

**KOLON ADENOMLARINDA VE
ADENOKARS NÖMLERİNDE ANGIOGENEZİN
KONVERTAN ENZİM VE HIF-1 NÜKLEİYEN
FAKTÖR EKSPRESYONU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. İsmail ÇAKIR
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.VEDAT KIRIMLIOĞLU**

MALATYA-2008

**T.C
NÖNÜKLEER ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

1

**KOLON ADENOMLARINDA VE
ADENOKARSINOMLARINDA ANGIOGENEZİN
CONVERTING ENZİM VE HIF1 α NÜKLEİYEN
FAKTÖR EKSPRESYONU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. İsmail ÇAKIR
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Vedat KIRIMLIOĞLU**

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2008/14 proje numarası ile desteklenmiştir.

TE EKKÜRLER

Uzmanlık e titimim sırasında sonsuz özverileri ve katkıları olan ve bu zor süreçte hep yanımda hissettiğim, desteklerini gördüğüm ve emeği olan Belma ve oğlum Emre'ye te ekkür ederim.

Aldığım uzmanlık e titiminde büyük payları olan başta sevgili hocalarım Prof.Dr.Vedat KIRIMLIOĞLU ve Prof.Dr.Sezai YILMAZ olmak üzere Doç.Dr.Cüneyt KAYAALP,Doç.Dr.Cengiz ARA,Yard.Doç.Dr.Mehmet YILMAZ, Yard.Doç.Dr.Burak İLİK, Yard.Doç.Dr.Cemalettin AYDIN, Yard.Doç.Dr.Dinçer Özgör, Yard.Doç.Dr.Bülent ÜNAL,Yard.Doç.Dr.Turgut PAKN ve Op.Dr.Abuzer D R CAN'a e titim süresi içinde bana desteklerini ve samimiyetlerini esirgemeyen başa asistanlığımı beraber yaptığım Dr.Faik TATLI'ya, diğer tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemireleri, sekreterleri, personeli ve diğer tüm çalışan arkadaşlarıma te ekkür ederim.

Tez çalışanımın gerçekleştirmesine öncülük eden ve bu süreçte büyük yardımları olan değerli hocam Prof.Dr.Vedat KIRIMLIOĞLU, Doç.Dr.Hale KIRIMLIOĞLU ve Op.Dr.Abuzer D R CAN'a te ekkür ederim.

Ç NDEK LER	Sayfa
Te ekkür	I
çindekiler	II
Tablolar Dizini	IV
ekiller Dizini	V
Resimler Dizini	VI
Kısaltmalar	VII
1. Giri ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Kolorektal Polipler	3
2.1.1. Klinik Bulgular ve Tanı	5
2.1.2. Tedavi	5
2.1.3. Hiperplastik Polipler	6
2.1.4. nflamatuar Polipler	6
2.1.5. Juvenil Polipler	7
2.1.6. Peutz Jegher Polipleri	8
2.1.7. Ruvelcaba-Myhre-Smith Sendromu	8
2.1.8. Davon Family Sendromu	8
2.1.9. Muir-Torre Sendromu	8
2.1.10. Cowden Hastalığı	9
2.1.11. Hereditör Non Polipozis Kolon Kanseri	9
2.1.12. Familyal Polipozis Koli	9
2.1.13. Gardner Sendromu	9
2.1.14. Turcot Sendromu	10

2.2. Kolorektal Karsinomlar	10
2.2.1. Etyolojik Faktörler	10
2.2.2. Adenom-Karsinom li kisi	14
2.2.3. Kolorektal Karsinomlarda Klinik Bulgular	16
2.2.4. Kolorektal Karsinomlarda Radyolojik Tanı	16
2.2.5. Kolorektal Karsinomlarda Lokalizasyon	18
2.2.6. Kolorektal Karsinomlarda Patoloji	18
2.2.7. Kolorektal Karsinomlarda Evrelendirme	20
2.2.8. Kolorektal Karsinomların Yayılma Yolları	23
2.2.9. Kolorektal Karsinomlarda Cerrahi Tedavi	...23
2.2.10. Kolorektal Karsinomlarda Prognozu Etkileyen Faktörler	27
2.2.11. Kolorektal Karsinomlarda Rekürrens Nedenleri	29
2.3. Hipoksi ndükleyen Faktör (HIF-1,HIF-2)	29
2.4. Anjiotensin Konverting-1 Enzim	32
3. Metaryal-Metod	36
4. Bulgular	39
5. Tartı ma ve Sonuçlar	50
6. Özet	56
7. Summery	58
8. Kaynaklar	60

Tablolar Dizini

Tablo 1. Kolon Poliplerinin Sınıflaması	4
Tablo 2. American Joint Committee on cancer (AJCC) ve Union Internatiöle Contre Le Cancer tarafından yapılan TNM Evrelemesi	22
Tablo 3. TNM, Dukes ve Aster Coller evreleme sisteminde evre Gruplaması	22
Tablo 4. Kolorektal kanserlerde 5 yıllık sağ kalım oranları	22
Tablo 5. HIF-1 geninin metabolizmadaki etkileri	30
Tablo 6. HIF-1 geninin hipoksik ve Normal O2 koşulları altında kararlılığını etkileyen faktörler	32
Tablo 7. Anjiotensin 2'nin etkileri	33
Tablo 8. Kolorektal adenom ve kolorektal karsinomlu 50 hastanın Klinik ve patolojik özellikleri	39
Tablo 9. Tubuler adenomların kolonoskopik görünüşleri ve yerleşim yerlerine göre yaş ve cinsiyet dağılımı	40
Tablo 10. Tubulovillöz adenomların kolonoskopik görünüşleri ve yerleşim yerlerine göre yaş ve cinsiyet dağılımı	41
Tablo 11. Villöz adenomların kolonoskopik görünüşleri ve yerleşim yerlerine göre yaş ve cinsiyet dağılımı	42
Tablo 12. Kolorektal karsinomların kolonoskopik görünüşleri ve Yerleşim yerlerine göre yaş ve cinsiyet dağılımı	43
Tablo 13. Adenomların boyutlarına göre dağılımı	43
Tablo 14. Adenom tipleri ve HIF-1 ve HIF-2 arasındaki ilişki	47

ekiller Dizini

ekil 1. Vogelstein'in karsinogenezis moleküler modeli	15
ekil 2. Neoplazi karsinom dönü ümü	15
ekil 3. De-novo yolu	15
ekil 4. Anjiotensin Converting Enzimin,RAS ve Kinin Kallikrein Sistemi üzerine etkisi	33

Resimler

Resim 1. ACE'nin kolorektal kanserlerdeki histopatolojik görünümü	44
Resim 2. ACE'nin kolorektal adenomlardaki histopatolojik görüntüsü	45
Resim 3. Adenom epitelinde HIF-1 ekspresyonu	46
Resim 4. Kolorektal adenomlarda HIF 1 ekspresyonu	47
Resim 5. Kolorektal kanserlerde stroma ve epitel içinde yoğun HIF-2 pozitif lenfosit varlığı	48
Resim 6. Adenomlarda villöz yapılarda ve displazinin daha belirgin alanlarda düşük displazili tubuler alanlara göre daha yoğun HIF-2 pozitif lenfosit infiltrasyonu varlığı	49
Resim 7. Villöz yapılardaki HIF-2 pozitif makrofajların histopatolojik görüntüsü	49

Kısaltmalar

HIF: Hipoksi ndükleyen Faktör
HIF-1 : Hipoksi ndükleyen Faktör 1 alpha
ACE: Angiotensin Converting Enzim
HIF-2 : Hipoksi ndükleyen Faktör 2 alpha
PET: Pozisyon emisyon tomografisi
CT: Computerize Tomografi
AJCC: American Joint Committee on Cancer
UICC: Union Internatiöle Contre Le Cancer
APR: Abdominoperineal Rezeksiyon
TPA: Tissue Polipeptid Antijen
TPS: Tissue Polipeptid Spesifik Antijen
MPS-1: Metallopanstümlin-1
HIF-1 : Hipoksi ndükleyen Faktör-1 beta
VEGF: Vasculer Endothelial Growth Faktör
VHL: Von Hippel Lindau
PTEN: Phosphatase and tensing homolog gene
RAS: Renin Anjiotensin Sistemi
Ang-2: Angiotensin 2
RIA: Radyoimmünassay
TA: Tubuler adenom
TVA: Tubulovillöz adenom
VA: Villöz adenom
KRK: Kolorektal karsinom

ÇK: Çıkan kolon

TK: Transvers kolon

K: nen kolon

SK: Sigmoid kolon

R: Rektum

NM: Nonmusinöz

M: Musinöz

MSI: Mikro satellite instability

MMR: Defektif DNA miss match onarımı

AT-1: Angiotensin-1

1.G R VE AMAÇ

Kolorektal kanser G S (Gastrointestinal Sistem) traktının en sık görülen kanseridir. Kansere bağlı ölümlerde kadınlarda meme kanserinden sonra 2., erkeklerde ise prostat ve AC kanserinden sonra 3.sıklıktadır(1). Familial adenamatoz polipozis ve herediter nonpolipozis kolon kanseri gibi genetik sendromlarda, çok sayıda adenamatoz polip olması ve erken yaşta başlaması kanserle me riskini arttırmaktadır. Bu sendromların kolon kanserlerinin %15'ni oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bilinen genetik predispozisyonları arasında kolon kanseri gelişiminin en büyük riski sporadik adenamatöz polipli hastalardır(1,2,3).

Multifaktöryel nedenlerle gelişen kolorektal kanserlerin tanı yaşı ortalama 62'dir. Ancak kolorektal kanserler için risk 50-75 yaş arasında değişir. Yaş ilerledikçe risk oranı yükselir(4).

İnsanlardaki tümörlerde yüksek düzeyde bulunan Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1 alfa (HIF-1alfa)'nın anaerobik enerji metabolizmasını, anjiyogenezini, hücrelerin devamlılığını ve ilaca karşı dirençte rol oynayan hedef genleri düzenleyerek tümör gelişiminde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (5,6).Yine Hipoksi İndükleyen faktör (HIF)'ler tümör büyümesi için gerekli anjiogenez için gereklidir.(7)

Angiotensin 1-Converting Enzim (ACE-1,CD143), tip 1 hücre yüzey metalloproteinaz olup, pek çok organ ve doku tipinde, pek çok hücrede mevcuttur. ACE renin angiotensin aldosteron sistemi ile kan basıncı artışında etkindir. ACE kanser patolojisinde lokal olarak rol alır. ACE'nin çeşitli malignitelerde hücre proliferasyonu, tümör hücrelerinin migrasyonu, angiogenez

ve metastatik davranı ta artmı ekspresyonu saptanmı tır. ACE inhibitörlerinin antineoplastik tedavide ve kanserden korunmada kullanılabilecegi dü ünölmektedir(8).

Biz çalı mamızda farklı adenom tiplerinde ve kolon kanserlerinde immünohistokimyasal olarak ACE HIF-1 ve HIF 2 ekspresyonunu de erlendirmeyi, farklı adenom tipleri arasındaki farklılıkları irdeleyerek adenom kanser geli imindeki ve tümör progresyonundaki rolünü de erlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL B LG LER

2.1. KOLOREKTAL POL PLER

Polip terimi mukoza yüzeyinden lümene doğru geli en bir kabarıklığı belirtir. Polibin mukoza yüzeyinin yapısı,geni li i, pozisyonu,renk,sap,ülser veya kanama özelliklerine göre tanımlar yapılır,ancak en önemli karakteristi i histolojik yapısıdır (1,3). Patologlar ve klinisyenler mikroskopik histolojinin geli imi ile adenamatoz polip ile polibi aynı anlamada kullanmaya ba ladılar. Klinisyenler olarak biz colon polibi terimini barsak mukkozastan lümene doğru protrude olan herhangi bir kitleyi tanımlarken kullanırız (9).

Histolojik olarak polipler neoplastik (adenomatöz) ve nonneoplastik (hiperplastik ve hamartamöz) olarak sınıflanabilir. Adenomatöz polipler kolorektal kanserin premaling lezyonlarıdır ve bu nedenle takip ve tedavileri gerekir. Kolon polipleri, tek, multipl yada diffüz polipozis eklindedede sınıflanır. Ek olarak polipler herediter polipozis sendromunun bir parçası olabilir yada sporadik olabilir(9,10,11,12).

Klinik bulgularına göre polipler aşağıdaki tabloda sınıflandırılmıştır.

Nonherediter	Hereditör
Hiperplastik Polipler	Hamartomatöz Polipler <ul style="list-style-type: none">• Juvenil Polipler• Peutz Jegher Sendromu• Ruvelcaba Myhre-Smith Sendromu• Devon Family Sendromu• Muir-Torre Sendromu• Cowden Hastalığı
İnflamatuar Polipler	Mukozal nörofibromatozis <ul style="list-style-type: none">• Multipl Endokrin Neoplazi IIB
Benign Lenfoid Polipler	Neoplastik Polipler <ul style="list-style-type: none">• Polip ve kanser• Hereditör nonpolipozis kolon kanseri• Familial Polipozis Koli• Gardner Sendromu• Turcot Sendromu
Hamartomatöz Polipler <ul style="list-style-type: none">o Cronkhite-Canada Sendromu	Hereditör flat adenoma sendromu
Sporadic Adenoma	

Tablo 1. Kolon Poliplerinin Sınıflaması (9).

Adenomatöz polipler sporadik olarak genel populasyonda 50 yaşına kadar %33, 70 yaşına kadarda %50 oranında bulunur. Adenomlar tubuler, villöz, yada tubulovillöz olarak sınıflandırılır. Genelde %65-80 tubuler, %10-25 tubulovillöz ve sadece %10-20 saf villöz adenomdur(1,9,11). Tubuler adenomlar genelde pediküllü ve villöz adenomlar genelde sessildir. Yinede histolojik karakterlerin tüm tipleri her bir polipte bulunabilir. Tubuler adenomların uzun çapı nadiren 2 cm yi geçer. Villöz adenomlar parmaklı çıkıntı yaparlar ve mukus salgılayan bir epitel ile kaplıdır. Sıklıkla 2 cm'den büyüktür(12).

Kolorektal adenomlar ile kanser arasında ilişki gösterilmiştir. Birkaç çalışmada kolorektal adenomu olan hastaların adenomların doğal seyrinin de ilişkili gösterebileceği ancak adenom karsinom gelişim sürecinin 5-10 yıl arasında olduğu gösterilmiştir(10). 1 cm'den büyük, villöz histoloji gösteren

(en az %25 villöz) yada yüksek dereceli displazili adenomlar ileri kolon neoplazmları yada ileri patolojili adenomlar olarak tanımlanırlar(10). Bunlar en büyük malign de i im gösteren adenomlardır. Adenomatöz polipler malign lezyon içerir ama bu lezyon muskularis mukozayı yada propriyayı a mamalıdır. Kolorektal adenomlar için pozitif aile öyküsünün yüksek prevelansla ili kili olduğuna inanılmaktadır. Yüksek ya ve kırmızı etli dü ük lifli diyet, sigara ve alkol kullanımının bir çok prospektif çalı mada kolorektal adenom riskini arttırdığı gösterilmiştir. Cinsiyet ve ırkın adenoma insidansına etkisi gösterilememiştir (9-13).

2.1.1. Klinik Bulgular ve Tanı

Kolorektal adenomlar nadiren bulgu verirler ve kolonoskopide tesadüfen bulunurlar. Abdominal rahatsızlık yada dı kılamada de i iklik seyrek olarak bulunur. Adenomların %5'i gizli kanamaya neden olabilirken villöz adenomlar potasyumdan zengin diareye nadiren sebep olabilirler(10). %5 oranında olan bu gizli kanama, 1 cm'den büyük poliplerin varlı ında %50 ye kadar ula abilir. Kolorektal polipleri ara tırmak için en seçkin metod biyopsi ve/veya polipektomiye olanak veren tam kolonoskopidir. Çift kontrast baryum enema de erlendirmesi daha az sensitiftir, polibin biyopsisine ve /veya çıkarılmasına olanak vermez. Bugün için kullanımı kolonoskopinin yapılamadı ı yada kontrendike oldu u durumlardır(12).

2.1.2.Tedavi

Tüm kolorektal poliplerin neoplastik potansiyellerinin tanımlanması için çıkartılması yada biyopsi yapılması gerekir. Diatermik polipektomi koagülasyona bağlı olarak histolojik dereceleme yi engelleyebildi inden dolayı, 0.5 cm'den daha küçük poliplerde biyopsi yapılması gerekir. Polipler 0.5 cm'den büyük oldu unda lokalizasyonları tespit edildikten sonra diatermik polipektomi ile ayrı ayrı çıkartılabilir(1,3,10). Bununla birlikte rektum ve sigmoid kolondaki polibin lokalizasyonu endoskopiyle kolayca saptanırken daha proksimaldeki polipler

radyolojik görüntüleme ile kesin olarak lokalize edilebilir. Histolojik değerlendirme; adenom tipi(tubuler,villöz), displazi derecesi (düşük/yüksek) ve rezeksiyon alanıyla ilgili bilgiyi içerir(11).

Kolorektal adenomu çıkartılan bireylerin yeni adenom oluşturma riski %32-41.7 oldu u tahmin edilmektedir. Bununla birlikte polip alındıktan 3 yıl sonra yapılan kolonoskopinin güvenli oldu u düşünülür ve bağıntıdaki adenomun histolojik tipi ve büyüklüğüne bakılmaksızın takip stratejileri önerilir. Eger ilk takip muayenesinde adenom bulunamazsa, kolonoskopi sonraki 5 yılda tekrarlanır. Endoskopik yada histolojik kriterlere göre polipin endoskopik çıkartılmasıyla ilgili herhangi bir üphe varsa, bağıntı kolonoskopiden kısa bir süre sonra yeniden muayene yapılır(10).

Submukozaya ulaşmış malign polip vakaları, takip ve tedaviyi yönlendirmesi açısından tam ve dikkatli histolojik dereceleme ve evreleme gerektirir. Lenf damarı invazyonu olmayan grade 1 ve 2 düşük riskle beraberdir ve tam polipektomiden sonra 6, 24, 60 aylarda endoskopik takip yapılır. Yüksek riskli T1 tümör yada lenf damarı invazyonu olanlarda cerrahi rezeksiyon yapılır ve 24 ve 60. ayda endoskopik takip yapılır(10).

2.1.3. Hiperplastik Polipler

En sık görülen türdür. Adenomlardan 10 kez daha fazla olduğu sanılmaktadır. Bunlar non herediter mukozal çıkıntılar olup genellikle küçüktür, büyüklüğü yaklaşık 5-10 mm'dir ve yaşla beraber sıklığı artar. Adenomatöz poliplerden farklı hücresel proliferasyona sahiptirler. Histolojik olarak hücreler birbirinden ayrılmış ve matürdür. Lamina propria da miosfibril ve T hücre artışı ile birlikte dir. Belirgin olarak distal kolonda yerleşirler. Makroskopik olarak adenomatöz poliplerden ayırmak imkansız olduğundan dolayı biyopsi yapmak zorunludur(11,14).

2.1.4. İnflamatuar Polipler

Kolon mukozasının inflamatuvar hastalıklarında tespit edilir ve genellikle pseudopolip terimi kullanılır. İnflamatuar polipler granülasyon dokusunun ve

rejenere olmu mukozanın kabarıklık yapımı kitleler ekinde geli imidir. Belirgin ülser ve inflamasyonla birlikte inflamatuvar polipler bazen büyük ve tek olabilir. nflamatuvar polipler en çok ülseratif kolit, Chron hastalığı, amebiyaz, strongyloidiasis, tüberküloz ve divertiküler hastalıkla beraber bulunur. Polip büyüklü ü 0.2-1.5 cm arasındadır(10).

2.1.5. Juvenil Polipler

Juvenil polipler lamina proprianın fibroblastik stroması içindeki glanduler yapıların kistik dilatasyonları sonucu oluşur. Musin kistleri içermeleri nedeniyle retansiyon polipleri olarak bilinirler. Yaklaşık %75'i 10 yaşın altındaki çocuklarda bulunur. Pediküllü, çilek kırmızısı renginde, düzgün kenarlı ve yüzeyle, yuvarlak bir polipektedir. Esas yerleşim yeri rektumdur, prolapsus olmaları, parçalanmaları ve kanamaları sıktır(1). Juvenil polipler sıklıkla gastrointestinal kanama ya da intususepsiyona bağlı intestinal obstrüksiyon semptomları oluşur. Bu komplikasyonla polipektomi endoskopik çıkartılmasını gerektirir(14). Rektal kanamalı çocukların %70'ten fazlasında kolonoskopi ile juvenil polipler ve yaklaşık %25'nde multipl polipler bulunur. 15 yaşından genç çocuklarda bulunan poliplerin %95'i juvenil tiptedir(9,10).

Juvenil polipler, otozomal dominant geçişle ailesel özellik gösterebilir. Familial adenomatöz polipozis de adenomatöz ve karsinomatöz de i iklikler sıklıkla görülür. Juvenil polipozis tanı kriterleri şunlardır(12);

- Kalın barsakta 5'ten fazla juvenil polipler
- GIS boyunca juvenil polipektomi
- Juvenil polipozis ile ilgili aile anemnezi ile birlikte herhangi sayıda

juvenil poliplerin bulunması

Multipl juvenil polipozis sendromunda birkaç polipektomi varsa bunlara, kanama ve intususepsiyona yol açabilecekleri ve düşük olmakla beraber adenomatöz özellik gösterebilecekleri için kolonoskopik polipektomi yapılması gerekir. Bu hastalığı olan hastalara bazen en iyi yaklaşım abdominal kolektomi, ileorektal anastomoz ve kalan rektumun takibidir. Diffüz tipteki juvenil polipozisde tüm kolon ve rektum mukozası çıkarılmalı, ileal rezervuar ve ileal po-anal anastomoz yapılmalıdır(14).

2.1.6. Peutz Jegher Polipleri

Bu sendromda gastrointestinal sistem boyunca multipl hamartamatöz polipler, perioral ve parmaklarda pigmentasyon, incebarsak ve pankreas kanserleri, kolon kanseri, overin seks stromal tümörleri bulunur. Hamartamatöz polipler daha çok ince barsaklarda olmak üzere mide ve kolonda görülür. Genelde 1-4 cm büyüklü ündedir. Genellikle düz kasların belirgin ayrı ması dallanması görülür. Otozomal dominant olarak geçer. Kanser geli me riski %2-3 kadardır.Bu sendromda vücudun di er bölgelerinde kanserle me oranı artmı tır(15,16).

2.1.7. Ruvalcaba-Myhre-Smith Sendromu

Makrosefali,penis üzerinde pigmente makula ve hamartamatöz polipten olu an triadı vardır. Daha çok hasta tanımlandıkça, bu sendromda büyük dogum ağırlı ı, gecikmi psikomotor geli im, göz anormallikleri ve lipit depolanmasına baglı miyopati geli ti i görülmü tür. Hamartomlar daha çok incebarsaklardadır fakat kolondada görülür (1,9).

2.1.8 Davon Family Sendromu

1984'te, üç kadında tanımlanan bu sendromda birbirini izleyen 3 ardı ık generasyonda özellikle ileumda görülen rekürren inflamatuvar polipler görülmü tür (9).

2.1.9. Muir-Torre Sendromu

Bu sendromda malign yada benign sebace neoplazmlar, daha az sıklıkta keratoakantomlar tanımlanmı tır. Kolorektal kanser en sık geli en neoplazmdir ve Lynch sendromu gibi proksimal kolonda görülür(9).

2.1.10. Cowden Hastalığı

Cowden hastalığı seyrek bir doğumsal anomalidir. Çok sayıdaki hamartomatöz polip dışında yüzde tri ilemmoma, hiperkeratotik verrüer, el ayası ve ayak tabanında keratoderma, vitiligo, ağız mukozasında papillomalar, meme ve tiroid kanseri gibi de i ik lezyonlarla giden bir sendromdur(3,9).

2.1.11. Herediter Non Polipozis Kolon Kanseri

Otozomal dominant geçi gösteren, genellikle sa kolon kanseriyle karakterize, erken ya ta ortaya çıkan bir hastalıktır. Lynch I, Lynch II Sendromu olarak bilinmektedir. Lynch I'de kolon ve rektumda kanserler olmasına kar in, Lynch II sendromunda mide, kolorektal, jinekolojik, üriner sistem ve meme kanserleri birlikte görülebilir. Bu hastaların %25'inde metakron, %20'sinde senkron tümörler görülür(16,17,18).

2.1.12. Familyal Polipozis Koli

Adenomatöz polipozislerin en sık rastlananıdır. Otozomal dominant olarak %80-100 oranında yüksek düzeyde penetran genlerle geçer.Klasik olarak Familyal Polipozis Koli kalın barsakta yüzlerce hatta binlerce adenomatöz polibin progresif olarak geli mesi ve ço alması ile karakterize edilir(9,15). Kanser geli mesinde etkili olan ve APC adı verilen bir gen 5q21 koromozmda saptanmı tır. Oftalmolojik muayenede retinal pigment epitelinin hipertrofisi tespit edildi inde hastalığın varlığı belirlenebilir. Bu adenomlar 10 ya civarında görülür ve 30-40 ya larında adenom geli me riski %80 dir(16,17,18).

2.1.13. Gardner Sendromu

Bu sendromda görülen adenomlar yalnız kolonda de il mide,duodenum ve ince barsakta da olu abilir. Gastrointestinal adenomatoz polipozise e lik eden lezyonları bulunan otozomal dominant geçi li bir sendromdur. E lik eden

lezyonları, osteom (mandibula ve kraniumda), fibrom, epidermoid kist, desmoid tümör, di anomalileri, glioblastoma, tiroid papiller karsinom, hepatoblastoma, safra yolları kanserleri ve pankreas karsinomu bunlardan bazılarıdır(16,17,18).

2.1.14. Turcot sendromu

Otozomal dominant olarak geçi gösterir. Kolon yerle imli adenomatozis polipozise, nöroepitelyal santral sinir sistemi tümörleri (medullablastoma) e lik etmektedir(16,17,18).

2.2. Kolorektal Karsinomlar

2.2.1. Etyolojik Faktörler

1. Genetik Faktörler: Normal hücrenin neoplastik ekle dönü ümünde onkojenlerde, tamir genlerinde ve tümör baskılayıcı genlerde genetik degi iklikler olmaktadır. Kolon kanserinde gösterilen en önemli degi iklik K-ras proto onkojen degi iklidir. Kolon kanserlerinde etkili olan baskılayıcı gen p53 olup,17 p kromozomunda yerle mi tir. p53'teki degi iklikler, kanser olu masında önemli bir etken olup, DNA-fosfoprotein bile imini olu turarak, hücrenin ya amasında, proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynar(16).

a. Herediter Nonpolipozis Kolon sendromları

b. Familyal Adenamatöz Polipozisler

-Familyal Polipozis Koli

-Gardner Sendromu

-Turcot Sendromu

c) Hamartamatöz Polipozis Sendromları

-Peutz Jegher Sendromu

-Familyal Juvenil Polipozis

d) Edinsel Somatik Defektler: Kalıtsal olmayan gen mutasyonları(17).

2. Çevresel Faktörler:

Kolorektal karsinom gelişimi ülkelerde daha çok görülürken Asya ve Afrika da daha azdır. Özellikle yüksek ısıda piirilene kırmızı et (heterosiklik aminler), tereyağı ve yağ (kolesterol) oranından yüksek kalorili, lifli içeriği olmayan beslenme alışkanlığı, kansinojenlerle temas; Safra asitleri, sigara, alkol, iyonize radyasyon, katkı maddeleri ve oksijen radikallerinin tümör oluşumunda önemli rolü vardır. Ayrıca taze sebzeler bol ve kaba lifli gıdaların, vitamin A, C, E, Beta Karoten ve selenyum gibi antioksidanların, kalsiyum ve balık yağının diyetle tüketilmesini artırarak kolon adenom ve kanserlerinin oluşmasını önlerler(16,17,18).

3. Prekanseroz Hastalıklar:

- a) Kolorektal Polipler
- b) İltihabi barsak hastalıkları
- c) Yüksek Risk Grupları

a. Kolorektal Polipler

-Non Neoplastik Polipler

1. Hiperplazik

- o Geni tip hiperplazik polipler
- o Adenom alanları içeren hiperplastik polipler
- o Mikst hiperplazik-adenomatöz polipler

2. Hamartomatöz

- o Peutz Jeghers polipi
- o Cowden hastalığı polipi
- o Juvenil Polip
- o Cronkhite Canada sendromu

3. nflamatuar

- nflamatuar polip
- nflamatur fibroid polipler
- Lenfoid Polip polipozis

-Neoplastik Polipler

1. Adenomlar

- Tubuler
- Villöz
- Tubulovillöz
- Yassı adenomlar
- Karı ık hiperplastik adenomlar

2. Karsinomlar

- Noninvaziv karsinom
- Habis Polip

3. Mezenkimal Tümörler

- Lenfoid birikim
- Pnوماتosis sistoides intestinalis
- Kolitis sistika profunda
- Lipom
- Karsinoid
- Metastaik lezyonlar
- Leyomyom
- Hemanjiom
- Fibrom

Kolon poliplerinde malignite potansiyeli ta ryanlarda ortalama %10 oranında malignite görülmektedir. Geni sesil adenomlarda malignite riski 4 kez artı gösterir. Villöz adenomlarda bu oran % 30'a kadar çıkmaktadır. Çapı 2 cm üzerinde olanlarda %15-20, 1 cm ve altında olanlarda %1 oranında kansere rastlanmaktadır. Klinik olarak kolorektal polipten üphe edildiğinde,

kesin tani ve tedavisi için en iyi yöntem tam bir kolonoskopi ile polipektomi yapılmasıdır. Endoskopik polipektomi ciddi displazi mevcut olan adenomatöz poliplerin büyük bir kısmının yeterli bir şekilde tedavisini sağlar. Kötü prognostik özellikleri olan habis poliplerde ise cerrahi rezeksiyon gerekebilir. Polipozis sendromlarındaki polipler dışında, neoplastik olmayan poliplerin malignite potansiyelleri çok az veya yoktur.

Submukozal lezyonların malignite potansiyelleri ise bunların altında yatan etyolojilerine bağlıdır(16,17,18).

b. İltihabi Barsak Hastalıkları

Kolorektal mukozanın prekanseröz ve tümöral lezyonlarında kripta tabanında yer alan hücrelerin hiperproliferasyonuna neden olan faktörler arasında, iltihabi barsak hastalıkları özellikle ülseratif kolit ve kron hastalığı bulunmaktadır. Lezyon iltihabi barsak hastalığı zemininde displazi gösteren adenomatöz hiperplazik polipöz lezyon olarak tanımlanır. Etiyolojileri tam olarak bilinmeyen iltihabi barsak hastalıklarında özellikle ülseratif kolitlerde, kolorektal kanser riski hastalığın yaşı ile paralel olarak displazi zemininde artışı gösterir. Mukozada yaygın ülserler ve psodopolipoid lezyonlar ile mukozal atrofinin görülmeye başladığı kripta ve yüzey epitelinde erken yassı adenom tipinde displazik hücresel değişiklikler uzun yıllar sonra dikkati çekmektedir. Bu tür vakalarda ilk 10 yılda %3-5, ikinci 10 yılda %20'ye kadar yükselen malign dejenerasyon söz konusu olmaktadır(17,18).

c. Yüksek Risk Grupları

-Kolorektal kanser öyküsü olanlar (Daha önce opere edilip takip edilenler.)

-En az iki, birinci derece akrabasında kolorektal kanser öyküsü olanlar.

-Kolonik adenomatöz polipleri olanlar.

-Meme, over yada endometrium kanser öyküsü olanlar.

-Radyoterapi hikayesi olanlar.

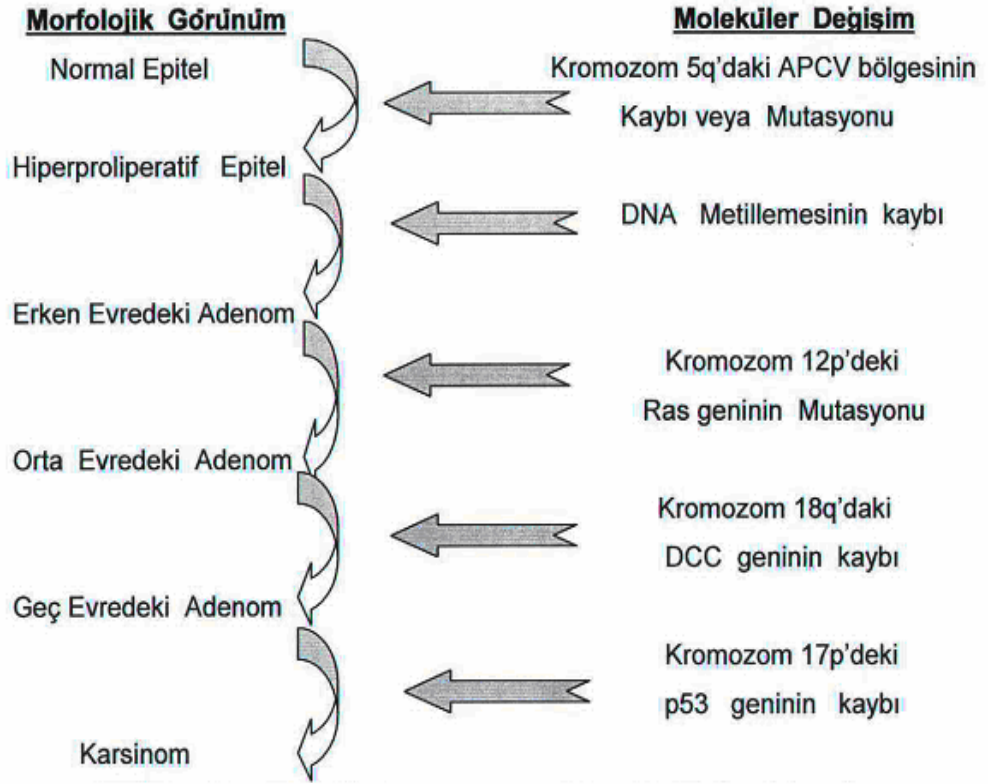
- İnflamatuar barsak hastalığı olanlar.

- Famlyal adenomatozis polipozisi olanlar.
- Lynch I-II sendromlu hastalar(17,18).

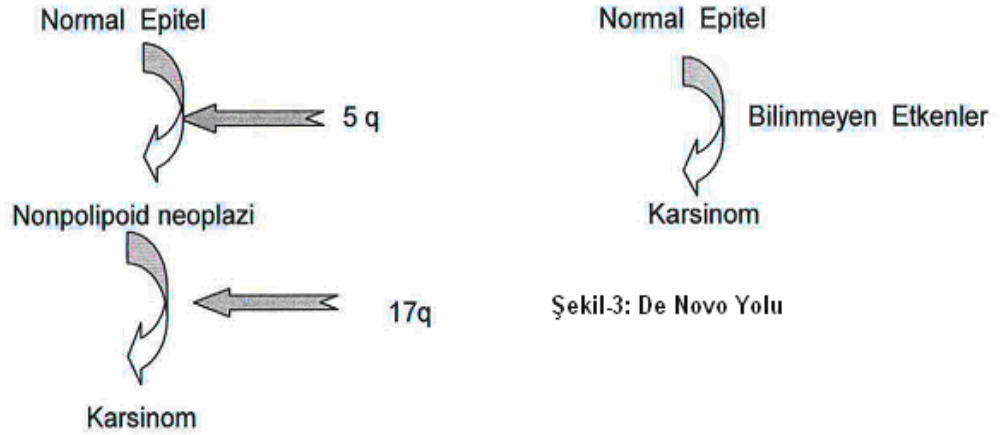
2.2.2. Adenom-Karsinom li kisi

Kolorektal adenokarsinomların önceden var olan adenomlar veya displazi alanlarından geli ti ine dair güçlü deliller vardır(19).

1. Adenom ve karsinomların barsaktaki da ılımları benzerdir.
2. Kolon karsinomunun yo unlukta oldu u ehirlerde adenom ve karsinomun prevalans oranı korelasyon gösterir.
3. Adenomlu hastalarda karsinom sıklı ı artmı tır.
4. Karsinom içeren kolonlarada adenomlar artmı sıklıktadır.
5. Hastanın artan ya ıyla, atipi derecesinin ve invaziv kanser alanlarının artması.
6. Laboratuar hayvanlarında adenom ve karsinomun olu turulabilmesi.
7. Endoskopik olarak çıkarılan adenomlar ile beklenen karsinom insidansının azaltılması.
- 8..Tüm famlyal polipozisli hastalarda, adenomlu kolon çıkartılmadı ı sürece kanser geli mesi.
9. Adenom alanları dı ında in-situ karsinomun yoklu u.
10. Adenom ve karsinom arasında direk geçi alanları bulunması.
- 11..Endoskopik olarak adenomu belirlenen hastalarda, tedavi kabul etmemeleri sonucunda zamanla aynı bölgede invaziv karsinom geli mesi.
12. Adenomatöz ve karsinomatöz dokuda aynı kromozomal yapının bulunması.
13. Adenom ve karsinomların enzim paternlerinin benzerli i.
14. Benign adenomların DNA içeri i normal kolon ve kanser arasındadır(19).



Şekil-1: Vogelstein'in Karsinogenesisin Moleküler Modeli



Şekil-3: De Novo Yolu

Şekil-2: Neoplazi-Karsinom Dönüşümü

2.2.3. Kolorektal Karsinomlarda Klinik Bulgular

Genellikle görülen klinik bulgular şunlardır; dişi kanama, kilo kaybı, anoreksi, kanlı dışkı, anüs kanama, rektal akıntı, ekimoz veya dişi kanı ile karışık mukus sekresyonu, dışkı kılın özelliklerinde ve çapında değişim, tenesmus, yavaş ve kötü kokulu gaz, karın ağrısı ve anorektal ağrı, distansiyon, obstrüksiyon, tümör perforasyonu, abse, fistül, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık ve anemi görülmektedir. Fizik muayenede ele gelen kitle, rektal tuşede tümörün tespit edilebilmesi mümkündür. Rektum tümörlerinin 1/3'ü tuşede mesafesindedir(18).

2.2.4. Kolorektal Karsinomlarda Radyolojik Tanı

Kolorektal karsinom yavaş gelişim gösteren bir malignansidir. Vakaların birçoğunda başlangıçta benign adenom mevcuttur ve 7 ile 10 yıl gibi uzun bir süreçte malign transformasyona uğrar. Semptomatik dönem öncesi tanı koymak prognoz açısından çok önemlidir.

Akciğer Grafisi: Kolorektal karsinomlar karaciğerden sonra en çok akciğere metastaz yaparlar. Bu nedenle cerrahi girişim öncesi ve takipler esnasında akciğer grafisi çekilmelidir(1).

Baryumlu Kolon Grafisi: Solid kontrast ile veya air kontrast ile (Double kontrastlı) grafiler çekilebilir. Tercih edilmesi gereken mukozal paterni belirleme olan, ıslak ve küçük milimetrik boyutlu polipleri saptayabilen çift kontrast kolon grafisidir. Dişital radyografi cihazları ile yapılan çift kontrast yöntemle saptanabilen en küçük polip çapı 2 mm olarak ölçülmüştür. En etkin primer baryum vurulması gereken radyolojik görüntüleme yöntemidir(1,18).

Ultrasonografi: Batın içi kitlelerin değerlendirilmesinde, karaciğer metastazlarının saptanmasında ve rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. Kısa zamanda yapılması, ucuz olması ve radyasyon riski taşıması nedeniyle tercih sebebidir. Endorektal USG ile stenotik olmayan

olgularda 14 cm ye kadar tümörün yayılım derinli i, perirektal lenf tutulumu, etraf organ ve dokulara invazyon derecesi gösterilebilir. Endorektal USG, BT ve MRG ile rektum kanserinin evrelendirilmesi açısından kar ıla tırılacak olursa hem duyarlılı ı, hemde özgüllü ü daha fazladır. Endoskopi yoluyla USG yapmak mümkündür. Mukoza, muskularis serozada tümörün penetrasyonunu saptayabilir(1,18,20).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Yumu ak dokunun vizüalizasyonunda BT'ye göre daha üstün bir yöntem olması ve multiplanar inceleme olana ı sa laması avantajlarıdır. T1 ve T2 a ırlıklı incelemeler söz konusudur. T1 a ırlıklı inceleme primer tümörle perirektal alanı ortayakoymakta ve normal doku ile fibrotik dokuyu ayırt edebilmektedir. Cerrahi giri im öncesi evrelendirmede ve karaci er metastazının ortaya konulmasında tomografiye e de erken,nükslerin saptanması açısından BT'den üstündür(1,18,20).

Positron Emission Tomografisi (PET): Ara tirma a amasında olup özellikle pelvisteki nüks tümör ile fibröz dokuyu ayırt etmekte kullanılır. Temeli hastaya fluorodeoksiglukoz adlı substrat enjekte ederek doku metabolizmasındaki farklılı ı ortaya koymaya dayanır. Kanserli hücrelerde hipermetabolizma olması nedeniyle kanser hücrelerinin bulundu u yerde aktivite tutulumu olacaktır (1).

PET ve CT küçük rekürrensleri veya lenfadenopatilerdeki tümör odaklarını gösterebilir. Helikal CT ise artefaktları az olması ve birçok planda üç boyutlu görüntü verebilmesi ile farklı avantajlar sunmaktadır(21).

Endoskopik ncelemeler: Endoskopik tetkik öncesi iyi bir barsak temizli i yapılması arttır.

-Rektosigmoidoskopi: Linea dentatanın 20-25 cm proksimalindeki lezyonlar görüntülenebilir. 40 ya altı dü ük riskli bireylerin taraması için uygundur.

-Fleksibl sigmoidoskop : 60 cm uzunlu unda olup sol fleksuraya kadar olan lezyonların ortya çıkarılmasında kullanılır. Kolorektal kanserlerin %50'si bu bölgede oldu u için double kontrastlı baryum enema ile birlikte yapılırsa kolonoskopiye alternatif olabilir.

-Kolonoskopi : Tüm kolon, rektum ve terminal ileumun de erlendirilebilmesi için kolonoskopik inceleme yapılmalıdır. Standart kolonoskop 160 cm uzunlu unda olup 1 cm den küçük polipleride gösterebilir. Kolonoskopi ile inflamatuvar barsak hastalı ı, kolonda iskemi, kolon divertikülü, sigmoid volvulus, gastrointestinal kanama, non toksik megakolon, endometriozis, kolonda yabancı cisim, kolonik striktür, neoplasm ve sebebi anla ılamayan diarenin tanısı konulabilece i gibi, biopsi, polipektomi, kanama kontrolü ve striktür dilatasyonu da yapılabilmektedir. En önemli komplikasyonları perforasyon, kanama ve anestezi (meperidin,diazepam) komplikasyonları olup bunlar %0,2'den daha az sıklıkta görülür. Di er radyolojik te his metotlarına kar ın endoskopik tetkikin en önemli üstünlü ü; biyopsi alma, tanıyı do rulama ve gere inde tedaviyi aynı anda gerçekle tirmesidir(1,22).

2.2.5. Kolorektal Karsinomlarda Lokalizasyon

Tümör %55-60 oranında rektosigmoid yerle imli olup, %25 oranında inen kolonda, %5 transvers kolonda, %15 çıkan kolonda görülür. Sa kolon tümörleri ileri ya larda daha sık olup, divertiküloz hastalı ı ile beraberlik göstermektedir. Kolorektal karsinomların %3-6'sı multisentrik ve senkron olarak geli ebilir(1).

2.2.6. Kolorektal Karsinomlarda Patoloji

Kolorektal karsinomlarda makroskopik bulgular;

a) Polipoid : Lümen içine büyürler geli meleri yava tir.

b) Ülseratif : Hızlı bir geli im gösterirler, bu nedenle prognoz kötüdür.

c) nfiltratif : Barsa ı annüler sarar. Sirküler dizilmi lenfatikler annülerbüyümeden sorumludur.

d) Linitis plastica : Kolonun geni bir segmentini tutar ve sinirlari belirsiz olup tüm katmanların kalınlığı masi söz konusudur(16,18).

Kolorektal karsinomlarda mikroskopik bulgular;

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen evrelendirme sistemi; kolon kanserlerinin differansiyasyon derecesi, histopatolojik olarak evresi olarak belirtilir ve prognostik önemi vardır(16,23).

Evre X : Differansiye derecesi bilinmeyen.

Evre I : yi differansiye (Low grade)

Evre II : Orta dercede differansiye (ntermediate grade)

Evre III : Kötü differansiye (High grade)

Evre IV : Undifferansiye (High grade)

yi differansiye tümörler vakaların yaklaşık % 10'unu oluşturur. Yüksek kollumner epitelle döeli büyük glandlar mevcut olup genelde papiller komponent içerir. Çok az yapısal kompleksite vardır. Değişik miktarlarda müsin sekrete ederler. Orta differansiye glandların olduğu kolon adenokarsinomları değişik miktarlarda müsin salgılar ancak biraz yapısal komplekslik vardır. Nükleus orta büyüklüktedir ve polaritesini korumaktadır.Kötü differansiye tümörlerde gland sayısı azdır yada hiç yoktur. Müsin üretimi azalmış yada mevcut değildir. Yoğun periferik kromatin göze çarpar ve polarite kaybı gözlenir.Vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur.

Kolorektal karsinomlarda evreleme sistemi ancak tümör rezeksiyonundan sonra ve cerrahi eksplorasyonla anatomik inceleme yapılarak yayılma boyutu belirtildikten sonra uygulanabilir.Evrelemenin amacı surviyi belirlemektir(18,23).

Kolorektal karsinomlarda kolon duvarında muskularis mukozadaki tutulumuna göre iki gruba ayrılır ;

Erken Tip Kolorektal Karsinom: Endoskopik ve makroskopik olarak maksimum 1cm çapında olup, polipoid ve yassı iki tipi vardır. Sadece mukoza içinde mevcut olup muskularis mukozaya ahamı olan tümörlerdir. Metastaz son derece seyrekdir(18).

invaziv Kolorektal Karsinomlar : Kolon mukozasında karsinom intramukozal yüzeyden muskularis mukozayı a arak submukozaya girdi inde invaziv karakter almı tır.Muskularis mukoza ve submukoza lenfatiklerden zengin dokular oldu undan, bu düzeydeki tümörün metastaz riski yüksektir(18).

Kolorektal karsinomların histolojik tipleri a a ıda gösterilmi tir. En fazla görülen tipi adenokarsinom olup %85 'ini olu turur(18,23).

Adenokarsinom

- yi diferansiye
- Orta diferansiye
- Kötü diferansiye

Müsinöz Adenokarsinom

Ta lı Yüzük Hücreli Karsinom

- Skiröz Tip
- Lenfangiozis Tip

Skuamöz diferansiasyon gösteren karsinom

- Adenoskuamöz
- Saf skuamöz

Saydam hücre komponentli karsinom

Bazaloid (Cloacogenic) karsinom

Koriokarsinomatöz diferansiasyon gösteren adenokarsinom

Nöroendokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom

Nöroendokrin tümörler

- Karsinoid tümör
- Nöroendokrin
- Küçük hücreli karsinom

2.2.7.Kolorektal Karsinomlarda Evrelendirme

Kolorektal kanserlerde ilk kez patolojik evrelendirmeyi ; Londra'da St.Mark's hastanesinin patolo u, Cuthbert E. Dukes 1932 yılında yapmı tır. Sınıflandırma kanserin direkt yayılımı ve lenfatik tutulum üzerine dayanır(18).

Evre A: Tümör barsak duvarında sınırlı.

Evre B: Perirektal adipoz doku içinde tümör yayılımı mevcut

Evre C: Nodal metastaz

Daha sonra Dukes kendi sınıflamasını modifiye ederek C evresini modifiye ederek

C1: Rektum duvarına yakın lenf nodlarının tutulumu

C2: Rektum duvarından uzaklarda ve damarların ba lanma yerinin proksimaline kadar lenf nodlarının tutulumu olarak bildirmi tir(16,18,23,24).

1954 yılında Aster-Coller tarafından tümör derinli inin önemine dayanarak Dukes klasifikasyonu modifiye edilmi tir. 1967 yılında Turnbull, Dukes sistemine uzak metastazla ilgili olan stage D'yi eklemi tir.

ASTER-COLLER VE TURNBULL MOD F KASYONU

Evre A : Tümör mukozada sınırlıdır.

Evre B1 : Tümör muskularis propriaya ula mi , lenf nodu tutulumu yoktur.

Evre B2 : Tümör muskularis propriayı a mı , serozaya ula mı , lenf nodu tutulumu yoktur.

Evre C1 : Tümör barsak duvarında sınırlı, fakat tümöre yakın lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Evre C2 : Tümör barsak duvarını a mı , fakat tümörden uzak lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Evre D1 : Kom u organlara invazyon.

Evre D2 : Uzak metastaz(16,18,23,24).

Günümüzde en yaygın kullanım alanı bulan AJJC ve UICC'nin TNM sınıflaması kullanılmaktadır(Tablo:2). Bu sınıflamada T: Tümörün boyutu,N:Lenf nodu tutulumu,M: Metastaz kriterlerine bakılarak, prognozda en çok klinik önemi olan evresi tespit edilmektedir.

T
<ul style="list-style-type: none"> • T0: Primer tümöre ait bulgu yok • Tis: Sadece mukozada sınırlı. Karsinoma in situ • T1: Tümör submukozaya ula mı • T2: Tümör muskularis propriayı tuttu • T3: Tümör serozaya ula mı , perikolik ya dokusu invazyonu mevcut • T4: Tümör periton bo lu una veya organlara yayılım yaptı .
N
<ul style="list-style-type: none"> • N0: Lenf nodu tutulumu yok • N1: Perikolik veya perirektal lenf nodlarında 1-3 adet metastaz • N2: Perikolik veya perirektal lenf nodlarında en az 4 adet metastaz • N4: Majör arterler trasesinde pozitif lenf nodları
M
<ul style="list-style-type: none"> • M0: Bilinen uzak organ metastazı yok • M1: Uzak organ metastazı var

Tablo 2. American Joint Committee on cancer (AJCC) ve Union Internatiöle Contre Le Cancer (UICC) tarafından yapılan TNM evrelemesi

Evreleme sistemlerine göre gruplar tablo 3.de gösterilmiştir.

EVRE	TNM	DUKES	ASTER-COLLER
Evre 0	Tis No Mo	----	----
Evre I	T1 No Mo	----	----
	T2 No Mo	A	A - B1
Evre II	T3 No Mo	----	----
	T4 No Mo	B	B2
Evre III	Tx N1 Mo	----	----
	Tx N2-3 Mo	C	C1 - C2
Evre IV	Tx Nx M1	D	D

Tablo 3. TNM, Dukes ve Aster Coller evreleme sisteminde evre gruplaması

Kolorektal kanserlerde yapılan bu evreleme sistemlerine göre 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 4 de verilmiştir.

A-B1	Evre I	%85-95
B2	Evre II	%60-80
C	Evre III	%30-50
D	Evre IV	%5-10

Tablo 4. Kolorektal karsinomlarda 5 yıllık sağkalım oranları

2.2.8. Kolorektal Karsinomların Yayılma Yolları

- a) Kom u yapılara direkt invazyon
- b) mplantasyon
- c) Lenfatik geçi
- d) Hematojen

Barsağın tam kat tutulumundan sonra kom u organlara direkt invazyon gösterbilirler. Tümör hücrelerinin deskuamasyonu sonucu hücreler lümen içerisine dökülebilirler. ntraperitoneal implantasyon peritoneal karsinomatozise yol açmaktadır. En sık yayılma yolu lenfatiklerdir. Hematojen yayılım karsinom hücrelerinin kan dola ımına geçmesi ile en sık karaciger,ikinci sıklıkta akciğere metastaz yaparlar(24)

2.2.9. Kolorektal Karsinomlarda Cerrahi Tedavi

Kolorektal kanserlerde cerrahi tedavinin ana hedefi, kanserli kolon kesimi ile birlikte onun lenfatik drenajını içeren mezo ve kanser ile tutulmuş civar organ ve yapılarını çıkartılması esasına dayanır. Kolonun lenfatik sistemi o kesimi besleyen arterlere e lik etti i için çıkartılacak barsa ın boyutları onu besleyen damarlara göre ayarlanır(16).

Radikal Cerrahi tedavide ; Ana damarların ba lanması, tümörsüz rezeksiyon sınırları olu turmak ve tümörün invaze etti i çevre doku ve organları çıkarmayı hedefler. Ameliyat esnasında kanser hücrelerinin dökülmesi ve yayılmasını en aza indiren teknik esastır. Bu nedenle damar yapıları ve kolon lümenini üst ve alttan ba layarak (no-touch) tekni inin uygulaması gereklili i vurgulanmaktadır. Bugün için tümörden distal ve proksimalde 2 cm'lik sa lam kısım çıkarılması yeterli kabul edilmektedir

Palyatif i lemler ise ; Sınırlı rezeksiyon, By-pass veya Rezeksiyonsuz kalıcı stomadır.Karın açıldı ında karaci er, periton gibi uzak metastazlar

olsada, obstrüksiyon ve kanama komplikasyonlarını önlemek için, mümkünse primer tümör çıkarılmalıdır(16,18).

Kolorektal kanserlerde modern cerrahi ilkeleri ;

- 1.Ameliyat öncesi barsak hazırlığı tam olmalıdır.
- 2.Ameliyatta dokuların ve tümörün minimal manipülasyonu sağlanmalıdır.
- 3.Tümörden lümen içine döküntü olmamalıdır.
- 4.Barsak tam olarak serbesttir ve serbestçe (gergin olmadan) anastomoz uçları karşı karşıya gelmelidir.
- 5.Hemostaz tam olarak sağlanmalı ve anastomoz uçlarında beslenme bozulmamalıdır.
- 6.Anastomoz stapler ile yapıldığında aletin ucunda kalan iki barsak halkasının(donut) tam dairesel olması sağlanmalıdır(18).

Sag hemikolektomi: Sağ kolon (çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolonun sağ tarafı) kanserlerinde uygulanır ve böylece 10-15 cm ileum ansı ile birlikte transvers kolonun ortasına kadar olan ileum, çekum, çıkan kolon, sağ fleksura ve transvers kolonun yarısı çıkarılıp ileotransversostomi (uç-uca,uç-yan,yan-yana) manuel veya stapler ile yapılır. Birçok cerrah ileokolik, sağ kolik ve orta kolik arterin sağ dalını ameliyata ve diseksiyona başlamadan başlar. Standart sağ hemikolektomi yerine orta kolik arter A.mezenterika süperiordan çıkışı yerinden başlanırsa geni letilmiş sağ hemikolektomi yapılmı olur ve böylece daha geni olarak transvers kolon çıkarılır(16,18).

Sol Hemikolektomi:Sol kolon (transvers kolonun sol tarafı, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolonun proksimali) kanserlerinde uygulanır ve sol kolonun tamamen çıkarılmasını takiben kolokolostomi yapılır. Geni letilmiş veya radikal sol hemikolektomi ise inferior mezenterik arterin aorttan çıktığı yerden başlanması sonucu, distal transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve üst rektumun rezeksiyonudur(18).

Transvers Kolektomi:Sağ fleksuraya yakın tümörler sağ hemikolektomi, sol fleksuraya yakın tümörler solhemikolektomi ile tedavi edilir. Transvers

kolonun orta kısmındaki tümörler ise transvers kolektomi veya geni letilmi sa veya sol hemikolektomilerle tedavi edilir. Transvers kolektomide orta kolik arter bölgesi çıkarılır(18).

Sigmoid kolon ve proksimal rektum tümörlerinde : nen kolon sigmoid kolon ve proksimal rektum rezeke edilir ve transvers kolon sol tarafı ile proksimal rektum distali anastomoz edilir(18).

Özel durumlar :Obstrüksiyon, perforasyon veya lokal olarak ilerlemi hastalık. Tam tıkanma durumunda ba ırsa ın hazırlanmamı olması ve proksimal ile distal barsak kısımlarının lümenlerinin geni li inin farklı olu unda Hartmann prosedürü ameliyat masasında proksimal kolon kısmının temizlenmesi, primer rezeksiyon ve anastomozu subtotal kolektomi ve ileosigmoid anastomoz veya total kolektomi ve ileorektal anastomoz dü ünülebilir, ancak önceden kararlı olmak yerine ameliyat bulgularına göre, hastanın durumuna göre karar verilmelidir(18).

Rektum kanserinde sfinkter koruyucu yöntemler :

Anterior Rezeksiyon (Mayo ameliyatı-Dixon ameliyatı): Rektosigmoid kö ede ve rektumun proksimal 1/3 üst bölümde yerle mi tümörlerde uygulanır. Anterior rezeksiyonda distal diseksiyonun, barsak duvarında tümörün alt sınırının 2-3 cm ötesine, mezorektumda ise 5 cm altına kadar sürdürülmesi yeterli olur. Anastomoz peritonu açmadan batın içinde kalarak yapılabilir(16,18).

Low Anterior Rezeksiyon: Rektumun 1/3 orta ve alt sınırı linea dentata arasında 4 cm den daha fazla mesafe olan hastalara yapılır. Sigmoid kolon ve mezosu, tümörün 2 cm altına inilecek ekilde rektum ve tüm mezorektum çıkartılır. Anastomoz gerginli ini azaltmak amacıyla splenik fleksura ve transvers kolonun sol yarısı serbestle tirilir. Kolorektal anastomoz stepler ile yapıldıysa, çıkarılan halkalar kontrol edilir. Bu halkaların barsak duvarının tüm katlarını içermesi anastomoz güvenli i açısından ideal bir sonuçtur. Anastomozda gerginlik, kolon ucunun beslenmesinden emin olamama, anal

kanala çok yakın distal anastomoz gibi durumlarda, saptırıcı kolostomi veya ileostomiden yararlanılabilir(16,18).

Kolo-anal Anastomoz: 1/3 alt rektumda yerleşen tümörlerin tedavisinde bir diğer anastomoz seçeneği kolo-anal anastomozdur. Bu yöntemde, piyese çıkarıldıktan sonra linea dentata üzerinde kalan anal kanal mukozası soyulur, kolona geri çekilerek transanal yolla ve tek tek elle diki lerle linea dentataya dikilir. Diki yetersizliğine bağlı olarak yüksek oranda pelvik sepsis meydana gelebilir, bu nedenle anastomozun geçici bir stoma ile korunması önerilir. Dış kılama problemleri gelişmesi nedeniyle son yıllarda distal kolonda 8-10 cm uzunluğunda J biçiminde bir cep (po) oluşturularak cep ile anal kanal arasında anastomoz yapılması tercih edilmektedir. Kolon J cepünün uç kısmında damarsal beslenmenin daha iyi olması nedeniyle, diki yetersizliği düz anastomozlardan daha az oranda rastlanmaktadır (16,18).

Abdomino-sakral Rezeksiyon: Giriş yerinin sakrumdan oluştuğu sonucu low anterior rezeksiyondaki gibi, rezeksiyondan sonra anastomozun ekstrapéritoneal sağlanmasıdır(18).

Pull-through Rezeksiyon: Rezeksiyondan sonra üst barsak kısmını alt barsak kısmı içinden perineye çekip anastomozu vücut dışında yapıp barsağı tekrar içeri göndermektir(18).

Abdominoperineal Rezeksiyon (Miles ameliyatı, APR): APR genellikle alt sınırı ile linea dentata arasında 4 cm'den az mesafe olan kanserlerde uygulanmaktadır. Ameliyatta sigmoid kolon ve mezosunu, rektum ve mezorektumu, levator ani kasının önemli bir bölümünü ve anal sfinkterleri, anüs, anal kanal ve çevredeki deri ve deri altı dokusunu organın lenfatikleri ile birlikte bütün halinde çıkaran girişimin adıdır. Genellikle kolon sol iliak bölgeye kalıcı kolostomi eklenebilir. Anastomozu olanaksız kılacak dar pelvis, iktidarsızlık, anal sfinter yetersizliği, tümörün doğrudan sfinkterleri tutması, kötü differansiye büyük tümörler gibi durumlarda APR ideal tedavidir. Ameliyat sırasında rektumu tümüyle serbestle tirilmesini takiben, tümörün alt sınırı

ço unlukla yukarı do ru yer de i tirmekte ve ba langıçta APR planlanan olgularda sfinkterleri korumak mümkün olabilir(16,18).

2.2.10. Kolorektal Karsinomlarda Prognozu Etkileyen Faktörler

Kolorektal karsinomlarda tümör muskularis propriayı tamamen penetre etmemi se 5 yıllık survi %95, tamamını penetre etmi , fakat lenf nodu yayılımı yoksa 5 yıllık survi %80,nodal metastaz varsa 5 yıllık survi %20-40 dır.Kolorektal karsinomun prognozu çok sayıda klinik ve patolojik parametrelerle ili kilidir. Bunlar önem sırasına bakılmaksızın a a ıda belirtilmi tir(23).

Ya : Tümör çok genç ve ya lılarda görüldü ünde prognoz kötüdür.

Cinsiyet: Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir.

Lokal yayılım: Poliplerde insidental olarak bulunan fokal mikroskopik karsinomun prognozu çok iyidir. Mukoza ve submukozada sınırlı olanlarda da prognoz iyidir.Regional lenf nodlarına metastaz yapmı veya barsak duvarını a mı invazyonu olan tümörlerde prognoz kötüdür.

Perforasyon: Barsak duvarında a ırı tümör invazyonu sonucu olu an perforasyon kötü prognozla ili kili bulunmu tur.

Mikroskopik tip ve Grade: Mikroskopik grade ve prognoz arasında belirgin ili ki bulunmu tur. Mikroskopik subtiplerinden müsinöz karsinom signet ring cell karsinom, small cell karsinom di er ola an adenokarsinomlarından daha kötü prognozludur.

Müsin ili kili antijenler: Müsinle ili kili sialosyl-Tn ve sialyl Lewis antijeni eksprese eden kolorektal karsinomlar çok agresiv klinik seyirli bulunmu tur.

nflamatuar reaksiyon: Stromanın eozinofiller ve S100 protein pozitif dendritik hücrelerle infiltrasyonu, Crohn hastalı ndakine benzer özellikteki peritümöral lenfositik infiltrasyon iyi prognozla ili kilidir.

Vasküler ve perinöral invazyon: Ven invazyonu oldu unda 5 yıllık sürvi belirgin azalır. Perinöral invazyon ilerlemi bir hastalı ın i aretidir ve genellikle kötü bir patolojik bulgudur. Lenf damar invazyonu daha az önemlidir.

Lenf nodu tutulumu: Tümör lenf nodlarına yayıldı ında 5 yıllık sürvi oranı dü er. Lokalizasyon ve lenf nod tutulumunun yaygınlı ı önemlidir. Tümörün hemen kom ulu unda tutulan nodlar dı ında lenf nodu tutulumu varsa kür çok nadirdir. Apikal nod tutulumu kötü prognozu gösterir. Çok sayıda lenf nodu tutulumu oldu unda prognoz iyi de ildir. Lenf nod tutulumu derecesi ve tümörün boyutları arasında korelasyon bulunmu tur.

Kromozom 18q'nun allelik kaybı: Bu karyotipik de i iklik kolorektal karsinomun güçlü negatif prognostik i aretidir.

Tümör belirleyiciler ; Kolorektal karsinomlar için 6 de i ik tümör belirleyicisinden bahsedilmektedir. Bunlar TPA (tissue polipeptit antijen) , CEA, CA 19-9, CA 50, CA 242, ve TPS (tissue polipeptit spesifik antijen)'dir. En sık kullanılanları CEA, CA 19-9, ve TPA'dır.

TPA ve TPS tümör DNA'sının S fazını dolayısı ile proliferasyon hızını gösterir. CEA, CA 19-9 ve TPA primer tümörün tanısı, nükslerin saptanması ve gerek cerrahi gerekse adjuvan tedaviye tümörün verdi i cevabın gösterilmesinde rol oynar. İlk ameliyatta safra kesesi içinden alınan maide yapılan CEA ölçümlerinde yüksek de er tespit edilmesi gizli karaci er metastazlarının ortaya konulmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca ameliyat sonrası yapılan kolonoskopik tetkiklerde anastomoz kenarlarından alınan biyopsilerde, human metallo panstimulin'in (MPS-1) yüksek olu u kolon tümörünün daha agresif kimli i oldu unu ortaya koyar. Adenomatöz polipi olanların rektal biyopsilerinde trozinaz artı ının kanser geli mesinin en erken belirtisi oldu u bildirilmektedir(25,26,27,28).

Tümör hücrelerinin DNA indeksi : Flov sitometre ile tümör hücrelerinin DNA indeksi ortaya konulabilir. Bu hücreler daha ziyade diploid nükleuslu olup aneuploidnükleuslu tümörlere göre daha az metastaz yaparlar. leri evre tümörlerin aneuploid olma e ilimi vardır. Bazı çalı malarda tümörün klinikopatolojik evresinden ba ımsız olarak DNA indeksinin prognostik de eri oldu u ortaya konulmu tur(29,30).

2.2.11. Kolorektal Karsinomlarda Rekürrens Nedenleri

Kolorektal kanserle kanserli hastaların klini e ilk ba vurularında, kanser olguların yakla ık %70'inde uzak yayılım göstermemi durumdadır. Bu hastalarda küratif amaçlı radikal rezeksiyon uygulamak mümkündür. Ancak bu hastaların %25-50'sinde yapılmı radikal rezeksiyona ra men hastalık nüks eder. Nüks yerleri ba lıca; lokorejyonel, karaci erve akci erdir. Rekürrensin ameliyat sonrası ne için meydana geldi i konusunda çok açık bilgiler bulunmamasına ra men, kabaca iki grup nedenden dolayı meydana geldi ini ifade etmek mümkündür(31).

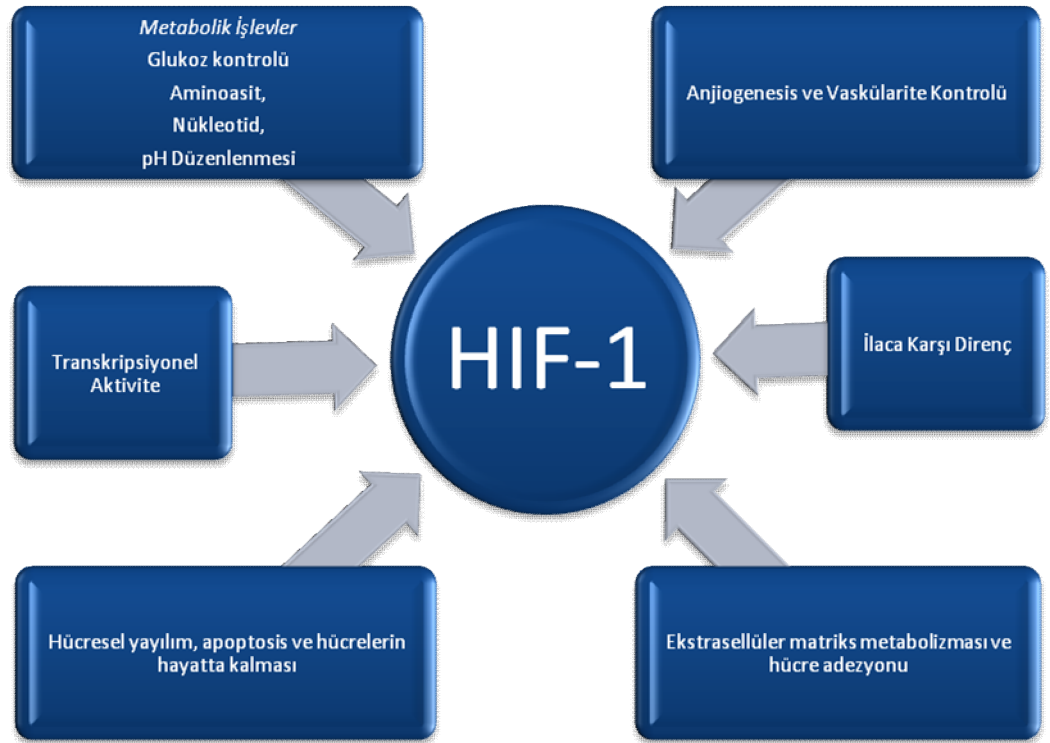
1.Tümörle ilgili nedenler : Tümörün histolojisinde; kötü derecede differansiye, müsin yapımı, venöz ve lenfatik invazyon bulunması, moleküler belirleyicilerden; anaploidi, mutant p53 mevcudiyeti, ileri evre tümörler; özellikle evre III-IV ve di er nedenlerden; adezyon, obstrüksiyon ve perforasyon tespit edilen tümörlerde nüks daha yüksek oranlarda görülmektedir(17,31).

2.Teknik faktörler : Primer tümörün yeterince çıkarılamaması en önemli faktördür. Özellikle rektum kanserinde mezorektal eksizyon ve pelvik lenfadenektomi eklenmelidir. Notouch tekni i ile tümörlü kolonun her iki tarafından teyple sıkılması intraluminal metastazları, mezenter damarlarında erkenden ba lanmasının, venöz metastazların azalmasını sa ladı ı bildirilmi tir. Etkin bir neoadjuvan ve adjuvan tedavinin uygulanması ile radyoterapinin ve kemoterapinin nüksleri azalttı ı belirtilmektedir. Ameliyat öncesi kan transfüzyonunun ve splenektominin tümör hücrelerinin davranı ını olumsuz etkiledi i bildirilmi tir (17,24,29,30,31,32).

2.3. H POKS NDÜKLEYEN FAKTÖR (HIF-1,H F-2)

Pek çok ökaryotik organizmanın aerobik metabolizmaları için oksijen, büyük ölçüde gereklidir. Oksijen mitokondrial oksidatif fosforilasyondan sonra kalan ve atık yan ürünler olan zararlı elektron ve hidrojen iyonlarını yok etme i levini görür. Bununla birlikte oksijen da ılımı; kalp-damar, akci er ve kan

hastalıklarında bozulursa bu enerji metabolizması da ciddi bir şekilde zarar görür. Bu nedenle organizmalar hücrelerin oksijeninin tükendiği koşullarda işlevlerini sürdürmeleri için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Bunlar; atmosferden dokulara oksijen geçişini artıran yeni damar oluşumu ve alyuvarların üretiminde artış anlamına gelen refleks hiperventilasyonunu içerir. Hücre düzeyinde uyum ise glukoz alımı ve hücrenin varlığını sürdürmesi veya ölümü ile ilgili stres proteinlerinin ifadenmesini artıran oksidatif fosforilasyondan anaerobik glikolizise kadar enerji metabolizma değişikliklerini kapsar. Hipoksik uyum için gerekli olan pek çok proteinin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörü HIF-1'in düzenlediği genlerde HRE ile birleştirilmesi yoluyla transkripsiyonel indüksiyonu içeren gen seviyesindeki düzenlenmelerdir. HIF-1 birçok kanser türünde tümör oluşumunda güçlü bir faktördür (5,33,34)



Tablo 5. HIF-1 geninin metabolizmadaki etkileri

insanlardaki tümörlerde yüksek düzeyde bulunan Hipoksiyle indüklenen Faktör-1 alfa(HIF-1)'nın anaerobik enerji metabolizmasını, anjiyogenezisi,

hücrelerin devamlılığına ve ilaca karşı dirençte rol oynayan hedef genleri düzenleyerek tümör gelişiminde önemli rol oynadığı belirtilmektedir.(5,33)

HIF-1 anjiogeneziste kritik bir rol oynar ve iki heterodimer subüniti vardır. HIF1 alfa (HIF1 α) ve HIF1 beta (HIF1 β). HIF1 α oksijenle düzenlenen subünittir ve HIF1 aktivitesini belirler. Hipoksik durumlarda HIF-1'in transkripsiyon aktivitesi hızla artarak HIF1 α ekspresyonuna neden olur. Gen ekspresyonu ile düzenlenen HIF'ün majör rolü; solid tümörlerde tümör anjiogenez, tümör progresyonu ve agresif davranıdır. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF); tümör anjiogenesi ve metastazda önemli rol oynar(37).

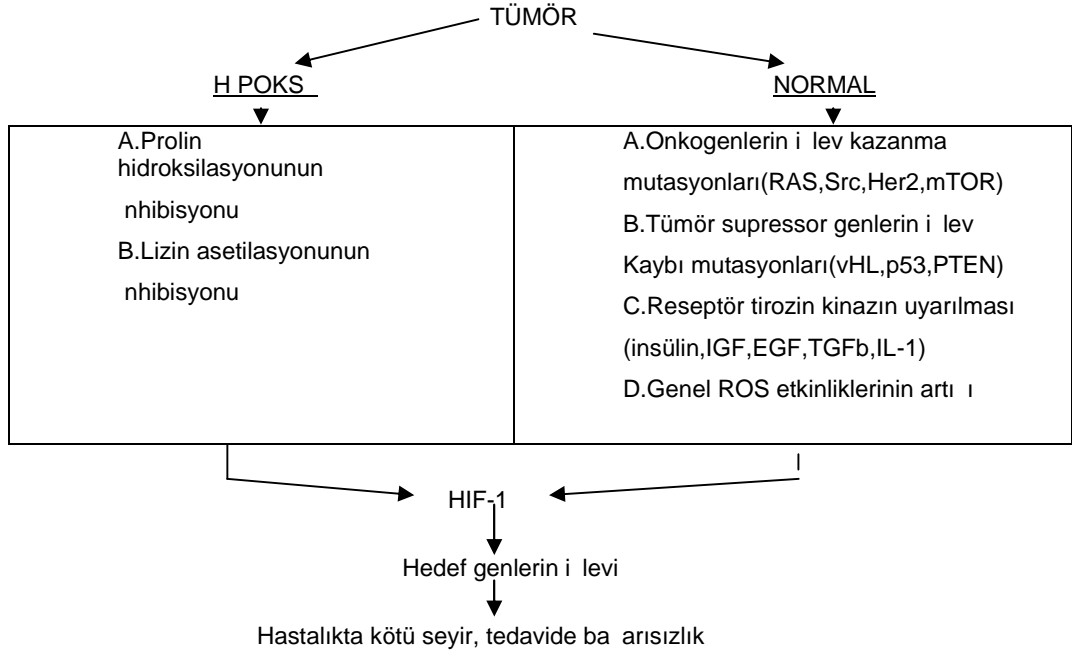
VEGF temel olarak makrofajlar, damar düz kas hücreleri ve tümör hücrelerinde yapılır ve endotel hücrelerin göçüne ve proliferasyonuna neden olur. VEGF ekspresyonunun hipoksi esnasında HIF1 α ile kontrol edildiği kabul edilmektedir(37).

HIF-2; HIF-2 alfa ve HIF-1 Beta subunitinden oluşur.Heterodimerik transkripsiyon faktörleri olan HIF-1 ve HIF-2 hücrel oksijen düzenlenmesi için vazgeçilmez öğelerdir. Hipoksiye yanıt olarak HIF-1 alfa ve HIF-2 alfa HIF-1 Beta'ya bağlanırlar ve neovaskülarizasyon sağlayan genlerde dahil olmak üzere hipoksik stresi azaltan genlerin salınımına sebep olurlar.(7)

HIF-1 VE HIF-2 VEGF transkripsiyonunu stimüle ederler.Oksijen dengesindeki dalgalanma ve anormal HIF aktivitesi kalp, KOAH,preeklampsi ve bir çok kanser türünde patogeneizde rol oynar. (7)

Tümörlerin çoğunda genellikle hipoksi gelişir. Çünkü tümör hücrelerinin yayılma oranı damar oluşum oranını geçer, böylece anormal damar oluşumu nedeniyle kan sağlanması tehlikeye düşer (5). Tümör hipoksisi, tümörün çapı yalnızca birkaç mm 'ye ulaştığında yani tümör gelişiminin başlarında oluştuğ varsayılır. HIF-1 bir hipoksik uyarısı tarafından içeri alındığından HIF-1 proteinin hipoksik bölgeler içeren ciddi tümörlerde büyük ölçüde bulunması artırıcıdır. Üstelik HIF-1 'nin ifadenmesi oksijen miktarından bağımsız olarak onkogenler ve tümör suppressor genlerdeki genetik değişimlerle artabilir. Örneğin RAS, SRC, Her2 veya mTOR onkogenlerindeki ilav kazandırma mutasyonları ve VHL, PTEN veya p53 tümör suppressör genlerindeki fonksiyon

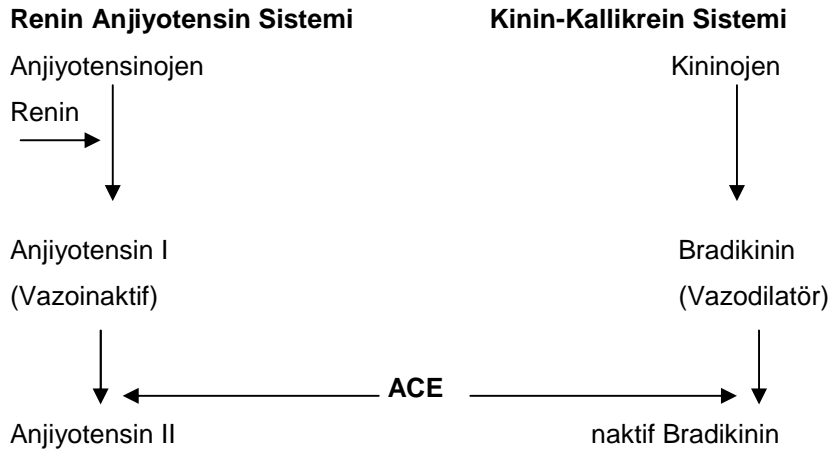
kayı mutasyonları insanlardaki kanserlerde HIF-1 gen ifadenmesinde artı a neden olabilmektedir(35,36)



Tablo 6. HIF-1 geninin hipoksik ve normal O2 ko ulları altında kararlı ını etkileyen faktörler

2.4. ANJİOTENSİN KONVERT ENZİM

Renin anjiyotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu normal fizyoloji ile kardiyak, renal ve di er hastalıkların geli iminde de önemli rol oynamaktadır. Anjiyotensin de i tirici enzim (ACE) vazodilatör kininleri inhibe ederken anjiyotensin II .yi (Ang II) aktive etmektedir. ACE hem RAS'ın hem de kininkallikrein sisteminin anahtar bile enidir



ekil 4. Anjiyotensin Konverting Enzimin (ACE) RAS ve Kinin Kallikrein Sistemi üzerine etkisi

Ang II .nin etkilerini ba lıca iki reseptör alt grubu ile gerçekte tirmektedir:

Ang II 2 reseptör alt grup 1; vazokonstruksiyon, sempatik aktivite artı ı,aldosteron salınımında artı ve hücre büyümesi stimülasyonundan sorumlu iken, Ang II reseptör alt grup 2; hücre farklılaşması, anti-proliferasyon, vazodilatasyon ve apoptozis regülasyonundan sorumlu tutulmu tur (38).

Ang 1 reseptörü (Tip 1 reseptör)	Ang 2 reseptörü (Tip 2 reseptör)
Kan basıncı yükselmesi (vazokonstriksiyon)	Antimitojenik etki (myokard ve damar düz kas hücreleri proliferasyonunun önlenmesi)
Aldosteron salgılanması (Na tutulması ve K kaybı)	Hücre farklılaşması ve apoptozis
Renin salgılanmasının baskılanması (negatif feed back kontrol)	Doku onarımı
Damar ve myokardda fibrozis	Fötal doku gelişimi
Tuz istahı artması ve vazopresin salgılanması	Vazodilatasyon (indirek etki)
Sempatik sinir sisteminin uyarılması	
Endotelin sentez / salıverilmesinde artma	
Vazokonstriksiyon	

Tablo 7. Anjiyotensin 2'nin etkileri

Ang II kan basıncı ve kardiyovasküler hemostazın major regülatörüdür. Ayrıca onlarla ilişkilidir. Hücre proliferasyonu, regülasyonu, anjiogenez, inflamasyon ve doku yeniden oluşumudur'ki bunlarda bize yardımcı olur; bu peptid kanserde önemli rol oynayabileceğini düşünür.(8)

Angiotensin 1-Converting Enzim (ACE,CD143) tip 1 hücre yüzey metalloproteinaz olup,pek çok organ ve doku tipinde,pek çok hücrede mevcuttur. ACE renin angiotensin aldesteron sistemi ile kan basıncı artı ında etkindir. ACE kanser patolojisinde lokal olarak rol alır. ACE'nin çe itli malignitelerde hücre proliferasyonu,tümör hücrelerinin migrasyonu, angiogenez ve metastatik davranı ta artımı ekspresyonu saptanmı tır.ACE inhibitörlerinin antineoplastik tedavide ve kanserden korunmada kullanılabilecegi dü ünölmektedir(8).

Deneysel çalı malar, Ang II .nin ço u kanserde büyüme ve yayılmadan sorumlu anjiyogenezi arttırdı ını göstermi tir. Bu mekanizmadan ba lıca vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artı ı sorumlu tutulmaktadır (39). VEGF, tanımlanmı birçok anjiyogenik faktörün en önemlisidir. Di er anjiyogenik faktörlerden farklı olarak endotelial hücre üzerinden etkinlik göstermektedir ve VEGF olmadan endotelial hücre hızla apopitozise gitmektedir (40). Ang II .nin doza ba ımlı ekilde VEGF'yi arttırdı ı gösterilmi tir (41).

ACE geni kromozom 17q23 üzerinde lokalize, 21 kb 26 ekson ve 25 intron içermektedir (42). ACE mRNA.nın iki tipi bulunmaktadör; 4.3 kb .lık endotelial tip mRNA (transkripsiyon ekson 13 hariç 1. den 26. ya kadar olan eksonları kapsar) ve 3 kb'lık testiküler tip ACE mRNA (transkripsiyon 13. den 26. ya kadar olan eksonları kapsar). Ekson 26 ACE proteinin, fonksiyonel olarak önemli, membrana ba lanan kısmını kodlamaktadır. Endotelial tip ACE mRNA sadece endotelial hücrelerde de il, aynı zamanda epitelyal hücrelerde de bulunmaktadır. AnjiyotensinII reseptörü tip 1 geni kromozom 3, tip 2 geni ise kromozom X üzerinde lokalizedir(43).

Renin anjiyotensinojen sistemi genlerinde çe itli polimorfizmler oldu u bildirilmi tir ve bu polimorfizmler hem dola ımdaki hem de dokudaki RAS'ı etkileyen genetik faktörleri temsil etmektedir. Bunlar anjiyotensinojen, ACE ve Ang II Tip 1 reseptör genlerindeki polimorfizmleri içermektedir. ACE gen polimorfizmi ilk kez, Rigat ve ark. tarafından tanımlanmı tır. ACE gen polimorfizminin plazma düzeyleri üzerine etkisi ortaya konmu tur. Normal olarak, plazma ACE düzeyleri bireyler arasında belirgin farklılık göstermektedir, fakat aynı olguda tekrarlayan ölçümlerde de i iklilik görülmemi tir. Plazma ACE

düzeyleri için normal aralıklar ve ölçüm birimleri, kullanılan tarama metoduna dayanmaktadır. Rigat ve ark. Enzimi direkt radyoimmünassay (RIA) yöntemiyle ölçümü lerdir. Sonrasında spektrofotometrik ölçümler yapılarak fonksiyonel analizler kullanılmı tır. Test yapılan labotaruvarıda her bir metod için referans aralıkları saptanmı tır (44). u an geçerli olan ve yaygın olarak kullanılan bir metod, sentetik bir tripeptid substart olan N-(3-(2-furyl)acryloyl)-L-phenyl-alanylglycylglycine(FAPGC)'in kullanıldı ı bir spektrofotometrik metoddur. Normal aralıklar ya a ba lıdır ve yeti kinlerde büyük de i kenlik göstermektedir (8-52 U/L).

Sa lıklı ailelerle yapılmı olan bir çalı mada, aileler içinde ACE düzeylerinde benzerlik oldu u tespit edilmi tir. Bu da ACE düzeylerinin major bir gen tarafından kontrol edildi ini dü ündürmektedir (45). Rigat ve ark tarafından bulunan polimorfizm insersiyon /delesyon tipindedir; iki ACE alelinin büyüklü ü ACE geninin 16. intronundaki 287-bp uzunlu undaki DNA dizisi insersiyonu nedeniyle birbirinden farklıdır (42).

3. Materyal Metod

nönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD 15 Eylül 2005-2008 tarihleri arasında de erlendirilerek normal (n=10), tubuler adenom (n=12), tubulovillöz adenom (n=16), villöz adenom (n=12), kolorektal karsinom (n=10) tanısı almı toplam 69 olgu çalı maya dahil edilmi tir. Normal mukoza ve adenomların tamamı kolonoskopik biopsilerden, kolorektal karsinomlar rezeksiyon materyallerinden seçilmi tir. Seçilen olgular gastrointestinal sistem patolojisinde deneyimli bir patolog tarafından tekrar de erlendirilmi . (Adenom tiplerinin tanımlaması araya girsin) Tubuler, tubulovillöz, villöz adenomların histopatolojik tanımlaması yapılırken a ağıdaki kriterler kullanıldı(46).

- %20 den az villöz yapı varsa tubuler adenom
- %20-79 villöz yapı içeren adenomlar tubulovillöz adenom
- %80'den fazla villöz yapı varsa villöz adenom

Olguların histolojik tipi, displazi derecesi, müsin içeri i not edilmi tir. Hastalara ait bilgiler ar iv bilgileri ve Genel Cerrahi AD takiplerinden elde edilmi tir.

%10 formalin ile fiske edilen dokuların parafin bloklarından 5 µ kalınlı ında olmak üzere polilizinle kaplı lamalar üzerine, 3'er kesit alındı. ACE (Mouse monoclonal Ab, clone 3C5, GeneTex), HIF-1 alpha Ab-4 (Mouse monoclonal Ab, clone H1alpha67, ThermoScientific, LabVision), HIF-2 alpha (Mouse monoclonal Ab, clone ep 190b, GeneTex) ile boyanacak olan preparatlar, 60 °C etüvde 1 saat bekledikten sonra ksilol ve derecesi giderek

azalan alkollerden geçirilerek distile suda yıkandı. Streptoavidin-biotin peroksidase method (Labvision, Anti-polyvalant, HRP, Westinghouse, USA) ile immunhistokimyasal inceleme yapıldı. Streptoavidin-biotin yöntemi u ekilde uygulandı:

Preparatlar 8 dakika %3 lük hidrojen peroksit ile muamele edilerek boyamaya ba landı.

- Kesitler fosfatla tamponlanmı salin solusyonunda (PBS) yıkandı.
- Tüm preparatlar ultra V block ile 10 dakika muamele edildi.

Yıkamadan dokuların üzerinden akıtılıp etrafı kurulandı.

- Primer antikor sulandırılarak uygulandı. (ACE 1/100, HIF-1 alfa 1/150, HIF-2 alfa 1/250 oranında sulandırılarak hazırlanmı tır)

Uygulama süresi : ACE 60 dakika, HIF-1 alfa 1 gece inkübasyonu, 60 dakika

- Kesitler PBS ile yıkandı.
- 20 dakika streptoavidin peroksidaz konjugatı uygulandı
- Kesitler PBS ile çalkalandı.
- 20 dakika biotinlenmi sekonder antikor uygulandı.
- Kesitler PBS ile yıkandı.
- 20 dakika AEC kromojen uygulandı.
- Kesitler deiyonize su ile yıkandıktan sonra 2-3 dakika Mayer'in hematoksileni ile zıt boyama yapılarak çe me suyu ile yıkandı.
- Preparatlar gliserin jel damlatıldıktan sonra lamel ile kapatıldı.

Kesitlerin kurumaması için i lemlerin tümü oda ısısında ve nemli bir ortamda gerçekleştirildi. Hazırlanan kesitler ık mikroskopunda de erlendirildi.

ACE, HIF-1 alfa, HIF-2 alfa'nin de erlendirilmesinde pozitif boyanan hücreler not edildi. Boyanma derecelendirilirken ACE için sitoplazmik, HIF'ler için nükleer boyanmalar esas alındı. Pozitif boyanan hücrelerin yüzdeleri u skalaya göre derecelendirildi:

Grade 0: (Negatif vakalar) %10'dan daha az pozitif hücre

Grade 1: %10-50 arasında pozitif hücre

Grade 2: %51-75 arasında pozitif hücre

Grade 3: %75'in üstü

Bu çalı mada istatıksel olarak Spearman's Rank testi kullanıldı.
P<0.05'in altındaki degerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalı maya toplam 69 hasta dahil edilmi ti. Ancak 9 hastada adenom ve karsinom aynı specimende mevcuttu. Dolayısı ile bunlar çalı ma dı ı bırakıldı. 60 hastanın 10 unda normal mukoza vardı. Geri kalan 50 hastanın 34'ü(%68) erkek,16 'sı(%32) kadındı. Ya ortalaması 57.56 idi(27-78). 50 hastanın 12'si (%24) tubuler adenom (TA),16'sı (%32)tubulovillöz adenom (TVA), 12'si (%24) villöz adenom(VA),10'u(%20) kolorektal karsinomdu (KRK). Kolorektal adenom ve karsinomların kolondaki dağılımı ise; 6'sı(%12) çıkan kolonda (ÇK), 6'sı(%12) transvers kolonda(TK), 3'ü (%6) inen kolonda (K), 13'ü (%26) sigmoid kolonda(SK), 22'si (%44) rektumda(R) idi. 10 kolorektal karsinomun 6'sı(%60) non müsinöz(NM), 4'ü(%40) müsinöz karekterde idi(Tablo 8).

		Sayı	%
Ya (27-78)		50	
Cinsiyet	Kadın	16	32
	Erkek	34	68
Adenom Tipi	TA	12	24
	TVA	16	32
	VA	12	24
	KRK	10	20
Adenom ve Karsinomun Yerleşim Yerleri	ÇK	6	12
	TK	6	12
	K	3	6
	SK	13	26
	R	22	44
Kolorektal Karsinomlar	M	4	40
	NM	6	60

Tablo 8.Kolorektal Adenom ve Kolorektal karsinomlu 50 hastanın klinik ve patolojik özellikleri(TA:Tubuler Adenom,TVA: Tubulovillöz adenom, VA: Villöz adenom, KRK: Kolorektal karsinom,ÇK: Çıkan kolon, TK: Transvers kolon, K: nen kolon, SK: Sigmoid kolon, R: Rektum, M: Müsinöz, NM: Nonmüsinöz)

Tubuler adenom vakalarının 9'u(%75) erkek,3'ü(%25) kadındı. Bunların 6'sı(%50) rektumda,3'ü(25) sigmoid kolonda,2'si (%16) transvers kolonda,1'i (%9) çıkan kolonda idi. nen kolonda tubuler adenom görülmedi. Tubuler adenomların boyutları 4mm ile 50 mm arasındaydı(Tablo 9).

Sıra	Ya	Cinsiyet	Adenom Tipi	Adenom Yeri	Adenom Çapı
1	63	E	TA	TK	1.2
2	56	E	TA	SK	0.5
3	34	K	TA	TK	1.2
4	52	E	TA	R	1.5
5	54	E	TA	ÇK	0.4
6	48	E	TA	R	0.6
7	69	K	TA	SK	5
8	54	E	TA	R	1.5
9	43	E	TA	R	0.7
10	73	K	TA	R	0.6
11	63	E	TA	R	0.7
12	50	E	TA	SK	1

Tablo 9.Tubuler adenomların kolonoskopik görünüşleri ve yerle im yerlerine göre ya ve cinsiyet dağılımı (TA: tubuler adenom, ÇK: Çıkan kolon, TK: Transvers Kolon, SK: Sigmoid Kolon, R: Rektum)

Tubulovillöz adenomların 12'si(%75) erkek,4'ü (%25) kadındı. Bunların 8'i (%50) rektumda,3'ü (%19) inen kolonda,3'ü(%19) sigmoid kolonda,2'si(%12) transvers kolonda idi. Çıkan kolon yerle imli tubulovillöz adenom yoktu. Tubulovillöz adenomların boyutları 3mm ile 30mm arasındaydı (Tablo 10).

Sıra	Ya	Cinsiyet	Adenom Tipi	Adenom Yeri	Adenom Çapı
1	38	E	TVA	K	0.7
2	56	E	TVA	R	0.8
3	54	E	TVA	TK	1
4	56	E	TVA	SK	1.8
5	58	E	TVA	K	0.3
6	54	E	TVA	TK	3
7	49	E	TVA	R	2.2
8	57	K	TVA	K	2.1
9	49	E	TVA	R	0.7
10	59	K	TVA	R	0.8
11	48	K	TVA	R	1.3
12	56	E	TVA	R	0.7
13	64	E	TVA	S	1.8
14	56	E	TVA	R	1.6
15	27	E	TVA	SK	0.8
16	74	K	TVA	R	0.6

Tablo 10. Tubulovillöz adenomların kolonoskopik görünümleri ve yerle im yerlerine göre ya ve cinsiyet dağılımı(E: Erkek, K: Kadın, TVA: Tubulovillöz adenom, TK: Transvers kolon, K: nen kolon, SK: Sigmoid kolon, R: Rektum)

Villöz adenom vakalarının 7'si(%58) erkek,5'i(%42) kadındı. Bunların 5'i (%42) rektumda,4'ü(%34) sigmoid kolonda,2'si(%16) çıkan kolonda,1'i(%8) transvers kolonda idi. nen kolon yerle imli villöz adenom yoktu.Villöz adenomların boyutları 4mm ile 40mm arasındaydı(Tablo 11).

Sıra	Ya	Cinsiyet	AdenomunTipi	AdenomunYeri	AdenomunÇapı
1	51	K	VA	R	4
2	65	E	VA	ÇK	2
3	54	E	VA	ÇK	0.4
4	59	K	VA	SK	2.5
5	71	K	VA	R	1.3
6	49	E	VA	SK	2
7	70	E	VA	R	0.6
8	54	K	VA	SK	2
9	67	E	VA	TK	1.8
10	66	E	VA	R	2.5
11	48	K	VA	R	2
12	69	E	VA	SK	2.2

Tablo 11.Villöz adenomların kolonoskopik çapları ve yerle im yerlerine göre ya ve cinsiyet dağılımı (E: Erkek, K: Kadın, VA: Villöz adenom, R: Rektum, TK: Transvers kolon, ÇK: Çıkan kolon, SK: Sigmoid kolon)

Kolorektal karsinomlu hastaların 6'sı(%60) erkek, 4'ü(%40) kadındı. Bunların 3'ü(%30) sigmoid kolonda, 3'ü(%30) rektumda,3'ü(%30) çıkan kolonda, 1'i(%10) transvers kolundaydı. nen kolon yerle imli kolorektal karsinom yoktu.Kolorektal karsinomlar 20mm ile 55 mm arasındaydı.Kolorektal karsinomların 6'sı(%60) non-müsinöz,4'ü(%40) müsinöz karekterde idi (Tablo 12).

Sıra	Ya	Cinsiyet	Tipi	KRK'unYeri	KRK'unbüyükü ü	Karekteri
1	74	K	KRK	SK	2	NM
2	69	K	KRK	R	4	NM
3	78	E	KRK	R	5.5	NM
4	64	E	KRK	ÇK	4.5	M
5	44	K	KRK	ÇK	3	M
6	64	E	KRK	SK	3.5	NM
7	72	E	KRK	R	2	NM
8	46	K	KRK	TK	3.5	M
9	68	E	KRK	SK	5	NM
10	52	E	KRK	ÇK	4	M

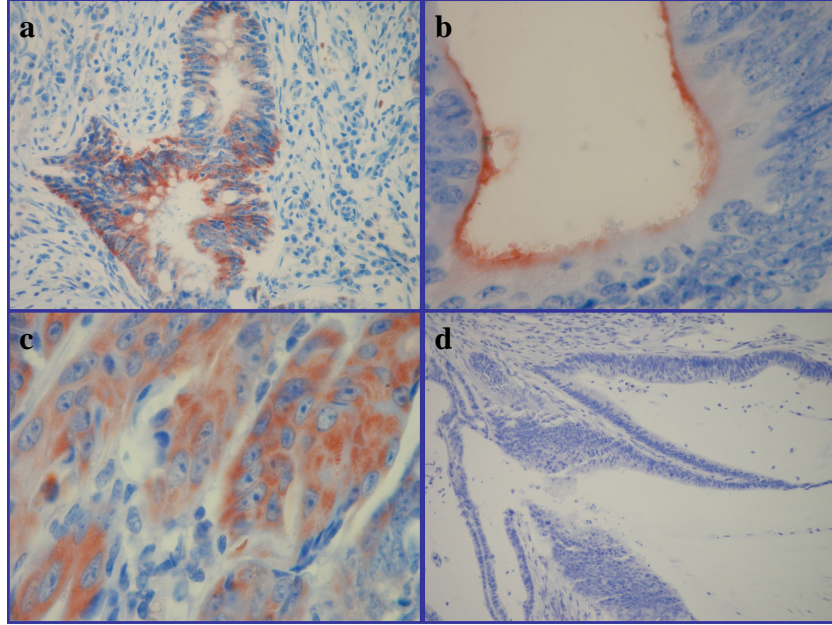
Tablo 12. Kolorektal Karsinomların kolonoskopik görünümleri ve yerle im yerlerine göre ya ve cinsiyet dağılımı(E: Erkek, K: Kadın,KRK: Kolorektal karsinom, ÇK: Çıkan kolon,TK: Transvers kolon, SK: Sigmoid kolon, R: Rektum, M: Müsinöz,NM: Nonmüsinöz).

Adenomlar boyutlarına göre üçe ayrıldı; 0-10mm,10-20mm,20mm> olmak üzere yapılan sınıflamada tubuler adenomların 6'sı(%50) 0-10 mm,5'i (%41) ise10-20 mm,1'i(%9)ise 20 mm den büyüktü. Tubulovillöz adenomların 8'i(%50) 0-10 mm,5'i (%32) ise10-20 mm,3'ü(%18)ise 20 mm den büyüktü. Villöz adenomların 2'si(%17) 0-10 mm,2'si (%17) ise10-20 mm,8'i(%66)ise 20 mm den büyüktü (tablo 13).

	0-10 m		10-20 mm		>20mm		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
TA	6	50	5	41	1	9	12	30
TVA	8	50	5	32	3	18	16	40
VA	2	17	2	17	8	66	12	30
Toplam	16	40	12	30	12	30	40	100

Tablo 13. Adenomların boyutlarına göre dağılımı(TA: Tubuler adenom, TVA: Tubulo villöz adenom, VA: Villöz adenom).

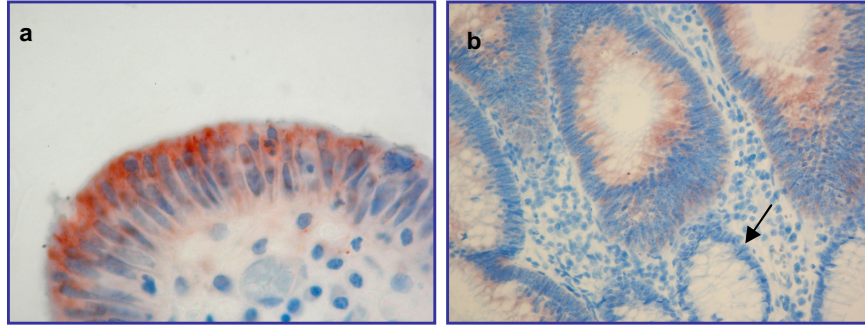
Grade 3 ACE ekspresyonu tüm tümör epitelial ve endotelial hücrelerde tespit edildi. ACE'nin temel olarak tümörlerin apikal membranlarında ve stoplazmalarında lokalize olduğu görüldü. Müsinöz karsinomlarda ACE ekspresyonu tespit edilmedi (Resim 1).



Resim 1: ACE ile kolorektal kanserlerde sitoplazmik (1a) ve apikal membranöz boyanma (1b) paternleri görülmü tür. ACE ile nonmüsinöz tümörlerde epitelde diffüz kuvvetli – Grade 3 boyanma saptanırken (1c), müsinöz kanserlerde ACE ekspresyonu görülmemi tir (1d).

3 villöz adenom örneğinde stoplazmada Grade 2 ACE ekspresyonu tespit edildi (Resim 2a). 1 tubuler adenomda ve 2 tubulovillöz adenomda fokal ACE ekspresyonu tespit edildi (Resim 2b).

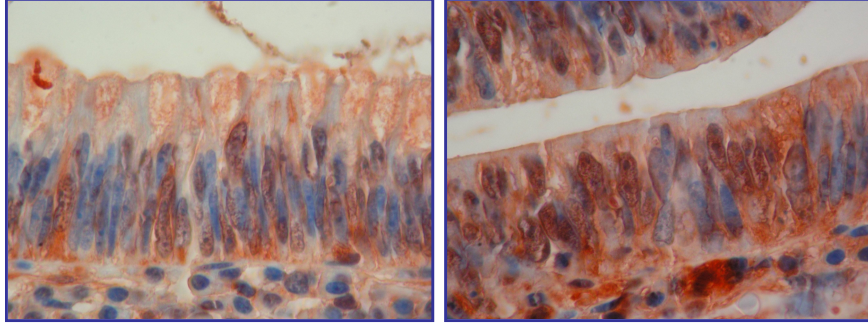
ACE, HIF-1, HIF-2 nonneoplastik kolon epitelinde saptanmadı (Resim 2b).



Resim 2: ACE ekspresyonu villöz yapılar, yüzeyde daha belirgin olup (2a), tubuler ve tubulovillöz adenomalarda tubuler alanlarda daha zayıf ACE ekspresyonu saptandı (2b). Adenom alanına komşu normal mukozal epitelde ACE ekspresyonu izlenmedi (2b ok)

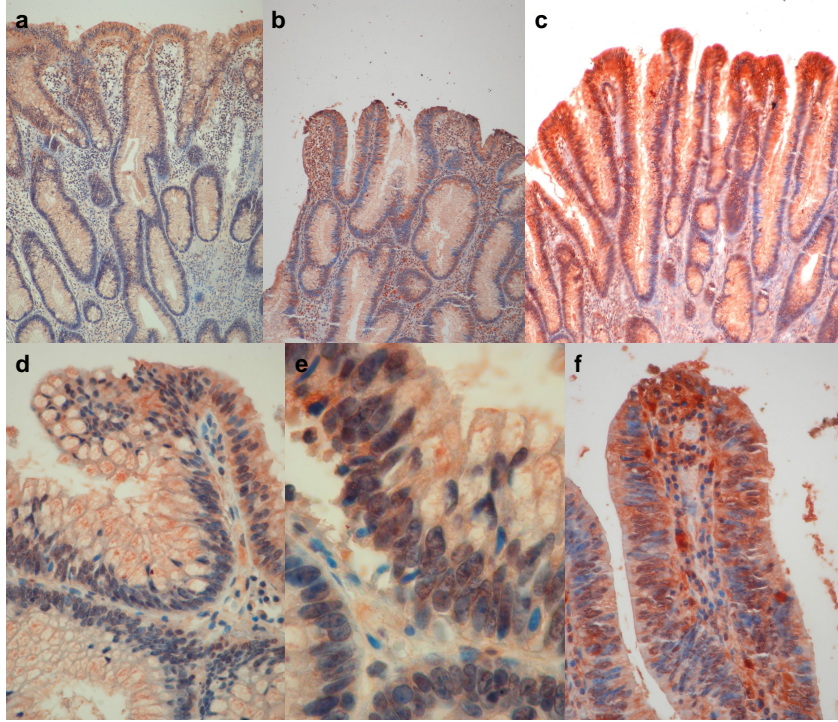
Bütün kolorektal karsinomlarda HIF-1 ve HIF-2 'nin diffüz ekspresyonu mevcuttu.

HIF ekspresyonu için nükleer boyanma gradelemede esas alınımı olup kuvvetli nükleer boyanmalara sitoplazmik boyanmaların e lik etti i görüldü (Resim 3).



Resim 3: Adenom epitelinde HIF 1- alfa ekspresyonu.

HIF-1 ekspresyonu en fazla villöz adenomlarda saptandı. Tubuler adenomların adenomatöz epitellerinde %40, tubulovillöz adenomların adenomatöz epitellerinde %50, villöz adenomların adenomatöz epitellerinde ise %80 oranında tespit edilmiştir (Resim 4) (Tablo 14).



Resim 4: Tubuler adenom(4a, x100), tubulovillöz adenom (4b, x100), villöz adenom (4c, x100) epitellerinde artan oranda HIF-1 alfa ekspresyonu mevcuttur. Tubulovillöz (4d, X200 ve 4e, x400 büyütme) adenom ve villöz adenomlarda (4f, x 200 büyütme) villöz alanlarda boyanma daha yaygındır.

Adenom tiplerinin hepsinde HIF-2 'nin ekspresyonu açısından bir farklılık görülmedi. HIF-2 tubuler adenomlarda %80, tubulovillöz adenomlarda %75, villöz adenomlarda %80 oranında tespit edildi (Tablo 14).

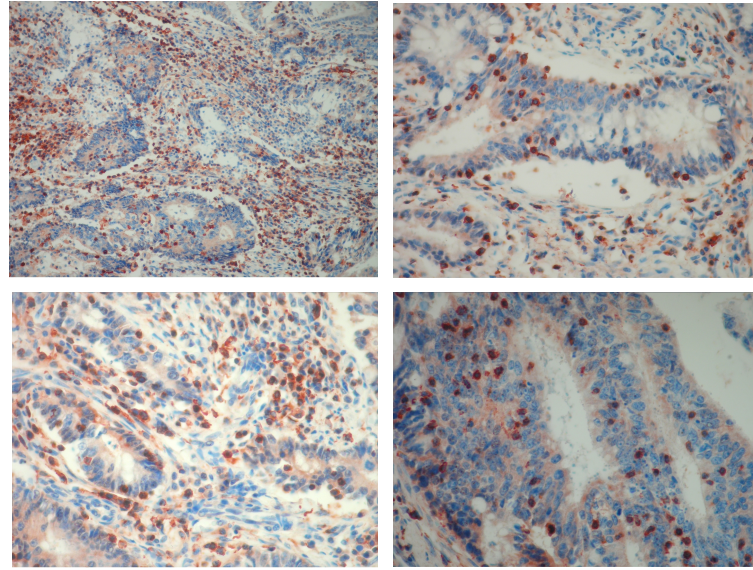
	TA		TVA		VA		KRK	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
HIF-1	4/10	40	8/16	50	8/10	80	10/10	100
HIF-2	8/10	80	12/16	75	8/10	80	10/10	100

Tablo 14. Adenom tipleri ile HIF-1 ve HIF-2 arasındaki ilişki (TA: Tubuler adenom, TVA: Tubulo villöz adenom, VA: Villöz adenom, KRK: Kolorektal karsinom).

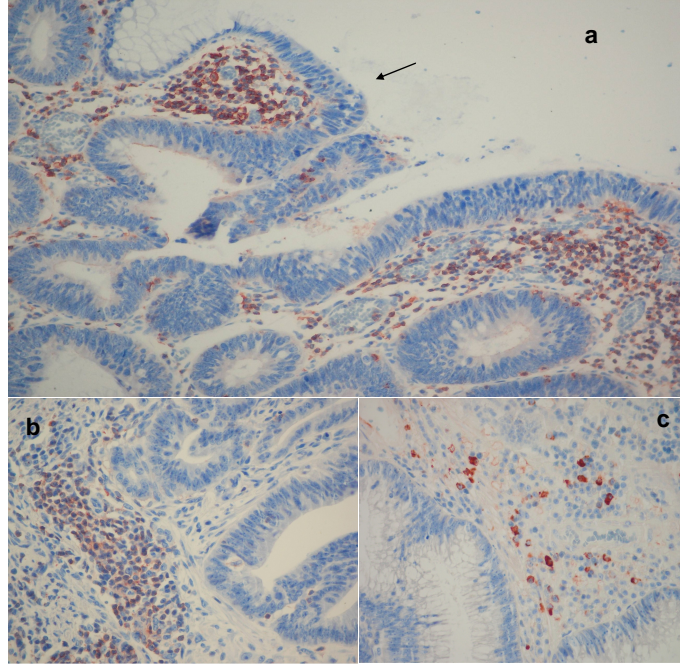
HIF-2 pozitif stromal ve intraepitelial lenfositler kolorektal kanserlerde yo un olarak saptandı (Resim 5). Bütün adenomlarda fokal HIF-2 ekspresyonu lenfositlerde baskın olarak villöz alanlarda ve/veya yüksek displastik alanlarda tespit edilmiştir (Resim 6). HIF-2 pozitif lenfositlerin yo unlu u ile adenom tipleri korele idi.

HIF-2 eksprese eden makrofajlar kolorektal kanserlerde tümör alanlarında; adenomlarda yine villöz alanlarda daha yo un olarak saptanmıştır (Resim 7).

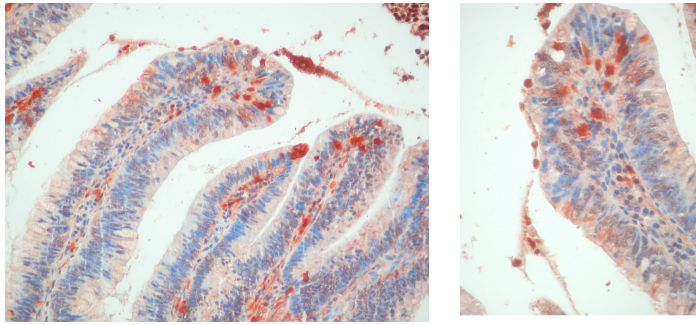
ACE ve HIF'lerin ekspresyonları ile adenom tipleri arasında anlamlı ili ki saptanmadı.



Resim 5: Kolorektal kanserler stroma ve epitel içinde yo un HIF-2 alfa pozitif lenfosit varlığı.



Resim 6: Adenomlarda villöz yapılar (a) ve displazinin daha belirgin olduğu alanlarda (b) düşük displazili tubuler alanlara göre daha yoğun HIF-2 alfa pozitif lenfosit infiltrasyonu saptandı.



Resim 7: Villöz yapılar HIF-2 alfa pozitif makrofajların da yoğun olarak varlığını saptandı.

5.TARTI MA ve SONUÇ

Kolorektal kanser populasyonun %6'sında görülür. USA ve Avrupa'da kansere ba lı ölümlerin 2. en sık nedenidir. Bugüne kadar ço u olgu, küratif tedavinin mümkün olmadığı ve kemoterapinin tek, ancak yüz güldürmeyen tedavi seçene i oldu u ileri evrelerde tanı alabilmektedir. Böylece erken tanı koyabilmek ve yeni tedavi stratejileri geli tirmek kolorektal kanserde asıl önemi te kil etmektedir. u an kabul gören genel görüş kolorektal kanserlerin sıklıkla paraneoplastik lezyonlardan (ör; adenomlar) – onkogen (k-ras) aktivasyonu, tümör supresör genlerin (APC, p53, DCC) inaktivasyonu ve DNA tamir kusurları sonrası olu tu u yönündedir(8).

Tümör olu um a amasında solid lezyon öncelikle avasküler bir büyüme evresine girer. Bu evrede oksijen diffüzyonu ve atık ve besin de i imi sınırlı orandadır. Bu küçük kolonilerin (genellikle 1mm³) büyüme ve hayatta kalmaları angiogenesis ve hipoksik artlara uyum sa layabilme yeteneklerine ba lıdır. Gerçekte büyük tümörlerde bile mikrovasküler yo unlukta artı a ra men yapısal ve fonksiyonel olarak anormal damarlanma nedeniyle hipoksik alanlar görülür.(46)

ACE ve HIF-1 ve HIF-2 angiogenesisde ve tümör büyümesinde önemlidir. Primer tümörün kesin boyutu tümör hücre proliferasyonuna ve neoangiogenesisine ba lıdır. ACE ve HIF birkaç malignensilerde farklı olarak eksprese edilirler. Hem proliferasyon hem de neoangiogenesis ACE tarafından etkilenmektedir. Birkaç çalı mada görülmü tür ki Angiotensin-II tip-1 ve tip-2 reseptör ekspresyon seviyeleri prostat kanseri, meme kanseri ve meme kanseri prekürsör lezyonları gibi insan kanserlerinde de i iklik göstermektedir(8). HIF'in

arı ekspresyonu renal kanser, mesane kanseri, kolorektal, servikal, ba -boyun ve endometrium kanseri gibi kanserlerde gösterilmi tir ve meme ve kolorektal kanserlerde kötü prognozla korole oldu u tesbit edilmi tir(46).

Bizim çalı mamızda iddetli ACE ve HIF ekspresyonu müsinöz olmayan tip kolorektal kanserlerde tesbit edilmi tir. Defektif DNA mismatch onarımı (MMR) kolonik karsinogenesiste ikinci bir yol olarak öne sürülmektedir. MMR enzimlerinin (hMLH1, hMSH2, hPMS2 ve hMSHG) ekspresyonun olmayı ı, mikrosatellite instability (MSI) olarak bilinen ve DNA replikasyonunda özellikle kısa tekrarlamalı nükleotid sekansları içeren genom alanlarında olu an hatalarla karakterize bir fenomene neden olur. Birkaç ara tırmacı MMR defekti ile birlikte olan kolorektal kanserlerin ço u zaman, proksimal kolon yerle imi, genç ya , müsinöz diferansiyasyon ve Crohn benzeri bir lenfoid bir reaksiyon olan otoimmün reaksiyon ya da tümörle infiltre lenfositler gibi kendine özgü klinopatolojik özellikleri oldu unu rapor etmi lerdir. Testere di li polipler (hiperplastik polipler, mixed hiperpalastik ve adenomatöz polipler ve testere di li adenomlar), özellikler sa tarafa yerle enler defektif MMR2, 21 ile ili kilidirler ve MSI ile birlikte olan kolorektal kanserler için prekürsör lezyonlar olarak ele alınıp, kolorektal tümörogenesinin testere di li yolunun temelini olu tururlar(47). Bizim çalı mamızda yer alan müsinöz lezyonlu hastalardan sa taraf yerle imli ve daha genç ya ta olanlar ACE ve HIF negatiftir. Bu hastalar, adenomlar ve non-musinöz kolorektak kanser ile benzer boyanma paternlerine sahip olmadıklarından az önce bahsedilen ikinci yol ile olu tukları öngörüldü.

Son zamanlarda gastrik kanserlerde lokal olarak ACE eksprese edildi i ve ACE genindeki I/D gen polimorfizminin tümör geli im ve metastatik davranı ı üzerinde etkisi oldu u gösterilmi tir. Ayrıca uzun dönem ACE kullanımının kolorektal kanser olu ma riskini azalttı ı retrospektif çalı malarla kanıtlanmı tır. Bu bulgular ı ı nda ACE'in adenom tipleri ve kolorektal kanserlerdeki lokal ekspresyonu ve ACE ekspresyonu ile farklı adenom tipleri arasındaki korelasyonu ara tırarak ACE'in kolorektal kanser biyolojisindeki varsayılan önemini ba ka ekilde kanıtlamaya çalı tık. Tubulardan villöze do ru adenomlardaki artmı ACE ekspresyonu ve kolorektal kanserlerdeki daha diffüz ve yo un ACE ekspresyonu göstermektedir ki ACE adenom - karsinom

döngüsünde önemli bir yere sahiptir. ACE inhibitörleri bu ana yol yardımı ile kolorektal kanser gelişim riskini azaltmada etkili olabilir.

Önceki çalışmalardan birinde kolorektal kanserlerin tümör hücrelerinde mRNA ve protein düzeyinde ACE ekspresyonu gösterilmiştir. Oysa nonneoplastik yüzeyde ve kriptom epitelinde çok nadir olarak ACE ekspresyonu edilir. İlginçtir ki ACE primer olarak tümör hücrelerinin basolateral yüzeyinde değil apikal membranında ve sitoplazmasında lokalizedir. Bu bizi ACE'nin tümör invazyonundan çok otokrin veya parakrin hücre homeostasisi için gerekli olduğunu varsayımına götürür (örneğin; matriks indirgenmesi ve yeniden yapılanma). ACE, ekstrasellüler yüzeye uzanan katalitik bir parça içeren tip-1 integral membran proteindir. Önemli miktarda ACE ince barsak epitel hücrelerinde ekspresyonu edilmekle birlikte gastrik foveolar hücrelerin ana hücrelerinden de salgınır. Bu nedenle gastrointestinal hormonlar ve düzenleyici peptidlerin metabolizmasında rol oynaması muhtemeldir. Nispeten nonspesifik bir enzim olan ACE belirli sayıda sentetik ve doğal olan substratı bölebilir. Böylece diferansiyel olarak ACE upregülasyonu, kolorektal kanser tümör hücre biyolojisinde potansiyel olarak etkili olabilir(8). Bizim çalışmamızda kolorektal kanserlerde benzer ACE ekspresyonu tesbit edildi. Apikal ve sitoplazmik boyanma tüm kolorektal kanserlerde mevcuttu. Rocken'in çalışmasında kolorektal adenomlar, kolorektal kanser benzeri ACE ekspresyonu sergiliyordu(8). Fakat bizim çalışmamızda adenomlarda sadece sitoplazmik ACE ekspresyonu saptandı. Apikal boyanma adenomlardan çok kolorektal kanserlere spesifikti. Adenomlardaki ACE ekspresyonu kolorektal karsinomlardan daha azdı ve de iki adenom tipleri arasındaki korelasyon ACE'nin karsinogenesis ve kolon kanseri progresyonundaki rolünü açıkla getirmekteydi.

Ek olarak önceki çalışmada ACE'nin tümör damarlarının endotel hücrelerinden kuvvetli bir şekilde ekspresyonu edilmesi bizi kolorektal kanserlerde neoangiogenesisde de etkili olabileceğini düşünmeye itti. Bununla beraber adenomların adenom epitelinde sınırlı ACE ekspresyonu mevcuttur(8).

Rocken ve ark. çalışmasında tüm kolorektal kanser popülasyonundaki farklı ACE gen allellerinin dağılımı genel popülasyondaki dağılımdan farklıdır. Bu da bize kolorektal kanser gelişme riskinin belirli bir ACE genotipine,

enzim ekspresyonuna ve aktivitesine ba lı olmadı nı gösterir. Ancak kadın ve erkeklerdeki genotip belirgin ekilde farklıdır. Bu da bize ACE genotipinin kolorektal kanser risk ve progresyonunda cinsiyet spesifik bir etkisinin olabilece ini dü ündürür(8). Bu, daha önce Reyes-Engel ve ark. tarafından yayınlanan ve serum Anjiotensin-1 seviyelerinde ACE genotip-ba ımlı farklılıklar oldu unu gösteren çalı ma ile aynı çizgidedir(48). ACE'nin tümör biyolojisi üzerindeki cinsiyet-ba ımlı etkisi tümör boyutu ve ACE genotipinin korelasyonu ile ba ka bir ekilde de kanıtlanabilmi tir. D-allel ta ıyan erkekler l-allel açısından homozigot olan erkeklerden daha büyük tümörlere sahiptir. Benzer bir gözlem meme kanseri olan premenopozal kadınlarda da yapılmı tır. D-allel ta ıyan kadınlar l-allel ta ıyanlara göre daha büyük meme kanserine sahiptirler(8). Bizim çalı mamızda hasta cinsiyeti ile adenom boyutu arasında herhangi bir ili ki saptanmamı tır.

Rocken'in çalı masında, ACE gen polimorfizmi hasta sa kalımı ile korele edildi inde bu ikisi arasında ili ki oldu u saptanmı ve DD genotipine sahip kadınların en iyi prognoza sahip oldu u görülmü tür. Bu göreceli çeli kili izlemler ACE aktivitesinin hormonal modülasyonuna ba lı olabilir. Postmenopozal kadınlarda DD genotipi endotelial disfonksiyon ile ili kilidir ve bunun belki de kolorektal karsinomlarda damarlanma ve büyümede etkisi vardır(8).

ACE intestinal epitelde belirgin ekilde yüksek seviyelerde eksprese edilir ve bu intestinal epitel hücrelerinin apoptosisi için kritik derecede önem te kil eder. ACE ve Anjiotensin-2 etkilerini hücre yüzeyinde yer alan bir seri Anjiotensin-2 reseptörü aracılı ı ile gösterirler ve ilginçtir ki bu reseptörler intestinal mukozada bulunmaktadır(49).

Doku RAS'nin insan kolonunda yer aldı na ve lokal olaylar regule etti ine inanılır. Ang-1 reseptörleri damar duvarları, miyofibroblastlar, makrofajlar ve yüzey epitelinde bulunurlar. Ang-2 reseptörleri mezenkimal hücreler ve zayıf olarak yüzey epitelinin bir kısmında bulunurlar. Renin ve ACE damar duvarları, mezenkimal hücreler ve yüzey epitelinin bir kısmında da ılı mı tır. Bu bulgular göstermektedir ki; anjiotensin-2 reseptörleri ve RAS komponentleri kolonda bulunmaktadır ve lokal regulasyonda etkili olabilece ini

dü ündürmektedir(50). Bizim çalı mamızda biz normal kolon epitelinde ACE ekspresyonunu tesbit etmedik.

Son çalı malarda ACE'nin apoptosiste kritik bir role sahip oldu u gösterilmi tir(51).

Semenza ve ark. 1995 yılında HIF-1 adında yeni bir transkripsiyonel faktör ke fetmi lerdir. HIF-1 doku iskemisi ile indüklenir ve gen transkripsiyonunu promote eder. HIF- 1 bazı önemli proteinleri ve enzimleri arttırarak veya aktive ederek ciddi hipoksiye bağlı apoptozise kar ı güçlü bir savunma saglar. HIF-1 'nın ayrıca böbreklerde eritropoetin üretimi, anaerobik glikoliz indüksiyonu, VEGF ile anjiogenezis ve myeloid hücre aracılı inflamasyon reaksiyonlarının aktivasyonu gibi önemli rolleride vardır(52).

Hücre içi HIF-1 moleküllerinin konsantrasyon artı ı hipoksi sonrası azalmı ubiquitin proteasome yolu indirgenmesi sonucu meydana gelir. HIF-1 'nın hipoksiye yanıtı olarak HIF bağımlı genlerle birle mesi anjiogenezis, glikoliz, eritropoezis, apoptozis'in inhibasyonu ve monosit aracılı inflamasyon için gerekli olan proteinlerin artmı transkripsiyonu ile sonuçlanır(52).

yi bilinmektedir ki, hipoksik stres malign progresyonun önemli belirleyici etkenlerinden biridir. Tümör hücrelerinin hipoksik ko ullara adaptasyon kapasitesi HIF-1 ve strese yanıt arasındaki etkile ime bağlıdır(53).

Çevresel oksijen basınç dü üklü ü hücrelerde bir takım transkripsiyon düzenleyicileri aktive eder. HIF-1 bunlardan bir tanesidir. HIF-1, HIF-1 ve HIF-1 dan olu ur. Bu her iki heterodimer normal oksijen basınçlı hücrede minimum bir de erle tutulur. Bu regulasyonun mekanizması oksijene ba lı proлил hidroksilaz ile yapılır. Dü ük oksijenli ortamda oksijen proлил hidroksilasyonu içi hız kısıtlayıcı rol oynar. Sonuç olarak HIF-1 'nın yıkımı azalır ve HIF-1 hücre içinde birikmeye ba lar. Hipoksiye fizyolojik adaptasyon cevabı olarak HIF-1 glikolizis, eritropoezis ve anjiogenezis artı nı eksprese eder. Özellikle VEGF ve karbonik anhidraz-9 HIF-1 ba lanma alanlarına sahiptir (hipoxia response element). VEGF-A bir proanjiogenik ligantı kodlar. Anjioblastlar ve endotelial hücreler tarafından eksprese edilen tirozin kinaz reseptörleri aracılı ı ile anjiogenezisi tetiklerler. Pek çok kanser türünde tümörogenesis sırasında VEGF-A'nın ekspresyonu artar(54).

De i ik tümör tiplerinde tam olarak mekanizma ortaya konmu olmamakla beraber VEGF-A'nın transkripsiyonunun artması ile growth faktörler(örneğin,epitelial growth faktör,transforming growth faktör a ve b,IL-1b ve 6, PDGF, insülin-like growth faktör I, keratinocyte growth faktör) ve hormonların (örneğin, TSH, ACTH, Anjiotensin-2) düzeyi artar. VEGF-A'nın artımı ekspresyonu kötü survey ve meme kanseri, kolon ve rektum kanseri, over kanseri, böbrek, serviks, ba -boyun kanserlerinin yüksek insidansı ile ili kili bulunmu tur. HIF-1 aktivasyonu ovarian, ba -boyun ve özefagus kanserlerinin kötü prognozu ve tedaviye dirençli olmaları ile ili kilidir(54).

HIF-1 ve VEGF'nin mRNA ekspresyon düzeyi erken ve ileri kolon kanserlerinde kolon adenomlarına göre daha yüksektir. 11 kanser dokusunun 9'unda (%82) HIF-1 protein ekspresyonu gözlenmi tir. MMP-2, HIF-1 , VEGF erken kanser taramasında ve kolon kanserlerinin progresyonun geli iminin ara tırılmasında faydalı olabilir(55) HIF-1 'nin pek çok kanser türünün karsinogenezis,progresyon ve matastazında over eksprese olduğu rapor edilmi tir. Hipoksi regülatör proteinlerin stromal ekspresyonu kolorektal kanserlerde yan bir prognostik faktördür(56). HIF-1 'nin over ekspresyonu meme ve prostat kanserlerinin kersinogenezisinin erken bulgusu olabilir. HIF-1 ekspresyonu adenom ve borderline tümörlere göre adenokarsinomlarla daha güçlü bir ili ki içindedir. HIF-1 'nin kolon adenomlarında upregülasyonu gösterilmi olmakla beraber adenom tiplerindeki ekspresyon farklılı ı henüz gösterilememi tir. Bizim çalı mamızda HIF-1 'nin tubuler ve villöz kolon adenomlarında yükseldi. HIF-2 'nin tüm adenom tiplerinde görüldü. HIF-2 pozitif lenfositlerin vilöz adenomlarda ve/veya yüksek displastik alanlarda da çok olduğu grüldü. HIF-2 pozitif lenfosit yoğunlu u ile adenom tipleri korele edildi. Adenomlar ve kolorektal kanser makrofajlarında HIF-2 ile boyandı. Daha önceki bir çalı mada HIF-2 'nin meme kanserlerinde, tümörle ili kili makrofajlarda dens boyanırılı ı gösterilmi tir. HIF-2 pozitif makrofajların invaziv meme kanserinde olması yüksek tümör anjiogenezisi ve kötü prognozla ili kili bulunmu tur. HIF-2 pozitif lenfositler ile adenom tipleri arasındaki ili ki HIF-2 ile ili kili sitokinlerin tümör geli iminde önemli bir rollerinin olabileceğini göstermektedir.

6.ÖZET

Adenomlar neoplastik lezyonlar olup adenom-karsinom ili kisinde çe itli genetik de i iklikler rol oynamaktadır. Kolon tümörlerinde ACE polimorfizmi mevcut olup, farklı adenom tiplerinde durumunu bunların normal ve kanserli dokularla farklılı ını ortaya koymayı amaçladık. Yine Hipoxia-indükleyen factor (HIF)'ler tümör büyümesi için gerekli anjiogenez ile ili kilidir. Anjiogenezde rolü oldu u dü ünülen ACE ile HIF ili kisini de erlendirmeyi amaçladık.

nönü Üniversitesi Genel Cerrahi AD tarafından rezeksiyon materyallerinden adenom ve adenokarsinomlu olgular çalı amaya dahil edilmi tir. Çalı maya uygun olguların 10'ar normal, tubuler-tubulovillöz-villöz adenom, adenokarsinom olgusunun parafin bloklarına ACE, HIF-1 alfa ve HIF-2alfa mmunohistokimyasal olarak uygulanarak boyanma derecesi ve yo unlu u de erlendirilmi tir.

Normal kolon dokusunda ACE, HIF-1 alfa ve HIF-2 alfa ile boyanma olmamı tir. Karsinom olgularında müsinoz tip di nda ACE ekspresyonu Grade 3 yaygın ve yo un boyanma saptanırken 1 tubuler, 1 tubulovillöz adenom olgusunda fokal ACE ekspresyonu mevcuttur. 1 villöz adenom olgusunda da Grade 2 boyanma saptanmı tir. HIF-1 alfa ve HIF-2 alfa tümörlü olguların tamamında eksprese edilmektedir. H F-1 alfa tubuler adenomların 2'sinde fokal eksprese edilmi tir. HIF-2 alfanın adenom tipleri arasında tümör hücrelerinde ekspresyon derecesi arasında anlamlı fark mevcut olmayıp fokal boyanmalar görülmü tür. Ancak atipi derecesinin arttı ı ve villöz yapılanmanın oldu u alanlarda HIF-2 alfa (+) lenfosit miktarında artı görülmü tür. HIF-2 alfa (+) lenfosit yo unlu u ile adenom tipleri arasında korelasyon mevcuttur.

Adenom çapları ile ACE ve HIF ekspresyonları arasında anlamlı ili ki saptanmamı tır.

Kolon tümörlerinde angiotensin-1 converting enzim gen polimorfizmi daha önce yapılan bir çalı mada gösterilmi olup tümör çapı ve hasta ya am süresi ile ili kili bulunmu tur. Adenomlarda ACE ekspresyonunun nadir de olsa saptanması ve bu ekspresyonun villöz adenomlarda di er adenom tiplerinden daha yo un olması nedeni ile kanser geli iminde olası rolü yönünden genetik olarak ara tırılması gerekti i d ndesindeyiz. HIF'ler karsinomlar ve adenomlarda mevcut olup villöz yapı ve atipi derecesi ile ili kisi nedeni ile karsinom geli iminde ve progresyonunda rolü mevcuttur. Bu anjiogenezis üzerinde etkisine ba lı olabilece i gibi HIF-2 alfa pozitif lenfositlerde artı nedeni ile lenfositlerle ili kili e itli sitokinlerin de olaya dahil olabilece ini d ndrmektedir.

Anahtar Kelimeler: ACE-1,HIF 1 ,HIF 2 ,Kolon adenomları,Kolon adenokarsinomları,immnohistokimya

7.SUMMARY

The Angiotensin I–Converting Enzyme (ACE), hypoxia-indükleyen factors (HIF-1 and HIF-2) are important in the processes of angiogenesis and tumor growth. In our prospective study we measured the overexpression of ACE and HIF-1 and HIF-2 immunohistochemically in various types of colonic adenomas and investigate the differences from the normal and cancerous tissues.

Five groups composed from normal mucosal, tubular (TA), tubulovillous (TVA) and villous adenomas (VA) and colorectal carcinomas (CRCs) (n=10) included to the study.

Grade 3 ACE expressions were detected in all tumor epithelial cells and endothelial cells. In only one TA and two TVA focal ACE expression and in three VA Grade 2 ACE expressions was detected. ACE, HIF-1 and HIF-2 expressions were not expressed by nonneoplastic colon epithelium. Diffuse expressions of HIF-1 and HIF-2 were present in all CRCs (%100). HIF-1 expression was highest in VA, detected in 40%, 50%, 80% of the adenomatous epithelia in TA, TVA and VA, respectively. Among the adenoma types, HIF-2 expression in the neoplastic epithelia did not show any difference. Focal expression in 80% of TA, 75% of TVA, 80% of VA was detected. However in all adenomas focal HIF-2 expression was detected in lymphocytes mainly located in villous areas and/or in high dysplastic areas where as the density of HIF-2 (+) lymphocytes and the adenoma types were correlated.

In our study, although there was rare ACE expression in adenoma cases, the expression was highest in the villous adenomas. HIFs are found in both

adenoma and carcinoma. Those findings suggest the role of ACE and HIFs in adenoma-carcinoma sequence. Those can be due to role of ACE and HIFs on angiogenesis. The correlation with the HIF-2 positive lymphocytes and the adenoma type suggests that HIF-2 related cytokines can have an important role.

Key Works: ACE-1,HIF 1 ,HIF 2 ,Colon adenomas,Colon carcinomas,immünohistochemistry

8.KAYNAKLAR

1. Kodner, I.J., Fry, R.D., Fleshman, J.W., Colon, Rectum and Anus. Edited by: Schwartz SI. Principles of Surgery. Mc Graw Hill, 1265-1382, 1999.
2. Heslin JM., Yan J., Johnson MR., Weiss H. Role of matrix metalloproteinases in colorectal carcinogenesis. Annals of Surgery. 2001; 233 (6) 786-792
3. Rolandelli RH., Roslin JJ., Colon and Rectum. Edited by: Courtney M. Townsend, Jr. Textbook of Surgery. W.B. Saunders Company, 957-961,2001
4. Fenoglio-Presier CM, Pascal RR, Perzin KH:Tumors of the Large and Small Intestine, AFIP Fascicle, 2nd Series,1990 34:261-2
5. Yeo EJ, Chun YS, Park JW, et al : New Anticancer Strategies Targeting HIF-1. Biochem.Pharmacol 2004; 68: 1061-1069.
6. Maxwell PH. The HIF Pathway in Cancer,Seminars in Cell & Developmental Biology 2005;16: 523-30
7. Freeburg PB, Robert B, St John PL, Abrahamson DR: Podocyte ekspression of Hypoxia-inducible factor (hif)-1 and HIF-2 during glomerular development. J Am Soc Nephrol 2003;14(4):927-38
8. Rocken C, Neumann K, Carl-McGrath S, Lage H, Ebert M.P.A, Dierkes J, Jacobi C.A, Kalmuk S, Neuhaus P, Neumann U. The gene polymorphism of the Angiotensin 1- Converting Enzyme corralates with tumor size and patient survival in colorectal cancer patients. Neoplasia 2007;9:716-722

9. Watne AL. Colon Polyps.J. Surg. Oncol. 1997;66;207-214
10. Schulman K., Reiser M., Schmiegel W. Colonic cancer and polyps. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2002;66;207-214
11. Alemdaroglu K., Akçal T., Bugra D.:Kolon,Rectum ve Anal Bölge Hastalıkları. II. Baskı, stanbul 2004
12. Kalaycı G. Genel Cerrahi Cilt; II. Nobel Tıp Kitabevi, stanbul. 2002 ; II: 925-420-145-5
13. Engin A. Genel Cerrahi Tanı ve Tedavi lkeleri Cilt; II. Atlas Kitapçılık Ltd. ti., Ankara.2000;II:975-7175-12-9
14. Swartz SI.Principles of Surgery. Kolon and rektum, 7.Edition 1999,Vol 2, New York,1283-1402
15. Lynch TH., de la Chapel A. Hereditary colorectal cancer. N. Engl. J Med. 2003;348:919-32
16. Kalaycı G. Kolon Kanseri,Genel Cerrahi,Nobel Tıp Kitabevi stanbul 2:1343-59,2002
17. Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etyolojisi,Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi stanbul,1:371-72,1996
18. Topuz E, Aykan F.N, Sindirim Sistemi kanserleri stanbul Üniversitesi Onkoloji Ensitütüsü Yayınları,373-475,1998
19. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE : Other Tumours of the Large ntestine, Chapter 41, n: Gastrointestinal and Oesophageal Pathology, ed. Whitehead R, Churchill Livingstone,New York 2 th ed, pp:863-905, 1995
20. Scrock T.R Colon and Rectum : Diagnostic Tecniques, Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 4:23-38,1996
21. Fabbri C. Cirocchi R., Rossi P; Pacificia; Volpi G; Bisacci R; Surgery of local recurrence in rectal cancer, Minevra Chir, 52(1-2):21-4 jan-fab 1997
22. Waxner S.D.Forde K.A; Sellers G; Geron N; Lopes A; Weisse G; How well can surgeons perform colonoscopy Surg.End, dec-1998 12(12):1410-14
23. Rosai J: Large Bowel,Chapter 11. n Ackerman's Surgical Pthology, ed Rosai J. St Louis. Mosby;729-799, 8 th,1996

24. Sayek ., Kolorektal Kanserler, Temel Cerrahi, 1:830-839, 1991
25. Lindmark M, Gerdin B, Pahlman L, Prognostic predictors in colorectal carcinoma. Di. Colon, Rektum 1991;37(12):1219-29
26. Wojciechowski D.C, Mallon RG , Picon A, Paty PB, Characterisation of lectin resistant cell populations derived from human colon carcinoma, correlation of K Ras with beta-6 branching of N-linked carbohydrate and CEA production Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999,259(3):588-93
27. Ganger Dr, Fletcher JW, Fernandez Pol JA, Hamilton PD; Metalloproteinase is overexpressed in a patient with colonic carcinoma anti cancer response: Anticancer Res. 1997 May-Jun;17(3C):1993-9.
28. Kordek R, Biernat W, Tureaud J, Libersky PP, Majumdar AP; Differential activation of total and EGF receptor tyrosine kinase in the rectal mucosa in patients with adenomatous polyps, ulcerative colitis and colon cancer., 1997 44(14):435-40
29. Jones DJ, Moore M; Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal carcinoma: A prospective flow cytometric study. Br. J. Surgery 1988 75:28,
30. Kokal WA, Gardine RL; Tumor DNA content in resectable primary colorectal carcinoma. Ann. Surg. , 1989 209:1888
31. Füzün M; Rektum kanserinde lokal rekürrense yaklaşımları. Kolon, rektum ve anüs hastalıkları 2002, 27-29, 2002
32. Plipshen SJ, Cancer of the rectum local recurrence current therapy in colon and rectal surgery, Cancer 1:137-45, 1994
33. Maxwell PH. The HIF Pathway in Cancer, Seminars in Cell & Developmental Biology 2005;16: 523-30
34. Semenza GL. Expression of Hypoxia-inducible Factor 1 : Mechanisms and Consequences. Biochem Pharmacol. 2000; 59: 47-53.
35. Bardos JI, Ashcroft M. Hypoxia-inducible factor-1 and Oncogenic Signalling. BioEssay 2004; 2: 262-69.

36. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-indükleyen Factor (HIF1) : Its Protein Stability and Biological Functions. *Experimental and Molecular Medicine* 2004; 36: 1-12 .
37. Chen WT, Huang CJ, Wu MT, Yang SF, Su YC, Chai CY: Hipoxia-indükleyen Factor-1 is Associated with Risk of Aggressive Behavior and Tumor Angiogenesis in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Japanese J Clin Oncol* 2005; 35(4):207-213
38. Baudin B. Angiotensin II receptor polymorphisms in hypertension. *Pharmacogenomics considerations. Pharmacogenomics* 2002;3:65-73.
39. Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitors may be an alternative anti-angiogenic strategy in the treatment of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. Possible role of vascular endothelial growth factor. *Tumour Biol* 2002; 23: 348-356.
40. Bruns CJ, Liu W, Davis DW. Vascular endothelial growth factor is an in vivo survival factor for tumor endothelium in a murine model of colorectal carcinoma liver metastases. *Cancer* 2000; 89: 488-99.
41. Krishna P, Nakata M, Nakajima T. Increased production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by angiotensin II. *Neurosci Res Commun* 1999; 25: 79-88.
42. Rigat B, Hubert C, Athenc- Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F; An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Inves* 1990, 86;1343-1346.
43. Szpirer C, Riviere M, Szpirer J, Levan G, Guo DF, Iwai N, Inagami T: Chromosomal assignment of human and rat hypertension candidate genes: type 1 angiotensin II receptor genes and the SA gene. *J Hypertens* 1993, 11:919-925.
44. Feld R, Borges M, Giner V. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994, 11 (suppl): S19-S23.

45. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JL, Rakotovo R, Gonzales MF, Allegrini J, Bloch C: Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study. *Am J Hum Genet* 1988, 43:774-780.
46. Jubb A.M, Pham T.Q, Hanby A.M, Frantz G.D, Peale F.V, Wu T.D, Koeppen H.W, Hillan K.J. Expression of vascular endothelial growth factor, hypoxia inducible factor 1 , and carbonic anhydrase IX in human tumours. *J Clin Pathol* 2004; 57: 504-512
47. Misdraji J, Burgart L.J, Lauwers G.Y. Defective mismatch repair in the pathogenesis of low-grade appendical mucinous neoplasms and adenocarcinomas. *Modern Pathology* 2004;17:1447-1454
48. Reyes-Engel a, Morcillo L, Aranda F.J, Ruiz M, Gaitan M.J, Mayor-Olea A, Aranda P, and Ferrario C.M. Influence of gender and genetic variability on plasma angiotensin peptides. *JRAAS J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2006;7:92-97
49. Koga H, Yang H, Adler J, Zimmermann EM, and Teitelbaum DH. Transanal delivery of angiotensin converting enzyme inhibitor prevents colonic fibrosis in a mouse colitis model: development of a unique mode of treatment. *Surgery* 2008;144:259-68
50. Hirasawa K, Sato Y, Hosodo Y, Yamamoto T, and Hanai H. Immunohistochemical localization of angiotensin II receptor and local renin-angiotensin system in human colonic mucosa. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2002; 50(2):275-282
51. Spencer AU, Yang H, Haxhija EQ, Wildhaber BE, Greenson JK, and Teitelbaum DH. Reduced severity of a mouse colitis model with angiotensin converting enzyme inhibition. *Dig Dis Sci.* 2007;52(4):1060-1070
52. Okuda T, Azuma T, Ohtani M, Masaki R, Ito Y, Yamazaki Y, Ito S, Kuriyama M. Hypoxia-inducible factor 1 alpha and vascular endothelial growth factor overexpression in ischemic colitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(10): 1535-1539
53. Law AYS, Lai KP, Ip CKM, Wong AST, Wagner GF, Wong CKC. Epigenetic and HIF-1 regulation of stanniocalcin-2 expression in human cancer cells. *Experimental Cell Research* 2008;314:1823-1830

54. Jubb AM, Pham TQ, Hnaby AM, Frantz GD, Peale FV, Wu TD, Koeppen HW, Hillan KJ. Expression of vascular endothelial growth factor, hypoxia inducible factor 1, and carbonic anhydrase IX in human tumours. *J Clin Pathol.* 2004;57:504-512

55. Shin JE, Jung SA, Kim SE, Joo YH, Shim KN, Kim TH, Yoo K, Moon IH. Expression of MMP-2, HIF 1 alpha, VEGF in colon adenoma and colon cancer. *Korean J Gastroenterol.* 2007;50(1):9-18

56. Greijer AE, Delis-van Diemen PM, Fijneman RJ, Giles RH, Voest EH, van Hinsbergh VW, Meijer GA. Presence of HIF-1 and related genes in normal mucosa, adenomas and carcinomas of the colorectum. *Virchows Arch.* 2008; 452(5):535-544