biocare Medical, USA), MSH2 (Mouse monoclonal, klon FE11, izotop IgG1/kappa, kullanıma hazır, 10-15 dk i nkübasyon, Biocare Medical,USA), Ki-67 (Rabbit monoclonal, klon SP6, izotop rabbit IgG, kullanıma hazır, 20 dk inkübasyon, Thermo Scientific, Fremont, CA, USA) ve p53 (Mouse monoclonal, klon BP53-12, izotop IgG2a/kappa, kullanıma hazır, 30 dk inkübasyon, ScyTek Laboratories, Logan,USA) primer antikorları ile laboratuvarımızda bulunan otomatik immunohistokimya cihazında (Roche, Ventana, Benchmark, XT, USA) boyama yapıldı. Doku pozitif kontrolü olarak MLH1, MSH2 ve Ki-67 için tonsil dokusu, p53 için ise kolon adenokarsinomu kullanıldı. Sonuçlar Olympus BX51 ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

Morfolojik derecelendirmeler

Adenom ve karsinom tanıları ve tiplendirilmeleri, diferansiyasyon derecesi ve tümör derecesi için güncel DSÖ kriterleri kullanıldı [1]. Buna göre tümörler

iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye ve indiferansiye olarak gruplandırıldı. Tümör derecesi düşük dereceli (%50 ya da daha çok oranda gland yapısı içeren tümörler) ve yüksek dereceli (%50 ya da daha az oranda gland yapısı içeren tümörler) olarak belirlendi. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar ve müsinoz karsinomlar için bu derecelendirme kullanılmayıp bu tümörler yüksek dereceli olarak kabul edildi [1].

Patolojik tümör evrelemesi için AJCC (Amerikan Birleşik Kanser Komitesi) ve UICC (Uluslararası Kanser Birliği) tarafından yapılan TNM sınıflaması kullanıldı.

İntratümöral lenfositik yanıt (tümörü infiltre eden lenfositler) bir büyük büyütme alanında (x400) tümörü infiltre eden lenfosit yoksa 1 (yok), 0-2 adet ise 2 (hafif-orta), 3 ve daha fazla ise 3 (belirgin) olarak değerlendirildi.

Peritümöral lenfositik yanıt (Crohn benzeri yanıt) 1 (yok), 2 (hafif-orta) ve 3 (belirgin) olarak derecelendirildi.

Tümörde stromal reaksiyon hafif desmoplazi (1), orta derecede desmoplazi (2) ve şiddetli desmoplazi (3) olarak gruplandı.

İmmunohistokimyasal boyaların değerlendirilmesi

Ki-67, p53, MLH1 ve MSH2 için nükleer boyanma pozitif kabul edildi. MLH1 ve MSH2 için pozitif nükleer boyanma olması pozitif boyanma, boyanma olmaması negatif boyanma olarak yorumlandı. MLH1 ve MSH2 için normal epitelyum hücrelerinde, lenfositlerde ve stromal hücrelerdeki nükleer boyanma pozitif internal kontrol olarak kullanıldı. Ayrıca lam üzerinde eksternal pozitif kontrol olarak tonsil dokusu ve normal barsak dokusu kullanıldı. Ki-67 ve p53 için ortak skorlama sistemi kullanıldı. Bu skorlamaya göre %0-10 boyanma G0, %11-50 boyanma G1, %51-75 boyanma G2 ve %75 üzeri boyanma G3 olarak kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde ‘SPSS for Windows’ 13.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel ölçütlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında One Way Anova, Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu One Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher’s Exact testi kullanıldı. Ordinal değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Kendall Korelasyon testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.



4.BULGULAR

POLİPLERDE BULGULAR

- ❖ Toplamda 50 adet polipektomi olgusunun 21'i kadın (%42), 29'u (%58) erkekti.
- ❖ Vakalarda ortalama yaş 61,94 olup en büyük yaş 84, en küçük yaş 33 olarak saptandı. Hastaların 7 tanesi 50 yaş altında (%14) iken 43 tanesi 50 yaş üstünde (%86) idi.
- ❖ Poliplerin 20 tanesi tubuler adenom (%40), 20 tanesi tubulovillöz adenom (%40) ve 10 tanesi villöz adenom (%20) morfolojisinde idi.
- ❖ Tubuler adenomların %5'i (1 vaka) 50 yaş altında saptanırken, %95'i (19 vaka) 50 yaş üstünde saptandı.
- ❖ Tubulovillöz adenomların %25'i (5 vaka) 50 yaş altında saptanırken, %75'i (15 vaka) 50 yaş üstünde saptandı.
- ❖ Villöz adenomların %10'i (1 vaka) 50 yaş altında saptanırken, %90'i (9 vaka) 50 yaş üstünde saptandı.
- ❖ Tubuler adenomların %45'i kadın (9 vaka) %55'i erkek (11 vaka), tubulovillöz adenomların %45'i kadın (9 vaka) %55'i erkek (11 vaka), villöz adenomların %30'u kadın (3 vaka) %70'i erkek (7 vaka) olup cinsiyet ve histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,691$).
- ❖ Poliplerin 28 tanesi (%56) düşük derecede displazi, 22 tanesi (%44) yüksek derecede displazi içermekte idi.
- ❖ Hastalar 50 yaş üstü ve 50 yaş altı olarak sınıflandırıldığında yaş grupları ile adenomlardaki displazi derecesi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p> 0,05$).
- ❖ Poliplerin 4 tanesi çekum (%8), 4 tanesi çıkan kolon (%8), 1 tanesi hepatic fleksura (%2), 3 tanesi transvers kolon (%6), 2 t anesi splenik fleksura (%4), 7 tanesi inen kolon (%14), 16 tanesi sigmoid kolon (%32) ve 13 tanesi rektum (%26) yerleşimli idi.
- ❖ Poliplerin 13'ü saplı (%26), 37'si sesil (%74) görünümde idi.

- ❖ Tubuler adenomların %100'ü (20 vaka) sesil görünümde, tubulovillöz adenomların %55'i saplı (11 vaka) %45'i (9 vaka) sesil görünümde, villöz adenomların %20'si saplı (2 vaka) %80'i sesil görünümde izlenmiş olup polip şekli ile histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.001$).
- ❖ Polip boyutları tüm vakaların genelinde en küçük 0,2 cm, en büyük 5 cm, ortalama çap 1,15 cm olarak saptanmış olup; tubuler adenomlar en küçük 0,2 cm en büyük 1,1 cm (ortalama 0,47 cm), tubulovillöz adenomlar en küçük 0,2 cm en büyük 4,5 cm (ortalama 1,53 cm), villöz adenomlar en küçük 0,4 cm en büyük 5 cm (ortalama 1,78 cm) olarak belirlendi. Villöz adenomların tubulovillöz ve tubuler adenomlardan ($p = 0,003$), tubulovillöz adenomların da tubuler adenomlardan daha büyük boyutlu oldukları tespit edilmiş olup histolojik tip ile boyut arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p = 0,003$).
- ❖ Poliplerin bölgelere göre ortalama çaplarına bakıldığında çekumda 0,55 cm, çıkan kolonda 0,87 cm, hepatik fleksurada 0,40 cm, transvers kolonda 0,20 cm, splenik fleksurada 0,55 cm, inen kolonda 1,14 cm, sigmoid kolonda 1,26 cm ve rektumda 1,66 cm olarak belirlendi.
- ❖ Sağ kolon olarak çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolon; sol kolon olarak splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum belirlendi. Bu durumda sağ kolon ile sol kolonda yerleşimli poliplerin boyutları karşılaştırıldığında, sağ kolon poliplerinin (ortalama boyut 0,55 cm) sol kolon poliplerinden (ortalama boyut 1,34 cm) daha küçük boyutlu olduğu tespit edildi. Poliplerin boyut ve yerleşimleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulundu ($p = 0,006$).
- ❖ Hastalar 50 yaş üstü ve 50 yaş altı olarak sınıflandırıldığında, vakalarda yaş grupları ve sağ-sol kolon yerleşimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4: Adenom tipleriyle yaş, cinsiyet ve bulgular arasındaki ilişki

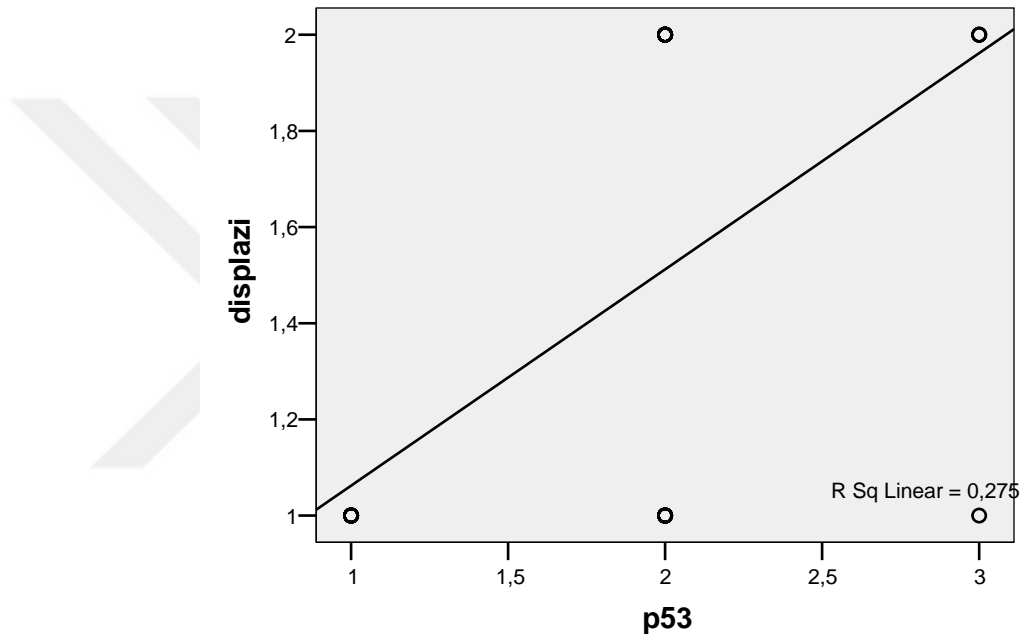
		TANI			
		Tubuler adenom	Tubulovillöz adenom	Villöz adenom	P değeri
Sayı/Yüzde		20 vaka (%40)	20 vaka (%40)	10 vaka (%20)	
Cinsiyet					0,691
	Kadın	9 vaka (%45)	9 vaka (%45)	3 vaka (%30)	
	Erkek	11 vaka (%55)	11 vaka (%55)	7 vaka (%70)	
Yaş					
	≥50 yaş	19 vaka (%95)	15 vaka (%75)	9 vaka (%90)	
	<50 yaş	1 vaka (%5)	5 vaka (%5)	1 vaka (%10)	
Polip şekli					<0.001
	Sesil	20 vaka (%100)	9 vaka (%45)	8 vaka (%80)	
	Saplı		11 vaka (%55)	2 vaka (%20)	
Ortalama çap		0,47 cm	1,53 cm	1,78	0,001
Displazi					<0.001
	Düşük dereceli	20 vaka (%100)	6 vaka (%30)	2 vaka (%20)	
	Yüksek dereceli		14 vaka (%70)	8 vaka (%80)	
p53					
	G1	13 vaka (%5)	-	-	
	G2	7 vaka (%35)	16 vaka (%80)	9 vaka (%90)	
	G3	-	4 vaka (%20)	1 vaka (%10)	
Ki-67					
	G1	11 vaka (%55)	1 vaka (%5)	-	
	G2	9 vaka (%45)	14 vaka (%70)	8 vaka (%80)	
	G3	-	5 vaka (%25)	1 vaka (%20)	
MLH1 boyanması		Pozitif boyanma	Pozitif boyanma	Pozitif boyanma	
MSH2 boyanması		Pozitif boyanma	Pozitif boyanma	Pozitif boyanma	

- ❖ Farklı boyutlardaki poliplerdeki displazi dereceleri karşılaştırıldığında, yüksek dereceli displaziye sahip poliplerin (ortalama çap 1,65 cm) düşük derecede displazi gösteren poliplerden (ortalama çap 0,76 cm) daha büyük boyutlu olduğu istatistiksel olarak saptandı ($p=0,005$).
- ❖ P53 derecelendirilmesinde tubuler adenomların %65'i G1, %35'i G2 özellikliydi. Tubulovillöz adenomların %80'i G2 ve %20'si G3 özellikliydi. Villöz adenomların ise %90'ı G2, %10'u G3 özellikliydi.
- ❖ P53 derecelendirilmesine poliplerin sağ-sol kolonda yerleşiminde göre bakıldığında sağ kolon yerleşimli adenomların %75'i G1,

%25'i G2 , sol kolon yerleşimli adenomların %10,5'i G1, %76,3'ü G2 ve %13,2'si G3 olarak saptandı.

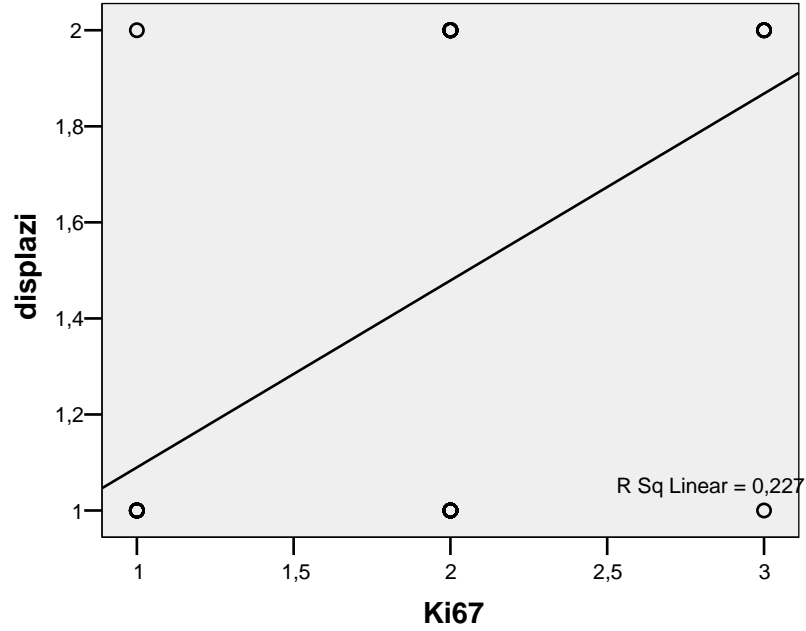
- ❖ Poliplerde displazi derecesi ile p53 boyanması değerlendirildiğinde, displazi ile p53 boyanması arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r=0,516$) (Grafik 1).

Grafik 1: Poliplerde displazi ile p53 arasındaki korelasyon



- ❖ Poliplerde displazi derecesi ile Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirildiğinde, displazi ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r=0,458$) (Grafik 2).

Grafik 2: Poliplerde displazi ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki korelasyon



- ❖ Ki-67 derecelendirilmesinde tubuler adenomların %55'i G1, %45'i G2 özellikteydi. Tubulovillöz adenomların %5'i G1, %70'i G2 ve %25'i G3 özellikteydi. Villöz adenomların ise %80'i G2, %20'si G3 özellikteydi.
- ❖ Ki-67 derecelendirilmesine poliplerin sağ-sol kolonda yerleşiminde göre bakıldığında sağ kolon yerleşimli adenomların %66,7'si G1, %33,3'ü G2 , sol kolon yerleşimli adenomların %10,5'i G1, %71,1'i G2 ve %18,4'ü G3 olarak saptandı.
- ❖ Adenomların histolojik tipleri ile displazi dereceleri karşılaştırıldığında tubuler adenomların %100'ünün düşük derecede displazi, tubulovillöz adenomların %30'unun düşük derecede displazi, %70'inin yüksek derecede displazi, villöz adenomların %20'sinin düşük derecede displazi, %80'inin yüksek derecede displazi içerdiği belirlendi. Adenomların histolojik tipi ile displazi derecesi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı ($p < 0.001$).

- ❖ MLH1 ve MSH2 boyalarıyla adenomların hepsinde pozitif boyanma izlendi.

KANSERLERDE BULGULAR

- ❖ Toplamda 52 adet KRK olgusunun 22'si kadın (%42,3), 30'u (%57,7) erkekti.
- ❖ Vakalarda ortalama yaş 62,4 olup en büyük yaş 86, en küçük yaş 36 saptandı. Hastaların 12 tanesi 50 yaş altında (%23,1) iken 40 tanesi 50 yaş üstünde (%76,9) idi.
- ❖ Kadınlarda ve erkeklerde yaş ortalaması 62 olarak saptandı.
- ❖ Vakaların %48,1'i (25 vaka) adenokarsinom, NOS, %19,2'si müsinöz komponentli adenokarsinom (10 vaka), %26,9'u müsinöz adenokarsinom (14 vaka) ve %5,8'i (3 vaka) taşlı yüzük hücreli karsinom idi.
- ❖ Adenokarsinom, NOS'ların %36'sı (9 vaka) 50 yaş altında iken %64'ü (16 vaka) 50 yaş üstünde saptandı.
- ❖ Müsinöz komponentli adenokarsinomların %10'u (1 vaka) 50 yaş altında iken %90'ı (9 vaka) 50 yaş üstünde saptandı.
- ❖ Müsinöz adenokarsinomların %14,3'ü (2 vaka) 50 yaş altında iken %85,7'si (12 vaka) 50 yaş üstünde saptandı.
- ❖ Taşı yüzük hücreli karsinomların %100'ü (3 vaka) 50 yaş üstünde saptandı.
- ❖ 50 yaş altında saptanan tümörlerin %41,7'si kadında %58,3'ü erkekte, 50 yaş üstünde saptanan tümörlerin %42,5'si kadında %57,5'i erkekte izlenmiş olup yaş grupları ile cinsiyet grupları arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlenmedi ($p>0,05$).
- ❖ Adenokarsinom, NOS'ların %8'i çekumda, %16'sı çıkan kolonda, %8'i hepatik fleksurada, %4'ü transvers kolonda, %12'si splenik fleksurada, %4'ü inen kolonda, %40'ı sigmoid kolonda ve %8'i rektumda yerleşimliydi.

- ❖ Müsinöz komponentli adenokarsinomların %30'u çekumda, %20'si çıkan kolonda, %10'u inen kolonda, %20'si sigmoid kolonda ve %20'si rektumda yerleşimliydi.
- ❖ Müsinöz adenokarsinomların %35,7'si çekumda, %7,1'i çıkan kolonda, %14,3'ü transvers kolonda, %7,1'i splenik fleksurada, %21,4'ü inen kolonda, %14,3'ü sigmoid kolonda yerleşimliydi.
- ❖ Taşlı yüzük hücreli karsinomların %33,3'ü çekumda, %33,3'ü hepatik fleksurada ve %33,3'ü rektumda yerleşimliydi.
- ❖ Sağ kolon olarak çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolon; sol kolon olarak splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum belirlendiğinde adenokarsinom (NOS)'ların %36'sı sağ kolon %64'ü sol kolon, müsinöz komponentli adenokarsinomların %50'si sağ %50'si sol kolon, müsinöz adenokarsinomların %57,1'i sağ kolon %42,9'u sol kolon, taşlı yüzük hücreli karsinomların %66,7'si sağ kolon %33,3'ü sol kolon yerleşimdi olarak saptandı.
- ❖ Tümörler makroskopik olarak %78 oranında ülserovejetan, %9,6 oranında ülsere, %5,8 oranında anüler, %3,8 oranında vejetan ve %1,9 oranında polipoid görünümde izlendi.
- ❖ Sağ kolonda yerleşen tümörlerin %83,3'ü ülserovejetan, %4,2'si ülsere, %8,3'ü anüler, %4,2'si vejetan görünümde iken, sol kolonda yerleşen tümörlerin %75'i ülserovejetan, %14,3'ü ülsere, %3,6'sı anüler, %3,6'sı vejetan, %3,6'sı polipoid görünümde izlendi.
- ❖ Vakaların %5,8'i iyi diferansiye, %55,8'i orta derecede diferansiye, %5,8'i az diferansiye olarak saptanırken vakaların %32'sine diferansiyasyon derecelendirilmesi uygulanmadı.
- ❖ Olguların %61,5'i (32 vaka) düşük dereceli iken %38,5'i (20 vaka) yüksek dereceli olarak saptandı.
- ❖ Vakaların %1,9'u (1 vaka) pTis, %15,4'ü (8 vaka) pT2, %69,2'si (36 vaka) pT3, %11,5'i (6 vaka) pT4a, %1,9'u (1 vaka) pT4b olduğu tespit edildi.

- ❖ Vakaların %65,4'ünde (34 vaka) nekroz saptanırken %34,6'sında (18 vaka) nekroz görülmedi.
- ❖ Perinöral invazyon vakaların %26,9'unda (14 vaka) görüldü, %73,1'inde (38 vaka) görülmedi.
- ❖ Lenfatik invazyon vakaların %42,3'ünde (22 vaka) görüldü, %57,7'sinde (30 vaka) görülmedi.
- ❖ Vakaların %57,7'si (30 vaka) N0, %7,7'si N1a (4 vaka), %17,3'ü N1b (9 vaka), %9,6'sı N2a (5 vaka) ve %7,7'si N2b (4 vaka) idi.
- ❖ Tümör nodülü vakaların %9,6'sında (5 vaka) saptanmış olmuş %90,4'ünde (47 vaka) izlenmedi.
- ❖ Olguların birinde kan damarı invazyonu vardı.
- ❖ Stromal reaksiyon vakaların %25'inde (13 vaka) hafif, %67,3'ünde (35 vaka) orta derecede ve %7,7'sinde (4 vaka) şiddetli derecede saptandı.
- ❖ Olguların hiçbirinde cerrahi sınırlarda pozitiflik yoktu.
- ❖ İntratümöral lenfositik yanıt vakaların %17,3'ünde (9 vaka) saptanmazken, vakaların %63,5'inde (33 vaka) hafif-orta derecede ve %19,2'sinde (10 vaka) belirgin derecede izlendi.
- ❖ Crohn benzeri yanıt vakaların %61,5'inde (32 vaka) saptanmazken, vakaların %28,8'inde (15 vaka) hafif-orta derecede ve %9,6'sında (5 vaka) belirgin derecede izlendi.
- ❖ Adenokarsinom, NOS vakalarının %4'ünde (1 vaka), müsinöz komponentli adenokarsinomların %30'unda (3 vaka), müsinöz adenokarsinomların %50'sinde (7 vaka) ve taşlı yüzük hücreli karsinomların %66,7'sinde (2 vaka) MLH1 ile negatif boyanma saptandı. Toplamda tüm vakaların %25'inde MLH1 ile negatif boyanma izlendi.
- ❖ Adenokarsinom, NOS vakalarının tamamında (25 vaka), müsinöz komponentli adenokarsinomların %80'inde (8 vaka), müsinöz adenokarsinomların tamamında (14 vaka) ve taşlı yüzük hücreli karsinomların tamamında (3 vaka) MSH2 ile pozitif boyanma izlendi. Sadece müsinöz komponentli adenokarsinomların

%20'sinde (2 vaka) MSH2 ile negatif boyanma saptandı. Toplamda tüm vakaların %3,8'inde MSH2 ile negatif boyanma izlenmiştir.

Tablo 5 : Kanser tipleriyle yaş, cinsiyet ve bulgular arasındaki ilişkiler

		TANI			
		Adenokarsinom, NOS	Müsinöz komponentli adenokarsinom	Müsinöz adenokarsinom	Taşlı yüzük hücreli karsinom
Yaş	≥50 yaş	16 vaka (%64)	9 vaka (%90)	12 vaka (%85,7)	3 vaka (%100)
	<50	9 vaka (%36)	1 vaka (%10)	2 vaka (%14,3)	-
Yerleşim	Çekum	2 vaka (% 8)	3 vaka (%30)	5 vaka (%35,7)	1 vaka (%33,3)
	Çıkan kolon	4 vaka (%16)	2 vaka (%20)	1 vaka (%7,1)	-
	Hepatik fleksura	2 vaka (%8)	-	-	1 vaka (%33,3)
	Transvers kolon	1 vaka (%4)	-	2 vaka (%14,3)	-
	Splenik fleksura	3 vaka (%12)	-	1 vaka (%7,1)	-
	İnen kolon	1 vaka (% 4)	1 vaka (%10)	3 vaka (%21,4)	-
	Sigmoid kolon	10 vaka (%40)	2 vaka (%20)	2 vaka (%14,3)	-
	Rektum	2 vaka (%8)	2 vaka (%20)	-	1 vaka (%33,3)
Yerleşim	Sağ kolon	9 vaka (%36)	5 vaka (%50)	8 vaka (%57,1)	2 vaka (%66,7)
	Sol kolon	16 vaka (%64)	5 vaka (%50)	6 vaka (%42,9)	1 vaka (%33,3)
MLH1	Pozitif boyanma	24 vaka (%96)	7 vaka (%70)	7 vaka (%50)	1 vaka (%33,3)
	Negatif boyanma	1 vaka (%4)	3 vaka (%30)	7 vaka (%50)	2 vaka (%66,7)
MSH2	Pozitif boyanma	25 vaka (%100)	8 vaka (%80)	14 vaka (%100)	3 vaka (%100)
	Negatif boyanma	-	2 vaka (%20)	-	-
p53	G0	5 vaka (%20)	-	2 vaka (%14,3)	-
	G1	4 vaka (%16)	2 vaka (%20)	6 vaka (%42,9)	-
	G2	2 vaka (%8)	2 vaka (%20)	1 vaka (%7,1)	1 vaka (%33,3)
	G3	14 vaka (%56)	6 vaka (%60)	5 vaka (%35,7)	2 vaka (%66,7)
	Ki-67	G1	-	-	2 vaka (%14,3)
G2	8 vaka (%32)	3 vaka (%30)	7 vaka (%50)	1 vaka (%33,3)	
G3	17 vaka (%68)	7 vaka (%70)	5 vaka (%35,7)	2 vaka (%66,7)	

- ❖ Adenokarsinom, NOS'lar (%4'ünde negatif boyanma) ile müsinöz komponentli adenokarsinomlar (%30'unda negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MLH1 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,061$).

Tablo 6: Adenokarsinom, NOS ile müsinöz komponentli adenokarsinoların MLH1 boyanmasının karşılaştırılması

MLH1	TANI		P değeri
	Adenokarsinom,NOS	Müsinöz komponentli adenokarsinom	
Pozitif boyanma	%96 24 vaka	%70 7 vaka	0,061
Negatif boyanma	%4 1 vaka	%30 3 vaka	

- ❖ Adenokarsinom (NOS)'lar (negatif boyanma izlenmedi) ile müsinöz komponentli adenokarsinomlar (%20'sinde negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MSH2 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0,076$).

Tablo 7: Adenokarsinom, NOS ile müsinöz komponentli adenokarsinoların MSH2 boyanmalarının karşılaştırılması

MSH2	TANI		P değeri
	Adenokarsinom,NOS	Müsinöz komponentli adenokarsinom	
Pozitif boyanma	%100 25 vaka	%80 8 vaka	0,076
Negatif boyanma	%0 -	%20 2 vaka	

- ❖ Adenokarsinom (NOS)'lar (%4'ünde negatif boyanma) ile müsinöz adenokarsinomlar (%50'sinde negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MLH1 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0,001$).

Tablo 8: Adenokarsinom, NOS ile müsinöz adenokarsinoların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

MLH1	TANI		P değeri
	Adenokarsinom,NOS	Müsinöz adenokarsinom	
Pozitif boyanma	%96 24 vaka	%50 7 vaka	0,001
Negatif boyanma	%4 1 vaka	%50 7 vaka	

- ❖ Tüm adenokarsinom (NOS), müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomlarda MSH2 ile pozitif boyanma saptandı.
- ❖ Adenokarsinom (NOS)'lar (%4'ünde negatif boyanma) ile taşlı yüzük hücreli karsinomlar (%66,7'sinde negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MLH1 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0,023$).

Tablo 9 : Adenokarsinom, NOS ile taşlı yüzük hücreli karsinomların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

MLH1	TANI		P değeri
	Adenokarsinom, NOS	Taşlı yüzük hücreli karsinom	
Pozitif boyanma	%96 24 vaka	%33,3 1 vaka	0,023
Negatif boyanma	%4 1 vaka	%66,7 2 vaka	

- ❖ Müsinöz komponentli adenokarsinomlar (%30' unda negatif boyanma) ile müsinöz adenokarsinomlar (%50'sinde negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MLH1 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,421$).

Tablo 10: Müsinöz komponentli adenokarsinomlar ile müsinöz adenokarsinomların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

MLH1	TANI		
	Müsinöz komponentli adenokarsinom	Müsinöz adenokarsinom	P değeri
Pozitif boyanma	%70 7 vaka	%50 7 vaka	0,421
Negatif boyanma	%30 3 vaka	%50 7 vaka	

❖ Müsinöz komponentli adenokarsinomlar (%20'sinde negatif boyanma) ile müsinöz adenokarsinomlar (negatif boyanma izlenmedi) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MSH2 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,163$).

Tablo 11: Müsinöz komponentli adenokarsinomlar ile müsinöz adenokarsinomların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

MSH2	TANI		
	Müsinöz komponentli adenokarsinom	Müsinöz adenokarsinom	P değeri
Pozitif boyanma	%80 8 vaka	%100 14 vaka	0,163
Negatif boyanma	%20 2 vaka	-	

❖ Müsinöz komponentli adenokarsinomlar (%30'unda negatif boyanma) ile taşlı yüzük hücreli karsinomlar (%66,7'sinde negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MLH1 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,510$).

Tablo 12: Müsinöz komponentli adenokarsinom ile taşlı yüzük hücreli karsinomların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

MLH1	TANI		
	Müsinöz komponentli adenokarsinom	Taşlı yüzük hücreli karsinom	P değeri
Pozitif boyanma	%70 7 vaka	%33,3 1 vaka	0,510
Negatif boyanma	%30 3 vaka	%66,7 2 vaka	

- ❖ Müsinöz komponentli adenokarsinomlar (%20'sinde negatif boyanma) ile taşlı yüzük hücreli karsinomlarla (negatif boyanma izlenmedi) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MSH2 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13: Müsinöz komponentli adenokarsinom ile taşlı yüzük hücreli karsinomların MSH2 boyanmalarının karşılaştırılması

MSH2	TANI		
	Müsinöz komponentli adenokarsinom	Taşlı yüzük hücreli karsinom	P değeri
Pozitif boyanma	%80 8 vaka	%100 3 vaka	1,000
Negatif boyanma	%20 2 vaka	-	

- ❖ Müsinöz adenokarsinomlar (%50'sinde negatif boyanma) ile taşlı yüzük hücreli karsinomlar (%66,7'sinde negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MLH1 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14: Müsinöz adenokarsinom ile taşlı yüzük hücreli karsinomların MLH1 boyanmalarının karşılaştırılması

MLH1	TANI		
	Müsinöz adenokarsinom	Taşlı yüzük hücreli karsinom	P değeri
Pozitif boyanma	%50 7 vaka	%33,3 1 vaka	
Negatif boyanma	%50 7 vaka	%66,7 2 vaka	1,000

- ❖ Tümörler sağ kolon yerleşimli ve sol kolon yerleşimli olarak sınıflandığında, MLH1 ile negatif boyanan tümörlerin %69,2'sinin (9 vaka) sağ kolon yerleşimli; %30,8'inin sol kolon yerleşimli olduğu saptanmış olup yerleşim yeri ile MLH1 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,108$). Ayrıca MSH2 ile negatif boyanan tümörlerin tamamı (2 vaka) sağ kolon yerleşimli olduğu saptanmış olup yerleşim yeri ile MSH2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,208$).
- ❖ Hastaların yaş aralığı 50 yaş üstü ve altı olarak sınıflandırıldığında, MLH1 ile negatif boyanma gösteren vakaların %15,4'ü (2 vaka) 50 yaş altında, %84,6'sı (11 vaka) 50 yaş ve üstünde tespit edildi. Yaş grupları ile MLH1 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,706$). MSH2 ile negatif boyanma gösteren vakaların %50'si (1 vaka) 50 yaş altında, % 50'si yaş (1 vaka) ve üstünde tespit edildi. Yaş grupları ile MSH2 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,412$).
- ❖ MLH1 negatif vakaların %53,8'i (7 vaka) kadın %46,2'si (6 vaka) erkek hastaydı. Cinsiyet ile MLH1 negatifliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,331$).
- ❖ MSH2 negatif vakaların tamamı (2 vaka) erkek hastaydı. Cinsiyet ile MSH2 negatifliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,502$).

- ❖ MLH1 negatif vakaların %92,3'ü (12 vaka) MSH2 ile pozitif boyanırken, %7,7'si (1 vaka) MSH2 ile negatif boyandı.
- ❖ MLH1 negatif vakaların %30,8'i (4 vaka) orta derecede diferansiye saptanırken, MLH1 negatif vakaların %69,2'sine (9 vaka) diferansiyasyon uygulanmadı.
- ❖ MSH2 negatif vakaların tamamı orta derecede diferansiye olarak saptandı.
- ❖ MLH1 negatif vakaların %30,8'i (4 vaka) düşük dereceli iken %69,2'si (9 vaka) yüksek dereceli idi. Histolojik derece ile MLH1 negatifliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı ($p = 0,021$).
- ❖ MSH2 negatif vakaların tamamı düşük dereceli olup MSH2 negatifliği ile histolojik derece arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,517$).
- ❖ MLH1 negatif vakaların %15,4'ü (2 vaka) pT2, %61,5'i (8 vaka) pT3, %15,4'ü (2 vaka) pT4a ve %7,7'si (1 vaka) pT4b evrede idi.
- ❖ MSH2 negatif vakaların tamamı pT3 evrede idi.
- ❖ MLH1 negatif vakaların %61,5'inde (8 vaka) nekroz izlenirken %38,5'inde (5 vaka) nekroz izlenmedi. Nekroz varlığı ile MLH1 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p= 0,747$).
- ❖ MSH2 negatif vakaların yarısında nekroz izlenirken MSH2 boyamasıyla nekroz varlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p> 0,05$).
- ❖ MLH1 negatif vakaların %30,8'inde (4 vaka) perinöral invazyon izlenirken %69,2'sinde (9 vaka) perinöral invazyon izlenmedi. Perinöral invazyon varlığı ile MLH1 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p= 0,729$).
- ❖ MSH2 negatif vakaların hiçbirinde perinöral invazyon izlenmedi. Perinöral invazyon varlığı ile MSH2 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p> 0,05$).
- ❖ MLH1 negatif vakaların %46,2'sinde (6 vaka) lenfatik invazyon izlenirken %53,8'inde (7 vaka) lenfatik invazyon izlenmedi.

Lenfatik invazyon varlığı ile MLH1 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

- ❖ MSH2 negatif vakaların yarısında lenfatik invazyon izlenirken yarısında lenfatik invazyon izlenmedi. Lenfatik invazyon varlığı ile MSH2 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
- ❖ Makroskopik olarak MLH1 negatif vakaların %69,2'si (9 vaka) ülserovejetan, %15,4'ü (2 vaka) ülsere, %7,7'si (1 vaka) anüler, %7,7'si (1 vaka) vejetan görünümde idi. MSH2 negatif vakaların yarısı ülserovejetan yarısı ülsere görünümde idi.
- ❖ MLH1 negatif kanserlerin %46,2'sinde (6 vaka) lenf nodu tutulumu izlenirken %53,8'inde (7 vaka) lenf nodu tutulumu izlenmedi. MLH1 boyanması ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
- ❖ MSH2 negatif kanserlerin yarısında lenf nodu tutulumu izlenirken yarısında lenf nodu tutulumu izlenmedi. MSH2 boyanması ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
- ❖ MLH1 negatif vakaların %53,8'i (7 vaka) NO, %30,8'i (4 vaka) N1b, %7,7'si (1 vaka) N2a, %7,7'si (1 vaka) N2b evrede idi.
- ❖ MSH2 negatif vakaların yarısı N0 yarısı N1b evrede idi.
- ❖ MLH1 negatif vakaların %15,4'ünde (2 vaka) tümör nodülü saptanırken %84,6'sında (11 vaka) tümör nodülü izlenmedi. Tümör nodülü varlığı ile MLH1 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
- ❖ MSH2 negatif vakalarda tümör nodülü saptanmadı. Tümör nodülü varlığı ile MSH2 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
- ❖ MLH1 negatif vakaların %23,1'inde (3 vaka) tumorde hafif derecede stromal reaksiyon, %76,9'unda (10 vaka) orta derecede stromal reaksiyon saptandı.
- ❖ MSH2 negatif tümörlerde orta derecede stromal reaksiyon saptandı.

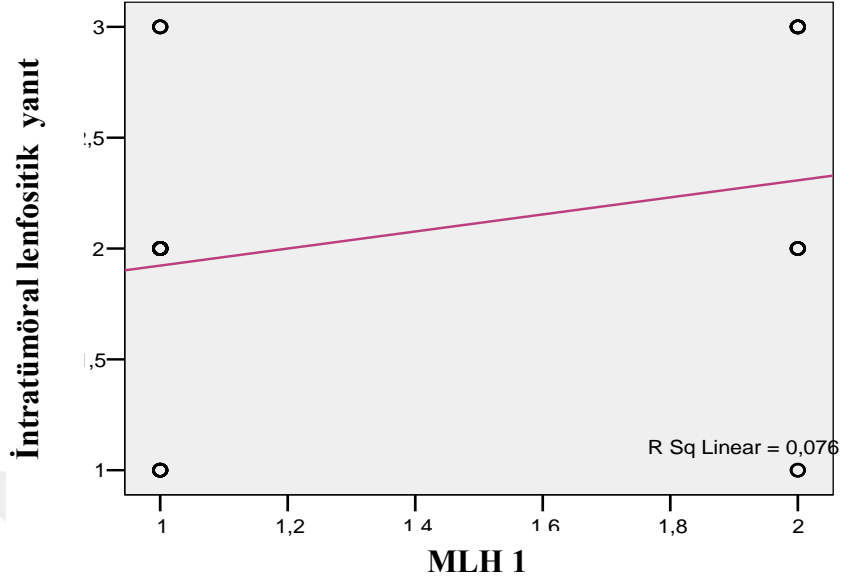
Tablo 15: Kanserlerde MLH1 ve MSH2 boyanmaları ile diğer bulguların karşılaştırılması

	MLH1+	MLH1-	P	MSH2+	MSH2-	P
Cinsiyet			<i>0,331</i>			<i>0,502</i>
Kadın	15 vaka (%38,5)	7 vaka (%53,8)		22 vaka (%44)	-	
Erkek	24 vaka (%61,5)	6 vaka (%46,2)		28 vaka (%56)	2 vaka (%100)	
Diferansiyasyon						
İyi diferansiye	3 vaka (%7,7)	-		3 vaka (%6)	-	
Orta derecede d.	25vaka (%64,1)	4 vaka (%30,8)		27 vaka (%54)	2 vaka (%100)	
Az diferansiye	3 vaka (%7,7)	-		3 vaka (%6)	-	
Uygulanmadı	8 vaka (%20,5)	9 vaka (%69,2)		17 vaka (%34)	-	
Histolojik grade			<i>0,021</i>			<i>0,517</i>
Düşük	28 vaka (%71,8)	4 vaka (%30,8)		30 vaka (%60)	2 vaka (%100)	
Yüksek	11 vaka (%28,2)	9 vaka (%69,2)		20 vaka (%40)	-	
pT						
pTis	1 vaka (%2,6)	-		1 vaka (%2)	-	
pT1	-	-		-	-	
pT2	6 vaka (%15,4)	2 vaka (%15,4)		8 vaka (%16)	-	
pT3	28vaka (%71,8)	8 vaka (%61,5)		34 vaka (%68)	2 vaka(%100)	
pT4a	4 vaka (%10,3)	2 vaka (%15,4)		6 vaka (%12)	-	
pT4b	-	1 vaka (%7,7)		1 vaka (%2)	-	
Nekroz			<i>0,747</i>			<i>1,000</i>
Var	26 vaka (%66,7)	8 vaka (%61,5)		33 vaka (%66)	1 vaka (%50)	
Yok	13 vaka (%33,7)	5 vaka (%38,5)		17 vaka (%34)	1 vaka (%50)	
Perinöral invazyon			<i>0,729</i>			<i>1,000</i>
Var	10 vaka (%25,6)	4 vaka (%30,8)		14 vaka (%28)	-	
Yok	29 vaka (%74,4)	9 vaka (%69,2)		36 vaka (%72)	2 vaka (%100)	
Lenfatik invazyon			<i>1,000</i>			<i>1,000</i>
Var	16 vaka (%41)	6 vaka(%46,2)		21 vaka (%42)	1 vaka (%50)	
Yok	23 vaka (%59)	7 vaka(%53,8)		29 vaka (%58)	1 vaka (%50)	
Makroskopik görünüm						
Ülserovejetan	32 vaka (%82,1)	9 vaka (%69,2)		40 vaka (%80)	1 vaka (%50)	
Ülsere	3 vaka (%7,7)	2 vaka (%15,4)		4 vaka (%8)	1 vaka (%50)	
Anüler	2 vaka (%5,1)	1 vaka (%7,7)		3 vaka (%6)	-	
Vejetan	1 vaka (%2,6)	1 vaka (%7,7)		2 vaka (%4)	-	
Polipoid	1 vaka (%2,6)	-		1 vaka (%2)	-	
Lenf nodu invazyonu			<i>1,000</i>			<i>1,000</i>
Var	6 vaka (%41)	6 vaka (%46,2)		21 vaka (%42)	1 vaka (%50)	
Yok	23 vaka (%59)	7 vaka (%53,8)		29 vaka (%58)	1 vaka (%50)	
N						
N0	23 vaka (%59)	7 vaka (%53,8)		29 vaka (%58)	1 vaka (%50)	
N1a	4 vaka (%10,3)	-		4 vaka (%8)	-	
N1b	5 vaka (%12,8)	4 vaka (%30,8)		8 vaka (%16)	1 vaka (%50)	
N2a	4 vaka (%10,3)	1 vaka (%7,7)		5 vaka (%10)	-	
N2b	3 vaka (%7,7)	1 vaka (%7,7)		4 vaka (% 8)	-	

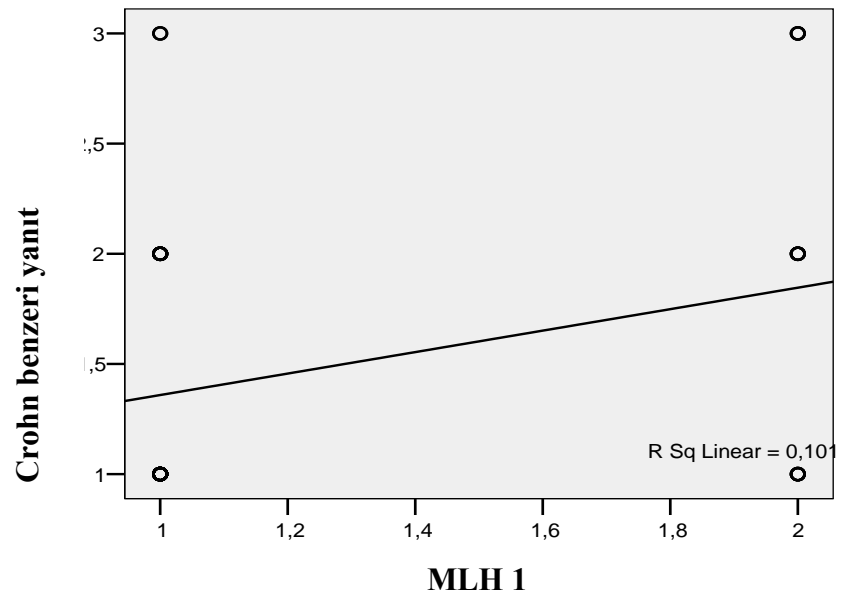
	MLH1+	MLH1-	P	MSH2+	MSH2-	P
Tumor nodülü			0,589			1,000
Var	3 vaka (%7,7)	2 vaka (%15,4)		5 vaka (%10)	-	
Yok	36 vaka (%92,3)	11 vaka (%84,6)		45 vaka (%90)	2 vaka(%100)	
Stromal reaksiyon						
Hafif	10 vaka (%25,6)	3 vaka (%23,1)		13 vaka (%26)	-	
Orta	25 vaka (%64,1)	10 vaka(%76,9)		33 vaka (%66)	2 vaka	
Şiddetli	4 vaka (%10,3)	-		4 vaka (%8)	(%100)	
İntratümöral lenfositik yanıt						
Yok	7 vaka (%17,9)	2 vaka (%15,4)		9 vaka (%18)	-	
Hafif-orta	28 vaka (%71,8)	5 vaka (%38,5)		32 vaka (%64)	1 vaka (%50)	
Belirgin	4 vaka (%10,3)	6 vaka (%46,2)		9 vaka (%18)	1 vaka (%50)	
Crohn benzeri yanıt			0,048			1,000
Yok	27 vaka (%69,2)	5 vaka (%38,5)		31 vaka (%62)	1 vaka (%50)	
Hafif-orta	10 vaka (%25,6)	5 vaka (%38,5)		15 vaka (%30)	-	
Belirgin	2 vaka (%5,1)	3 vaka (%23,1)		4 vaka (%8)	1 vaka (%50)	

- ❖ MLH1 negatif vakaların %15,4'ünde (2 vaka) intratumoral lenfositik yanıt izlenmedi, %38,5'inde (5 vaka) hafif-orta derecede intratumoral lenfositik yanıt, %46,2'sinde (6 vaka) belirgin derecede intratumoral lenfositik yanıt saptandı.
- ❖ MSH2 negatif vakaların yarısında hafif-orta derecede intratumoral lenfositik yanıt, yarısında belirgin derecede intratumoral lenfositik yanıt izlendi.
- ❖ MLH1 negatif vakaların %38,5'inde (5 vaka) Crohn benzeri yanıt izlenmezken, %38,5'inde (5 vaka) hafif-orta derecede, %23,1'inde (3 vaka) belirgin) Crohn benzeri yanıt izlendi. Crohn benzeri yanıt varlığı ile MLH1 negatif boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı ($p= 0,048$).
- ❖ MLH1 negatif boyanması ile intratumoral lenfositik yanıt ($p= 0,048$, $r = 0,267$) ve Crohn benzeri yanıt ($p= 0,031$, $r=0,292$) arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı (Grafik 3 ve 4).

Grafik 3: İnatrütümöral lenfositik yanıt ile MLH1 negatif boyanması arasındaki korelasyon grafiği



Grafik 4: Crohn benzeri yanıt ile MLH1 negatif boyanması arasındaki korelasyon grafiği



S

- ❖ MH2 negatif vakaların yarısında Crohn benzeri yanıt izlenmezken yarısında belirgin Crohn benzeri yanıt izlendi. Crohn benzeri yanıt

varlığı ile MSH2 negatif boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

- ❖ P53 derecelendirmesinde iyi diferansiye tümörlerin %33,3'ü G0, %66,7'si G1; orta derecede diferansiye tümörlerin %10,3'ü G0, %13,8'i G1, %13,8'i G2, %62,1'inde G3 boyanma yoğunluğu; az diferansiye tümörlerin %33,3'ü G0, %66,7'si G3 boyanma yoğunluğu; diferansiyasyon uygulanmayan tümörlerin %11,8'i G0, %35,3'ü G1, %11,8'i G2, %41,2'sinde G3 boyanma yoğunluğu saptandı.
- ❖ Ki-67 derecelendirmesinde iyi diferansiye tümörlerin %66,7'si G2, %33,3'ü G3 evrede; orta derecede diferansiye tümörlerin %27,6'sı G2, %72,4'ü G3 evrede; az diferansiye tümörlerin %33,3'ü G2, %66,7'sinde G3 boyanma yoğunluğu; diferansiyasyon uygulanmayan tümörlerin %11,8'i G1, %47,1'i G2, %41,2'sinde G3 boyanma yoğunluğu saptandı.
- ❖ P53 derecelendirmesinde düşük dereceli tümörlerin %12,5'i G0, %18,8'i G1, %12,5'i G2, %56,3'ü G3 boyanma yoğunluğu; yüksek dereceli tümörlerin %15'i G0, %30'u G1, %10'u G2, %45'inde ise G3 boyanma yoğunluğu saptandı.
- ❖ P53 derecelendirmesinde nekroz içeren tümörlerin %17,6'sı G0, %17,6'sı G1, %8,8'i G2 ve %55,9'u G3 grubunda idi.
- ❖ Ki-67 derecelendirmesinde nekroz içeren tümörlerin %29,4'ü G2, %70,6'sı G3 grubunda idi.
- ❖ P53 derecelendirmesinde perinöral invazyon içeren olguların %28,6'sı G0, %21,4'ü G1, %50'si G3 grubunda saptandı.
- ❖ Ki-67 derecelendirmesinde perinöral invazyon içeren olguların %35,7'si G2, %64,3'ü G3 grubunda saptandı.
- ❖ P53 derecelendirmesinde lenfatik invazyon içeren olguların %27,3'ü G0, %18,2'si G1, %4,5'i G2, %50'si G3 grubunda saptandı.
- ❖ Ki-67 derecelendirmesinde perinöral invazyon içeren olguların %36,4'ü G2, %63,6'sı G3 grubunda saptandı.

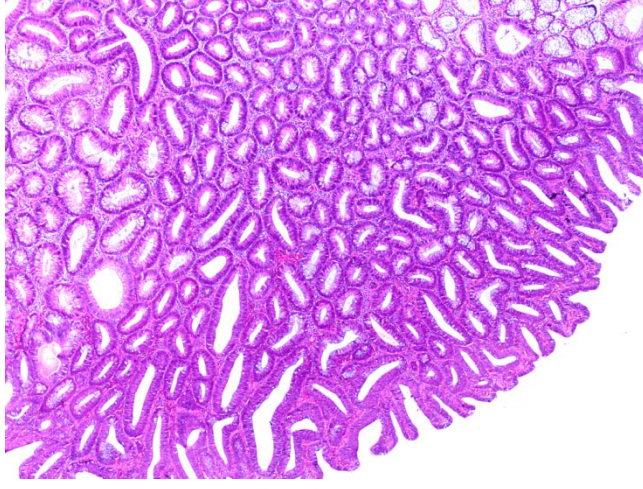
- ❖ Tumor nodülü saptanan vakaların p53 derecelendirmesinde %20'si G1, %20'si G2, %60'ı G3 grubunda saptandı.
- ❖ Tumor nodülü saptanan vakaların Ki-67 derecelendirmesinde %20'si G2, %80'i G3 grubunda saptandı.
- ❖ MLH1 negatif vakaların %7,7'sinde (1 vaka) p53 ile negatif boyanma, %92,3'ünde pozitif boyanma izlendi. MLH1 ile p53 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,664$).

Tablo 16: p53 boyanması ile MLH1 boyanmasının ilişkisi

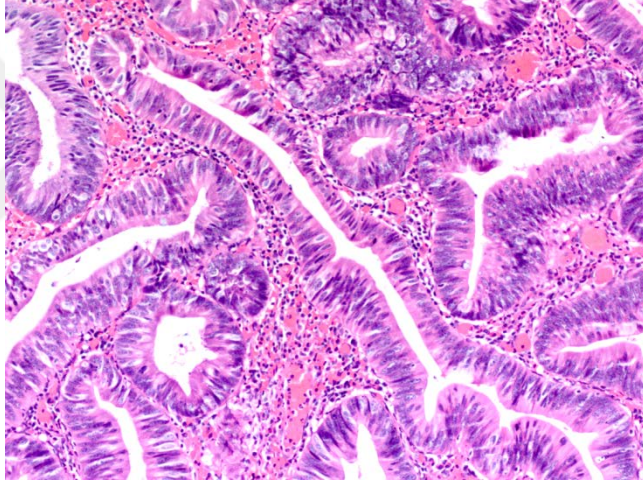
MLH1	TANI		P değeri
	P53+	P53-	
Pozitif boyanma	%73,3 33 vaka	%85,7 6 vaka	
Negatif boyanma	%26,7 12 vaka	%14,3 1 vaka	0,664

- ❖ MSH2 negatif boyanan vakalarında p53 ile pozitif boyanma saptandı. MSH2 ve p53 boyanmaları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p = 1,00$)

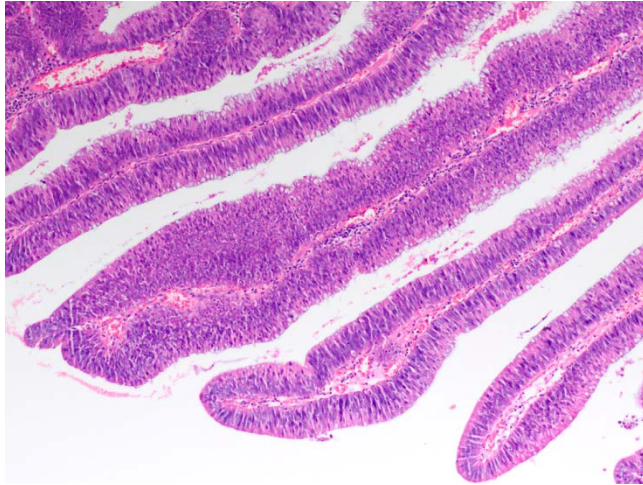
RESİMLER



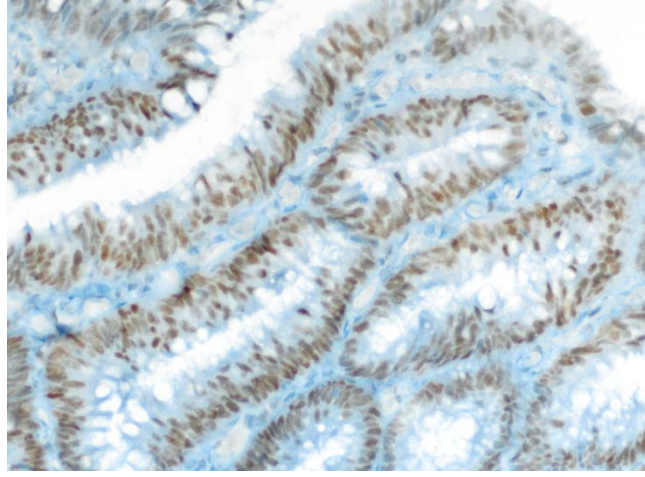
Resim 1: Tubuler adenom (H&E, x40)



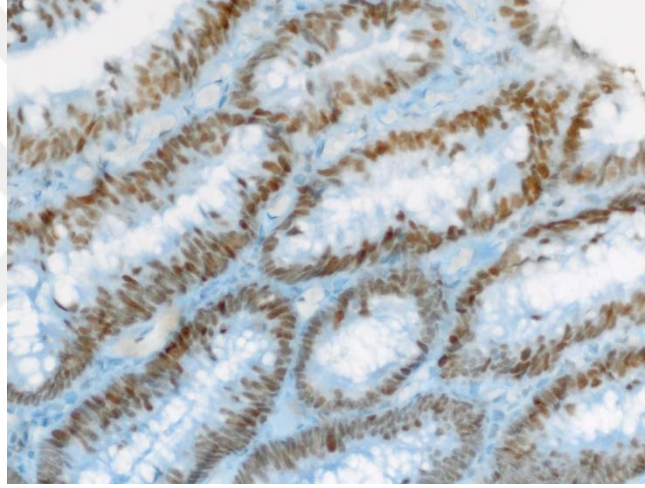
Resim 2: Tubulovillöz adenom (H&E, x200)



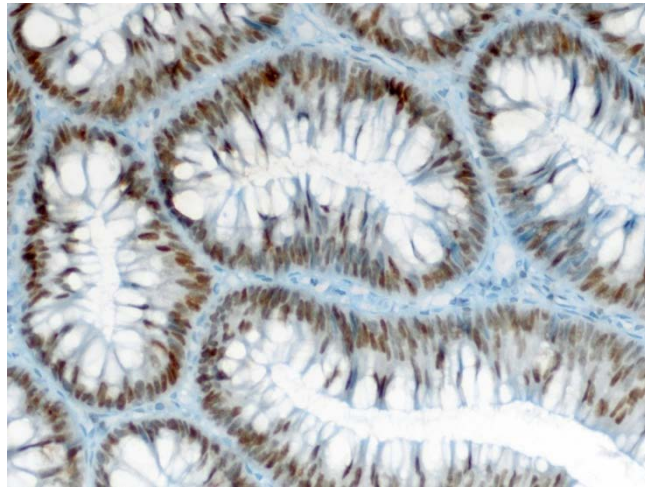
Resim 3: Villöz adenom (H&E, x100)



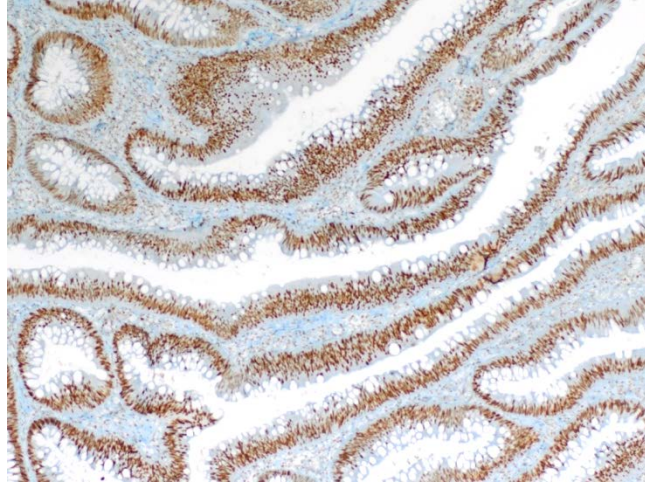
Resim 4: MLH1 pozitif boyanan tubuler adenom (x400)



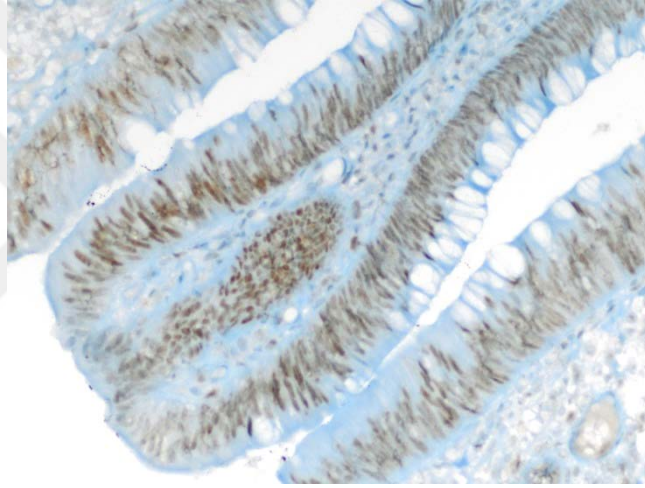
Resim 5: MSH2 pozitif boyanan tubuler adenom (x400)



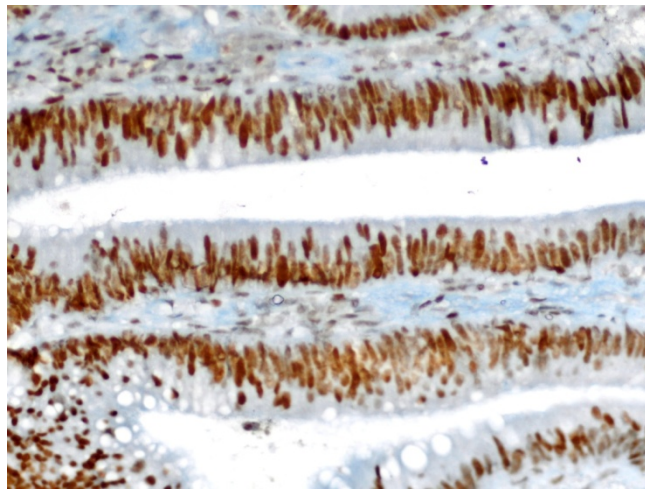
Resim 6: MLH1 pozitif boyanan tubulovillöz adenom (x400)



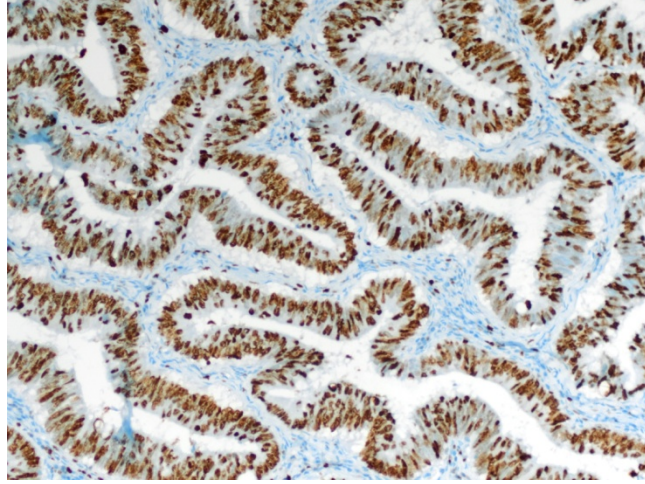
Resim 7: MSH2 pozitif boyanan tubulovillöz adenom (x100)



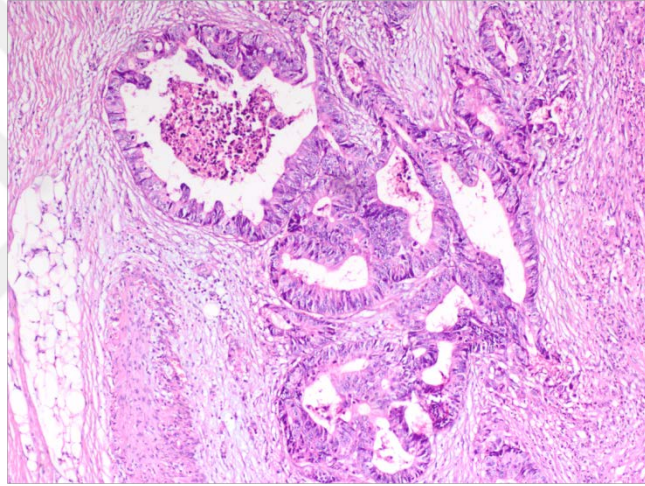
Resim 8: MLH1 pozitif boyanan villöz adenom (x400)



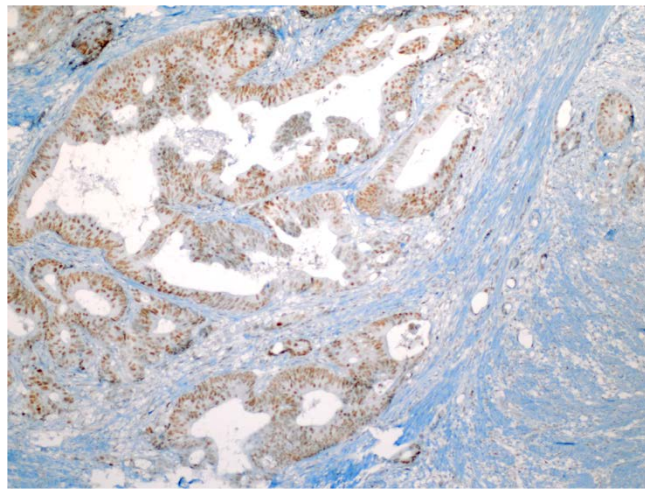
Resim 9: MSH2 pozitif boyanan villöz adenom (x400)



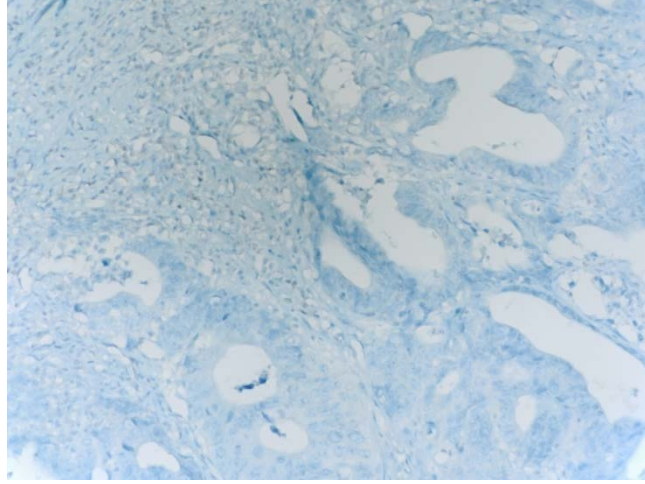
Resim 10: Villöz adenomda yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi (x400)



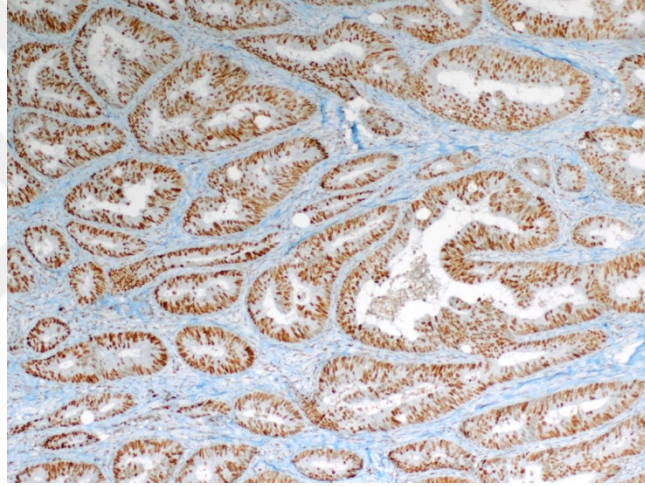
Resim 11: Adenokarsinom, NOS (H&E, x100)



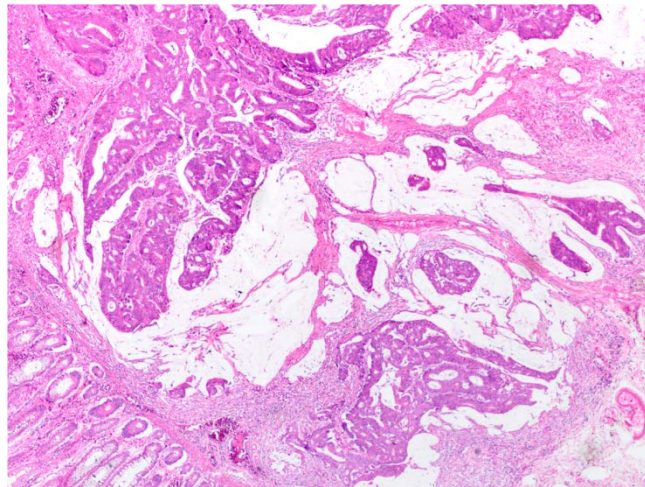
Resim 12: MLH1 pozitif boyanan adenokarsinom (x100)



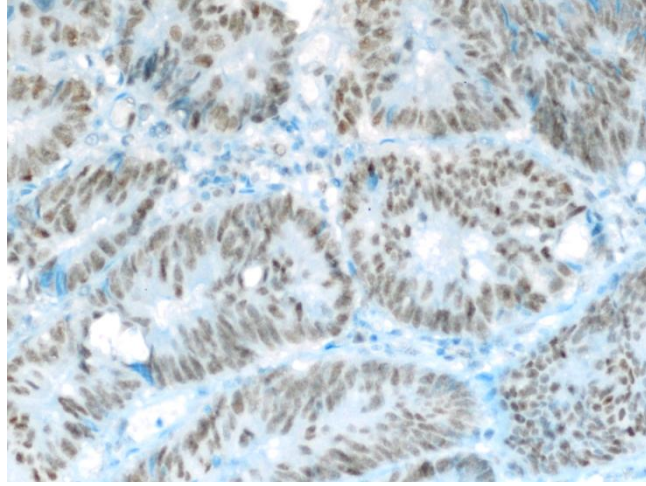
Resim 13: MLH1 ile negatif boyanma gösteren adenokarsinom, NOS (x200)



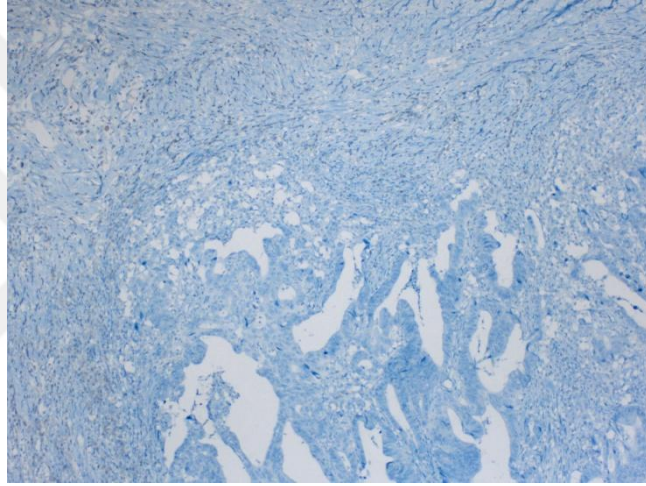
Resim 14: MSH2 pozitif boyanan adenokarsinom (x100)



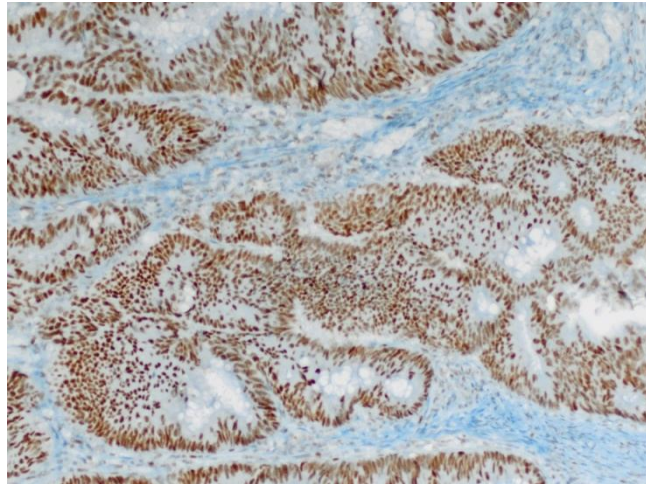
Resim 15: Müsinöz komponentli adenokarsinom (H&E, x40)



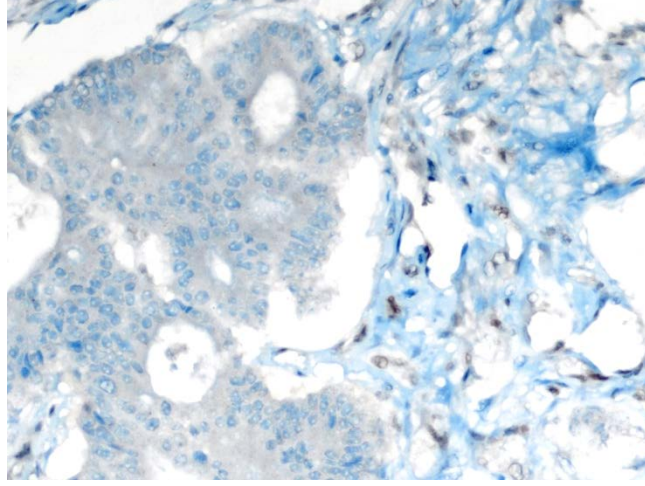
Resim 16: MLH1 pozitif müsinöz komponentli adenokarsinom (x400)



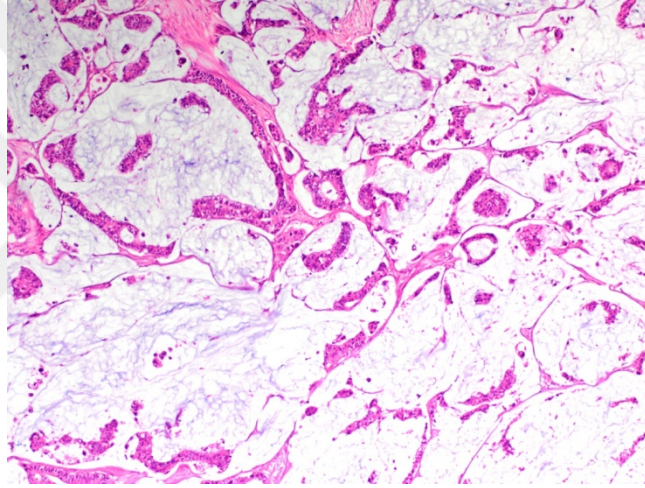
Resim 17: MLH1 negatif müsinöz komponentli adenokarsinom (x200)



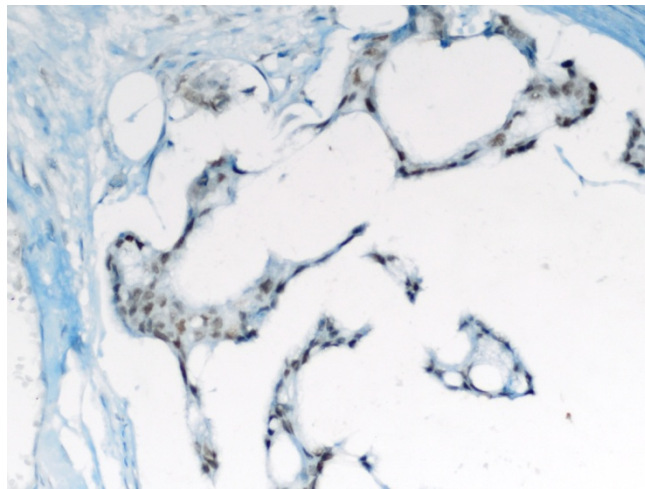
Resim 18: MSH2 pozitif müsinöz komponentli adenokarsinom (x200)



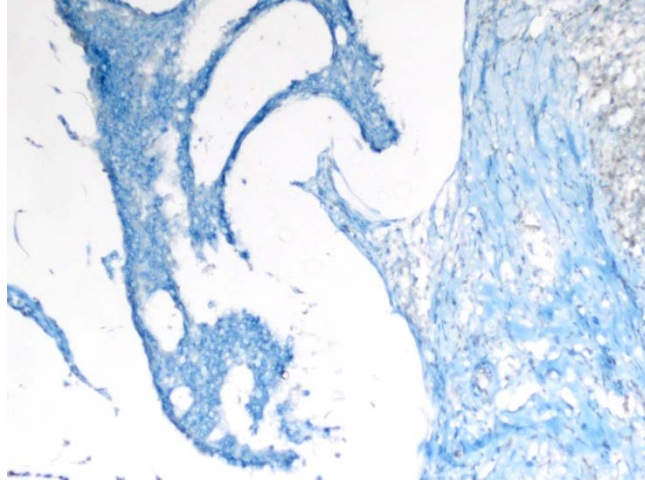
Resim 19: MSH2 negatif müsinöz adenokarsinom (x400)



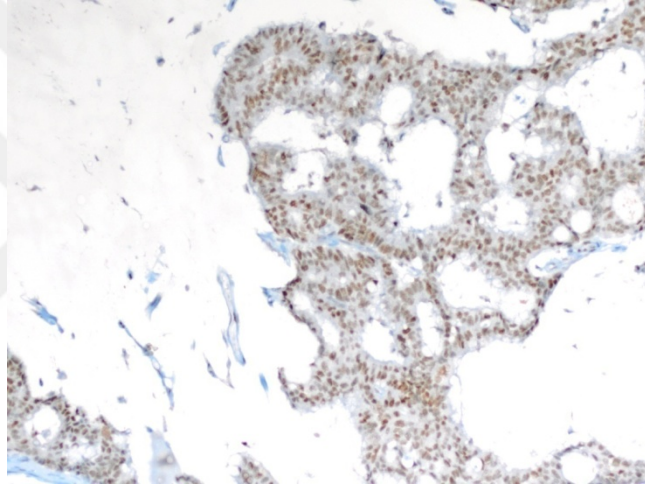
Resim 20: Müsinöz adenokarsinom (H&E, x100)



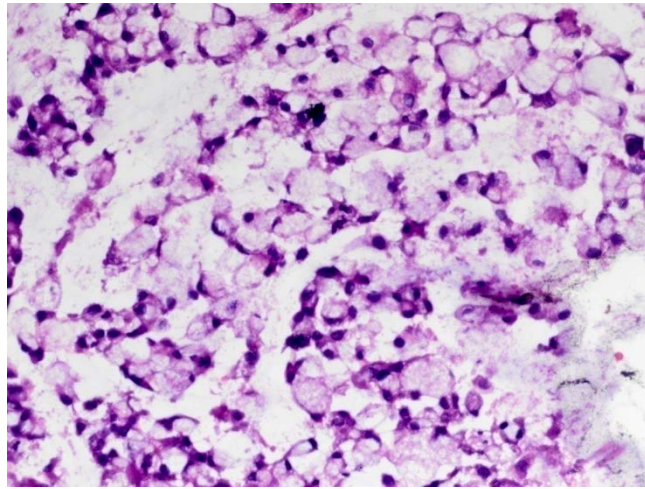
Resim 21: MLH1 pozitif müsinöz adenokarsinom (x400)



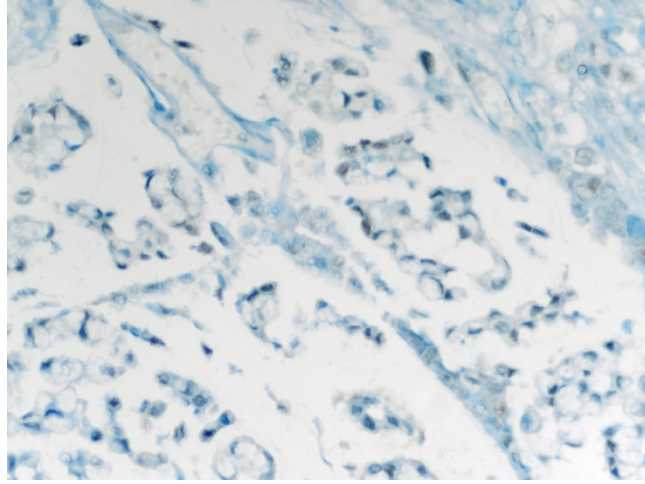
Resim 22: MLH1 negatif müsinöz adenokarsinom (x200)



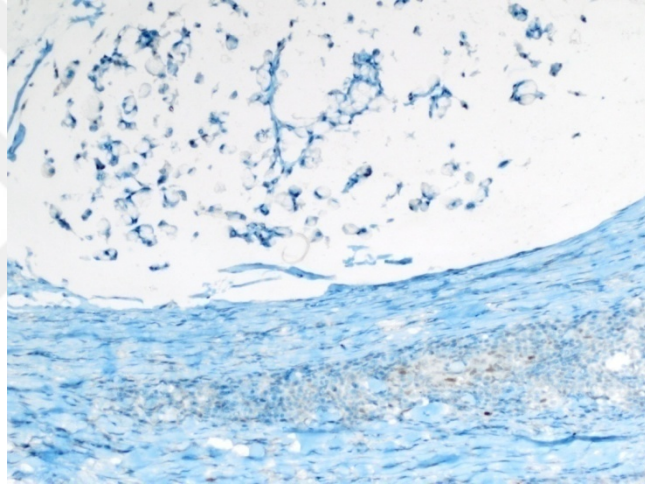
Resim 23: MSH2 pozitif müsinöz adenokarsinom (x200)



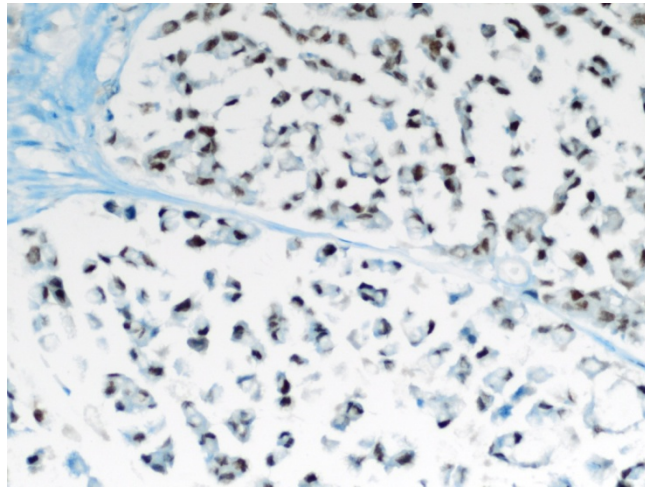
Resim 24: Taşlı yüzük hücreli karsinom (x400)



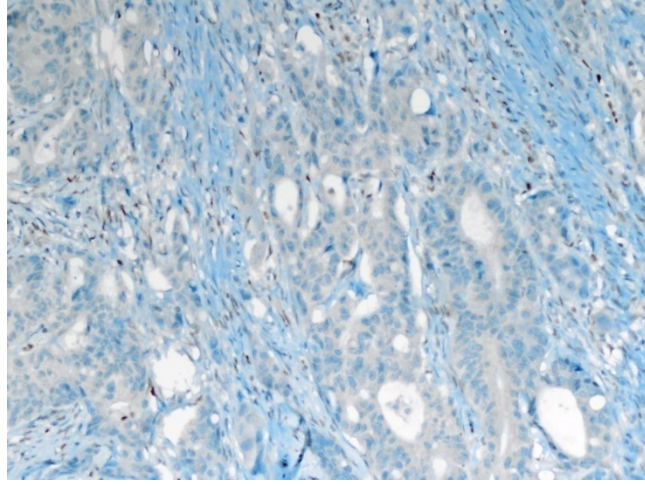
Resim 25: MLH1 pozitif taşlı yüzük hücreli karsinom (x400)



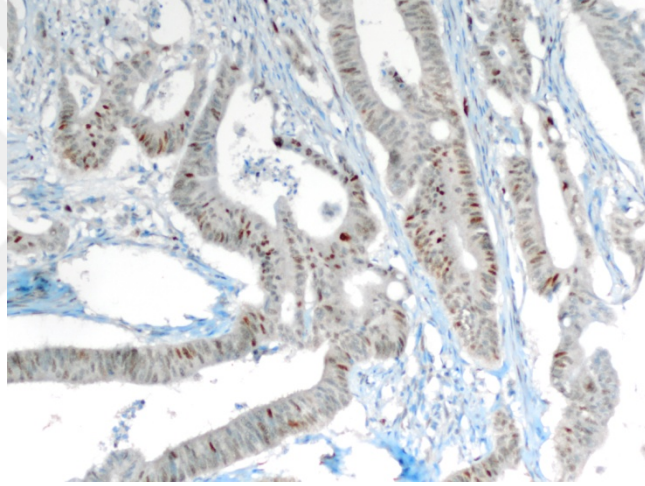
Resim 26: MLH1 negatif boyanan taşlı yüzük hücreli karsinom (x200)



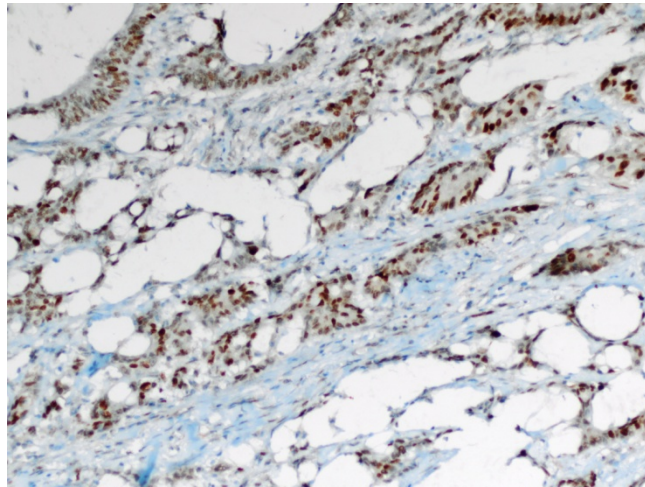
Resim 27: MSH2 pozitif taşlı yüzük hücreli karsinom (x400)



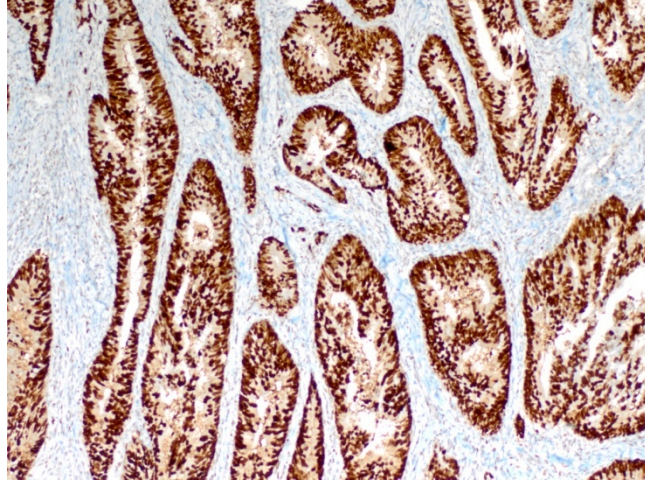
Resim 28: p53 negatif boyanan (G0) adenokarsinom (x200)



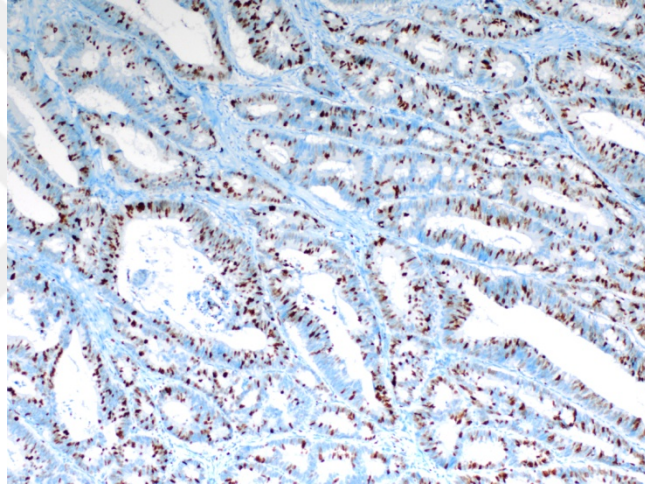
Resim 29: p53 ile G1 özelliğe boyanma gösteren adenokarsinom (x200)



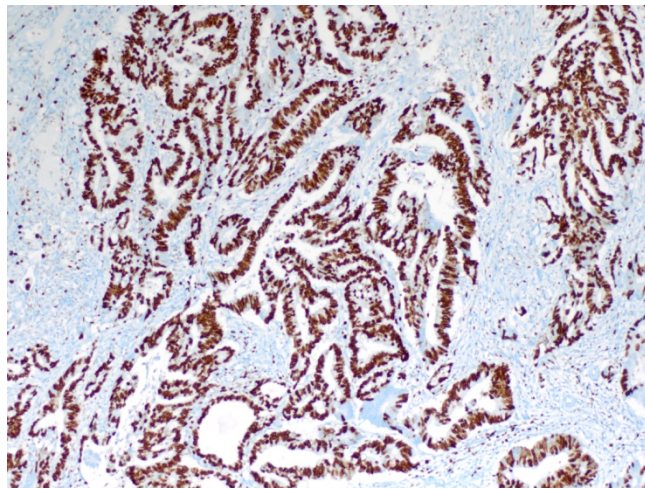
Resim 30: p53 ile G2 özelliğe boyanma gösteren adenokarsinom (x200)



Resim 31: p53 ile G3 özelliikte boyanma gösteren adenokarsinom (x100)



Resim 32: Ki-67 ile G2 özelliikte boyanma gösteren adenokarsinom (x100)



Resim 33: Ki-67 ile G3 özelliikte boyanma gösteren adenokarsinom (x100)

5.TARTIŞMA

KRK sık görülen bir kanser türü olup, dünya genelinde yeni tanı almış kanserlerin %9.7'sini oluştururlar. KRK dünya genelinde erkeklerde akciğer, prostat ve mide kanserinden sonra 4. sıklıkla, kadınlarda meme ve serviks kanserinden sonra 3. sıklıkla görülen kanser tipidir [1]. Rektal kanserler %50 oranında ve kolon kanserleri de %20 oranında erkeklerde daha fazla görülür. KRK sıklığı yaşla artar ve genetik faktörler ya da predispozan faktörler olmaksızın 40 yaşın altında nadiren görülür. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının 2013 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre KRK kadınlarda meme ve tiroid kanserlerinden sonra ve erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden sonra en sık görülen kanserler sıralamasında 3. sırada yer almaktadır [11].

Kolorektal adenomlar KRK'lara öncü lezyonlar kabul edilmektedir [1-5]. Kolorektal adenomlar sık karşılaşılan lezyonlar olup özellikle 50 yaş üzerinde görülme sıklığı artmaktadır [1, 3]. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 61 olup, hastaların 7 tanesi 50 yaş altında (%14) iken 43 tanesi 50 yaş üstünde (%86) idi. Benzer şekilde Balbinotti ve ark.[4] çalışmasında ortalama yaş 60,2 iken Basterra ve ark. [48] çalışmasında 67,4 saptamışlardır.

Cinsiyet, ırk, etnik köken, vucut-kitle indeksi, yaşam şekli, beslenme ve ilaç kullanımı gibi birçok etken de adenom görülme sıklığını etkilediği bilinmektedir [3]. Çalışmamızda olguların %42'si kadın, %58'i erkek hasta olup, erkeklerde polip sıklığı daha yüksek saptanmıştır.

Literatürde adenomların 60 yaş altında hafif bir oranda distal kolonda yerleşim sıklıkları yüksek iken, 60 yaş ve üstünde az bir oranda proksimal kolonda yerleşim sıklıklarının arttığı tanımlanmaktadır [3]. Bizim çalışmamızda olgular 50 yaş üstü ve 50 yaş altı olarak sınıflandırıldığında, vakaların yaş grupları ile sağ-sol kolon yerleşimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Kang ve ark. [49] 40 yaş altı gruptaki hastaları 50 yaş üstü hastalarla karşılaştırdığında, advanced adenomlarda genç grupta distal kolon yerleşiminin ve saplı olma eğiliminin daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Polip çapı bir adenomda karsinom içerme riskini belirleyen en önemli faktördür [3]. Çalışmamızda farklı boyutlardaki poliplerdeki displazi dereceleri karşılaştırıldığında, yüksek dereceli displaziye sahip poliplerin (ortalama çap 1,65 cm) düşük derecede displazi gösteren poliplerden (ortalama çap 0,76 cm) daha büyük boyutlu olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır ($p= 0,005$). 13.992 vakadan oluşan bir çalışmada, polipektomi yapılan adenomlarda (3469 adenom, 920 advanced adenom) 1 cm ve üzerindeki poliplerde ileri histolojik özelliklerin ve kanser riskinin arttığı tespit edilmiştir [50]. Ayrıca çalışmamızda villöz adenomların tubulovillöz ve tubuler adenomlardan ($p=0,003$), tubulovillöz adenomların da tubuler adenomlardan daha büyük boyutlu oldukları tespit edilmiş olup histolojik tip ile boyut arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0,003$). Çalışmamızda cinsiyet ve histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,691$).

Çalışmamızda adenomatöz poliplerlerin tamamında MLH1 ve MSH2 ile pozitif boyanma saptandı. Basterra ve ark.[48] yüksek derecede displaziye sahip adenomatöz poliplerde yaptığı çalışmada, 187 polip içerisinde 6 vaka MLH1 ve PMS2, 2 vaka PMS2, 1 vaka MSH6 ve 1 vaka MSH2 ile negatif boyanma saptamışlardır. Çalışmada yüksek derecede displazi içeren poliplerde mismatch tamir proteinleri ile toplamda %5,35 gibi yüksek bir oranda negatif boyanma izlenmiştir. Bu çalışmada negatif boyanma izlenen vakaların bazılarının (4 vaka) senkron KRK içerdiği, proksimal kolon yerleşimli yüksek dereceli adenomatöz polip özelliği gösterdiği ve hastaların 50 yaşın altında olduğu saptanmıştır. Ayrıca negatif boyanma gösteren vakalardan biri daha önceden KRK öyküsü ile takipli, bir vaka da ailesinde HNPCC olan hasta olduğu bildirilmiştir.

Kang ve ark. [49] çalışmalarında, 40 yaş ve altındaki hastalardaki advanced adenomlar (52 vaka) ve kontrol grubu olarak 50 yaş ve üstü hastalardaki advanced adenomlar (49 vaka) kullanıldı. Daha öncesinde KRK öyküsü olan hastalar ve sendromik hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmada MLH1 ile negatif boyanma izlenen vakaların üçü de tubuler adenom morfolojisinde olup genç hasta grubunda saptanmıştır.

Balbinotti ve ark. [4] 138 olgudan oluşan çalışmada hiperplastik poliplerde MLH1 ve MSH2 ile kayıp izlenirken, adenomlarda %20 oranında MLH1 ve %15,5 oranında MSH2 ile negatif boyanma saptadılar. Bu çalışmada MLH1 ve MSH2 boyanması ile yaş, cinsiyet, adenom çapı, lokalizasyon, adenomun histolojik tipi ve displazi derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmadığı belirtilmiştir.

Hawkins ve ark. [5] çalışmada kolorektal karsinoma sahip rezeksiyon materyellerinde saptanan 38 hi perplastik polip, 11 serrated adenom ve 82 konvansiyonel adenomdan oluşan seride, 5 konvansiyonel adenomda 9 hiperplastik polip ve 6 serrated adenomda MLH1 ile negatif boyanma saptamışlardır. Bu çalışmada özellikle sağ kolon yerleşimli hiperplastik poliplerin MSI kolorektal karsinomlar ile beraberliği ve aynı zamanda bu poliplerde MLH1 ile negatif boyanma saptanmış olup, serrated poliplerin MSI gösteren kolorektal karsinomların öncü lezyonları olabileceği öne sürülmüştür.

Tablo 17: Daha önce yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki adenomlarda MLH1 ve MSH2 boyanmalarının karşılaştırılması

	MLH1 ile negatif boyanma	MSH2 ile negatif boyanma
Basterra ve ark.	6 vaka (%3,2)	1 vaka (%0,53)
Kang ve ark.	3 vaka (%5,8)	Uygulanmadı
Balbinotti ve ark.	%20	%15,5
Hawkins ve ark.	5 vaka (%6,3)	Uygulanmadı
Bizim çalışmamız	Yok (%0)	Yok (%0)

Çalışmamızda adenomlarda displazi derecesi ile p53 boyanması ve Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirildiğinde, displazi ile p53 boyanması arasında ($p<0.001$, $r=0,516$) ve displazi ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında ($p<0.001$, $r=0,458$) pozitif korelasyon tespit ettik.

KRK erkeklerde kadınlara oranla daha sık izlenmektedir ve insidansı yaşla artmaktadır. KRK genetik predistopzan faktörler ya da inflamatuvar barsak hastalığı gibi diğer predispozan faktörler olmaksızın 40 yaş altında nadir görülmektedir [1]. Çalışmamızda KRK vakalarının %42,3'ü kadın %57,7'si

erkekti. Vakalarda ortalama yaş 62,4 olup en büyük yaş 86, en küçük yaş 36 olarak saptandı.

Makroskopik olarak çoğu KRK'lar ülserovejetan olarak tanımlanmıştır [1, 2, 19, 38]. Çalışmamızdaki tümörler makroskopik olarak %78 oranında ülserovejetan, %9,6 oranında ülser, %5,8 oranında anüler, %3,8 oranında vejetan ve %1,9 oranında polipoid görünümde izlendi. Literatürde splenik fleksura proksimalindeki karsinomların daha çok ekzofitik büyüme paterni, inen kolon ve rektumdaki karsinomların daha çok endofitik ve anüler büyüme paterni sergilediği tanımlanmıştır [1]. Bizim çalışmamızda sağ ve sol kolonda makroskopik olarak en sık ülserovejetan görünüm saptanırken, sağ kolonda anüler sol kolonda ülser tümörleri düşük oranlarda da olsa daha sık olarak belirledik.

Sporadik kolorektal karsinomlarda mikrosatellit instabilite durumu prognostik ve prediktif faktör olarak kabul edilmektedir [1]. MSI-H tümörlerin, MSI-L/MSS ve kromozomal instabilite gösteren tümörlere göre iyi prognoza sahip olduğu belirtilmektedir. MSI-H varlığının 5-fluorourasil ve Oksaliplatin'e zayıf cevaba neden olduğu ve MSI-H özellikteki KRK'ların irinotekan tedavisine sensitif olduğu gösterilmiştir ve bu kanserlerde adjuvan irinotekan tedavisinden sonra daha iyi bir sağkalım sağlanmaktadır [9]. Lanza ve ark. [51] 718 kolorektal karsinomdan oluşan çalışmasında Evre 2 ve 3 kolorektal kanserlerde MLH1/MSH2 negatif tümörlerde daha iyi bir klinik gidiş saptamışlardır.

Mismatch tamir sisteminin gen ürünleri olan mismatch tamir proteinlere karşı spesifik antikorlar geliştirilmesi sonucu, immünohistokimyasal olarak indirekt MSI tanısı verilebilmektedir [1]. İmmünohistokimyasal olarak saptanan MLH1 ve MSH2 proteinlerinin ekspresyonları ile MSI durumu arasında yüksek düzeyde uyum saptanmıştır [6-9]. Lindor ve ark. [6] 1144 vakada oluşan çalışmasında 228 vakada (%27,8) MLH1 ile negatif, 98 vakada (%11,9) MSH2 ile negatif boyanma saptanmış olup MLH1 ve MSH2 ile immünohistokimyasal olarak mikrosatellit instabilitenin tespitini %92,3 oranında sensitif ve %100 oranında spesifik olarak saptamışlardır. Lanza ve ark. [51] 718 vakadan oluşan çalışmasında 96 vaka (%13,4) MLH1 ile negatif, 18 vaka (%2,5) MSH2 ile negatif boyanmıştır. MLH1 ve MSH2 boyanması moleküler tekniklerle saptanan

MSI düzeyi ile uyumlu bulunmuştur. Jover ve ark. [8] çalışmasında 11 vakada (%6,4) MLH1 ile negatif, 2 vaka (%1,16) MSH2 ile negatif boyanma saptanmıştır. Erdamar ve ark. [52] 77 vakadan oluşan çalışmasında 29 vakada (%39,2) MLH1 ile negatif, 5 vaka (%6,8) MSH2 ile negatif boyanma saptanmıştır. Kumarasinghe ve ark. [53] 112 vakadan oluşan çalışmasında %11 (12 vaka) MLH1 ile negatif, %1 (1 vaka) MSH2 ile negatif boyanmıştır. Kenney ve ark. [54] 141 vakadan oluşan çalışmasında 13 vaka (%9,3) MLH1 ile negatif, 6 vaka (%4,3) MSH2 ile negatif boyanmıştır. Anderson ve ark. [40] 833 vakalık çalışmasında dört mismatch tamir proteininin en az birinde negatif boyanma negatif kabul edildiğinde 177 vakada (%21) negatif boyanma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm vakaların %25'inde (13 vaka) MLH1 ile negatif boyanma, %3,8'inde (2 vaka) MSH2 ile negatif boyanma izlenmiştir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde MLH1 negatif boyanması MSH2 negatif boyanmasında daha yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmamızda MLH1 negatif boyanma yüzdesi Lindor ve ark. [6] çalışması ile benzerlik gösterirken, MSH2 negatif boyanma yüzdesi Lanza ve ark. [51] ve Kenney ve ark. [54] ile benzerlik göstermiştir (Tablo 18).

Tablo 18: Daha önce yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki karsinomlarda MLH1 ve MSH2 boyanmalarının karşılaştırılması

	MLH1 ile negatif boyanma	MSH2 ile negatif boyanma
Anderson ve ark.	177 vaka (%21) (4 mismatch tamir proteininin birinde negatif boyanma negatif kabul edildiğinde)	
Kenney ve ark.	13 vaka (%9,3)	6 vaka (%4,3)
Kumarasinghe ve ark.	%11(12 vaka)	%1 (1 vaka)
Erdamar ve ark.	29 vaka (%39,2)	5 vaka (%6,8)
Lanza ve ark.	96 vaka (%13,4)	18 vaka (%2,5)
Jover ve ark.	11 vaka (%6,4)	2 vaka (%1,16)
Lindor ve ark.	228 vaka (%27,8)	98 vaka (%11,9)
Bizim çalışmamız	13 vaka (%25)	2 vaka (%3,8)

Lanza ve ark. [51] çalışmasında MLH1 ve MSH2 negatif vakaların kadınlarda daha sık görüldüğünü bulmuşlardır. Erdamar ve ark. [52] çalışmasında MSH2 negatif vakaların tümünü kadınlarda saptamışlardır. Benzer şekilde Andersen ve ark.[40] çalışmasında MSI tümörlerin kadınlarda daha sık olduğunu gözlemişlerdir. Biz çalışmamızda cinsiyet ile MLH1 ve MSH2 negatifliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptamadık ($p=0,331$ ve $p=0,502$). Bizim bulgularımıza benzer olarak Jover ve ark. [8] MLH1 ve MSH2 negatif boyanmasıyla yaş ve cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptamamışlardır.

Lanza ve ark. [51] çalışmasında MLH1 ve MSH2 negatif vakaların pozitif vakalarla karşılaştırıldığında 70 yaş üstünde görüldüğünü saptamışlardır. Erdamar ve ark. [52] çalışmasında MSH2 negatif vakaların 50 yaş üstünde daha sık görüldüğünü bulmuşlardır. Andersen ve ark. [40] çalışmasında ise tümörlerde MSI durumu ile yaş arasında anlamlı ilişki gözlememişlerdir. Çalışmamızda hastaların yaş aralığı 50 yaş üstü ve altı olarak sınıflandırıldığında, yaş grupları ile MLH1 ve MSH2 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptamadık ($p=0,706$ ve $p=0,412$).

Andersen ve ark. [40] MSI tümörlerin daha çok sağ kolonda yerleşim gösterdiğini belirlemişlerdir. Lanza ve ark. [51] çalışmasında MLH1 ve MSH2 negatif vakaların proksimal yerleşim gösterdiğini saptamışlardır. Erdamar ve ark. [52] MSH2 negatif tümörlerinin çoğunluğunun (%60) sağ kolon yerleşimli olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda tümörler sağ kolon yerleşimli ve sol kolon yerleşimli olarak sınıflandırıldığında, MLH1 ile negatif boyanan tümörlerde sağ kolon yerleşim oranının daha yüksek olduğunu belirledik (%69,2), ancak yerleşim yeri ile MLH1 ve MSH2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p=0,108$ ve $p=0,208$).

MSI gösteren tümörler, belirgin bir konak yanıtı, iyi sınırlı büyüme paterni, müsinöz, medüller veya az diferansiye olma eğilimi sergilerler [1, 2, 39, 40]. MSI tümörlerin çoğu müsinöz karsinom histolojik tipinde saptanmıştır [55]. Buna rağmen müsinöz karsinomların çoğunda mikrosatellit instabilite tespit edilmemiştir [55]. Müsinöz karsinomlar mikrosatellit instabilite gösterdiğinde iyi prognozla ilişkili oldukları gösterilmiştir [1, 55].

Alexander ve ark. [24] 323 sporadik KRK olgusu içeren çalışmasında MSI-H tümörlerin %15'inde, MSS tümörlerin %5'inde müsinöz karsinom saptamışlardır. Bu çalışmada MSI-H ve MSS tümör grupları karşılaştırıldığında, MSH-H grubunda müsinöz komponente sahip tümörlerin daha sık bulunduğu tespit edilmiştir. Anderson ve ark. [40] 833 vakalık çalışmasında MSI tümörlerin daha çok müsinöz, andiferansiye ve medüller karsinom morfolojisinde olduğu tespit edilmiştir. Erdamar ve ark. [52] 77 vakalık çalışmasında MLH1/ MSH2 ekspresyonu ile histolojik tip arasında anlamlı ilişki gözlememişlerdir. Lanza ve ark. [51] çalışmasında MLH1 ve MSH2 negatif vakaların az diferansiye morfolojide, müsinöz ve medüller histolojide olduğunu ve belirgin Crohn benzeri yanıt gösterdiğini saptamışlardır. Jover ve ark. [8] MLH1 ve MSH2 negatif boyanmasıyla tümörün yüksek dereceli olması arasında anlamlı ilişki saptamışlardır ancak yaş, cinsiyet, tümör boyutu, patolojik evre, müsin üretimi ile MLH1/MSH2 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda adenokarsinom, NOS'lar (%4'ünde negatif boyanma) ile müsinöz komponentli adenokarsinomlar (%30'unda negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MLH1 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0,061$). Adenokarsinom, NOS'lar (negatif boyanma izlenmedi) ile müsinöz komponentli adenokarsinomlar (%20'sinde negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MSH2 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0,076$). Ancak literatüre benzer şekilde çalışmamızda adenokarsinom, NOS'lar ile müsinöz adenokarsinomlar (%50'sinde negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MLH1 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p= 0,001$).

Lanza ve ark. [51] MLH1 ve MSH2 negatif vakaların az diferansiye morfolojide olduğunu saptamışlardır. Jover ve ark. [8] MLH1 ve MSH2 negatif boyanmasıyla tümörün yüksek dereceli olması arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Benzer olarak biz de çalışmamızda MLH1 negatif vakaların %69,2'si yüksek dereceli olarak tespit ettik ve histolojik derece ile MLH1 negatifliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki belirledik ($p=0,021$).

MSI gösteren taşlı yüzük hücreli karsinomlar düşük derecelidir, fakat MSI-H özellik göstermeyen tümörler genelde agresif özellik gösterirler [9]. Alexander ve ark. [24] MSI-H tümörlerin %13'ünde taşlı yüzük hücrelerinin bulunduğunu saptamışlardır. Andersen ve ark. [37] çalışmasında taşlı yüzük hücreli karsinomların %33,3'ünü (6 vaka) MSI, %66,7'sini (12 vaka) MSS saptamışlardır. Bizim çalışmamızda adenokarsinom, NOS'lar (%4'ünde negatif boyanma) ile taşlı yüzük hücreli karsinomlar (%66,7'sinde negatif boyanma) kendi aralarında karşılaştırıldıklarında MLH1 ile negatif boyanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p=0,023$).

Tümörü infiltre eden lenfositlerin mikrosatellit instabilite ve iyi prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [55]. Peritümöral lenfositik cevap ve tümörü infiltre eden lenfositler gibi sıklıkla MSI-H ile ilişkili morfolojik bulgular olumlu prognostik bulgulardır [1, 24]. Alexander ve ark. [24] MSI-H tümörlerin %21'inde belirgin intraepitelyal lenfositoz saptamışken, MSS tümörlerin yalnızca %3'ünde saptamışlardır. Çalışmamızda tümörde MLH1 negatif boyanması ile intratumoral lenfositik yanıt arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik. MSH2 negatif vakaların yarısında hafif-orta derecede intratumoral lenfositik yanıt, yarısında belirgin derecede intratumoral lenfositik yanıt izledik.

Crohn benzeri inflamatuvar yanıt gösteren kanserlerin iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [2, 22, 25, 26]. Alexander ve ark. [24] MSI-H ve MSS tümörler arasında Crohn benzeri inflamatuvar yanıt içermeleri arasında anlamlı istatistiksel fark gözlememişlerdir. Lanza ve ark. [51] çalışmasında MLH1 ve MSH2 negatif vakaların belirgin Crohn benzeri yanıt gösterdiği saptamışlardır. Çalışmamızda da Crohn benzeri yanıt varlığı ile MLH1 negatif boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptadık ($p=0,048$).

Andersen ve ark. [40] MSI durumu ile ektramural perinöral invazyonu ilişkili bulmuşlardır. Çalışmamızda perinöral invazyon varlığı ile MLH1 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,729$). Benzer şekilde Erdamar ve ark. [52] da perinöral invazyon ve MLH1/MSH2 boyanması arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir.

Andersen ve ark. [40] MSI tümörlerde daha az oranda lenf nodu tutulumu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda lenfatik invazyon varlığı ve lenf nodu tutulumu ile MLH1/MSH2 boyanmaları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptamadık ($p > 0,05$).

Lanza ve ark. [51] çalışmasında MLH1 ve MSH2 negatif vakaların çoğunun (%88) p53 negatif olduğunu saptamışlardır. Erdamar ve ark. [52] MSH2 ile negatif boyanmanın düşük p53 ekspresyonu ile korele olduğunu gözlemişlerdir. Çalışmamızda MLH1 negatif vakaların %7,7'sinde (1 vaka) p53 ile negatif boyanma izlemiş olup MLH1 ve MSH2 ile p53 boyanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit etmedik ($p > 0,05$).

6. SONUÇLAR

- ❖ Adenomatöz polipler %86 oranında 50 yaş üstünde saptandı.
- ❖ Adenomlarda villöz özellikler arttıkça boyut arttı. Villöz adenomlar tubulovillöz ve tubuler adenomlardan, tubulovillöz adenomlar da tubuler adenomlardan daha büyük boyutlu idi.
- ❖ Sol kolonda yerleşen polipler daha büyük boyutlu idi.
- ❖ Daha büyük boyutlu polipler daha yüksek displazi derecesine sahipti.
- ❖ Villöz adenomlar tubulovillöz adenomlardan, tubulovillöz adenomlar tubuler adenomlardan daha yüksek displazi derecesine sahipti.
- ❖ Adenomlarda displazi derecesi ile p53 ve Ki-67 boyanması arasında pozitif korelasyon vardı.
- ❖ Tubuler, tubulovillöz ve villöz morfolojideki adenomatöz poliplerde MLH1 ve MSH2 ile negatif boyanma izlenmedi.
- ❖ KRK'larda ortalama yaş 62 idi.
- ❖ KRK'ların büyük çoğunluğu ülserovejetan görünümde idi.
- ❖ KRK'larda sağ ve sol kolon yerleşimi ile MLH1 ve MSH2 boyanması arasında ilişki yoktu.
- ❖ Adenokarsinom (NOS)'lar ile müsinöz adenokarsinomlar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, müsinöz adenokarsinomlarda MLH1 ile daha yüksek oranda negatif boyanma vardı.
- ❖ Adenokarsinom (NOS)'lar ile taşlı yüzük hücreli karsinomlar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, taşlı yüzük hücreli karsinomlarda MLH1 daha yüksek oranda negatif boyanma izlendi.
- ❖ MLH1 negatif KRK'lar büyük oranda yüksek dereceli idi.
- ❖ KRK'larda MLH1 negatif boyanması ile intratumoral lenfositik yanıt ve Crohn benzeri yanıt arasında pozitif korelasyon vardı.

KAYNAKLAR

1. Fred T. Bosman, F.C., Ralph H. Hruban, Neil D. Theise, ed. Tumours of the colon and rectum. 4 e d. WHO Clasification of Tumours of the Digestive System. 2010, International Agency for Research on C ancer: Lyon. 131-181.
2. Rosai, J., SURGICAL PATHOLOGY. 10 ed. gastrointestinal tract, large bowel. Vol. 1. 2011: ELSEVIER.
3. Strum, W.B., Colorectal Adenomas. N Engl J Med, 2016. 374(11): p. 1065-75.
4. Balbinotti, R.A., et al., hMLH1, hMSH2 and cyclooxygenase-2 (cox-2) in sporadic colorectal polyps. Anticancer Res, 2007. 27(6c): p. 4465-71.
5. Hawkins, N.J. and R.L. Ward, Sporadic Colorectal Cancers With Microsatellite Instability and Their Possible Origin in Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2001. 93(17): p. 1307-1313.
6. Lindor, N.M., et al., Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. J Clin Oncol, 2002. 20(4): p. 1043-8.
7. Overbeek, L.I., et al., Interpretation of immunohistochemistry for mismatch repair proteins is only reliable in a specialized setting. Am J Surg Pathol, 2008. 32(8): p. 1246-51.
8. Jover, R., et al., Defective mismatch-repair colorectal cancer: clinicopathologic characteristics and usefulness of immunohistochemical analysis for diagnosis. Am J Clin Pathol, 2004. 122(3): p. 389-94.
9. Cawkwell, L., et al., Choice of management strategy for colorectal cancer based on a diagnostic immunohistochemical test for defective mismatch repair. Gut, 1999. 45(3): p. 409-15.
10. Najjia N. Mahmoud, J.I.S.B., Cary B. Aarons, E. Carter Paulson, Skandan Shanmugan and Robert D. Fry,, Sabiston Textbook of Surgery. 20th. edition ed. Colon and Rectum. 2017: Elsevier. 1312-1393.
11. Sadler, T.W., Langman Medikal Embriyoloji. Embriyoloji. Vol. onbirinci baskıdan çeviri. 2011: Palme Yayıncılık. 209-233.

12. Reynolds, J., The Netter Collection of Medical Illustrations. Digestive System: Part II - Lower Digestive Tract:Development of Large Intestine. Vol. 2. 2017: Elsevier Inc. .
13. Standring, S., Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41 ed. Large Intestine, ed. S. Standring. 2016: Elsevier.
14. M, C., Kalın Barsak. Temel Anatomi. 2001: METU Press.
15. Kapiteijn, E., et al., Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med, 2001. 345(9): p. 638-46.
16. Mills, S.E., Histology for Pathologists. 4 e d. Alimentary tract, Colon. 2012, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Martinez, M.E., et al., A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. Gastroenterology, 2009. 136(3): p. 832-41.
18. Available from:
http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf.
19. Vinay Kumar, A.A., Jon Aster, Robbins TEMEL PATOLOJİ. Ağız boşluğu ve gastrointestinal kanal. 2014, istanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
20. Fielding, L.P., et al., Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). J Gastroenterol Hepatol, 1991. 6(4): p. 325-44.
21. Winn, B., et al., Differentiating the undifferentiated: immunohistochemical profile of medullary carcinoma of the colon with an emphasis on intestinal differentiation. Hum Pathol, 2009. 40(3): p. 398-404.
22. Compton, C.C., et al., Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med, 2000. 124(7): p. 979-94.
23. Puppa, G., et al., Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Mod Pathol, 2007. 20(8): p. 843-55.

24. Alexander, J., et al., Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol*, 2001. 158(2): p. 527-35.
25. Graham, D.M. and H.D. Appelman, Crohn's-like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: a potential histologic prognosticator. *Mod Pathol*, 1990. 3(3): p. 332-5.
26. Harrison, J.C., et al., From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol*, 1994. 25(5): p. 498-505.
27. Steinberg, S.M., et al., Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer*, 1986. 57(9): p. 1866-70.
28. Prall, F., Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology*, 2007. 50(1): p. 151-62.
29. Welch, J.P. and C.E. Welch, Villous adenomas of the colorectum. *Am J Surg*, 1976. 131(2): p. 185-91.
30. Bacon, H.E. and S.W. Eisenberg, Papillary adenoma or villous tumor of the rectum and colon. *Ann Surg*, 1971. 174(6): p. 1002-8.
31. Fearon, E.R. and B. Vogelstein, A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990. 61(5): p. 759-67.
32. Hosaka, S., et al., Detection of genetic alterations in the p53 suppressor gene and the K-ras oncogene among different grades of dysplasia in patients with colorectal adenomas. *Cancer*, 2002. 94(1): p. 219-27.
33. Frattini, M., et al., Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(12 Pt 1): p. 4015-21.
34. Ichii, S., et al., Detailed analysis of genetic alterations in colorectal tumors from patients with and without familial adenomatous polyposis (FAP). *Oncogene*, 1993. 8(9): p. 2399-405.
35. Boland, C.R., et al., Microallelotyping defines the sequence and tempo of allelic losses at tumour suppressor gene loci during colorectal cancer progression. *Nat Med*, 1995. 1(9): p. 902-9.
36. Brabletz, T., et al., Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(18): p. 10356-61.

37. Hanski, C., et al., Expression of p53 protein in invasive colorectal carcinomas of different histologic types. *Cancer*, 1992. 70(12): p. 2772-7.
38. Kumar, V., MBBS, MD, FRCPath, *The Gastrointestinal Tract*, in Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2015, Elsevier: Philadelphia.
39. Greenson, J.K., et al., Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas: Well-differentiated and focally mucinous tumors and the absence of dirty necrosis correlate with microsatellite instability. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27(5): p. 563-70.
40. Andersen, H.S., et al., The pathological phenotype of colon cancer with microsatellite instability. *Dan Med J*, 2016. 63(2).
41. Gerdes, J., et al., Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*, 1983. 31(1): p. 13-20.
42. Gerdes, J., Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. *Semin Cancer Biol*, 1990. 1(3): p. 199-206.
43. Hitchcock, C.L., Ki-67 staining as a means to simplify analysis of tumor cell proliferation. *Am J Clin Pathol*, 1991. 96(4): p. 444-6.
44. Pap, Z., et al., Changes in immunoeexpression of p53, Ki-67, Ets-1, APAF-1 and PTEN in serrated and conventional colon adenomas. *Rom J Morphol Embryol*, 2015. 56(4): p. 1389-96.
45. Sousa, W.A., et al., Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki-67 proteins in colorectal adenomas. *Arq Gastroenterol*, 2012. 49(1): p. 35-40.
46. Nussrat, F.L., et al., Immunohistochemical Expression of ki-67 and p53 in Colorectal Adenomas: A Clinicopathological Study. *Oman Med J*, 2011. 26(4): p. 229-34.
47. DABBS, D.J., *Diagnostic Immunohistochemistry*. 3 e d. *Immunohistochemistry of the Gastrointestinal Tract*. 2010: Elsevier. 515-516.
48. Basterra, M., et al., [Prevalence of altered mismatch repair protein nuclear expression detected by immunohistochemistry on adenomas with high-

- grade dysplasia and features associated with this risk in a population-based study]. *Gastroenterol Hepatol*, 2016. 39(8): p. 500-7.
49. Kang, K.J., et al., Clinical usefulness of microsatellite instability test in Korean young patients with high-risk features associated with adenoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012. 36(4): p. 378-83.
 50. Lieberman, D., et al., Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology*, 2008. 135(4): p. 1100-5.
 51. Lanza, G., et al., Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*, 2006. 24(15): p. 2359-67.
 52. Erdamar, S., et al., Importance of MutL homologue MLH1 and MutS homologue MSH2 expression in Turkish patients with sporadic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(33): p. 4437-44.
 53. Kumarasinghe, A.P., et al., DNA mismatch repair enzyme immunohistochemistry in colorectal cancer: a comparison of biopsy and resection material. *Pathology*, 2010. 42(5): p. 414-20.
 54. Kenney, B., Y. Deng, and K. Mitchell, Expression of p27, COX-2, MLH1, and MSH2 in young patients with colon carcinoma and correlation with morphologic findings. *Hum Pathol*, 2013. 44(4): p. 591-7.
 55. Compton, C.C., Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol*, 2003. 16(4): p. 376-88.