

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL ADENOM VE KARSİNOMLARDA
İMMUNOHİSTOKİMYASAL COX-2, p53, CD10 VE
E-CADHERİN EKSPRESYONUNUN TANISAL YARARI

DR.GÜLŞAH ŞAFAK ÖRKAN
UZMANLIK TEZİ

KONYA-2016

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
PROF.DR.OSMAN YILMAZ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

KOLOREKTAL ADENOM VE KARSİNOMLARDA İMMUNOHİSTOKİMYASAL
COX-2, p53, CD10 VE E-CADHERİN EKSPRESYONUNUN TANISAL YARARI

DR.GÜLŞAH ŞAFAK ÖRKAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.SALİM GÜNGÖR

KONYA-2016

NOT: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü fonunca 141518018 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol gösteren başta tez hocam Prof. Dr. Salim Güngör olmak üzere A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. Osman Yılmaz, bölüm hocalarımız Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. M. Cihat Avunduk, Doç. Dr. Hatice Toy, Yrd. Doç. Dr. Hasan Esen , Yrd. Doç. Dr. Sıddıka Fındık ve Yrd. Doç. Dr. Pembe Oltulu'ya,

Kardeşçe iyi ve kötü günleri geçirdiğimiz, pek çok şeyi paylaştığımız, uyumlu, çalışması keyifli, yardım ve dostluğa dayanan bir işortamı oluşturdukları için değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum bölüm sekreterlerimize, teknisyenlerimize ve personelimize,

Hayatımın her anında yanımda olan, ellerinden gelen bütün gayretleriyle bizi bu günlere getiren canımdan çok sevdiğim annem ve babama, birbirimizden uzakta olsak da her zaman desteklerini hissettiğim kardeşlerim Bekir ve Ebru'ya, destek ve sabrı için eşime ve varlığıyla hayatı anlamlaştıran bitanecik kelebeğim, canım kızım Ceren'e,

En içten teşekkürlerimi sunarım....

Dr. Gülşah ŞAFAK ÖRKAN

ÖZET

Kolorektal Adenom ve Karsinomlarda İmmunohistokimyasal COX-2, p53, CD10 ve E- Cadherin Ekspresyonunun Tanısal Yararı

Kolorektal karsinomlar gastrointestinal sistemin en çok rastlanan tümörleridir. İnsidans, ilerlemiş yaşla birlikte artmaktadır. Kolorektal karsinomların çoğunun, onların prekürsör lezyonu olan adenomlardan geliştiği kabul edilmektedir. Bunun patolojik temeli adenom-karsinom sekansıdır. Ancak her adenomdan karsinom gelişmemektedir Adenomdan karsinoma geçişin, progresif olduğuna inanılmaktadır. Aynı zamanda bazen bir adenomatöz polipteki atipik gland kümesi muskularis mukozanın altında görülmekte ve yanlış malign transformasyon tanısına neden olmaktadır. Kolorektal karsinomlar tanı ve tedavideki yeniliklere rağmen, mortalite ve morbidite yönünden hala ciddi problem oluşturmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan Ocak 2010-Ağustos 2015 yılları arasında kolorektal adenom (hafif, orta ve ağır derecede displazi) ve kolorektal karsinom (iyi, orta derecede ve kötü diferansiye) tanısı almış, polipektomi veya kolorektal rezeksiyon yapılmış 60 olgu ve 10 adet normal kolon mukozasını içeren parafin blok çalışma kapsamına alındı. İmmunohistokimyasal belirleyiciler olan COX-2, p53, CD10 ve E-cadherin ekspresyonunun tanısal değerinin olup olmadığı ve birbirlerine olan üstünlükleri değerlendirildi.

Non-neoplastik kolon mukozası ile adenokarsinomlar arasında ve adenomlarla adenokarsinomlar arasında COX2 ekspresyonunun pozitifliği ve yaygınlığı açısından anlamlı farklılık saptandı($p<0,01$). Kolorektal adenomlar ve adenokarsinomlar ile non-neoplastik mukoza arasında p53 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,005$), p53 ekspresyon şiddeti ile kolorektal adenomlardaki yüksek displazi derecesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,03$). Bütün gruplarda uygulanan CD10 antikoru ile epitelyal hücrelerde herhangi bir ekspresyon izlenmemiştir. Normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında grade III adenokarsinomlarda grade I ve grade II adenokarsinomlara oranla E-cadherin boyanma şiddetinde belirgin azalma izlendi($p<0,001$). Bulgular E-cadherin boyanmasının hücre membranından sitoplazmaya geçmesiyle, karsinogenezin birlikte ilerlediğini işaret etmekte idi.

Anahtar Kelimeler: kolorektal adenom, kolorektal karsinom, COX-2, p53, CD10, E-Cadherin

ABSTRACT

Diagnostic Utility Of Immunohistochemical COX-2, p53, CD10 and E-Cadherin Expression In Colorectal Adenomas and Carcinomas.

Colorectal carcinomas are the most common form of gastrointestinal tumors. The incidence has increased as the age advances. Most of the colorectal carcinomas are assumed to be originated from adenomas which are precursor lesions of them. The pathologic basis for this model is the adenoma-carcinoma sequence. However each adenoma not develops to carcinoma. It is believed that development of carcinoma from adenoma is progressive. Also sometimes clusters of atypical glands in an adenomatous polyp are seen beneath the muscularis mucosae and may lead to a mistaken diagnosis of malignant transformation. Despite innovations in diagnosis and treatment at colorectal carcinomas, it has been continuing to become serious problem as regards mortality and morbidity.

In this study we are evaluated the expression of immunohistochemical markers COX-2, p53, CD10 and E-cadherin on the 60 cases, diagnosed as the colorectal adenoma (low-grade, moderate-grade and high-grade dysplasia) and colorectal carcinoma (well, medium degree and poorly differentiated) and 10 normal colon mucoza in Necmettin Erbakan University, Patology Departmant between January 2010 and August 2015. Also we will evaluate their diagnostic utility and the advantages of each other.

The positivity and intensity of immunoexpression of COX-2 ($p < 0,01$) showed significant differences between the adenocarcinomas and the non-neoplastic colorectal mucosa, between the adenocarcinomas and the adenomas. Significant differences were seen between adenomas, adenocarcinomas and non-neoplastic colorectal mucosa for the intensity of immunoexpression of p53 ($p < 0,05$). Significant differences were seen between the highest degree of dysplasia ($p = 0,03$) of the adenomas and the intensity of immunoexpression of p53. In all groups treated with CD10 antibody was observed in epithelial cells of any expression. Compared with non-neoplastic colonic mucosa, the E-cadherin staining intensity in grade III adenocarcinoma than the E-cadherin staining intensity grade I and grade II adenocarcinoma was significantly decreased ($p < 0.001$). Findings indicated that E-cadherin expression from the cell membrane into the cytoplasm, together with carcinogenesis that were in progress.

Keywords: colorectal adenoma, colorectal carcinoma, COX-2, p53, CD10, E-cadherin

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLolar DİZİNİ | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| RESİMLER DİZİNİ | x |
| SİMGELER ve KISALTMALAR | xi |
| 1- GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Kolon Embriyolojisi | 2 |
| 2.2. Kolon Anatomisi | 2 |
| 2.2.1. Kolonun Arterleri | 4 |
| 2.2.2. Kolonun Venleri | 5 |
| 2.2.3. Kolonun Lenfatik Drenajı | 6 |
| 2.2.4. Kolonun Sinirleri | 7 |
| 2.3. Kolonun Histolojisi | 7 |
| 2.3.1. Tunika mukoza | 8 |
| 2.3.2. Tunika Submukoza | 8 |
| 2.3.3. Tunika Muskularis (muskularis propria) | 9 |
| 2.3.4. Tunika Seroza (viseral periton ve mezenter) | 9 |
| 2.4. Kolonun Fizyolojisi | 9 |
| 2.5. Kolorektal Polipler | 10 |
| 2.6. Kolorektal Karsinomlar | 11 |
| 2.6.1. Epidemiyoloji | 11 |
| 2.6.2. Etyoloji | 12 |
| 2.6.3. Kolon Kanserini Önleme | 22 |
| 2.6.4. Kolorektal Karsinogenez | 23 |
| 2.6.5. Kolorektal Karsinomların Lokalizasyonu Ve Klinik | 26 |
| 2.6.6. Kolorektal Karsinomlarda Görüntüleme | 28 |
| 2.6.7. Kolorektal Karsinomlarda Endoskopik İnceleme | 29 |
| 2.6.8. Kolorektal Karsinomların Makroskopisi | 29 |

| | |
|---|----|
| 2.6.9. Kolorektal Karsinomların Histopatolojisi..... | 30 |
| 2.6.10. Kolorektal Karsinomların Histopatolojik Varyantları | 32 |
| 2.6.11. Kolorektal Karsinomlarda Grade (Derece) Ve Evre | 33 |
| 2.6.12. Kolorektal Karsinomlarda Yayılım ve Metastaz..... | 36 |
| 2.6.13. Kolorektal Karsinomların Tedavisi | 37 |
| 2.6.14. Kolorektal Karsinomlarda Prognostik Faktörler | 38 |
| 3. İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER..... | 41 |
| 3.1. E-CADHERİN..... | 41 |
| 3.2. p53..... | 42 |
| 3.3. COX-2 | 43 |
| 3.4. CD10 | 46 |
| 4. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 48 |
| 4.1. Olgu Seçimi | 48 |
| 4.2. Histopatolojik İnceleme | 48 |
| 4.3. İmmunohistokimyasal İnceleme | 53 |
| 4.4. İstatistiksel Değerlendirme | 54 |
| 5. BULGULAR..... | 56 |
| 5.1. Genel Bulgular | 56 |
| 5.2. COX-2 Ekspresyonu | 56 |
| 5.3. p53 Ekspresyonu | 59 |
| 5.4. CD10 Ekspresyonu..... | 63 |
| 5.5. E-cadherin Ekspresyonu..... | 65 |
| 6. TARTIŞMA | 71 |
| 7. SONUÇ..... | 77 |
| 8. KAYNAKLAR..... | 79 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Gastrointestinal polipozis sendromları..... | 16 |
| Tablo 2 : HNPCC tanısında yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri. | 17 |
| Tablo 3: Kolorektal Tümörlerin WHO Histolojik Sınıflaması 2010..... | 31 |
| Tablo 4: Grade belirlemede glandüler yapı oranı | 34 |
| Tablo 5: 1932 Dukes Evreleme Sistemi..... | 34 |
| Tablo 6: 1937 Dukes evreleme sistemi. | 34 |
| Tablo 7: Modifiye Astler-Coller evreleme sistemi..... | 35 |
| Tablo 8-9: Kolorektal karsinomlarda AJCC/UICC TNM evreleme sınıflaması | 35 |
| Tablo 10: Primer antikorlar | 53 |
| Tablo 11: COX-2 ekspresyonunun gruplardaki dağılımı..... | 56 |
| Tablo 12: p53 ekspresyonunun gruplardaki dağılımı | 59 |
| Tablo 13: E-cadherin ekspresyonunun gruplardaki dağılımı | 65 |
| Tablo 14: Tüm gruplarda İHK markırların boyanma oranları..... | 68 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: Kolonun anatomik görüntüsü | 3 |
| Şekil 2: Kolonun arterleri..... | 5 |
| Şekil 3: Kolonun Venleri..... | 5 |
| Şekil 4: Kolonun lenfatik Drenajı..... | 6 |
| Şekil 5: Kalın barsak, kolon duvarı enine kesit (10)..... | 7 |
| Şekil 6: Kalın barsak:Kolon ve mezenter genel görüntü, enine kesit (10)..... | 8 |
| Şekil 7 : Herediter kanser sendromlu hastalarda gelişen neoplazmlar(69)..... | 18 |
| Şekil 8: Kolorektal karsinomlarda adenom-karsinom sekansında izlenen moleküler değişiklikler (1)..... | 23 |
| Şekil 9: Kolon karsinogenezisinin mismatch tamir yolağındaki morfolojik ve moleküler değişiklikler(1)..... | 26 |
| Şekil 10: Kolon karsinogenezisinin her iki yolağındaki morfolojik ve moleküler değişiklikler | 26 |
| Şekil 11: Kolorektal tümörlerin kolondaki yerleşimi | 27 |
| Şekil 12: Kolorektal lezyonların makroskopik klasifikasyonu (99) | 30 |
| Şekil 13: Kolorektal Kanserlerde Evre | 36 |
| Şekil 14: Genom bütünlüğünün sağlanmasında p53'ün rolü(125)..... | 43 |
| Şekil 15: Araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz enzim yolu..... | 44 |
| Şekil 16: COX-1 ve COX-2 enzimlerinin buldukları dokular ve fonksiyonları..... | 45 |
| Şekil 17: Adenom olgularında İHK markırların boyanma sayıları..... | 69 |
| Şekil 18: Adenokarsinom olgularında İHK markırların boyanma sayıları..... | 69 |
| Şekil 19: Tüm olgularda İHK markırların boyanma sayıları | 70 |

RESİMLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Resim 1: Adenom (hafif displazi) (x40) | 48 |
| Resim 2: Adenom (hafif displazi) (x100) | 49 |
| Resim 3: Adenom (orta displazi) (x40)..... | 49 |
| Resim 4: Adenom (orta displazi) (x100)..... | 50 |
| Resim 5: Adenom (ağır displazi) (x40)..... | 50 |
| Resim 6: Adenom (ağır displazi) (x200)..... | 51 |
| Resim 7: Grade I Adenokarsinom(x40) | 51 |
| Resim 8: Grade II Adenokarsinom (x40)..... | 52 |
| Resim 9: Grade III Adenokarsinom(x40)..... | 52 |
| Resim 10: Normal kolon mukozasında COX-2 (-)'liği (x40) | 57 |
| Resim 11: Ağır displazi içeren adenomda COX-2 (+) ekspresyonu (x40) | 57 |
| Resim 12: Grade I adenokarsinomda COX-2 (+) ekspresyonu (x100)..... | 58 |
| Resim 13: Grade II adenokarsinomda COX-2 (+) ekspresyonu (x40) | 58 |
| Resim 14: Normal kolon mukozasında p53 (-) ekspresyonu (x200)..... | 60 |
| Resim 15: Hafif displazi içeren adenomda 1+ p53 ekspresyonu (x100) | 60 |
| Resim 16: Orta displazi içeren adenomda 2+ p53 ekspresyonu (x100)..... | 61 |
| Resim 17: Ağır displazi içeren adenomda 3+ p53 ekspresyonu (x100) | 61 |
| Resim 18: Grade II adenokarsinomda 3+ p53 ekspresyonu (x100) | 62 |
| Resim 19: Grade III adenokarsinomda 3+ p53 ekspresyonu (x100) | 62 |
| Resim 20: Normal kolon mukozasında CD10 boyaması | 63 |
| Resim 21: Hafif displazi içeren adenomda CD10 boyaması..... | 64 |
| Resim 22: Ağır displazi içeren adenomda CD10 boyaması..... | 64 |
| Resim 23: Grade III adenokarsinomda CD10 boyaması..... | 65 |
| Resim 24: Normal kolon mukozasına ait glandda E-cadherin 3+ ekspresyonu (x200)..... | 66 |
| Resim 25: Grade I adenokarsinom olgusunda E-cadherin 2+ ekspresyonu (x200)..... | 66 |
| Resim 26: Grade III adenokarsinom olgusunda E-cadherin 1+ ekspresyonu (x400) | 67 |
| Resim 27: Grade III adenokarsinom olgusunda E-cadherin (-) ekspresyonu (x200)..... | 67 |

SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|-----------|--|
| ABD | : Amerika Birlesik Devletleri |
| ADK | : Adenokarsinom |
| AJCC | : American Joint Committee on Cancer |
| APC | : Adenomatoz Polipozis Coli |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| CAP | : College of American Pathologists |
| CEA | : Karsinoembriyonik Antijen |
| COX | : Siklooksijenaz |
| DNA | : Deoksiribonukleik asit |
| EC | : Enterokromaffin hücre |
| FAP | : Familyal Adenomatoz Polipozis |
| GDP | : Guanozin difosfat |
| GTP | : Guanozin trifosfat |
| HNPCC | : Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser |
| HPCC | : Hereditör polipozis kolorektal kanser |
| İBH | : İnflamatuvar barsak hastalığı |
| İHK | : İmmunohistokimyasal |
| MALT | : Mucosa associated lymphoid tissue |
| MAP-kinaz | : Mitogen aktiveted protein-kinaz |
| MSI | : Mikrosatellit instabilite |
| NSAİD | : Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç |
| MSI-H | : Yüksek mikrosatellit instabilite |
| MUC1 | : Müsin1 |
| PET | : Pozitron Emisyon Tomografisi |
| PP/PYY | : Pankreatik Polipeptid/Peptid tirozin tirozin |
| SPS | :Serrated polipozis sendromu |
| SSA/P | :Sesil Serrated Adenoma/Polip |
| SSS | :Santral sinir sistemi |
| PG | : Prostaglandin |
| TGF-β | : Transforming Growth Factor-beta |
| TNM | : Tümör-lenf nodu-metastaz |
| WHO | : World Health Organization |

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler, dünyada tüm kanserler arasında, kadınlarda akciğer ve meme kanseri, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada yer almakta; kanserden ölüm nedenleri arasında ise her iki cinsiyette akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada gözlenmektedir (2). Kolorektal kanserler için risk grubu 60-79 yaş arasında değişmekle birlikte, ortalama görülme yaşı 62'dir (17). Predispozan faktörler olmadıkça 50 yaş altında kolorektal kanser görülme oranı %20'nin altında olup, yaklaşık %75'i ailevi sendromlar olmaksızın sporadik olgular şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Kolorektal kanserlerden ölümlerin bir nedeni de tanı koymada gecikmedir (80). Erken tanı ve beş yıllık yaşam süresini uzatmak için hızlandırılan klinik çalışmalara rağmen, kolon kanserinin tanısının konulması %85 oranında bulgularının ortaya çıkması ile mümkün olmaktadır (80). Kanser araştırmalarına ve yeni tedavilere yoğun emek harcanmaktadır. Ancak metastatik hastalık gelişiminden dolayı ölüm oranı hala yüksektir.

Nonneoplastik olarak kabul edilen bazı polip tiplerinin yakın geçmişte prekanseröz değişiklikler taşıdığı saptanmıştır. Eski sınıflandırmaya göre mikst hiperplastik adenomatöz değişiklikler gösteren polipler, serrated adenomlar bunlara örnek olarak gösterilebilir.

Kolon adenokarsinomları genellikle polipler üzerinden gelişmektedir. Bu nedenle maligniteye dönüşüm riski olan poliplerin saptanması ileride gelişecek malignite açısından kesin tanı ve tedavi olanağı sağlamaktadır.

Literatürde tümör patogenezinde önemli rol oynayan COX-2, p53, CD10 ve E-cadherin moleküllerinin ekspresyonlarının kolorektal polip ve kanserlerde ayrı ayrı ya da ikili gruplar halinde değerlendirildiği farklı çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda bu belirleyiciler bir arada çalışılarak malign transformasyon ayırımında güçlük çekilen adenomlarda ve kolorektal kanserlerde tanıya olan yararı ve birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığı belirlenmeye çalışılmıştır. İmmünohistokimyasal olarak p53 ekspresyonları ile gen mutasyon varlığı incelenmesi ve preneoplastik olan adenomların morfolojileri ile kıyaslı değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bunlara ilaveten tedavide en yararlı immunohistokimyasal panellerin belirlenmesinde literatür bilgilerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

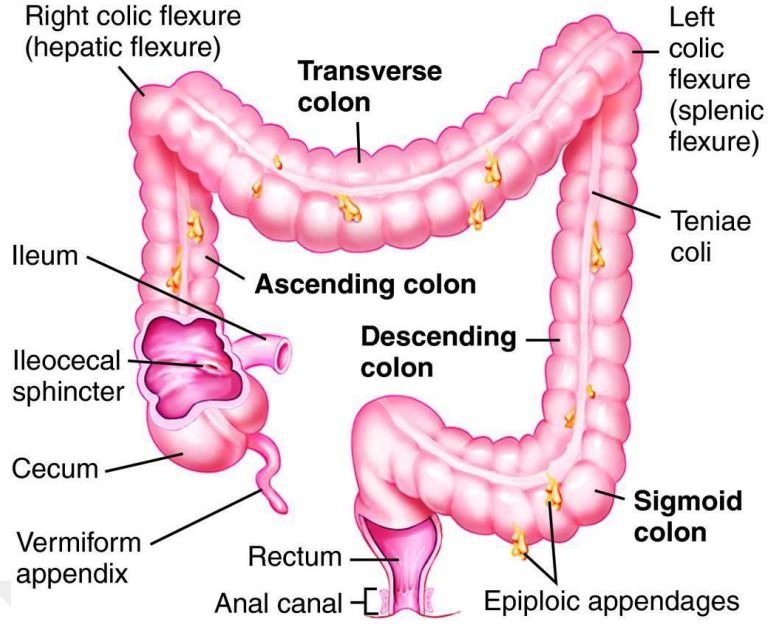
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon Embriyolojisi

Embriyonik gastrointestinal kanalın gelişimi, gebeliğin dördüncü haftasına kadar sürer. Vitellus kesesi ile ilişkili bulunan basit endoderm diski yani primitif barsak, erkenden diferansiyasyona uğrayarak ön barsak, orta barsak ve arka barsak olmak üzere üç kısma ayrılır. Orta barsaktan çekum, apendiks, çıkan kolon, 2/3 proksimal transvers kolon gelişir. Arka barsaktan 1/3 distal transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanal gelişir(4,5). Zamanla proksimal kolon mezosu batın sol yanında rezorbe olur ve fikse bir duruma geçer. Transvers kolonla sigmoid kolon mezoları kalır. Böylece en uzun mezoya transvers ile sigmoid kolonda rastlanır. Klinikte pratik olarak ilk yarıya sağ kolon, ikinci yarıya sol kolon denmektedir.

2.2. Kolon Anatomisi

Kalın barsaklar yaklaşık 120-200 cm olup ileoçekal valvden anüse kadar uzanır. Bu mesafe, toplam gastrointestinal sistem uzunluğunun hemen hemen 1/5'ini teşkil eder. Terminal ileum, ileoçekal valvde posteromedial sınırdaki çekuma eklenir. Kalın barsaklar çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşmaktadır. Duodenum önünden geçen dikey bir planla sağ ve sol kolon olmak üzere ikiye ayrılır. Sağ kolon; çekum, apendiks, çıkan kolon, fleksura hepatica ve transvers kolon başlangıcına kadar, sol kolon; transvers kolonun distali, fleksura lienalis, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. Terminal ileum ile kolon arasındaki geçiş yerinde olan kapağa kolon kapağı, Bouhin kapağı veya ileoçekal-valv denir. Bu kapak alt ve üst dudaktan oluşur. Dudaklar çift kat mukoza ve sirküler adalelerden meydana gelmiştir. Bu valv bir sfinkter görevi görerek içeriğin ileumdan çekuma hızla boşalmasına ve reflüye engel olur (5). Kolonun bölümleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Kolonun anatomik görüntüsü

Çekum; en büyük çaplı aynı zamanda en ince duvarlı kısımdır, sağ iliak fossaya yerleşmiştir. Geniş bir lümeneye sahip olması ve duvarının ince olması nedeni ile intestinal obstrüksiyonlarda kolonun en sık perforasyon olan kısmıdır (6).

Apendiks; 5-10mm çapında tüp şekilli uzantıdır. Çekum tepesinden başlar. Ortalama 8cm uzunluğundadır (7).

Çıkan kolon; çekumdan, karaciğer sağ lobunun alt yüzüne, fleksura kolika dekstraya kadar uzanır, 12.5-20 cm uzunluğundadır. Ön, iç ve dış yüzleri periton ile örtülüdür. Arka yüzü karın arka duvarı ve sağ böbreğin alt kutbu ile temas halindedir. Hepatik fleksura, çıkan kolon karaciğerin altına gelince keskin bir köşe ile sola aşağıya öne doğru iner. Arkada sağ böbreğin alt kutbunun ön yüzü ile komşudur.

Transvers kolon; en uzun ve en hareketli kısmıdır. Fleksura kolika dekstradan dalağın alt ucundaki fleksura kolika sinistraya kadar uzanır (7). İlk 10-12cm'lik kısmında ön yüzünü periton örter. Arka tarafta sırasıyla, sağ böbrek, duodenumun inen parçası ve pankreas başına gevşek bağ dokusu ile yapışmış haldedir. Bundan sonraki kısımda transvers kolonun her yanı periton ile sarılıdır. Splenik fleksura, bu sağ köşeye göre daha dar bir açı yapar, daha yukarıdadır. Ön yüzü periton ile örtülüdür. Arkada, sol böbreğin ön yüzü ile direkt temas halindedir. Ligamentum phrenicocolicum ile diafragmağa bağlıdır.

İnen kolon; sol böbrek dış yüzü boyunca aşağıya ve içe doğru inerek crista iliaca sinistra hizasına kadar gelir. Ön ve yan yüzleri periton ile örtülüdür (7). Arka yüzü sol böbrek, m. quadratus lumborum, m.transversus abdominis ile komşudur. Ortalama 25 cm uzunluğunda olup, kolonun en kalın kas tabakasına sahip bölümüdür (6).

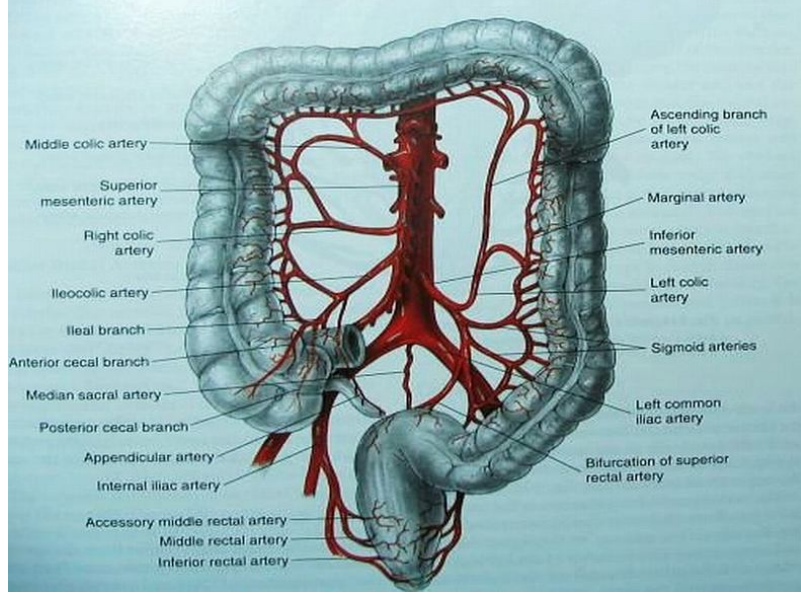
Sigmoid kolon; inen kolon ile rektum arasındaki kolon segmentidir. 15-60cm uzunluğundadır. Sol crista iliak'a kenarından başlayıp 3. sakral vertebra hizasına kadar uzanır, sakrumun 3.parçası önünde rektum ile birleşir. Periton sigmoid kolonun her tarafını sarar, ortada bir mezokolon oluşturur (8). Çapı 2.5cm'dir ve kolonun en dar yeridir (6).

Rektum; Sakrum eğikliğini takip ederek kıvrımlı şekilde aşağı iner ve anal kanalda sonlanır. Proksimal 2/3 kısmının ön ve yan yüzü ile distalin sadece ön yüzü periton ile kaplıdır (7).

Anal kanal; 2.5-4cm uzunluğundadır. Rektumun alt kısmı ile arkaya doğru açı yapar. Peritonu yoktur (7).

2.2.1.Kolonun Arterleri

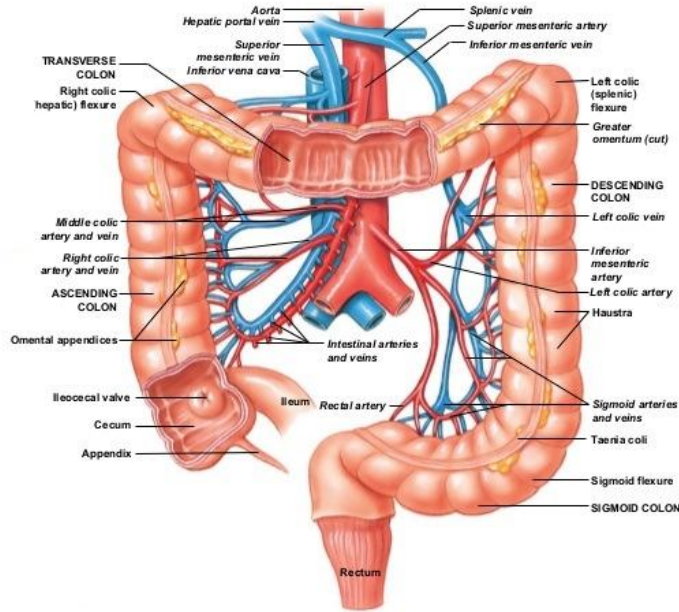
Çekum, apendiks, inen kolon, transvers kolonun sağ kısmı A. mesenterica superior'dan gelen, aşağıdan yukarıya doğru, A. ileocolica, A. colica dextra ve A.colica media dallarından beslenir (9). A.ileocolica, apendiks ve ileumun son kısımları ile çekumu besler, A.colica dextra ise çıkan kolonu besler.A.colica media ile anastomoz yapar.Bu sonuncu arter, hepatik fleksura ile transvers kolonun sağ yarısını besler. A. colica sinistra ile ağızlaşır (8). Transvers kolonun sol kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rektumun büyük kısmının arterleri A.mesenterica inferior'dan gelir (9). Aşağıya doğru giderken ilk önce A. colica sinistra'yı verir.Bu transvers kolonun sol yarısını, splenik fleksura'yı ve inen kolonu besler.Biraz aşağıda A.sigmoidea'yı verir.Bu inen kolonu ve sigmoid kolonu besler.Daha aşağıda A. haemorhoidalis superior'u verir.Oda internal iliak arterin dalları olan A. haemorhoidalis media ve A. haemorhoidalis inferior dalları ile birleşir. Anorektal bölge bu 3 arter ile beslenir (8). Kolonun arterleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2:Kolonun arterleri

2.2.2. Kolonun Venleri

Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonunun bir kısmının venöz drenajı, V. mesenterica superior ile sağlanır. V.lienalis ile birleşerek V. porta'yı oluştururlar. Sol kolonun venleri, V. mesenterica inferior'u oluşturur ve V. lienalis'e dökülür (9). Kolonun venleri Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3:Kolonun Venleri

2.2.3. Kolonun Lenfatik Drenajı

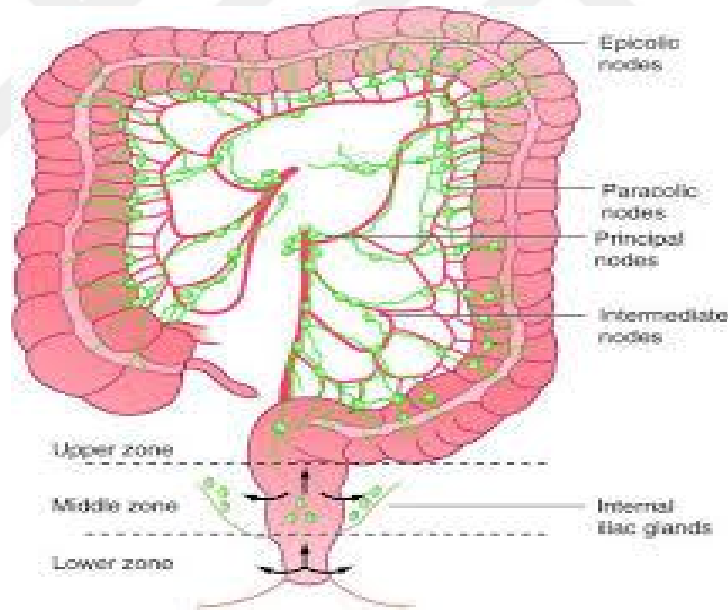
Kolon ve rektumun lenf yolları birbiri ile bağlantılı iki grup yapar. Birisi intramural, diğeri ektramural lenf yollarıdır. İnamural olanlar, barsak duvarının submukoza ve subseroza tabakalarında devamlı pleksuslar oluşturur. Bunlar ektramural lenfatiklere boşalır. Ektramural lenfatikler, kolon ve rektumun kan damarlarına komşuluk eden lenf kanalları ve lenf bezlerinden oluşur (8). Lenf bezleri 4 grupta toplanır:

1) Epikolik Lenf Bezleri:Küçüktür ve hemen kolon duvarı üzerinde seröz membranın altında yerleşmişlerdir.

2) Parakolik Lenf Bezleri: Barsak duvarı ile marjinal arter arasında bulunurlar.

3) Mezokolik (İntermezenterik-İntermedier) Lenf Bezleri:Kolonun esas damarları süperior ve inferior mezenterik arter boyunca uzanırlar.

4) Mezenter Kökü (Principal) Lenf Bezleri:Süperior ve inferior mezenterik arter kökü etrafındaki ve aortik düğümlerile sol lomber düğümleri içerir.



Şekil 4: Kolonun lenfatik Drenajı

Fleksura kolika sinistraya kadar olan kısmın lenf drenajı nodi lymphatici mesenterica superiora dökülür. İnen kolon ve sigmoid kolonun lenfatikleri nodi lymphatici mesenterica inferiora, buradan üst preaortik nodlar yoluyla kolayca truncus intestinalis ve cisterna chyli'ya ulaşır. Bu nedenle buranın kanserinin yayılması daha büyük riskler doğurur. Rektum ve anal kanal üst yarısının lenfatikleri, pararektal nodlar yoluyla nodi lymphatici mesenterica inferiora ve orta rektal lenf nodlar yoluyla nodi lymphatici iliaca

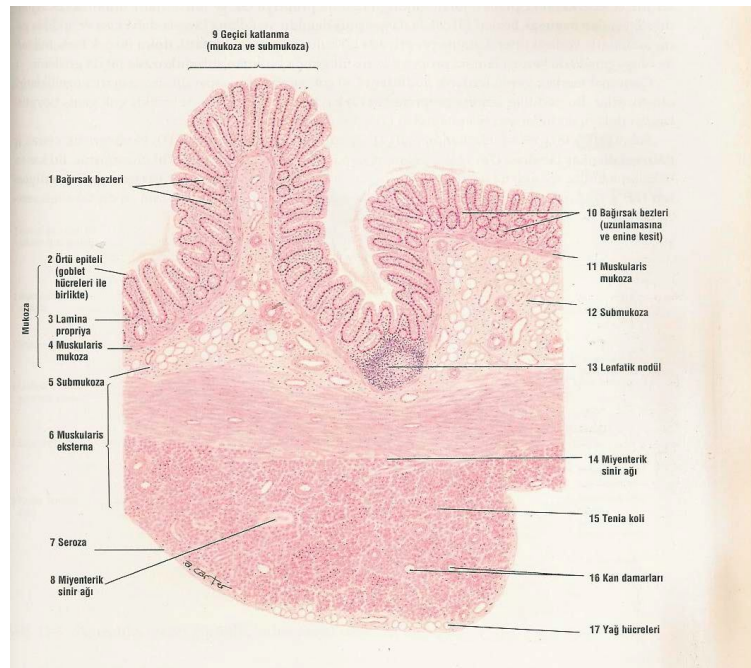
communise gider. Anal kanal alt yarısı lenfatikleri, diğerlerinden farklı olarak perine derisinin derininden ve bağ dokunun arasından nodi lymphatici inguinalis superficialis'e dökülürler (7).

2.2.4.Kolonun Sinirleri

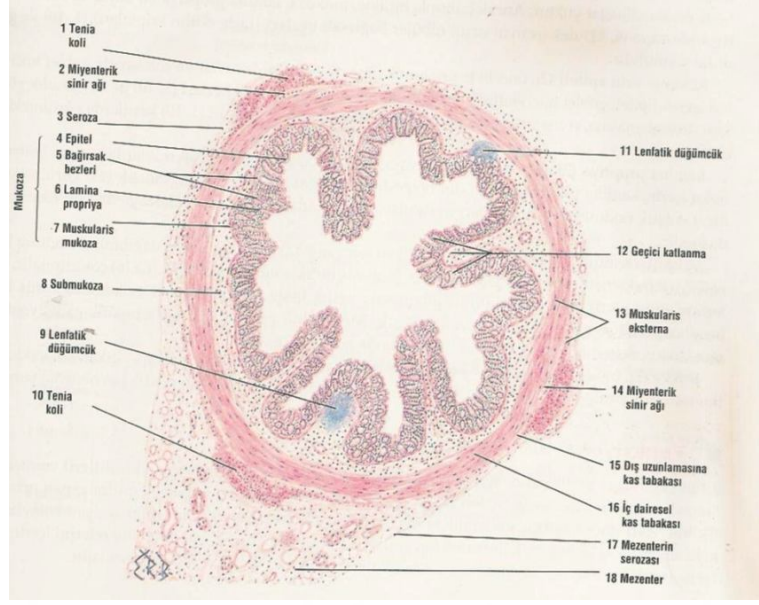
Sempatik ve parasempatik olarak otonom sinir sisteminden dallar alırlar. Parasempatik sinirler kolon ve rektumun peristaltik hareketlerini uyarırlar, arttıırırlar. Sempatik sinirler ise peristaltik hareketlerini baskılar. Fleksura kolika sinistraya kadar olan bölümün sempatikleri, plexus ve ganglion mezenterica superioridan (T10-L1) gelirken parasempatikleri, n.vagustan gelir. Fleksura kolika sinistra ile rektum üst kısmı arasındaki barsağa sempatikler plexus ve ganglion mezenterica inferior (L1-L2) yoluyla ve parasempatikleri n.erigentes ile gelir. Ano-rektal bölgede linea pectinata'nın üstündeki kısma sempatikleri plexus hypogastricus inferior ve parasempatikleri n.erigentes verir. Linea pectinata'nın altında kalan anal kısım somatik bir sinir olan n.pudenta interna'nın dalı olan n.hemorrhoidalis inferioridan inerve olmaktadır (7).

2.3. Kolonun Histolojisi

Kalın barsak duvarı da tüm gastrointestinal sistem gibi lümeden serozayadoğru 1) tunika mukoza, 2) tunika submukoza, 3)tunika muskularis, 4)tunika seroza olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 5). Bu tabakalar kolon epiteli, bağ dokusu ve düz kasdan oluşmaktadır (10).



Şekil 5: Kalın barsak, kolon duvarı enine kesit (10)



Şekil 6:Kalın barsak:Kolon ve mezenter genel görüntü, enine kesit (10)

2.3.1. Tunika mukoza

Mukoza prizmatik yüzey epiteli, lamina propria ve muskularis mukoza olarak 3 tabakaya ayrılır (10). Karakteristik olarak villuslar yoktur. İntestinal glandlar (liberkühn glandları yada kriptleri) uzundur ve çok sayıda goblet hücresi ve emici(absorbif) hücre içermektedir. Bunlara ek olarak immatur ve andiferansiye prekürsor hücreler, endokrin hücreler ve paneth hücreleri de kriptlerin bazalinde bol miktarda bulunmaktadır. Çekum ve proksimal sağ kolon mukozasında yer alan paneth hücrelerinde lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içeren çok sayıda eozinofilik sekretuar granül bulunur. Kolonun endokrin hücreleri proksimal ve distal kolonda yerleşmişlerdir (11). Lamina propria fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerin koleksiyonunu içerir. Muskularis mukoza iki ince düz kas tabakasından oluşmaktadır. İçte sirküler ve dışta ise longitudinal kas bulunmaktadır (12).

2.3.2. Tunika Submukoza

Lenfatik damarlar, büyük kan damarları, ve sinir pleksusları ile arada düzensiz bağ dokudan oluşmaktadır. Sinir lifleri ve ganglion hücreleri Meissner pleksusunu meydana getirmektedir (12). Lamina propria ve submukoza tabakalarında değişik boyutta lenfatik nodüller ve diffüz lenfoid doku bulunmaktadır (Şekil 5).

2.3.3. Tunika Muskularis (muskularis propria)

İçte sirküler, dışta longitudinal olarak düzenlenmiş düz kaslardan meydana gelmiştir. İki kas tabakası arasında Auerbach pleksusu bulunmaktadır (12). İç sirküler tabaka süreklilik gösterirken, dış longitudinal tabaka lifleri tenyakoli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır (13).

2.3.4. Tunika Seroza (viseral periton ve mezenter)

Seroza, viseral peritondur ve kolonun tek katlı mezotelyal hücre tabakası ile örtülü dış yüzeyidir. Mezotelyal hücrelerin hemen altında fibroelastik dokudan, mezenterik alanda ise yağ dokudan zengin alan subserozal zon olarak isimlendirilmektedir. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tamolarak sarar (intraperitoneal). Asenden kolon, desenden kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalır (retroperitoneal) (13).

2.4. Kolonun Fizyolojisi

Kalın barsakların başlıca görevleri kimusdan su ve elektrolitlerin absorpsiyonu (proksimal yarısı), feçesin atılma zamanına kadar depo edilmesi (distal yarısı), taşıma ve salgılamadır.

1) Depolama: Kalın barsaklar dışkı ve bazı gazları depolarlar. Normal dışkının %70'i su, %30'u ise katı maddeden oluşur (14).

2) Emilim: Hergün yaklaşık 600-1000 ml ileum içeriği kolona geçer. Bunun %90'ı sudur. Ancak dışkı ile atılan su miktarı 180 ml düzeyindedir. Su emiliminin hemen tamamı çekum ve çıkan kolonda meydana gelir. Ayrıca kolondan sodyum, klorür, sakkaroz ve laktoz da emilir (14).

3) Taşıma: Kalın barsak hareketleri yavaş olmalarına rağmen, tüm gastrointestinal kanalın diğer kısımlarındaki gibi itici olmayan (karıştırıcı) ve itici (propulsif) hareketler olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. İtici olmayan hareketlerle haustralar sırayla kasılır ve böylece kolon içeriğinin karışması, sıvı elektrolit emilimi ve değişimi için mukoza teması sağlanmış olur. İtici tip hareketlerle içerik distale doğru taşınır. Bu taşınma birden fazla haustranın bir arada kasılması, kütleli itme ve peristaltik hareketlerle olur (14).

4) Salgılama: Kalın barsakta en önemli sekresyon mukustur. Mukus sekresyonu esas olarak mukoza yüzeyindeki goblet hücrelerinin direkt temas ile uyarılmaları ve Liberkühn kriptalarındaki goblet hücrelerine gelen lokal myenterik refleksi ile düzenlenir. Mukus

kalın barsak duvarını zedelenmelere karşı korur ve ayrıca fekal maddeyi bir arada tutar. Kalın barsak ve distal ileumda bulunan epitel hücrelerinin klor iyonlarını aktif olarak absorbe edici özel bir yeteneği vardır. Eş zamanlı olarak bikarbonat iyonları salgılanır ve ortamın alkali olması sağlanır (15).

2.5. Kolorektal Polipler

Kolon polipleri, başlıca 3 gruba ayrılır:

- 1) Neoplastik polipler
- 2) Non-neoplastik polipler
- 3) Submukozal lezyonlar

1) Neoplastik polipler

Adenomlar

- Tubuler adenom
- Villöz adenom
- Tubulovillöz adenom

2) Non-neoplastik polipler

İnflamatuar Polipler

Hamartomöz Polipler

- Juvenil polip/polipozis
- Peutz-Jeghers sendromu
- Cronkhite Canada sendromu
- Cowden sendromu
- Bannayan-Ruvalcaba-Riley sendromu

Hiperplastik/Serrated Polipler

- Hiperplastik polip
- Sesil serrated adenoma/polip
- Traditional serrated adenoma

3) Submukozal lezyonlar

- Lenfoid birikim
- Pneumatozis sistoides intestinalis
- Kolitit sistika profunda
- Lipom
- Karsinoid
- Leiyomiyom
- Hemanjiyom
- Fibrom
- Metastatik lezyonlar

Kolorektal poliplerle ilgili ayrıntılı bilgi kolorektal karsinomların etyolojisinde bahsedilecektir.

2.6. Kolorektal Karsinomlar

2.6.1. Epidemiyoloji

Kalın barsak tümörleri gastrointestinal traktın en sık tümörleridir. Dünyada yıllık 900.000'den fazla yeni vaka bildirilmekte ve yılda yaklaşık 500.000 kişi kolorektal karsinom nedeniyle kaybedilmektedir (18). Dünyada 2008 yılında 1.23 milyon yeni kolorektal kanser vakası bildirilmiştir. Kolorektal kanser dünyanın her yerinde görülmekte, en çok da ABD, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda, Batı Avrupa ve Japonya gibi endüstrileşmiş ülkelerde rastlanmakta iken Asya ve Afrika ülkelerinde daha az sıklıkla görülmektedir (19,20). ABD'de tüm kanserler arasında kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada yer almakta; kanserden ölüm nedenleri arasında ise her iki cinsiyetde akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada gözlenmektedir (21). Türkiye'de ise T.C.Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın yaptığı istatistiklere göre kolorektal kanser, akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4.sırada yer almaktadır (24). Ülkemizde 2002 yılında erkeklerde kolorektal kanser insidansı 9.12 iken kadınlarda kolorektal kanser insidansı 8.5'dir (24). İnsidanslar kanser kontrol ve istatistik merkezlerinin önceliklerinden etkilenmektedir. Her yıl yaklaşık 148.300 yeni olgu tespit edilmekte ve 56.600 kişi kolorektal kanser nedeniyle ölmektedir (23). Daha çok ileri yaş grubunu etkileyen

kolorektal kanserler, 50 yaşından sonra artmakta ve 60-79 yaşlarında en yüksek düzeye ulaşmaktadır (25). Predispozan faktörler olmadıkça 50 yaşaltında kolorektal kanser görülme oranı %20'nin altında gözlenmektedir (25). Genç kolorektal kanserli hastaların insidansı düşük riskli toplumlarda daha yüksektir (22,26).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %75'i, bu kansere predispozan faktör taşımayan kişilerde ortaya çıkarken, %25'i genel popülasyona kıyasla artmış risk faktörleri taşıyan hastalarda ortaya çıkar ve bu kanserlerin çoğu ailevi sendromlar olmaksızın sporadik olarak gözlenir. Erkeklerde, kadınlara göre rektal kanserler %50 daha fazla, kolon kanserleri ise %20 daha fazla görülmektedir (28). Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde risk artmaktadır, bu artış yaşam stili, diyet ve çevresel faktörlere bağlanmaktadır (19,27,29). Dünyada yaygın olarak mortalite insidansın yarısıdır (2002'de kolorektal kanserlere bağlı 608.000 ölüm olmuştur) ancak mortalite oranlarında uygulanan tedavi opsiyonlarına göre geniş bir varyasyon vardır (18,19).

2.6.2. Etiyoloji

Kolorektal karsinom gelişiminde bazıları iyi tanımlanmış olan risk gruplarından söz edilmektedir. Bunlar yaş, çevresel faktörler, genetik faktörler ve premalign lezyonlar başlıkları altında incelenebilir.

1) Yaş:

Yaş, kolon kanseri için önemli risk faktörüdür. İnsidans 50 yaşından sonra artmaya başlar. Kolon kanseri olgularının % 90'ı bu yaştan sonra görülür (30). Kolon kanseri olgularının sadece %5'ine 40 yaş altında rastlanmaktadır (31). Bu nedenle, ortalama risk grubuna giren asemptomatik kişilerde tarama testlerinin 50 yaşından sonra başlatılması akılcı bir yaklaşımdır. Kolon kanseri olgularında genel olarak insidans ile cinsiyet arasında belirgin farklılık gösterilememiştir. Ancak yaş ilerlediğinde kolon kanseri insidansı erkeklerde biraz daha artmaktadır (32).

2) Çevresel Faktörler:

- Beslenme: Hayvansal yağdan zengin yüksek kalorili besinler (batı tipi diyet) ile beslenen toplumlarda sedanter yaşam stili ile birleştiğinde kolorektal karsinom insidansı yükselmektedir. Kırmızı et ve hayvansal yağ tüketiminin artmasının, safra asit salgısının artmasının yanısıra liften, vitaminden ve deniz ürünlerinden fakir beslenmenin insidansı arttırdığı düşünülmektedir. Özellikle kırmızı et ve hayvansal yağ tüketimi nitrozaminlerin miktarını arttırarak safra asit salınımında artışa ve barsakta anaerob flora artışına yol

açmaktadır. Antioksidan özellikle vitaminlerden yoksun diyet ile bu karsinojenik aminlerin etkisizleştirilmesi azalır ve liften fakir diyet de gaytanın barsakta kalış süresini uzatarak bu etkiyi artırır. Tüm bu etkileşimlerin kolorektal karsinom sıklığını arttırdığı düşünülmektedir (3,16,33). Meyve, sebze, bütün tahıllar, yüksek lifli diyet, kalsiyum, vitamin A,C,E, beta karoten ve selenyum gibi antioksidanlar ve fiziksel aktivite riski azaltan faktörlerdir (18,19,34,35,36).

- Hormonal Durum: Östrojen düzeyi yüksekliğinin (endojen, hormonoterapi, obesite vs.) kolon karsinogenezinde etkili olduğu kabul edilmektedir (38,39). Gastrin bazen kolon tümör gelişimine yol açmaktadır (40,41,42). Tümörler gastrin mRNA, progastrin ve gastrin içerebilir (42,43). Akromegalik hastalarda adenom ve kolon kanser riski artmıştır (44,45,46). Bu risk erkeklerde daha yüksektir. Bu hastalarda kolon kanseri erken yaşta görülür ve daha agresif seyreder(46).

- Radyasyon: Kolorektal karsinomlarda minor rolü mevcuttur (47,48,49). Servikal, uterin veya prostatik karsinomlar için radyoterapi almış vakalarda rektal tümör gelişme olasılığı yüksektir. Kolloid karsinom özellikle daha fazladır (49).

- İlaçlar: Aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kolorektal karsinom riskini azalttığı düşünülmektedir (37). Ayrıca folat, vitamin D ve kalsiyumun da aynı etkiye sahip olduğu sanılmaktadır.

- Şistozomiyazis: Şistozomiyaz kolitlerinde adenom ve karsinom gelişme riski yüksektir (52).

- Diğer: Obezite, alkol, sigara ve asbest maruziyeti kolorektal karsinoma zemin hazırlamaktadır. Kolorektal karsinom gelişiminde kolesistektominin risk faktörü tartışmalıdır (50,53). Bir çalışmada özellikle sağ kolon karsinomu riskini arttırdığı gösterilmiştir (51). Üreterosigmoidostomi, ileal kanallar, ileostomi ve anastomoz karsinom riskini arttıran faktörlerdir (54,55,56).

3) Genetik Faktörler / Polipozis Sendromları

Kolorektal karsinomların %15-20'sinin genetik zeminde geliştiği düşünülüyorsa da bunların ancak %5' ten azı iyi tanımlanmış genetik sendromlarla birliktelik gösterir (57).

Genetik faktörler polipozis ve nonpolipozis sendromlar şeklinde iki ana başlık altında incelenir.

A) Herediter Polipozis Kolorektal Kanserler:

Herediter Polipozis Kolorektal Kanserler (HPCC) otozomal dominant geçiş gösteren ve kolorektal karsinom gelişimine zemin hazırlayan sendromları içermektedir:

- Familyal Adenomatöz Polipozis:

Otozomal dominant yolla aktarılan Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) sendromunda 5.kromozomda bulunan APC geninde mutasyonlar görülür. Tümörlerin %1'i bu zeminde gelişir. Kolonda çoğu tubüler adenom olan yüzlerce polip oluşur. Sonraki yıllarda kolorektal karsinom gelişme riski gittikçe artar. Ayrıca başka intestinal ve ekstraintestinal manifestasyonları da bulunur. Bunlardan bazıları santral sinir sistemi (SSS), tiroid, sürrenal maligniteleri ile osteomlar, kutanöz kistler ve dental anomalilerdir (57, 60).

- Gardner Sendromu:

Kolorektal adenomlara ek olarak belirgin ekstrakolonik özellikler bulunmaktadır (desmoid fibromatozis, pigmente retina epitelinde konjenital hipertrofi, epidermoid kist, osteom ve dental anomaliler) (2, 58).

- Turcot Sendromu:

Malign SSS tümörlerinin izlendiği kalıtsal adenomatöz polipozis sendromu olup FAP varyantı olarak tanımlanır (61).

- Serrated Polipozis:

Tanı kriterleri ; (1) Sigmoid kolonun proksimalinde en az 5 “serrated” polip (≥ 2 çapı $>10\text{mm}$) (2) Sigmoid kolon proksimalinde her sayıda “serrated” polip (1. derece akrabasında SPS olan bir bireyde) (3) Tüm kolonda yaygın >20 adet her çapta “serrated” polip varlığında tanısı konur.

Tip I Serrated polipozis, özellikle proksimal kolonda yerleşen multipl SSA/P ile karakterize ailevi bir sendromdur (59). BRAF mutasyonu siktir ve kanser riski artmıştır. Tip II Serrated polipozis, kolon ve rektum boyunca yaygın, özellikle proksimal kolonda yerleşen multipl hiperplastik polip ile karakterize ailevi bir sendromdur (2,58). K-RAS mutasyonu siktir ancak kanser riski düşüktür.

- Juvenil Polipozis Sendromu:

Yaşamın ilk iki dekadında görülen poliplerdir. Tanı kriterleri ; 1- Kolorektal bölgede 5'ten fazla juvenil polip varlığında 2- Gastrointestinal trakt boyunca izlenen juvenil poliplerde 3- Juvenil polipozis aile öyküsü ile birlikte herhangi bir sayıda juvenil polip varlığında tanısı konulur (62). Bu hastalarda %30-40 oranında kolorektal karsinom, %10-15 oranında üst gastrointestinal sistem karsinomu gelişmektedir (62).

- Peutz-Jeghers Sendromu:

Mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal hamartomatoz polipler ile karakterize, otozomal dominant bir sendromdur (64). Normal popülasyona göre karsinom insidansı artmış olup; memede %54, kolonda %39, pankreasta %36, midede %29 ve overde %21 oranında karsinom geliştiği bildirilmiştir (2, 64).

- Cowden Sendromu:

Üç germ yaprağından gelişen organlardaki multipl hamartomlar ile karakterize, otozomal dominant geçişli sendromdur. Cowden sendromuyla ilişkili klasik hamartom trişilemmomadır. Diğer klinik bulguları; mukokutanöz lezyonlar, tiroid anomalileri, memenin fibrokistik hastalığı ve karsinomu, gastrointestinal hamartomlar, çok sayıda erken başlayan uterin leiomyomlar, makrosefali ve mental retardasyondur. Gastrointestinal polipler, vakaların %35'inde görülmektedir. Cowden sendromunun gastrointestinal polipleri malign potansiyel taşımaz (63).

- Cronkhide-Canada Sendromu:

Multipl kolorektal polip ve ektodermal anomaliler (tırnak atrofisi, deri pigmentasyonu, alopesi gibi) ile karakterize kalıtsal olmayan bir sendromdur. Bu hastalarda poliplerde adenomatöz değişiklikler ve kolorektal karsinom gelişebilir (63).

Tablo 1: Gastrointestinal polipozis sendromları (1)

| Sendrom | Prezantasyon Sırasındaki Ortalama Yaş (yıl) | Mutant Gen(ler) | Gİ Lezyonlar | Bazı Ekstragastrointestinal Sonuçları |
|--|---|-----------------|--|--|
| Peutz-Jeghers sendromu | 10-15 | LKB1/STK11 | Dallanan polipler-ince bağırsak > kolon > mide; kolon adenokarsinomu | Mukokütane pigmentasyon; artmış tiroid, meme, akciğer, pankreas, gonad ve mesane kanseri riski |
| Jüvenil polipozis | <5 | SMAD4, BMPR1A | Jüvenil polipler; artmış mide, ince bağırsak, kolon ve pankreas adenokarsinomu riski | Pulmoner arteriovenöz malformasyonlar, parmaklarda clubbing |
| Cowden sendromu, Bannayan-Ruvalcaba-Riley sendromu | <15 | PTEN | Hamartomatöz polipler, lipomlar, gangliyonöromlar, inflamatuvar polipler; artmış kolon kanseri riski | Benign deri tümörleri, benign ve malign tiroid ve meme lezyonları |
| Cronkhitte-Canada sendromu | >50 | Nonherediter | Hamartomatöz kolon polipleri, nonpolipoid mukozada kript dilatasyonu ve ödemi | Tırnak atrofisi, saç dökülmesi, anormal deri pigmentasyonu, kaşeksi, anemi |
| Tüberöz skleroz | Bebeklikten yetişkinliğe | TSC1, TSC2 | Hamartomatöz polipler (rektal) | Fasyal anjiofibrom, kortikal tuberler, renal angiomiyolipom |
| Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) | | | | |
| Klasik FAP | 10-15 | APC, MUTYH | Multipl adenomlar | Konjenital RPE hipertrofisi |
| Atenu FAP | 40-50 | APC, MUTYH | Multipl adenomlar | |
| Gardner sendromu | 10-15 | APC, MUTYH | Multipl adenomlar | Osteomlar, dezmoidler, deri kistleri |
| Turcot sendromu | 10-15 | APC, MUTYH | Multipl adenomlar | MSS tümörleri, medulloblastom |

B) Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanserler (HNPCC):

Kolorektal karsinomların %1-2'sini oluşturmaktadır. Otozomal dominant yolla aktarılmaktadır. Erken yaşta kolorektal karsinom, sağ taraf tümörlerinde baskınlık ve hızlanmış karsinogenez izlenmektedir. HNPCC'de DNA tamir genlerinde mikrosatellit instabilitesine yol açan mutasyonlar olur.

-Lynch I Sendromu: Kolon dışı tutulum bulunmamaktadır.

-Lynch II Sendromu: Endometrium, over, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem, pankreas, üreter, böbrek, beyin başta olmak üzere kolon dışı tümöral tutulum gözlenmektedir (65).

Tümörler sıklıkla kötü diferansiye özelliktedir. Müsinöz tümör görülme sıklığı artmakta ve tümör sınırlarında lenfositik infiltrasyona sıklıkla rastlanmaktadır.

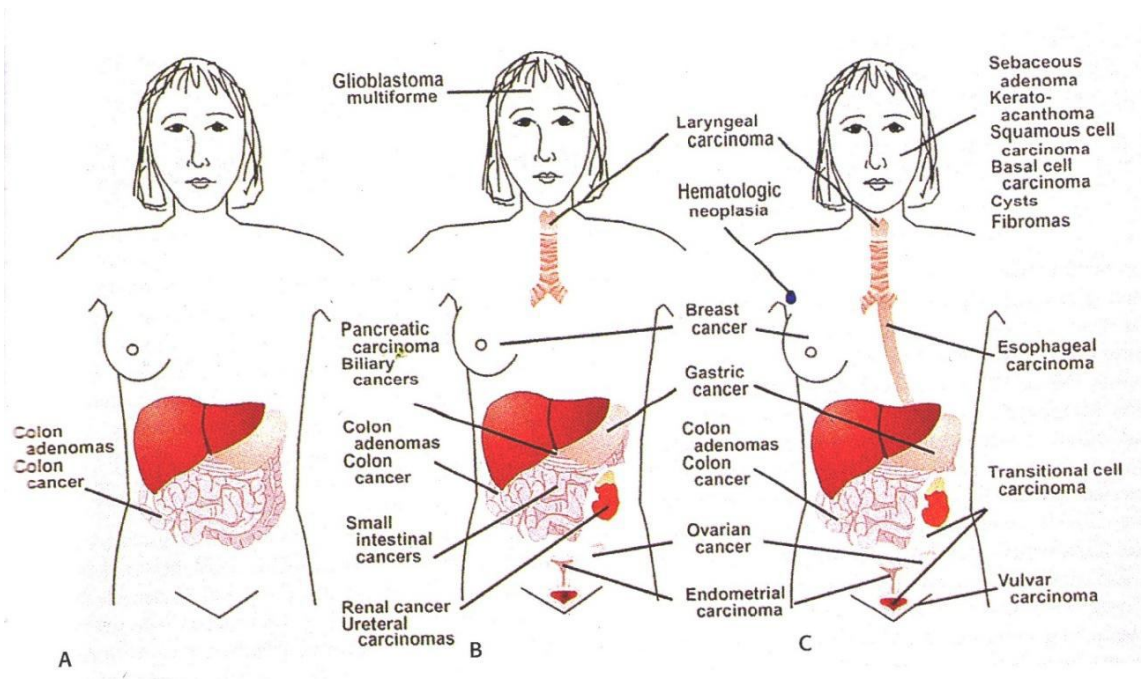
Tablo 2 :HNPCC tanısında yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri.

| | |
|------------------------------|---|
| Amsterdam I kriterleri (66) | 1) ≥ 3 kolorektal karsinomlu (KRK) akraba |
| | 2) Bunlardan birisi 1. derece akraba |
| | 3) 50 yaştan önce ≥ 1 aile ferdeinde KRK gelişmesi |
| | 4) ≥ 2 nesilde kanser görülmesi |
| | 5) FAP dışlanmalı |
| Amsterdam II kriterleri (67) | 1) ≥ 3 HNPCC ilişkili kanseri (KRK, endometrium, ince barsak, üreter ya da renal pelvis) olan akraba |
| | 2) Bunlardan birisi 1. derece akraba |
| | 3) 50 yaştan önce ≥ 1 aile ferdeinde KRK gelişmesi |
| | 4) ≥ 2 nesilde kanser görülmesi |
| | 5) FAP dışlanmalı |
| Bethesda kriterleri (68) | 1) < 50 yaş KRK |
| | 2) Yaştan bağımsız senkron ya da metakron KRK ya da HNPCC ile ilişkili kanser görülmesi |
| | 3) < 60 yaş, HNPCC ile ilişkili karakteristik patolojik özellikleri olan KRK |
| | 4) HNPCC ile ilişkili tümörü olan ≥ 1 birinci derece akrabasında (birisi < 50 yaş tanı almış) KRK |
| | 5) HNPCC ile ilişkili tümörü olan ≥ 2 birinci ya da ikinci derece akrabasında (yaştan bağımsız) KRK |

A) Lynch I sendromu

B) Lynch II sendromu

C) Muir-Torre sendromu



Şekil 7 : Hereditör kanser sendromlu hastalarda gelişen neoplazmlar (69).

4) Premalign Lezyonlar

A) Aberran Kript Odağı:

Aberran kript odağı, kolorektal epitelyal neoplazmların en erken morfolojik prekürsörü olup, normal kolon mukozası ile adenomatöz polip arasında bir geçiş lezyonunu temsil ettiği düşünülmektedir. Mukozaya açılan genişlemiş değişik şekilli kriptler vardır. Epitel kalınlaşmış ve müsin içeriği azalmış olarak izlenmektedir. Mikroskopik olarak yüksek oranda ras mutasyonu içeren hiperplastik polip özelliğinde olan aberran kript odağı ve “adenomatöz polipozis coli” (APC) gen mutasyonu ile ilişkili displastik aberran kript odağı olarak iki ana tip tanımlanmıştır (2).

B) Adenomlar:

Kolorektal bölgenin neoplastik polipleri, epitelyal proliferasyon ve displazi gelişimi ile karakterize olup, adenomatöz polip veya adenom olarak adlandırılırlar (16). Adenomatöz polipler, gerçek neoplastik lezyonlar olup, displastik kolon epiteli ve destekleyen stromadan oluşmaktadır, karsinom prekürsörüdürler ve kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunun adenomatöz poliplerden geliştiği düşünülmektedir. Kolorektal adenomlar, epitelyal yapılarına göre tübüler, villoz ve tübülovilloz olmak üzere

üç subtipte ayrılır (16). En sık görülen tipi tubuler adenom olup, görülme sıklığı %65-85'tir; bunu sırasıyla %16-27 ile tübülovillöz adenom ve %3-9 ile villöz adenom takip eder. Karsinom gelişim oranları ise tübüler adenomda %2-3, tübülovillöz adenomda %6-8 ve villöz adenomda %10-18 olarak bildirilmektedir (16).

- Tubüler Adenom:

Tübüler adenomların büyük bir kısmı kolonda gözlenmekle birlikte, mide ve ince barsakta da (özellikle ampulla çevresi) görülebilir (70). Kolonda yerleşimlerinin ise %40'ı sağ kolon, %40'ı sol kolon ve %20'si rektumda gözlenir (72). Makroskopik olarak polip büyüklüğü genellikle 1 cm'nin altındadır. Histolojik olarak sap kısmı fibromuskuler doku ve belirgin kan damarlarını içerir ve bu alan nonneoplastik normal mukoza ile kaplıdır (72).

- Villöz Adenom:

En sık rektum ve rektosigmoid bölgede yerleşimli olup, diğer poliplere göre daha ileri yaşta izlenir. Genellikle sesil görünümündedir ve 10 cm gibi büyük çaplara ulaşabilir. Çevre mukozadan 1-3 cm kabarık, kadifemsi veya karnibahar benzeri görünüm oluştururlar (2). Diğer polip tiplerine göre daha sık semptom verir; rektal kanamaya neden olabilir ve nadiren de protein ve potasyumdan zengin mukoid materyal sekresyonuna yol açabilirler (16).

- Tübülovillöz Adenom:

Tübüler ve villöz yapıların karışımından oluşmaktadır. %75' den fazla tübüler yapı varsa; tübüler adenom, % 75' den fazla villöz yapı varsa villöz adenom, % 25-75 villöz yapı varsa tübülovillöz adenom denilmektedir (2). Tübülovillöz adenomların %38'i 2 cm'nin üzerinde olup, genellikle 1-2 cm arasında izlenirler (2). Tübülovillöz adenomların %62,5'i proksimal kolonda, %37,5'i ise distal kolonda yerleşimlidir (16).

- Yassı ("Flat") Adenom:

Genellikle 1 cm altında, yassı ya da hafif kabarık lezyonlar şeklindedir. "Flat" adenomların çoğunun yüksekliği 2 mm'nin altındadır ve makroskopik olarak yüzeysel hafif kabarık plak şeklinde izlenirler. Sağ kolonda daha sıktır. Histolojik görünüm karakteristik olarak tübüler adenoma benzer. Adenomatöz değişiklikler luminal yüzeyde kriptlerde sınırlı olup, altında nonneoplastik epitel bulunur. Bu lezyonlarda % 10 -% 41 oranında displazi görülür (71).

- Deprese (Çökük) Adenom:

Deprese adenomlar, makroskopik olarak daha zor tanınan, mukozada kırmızı renk değişikliği gibi doku değişikliklerine yol açan ve özel boyama tekniklerinin uygulandığı endoskopik incelemelerde fark edilebilen lezyonlardır (71). Deprese adenomlar, boyut olarak diğer adenomlara göre daha küçük olmakla (6-10mm) birlikte ciddi displazi riski %40-50'dir (72).

C) Serrated Polipler

- Hiperplastik polip
- Sesil serrated adenoma/polip
- Traditional serrated adenoma

Hiperplastik polip, serrated poliplerin %75'ini oluşturur. Sıklıkla rektumda görülen benign epitelial proliferasyonları temsil eder. İnsidansı 40 yaştan sonra artış gösterir (59). Hiperplastik polipler, genellikle 3-6 mm boyutunda sesil poliplerdir (59). Özellikle büyük boyutlarda olanlar %0,6-9,6 oranında adenomatöz alanlar içermektedir (59).

Hiperplastik polipler, nonneoplastik olarak kabul edilmekle birlikte, bu poliplerde ras mutasyonu sık olup, klonalite gösterilmiştir. Üç tip hiperplastik polip tanımlanmıştır: Mikroveziküler, Goblet hücreli, Musin fakir tip (59, 2). Sesil serrated adenom/polipler tüm serrated poliplerin %15-25 ini oluşturur. "Serrated" adenomlar, çoğu kaynakta mikst hiperplastik adenomatöz polip ile eş anlamlı olarak kullanılmakla birlikte; bunların kolorektal epitelial neoplazilerin farklı bir subtipi olduğunu ileri sürülmekte ve neoplastik oluşumu vurgulamak amacıyla "serrated" adenom terimi tercih edilmektedir (73). Yapısal görünüşleri hiperplastik polibe, sitolojik görünüşleri adenoma benzer (74). Mikroskopik olarak küçük büyütmede kript epitelinde testere dişi benzeri ("serrated") görünüm dikkati çeker (73). Çoğunda belirgin atipi yoktur ancak bu poliplerin sağ kolonda olma eğilimi, maligniteye dönüşüm riski ve MSI ile birliktelikleri diğer neoplastik poliplere göre yüksektir (74, 2). Traditional serrated adenomlar diğer serrated poliplerden daha az sıklıkla görülmektedir. Genellikle distal kolonda bulunmaktadır. Nadiren semptomatiktirler. Endoskopik görüntüleme ile geleneksel kolon adenomlarına benzemektedir (75). Traditional serrated adenomların endoskopik yüzey görünüşleri çok karakteristik değildir. Ortalama 60-65 yaşlarında tanı alırlar, hiperplastik polip ve sesil serrated polibe göre daha ileri yaşta görülmektedir (76).

D) Diğer Polipler:

- Lenfoid Polip:

Her yaş grubunda ve genellikle rektumda izlenen benign lezyonlardır (63). Mukoza ve/veya submukozada lokalize, belirgin germinal merkez içeren lenfoid dokudan oluşurlar (2).

- Juvenil Polip:

En sık hayatın ilk 2 dekatında görülür (77). Olguların büyük çoğunluğu rektumda yerleşim gösterir. Sıklıkla tek ve büyük (1-3 cm) olup, genellikle saptır. Makroskopik olarak yüzeyi eroze, hafifçe lobuler olabilen, kırmızı renkte, granüler görünüme sahiptir (77). Histopatolojik olarak müsin içeren dilate glandlar arasında granülasyon dokusu görünümünde bol stroma bulunur (62). Nadiren sporadik juvenil polipte intraepitelyal neoplazi (displazi), hatta karsinom odağı bulunabilir (77, 2).

- Peutz-Jeghers Polipleri:

Mide, ince barsak ve kolonda görülen hamartomatoz bir lezyondur. Tek ya da Peutz-Jeghers sendromunda olduğu gibi multipl olabilir. Makroskopik boyutu 1 cm'den küçük olabileceği gibi, 3,5 cm'den daha büyük de olabilir (64). Mikroskopik olarak muskularis mukozadan kaynaklanan, dallanan düz kas ağı ile çevrili glandlardan oluşur. Epitelyal komponenti polibin olduğu intestinal bölgedeki normal barsak epiteline benzer görünümündedir. Hamartomatoz karakterdeki bu polipler, malign potansiyel taşımamaktadır (64).

- İnflamatuvar Polip (psödopolip):

Ülseratif kolitli hastaların %10-20'sinde izlenir. Ayrıca crohn hastalığı, amibiyazis ve şistozomiyazis ile iskemiye bağlı durumlarda görülebilir (62). Morfolojik olarak juvenil polibe benzer reaktif epitel, inflamasyonlu granülasyon dokusu ve fibröz dokudan oluşmaktadır (78).

E) Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH):

Mukozal immün sistemin uyumsuz aktivasyonundan kaynaklandıkları düşünülmektedir. Bunlardan başlıcaları Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı'dır.

- Ülseratif Kolit: Karakteristik olarak sol kolonu tutar ve rektosigmoid bölgede başlar. Kolorektal karsinom sıklığı artar. Tüm kolorektal karsinom olgularının %1'ini

oluşturur. Uzun süren, erken başlayan, tüm kolonu tutan ve süreklilik gösteren olgularda risk daha yüksektir. Tümörler sıklıkla az diferansiye, müsinoz tipte ve infiltratif görünümde olup polipoid gelişim göstermezler (1, 2, 3).

- Crohn Hastalığı: Aslında ince barsak hastalığı olarak tanımlanır ancak kolonu da tutar. Kolorektal karsinom sıklığı üç kat artar. Uzun süre ve erken başlangıç riski artırır. Tümörler genellikle az diferansiyedir ve prognoz kötüdür (79).

5)Yüksek Riskli Gruplar

- 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 ya da endometrium kanser öyküsü olanlar.
- Radyoterapi hikayesi olanlar.
- İnflamatuar barsak hastalığı olanlar.
- Familial Adenomatosis Poliposis'i olanlar.
- Lynch I-II sendromlu hastalar (95).

2.6.3. Kolon Kanserini Önleme

Üç ana kategori vardır: 1) prekürsör veya erken lezyonların tanımlanması ve uzaklaştırılması, 2) diyet değişikliği, 3) kemoprevensiyon.

Tarama önemli bir korunma yöntemidir. Yüksek riskli popülasyona kolonoskopi yapılması, adenomların tespiti ve çıkarılması, kolorektal karsinom gelişimini ve buna bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (81, 82).

Kanser kemoprevensiyon, bir ya da birkaç kimyasal bileşenin ilaç ya da doğal olarak diyetle verilmesini ifade etmektedir (69). Kemopreventif ajanların üç tipi vardır: 1) karsinojen formasyon inhibitörleri, 2) bloke eden ajanlar ve 3) süprese eden ajanlar. Blokerler tümör gelişimini inhibe ederler, supresörler ise tümör oluşumunu ve progresyon inhibitörlerini süprese ederler (83). Antioksidanlar (84), NSAİD'lar (36) ve kalsiyum ilaç takvileri (35) bunlara örnektir.

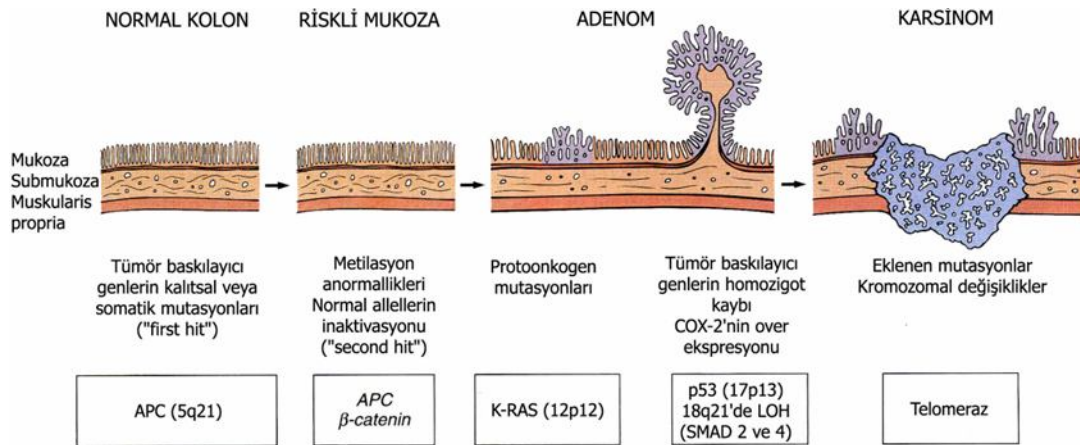
2.6.4. Kolorektal Karsinogenez

Kolorektal karsinogenezde bazı genetik değişiklikler ile genomik instabilitenin tipine bağlı olarak iki farklı moleküler gelişim modeli tanımlanır. Bunlardan ilki APC/ β -catenin yolağı, ikincisi mikrosatellit instabilite yolağıdır (1,3,85).

1) APC/ β -catenin Yolağı (Kromozomal İnstabilite Yolağı):

Kolorektal karsinogenezin bu gelişim modelinde bazı onkogenler ile tümör supresor genlerin ardışık mutasyonuna bağlı olarak kromozomal instabilite gelişmektedir. Bu gelişim basamaklarına bazı morfolojik değişiklikler eşlik etmektedir. Bunlar en erken dönemde epitelde hiperproliferasyon, ardından adenom oluşumu, adenomda displazi ve son olarak invaziv karsinom gelişimi şeklinde açıklanabilir. Adenom-karsinom sekansı (AKS) olarak adlandırılan bu model Fearon ve Vogelstein tarafından tanımlanmıştır (1,3,85). Daha sonra 1970'lerde Knudson tarafından geliştirilmiştir. Kolorektal karsinomların büyük kısmının bu sekans üzerinden geliştiği kabul edilmektedir. HPCC gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

Bu yolakta ras onkogeni ile 5., 17. ve 18. kromozomlarda yer alan tümör baskılayıcı genler anahtar role sahiptir. DNA metil gruplarında kayıp ve bazı proteinlerin aşırı oluşumu da süreçte etkili olur (57, 86).



Şekil 8: Kolorektal karsinomlarda adenom-karsinom sekansında izlenen moleküler değişiklikler (1)

Karsinogenezin en erken döneminde beşinci kromozomun kısa kolunda yerleşen bir tümör baskılayıcı gen olan APC geninde mutasyon ya da kayıp gerçekleşir. APC geni adezyon, migrasyon ve apoptozu düzenlemektedir. Bu protein β -catenin, γ -catenin, glikojen sentaz kinaz ve axin ile bağlanır. β -catenin bir yandan E-cadherin'in sitoplazmik ucuna bağlanarak adezyonu sağlar. Diğer yandan Wnt sinyal yolunun önemli bir

bileşenidir. Bu yol hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu düzenlemektedir. Normal hücrelerde Wnt sinyal yolu inaktif durumda iken glikojen sentaz kinaz, APC ve axin sitozoldeki serbest β -catenin'i yok eder. Ancak Wnt sinyal yolunun aktivasyonuna bağlı olarak bu gerçekleşmediğinde serbest β -catenin yok edilemez, hücrede birikir ve transkripsiyon faktörleri ile birleşerek nükleusa geçer (87,88). Burada c-myc ve cyclin D1 protoonkogenlerini etkileyerek hücre proliferasyonunu artırır ve apoptozu inhibe eder (89,90). Tüm bu adımların sonucunda yüzey epitelinde aşırı proliferasyon gelişir.

Proliferasyon sonucunda adenom gelişir. Erken adenom döneminde DNA metiltransferaz enziminin inaktivasyonu ile karsinojenik etki oluşur ve DNA metil grupları azalır. Öte yandan APC geninin promotor bölgesinin hipermetilasyonunun bu genin işlevini bozarak karsinogeneze yol açtığı düşünülmektedir (86).

Erken adenom dönemindeki bir başka değişiklik ise K-ras onkogenindeki mutasyondur (3). Bu da APC mutasyonu ile ilişkilidir ve adenom gelişiminde ilerletici etkiye sahiptir. K-ras mutasyonu kolorektal karsinomlu hastaların %50'den fazlasında vardır. Bu mutasyon sıklıkla 12. kromozomun uzun kolunda ortaya çıkar (3,93). K-ras GTP bağlayıcı bir proteindir. İntrensek GTPaz aktivitesi vardır. Ras proteini GTP'ye bağlı iken aktif, GDP'ye bağlı ikenin aktiftir. K-ras onkogeninde oluşan tüm karsinojenik mutasyonlar GTP bağlayıcı ucu etkiler ve GTPaz aktivitesini azaltır. Sonuçta K-ras aktive halde kalır. Aktive K-ras, RAF proteinine bağlanır ve MAP kinaz kaskadını uyarır. Ardından nükleer transkripsiyon faktörleri transkribe olur (1). Mutant K-ras, aktive durumda kalarak mitozu uyarmayı sürdürür ve apoptozu engeller. Dolayısıyla K-ras mutasyonu sonucunda adenomda progresyon gerçekleşir.

Bu dönemde sıklıkla karşılaşılan 18q21 delesyonu 17p delesyonundan sonra kolorektal karsinomda en sık oluşan mutasyondur. Olguların yaklaşık %70'inde görülür. Erken adenomda %10-30, geç adenomda %60 oranında bulunur (86). Rekürrens, distal yerleşim, müsinöz adenokarsinom ve azalmış sağ kalım ile ilişkilidir (92). Bu bölgedeki tümör supresör gen 'DCC' (deleted in colorectal cancer) adını alır. Görevi aksonal iletide görev alan adezyon molekülüne benzeri bir reseptör bileşeni olan netrin-1'i kodlamaktır. Bu bölgedeki diğer iki tümör supresör gen SMAD2 ve SMAD4'dür. İnhibitör Transforming Growth Factor- β (TGF- β) ileti yolunda görev alırlar. Dolayısıyla hücre büyümesinin regülasyonu, diferansiyasyonu, matriks üretimi ve apoptozda etkilidirler. Bu genlerin kaybı hücre siklusu üzerindeki inhibitör etkiyi yok eder (86). Tüm bu mutasyonların

sonucunda adenom progrese olur ve displastik özelliklerin şiddetlendiği geç adenoma dönüşür.

17. kromozomun kısa kolunda bulunan tümör supresor gen olan p53'ün kaybı insan kanserlerinde en sık karşılaşılan gen değişikliğidir. DNA tamirini ve transkripsiyonu denetler. Yokluğunda DNA onarımı yetersizdir ve apoptoz defektiftir. Adenomda kolorektal karsinomdan daha seyrek görüldüğünden karsinogenezin geç evresinde etkili olduğu düşünülmektedir (86).

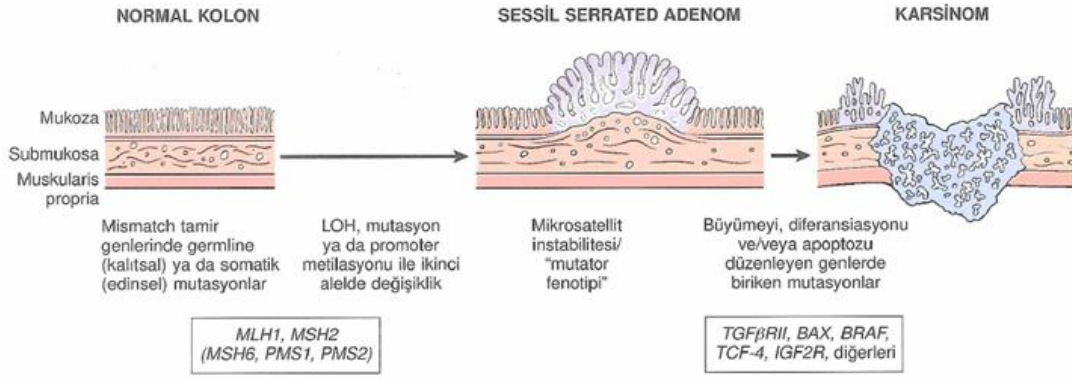
2) Mikrosatellit İnstabilite (MSİ) Yolağı:

MSİ, HNPCC sendromunda ve sporadik vakaların %10-15'inde bulunur. Burada da APC/ β -catenin yolağındaki gibi mutasyonların birikimi söz konusudur. Ancak bu birikim belli bir morfolojik görünüme yol açmaz (1). İnsan genomundaki tekrarlayan sekans fragmanlarına mikrosatellit adı verilmektedir. Bu sekanslarda DNA replikasyonu sırasında yanlış dizilme eğilimi vardır ve bunu düzelten koruyucu genler DNA hatalı eşleşme (mismatch) genleridir. İnsanda tanımlanmış 5 adet hatalı eşleşme geni vardır (86). Bunların herhangi birindeki bozukluk ailesel HNPCC sendromuna yol açar. En sık MSH2 ve MLH1 mutasyonları izlenir. Bu genlerdeki defektler mikrosatellitlerde kararsızlığa yol açarlar.

Mikrosatellitler sıklıkla genlerin kodlanmayan bölgelerinde buldukları halde bazen kodlanan alanlarda ya da promoter bölgelerinde bulunabilirler. Bu durumda mutasyonları anlamlı olur (1). Örneğin TGF- β ve BAX'daki MSİ sonucu TGF- β 'nın kolon epitelini üzerindeki inhibitör etkisi ve BAX geninin apoptotik etkisi kaybolur (3,92).

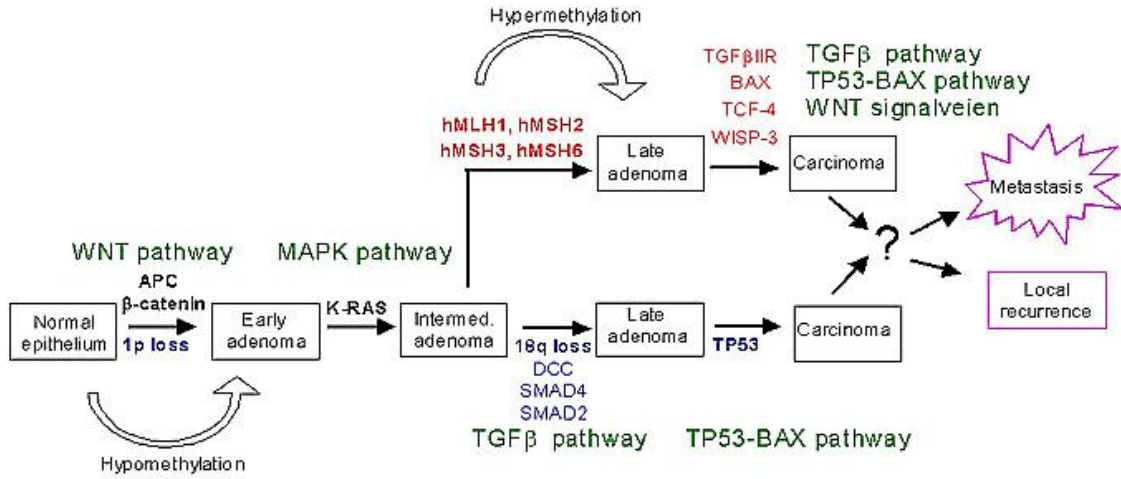
MSİ'ye bağlı olarak aberran kript odağı içeren hiperplastik polipler, ardından serrated adenom ve son aşamada invaziv karsinom gelişmektedir (85). MSİ sonucu oluşan tümörler daha çok proksimal kolon yerleşimli olup müsinöz adenokarsinom morfolojisindedirler (3).

Defektif DNA hatalı eşleşme onarımı ile Wnt sinyal yolu arasında işlevsel bir ilişkinin olduğu düşünülmektedir. MSİ'li sporadik kolorektal karsinomların %25'inde axin2 geninde çerçeve kayması mutasyonları vardır. Bunlar β -catenin stabilizasyonu ile β -catenin/T hücre faktör aktivasyonuna yol açarlar. Sonuçta kolon epitelinde hiperproliferasyon gelişir (3).



Şekil 9: Kolon karsinogenezinin mismatch tamir yolağındaki morfolojik ve moleküler değişiklikler (1)

Microsatellite instable (MSI) tumors



Chromosome instable (CIN) tumors

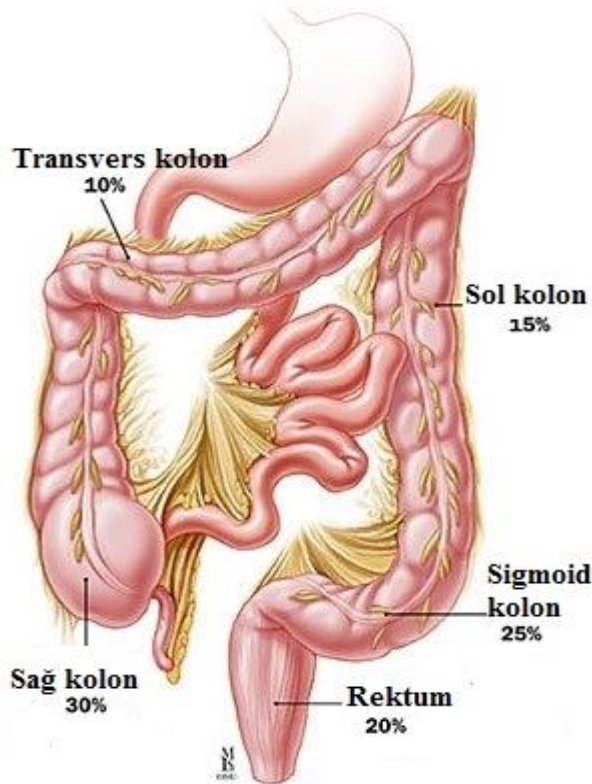
Şekil 10: Kolon karsinogenezinin her iki yolağındaki morfolojik ve moleküler değişiklikler

2.6.5. Kolorektal Karsinomların Lokalizasyonu Ve Klinik

Kolorektal karsinomların yaklaşık %45'i rektosigmoid bölgede, %30'u sağ kolonda, %25'si ise sol kolon ve transvers kolonda yerleşim göstermektedir. Sağ kolonda yerleşimli tümörler ileri yaşlarda, bayanlarda sık görülmektedir (74). Kolon karsinomları ilk yıllarda asemptomatik kalsa da sonraki dönemde barsak alışkanlıklarında değişiklikler, rektal kanama, anemi, nonspesifik karın ağrısı gibi semptomlarla belirti verir. İlk ve en sık bulgu ise dışkılamadaki değişimdir (91). Sağ taraf yerleşimli tümörlerde hastalar gizli

kanama nedeniyle demir eksikliği anemisi ile kliniğe başvururlar ve genelde daha ileri dönemlerde belirti verirler. Lümen geniş, feçes daha sıvı kıvamlı ve tümör sıklıkla egzofitik büyüme gösterdiğinden obstruktif bulgular nadirdir. Tümör sol kolonda yerleşmiş ise; lümenin darlığı, feçesin sert olması, tümörün daha çok anüler tarzda büyümesi nedeniyle konstipasyon bulguları sık görülür (2). Rektal kanama ikinci sıklıkta bildirilen yakınmadır. Aşık ya da gizli olabilir. Tümör distale yaklaştıkça kanama kırmızı olur. Karın ağrısı, yemeklerden sonra şişkinlik, hazımsızlık gibi nonspesifik şikayetler akut apandisit, kolesistit veya peptik ülser ile karıştırılabilir. Rektum tümörlerinde ağrılı dışkılama görülebilmekle birlikte bu geç dönem bulgusudur. Hastaların yaklaşık %5'i kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları ile başvururlar (94).

Hastalarda bu klinik bulguların ve belirtilerin herhangi birisi görüldüğünde rutin fizik muayeneye rektal muayene de eklenmelidir. Rektal muayenede bu bölgedeki tümörler değişik şekillerde ele gelebilir. Kolorektal tümörlerin kolondaki yerleşimleri Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Kolorektal tümörlerin kolondaki yerleşimi

2.6.6. Kolorektal Karsinomlarda Görüntüleme

Kolon kanseri yavaş gelişim gösteren bir malignensidir. 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.

1- Akciğer Grafisi: Kolorektal karsinomlar karaciğerden sonra en sık akciğere metastaz yaparlar. Bu nedenle cerrahi girişim öncesi ve takipler esnasında akciğer grafisi çekilmelidir (97).

2- Baryumlu Kolon Grafisi: Solid kontrast ile veya hava kontrastı ile (Double kontrastlı) grafiler çekilebilir. Tercih edilmesi gereken; mukozal paterni değerlendirme olanağı sağlayan ve küçük milimetrik boyutlu polipleri saptayabilen çift kontrast kolon grafisidir. Dijital radyografi cihazları ile yapılan çift kontrast yöntemle saptanabilen en küçük polip çapı 2 mm olarak ölçülmüştür. En etkin primer başvurulması gereken radyolojik görüntüleme yöntemidir (95,96,97).

3- Ultrasonografi (USG): Batın içi kitlelerin değerlendirilmesinde, karaciğer metastazlarının saptanmasında ve rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. Kısa zamanda yapılması, ucuz olması ve radyasyon riski taşıması nedeniyle tercih sebebidir (95,96,97).

4- Bilgisayarlı Tomografi (BT): Kolorektal karsinomlu hastalarda kolonun rektal yolu su veya dilue iyodlu kontrast madde ile opasifikasyonunu takiben gerçekleştirilen abdominopelvik bilgisayarlı tomografik inceleme rutinde en sık kullanılan kesitsel radyolojik yöntemdir. Cerrahi girişim öncesi abdominal kavitenin değerlendirilmesine imkan tanır. Karaciğer, adrenal, over, lenf nodu ve pelvis içi organlardaki metastazları gösterir. Ayrıca nüks veya rezidü kanser araştırılmasında da yardımcı olur. Ayrıca anjiyografi ile BT'nin birlikte yapıldığı dinamik BT'de karaciğerdeki metastazların görülme oranı % 95'lere ulaşmaktadır. Tek dezavantajı barsak duvarı katmanlarında invazyon derinliğini ayırt edememesidir (95,96,97).

5- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Yumuşak dokunun vizüalizasyonunda BT'ye göre daha üstün bir yöntem olması ve multiplanar inceleme olanağı sağlaması avantajlarıdır. T1 ve T2ağırlıklı incelemeler söz konusudur. T1 ağırlıklı inceleme primer tümörle perirektal alanı ortaya koymakta ve normal doku ile fibrotik dokuyu ayırt edebilmektedir. Cerrahi girişim öncesi evrelendirmede ve karaciğer metastazının ortaya

konulmasında tomografiye eşdeğerken, nükslerin saptanması açısından BT'den üstündür (95,96,97).

6- Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Araştırma aşamasında olup özellikle pelvisteki nüks tümör ile fibröz dokuyu ayırt etmekte kullanılır. Temeli hastaya fluorodeoksiglukoz adlı substrat enjekte ederek doku metabolizmasındaki farklılığı ortaya koymaya dayanır. Kanserli hücrelerde hipermetabolizma olması nedeniyle kanser hücrelerinin bulunduğu yerde aktivite tutulumu olacaktır (97). PET ve BT küçük rekürrensleri veya lenfadenopatilerdeki tümör odaklarını gösterebilir. Helikal BT ise artefaktları az olması ve birçok planda üç boyutlu görüntü verebilmesi ile farklı avantajlar sunmaktadır (95).

2.6.7. Kolorektal Karsinomlarda Endoskopik İnceleme

Rektosigmoidoskopi ile linea dentatanın 20-25 cm proksimalindeki lezyonlar görüntülenebilir. 40yaş altı düşük riskli bireylerin taraması için uygundur.

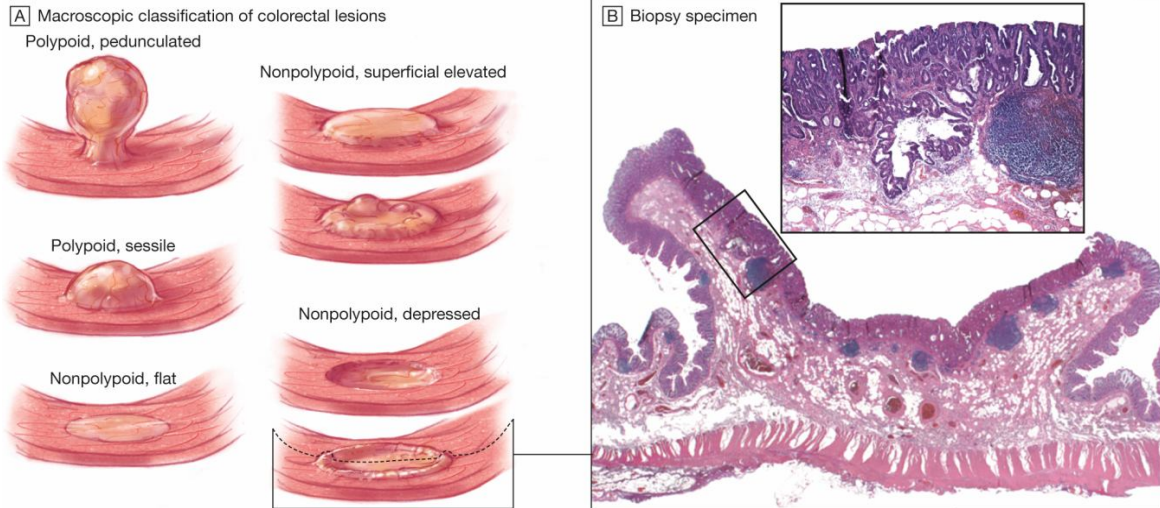
Fleksibl sigmoidoskopi 60 cm uzunluğunda olup sol fleksuraya kadar olan lezyonların ortaya çıkarılmasında kullanılır. Kolorektal kanserlerin % 50'si bu bölgede olduğu için çift kontrastlı baryum enema ile birlikte yapılırsa kolonoskopiye alternatif olabilir.

Tüm kolon, rektum ve terminal ileumun değerlendirilebilmesi için kolonoskopik inceleme yapılmalıdır. Standart kolonoskop 160 cm uzunluğunda olup 1 cm'den küçük polipleri de gösterebilir. Kolonoskopi ile inflamatuvar barsak hastalığı, kolonda iskemi, kolon divertikülü, sigmoid volvulus, gastrointestinal kanama, nontoksik megakolon, endometriozis, kolonda yabancı cisim, kolonik striktür, neoplazm ve sebebi anlaşılamayan diarenin tanısı konulabileceği 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. Diğer radyolojik teşhis metotlarına karşın endoskopik tetkikin en önemli üstünlüğü; biyopsi alma, tanıyı doğrulama ve gereğinde tedaviyi aynı anda gerçekleştirmesidir (97,98).

2.6.8. Kolorektal Karsinomların Makroskopisi

Kolorektal karsinomlar belirgin intraluminal büyüme ile ekzofitik/fungatif, belirgin intramural büyüme ile endofitik/ülseratif, lüminal daralma ve kolorektal duvarın sirkumferansiyel tutulumuyla anüler ve daha az yaygın olarak diffuz infiltratif/linitis

plastika paterninde makroskopik büyüme gösterirler. En sık görünüm ülseratif tip olarak tanımlanan sert, krater benzeri santral tümöral alan ile çevrede yumuşak, kabarık daha adenomatöz alandır. Bu tümör tipinin özel bir varyantı flat/deprese karsinomdur ve genellikle adenomdan malign transformasyonla değil, de novo yolla geliştiği düşünülmektedir. Kolon proksimalinde gelişen tümörler ekzofitik büyüme eğilimi gösterirken transvers ve inen kolon tümörleri sıklıkla endofitik ve annüler gelişim gösterirler. Kesit yüzü genellikle homojen görünümündedir. Bazen nekroz izlenebilir. Ülseratif tümörlerde genellikle stromal desmoplaziyi yansıtan sert kıvam vardır. Ekzofitik tümörler ise daha yumuşak kıvamlıdır. Müsinöz tip adenokarsinomlarda sıklıkla makroskopik olarak saptanabilen müsin içeriği bulunur. Kolon kesit yüzünün dikkatli incelenmesi; makroskopik ve mikroskopik tümör sınırları arasındaki uyumdan dolayı tümör derinliği hakkında yaklaşık bir fikir verir (3, 57).



Şekil 12: Kolorektal lezyonların makroskopik klasifikasyonu (99)

2.6.9. Kolorektal Karsinomların Histopatolojisi

Adenokarsinom tanısı için displastik hücrelerle döşeli, farklı büyüklük ve şekildeki glandüler yapılardan oluşan tümörün muskularis mukozayı geçtiğinin görülmesi gereklidir (1,2,3). WHO 2010 histolojik sınıflaması Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Kolorektal Tümörlerin WHO Histolojik Sınıflaması 2010 (2)

| | |
|---------------------|---|
| EPİTELYAL TÜMÖRLER | <ul style="list-style-type: none">-Premalign lezyonlarAdenom<ul style="list-style-type: none">o Tübülero Villozo TübülovillozDüşük dereceli glanduler intrepitelyal neoplaziYüksek dereceli glanduler intraepitelyal neoplazi-Serrated lezyonlar<ul style="list-style-type: none">o Hiperplastik polipo Sesil serrated adenoma/polipo Traditional serrated adenom-Hamartomlar<ul style="list-style-type: none">o Cowden-ilişkili polipo Juvenil polipo Peutz-Jegher polip-KarsinomlarAdenokarsinom<ul style="list-style-type: none">o Musinoz adenokarsinomo Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomo Serrated adenokarsinomo Mikropapillar karsinomao Meduller karsinomo Kribriform komedo-tip adenokarsinomSkuamoz hücreli karsinomAdenoskuamoz karsinomSpindle hücreli karsinomAndiferansiye karsinom-Nöroendokrin neoplazmlarNöroendokrin tümör (NET)<ul style="list-style-type: none">o NET G1(Carcinoid)o NET G2Nöroendokrin karsinoma(NEC)<ul style="list-style-type: none">o Büyük hücreli NECo Küçük hücreli NECMikst adenonöroendokrin karsinomEC hücre, serotonin üreten neoplazmL hücre, glukagon benzeri peptid ve PP/PYY oluşturan NETs |
| MEZENKİMAL TÜMÖRLER | <ul style="list-style-type: none">LeiomyomLipomGastrointestinal stromal tumorLeiomyosarkomAnjiosarkomKaposi sarkom |
| LENFOMALAR | <ul style="list-style-type: none">Diffüz büyük B hücreli lenfomaMALT tipi marjinal zon B hücreli lenfomaMantle hücreli lenfomaBurkitt lenfomaBurkitt” benzeri “atipik Burkitt” lenfomaDiğer |
| SEKONDER TÜMÖRLER | |

Tümörlerin %80'ini iyi ve orta diferansiye adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Tümörlerde değişik oranlarda müsün bulunur. Tümörler kolumnar ve goblet hücre kombinasyonundan oluşmaktadır. Panet ya da nöroendokrin hücreler bulunabilir. Özellikle tümör kenarında daha belirgin olan inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon gözlenir. İnflamatuvar hücrelerin çoğu T lenfositlerden oluşmaktadır; ancak B lenfositler, plazma hücreleri ve histiyositler de eşlik edebilir (57, 100).

Tümör komşuluğunda rezidüel polipi yansıtan uzun, kıvrıntılı, normal mukozaya göre daha fazla goblet hücresi içeren ve hiperplastik değişiklikler gösteren gland yapılarına daha sık rastlanır. Bu değişiklikler histokimyasal olarak tesbit edilebilen müsün varlığı ile beraberdir ve transizyonel mukoza olarak adlandırılır. Ancak bunun olasılıkla reaktif bir değişiklik olabileceği düşünülmektedir. Çünkü diğer tümör tiplerinin komşuluğunda ve nonneoplastik durumlarda da gözlenebilir (3).

2.6.10. Kolorektal Karsinomların Histopatolojik Varyantları

Müsinöz adenokarsinom: Tümörün %50'den fazlası ekstraselüler müsinden oluşuyorsa müsinöz adenokarsinom olarak isimlendirilir. Kolorektal karsinomların %15'ini oluşturur ve çoğunluğu rektumda yerleşir (2,101). Kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinoma oranla, adenomlarla daha sık birliktelik gösterir (2). MSI oranı yüksek olup, lenf nodu metastaz oranı yüksektir ve prognozu daha kötüdür (101).

Taşlı yüzük hücreli karsinom: Genellikle genç erişkinleri etkileyen bir formdur. Makroskopik olarak duvarda diffuz gelişim paterni ve mikroskopik olarak çok az veya hiç gland oluşturmayan gelişim paterni mevcuttur. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsün bulunur (2). Lenf nodu, peritoneal yüzey, over ve nadiren de karaciğere metastaz görülür. Peritoneal yayılım esas yayılma paternidir ve prognozu oldukça kötüdür (2).

Adenoskuamöz karsinom: Bu nadir tümör ayrı odaklarda veya karışık skuamöz hücreli karsinom veya adenokarsinom alanlarını içerir. Skuamöz differansiasyon küçük odak şeklinde izlenmelidir. Kolonun saf skuamöz hücreli karsinomu nadirdir (2).

Meduller karsinom: Nadir görülen bir varyant olup, genellikle kadınlarda çekum ya da sağ kolonda yerleşimlidir. Belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu mevcut olup, MSI-H ile karakterize, prognozu iyidir. (102).

Andiferansiye karsinom: Nadir tümör morfolojik, immunohistokimyasal ve moleküler biyolojik kanıtları ile epitelyal tümör diferansiyasyonunu kaybetmiştir. Bazıları MSI-H özelliği göstermektedir (2).

Serrated adenokarsinom: 2001 yılında serrated adenomların komşuluğunda tümörler izlenmesi ve bunların yapısal farklılıkların saptanması ile serrated adenokarsinomlar saptanmıştır. Epitelyal saçaksı yapılar bulunan, berrak ya da eozinofilik sitoplazmalı veziküler çekirdekli hücreler izlenmesi, nekroz olmaması ya da nekrozun %10'dan az olması, müsin üretimi olması ve müsinöz tümör alanlarında papiller rodlar bulunması ile tanınırlar. Bu tümörler MSI, BRAF mutasyonu ve GpG adacık hipermetilasyonuna sahiptirler (102, 103).

Kribriform komedo-tip adenokarsinom: Meme adenokarsinomlarında olduğu gibi geniş kribriform glandların lümeninde nekroz bulunur. Genellikle mikrosetallit stabildirler (2).

Mikropapiller adenokarsinom: Bu nadir varyant vasküler kanallara benzer şekilde, stromada küçük tümör adalarından oluşmaktadır. Meme ve mesane tümörlerinde de tanımlanmıştır. İmmunohistokimyasal olarak karakteristik MUC1 boyanma paterni gösterirler (2).

2.6.11. Kolorektal Karsinomlarda Grade (Derece) Ve Evre

Adenokarsinomlar mikroskopik olarak glandüler görünümüne göre iyi, orta, az diferansiye, andiferansiye veya düşük grade'li (iyi ve orta derecede diferansiye tümör) ve yüksek grade'li (az diferansiye ve "andiferansiye" tümörler) olarak derecelendirilir. Heterojen tümörlerde derecelendirme daha az diferansiye alana göre yapılır (2). Glandüler yapıların oranı %95'ten fazla ise iyi diferansiye (grade 1), %50-95 ise orta derecede diferansiye (grade 2), %5-50 ise az diferansiye (grade 3), %5'ten az ise andiferansiye karsinom (grade 4) olarak adlandırılır (2).

Tablo 4:Grade belirlemede glandüler yapı oranı (2)

| Grade | Diferansiasyon | Glandüler yapı oranı |
|-------|----------------|----------------------|
| I | İyi | >%95 |
| II | Orta | %50-95 |
| III | Az | %5-50 |
| IV | Yok | <%5 |

Günümüzde kullanılan patolojik evreleme sistemleri 1932 yılında Dukes tarafından rektal karsinomlar için oluşturulan ancak daha sonra kolon kanserleri için de kullanılan prognostik evreleme sisteminin geliştirilmesi yoluyla elde edilmişlerdir (57). (Tablo 5). Dukes, hastaların sağ kalım beklentilerinin tümörün barsak duvarındaki direkt penetrasyon derinliğine ve bölgesel lenf nodlarında tümör metastazı durumuna bağlı olduğunu düşünmüştür (2, 3, 57).

Tablo 5: 1932 Dukes Evreleme Sistemi

| | |
|--------|---|
| Evre A | Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış |
| Evre B | Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiştir. Lenf nodu tutulumu yok |
| Evre C | Lenf nodunda metastaz mevcut |

Bu evrelerde prognoz açısından değişik alt grupların bulunması sebebiyle Dukes 1937 yılında sınıflandırmasını geliştirmiştir.

Tablo 6: 1937 Dukes evreleme sistemi.

| | |
|--------------------|---|
| Evre A | Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış |
| Evre B | Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiştir. Lenf nodu tutulumu yok |
| Evre C C1 C2 | Lenf nodunda metastaz mevcut Bölgesel lenf nodunda metastaz Mezenterik kan damarları arasındaki lenf nodlarında metastaz |

1954 yılında Astler ve Coller tarafından, Kirkin'in modifiye ettiği farklı bir evreleme sistemi geliştirmiştir. Bu sistemin farklı lenf nodu tutulumu olan tümörleri farklı alt gruplara ayırmasıdır.

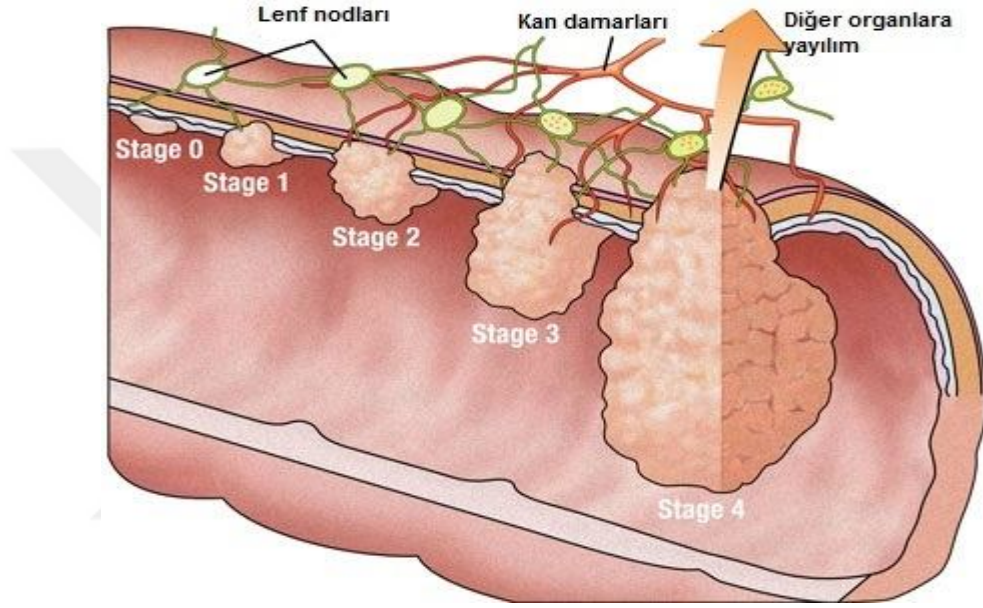
Tablo 7: Modifiye Astler-Coller evreleme sistemi

| | |
|---------|---|
| Evre A | Tümör mukozada sınırlı |
| Evre B1 | Tümör muskularis propriaya sınırlı, lenf nodu tutulumu yok |
| Evre B2 | Tümör muskularis propriayı aşmış, lenf nodu tutulumu yok |
| Evre C1 | Tümör muskularis propriaya sınırlı, lenf nodu tutulumu mevcut |
| Evre C2 | Tümör muskularis propriayı aşmış, lenf nodu tutulumu mevcut |
| Evre D | Uzak metastaz mevcut |

Tablo 8-9: Kolorektal karsinomlarda AJCC/UICC TNM evreleme sınıflaması (2).

| |
|--|
| T-Primer Tümör |
| TX: Primer tümörü bilinmeyen |
| T0: Primer tümör yok |
| Tis: Karsinoma insitu |
| T1: Tümör submukozaya invaze |
| T2: Tümör muskularis propriaya invaze |
| T3: Tümör subseroza ya da nonperitonealize perikolik/perirektal dokuya invaze |
| T4: Tümör visseral peritonu perforé etmiş ve/veya diğer organ ya da yapılara direkt invazyon göstermekte T4a: Tümör visseral peritonu perforé etmiş T4b: Tümör diğer organ ya da yapılara direkt invaze |
| N-Bölgesel Lenf Nodülleri |
| NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi |
| N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok |
| N1: Perikolik 1-3 lenf nodunda metastaz N1a: Perikolik 1 lenf nodunda metastaz N1b: Perikolik 2-3 lenf nodunda metastaz N1c: Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada veya nonperitonealize perikolik/perirektal yumuşak dokuda tümör depoziti(leri), ö.r. satellitler bulunması |
| N2: Perikolik ≥ 4 lenf nodunda metastaz N2a: Perikolik 4-6 lenf nodunda metastaz N2b: Perikolik 7 ve üzeri lenf nodunda metastaz |
| M-Uzak metastaz |
| MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi |
| M0: Uzak metastaz yok |
| M1: Uzak metastaz mevcut M1a: Tek bir organ metastazı M1b: Birden fazla organ ya da periton metastazı |

| | | | |
|------------|-----------------------------|------------------|----------------|
| Evre 0 | Tis | N0 | M0 |
| Evre I | T1,T2 | N0 | M0 |
| Evre IIA | T3 | N0 | M0 |
| Evre II B | T4a | N0 | M0 |
| Evre IIC | T4b | N0 | M0 |
| Evre III A | T1, T2, T1 | N1 N2a | M0 M0 |
| Evre III B | T3, T4a T2, T3 T1, T2 | N1 N2a N2b | M0 M0 M0 |
| Evre IVA | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1a |
| Evre IVB | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1b |



Şekil 13:Kolorektal Kanserlerde Evre

2.6.12. Kolorektal Karsinomlarda Yayılım ve Metastaz

İntramural Büyüme: Barsak duvar tabakalarına doğru büyür ve damarları infiltre eder. Mural yayılım sonucu direkt olarak komşu organ ve dokular ile peritoneal yayılıma neden olabilmektedir (69).

Yüzeysel Yayılım: Mukoza boyunca yüzeysel yayılım nadir izlenir. Çekal karsinomlarda apendiks ve terminal ileum tutulumu buna örnektir (104).

Komşu Organ Yayılımı : Kolorektal karsinomların %10'unda görülmektedir. Hepatik fleksura, transvers kolon, splenik fleksura tümörleri karaciğer, pankreas, dalak, mesane, mideye ve çıkan, inen kolon retroperitona direk invazyon gösterir. Vezikokolik veya vezikorektal fistül ile mesaneye, rektovajinal veya kolovajinal fistül ile vajene invaze olur.

Peritoneal Yayılım: Az diferansiye, özellikle müsinöz karsinomlarda daha sıktır. Kolloid karsinomlarda psödomiksoma peritonei'ye neden olmaktadır.

Lenfatik Ve Lenf Nodu Yayılımı: Kolon kanserleri sıklıkla bölgesel lenf nodu metastazı yapmaktadır. Rektosigmoid lezyonlarda lenfatik invazyon sıktır (105). İlk önce muskularis mukozadaki lenfatikleri penetre etmektedir. Öncelikle barsak duvarına yakın lenf nodlarına, oradan perikolik, intermediate, prinsipal lenf nodlarına gitmektedir. Tutulan lenf nodu sayısı prognozu etkilemektedir (106). Bu nedenle rezeksiyon spesmeninde dikkatli incelenmelidir.

Venöz Yayılım: Kolorektal karsinomlarda %17-61 oranında venöz invazyon gözlenmektedir (107). Venöz tutulum, bölgesel lenf nodu tutulumu ve az diferansiyasyon ile koreledir. Venöz invazyon olan hastalarda hepatik metastaz olma olasılığı yüksektir. Ayrıca akciğer, kemik metastazları ile uyumludur.

Ekstranodal Metastazlar: Kolorektal karsinomlar lenf nodlarından sonra en sık karaciğere metastaz yapmaktadır (108).

2.6.13. Kolorektal Karsinomların Tedavisi

Kolorektal karsinomlarda standart tedavi tipi cerrahi rezeksiyon olup, kemoterapi ve radyoterapi yardımcı tedavi yöntemleridir (11). Cerrahi tedavi prensipleri tümörün evresine ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolonun sağ kısmında olan lezyonlarda sağ hemikolektomi uygulanır. Bu sırada terminal ileumda da yaklaşık 10 cm'lik bir kısım rezeksiyona dahil edilir. Rezeksiyon çekum ve çıkan kolon karsinomlarında midkolik arterin sağ dalı, hepatik fleksura ve transvers kolon sağ kısım karsinomlarında midkolik arterin sol dalını da içermelidir.

Transvers kolonun ortasındaki lezyonlarda midkolik arterin çıkışına kadar inilerek transvers kolektomi yapılmalıdır. Transvers kolonun sol yarısındaki tümörler ile splenik fleksura ve inen kolon lezyonlarında sol hemikolektomi uygulanmalıdır. Rezeksiyon sınırı midkolik arterin sol dalını da içermelidir. Sigmoid kolon karsinomlarında sigmoid rezeksiyon, rektosigmoid lezyonlarda anterior rezeksiyon uygulanmalıdır (11). Rektum karsinomlarında lezyonun anal sınırdan uzaklığına göre anterior rezeksiyon veya abdominoperineal rezeksiyon uygulanır. Klasik olarak anal sınırdan 8 cm'den uzakta olan karsinomlarda anterior, yakın olanlarda ise abdominoperineal rezeksiyon uygulanması önerilmektedir. Ancak stapler kullanımı ile bu sınırların çok aşağısına inilerek aşağı anterior rezeksiyon uygulanabilir (11).

Obstrüksiyon, perforasyon veya lokal olarak ilerlemiş hastalık, tam tıkanma durumunda barsağın hazırlanmamış olması ve proksimal ile distal barsak kısımlarının lümenlerinin genişliğinin farklı oluşunda Hartmann Prosedürü uygulanabilir. Ameliyat masasında proksimal kolon kısmının temizlenmesi, primer rezeksiyon ve anastomoz, subtotal kolektomi ve ileosigmoid anastomoz veya total kolektomi ve ileorektal anastomoz yapılması düşünülebilir. Ancak önceden kararlı olmak yerine ameliyat bulgularına göre, hastanın durumuna göre karar verilmelidir (80).

Peritoneal yayılım, batında asit varlığı, çok sayıda hepatik metastaz varlığı ve çok sayıda pulmoner metastaz varlığında palyatif cerrahi tedavi yapılır. Ancak; soliter akciğer ve karaciğer lezyonlarında küratif rezeksiyon yapılması doğru bir yaklaşımdır. Karaciğer ve akciğerde rezektabl metastaz gelişmiş olan seçilmiş hastaların %25-40'ında cerrahi küratiftir. Günümüzde kolon tümörlerinin rezektabilitesi %92, kür amaçlı yapılan operasyonlarda ölüm oranı %2'dir. Cerrahi sonrası birinci yıl içindeki endoskopik kontrol, olabilecek cerrahi sınır nükslerinin saptanmasında önemlidir. Obstrüksiyon yapmış veya perfore olmuş kanserlerde küratif ameliyat için her türlü gayret gösterilmelidir. Bu hastalarda prognoz kötüdür, ancak lezyonun hemen rezeke edildiği ve metastaz saptanmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %30'a yaklaşmaktadır (109).

Kolorektal karsinom için küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık %40-60 arasındadır. Kolorektal karsinomlarda, tümör muskularis propriayı tamamen penetre etmemiş ise beklenen 5 yıllık sağkalım %95, tamamını penetre etmiş, ancak lenf nodu yayılımı yoksa %80, lenf nodu metastazı varsa %20-40'tır (94).

2.6.14. Kolorektal Karsinomlarda Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserlerde prognozu etkileyen birçok faktör vardır. Prognoz, aşağıda sıralanan klinik ve patolojik parametrelerle ilişkilidir:

Tanı anındaki tümör evresi en önemli prognostik faktördür (2).

Çok yaşlı ve çok genç hastalarda prognoz daha kötüdür.

Kadınlar erkeklere göre daha iyi bir prognoza sahiptir (2).

Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. Kalın barsakta senkron veya metakron malignite bulunan hastaların beklenen yaşam süreleri soliter kolorektal karsinomlu hastalara benzerdir (94).

Polipte insidental olarak gözlenen, sıklıkla mukoza ve submukoza arasında sınırlı mikroskopik karsinom odağının prognozu mükemmeldir (94).

Tümör boyutu ve prognoz arasında belirgin bir ilişki olmasına rağmen bunun güvenilir bir belirleyici olmadığına dair kanıtlar vardır. Aynı şekilde tümörün boyutu ve lenf nodu metastazlarının sıklığı arasındaki ilişki zayıftır (91).

Obstruksiyon ve perforasyon varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (91). Perfore tümörler T4 olarak kabul edilir. Bu nedenle perforasyonun saptanması ve gösterilmesi önem taşır (2).

Tümörün derin invazyonu özellikle seroza yüzeyinin tutulumu, infiltratif büyüme paterni ve tümördeki tomurcuklanmalar kötü prognozla ilişkilidir (2).

Karsinomun itici sınırlara sahip olması ve peritümöral ve tümör alanı içindeki lenfositlerin varlığı prognozu olumlu etkiler (2).

Tümör santralindeki deprese alanın kalınlığı, lenf nodu ve karaciğer metastazı ile ilişkilidir ve prognoz üzerinde etkilidir (3).

Serozal yayılım ve bölgesel lenf nodu metastazı kötü prognoz ile ilişkilidir (91).

Venöz invazyonun varlığında hastalısız yaşam süresi en az 5 yıl olmak üzere belirgin derecede azalır. Özellikle ektramural (muskularis proprianın dışında yer alan) damardaki tümörün daha da güçlü bir prognostik faktör olduğu öne sürülmektedir (2). Venöz tutulum varlığı artan tümör derinliği, derecesi ve nodal tutulum ile ilişkilidir. Kalın duvarlı damarlar tutulduğunda ve buna komşu konak reaksiyonu olmadığında daha önemlidir (57). CAP'a göre doğru bir değerlendirme için tümörün en derin uzanımının olduğu bölgeden tümör komşuluğunu da içeren en az üç blok incelenmelidir (110).

Tümör lenf nodlarına yayıldığında 5 yıllık sağkalım oranı belirgin bir azalma gösterir. Tutulan lenf nodu sayısının fazla olması, bunların tümör apikalinde ve mezenter damar köklerinde olması ve perikapsüler yayılım içermesi kötü prognoz göstergesidir.

Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığın işaretidir. Artmış lokal rekürrens, metastatik yayılım ve azalmış sağ kalım ile ilişkilidir (3).

Tümörün tomurcuklanarak büyümesi önemli prognostik faktördür (111).

Müsinöz, taşlı yüzük hücreli ve anaplastik tipin prognozu kötüdür (101).

Mikroasiner patern kötü prognozla ilişkilidir ancak bağımsız bir prognostik faktör değildir (3).

Perikolik ve perirektal yağ dokusunda düzensiz tümör depozitleri prognozun kötü olması ile ilişkili saptanmıştır (112).

Neovaskülarizasyon, tümör büyümesinde kritik bir rol oynar ve artışı kötü prognostik faktör olarak yorumlanır. Çok sayıdaki bağımsız çalışmada, tümör anjiogenezinin rekurrensi önceden bildirdiği ve kolorektal karsinomda beklenen yaşam süresini kısalttığı bildirilmiştir (113).

İmmunohistokimyasal ya da moleküler tekniklerle saptanan mikrometastazlar da tartışmalı olmakla birlikte, kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (114).

MSI-H yokluğunda taşlı yüzük hücreli karsinom ve adenokarsinom ile adenoskuamöz karsinom ve küçük hücreli karsinom kötü prognozla ilişkilir (2).

Yüksek serum CEA düzeyi, tümör evresinden bağımsız olarak prognoz ile ters orantılıdır (100).

Kısa longitudinal cerrahi rezeksiyon sınırı (n:2-5 cm) kötü prognozla ilişkilidir.

Radial sınır, tümörün en derin yerleştiği alandaki retroperitoneal ya da perineal adventisyal yumuşak doku sınırı şeklinde tanımlanabilir. Radial sınır ile tümör arasındaki mesafenin 0-1 mm olması durumunda sınırın pozitif olarak kabul edilmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır (110).

Aynı Dukes evresinde sınıflanan tümörlerden HLADR pozitif olanlarda sağ kalım süresi daha uzundur. HLA-A ekspresyonunda azalma iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir (3).

Bazı çalışmalarda bcl-2 ekspresyonunun iyi prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir (3).

MSI olan tümörlerde TGF-β1 reseptöründe mutasyon varlığı iyi prognoz göstergesidir (3).

Kolorektal karsinomlarda kromozom 18q allelinin kaybı oldukça güçlü bir negatif prognostik faktördür. Evre III kolon karsinomu için mikrosatellit instabilitesi bulunan tümörlerde 18q allelinin tutulması, adjuvan kemoterapi sonrası olumlu sonuca işaret eder (115).

3. İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

3.1. E-CADHERİN

Adezyon moleküllerinin alt grubu olan kaderinler arasında yer alan glikoprotein yapısında, kalsiyum bağımlı intersellüler transmembran proteini ve adezyon molekülüdür. Embriyonik gelişimde ve doku organizasyonunda önemlidirler (116). Kadherinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Kalsiyuma bağlanan hücre dışı N-ucu, kateninlerle bağlanan sitoplazmik kısım ve transmembran kısımdan oluşurlar (117). Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar alfa, beta, gamma katenindir (118).

Kadherinler, yan yana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlarlar. Benzer hücreler arasında adezyonu sağlamakla birlikte komşu hücreler arası haberleşmede de etkilidir (117). Adezyon kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar.

Kadherinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır (117).

Kadherinler adherens bölge olarak adlandırılan özelleşmiş hücre-hücre adezyon alanlarına yerleşmişlerdir. Klasik kadherinler E-, N- ve P- cadherinlerdir (117).

N-cadherin, nöroektodermal ve mezodermal dokularda eksprese edilir (119).

P-cadherin, fare plasentası, akciğer epitelyumu, derinin bazal hücreleri ve memenin miyoepitelyal hücrelerinde bulunur (119). Epitelyal dokularda P-cadherin ekspresyonu; proliferatif potansiyele sahip hücre popülasyonunun karakteristik özelliğidir ve hücre diferansiyasyonunu azaltır (120).

E-cadherin, kalsiyum bağımlı, homotipik etkileşim yoluyla epitelyal hücre-hücre adezyonunun baş mediatörüdür (117). Bu 120 kilo dalton ağırlığındaki transmembran glikoprotein öncelikle lateral hücre duvarında bulunur ve hücre-hücre epitelyal adezyonda ve epitelin doku bütünlüğünün sağlanmasında kilit rol oynar. Normal epitelyal bütünlüğün devamı için gereklidir (120).

E-cadherin hücre temasını sağlar ve epitelyal tümör hücre invazivliği ve metastazında önemli bir supresör olarak davranır (119). E-cadherin molekülleri arasında kalsiyum bağımlı etkileşimler, epitelyal hücre-hücre temasını sürdüren junctional oluşum için önemlidir. E-cadherinlerin kaybı, benign lezyonlardan invazive (metastatik kanser)

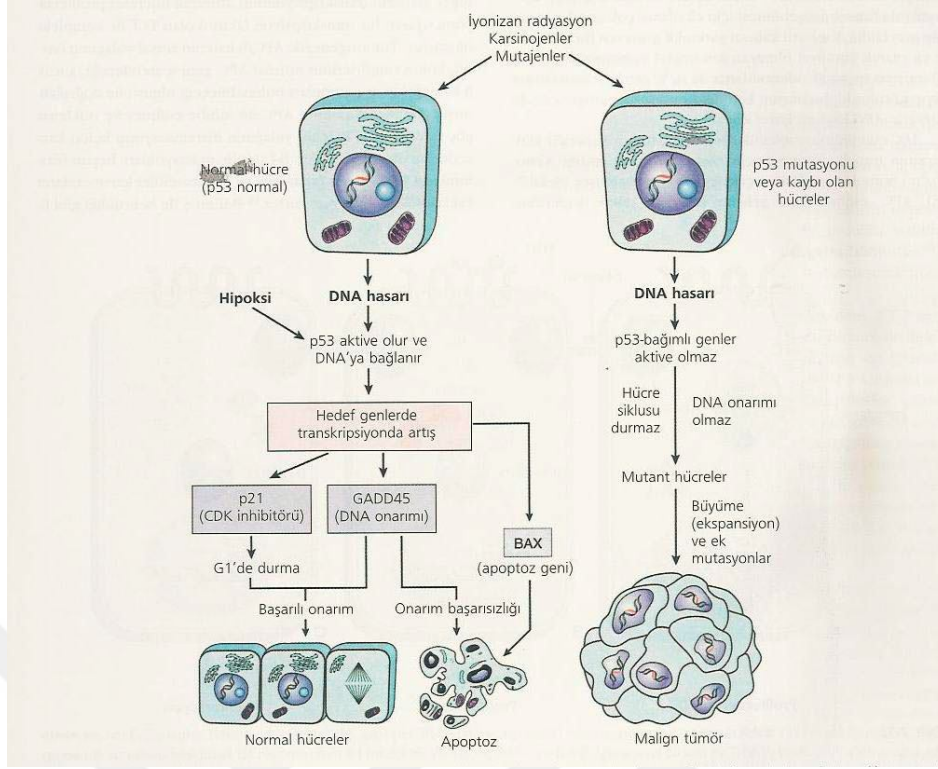
geçişte önemlidir. Hücresel adezyon ve motilitenin kontrolü, tümörün başlangıç ve ilerlemesinden sorumlu önemli mekanizmalardan biridir.

Normal kolon epitelinde hücre membranında kuvvetle eksprese olur (121). Kolorektal karsinomların çoğunda ise membranöz ekspresyonu azalır (122). Buna karşı sitoplazmik ekspresyon çoğu kolorektal karsinomda mevcuttur (122). Ekspresyon farkı olağan işlevin kaybını, dolayısıyla adezyon azalmasını ya da yokluğunu işaret eder. Bu ise malign hücrelerin invazyonunu ya da primer tümörden ayrılarak metastazını kolaylaştırır.

Sonuçta E-cadherin ekspresyonunda azalma/değişiklik, metastaz yeteneği ve diferansiasyon kaybı ile ilişkilidir (122). Pekçok çalışmada E-cadherin downregulasyonu ve düşük ekspresyonu kolorektal kanserde diferansiasyon, grade, progresyon, stage ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (123). Dolayısıyla hastalığın prognozunu belirlemede ve sağ kalımın değerlendirilmesinde belirleyici olabilir. Ayrıca tedavinin kararlaştırılmasında da yararlanılmaya çalışılmaktadır.

3.2. p53

p53 geni hücre siklusunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür, apoptozisin regülasyonuna ve angiogenezin engellenmesine katkısı vardır (124), çoğu çalışmada kötü prognozu gösteren bir markırdır (125). Kromozom 17p13.1'de lokalize p53 geni insan tümörlerinde genetik değişikliğin en sık hedefidir. Tümörlerin %50'sinden biraz fazlası bu gende mutasyon taşır. Kansere bağlı ölümlerin üç önde gelen nedeni olan akciğer, kolon, meme karsinomları da dahil olmak üzere hemen her kanserde p53 gen aktivitesinde homozigot kayıp bulunur (125). p53 mutasyonlarının çok çeşitli insan tümörlerinde sık görülmesi durumu p53 proteininin kanser oluşumuna karşı kritik bir bekçi fonksiyonu gösterdiğini desteklemektedir. p53 hücre hasarı ile DNA onarımı, hücre siklusunun durdurulması ve apoptoz arasında bağlantı kurar. DNA hasarına yanıt olarak hasara duyarlı olan ve DNA onarımında görev alan genler aracılığı ile fosforile olur. p53 siklusun G1'de durmasına yol açarak ve DNA onarım genlerini uyararak DNA onarımına yardımcı olur. Onarılamayacak kadar hasara uğramış DNA ise p53 tarafından apoptoza yönlendirilir. Bu aktivitelerden dolayı p53 genomun gardiyanı olarak adlandırılır. p53'de homozigot kayıp olursa DNA hasarı onarılamaz, bölünen hücrelerde mutasyonlar kalıcı olur ve hücre malign transformasyona giden tek yönlü bir yola girer (126). Nonneoplastik kolonik mukozada p53 ekspresyonu yoktur. p53 ekspresyon şiddeti adenomlardaki displazi derecesi ile ilişkilidir (127).



Şekil 14: Genom bütünlüğünün sağlanmasında p53'ün rolü (125)

3.3. COX-2

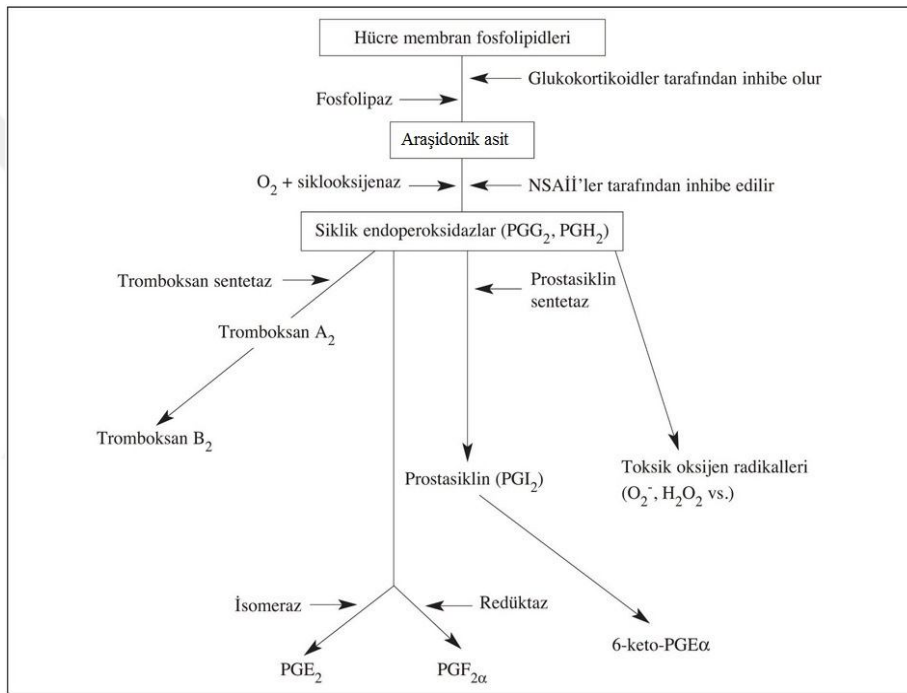
Siklooksijenaz enzimleri [COX, Prostaglandin G/H sentaz (PGHS)], bir doymamış yağ asiti olan araşidonik asitten, prostaglandinlerin (PG) biyosentezinde ilk iki basamağı katalizleyen anahtar enzimlerdir (128).

Araşidonik asit (AA, 5,8,11,14-eicosatetraenoic acid) membran fosfolipidlerinin Fosfolipaz A2 (PLA2) enzimi tarafından katalizlenen hidrolizi sonucu oluşur. COX, araşidonik asiti prostanooidlerin (PG, prostasiklin ve tromboksanların genel adı) öncülü olan prostaglandin H2 (PGH2)'ye dönüştürür. Bu işlemi sahip olduğu iki aktif bölge aracılığıyla yapmaktadır: Bunlardan ilki araşidonik asitin hidroperoksi endoperoksit PGG2'ye oksidasyonunu sağlayan siklooksijenaz aktif bölgesidir, diğeri ise PGG2'nin hidroksi endoperoksit PGH2'ye indirgenmesini sağlayan ve hem grubu içeren peroksidaz aktif bölgesidir (129).

COX'un, sentezine aracılık ettiği PG'ler lipid tabiatında lokal hormonlardır. Hızla degrade olmaları sebebiyle vücudun diğeri bölgelerine taşınmazlar, otokrin veya parakrin etkilidirler. PG'ler teknik olarak hormon sayılmalarına karşın güçlü fizyolojik etkileri olan aracı moleküllerdir. Etkileri bakımından hormonlara benzetilmelerine rağmen, özgün

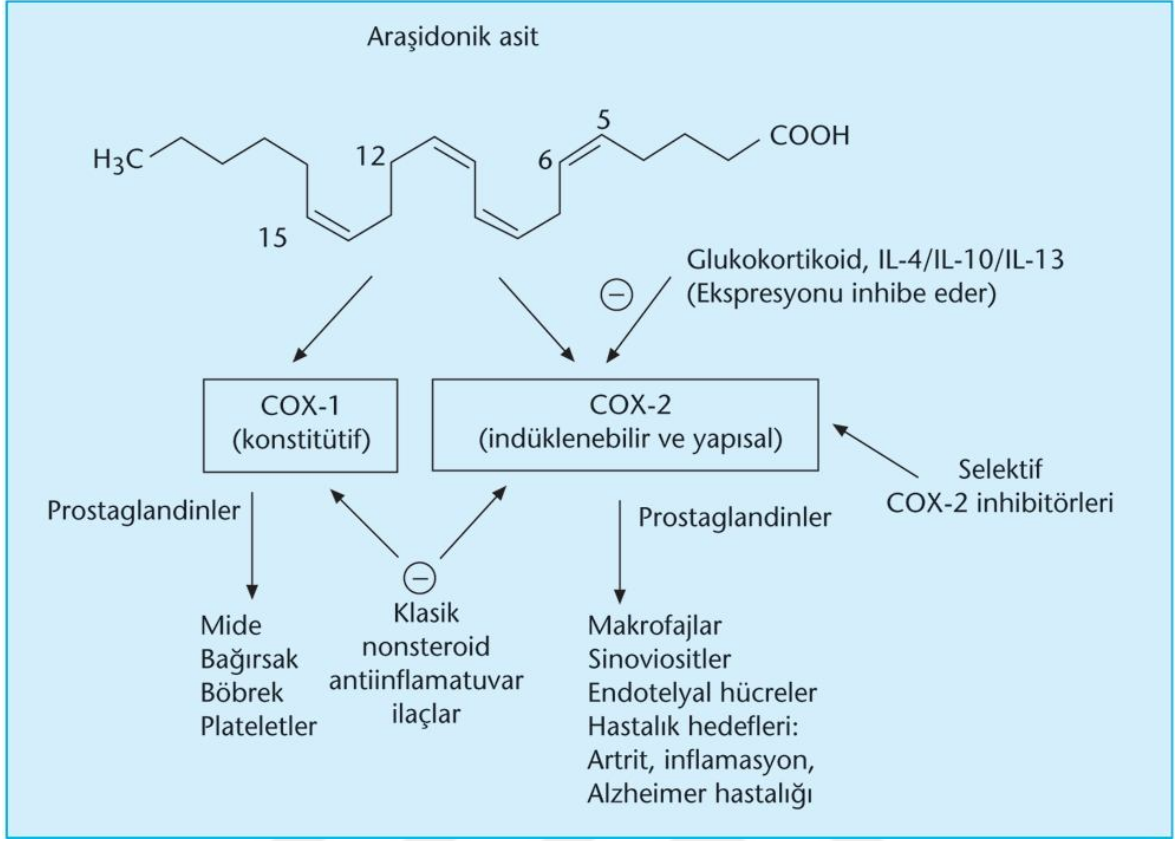
bezlerden ziyade hemen hemen tüm dokularda oluşmaları ve genellikle lokal olarak etki etmeleri bakımından hormonlardan ayrılırlar (132,128).

COX katalitik aktivitesinin son ürünü olan PGH₂, etkinlikleri dokulara göre değişen çeşitli izomerazlar tarafından prostaglandin D₂ (PGD₂), prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), prostasiklin (PGI₂) ya da tromboksan A₂ (TXA₂)'ye dönüştürülür (Şekil 15). Bu son ürünler vücutta ağrı, ateş, inflamasyon, kan pıhtılaşması, ovulasyon, doğumun başlatılması, kemik metabolizması, gastrik mukozanın korunması, yaraların iyileşmesi, sinir gelişimi, immün cevap ve böbrek fonksiyonlarında önemli roller üstlenirler (128).



Şekil 15:Araşidonic asit metabolizmasında siklooksijenaz enzim yolu.

1990'lı yıllarda COX enziminin, COX-1 ve COX-2 adı altında iki izoenzimi tanımlanmıştır. Üçüncü formu olan COX- 3 ise özellikle asetaminofene duyarlı ve serebral kortekste bulunan COX- 1 varyantıdır. COX'un her iki izoformu benzer yapısal özellik (%60 homoloji) göstermelerine ve aynı reaksiyonu katalizlemelerine karşın substrat, inhibitör ve hücre içi yerleşim bakımından önemli farklılıklara sahiplerdir. Bu nedenle her iki COX formu farklı türde PG'lerin sentezine aracılık eder (129).



Şekil 16: COX-1 ve COX-2 enzimlerinin buldukları dokular ve fonksiyonları

COX-1, 9q32-q33.3 no'lu insan kromozomu üzerine yerleşik olup, 576 aminoasitten oluşur, COX-2, 1q25.2-q25.3 no'lu insan kromozomu üzerinde yerleşmiş olup 587 aminoasitten oluşur. Her iki enzim endoplazmik retikulumun lüminal yüzeyinde ve nükleer zarıda bulunurlar. COX-1, renal kan akımı, trombosit agregasyonu, gastrik asit salgısı, su geri emilimi ve vasküler hemostaz ile ilişkili prostanooidlerin acil üretimini gerektiren hemostazı sağlayan hücrelerde eksprese edilir. COX-2 proinflamatuvar olup, farklı hücre tiplerindeki mitojenler, tümör destekleyicileri, sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından indüklenebilen, 27 transkripsiyonel ve posttranslasyonel düzeylerde kontrol edilen bir enzimdir (137).

Bu iki enzim arasında genel bir ayırım yapılacak olursa: COX-1'in fizyolojik, COX-2'nin ise patolojik bir enzim olduğu söylenebilir. COX-2'nin patolojik olarak nitelendirilmesinin temel nedeni: COX-2'yi indüklediği bilinen uyarıların hemen hepsinin inflamasyon ile bağlantılı olmasıdır. Örneğin, bu uyarıların arasında IL-1 α/β (İnterloklin-1 α/β), TNF- α (Tümör Nekroz Faktör- α), Endotel Hücreleri Büyüme Faktörü (ECGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Bakteriyel Lipopolisakkarit (LPS), endotoksinler ile onkogenler ve forbol esteri gibi mitojenik uyarıların sayılabilir (131).

Yapılan araştırmalar COX-2 geni tarafından ekprese edilen proteinin proonkogenik olduğunu ve bunun tümör dokularındaki overekspresyonunun karsinogeneze neden olduğunu düşündürmektedir. Çeşitli organ kanserlerinde örneğin meme, serviks, akciğer, prostat ve mesane gibi organlarda COX-2 seviyesinin arttığı tespit edilmiştir (135,136).

Aileseel Adenomatöz polipozis sendromlu (FAP) hastalarda yapılan çalışmada COX-2 inhibitörleri çalışılmış ve barsaktaki poliplerin sayısında azalma izlenmiştir (134).

COX-2 upregülasyonu kolorektal kanserde sıklıkla görülür. Pekçok çalışmada kolorektal kanserde COX-2 ekpreyonu ile hasta prognozu ilişkisi araştırılmıştır. Kolorektal kanserlerin %85 inde ve normal kolon mukoza rnemlerinin %20 sinde COX-2 ekpreyonu görülmüştür. COX-2 inhibitörlerinin adenom-karsinom progresyonunu önlediği ve kolorektal kanser riskini azalttığı ortaya çıkmıştır (127,138).

3.4. CD10

CD10, 90-110 kDa (kilodalton) ağırlığında tek zincirli bir hücre yüzey glikoproteinidir. Neprisin, enkefalinaz, nötral endopeptidaz ve common akut lenfoblastik lösemi antijeni (CALLA) diğer isimleridir. CD10, birçok biyoaktif peptidi parçalayan çinko bağımlı bir peptidaz (metalloproteaz) olarak görev yapar. Hidrofobik amino asitlerin amino tarafındaki peptid bağlarını böler ve atriyal natriüretik faktör, substans P, bradikinin, oksitosin, enkefalin ve metenkefalin, nörotensin, bombesin, endotelin-1 ve bombesin benzeri peptidler dahil, fizyolojik olarak aktif olan çeşitli peptidleri inaktive eder (141,142). Ayrıca CD10, fibroblastlar ve bronşiyal epitelyal hücreleri için kuvvetli mitojenler olan bombesin benzeri peptidleri hidrolize ederek, selüler proliferasyonun kontrol edilmesiyle de ilişkilidir (143,144).

Azalan CD10, hücre yüzeyinde daha yüksek peptid konsantrasyonlarının oluşmasına izin vererek, peptidin aracılık ettiği proliferasyonu teşvik edebilir ve neoplazinin gelişmesini veya ilerlemesini kolaylaştırabilir (143). Kemik iliğindeki kök hücrelerde ve myelositik seri hücrelerinde, folikül merkez hücrelerinde ve parafoliküler T lenfositlerinin bazılarında bulunur. Ayrıca st intestinal traktın enterositlerinin firamsı kenarında, karaciğerin safra kanalikllerinde, böbreğin glomerüler ve proksimal tubulus hücrelerinde, pulmoner alveolar hücrelerde, memenin myoepitelyal hücrelerinde, ter ve tükrük bezlerinde, prostatın glandüler hücrelerinde, plasental trofoblastik hücrelerde, endometriyal stromal hücrelerde ve bazı endotel hücrelerinde bulunur.

Kolorektal kanserde tümör hücreleri, stromal hücreler ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerde CD10 ekspresyonu görülmektedir. Nonneoplastik kolonda CD10 ekspresyonu görülmemektedir. CD10 ekspresyonu high-grade displazili adenomlar, intramukozal ve invaziv kolorektal kanserde anlamlı derecede artmıştır. Sonuç olarak CD10 ekspresyonu tümör gelişimi ve progresyonu ile ilişkilidir (139). Ayrıca kolorektal kanserde CD10 ekspresyonu ile yüksek karaciğer metastaz insidansı arasında korelasyon rapor edilmiştir (140).



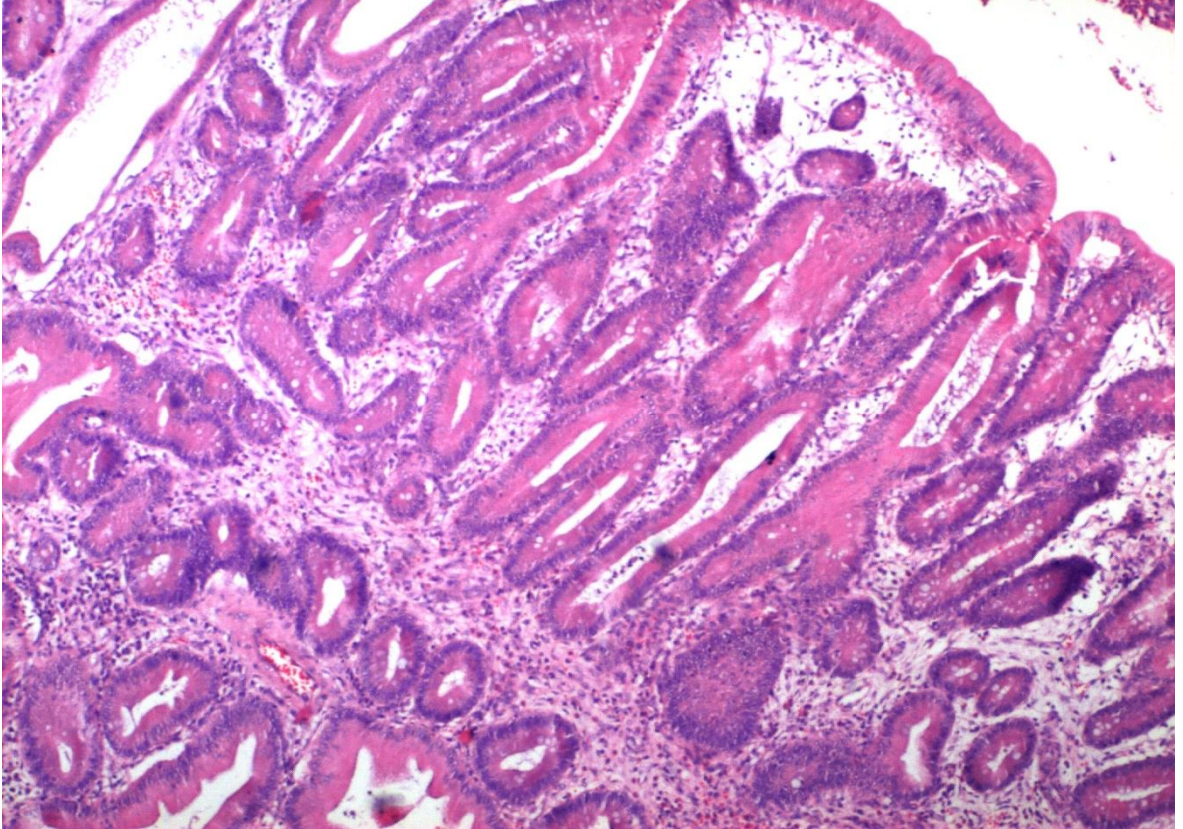
4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Olgu Seçimi

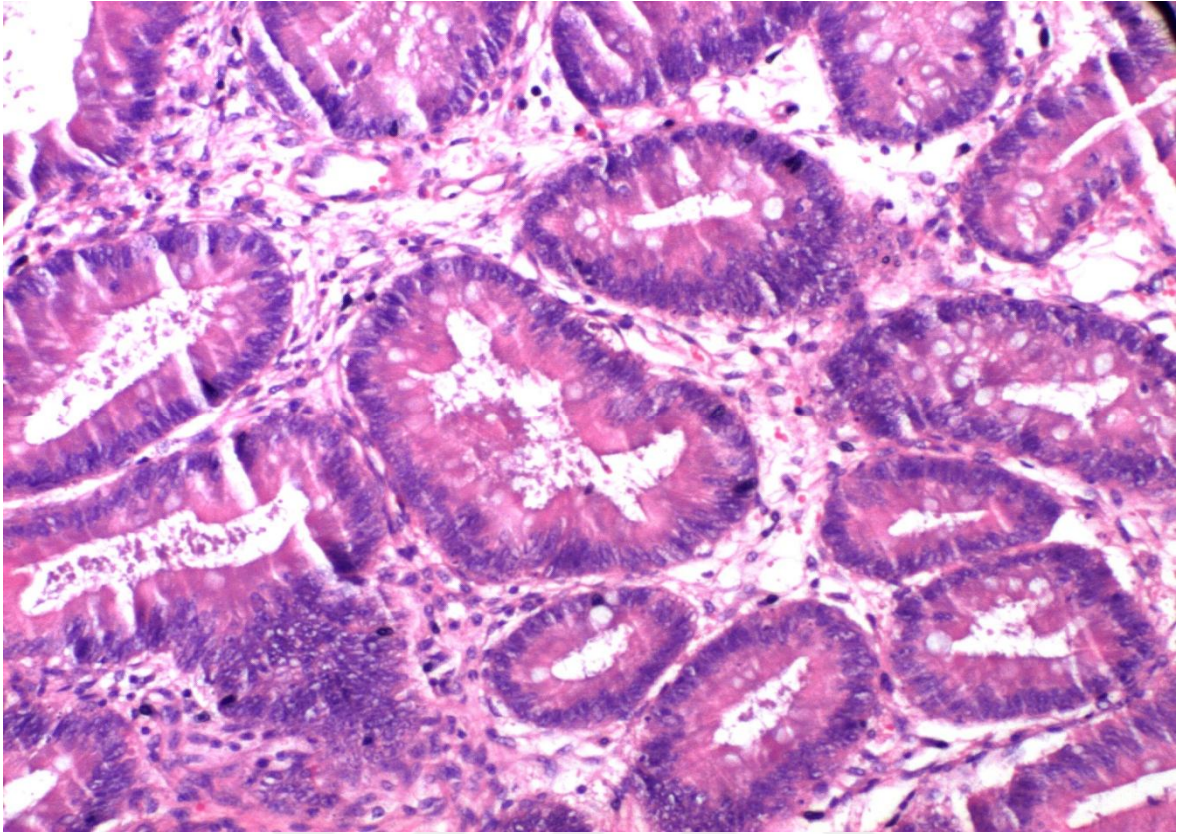
Bu tez çalışmasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan Ocak 2010-Ağustos 2015 yılları arasında kolorektal adenom (hafif displazi içeren(10 adet), orta displazi içeren (10 adet) vey ağır displazi içeren (10 adet)) ve kolorektal karsinom (iyi diferansiye-Grade I (10 adet), orta derecede diferansiye-Grade II (10 adet) ve kötü diferansiye-Grade III (10 adet)) tanısı almış, polipektomi veya kolorektal rezeksiyon yapılmış olgular tespit edildi. Bu olgulardan parafin bloklarına ulaşılabilen ve immunohistokimyasal boyama yapmaya uygun 60 olgu ve 10 adet normal kolon mukozasını içeren parafin blok çalışma kapsamına alındı.

4.2. Histopatolojik İnceleme

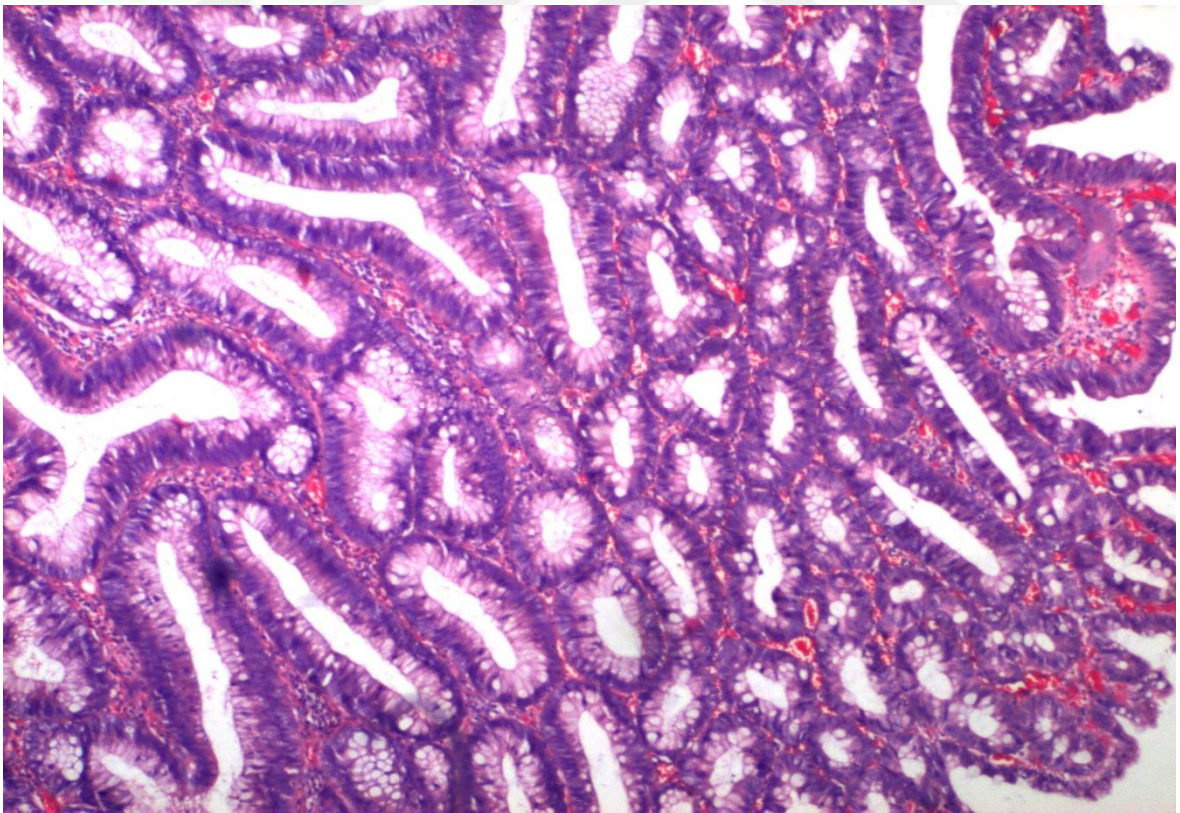
Seçilen olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar, önceki tanılarına bakılmaksızın retrospektif olarak adenomlarda displazi derecesi ve karsinomlarda histolojik grade (WHO 2010 sınıflamasına göre) yönünden yeniden değerlendirildi.



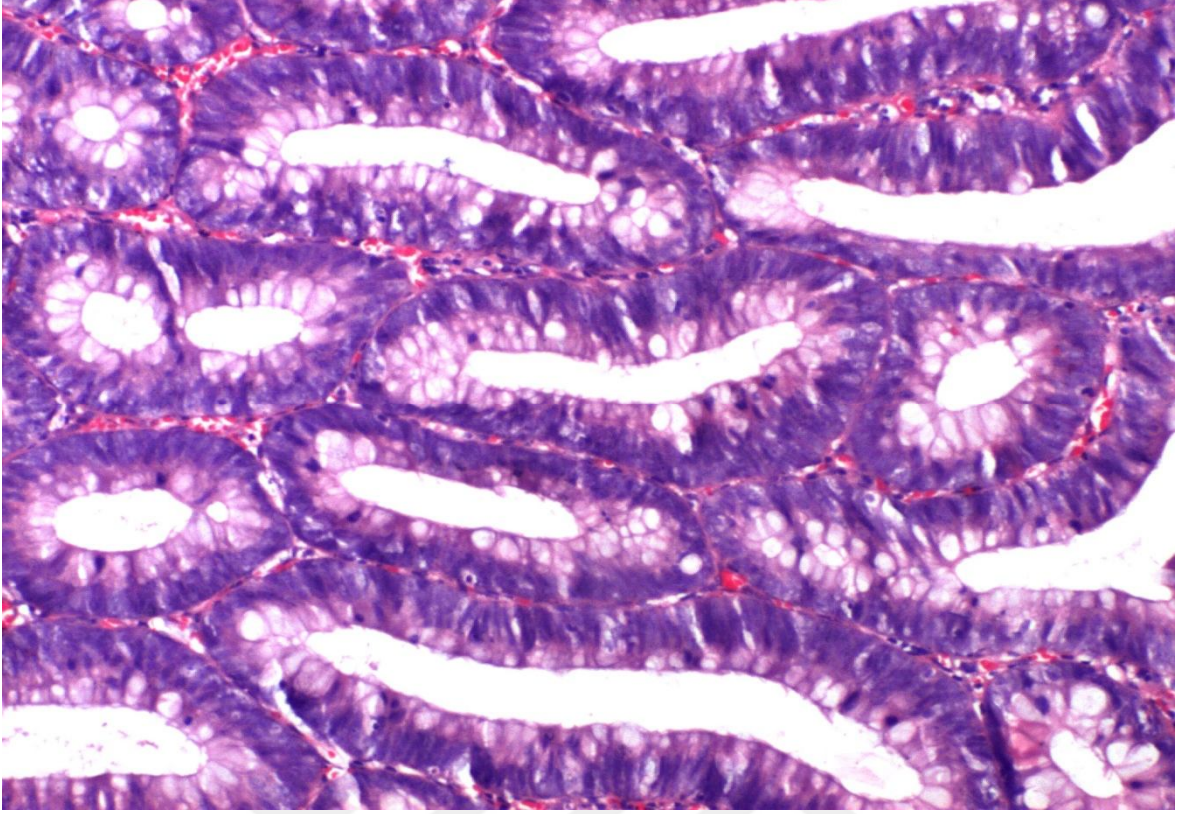
Resim 1: Adenom (hafif displazi) (x40)



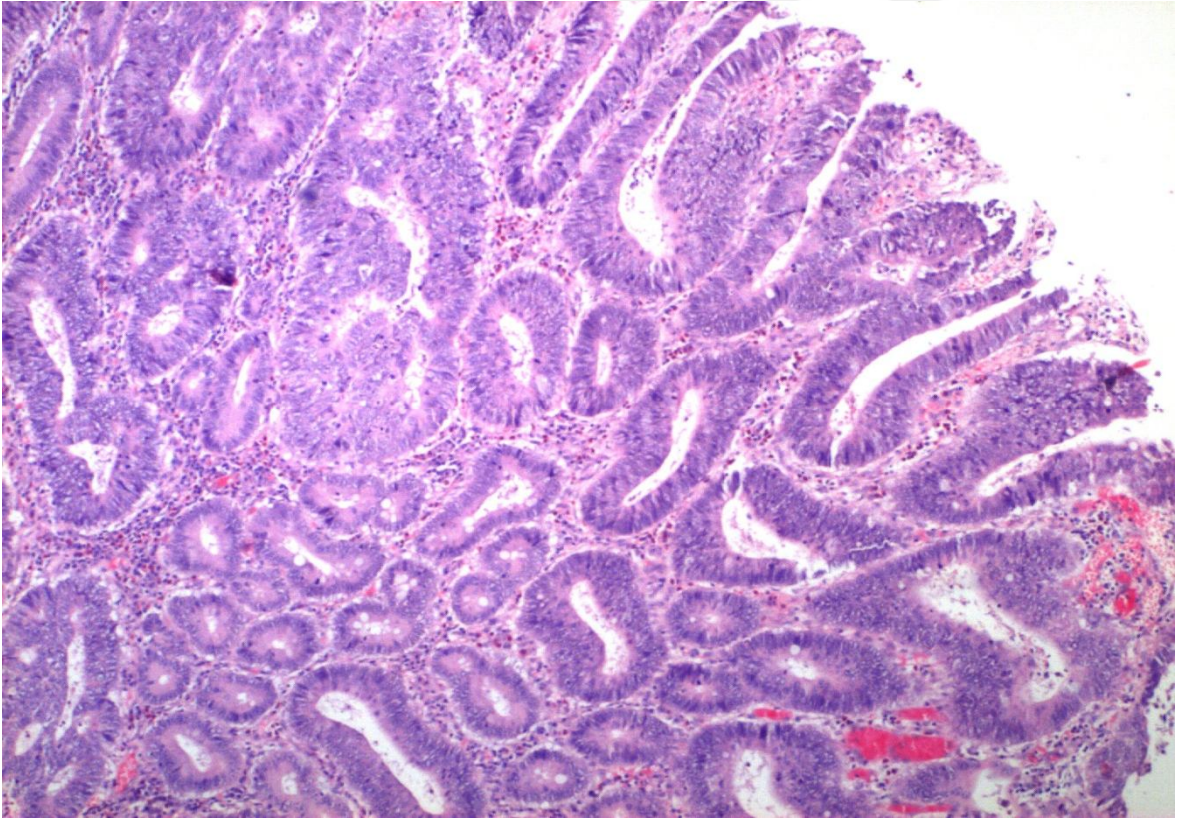
Resim 2: Adenom (hafif displazi) (x100)



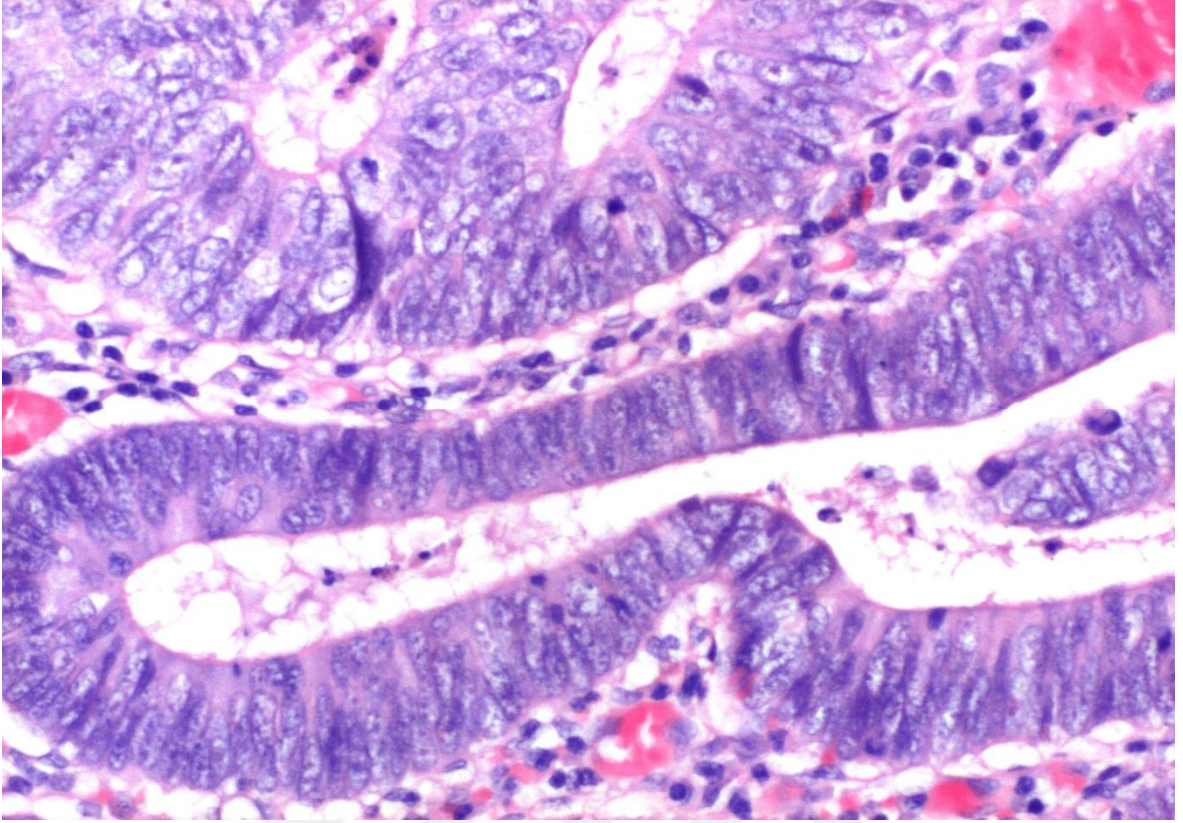
Resim 3: Adenom (orta displazi) (x40)



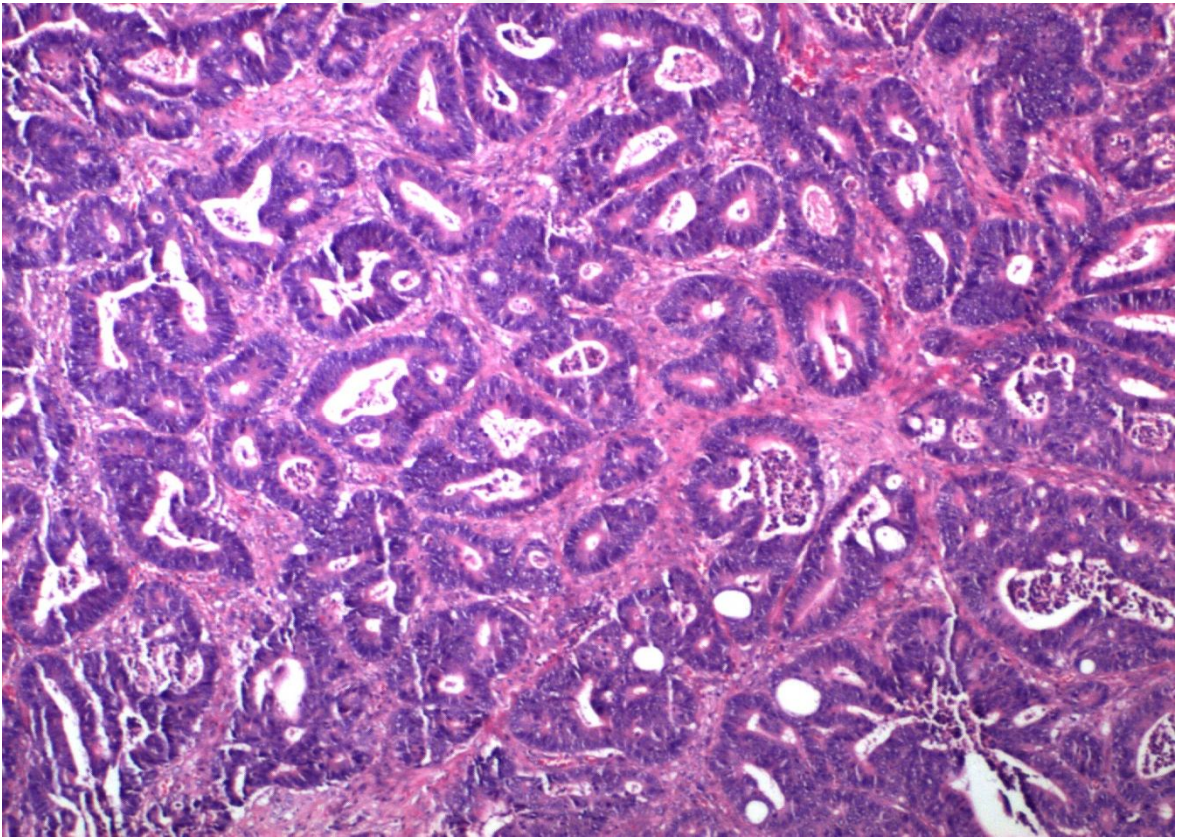
Resim 4: Adenom (orta displazi) (x100)



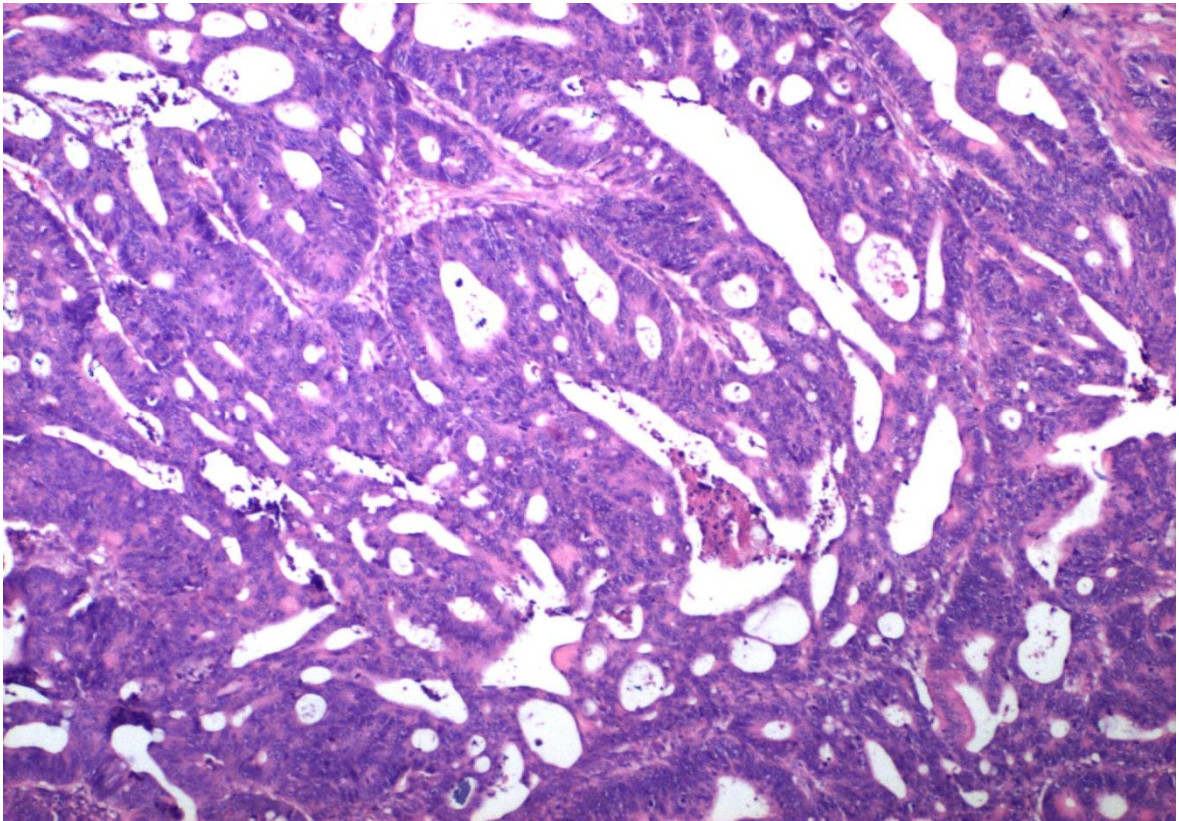
Resim 5: Adenom (ağır displazi) (x40)



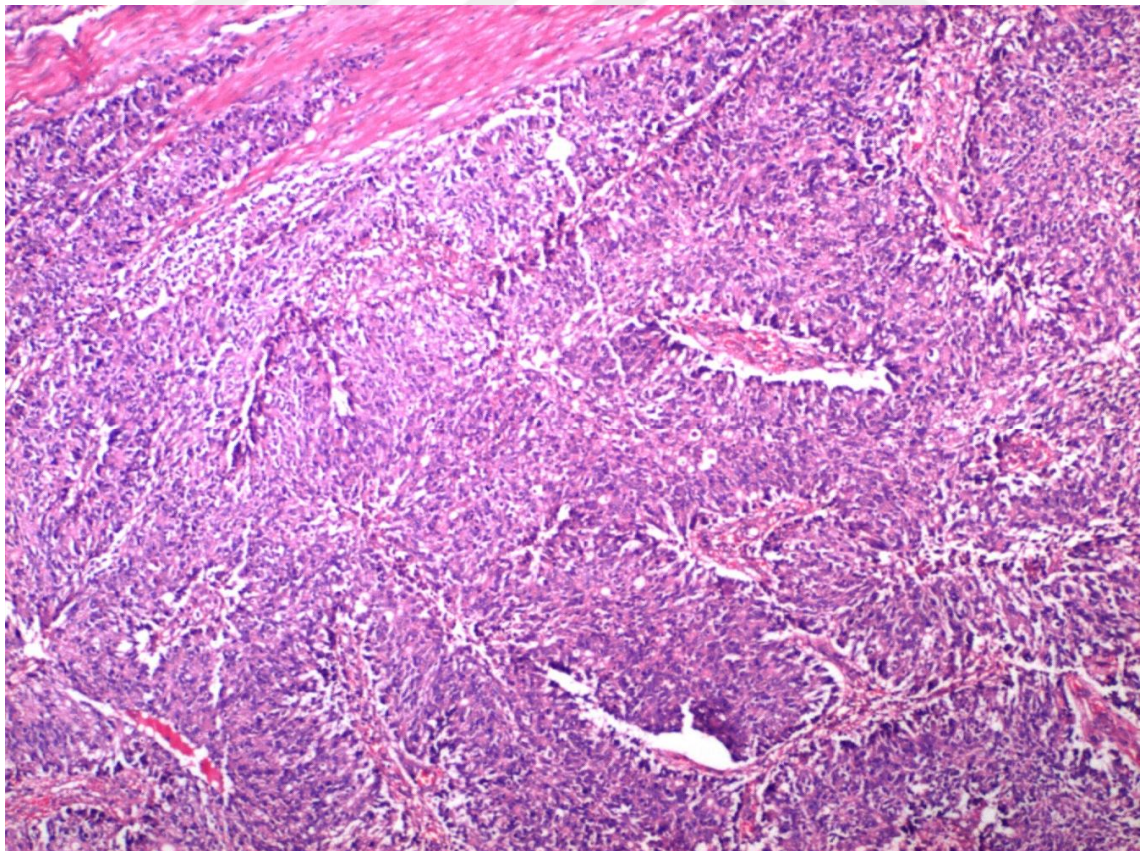
Resim 6: Adenom (ağır displazi) (x200)



Resim 7: Grade I Adenokarsinom (x40)



Resim 8: Grade II Adenokarsinom (x40)



Resim 9: Grade III Adenokarsinom (x40)

4.3. İmmunohistokimyasal İnceleme

İmmunohistokimyasal inceleme için adenomlarda lezyonun bütünü ve karsinomlarda tümörü en iyi yansıtan kesitlere ait parafin bloklar seçildi ve seçilen parafin bloklardan pozitif şarjlı lamlara immunohistokimyasal boyama yapmak üzere 4-5 mikron kalınlığında yeni kesitler alındı.

Pozitif şarjlı lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 60 C’de bir gece etüvde bekletildikten sonra otomatik yöntemle (VENTANA, Bench Mark XT) boyandı. Sekonder antikor olarak Ultraview Universal DAB Detection Kit (Katalog no: 05269806 001, LOT NO: E04254, Ventana Medical Systems, USA) kullanıldı. Otomatik boyama yapılan kesitlere, primer antikor aşamasında COX-2 için 1/40 oranında dilue edilmiş konsantre COX2 Rabbit Polyclonal Antibody (Katalog no: RB-9072-P0, LOT NO:9072P1311B, Thermo Scientific,USA), p53 için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre Mouse Monoclonal Antibody (Clone:BP-53-12, Katalog no: 61-0050-2, LOT NO:50223494, Genemed Biotechnologies,Inc. USA), CD10 için 1/40 oranında dilue edilmiş konsantre CD10 Rabbit Polyclonal Antibody (Katalog no: bs-0527R, LOT NO:9E09V1, Bioss, USA), E-cadherin için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre E-cadherin Rabbit Polyclonal Antibody (Katalog no:bs-10009R, LOT NO:9D21M2, Bioss, USA) uygulandı (Tablo 10).

Boyama işlemi biten lamlar sıvı deterjanlı su ile yıkandı. Daha sonra 2 defa 5’erdakika alkolden geçirildi ve kurumaya bırakıldı. Lamlar kuruduktan sonra 2 kez 5’erdakika ksilolde bekletildi ve kapama malzemesi (Bioblock Tissue Freezing Medium,Biostain, Atom Scientific Ltd. Manchester, UK) ile kapatıldı.

Tablo 10: Primer antikorlar

| ANTİKOR ADI | KONSANTRASYON ORANI | KATOLOG NO | MARKA | ÜRETİM YERİ |
|-----------------------------|---------------------|------------|-------------------|-------------|
| COX2 Antibody | 1/40 | RB-9072-P0 | Thermo Scientific | USA |
| P53Antibody(Clone BP-53-12) | 1/100 | 61-0050-2 | Genemed | USA |
| CD10 Antibody | 1/40 | bs-0527R | Bioss | USA |
| E-cadherin Antibody | 1/100 | bs-10009R | Bioss | USA |

İmmunoreaktivitenin Değerlendirilmesi:

Preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirildi. Değerlendirme için adenomatöz poliplerde displazik epitel hücrelerinde ve karsinomlarda tümöral sahalarda boyanmanın en fazla olduğu alanlarda 40'lık büyütmeye 1000 hücre sayılarak pozitif boyanan hücre sayısı saptandı ve oranı yüzde olarak belirlendi. COX-2 için sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiş olup boyanma yoğunluğu 0 (negatif), 1 (zayıf), 2 (orta), 3 (güçlü) ve boyanma yaygınlığı boyanan hücrelerin yüzdesine göre 0 (%0), 1 (%1-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75) ve 4 (%76-100) olarak skorlandı ve final skoru 0-1 olanlar negatif, 2-7 olanlar pozitif kabul edildi. p53 için nükleer boyanma pozitif kabul edildi, boyanan hücrelerin yüzdesine göre 1+ (%1-10), 2+ (% 11-50) ve 3+ (>%50'in üstü) şeklinde değerlendirildi. CD10 için tümör hücrelerinin >% 5'inden fazlasında apikal membranda-lüminal yüzeydeki boyanma pozitif kabul edildi. Ayrıca CD10 ile stromal ve inflamatuvar hücrelerde de sitoplazmik boyanma izlendi. E-cadherin için sitoplazmik membranöz boyanma pozitif kabul edilmiş olup boyanma yoğunluğu normal kolon mukozası ile aynı yoğunlukta boyanan hücreler 3+, normal kolon mukozasına göre daha az yoğunlukta boyanan hücreler azalmış yoğunlukta 2+, boyanma şiddeti zorlukla seçilen hücreler minimal yoğunlukta 1+ olarak gruplandırıldı, boyanma olmayan veya sitoplazmik membran boyanması olmadan yoğun sitoplazmik veya nükleer boyanma negatif kabul edildi.

4.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma için örneklem sayısı belirleme ve güç analizi yapılmamış, retrospektif olarak belirlenen süre içerisinde gruplarda eşit sayıda olgu olacak şekilde veri kümesi hazırlanmıştır. Dört farklı immunhistokimyasal boyamaya uygun ekspresyonun adenom ve karsinom olgularındaki boyanma oranları analiz edilmek üzere MS Office Excel programına veriler girildi. CD10 kitine ait boyanma izlenmediğinden E-cadherin, p53 ve COX-2 ekspresyonlarına ait toplam 7 değişken elde edildi. Çalışmanın analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Ölçümlerdeki boyama oranlarına ait tanımlayıcı ölçüler sıklık ve yüzde oranı şeklinde tablo ve grafikler yardımıyla sunuldu. Farklı ekspresyonlar ile farklı gruplardaki boyanma oranları arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi amacıyla Monte Carlo Düzeltmeli Ki-Kare analizi kullanıldı. Adenom ve karsinom olgularındaki tekrarlı ölçümler arasındaki farkın belirlenmesi amacıyla parametrik olmayan Friedman Varyans Analizi kullanıldı.

Anlamly bulunan sonuçlar uygun grafikler ile görselleştirildi. Analizlerin tamamında tip-I hata düzeyi %5 kabul edilerek $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamly kabul edildi.



5. BULGULAR

5.1. Genel Bulgular

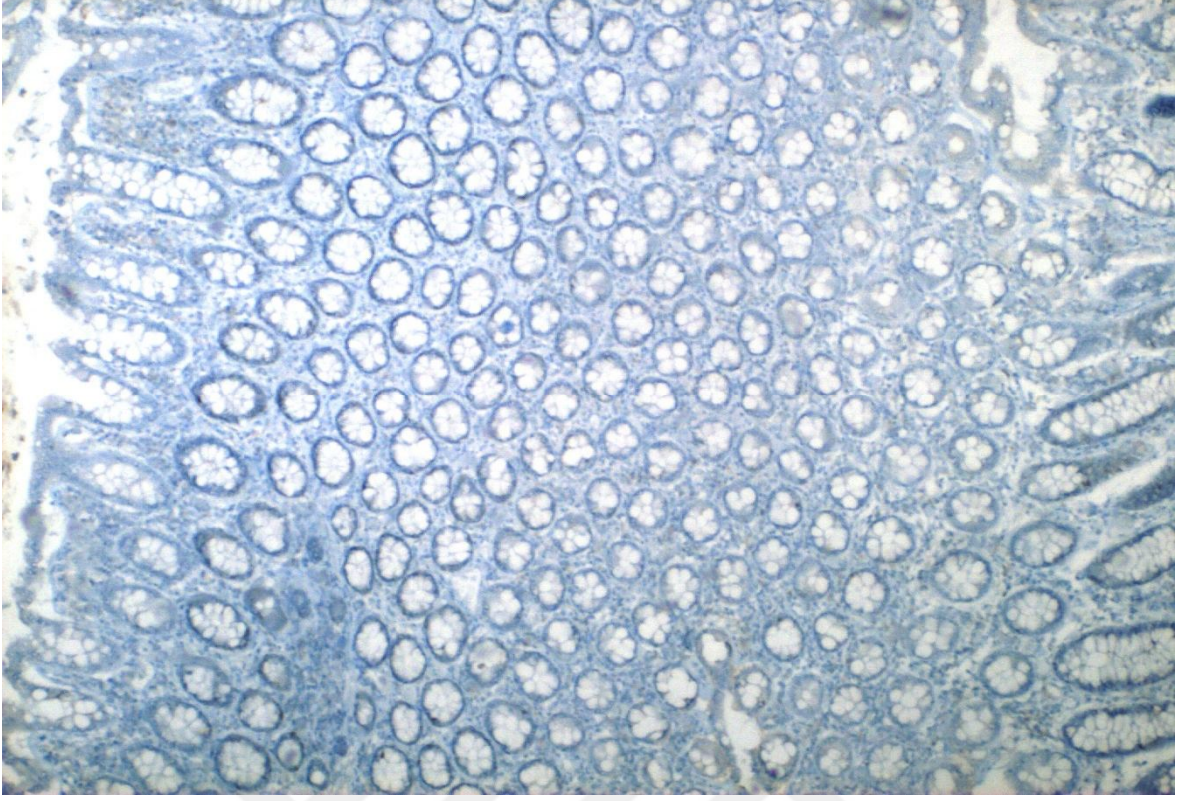
Çalışmaya 30 adet kolorektal adenom (hafif displazi içeren (10 adet), orta displazi içeren (10 adet) veya ağır displazi içeren (10 adet)) ve 30 adet kolorektal karsinom (iyi diferansiye-Grade I (10 adet), orta derecede diferansiye-Grade II (10 adet) ve kötü diferansiye-Grade III (10 adet)) tanısı almış olgu ile 10 adet normal kolon mukozasını içeren olgu dahil edildi.

5.2. COX-2 Ekspresyonu

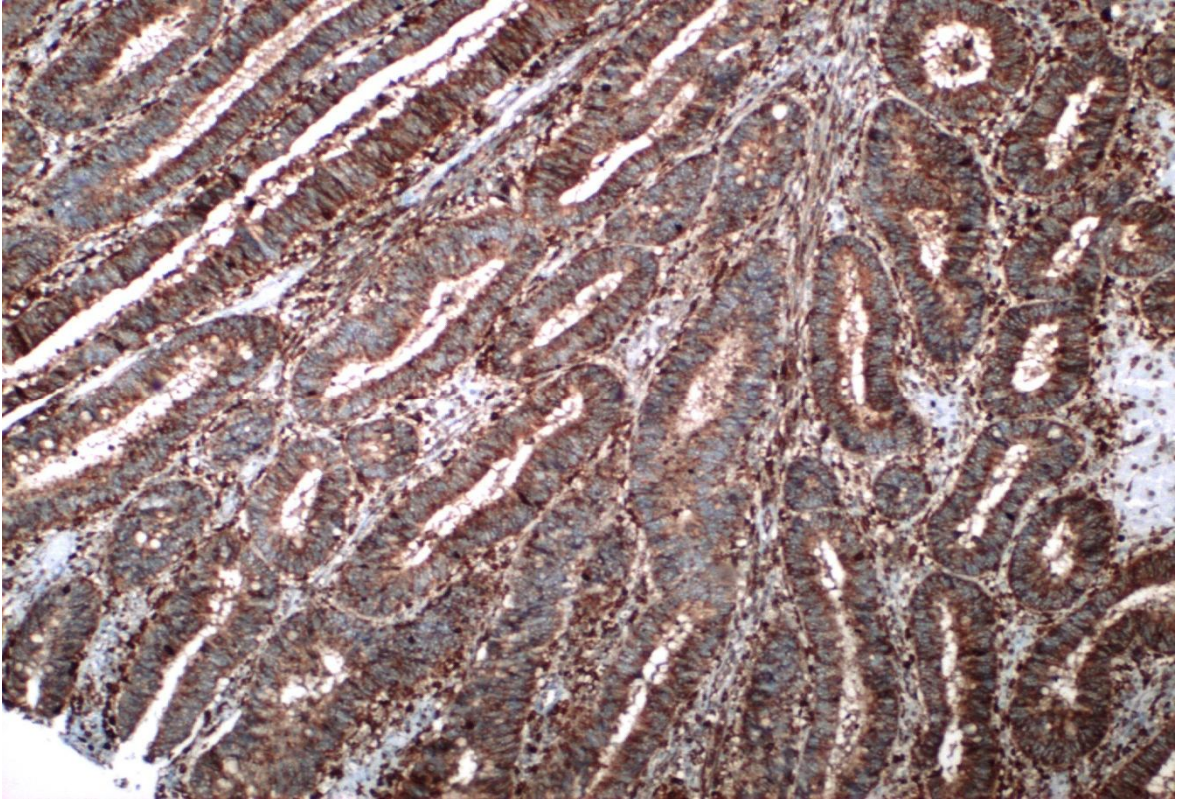
COX-2 ile normal mukoza, hafif displazi ve orta displazi içeren adenomlarda hiç boyanma görülmedi. Ağır displazi içeren adenomların 7 tanesinde (%70) hiç boyanma izlenmezken (skor 0), 3 olguda (%30) (+) ekspresyon tespit edildi (2 olgu skor 5, 1 olgu skor 7 idi). Grade I adenokarsinom olgularından 2 tanesinde (%20) boyanma izlenmemiş olup (skor 0), 8 olguda (%80) (+) ekspresyon tespit edildi (2 olgu skor 3, 2 olgu skor 4, 2 olgu skor 5, 1 olgu skor 1, 1 olgu skor 7 idi). Grade II adenokarsinom olgularından 2 tanesinde (%20) boyanma izlenmemiş olup (skor 0), 8 olguda (%80) (+) ekspresyon tespit edildi (1 olgu skor 3, 1 olgu skor 4, 3 olgu skor 5, 2 olgu skor 6, 1 olgu skor 7 idi). Grade III adenokarsinom olgularından 1 tanesinde (%10) boyanma izlenmemiş olup (skor 0) 9 olguda (%90) (+) ekspresyon tespit edildi (1 olgu skor 3, 4 olgu skor 5, 2 olgu skor 6, 2 olgu skor 7). Bulgular Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: COX-2 ekspresyonunun gruplardaki dağılımı

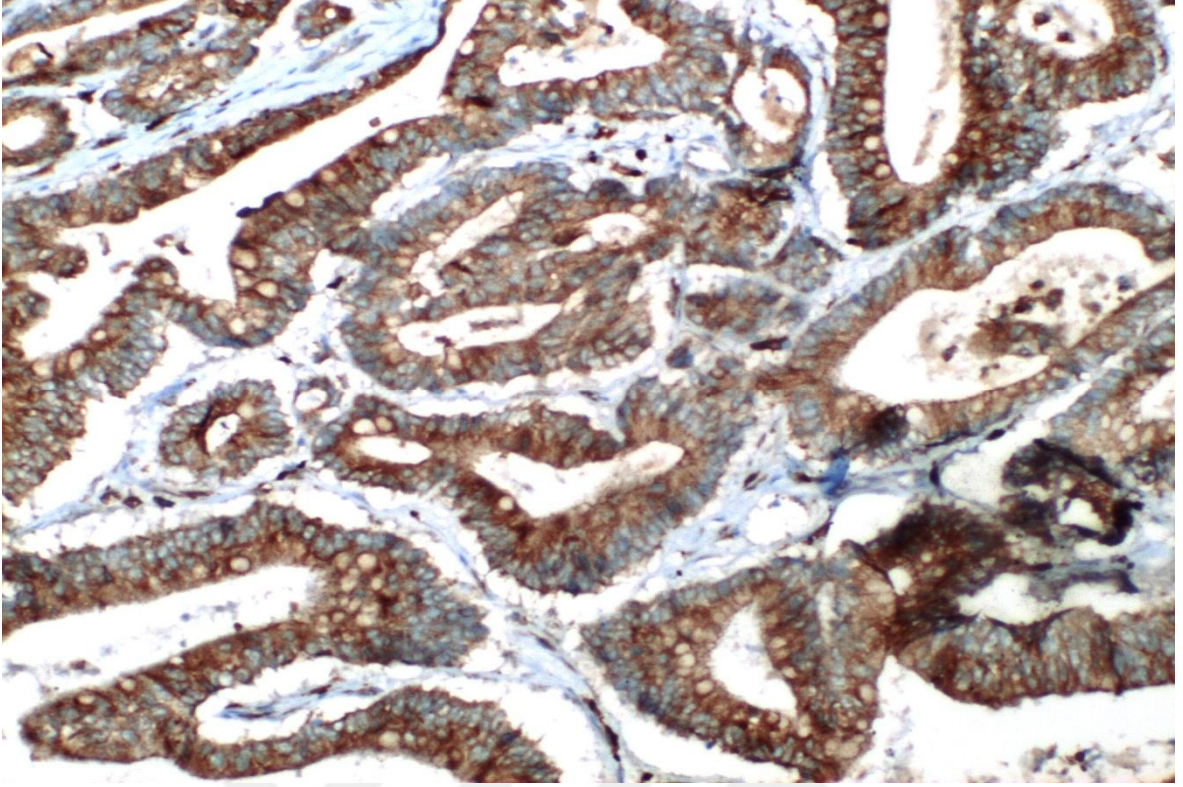
| COX-2 | NEGATİF | POZİTİF |
|------------------------|-----------|---------|
| NORMAL MUKOZA | 10 (%100) | 0 (%0) |
| ADENOM (HAFİF DİSPAZİ) | 10 (%100) | 0 (%0) |
| ADENOM (ORTA DİSPAZİ) | 10 (%100) | 0 (%0) |
| ADENOM (AĞIR DİSPAZİ) | 3 (%30) | 7 (%70) |
| KARSİNOM (GRADE I) | 2 (%20) | 8 (%80) |
| KARSİNOM (GRADE II) | 2 (%20) | 8 (%80) |
| KARSİNOM (GRADE III) | 1 (%10) | 9 (%90) |



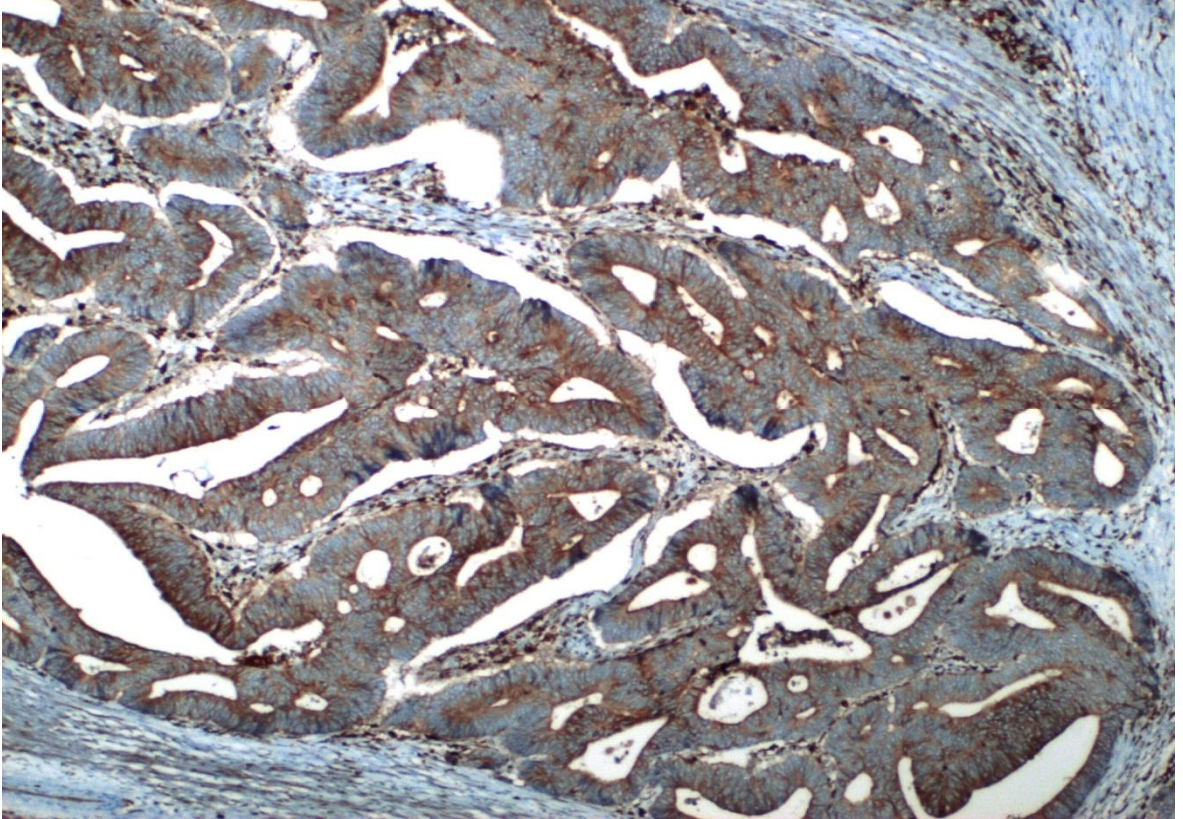
Resim 10: Normal kolon mukozasında COX-2 (-)'liği (x40)



Resim 11: Ağır displazi içeren adenomda COX-2 (+) ekspresyonu (x40)



Resim 12: Grade I adenokarsinomda COX-2 (+) ekspresyonu (x100)



Resim 13: Grade II adenokarsinomda COX-2 (+) ekspresyonu (x40)

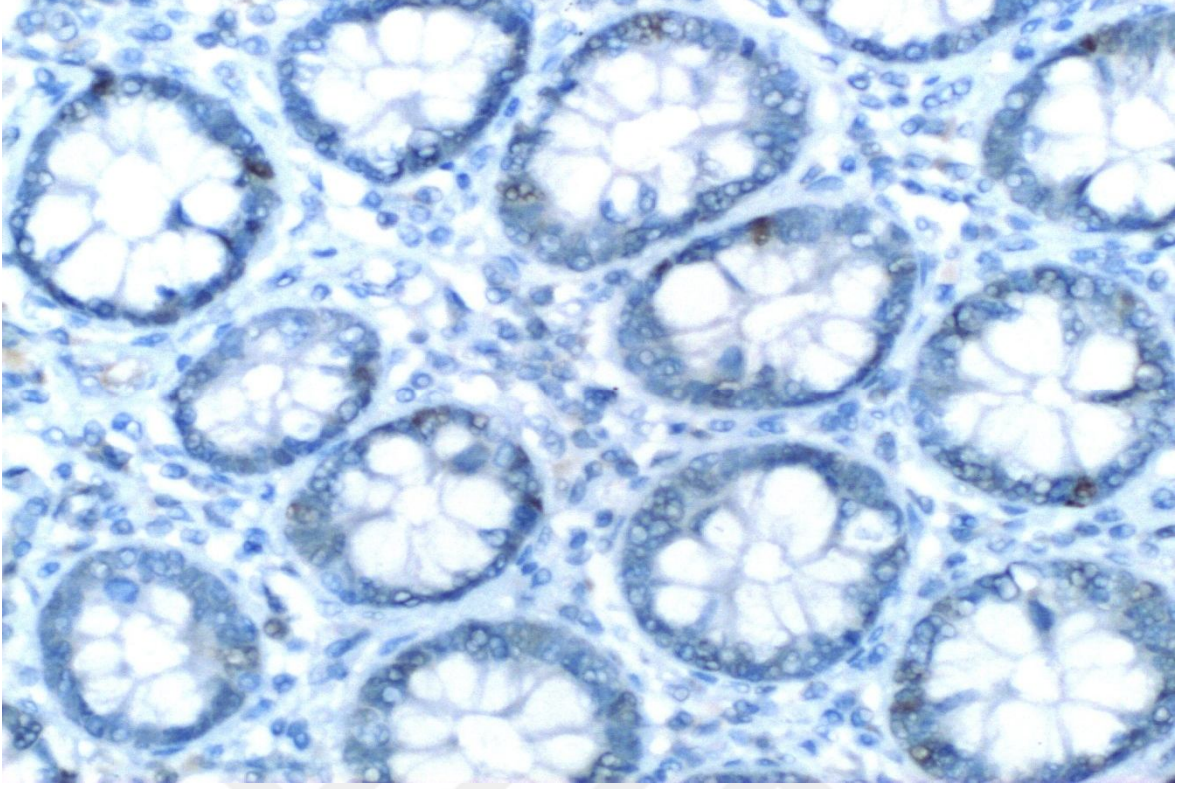
COX2 ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenom olguları için anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,121$). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında aynı şekilde COX2 ekspresyonu açısından gruplar arasında farklı boyanma oranları saptanmadı ($p=1,000$). Yine normal kolon mukozası ile adenomlar arasında COX2 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmezken ($p>0,05$) normal kolon mukozası ile adenokarsinomlar arasında ve adenomlarla adenokarsinomlar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Ancak COX-2 belirginliği ile tümörlerin diferansiyasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,99$).

5.3. p53 Ekspresyonu

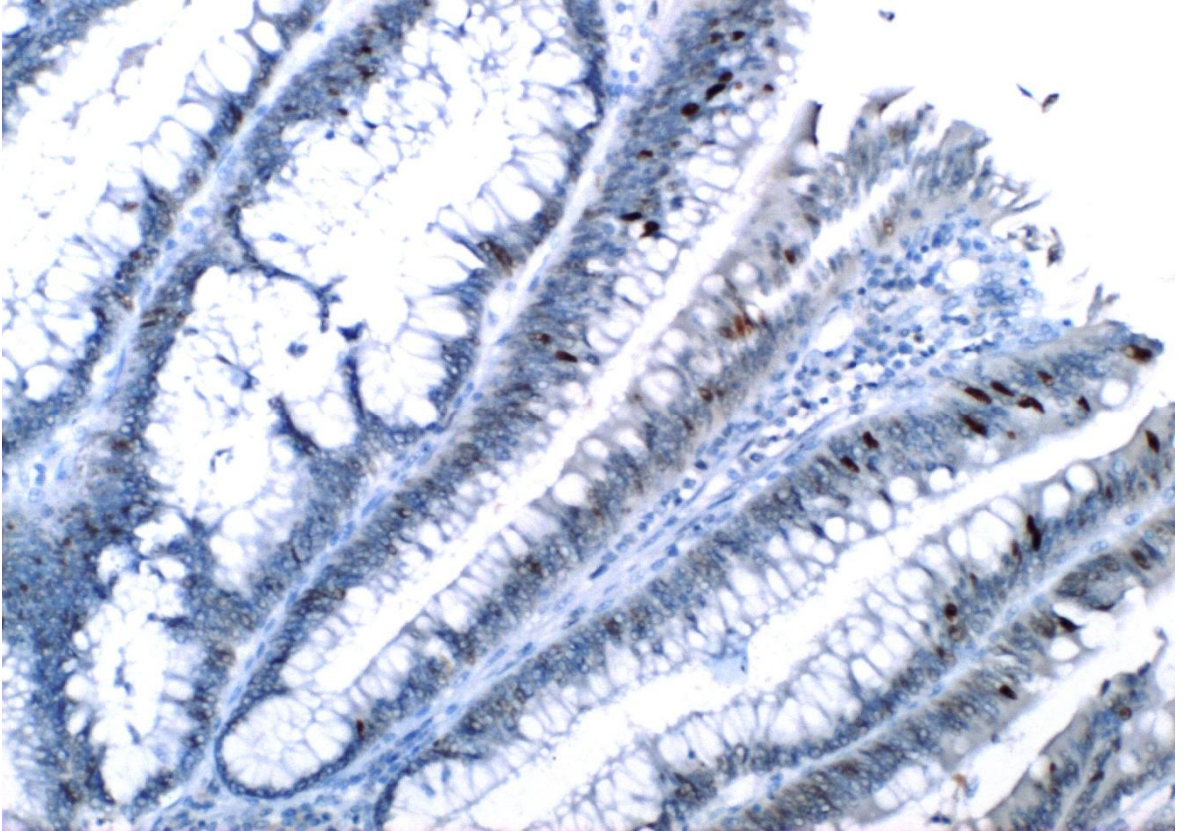
p53 ile normal kolon mukozasında ekspresyon izlenmemiş olup hafif displazi içeren adenomlarda yalnızca tek olguda (%10) negatif sonuç izlenmiş, 6 olguda (%60) 1+, 3 olguda ise (%30) 2+ ekspresyon tespit edilmiş olup hiç 3+ sonuç mevcut değildi. Orta displazi içeren adenomlarda 8 olguda 1+ (%80) ve 2 olguda 2+ (%20) ekspresyon tespit edilmiş olup yine hiç 3+ sonuç mevcut değildi. Ağır displazi içeren adenomlarda 4 olguda (%40) 1+, 5 olguda (%50) 2+ ve tek olguda (%10) 3+ ekspresyon tespit edildi. Grade I adenokarsinom olgularında hiç negatif sonuç izlenmezken birbirine eşit oranda 2 olguda (%20) 1+ ve 2+ ekspresyon, 6 olguda (%60) 3+ ekspresyon tespit edildi. Grade II adenokarsinom olgularından 6 olguda (%60) 3+, 3 olguda (%30) 1+ ve bir olguda (%10) 2+ ekspresyon tespit edildi. Grade III adenokarsinom olgularından 4 olguda (%40) 2+ ve 6 olguda (%60) 3+ ekspresyon izlendi. Bulgular Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12: p53 ekspresyonunun gruplardaki dağılımı

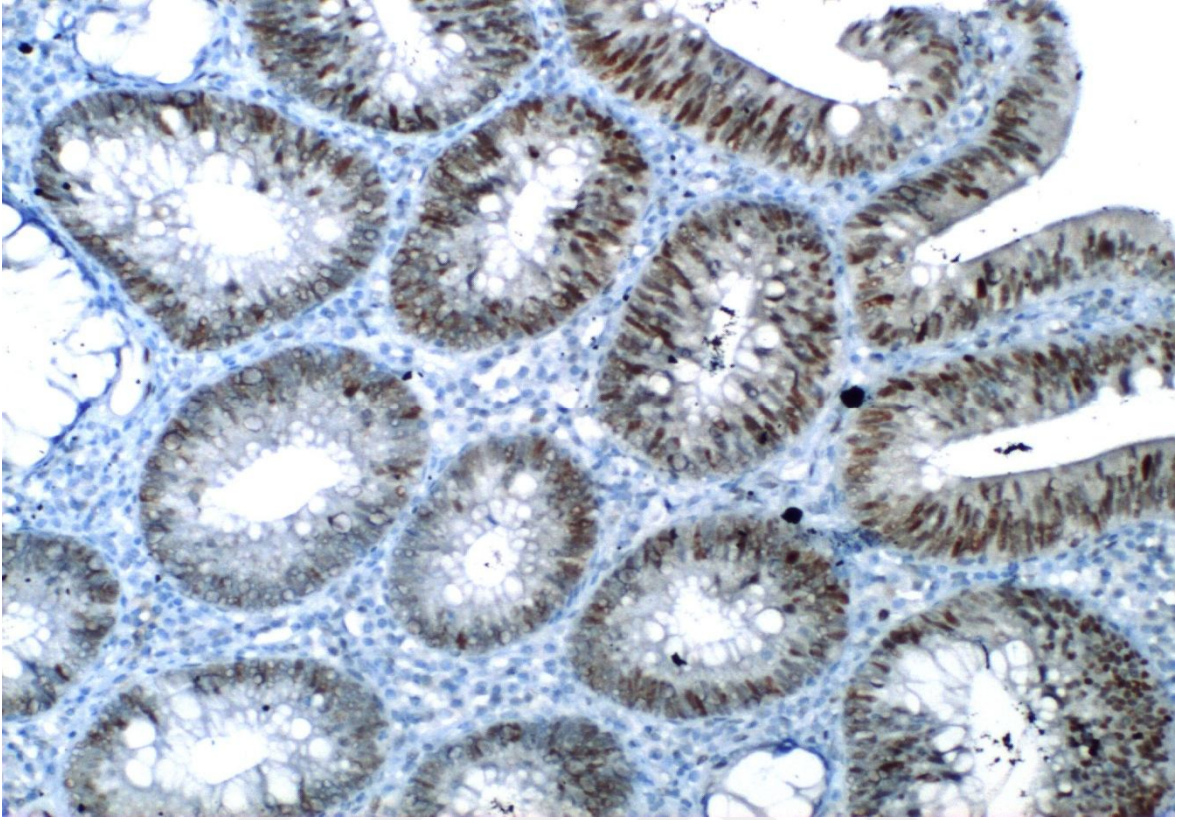
| p53 | NEGATİF | 1+ | 2+ | 3+ |
|------------------------|-----------|---------|---------|---------|
| NORMAL MUKOZA | 10 (%100) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) |
| ADENOM (HAFİF DİSPAZİ) | 1 (%10) | 6 (%60) | 3 (%30) | 0 (%0) |
| ADENOM (ORTA DİSPAZİ) | 0 (%0) | 8 (%80) | 2 (%20) | 0 (%0) |
| ADENOM (AĞIR DİSPAZİ) | 0 (%0) | 4 (%40) | 5 (%50) | 1 (%10) |
| KARSİNOM (GRADE I) | 0 (%0) | 2 (%20) | 2 (%20) | 6 (%60) |
| KARSİNOM (GRADE II) | 0 (%0) | 3 (%30) | 1 (%10) | 6 (%60) |
| KARSİNOM (GRADE III) | 0 (%0) | 0 (%0) | 4 (%40) | 6 (%60) |



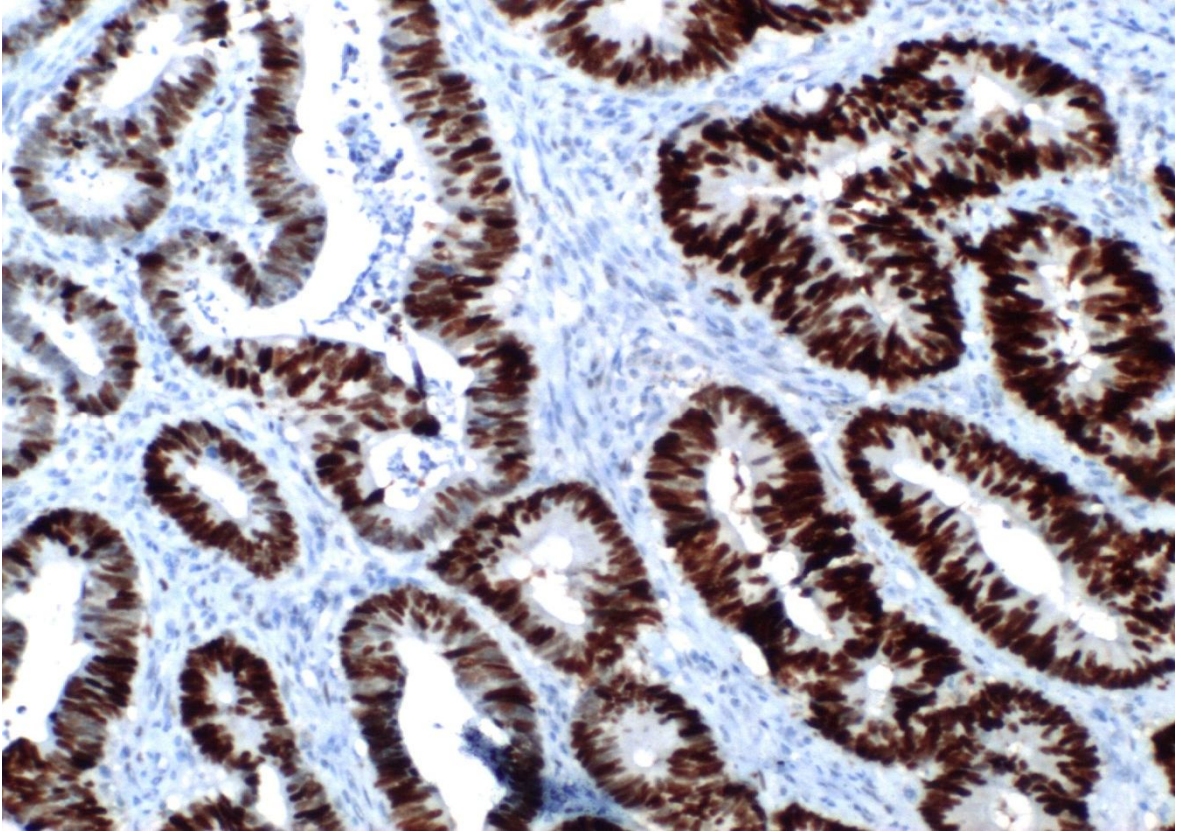
Resim 14: Normal kolon mukozasında p53 (-) ekspresyonu (x200)



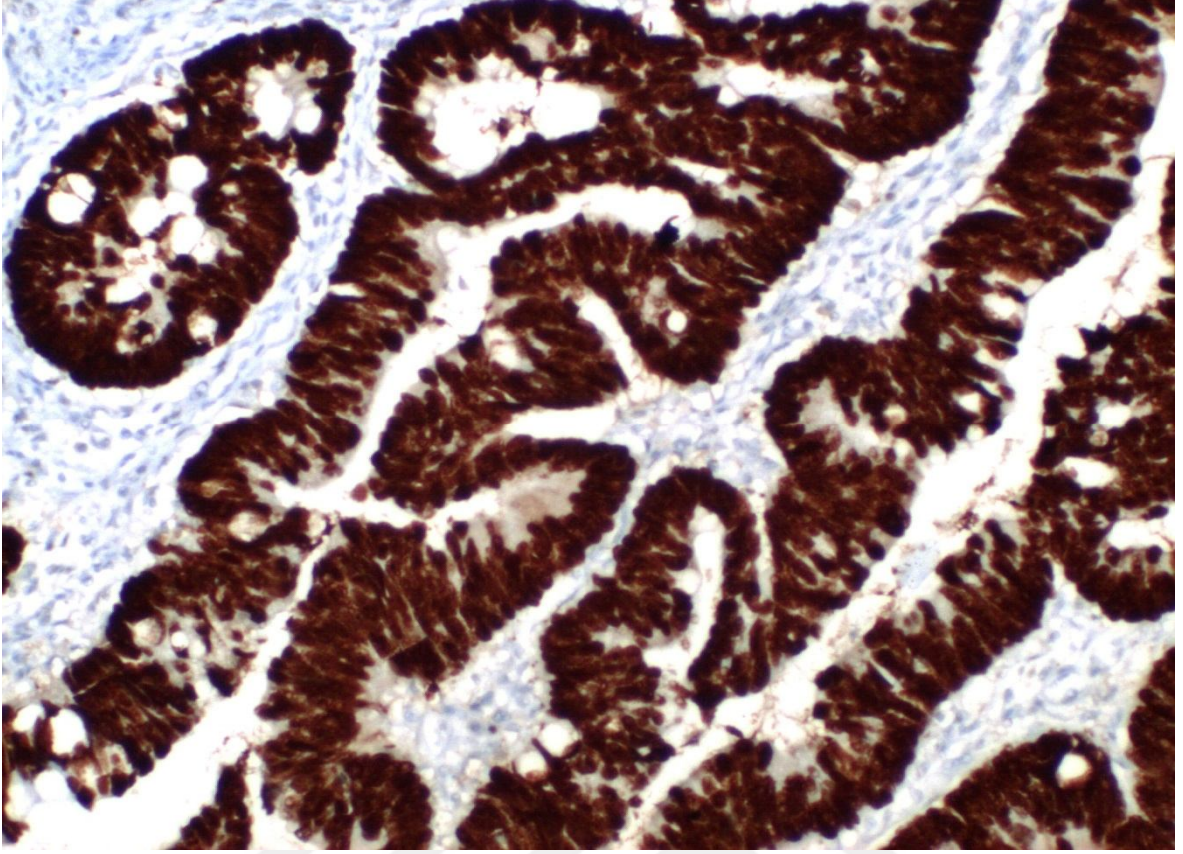
Resim 15: Hafif displazi içeren adenomda 1+ p53 ekspresyonu (x100)



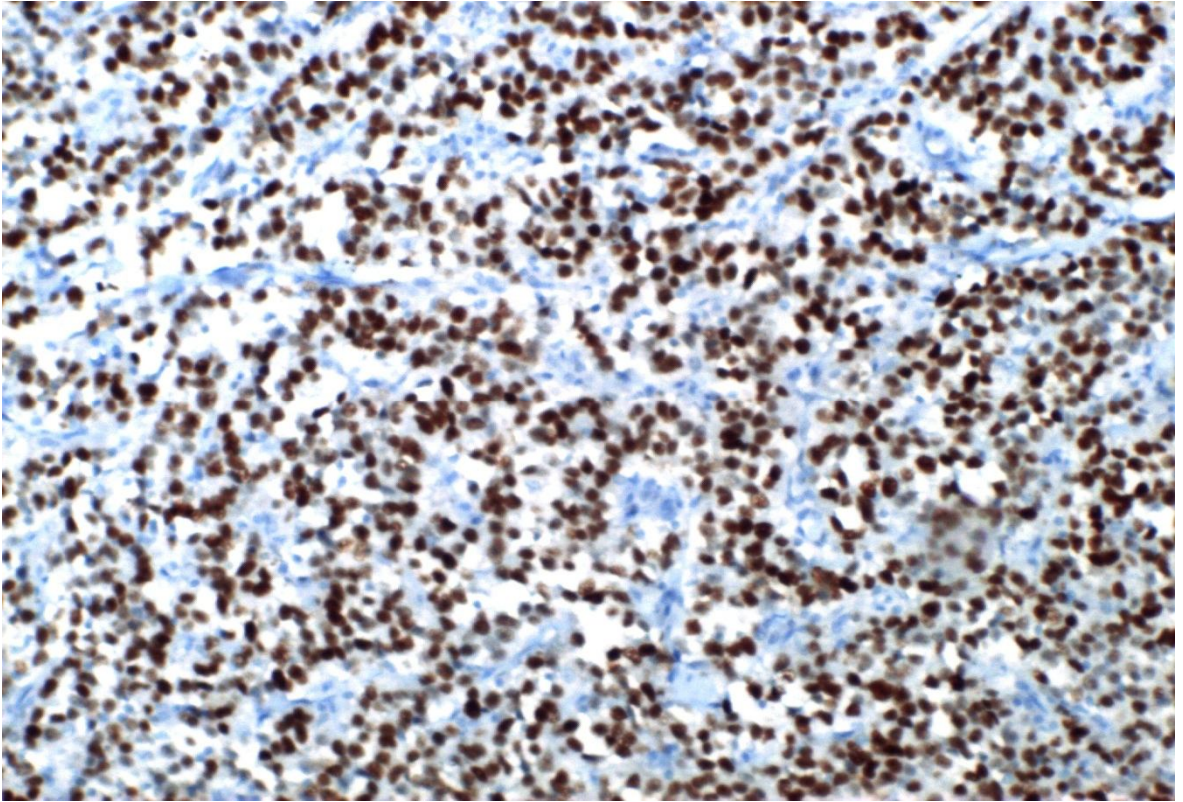
Resim 16: Orta displazi içeren adenomda 2+ p53 ekspresyonu (x100)



Resim 17: Ağır displazi içeren adenomda 3+ p53 ekspresyonu (x100)



Resim 18: Grade II adenokarsinomda 3+ p53 ekspresyonu (x100)

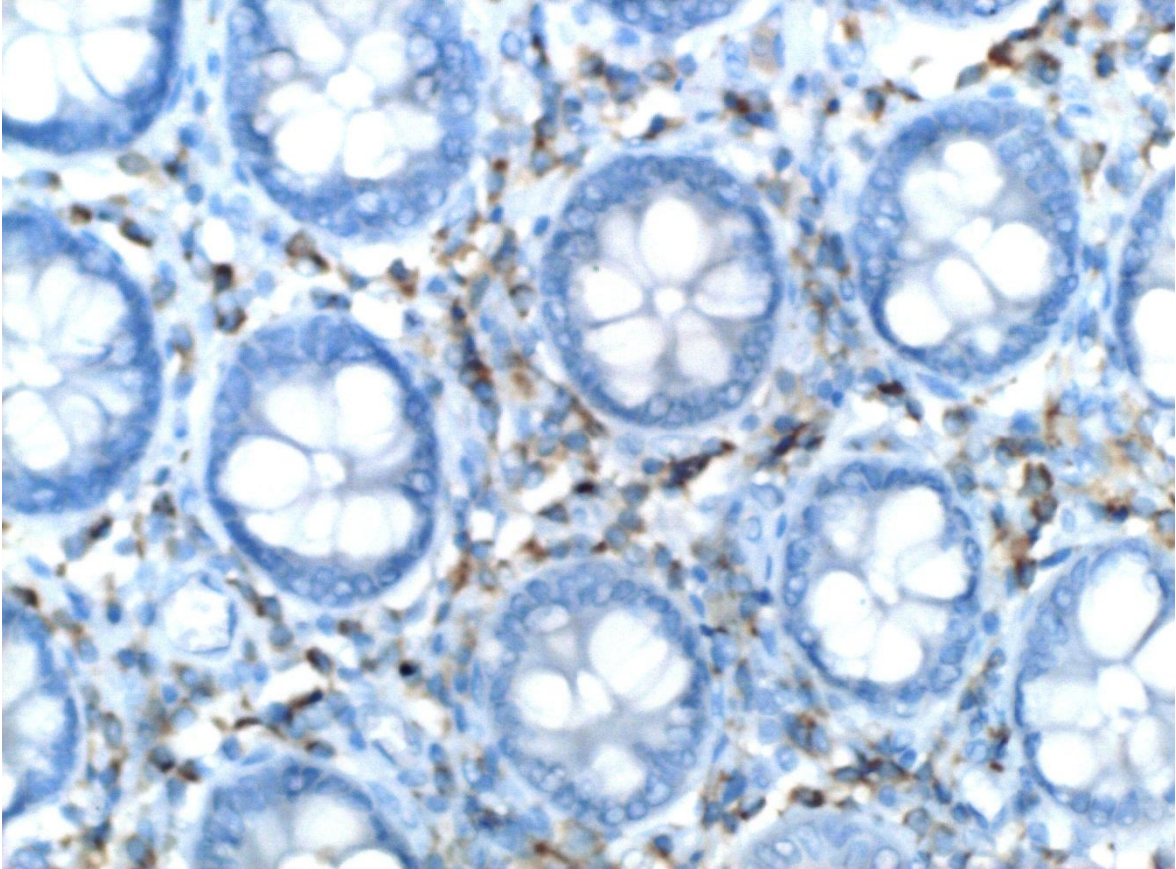


Resim 19: Grade III adenokarsinomda 3+ p53 ekspresyonu (x100)

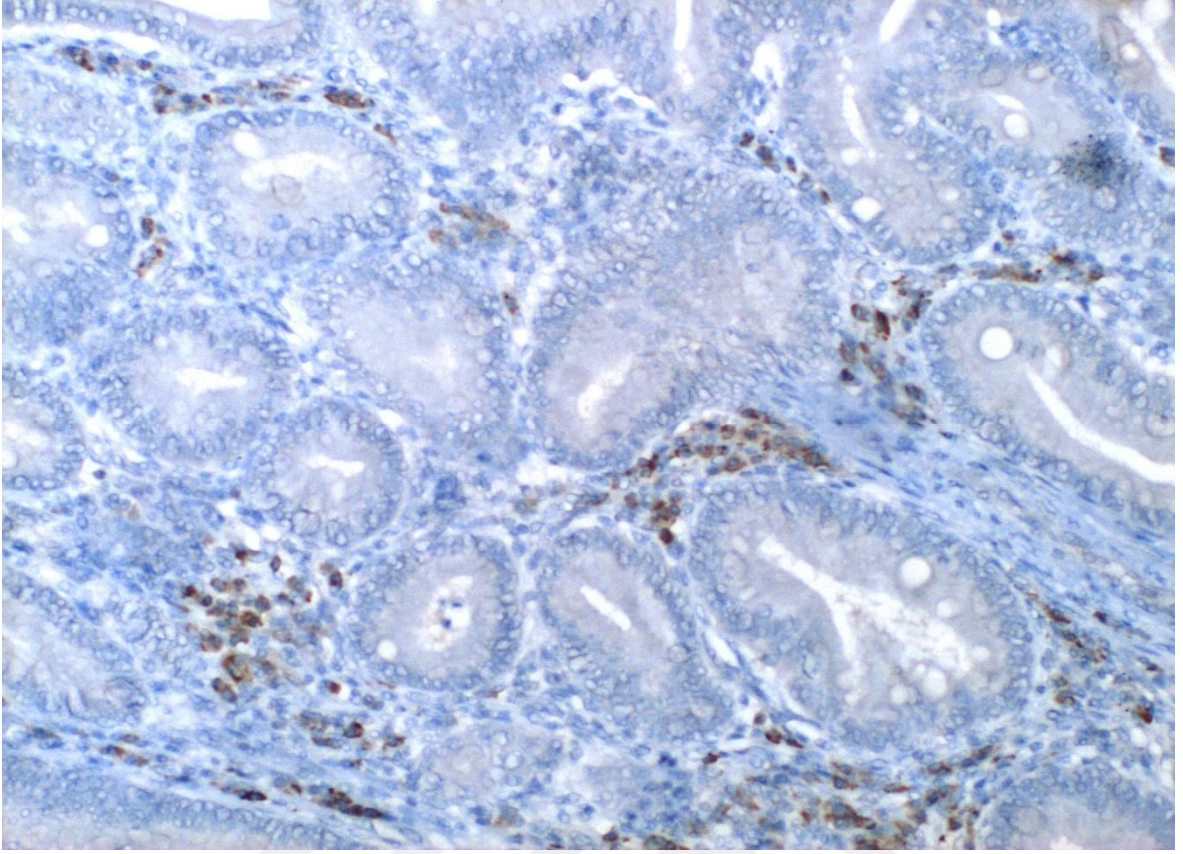
p53 ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,208$). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında yine p53 boyanma sonuçları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,993$). Fakat kolorektal adenomlar ve karsinomlar ile non-neoplastik mukoza arasında p53 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,005$), p53 ekspresyon şiddeti ile kolorektal adenomlardaki displazi derecesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,03$).

5.4. CD10 Ekspresyonu

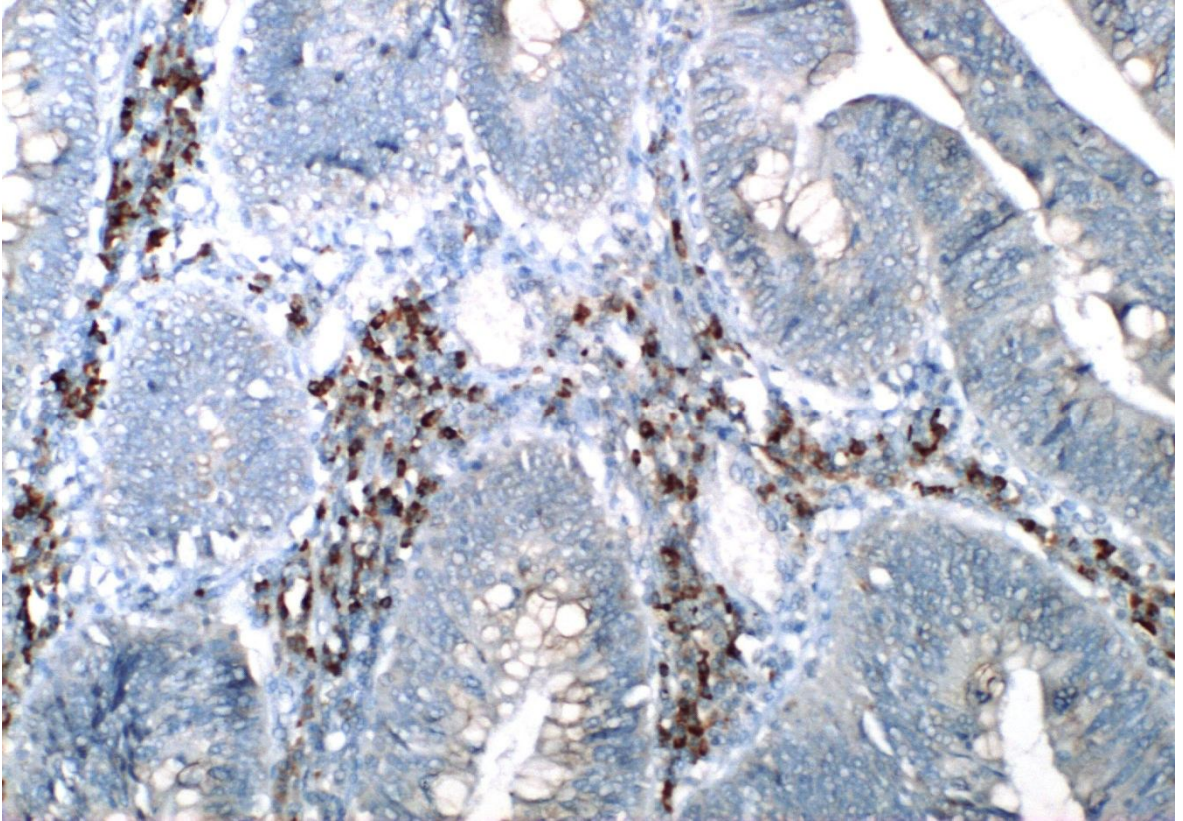
Çalışmamızda bütün gruplarda uygulanan CD10 antikoruna ile epitel hücrelerde herhangi bir ekspresyon izlenmemiş olup normal glandlar ve tümöral glandlar-gruplar arasındaki bazı stromal ve inflamatuvar hücrelerde ekspresyon tespit edilmiştir. Değişen dilüsyon oranlarında boyama tekrar edilmesine rağmen sonuç değişmemiştir (bkz: Resim 20, 21, 22, 23).



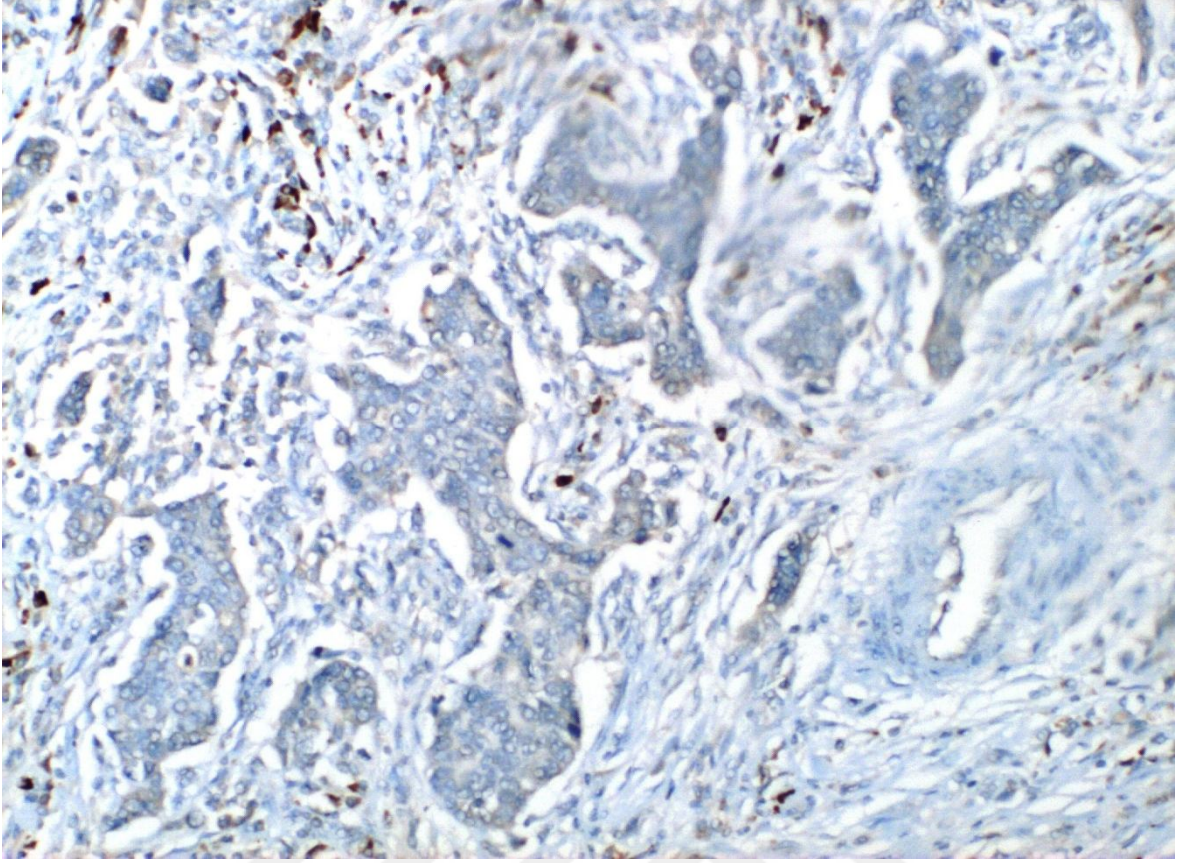
Resim 20: Normal kolon mukozasında CD10 boyaması



Resim 21: Hafif displazi içeren adenomda CD10 boyaması



Resim 22: Ağır displazi içeren adenomda CD10 boyaması



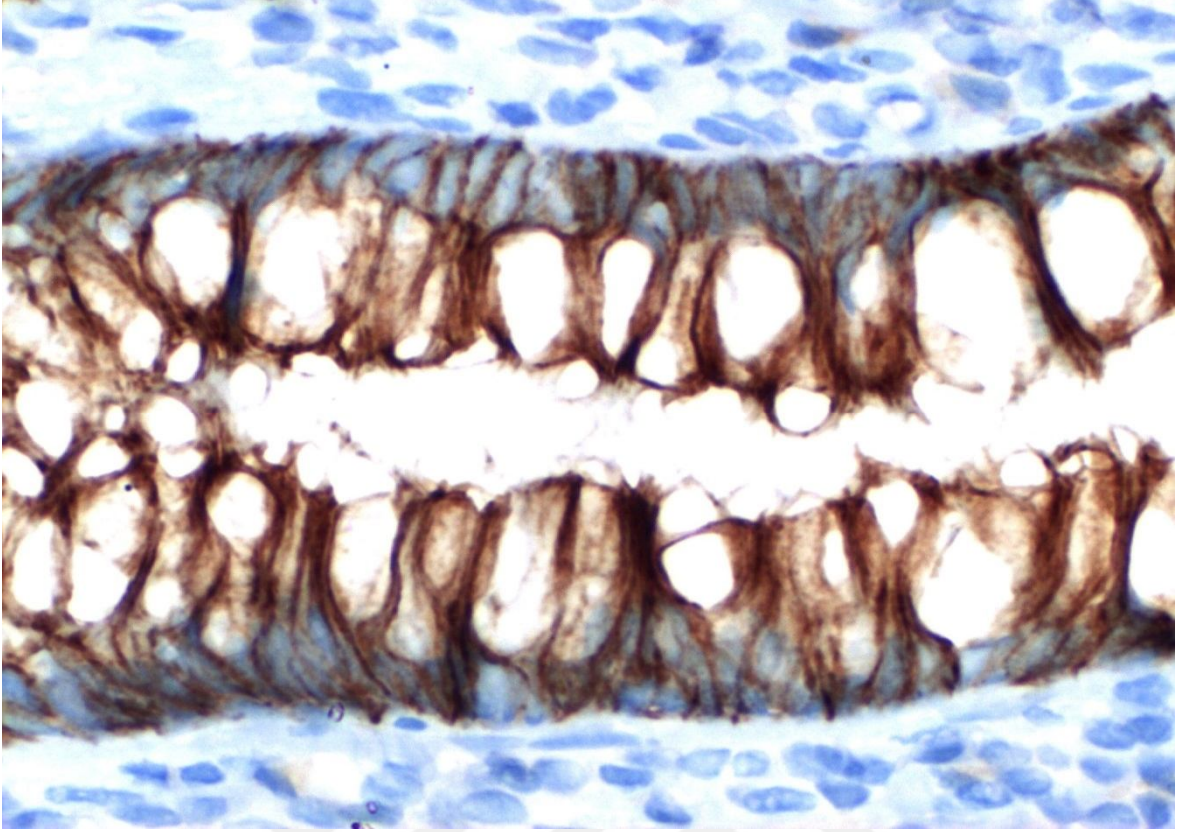
Resim 23: Grade III adenokarsinomda CD10 boyaması

5.5. E-cadherin Ekspresyonu

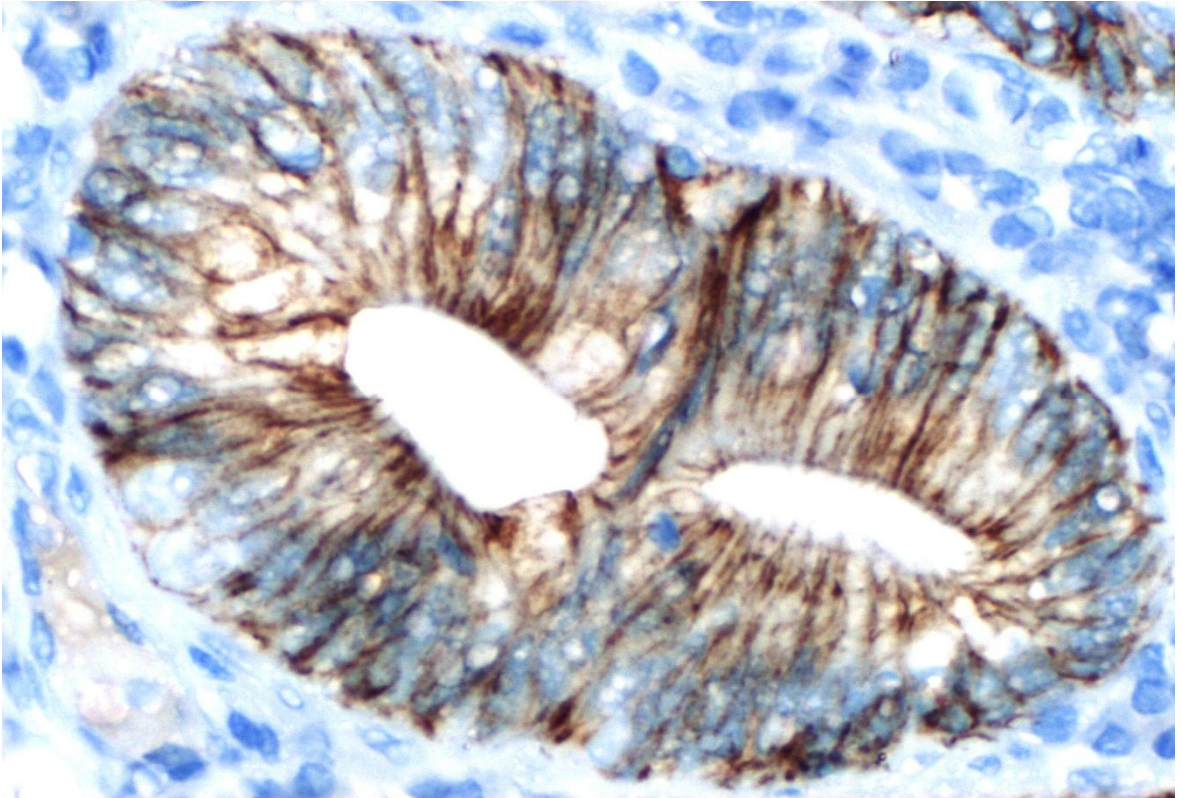
Normal kolon mukozası, hafif displazi, orta displazi ve ağır displazi içeren adenom olgularının tamamında (%100) E-cadherin ile 3+ ekspresyon izlendi. Grade I adenokarsinom olgularından 8'inde (%80) 2+, 2'sinde (%20) 3+ ekspresyon izlendi. Grade II adenokarsinom olgularından 2'sinde (%20) 1+, 7'sinde (%70) 2+, tek olguda (%10) ise 3+ ekspresyon izlendi. Grade I ve grade II adenokarsinom olgularının hiçbirinde (-) sonuç görülmedi. Grade III adenokarsinom olgularından 2'sinde (%20) (-) sonuç tespit edilmiş olup 6 olguda (%60) 1+ ve 2 olguda (%20) ise 2+ ekspresyon izlendi. Bulgular Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13: E-cadherin ekspresyonunun gruplardaki dağılımı

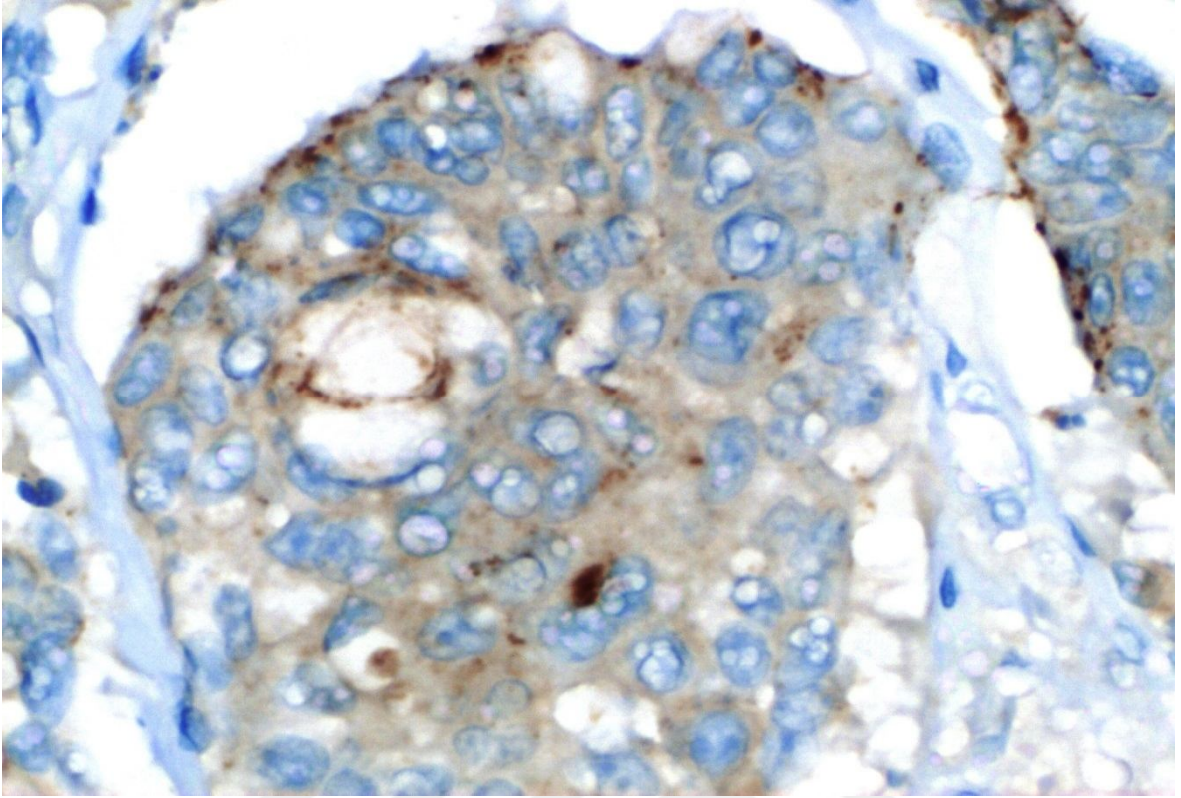
| E-CADHERİN | NEGATİF | 1+ | 2+ | 3+ |
|------------------------|---------|---------|---------|-----------|
| Normal mukoza | 0 (%0) | 0(%0) | 0 (%0) | 10 (%100) |
| Adenom (hafif dispazi) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) | 10 (%100) |
| Adenom (orta dispazi) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) | 10 (%100) |
| Adenom (ağır dispazi) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) | 10 (%100) |
| Karsinom (grade I) | 0 (%0) | 0 (%0) | 8 (%80) | 2 (%20) |
| Karsinom (grade II) | 0 (%0) | 2 (%20) | 7 (%70) | 1 (%10) |
| Karsinom (grade III) | 2 (%20) | 6 (%60) | 2 (%20) | 0 (%0) |



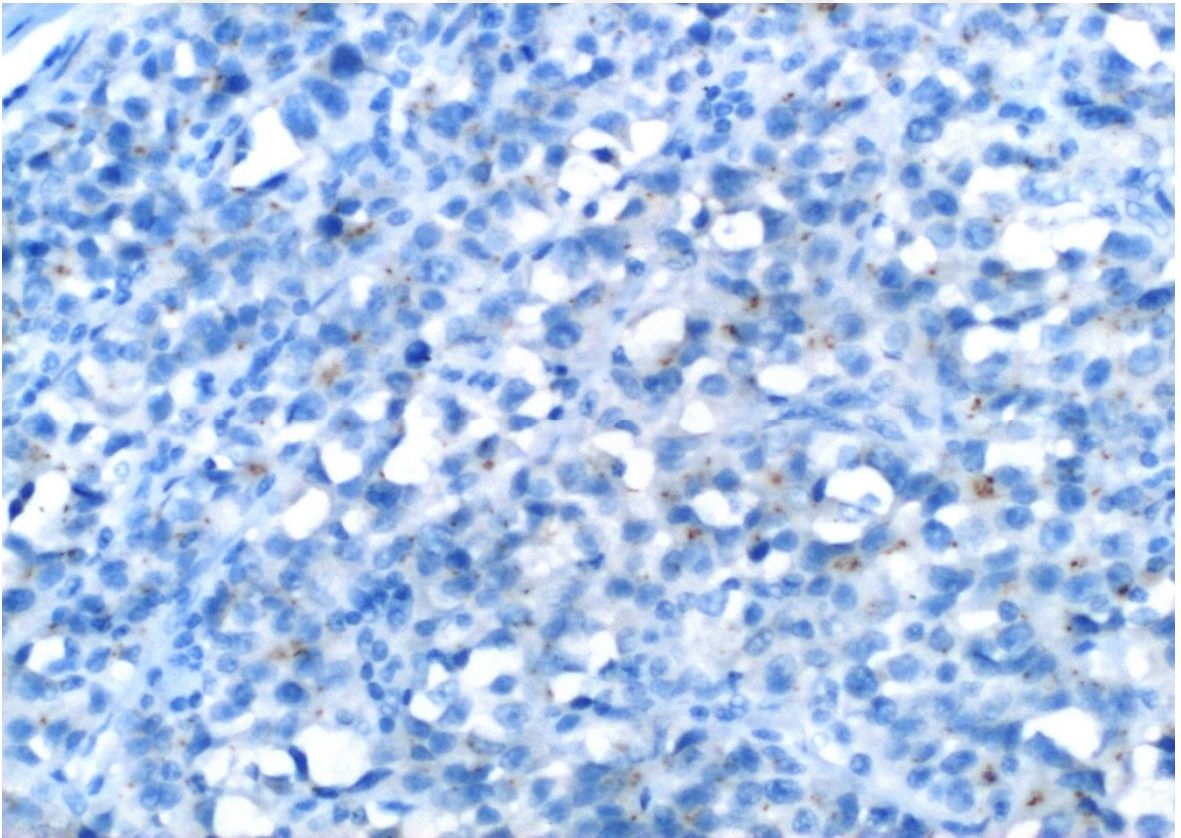
Resim 24: Normal kolon mukozasına ait glandda E-cadherin 3+ ekspresyonu (x200)



Resim 25: Grade I adenokarsinom olgusunda E-cadherin 2+ ekspresyonu (x200)



Resim 26: Grade III adenokarsinom olgusunda E-cadherin 1+ ekspresyonu (x400)



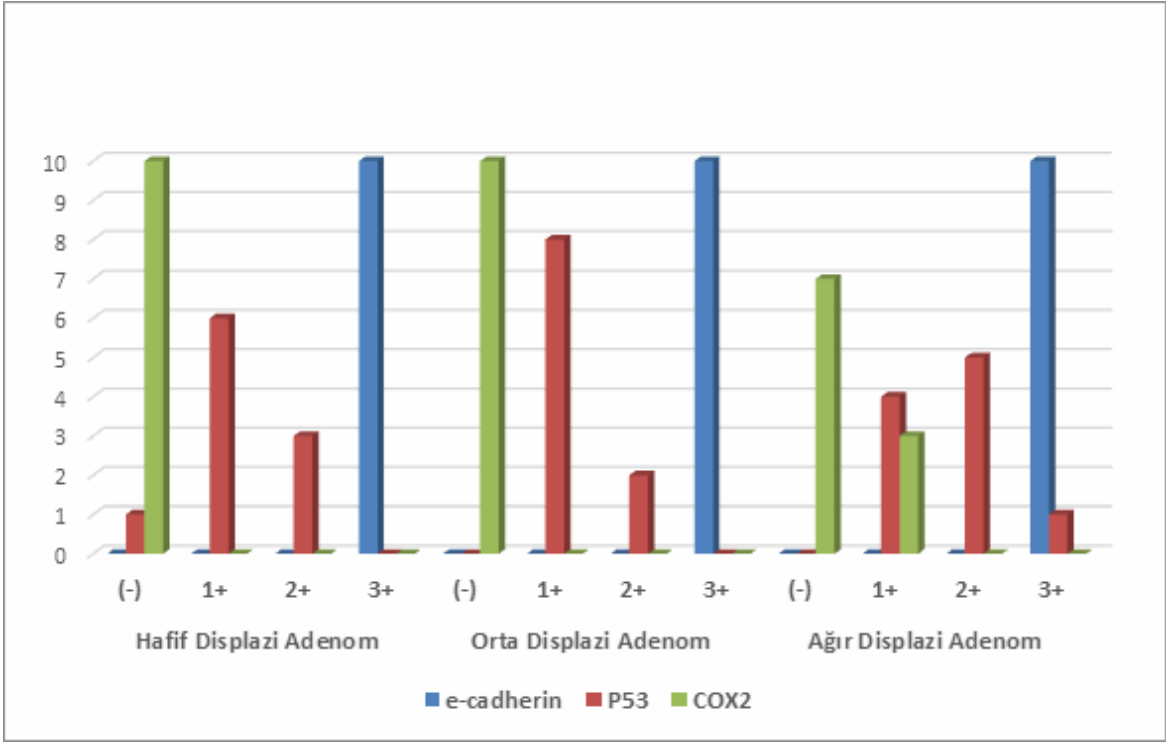
Resim 27: Grade III adenokarsinom olgusunda E-cadherin (-) ekspresyonu (x200)

E-cadherin ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=1,000$). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında E-cadherin boyamaları anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalara göre anlamlı farklılığın iyi diferansiye adenokarsinom (Grade I) ve kötü diferansiye adenokarsinom (Grade III) arasında olduğu anlaşıldı. Normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında grade III adenokarsinomlarda grade I ve grade II adenokarsinoma oranla E-cadherin boyanma şiddetinde belirgin azalma izlendi ($p<0,001$).

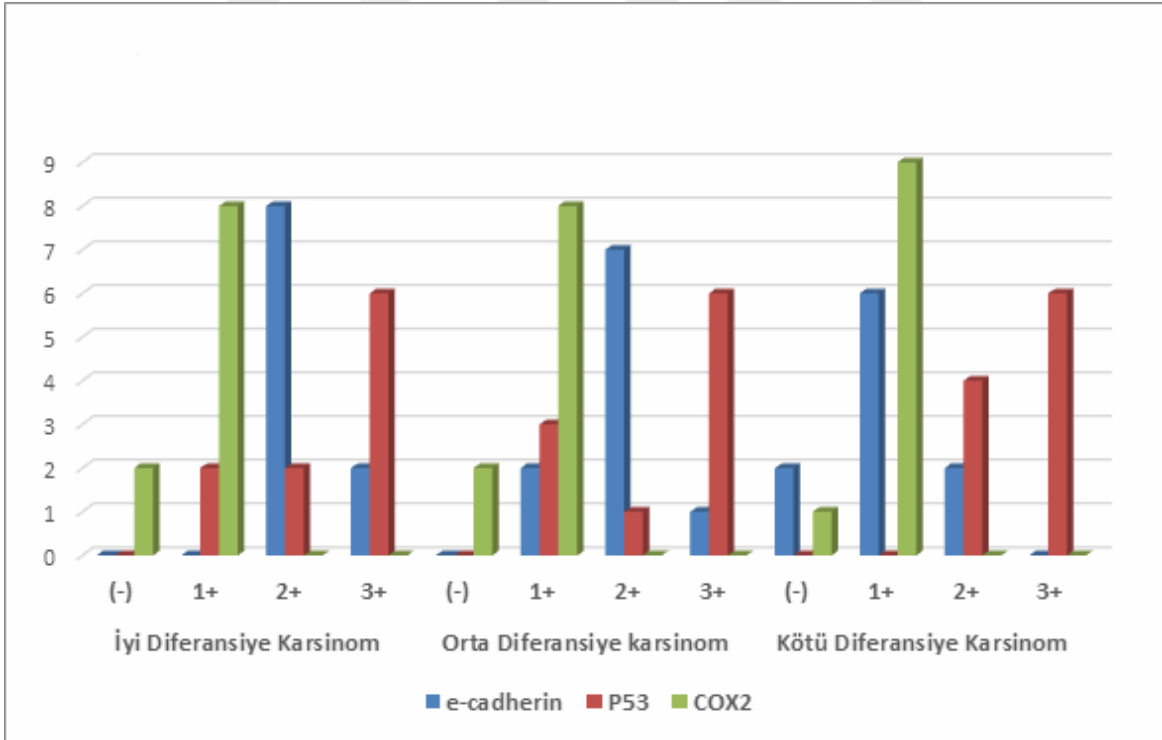
İHK markırlara ilişkin boyanma sonuçlarının tamamı Tablo14'de anlamlılık değerleri ile birlikte sunuldu.

Tablo 14: Tüm gruplarda İHK markırların boyanma oranları

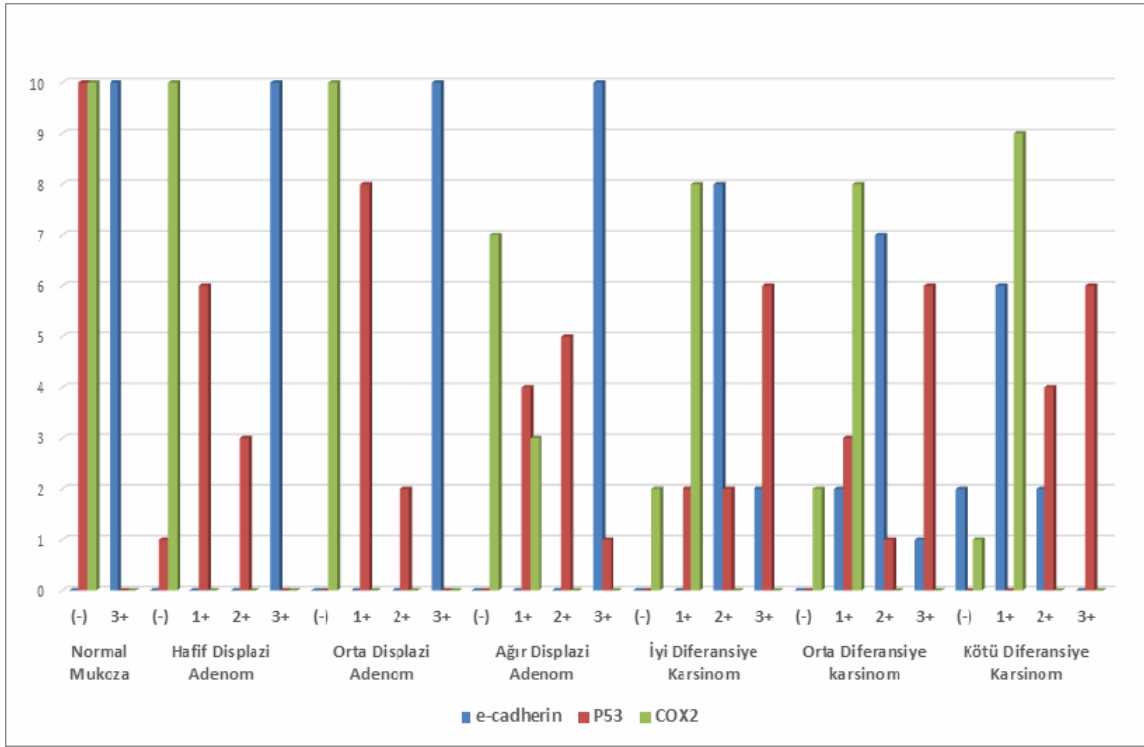
| Olgular | Evre | E-cadherin | | p53 | | COX-2 | | p |
|---------------------------|------|------------|------|-----|------|-------|------|--------|
| | | N | % | N | % | N | % | |
| Normal Mukoza | (-) | 0 | %0 | 10 | %100 | 10 | %100 | <0,001 |
| | 3+ | 10 | %100 | 0 | %0 | 0 | %0 | |
| Hafif Displazi Adenom | (-) | 0 | %0 | 1 | %10 | 10 | %100 | <0,001 |
| | 1+ | 0 | %0 | 6 | %60 | 0 | %0 | |
| | 2+ | 0 | %0 | 3 | %30 | 0 | %0 | |
| | 3+ | 10 | %100 | 0 | %0 | 0 | %0 | |
| Orta Displazi Adenom | (-) | 0 | %0 | 0 | %0 | 10 | %100 | <0,001 |
| | 1+ | 0 | %0 | 8 | %80 | 0 | %0 | |
| | 2+ | 0 | %0 | 2 | %20 | 0 | %0 | |
| Ağır Displazi Adenom | (-) | 0 | %0 | 0 | %0 | 7 | %70 | <0,001 |
| | 1+ | 0 | %0 | 4 | %40 | 3 | %30 | |
| | 2+ | 0 | %0 | 5 | %50 | 0 | %0 | |
| | 3+ | 10 | %100 | 1 | %10 | 0 | %0 | |
| İyi Diferansiye Karsinom | (-) | 0 | %0 | 0 | %0 | 2 | %20 | 0,001 |
| | 1+ | 0 | %0 | 2 | %20 | 8 | %80 | |
| | 2+ | 8 | %80 | 2 | %20 | 0 | %0 | |
| | 3+ | 2 | %20 | 6 | %60 | 0 | %0 | |
| Orta Diferansiye karsinom | (-) | 0 | %0 | 0 | %0 | 2 | %20 | 0,008 |
| | 1+ | 2 | %20 | 3 | %30 | 8 | %80 | |
| | 2+ | 7 | %70 | 1 | %10 | 0 | %0 | |
| | 3+ | 1 | %10 | 6 | %60 | 0 | %0 | |
| Kötü Diferansiye Karsinom | (-) | 2 | %20 | 0 | %0 | 1 | %10 | 0,812 |
| | 1+ | 6 | %60 | 0 | %0 | 9 | %90 | |
| | 2+ | 2 | %20 | 4 | %40 | 0 | %0 | |
| | 3+ | 0 | %0 | 6 | %60 | 0 | %0 | |



Şekil 17: Adenom olgularında İHK markırların boyanma sayıları.



Şekil 18: Adenokarsinom olgularında İHK markırların boyanma sayıları.



Şekil 19: Tüm olgularda İHK markırların boyanma sayıları.

6. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler, dünyada tüm kanserler arasında, kadınlarda akciğer ve meme kanseri, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada yer almakta; kanserden ölüm nedenleri arasında ise her iki cinsiyette akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada gözlenmektedir (2). Kolorektal kanserler için risk grubu 60-79 yaş arasında değişmekle birlikte, ortalama görülme yaşı 62'dir (17). Predispozan faktörler olmadıkça 50 yaş altında kolorektal kanser görülme oranı %20'nin altında olup, yaklaşık %75'i ailevi sendromlar olmaksızın sporadik olgular şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Karsinogeneziste rol alan genleri ve değişiklikleri anladıkça tümör tiplmesi yapmak mümkün olacak, moleküler işaretleyicilere bakarak hangi tümörün daha agresif davranacağı önceden tahmin edilebilecek ve buna yönelik etkin tedaviler geliştirilebilecektir.

Tümör gelişimi olguların çoğunda önce adenom, daha sonra karsinom şeklinde olmaktadır. Ancak her adenom karsinoma ilerlemeyeceği gibi, her karsinomun da adenomdan geliştiği yönünde kanıt yoktur. Bu nedenle giderek artan bilgi birikimi ışığında, alternatif yollar tanımlanmıştır (145). Bunların dışında kolorektal karsinogenezis için henüz net olarak belirlenmemiş başka mekanizmaların da olması gerekir. Karsinogenezis sürecinde çok değişik gerçekleşme alternatifleri ve farklı genetik olaylar meydana gelebilmektedir. Diğer taraftan hücrenin etkilenmesiyle başlayan ve büyüme faktörleri üzerinde de etkisi olan sinyalizasyon sisteminde ve bu sistemi kullanan yollarda da bir takım değişiklikler olabilmektedir. Bunlardan biri de siklooksijenaz enzimi ve hücredeki işlevidir.

Neoplastik ve yakınındaki normal doku ele alındığında COX-2 düzeyi normal kolonik mukoza ile karşılaştırıldığında kanserli dokuda anlamlı şekilde artmıştır. Bu artış COX-2'nin karsinogenezde rol aldığını açık şekilde göstermektedir (146).

Wasilewicz ve arkadaşları kolon poliplerinde COX-2 ekspresyonunu değerlendirmiş ve adenomaöz poliplerde non-adenomatöz poliplerden daha yüksek ekspresyon düzeyleri bulmuştur. Displazisi yüksek olan adenomlarda ve çapı >6mm'den büyük olan poliplerde COX-2 ekspresyonunu anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (147). Han ve arkadaşları 50 kolorektal adenom ve 40 karsinom olgusunda tümör boyutu ile COX-2 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmış ve anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (148).

Se Min Jang ve arkadaşları 414 kolorektal karsinom doku örneğinde COX-2 ve p53 ekspresyonunu değerlendirmiştir. Sonuçta örneklerin %56.3'ünde sitoplazmik COX-2 overekspresyonu belirlemiştir. COX-2 overekspresyonu ile klinikopatolojik faktörlerden lenf nodu metastazı, AJCC ve Duke's evresi, lenfatik invazyon, tümörün kolonik yerleşimi ve kötü diferansiyasyon arasında anlamlı ilişki saptanmış, COX-2 overekspresyonu ve p53 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (149).

Bizim çalışmamızda normal kolon mukozasında, artan derecede displaziye sahip adenomlarda ve farklı diferansiyasyona sahip kolorektal adenokarsinomlarda COX-2 ekspresyonları değerlendirildi. Sonuçta COX2 ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenom olguları için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında aynı şekilde COX2 ekspresyonu açısından gruplar arasında farklı boyanma oranları saptanmadı. Yine normal kolon mukozası ile adenomlar arasında COX2 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmezken normal kolon mukozası ile adenokarsinomlar ve adenomlarla adenokarsinomlar arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı farklılık saptandı. Adenokarsinomlarda normal kolon mukozasına ve adenomlara göre artmış COX-2 ekspresyonu mevcuttu. Ancak COX-2 belirginliği ile tümörlerin diferansiyasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

p53 geni hücre siklusunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür, apoptozisin regülasyonuna ve angiogenezin engellenmesine katkısı vardır (124), çoğu çalışmada kötü prognozu gösteren bir markırdır (125). Kansere bağlı ölümlerin üç önde gelen nedeni olan akciğer, kolon, meme karsinomları da dahil olmak üzere hemen her kanserde p53 gen aktivitesinde homozigot kayıp bulunur (125). p53 mutasyonlarının çok çeşitli insan tümörlerinde sık görülmesi durumu p53 proteininin kanser oluşumuna karşı kritik bir bekçi fonksiyonu gösterdiğini desteklemektedir. p53 mutasyonu normal kolon mukoza hücrelerinde görülmez, fakat kolon adenokarsinomu, polipleri ve çevrelerindeki displazik epitel ile normal görünümlü epitelde de bulunabilir (150). Olgularda rutin kullanılmasının prognoz ve tedavi seçimi açısından gerekli olduğunu savunan araştırmalar vardır.

Sheikh ve arkadaşları 15 tanesi aynı zamanda karsinoma içeren 42 adet high grade displazili adenomda p53 ekspresyonunu analiz etmiştir. İn situ karsinom içeren adenomlar %93 p53 (+)'tir, buna karşın in situ karsinom içermeyen adenomların %48'i p53 (+)'tir (151).

Visca ve arkadaşları adenomlarda, kolorektal karsinomlarda ve kolorektal karsinoma komşu mukozada p53 ekspresyonunu karşılaştırmıştır. Araştırmacılar 100 tane adenom ve 100 tane tümöre komşu non-neoplastik mukoza içeren adenokarsinom ile kontrol grubu olarak non-neoplastik hastalık nedeniyle kolon rezeksiyonu yapılmış formalinle fikse-parafine gömülü arşiv materyalini kullanmışlardır. Normal mukozada nükleer p53 boyanması (-) olup tümöre komşu non-neoplastik mukozada orta derecede p53 ekspresyonu izlenmiştir. Orta derecede displazili adenomların %52'sinde ve ağır derecede displazili adenomların tamamında, ayrıca adenokarsinomların %63'ünde p53 ekspresyonunun yüksek olduğu bulunmuştur (152).

Zalata ve arkadaşları senkron lenf nodu metastazı bulunan 36 kolorektal karsinomlu hastada yaptıkları çalışmada primer tümör ve metastazlarında p53, bcl-2 ve c-myc ekspresyonlarını değerlendirmiş, sonuçta metastatik tümörün primer tümöre göre daha diffuz p53 (+)'liği gösterdiğini bulmuştur(153).

Bizim çalışmamızda normal kolon mukozasında, artan derecede displaziye sahip adenomlarda ve farklı diferansiasyona sahip kolorektal adenokarsinomlarda p53 ekspresyonları değerlendirildi. p53 ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmamış olup iyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında yine p53 boyanma sonuçları arasında anlamlı fark yoktu. Fakat kolorektal adenomlar ve karsinomlar ile non-neoplastik mukoza arasında p53 ekspresyonu açısından literatürle uyumlu olarak anlamlı farklılık tespit edildi, ayrıca p53 ekspresyon şiddeti ile kolorektal adenomlardaki displazi derecesi arasındaki ilişki anlamlı bulundu.

CD10 tek zincirli bir hücre yüzey glikoproteinidir. Neprisin, enkefalinaz, nötral endopeptidaz ve common akut lenfoblastik lösemi antijeni (CALLA) diğer isimleridir. CD10, birçok biyoaktif peptidi parçalayan çinko bağımlı bir peptidaz (metalloproteaz) olarak görev yapar. Kolorektal kanserde tümör hücreleri, stromal hücreler ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerde CD10 ekspresyonu görülmektedir. Nonneoplastik kolonda CD10 ekspresyonu görülmemektedir. CD10 ekspresyonu high-grade displazili adenomlar, intramukozal ve invaziv kolorektal kanserde anlamlı derecede artmıştır. Sonuç olarak CD10 ekspresyonu tümör gelişimi ve progresyonu ile ilişkilidir (139).

Tae Jung Jang ve arkadaşları toplam 123 hastada (22 low grade tubular adenoma, 27 high grade tubular adenoma, 10 intramukozal kolorektal karsinom ve 32 invaziv

kolorektal karsinom) immunhistokimyasal CD10 ve CD15 ekspresyonunu değerlendirmiştir. Kolorektal kanserde tümör hücreleri (tCD10), stromal hücreler (sCD10) ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerde (iCD10) CD10 ekspresyonu görülmektedir, nonneoplastik kolon mukozasında ve hiperplastik polipte CD10 ekspresyonu görülmemektedir. Sonuçta tCD10 ekspresyon düzeyi invaziv kolorektal karsinomda nonneoplastik hastalıklar ve low grade tubular adenomadakinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, high grade tubular adenoma, intramukozal kolorektal karsinom ve invaziv kolorektal karsinomdaki ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. sCD10 ekspresyon düzeyi diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında (intramukozal kolorektal karsinom hariç) invaziv kolorektal karsinomda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, high grade tubular adenoma ve intramukozal kolorektal karsinom ile arasında ekspresyon düzeyi açısından fark görülmemiştir. Sonuç olarak adenomlarda tCD10 ve sCD10'ın her ikisi de displazi derecesi ile ilişkili bulunmamış, iCD10 ekspresyon düzeyi tüm diğer hastalıklara kıyasla invaziv kolorektal karsinomda en yüksek tespit edilmiştir (154).

Yao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CD10 ekspresyonunun tümör progresyonunda önemli rol oynadığını, CD10 ekspresyonu ile kolorektal karsinomun karaciğer metastazı arasında anlamlı ilişki olduğunu bulmuştur (155). Fujita ve arkadaşları 167 kolorektal karsinom ve uygun normal kalın barsak doku örneğinde CD10 immunhistokimyasal ekspresyonu ve real-time PCR kullanarak CD10 mRNA düzeyini belirlemiş, bunların kanser progresyonu ve prognozla ilişkisini araştırmıştır. Sonuç olarak 167 kolorektal karsinomun 138'inde normal dokuya kıyasla CD10 mRNA overekspresyonu belirlenmiş, ancak prognozla anlamlı ilişki bulunmamıştır (156). Yine Fujita ve arkadaşları 3 yıl sonra çok merkezli yaptıkları çalışmada stage II veya III 1025 kolorektal karsinomlu hastada CD10 ekspresyonu ile çeşitli klinikopatolojik parametreyi değerlendirmiştir. Sonuçta patolojik T (pT), patolojik N (pN), venöz invazyon, fokal dediferansiasyon ve CD10 ekspresyonunun karaciğer metastazıyla ilişkili olduğunu bulmuştur (157).

Kumagai ve arkadaşları 47 primer ince barsak adenokarsinom tanılı olguda yaptıkları çalışmada CD10'un tümörün superfisial alanlarında derin alanlara göre daha fazla eksprese edildiğini, CD10 (-) ADK'ların derin alanlarıyla CD10(+) ADK'ların superfisial alanları karşılaştırıldığında benzer tubuler yapıda ancak high grade atipi içerdiğini, CD10'nun polipoid tümöral alanlarda daha fazla (+) olduğunu, invazyon derinliğinin CD10 (-) olanlarda CD10 (+) olanlara göre daha fazla olduğunu, tümör

boyutunun CD10 (+) grupta CD10 (-) olanlara göre daha büyük olduğunu ve lenfatik invazyon eğiliminin CD10 (+) grupta CD10 (-) olanlardan daha az olduğunu bulmuştur (158).

Bizim çalışmamızda bütün gruplarda uygulanan CD10 antikoruna ile epitelyal hücrelerde herhangi bir ekspresyon izlenmemiş olup normal glandlar ve tümöral glandlar-gruplar arasındaki bazı stromal ve inflamatuvar hücrelerde ekspresyon tespit edilmiştir. Bu hücrelerdeki boyanma oranlarında; adenomlar arasında ve adenom ile adenokarsinom grupları arasında farklılık görülmedi. Pozitif kontrollerin uygulanması ve değişen dilüsyon oranlarında boyama tekrar edilmesine rağmen sonuçlarda değişiklik tespit edilmedi.

E-cadherin, kalsiyum bağımlı, homotipik etkileşim yoluyla epitelyal hücre-hücre adezyonunun baş mediatörüdür (117). Bu transmembran glikoprotein öncelikle lateral hücre duvarında bulunur ve hücre-hücre epitelyal adezyonda ve epitelin doku bütünlüğünün sağlanmasında kilit rol oynar. Normal epitelyal bütünlüğün devamı için gereklidir (120). Normal kolon epitelinde hücre membranında kuvvetle eksprese olur (121). Kolorektal karsinomların çoğunda ise membranöz ekspresyonu azalır (122). Buna karşı sitoplazmik ekspresyon çoğu kolorektal karsinomda mevcuttur (122). Ekspresyon farkı olağan işlevin kaybını, dolayısıyla adezyon azalmasını ya da yokluğunu işaret eder. Bu ise malign hücrelerin invazyonunu ya da primer tümörden ayrılarak metastazını kolaylaştırır. Sonuçta E-cadherin ekspresyonunda azalma/değişiklik, metastaz yeteneği ve diferansiyasyon kaybı ile ilişkilidir (122). Dolayısıyla hastalığın prognozunu belirlemede ve sağ kalımın değerlendirilmesinde belirleyici olabilir. Ayrıca tedavinin kararlaştırılmasında da yararlanılmaya çalışılmaktadır.

Takahashi ve arkadaşları 43 adet kötü diferansiye kolorektal karsinom olgusunda yaptıkları çalışmada E-cadherin ekspresyonunu tümör santrali ve invaziv alanda değerlendirmiş ve ekspresyonlarında anlamlı fark bulamamışlardır (159). Pekçok çalışmada E-cadherin downregulasyonu ve düşük ekspresyonu kolorektal kanserde diferansiyasyon, grade, progresyon, stage ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (123).

Bizim çalışmamızda normal kolon mukozasında, artan derecede displaziye sahip adenomlarda ve farklı diferansiyasyona sahip kolorektal adenokarsinomlarda E-cadherin ekspresyonları değerlendirildi. E-cadherin ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında E-cadherin boyamaları anlamlı

farklılık gösterdi, ikili karşılaştırmalara göre anlamlı farklılığın iyi diferansiye adenokarsinom (Grade I) ve kötü diferansiye adenokarsinom (Grade III) arasında olduğu anlaşıldı. Normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında grade III adenokarsinomlarda grade I ve grade II adenokarsinomlara oranla E-cadherin boyanma şiddetinde belirgin azalma izlendi.



7. SONUÇ

Çalışmamızda normal kolon mukozasında, hafif, orta, ağır displazi içeren adenomlarda ve grade I, grade II, grade III kolorektal adenokarsinomlarda COX-2,p53, CD10 ve E-cadherin ekspresyonları değerlendirildi. Bu belirleyiciler bir arada çalışılarak malign transformasyon ayırımında güçlük çekilen adenomlarda ve kolorektal kanserlerde tanıya olan yararı ve birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

- COX2 ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenom olguları için anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,121$). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında aynı şekilde COX2 ekspresyonu açısından gruplar arasında farklı boyanma oranları saptanmadı($p=1,000$). Yine normal kolon mukozası ile adenomlar arasında COX2 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmezken ($p>0,05$) normal kolon mukozası ile adenokarsinomlar arasında ve adenomlarla adenokarsinomlar arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,01$).Adenokarsinomlarda normal kolon mukozasına ve adenomlara göre artmış COX-2 ekspresyonu mevcuttu. Ancak COX-2 belirginliği ile tümörlerin diferansiyasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı($p=0,99$).

- p53 ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,208$). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında yine p53 boyama sonuçları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,993$). Fakat kolorektal adenomlar ve adenokarsinomlar ile non-neoplastik mukoza arasında p53 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,005$), p53 ekspresyon şiddeti ile kolorektal adenomlardaki displazi derecesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,03$).

- Bütün gruplarda uygulanan CD10 antikoru ile epitelyal hücrelerde herhangi bir ekspresyon izlenmemiş olup normal glandlar ve tümöral glandlar-gruplar arasındaki bazı stromal ve inflamatuvar hücrelerde ekspresyon tespit edilmiştir. Pozitif kontrollerin uygulanması ve değişen dilüsyon oranlarında boyama tekrar edilmesine rağmen sonuçlarda değişiklik tespit edilmedi. Bu nedenle herhangi bir sonuç elde edilememiştir.

- E-cadherin ekspresyonu açısından hafif, orta ve ağır displazi içeren adenomlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=1,000$). İyi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinom olgularının karşılaştırmalarında E-cadherin boyamaları anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalara göre anlamlı farklılığın iyi diferansiye

adenokarsinom (Grade I) ve kötü diferansiye adenokarsinom (Grade III) arasında olduğu anlaşıldı. Normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında grade III adenokarsinomlarda grade I ve grade II adenokarsinomlara oranla E-cadherin boyanma şiddetinde belirgin azalma izlendi($p<0,001$). Bulgular E-cadherin boyanmasının hücre membranından sitoplazmaya geçmesiyle, karsinogenezin birlikte ilerlediğini işaret etmekte idi. Diferansiasyon kaybıyla tümörlerde E-cadherin ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığı ve anormal boyanma paterni (sitoplazmik veya nükleer) ile negatif özellik kazandığı anlaşıldı.



8. KAYNAKLAR

- 1- Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009: 862-864.
- 2- Fred t.Bosman, Fatıma Carnerio, Ralph H.Hruban: World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System, pp. 131-181, IARC Press, Lyon, France, 2010.
- 3- Rosai J. Gastrointestinal tract. Large bowel. In: Rosai J. Rosai and ackerman"s surgical pathology, 10th ed. Philadeldphia: Mosby, Vol I; 2011: 731-802.
- 4- Moore KL, Persaud TVN. The developing human: clinically oriented embriyoloji, 6th ed. Çevirisi Ed. Yıldırım M, Okar İ, Daçık H. Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. Bölüm çevirisi Ertem D. Sindirim sistemi. 1. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 271-302.
- 5- Romolo J.L. Embriyoloji and anatomi of the colon, Shackelford"s Surgery of the Alimentary Tract, 4:3-16, 1996
- 6- Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery. 2004;9:1-9.
- 7- Dere F. Anatomi ders kitabı. Adana 1990;615-632
- 8- Zuidema GD, Condon ER: Surgery Of The Alimentary Tract; Shackelford"s Publication, Philaderphia, 4.ed (1996), pp:114.
- 9- Cecilia M, Fenoglio-Preiser :Gastrointestinal Pathology.Third ed.,Wolters Kluwer/Lippinkott Wiliams&Wilkins, Philadelphia,2008, pp:735-739
- 10- Eroschenko V: Di Fiore Histoloji Atlası (çev.R.Demir)9.baskı. Lippinkott Wiliams&Wilkins ,Palme Yayıncılık 2001,s.206-209.
- 11- Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). Principles of Surgery. New York: Mc Graw Hill Co. 1999;p.1265-382.
- 12- Ross H.M, Reith J.E. Histology: A Text and Atlas. 1985; 414-438
- 13- Sternberg SS: Colon, Chapter 29, in: Histology for Pathologists, ed Sternber SS, Raven Press, New York: 573-588, 1992
- 14- Menten B, Irkörücü O. Kolon Fizyolojisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.31-8
- 15- Guyton AC. Fizyoloji ders kitabı. Ankara 1978;Cilt 3:93-154
- 16- Burgart LJ: Colorectal polyps and other precursor lesions; need for an expande view. Gastroentreol Clin N Am 2000; 31(4): 959-70, 2002.
- 17- <http://www.saglik.gov.tr/sb/default.asp?sayfa=özelistatistik&id=116&kelime=&page=> Sağlık Bakanlığı İnternet Sitesi.
- 18- Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al : Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. 2004;IARC CancerBase No. 5. IARC, Lyon.
- 19- Boyle P, Levin B (Eds.). World Cancer Report. IARC: Lyon, France. 2008.

- 20- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistic, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999;49: 33-64.
- 21- Ferlay J, Shin H-R, Bray F, et al: Cancer Incidence and Mortality Worldwide IARC CancerBase.2010; No. 10, 1027-5614. IARC, Lyon.
- 22- Koo LC, Mang OW, Ho JH. An ecological study of trends in cancer incidence and dietary changes in Hong Kong. *Nutr Cancer.* 1997;28:289-301
- 23- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al: *AJCC Cancer Staging Manual.* 2009; Springer: New York
- 24- T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582 Ankara.
- 25- Lepisto A, Kiviluoto T, Halttunen J, Jarvinen HJ: Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009; 41: 504-509.
- 26- Soliman AS, Bondy ML, Raouf AA, Makram MA, Johnston DA, Levin B. Cancer mortality in Menofeia, Egypt: comparison with US mortality rates. *Cancer Causes Control.* 1999;10:349-54.
- 27- Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery.* 2004;9: 57-65.
- 28- Zetl A, Ott G, Makulik A, Katzenberger T, Starostik P, Eichler T, Puppe B, Bentz M, Müller-Hermelink HK, Chott A. Chromosomal gains at 9q characterize enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am J Pathol.* 2002;161:1635-45.
- 29- Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003;1-27
- 30- Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Ross HM. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL(Eds), *Sabiston Textbook of Surgery*, 18th Ed. 1348-1432, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008
- 31- Gordon PH. Malignant Neoplasm of Colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S(Eds.) *Principles and Practice of Surgery for Colon, Rectum and Anus*, 3rd Ed, 489-643, Dnforma Healthcare USA Inc. 2007
- 32- Keighley MRB, Williams NS. Colorektal Cancer: Epidemiology, Aethiology, Pathology, Staging, Clinical Features, Diagnosis and Screening. Dn: Keighley MRb, Williams NS (Eds.) *Surgery of the Anus, Rektum and Colon.* 2nd Ed. 998-1061, WB Saunders Company, London, 1999
- 33- Owen RW. Dietary and chemopreventive strategies. *Recent Results Cancer Res* 1998; 146: 195-213.
- 34- Van Duynhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, Casagrande C, Tjønneland A, et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1441-52.
- 35- Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Wallace K, Haile RW, Church TR, et al. Prolonged effect of calcium supplementation on risk of colorectal adenomas in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:129-36.

- 36- Lanas A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase inhibition in the gastrointestinal tract: a trip from peptic ulcer to colon cancer. *Am J Med Sci.* 2009;338:96-106.
- 37- Miliaras S, Miliaras D, Vrettou E, Zavitsanakis A, Kiskinis D. The effect of aspirin and high fibre diet on colorectal carcinoma: a comparative experimental study. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 59-61.
- 38- Tzelepi V, Grivas P, Kefalopoulou Z, Kalofonos H,Varajis JN, Melachrinou M, Sotiropoulou-Bonikou G. Estrogen signaling in colorectal carcinoma microenviroment: expression of ERB1, AIB-1, and TIF-2 is upregulated in cancer-associated myofibroblasts and correlates with disease progression. *Virchow Archiv* 2009; 454: 389-399.
- 39- Witte D, Chirala M, Younes A, Li Y, Younes M. Estrogen reseptor beta is expressed in human colorectal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 940-944.
- 40- Smith JP, Wood JG, Solomon TE. Elevated gastrin levels in patients with colon cancer or adenomatous polyps. *Dig Dis Sci.* 1989;34:171-4.
- 41- Nemeth J, Taylor B, Pauwels S, Varro A, Dockray GJ. Identification of progastrin derived peptides in colorectal carcinoma extracts. *Gut.* 1993;34:90-5.
- 42- Ciccotosto GD, McLeish A, Hardy KJ, Shulkes A.Expression, processing, and secretion of gastrin in patients with colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 1995;109:1142-53.
- 43- Finley GG, Koski RA, Melhem MF, Pipas JM, Meisler AI. Expression of the gastrin gene in the normal human colon and colorectal adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1993;53:2919-26.
- 44- Klein I, Parveen G, Gavaler JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1982;97:27-30.
- 45- Ezzat S, Strom C, Melmed S.Colon polyps in acromegaly.*Ann Intern Med.*1991;114:754-5.
- 46- Vasen HF, van Erpecum KJ, Roelfsema F, Raue F, Koppeschaar H, Griffioen G, van Berge Henegouwen GP. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 1994;131:235-7.
- 47- Schottenfeld D. Radiation as a risk factor in the natural history of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1983;84:186-7
- 48- Greenwald R, Barkin JS, Hensley GT, Kalser MH. Cancer of the colon as a late sequel of pelvic irradiation. *Am J Gastroenterol.* 1978;69:196-8.
- 49- Castro EB, Rosen PP, Quan SH. Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus. *Cancer.* 1973;31:45-52.
- 50- Chapkin RS, Gao J, Lee DY, Lupton JR. Dietary fibers and fats alter rat colon protein kinase C activity: correlation to cell proliferation. *J Nutr.* 1993;123:649-55
- 51- Vernick LJ, Kuller LH. A case-control study of cholecystectomy and right-side colon cancer: the influence of alternative data sources and differential interview participation proportions on odds ratio estimates. *Am J Epidemiol.* 1982;116:86-101

- 52- Ming-Chai C, Chi-Yuan C, Pei-Yu C, Jen-Chun H. Evolution of colorectal cancer in schistosomiasis: transitional mucosal changes adjacent to large intestinal carcinoma in colectomy specimens. *Cancer*. 1980;46:1661-75.
- 53-Adami HO, Meirik O, Gustavsson S, Nyrén O, Krusemo UB. Colorectal cancer after cholecystectomy: absence of risk increase within 11-14 years. *Gastroenterology*. 1983;85:859-65.
- 54- Rivard JY, Bedard A, Dionne L. Colonic neoplasms following ureterosigmoidostomy. *J Urol*. 1975;113:781-6.
- 55- Rubio CA, Nylander G, Wallin B, Sveander M, Alun ML, Duvander A. Carcinogenesis at colonic anastomotic sites. An animal study. *Dis Colon Rectum*. 1984;27:468-70.
- 56- Tomera KM, Unni KK, Utz DC. Adenomatous polyp in ileal conduit. *J Urol*. 1982;128:1025-6.
- 57- Harpaz N, Saxena R. Large Intestine. In: Weidner N, Cote RJ, Suster SS, Weiss LM. *Modern surgical pathology*, 1st ed. Philadelphia: Saunders, Vol I; 2003: 749-852.
- 58- Goodin GS, McCarville MB, Thibodeau SN, Skapek SX, Khoury JD, Spunt SL. Prolactinoma as the first manifestation of gardner's syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 409-412.
- 59- O'Brien MJ: Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36: 947-968.
- 60- Nieuwenhuis MH, Vasen HFA. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 153-161.
- 61- Lewis JH, Ginsberg AL, Toomey KE. Turcot's syndrome. Evidence for autosomal dominant inheritance. *Cancer*. 1983; 51: 524-528.
- 62- Brosens LA, Van Hattem A, Hyland LM, et al: Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007;56:965-967.
- 63- Schreiber IR, Baker M, Amos C, et al: The hamartomatous polyposis syndrome: clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-490.
- 64- Jansen M, de Len WW, Baas AF, et al : Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. *Gut* ;2006;55:1.
- 65- Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009; 76: 1-18.
- 66- Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
- 67- Vasen HF, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
- 68- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, DE LA Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96: 261-8.

- 69- Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Epithelial neoplasms of the colon. In: *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2008; 899-1020
- 70- Jass JR: Gastrointestinal polyposis: clinical, pathological and molecular features. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36: 927-946.
- 71- Lambert R, Kudo SE, Vieth M, Allen JI et al: Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:1182-1199.
- 72- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al: Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595.
- 72- B J Rembacken, T Fujii, A Cairns, M F Dixon, S Yoshida: Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355: 1211-14
- 73- Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al: Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg pathol* 2003; 27: 65-81.
- 74- Barry Iacopetta : Are there two sides to colorectal cancer? *Int. J. Cancer* 2002;101:403-408 .
- 75- T.Higuchi,K.Sugihara,J R Jass:Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum.*Histopathology*.Volume 47,Issue 1, pages 32-40,July 2005
- 76- Odze&Goldblum:*Surgical Pathology of the GI Tract,Liver,Biliary Tract, and Pancreas*.2nd ed
- 77- Wang LC, Lee HC, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB: Gastrointestinal polyps in children. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 196-201.
- 78-Ya da S, Matsumoto T, Kudo T,et al: Colonic obstruction due to giant inflammatory polyposis in a patient with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2005; 40: 536- 539.
- 79- Cooper HS . *Intestinal neoplasms*. In: Mills SE. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, Vol II; 2004: 1543-1601.
- 80- Quinn M, BP, Brock A, Jones j, *Cancer Trends in England and Wales 1950-1999*. The Stationery Office: London, 2001
- 81- Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, Wayne JD, Bond J, Schapiro M, Stewart ET, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;328:901-6.
- 82- Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:653-7.
- 83- Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. *Prev Med*. 1996;25:44-5.
- 84- Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr, Beck GJ, Bond JH, Colacchio TA, Collier JA, Frankl HD, Haile RW, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins

- to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:141-7.
- 85- Savafi B, Erinanç H, Perçinel S, Ensari A. Kolorektal karsinogenez. *Güncel Gastroenteroloji* 2007; 11: 27-33.
- 86- Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma-carcinoma equence. *Br J Surg* 2002; 89: 845-860.
- 87-Sönmez Ü, Ergür BU. Wnt sinyal mekanizması ve omurga gelişimi üzerine etkisi. *J Turkish Spin Surg* 2002; 13: 17-21.
- 88- Behrens J. The role of the Wnt signalling pathway in colorectal tumorigenesis. *Biochem Soc Trans* 2005; 33; 672-675.
- 89- Kirchner T, Brabletz T. Patterning and nuclear beta-catenin expression in the colonic adenoma-carcinoma sequence. Analogies with embryonic gastrulation. *Am J Pathol* 2000; 157: 1113-1121.
- 90- Lugli A, Zlobec I, Minco P, Baker K, Tornillo L, Terracciano L, Jass JR. Prognostic significance of the wnt signalling pathway molecules APC, β -catenin and E-cadherin in colorectal cancer – a tissue microarray – based analysis. *Histopathology* 2207; 50: 453-464.
- 91- Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al: Pathological Assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod pathol* 2007; 20: 843-855.
- 92- Jernvall P, Makinen MJ, Karttunen TJ, Makkela J, Vihko P. Loss of heterozygosity at 18q21 is indicative of recurrence and therefore poor prognosis in a subset of colorectal cancers. *Br J Cancer* 1999; 79: 903-908.
- 93- Srivastava S, Verma M, Henson DE. Biomarkers for early detection of colon cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1118-1126.
- 94- Galon J, Costes A, Sanchez- Cabo F, Kirilovsky a, et al: Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964.
- 95- Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C, Kolon ve Rektum Kanserleri, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul, 2010, 20-25-42-101
- 96- Menten B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 2004;9:36-8
- 97- Kodner I.J. Fry D.R., Fleshman J.W. Birnbaum E.H. Colon Rektum and Anus: Diagnosis *Schwartz Principles of Surgery*, 2:1262-64, 1994
- 98- 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
- 99- Roy M. Soetikno, MD, MS; Tonya Kaltenbach, MD, MS; Robert V. Rouse, MD; Walter Park, MD; Anamika Maheshwari, MD; et al. Prevalence of Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms in Asymptomatic and Symptomatic Adults. *JAMA*. 2008;299(9):1027-1035. doi:10.1001/jama.299.9.1027.
- 100- Jass JR. Tumors of the intestines. In: Fletcher C. *Diagnostic histopathology of tumors*, 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Voll I; 2003: 369-409.

- 101- Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, Gabriella DC, Angela LB, Renato C et al. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1429-1439.
- 102- Kirchner T, Reu S : Development of molecular-pathologic entities of colorectal cancer. *Pathologie* 2008; 29(2): 264-269.
- 103- Makinen MJ: Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50: 131-150.
- 104- Lin JJ, Cogbill CL, Athota PJ, Tsung SH, Kwak YS. Superficial spreading adenocarcinoma of appendix, cecum, and terminal ileum. *Dis Colon Rectum*. 1980;23:587-9.
- 105- Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17:311-8.
- 106- Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005;23:8706-12.
- 107- Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology*. 1981;5:141-63.
- 108- Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, Fenoglio-Preiser CM, Napier J, Horne CH, Lopez MJ, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*. 1986;150:195-203
- 109- Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin K ratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Edit rler). Kolon Rektum ve Anal B lge Hastalıkları, İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.427-50
- 110- Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16: 376-388.
- 111- Ogawa T, Yoshida T, Tsuruta T, Tokuyama W, et al: Tumor budding is predictive of lymphatic involvement and lymph node metastases in submucosal invasive colorectal adenocarcinomas and in non-polypoid compared with polypoid growths. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44: 605-614.
- 112- Puppa G, Colombari R, Pelosi G, Ueno H: Pericolonic tumour deposits in colorectal cancer patients: the challenge is on-going. *Histopathology* 2008; 52: 767-768.
- 113- Nourich Sharifi, Kamran Ghalffarzagagan, Hossein Ayatollahi: Evaluation of Angiogenesis in Colorectal Carcinoma by CD34 Immunohistochemistry Method and its Correlation with Clinicopathologic Parameters..*Acta Medica Iranica* 2009; 47(3):161-164.
- 114- Govindarajan A, Baxter NN: Lymph node Evaluation in early-stage colon cancer. *Clin colorectal Cancer* 2008;7: 240-246.
- 115- Walther A, Houlston R, Tomlinson I: Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a metaanalysis. *Gut* 2008;57: 941-950.
- 116- Jennifer L. Sallee, Erika S. Wittchen, and Keith Burrige: Regulation of Cell Adhesion by Protein-tyrosine Phosphatases II. *Cell-Cell Adhesion*. *J Biolchem* Vol. 2006, June 16, 281(24):16189–16192

- 117- Güç D. Adezyon molekülleri. *Asthma Allergy Immunol* 2004; 2: 95-102.
- 118- Kefeli M, Karagöz F, Barış S, Yıldız L, et al: Kolorektal karsinomlarda ECadherin ve Ki-67 ekspresyonunun evre, histolojik tip ve derece ile ilişkisi. *Türk Patoloji Dergisi*, 2005;21(1-2) :008-010 .
- 119- Leo S. Price, Amra Hajdo-Milasinovic, Jun Zhao, et al: Bos Rap1 Regulates Ecadherin- mediated Cell-Cell Adhesion. *The Journal Of Biological Chemistry* 2004; 279(34): 35127–35132.
- 120- Takatsugu Okegawa, Rey-Chen Pong, Yingming Li , Jer-Tsong Hsieh: The role of cell adhesion molecule in cancer progression and its application in cancer therapy . *Acta biochemica polonica* 2004; Vol. 51 No. 2/445–457.
- 121- Wijnhoven BPL, Dinjens WNM, Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 992-1005.
- 122- Ngan CY, Yamamoto H, Seshimo I, Ezumi K, Terayama M, Hemmi H, Takemasa I, Ikeda M, Sekimoto M, Monden M. A multivariate analysis of adhesion molecules expression in assessment of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2007; 95: 652-662.
- 123- Downregulated E-Cadherin Expression Indicates Worse Prognosis in Asian Patients with Colorectal Cancer: Evidence from Meta-Analysis(PLoS One. 2013 Jul 29;8(7):e70858. doi:10.1371/journal.pone.0070858. Print 2013.
- 124- Nye-Thane Ngo, Emile Tan, Paris Tekkis, David Peston, Patrizia Cohen: Differential expression of p53 and p504s in hyperplastic polyp, sessile serrated adenoma and traditional serrated adenoma. *Int j Colorectal Dis.* 25:1193-1200, 2010.
- 125- Rafiq A. Ssheikh, Byung Hee Min, Shagufta Yasmeen, Raymond Teplitz: Correlation of Ki 67, p53, and Adnab-9 Immunohistochemical Staining and Ploidy with Clinical and Histopathologic Features of Severely Dysplastic Colorectal Adenomas. *Digestive Diseases and Sciences.* vol.48, No.1, pp.223-229, Jan 2003
- 126- Rosai J, Special techniques in surgical pathology. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Tenth ed., Mosby, pp.65,858,2011.
- 127- Immunoexpression of the COX-2, p53, and caspase-3 proteins in colorectal adenoma and non-neoplastic mucosa. *Einstein Sao Paulo.* 2013 Dec;11(4):456-61.
- 128- Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97–120.
- 129- Soberman RJ, Christmas P. The organization and consequences of eicosanoid signaling. *J Clin Invest* 2003; 111: 1107-13.
- 130- Dubois RN, Abramson SB, Crofford L. Cyclooxygenase in biology and disease. *The FASEB Journal* 1998; 12: 1063-73.
- 131- Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin Endoperoxide H Synthases (Cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271: 33157-60.
- 132- Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 145–82.
- 133- Turini ME, DuBois RN. Cyclooxygenase-2: A Therapeutic Target. *Annu. Rev. Med* 2002; 53: 35–57.

- 134- Oshima M, Dinchuk JE, Kargman S, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzakos JM, et al. Suppression of intestinal polyposis in APC knockout mice by inhibition of cyclooxygenase- 2 (COX-2). *Cell*.1996; 87: 803- 809.
- 135- Yoshimura R, Sano H, Masuda C, Kawamura M, Tsubouchi Y, Chargui J, et al. Expression of cyclooxygenase- 2' in prostate carcinoma. *Cancer*. 2000; 89: 589-96.
- 136- Denkert C, Winzer KJ, Müller BM, Weichert W, Pest S, Kobel M, et al. Elevated expression of cyclooxygenase- 2 is a negative prognostic factor for disease free survival and overall survival in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2003; 97: 2978- 787.
- 137- Chen Q, Shinohara N, Abe T, Watanabe T, Nonomura K, Koyanagi T. Significance of COX-2 expression in human renal cell carcinoma cell lines. *Int J. Cancer*. 2004; 108, 825- 832.
- 138- PTGS2 (Cyclooxygenase-2) Expression and Survival among Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1490-1497. Published OnlineFirst June 27, 2013.
- 139- The expression of CD10 and CD15 progressively increased during colorectal cancer development (The Korean Journal of Pathology 2013; 47: 340-347 <http://dx.doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2013.47.4.340>)
- 140- Evaluation of risk of liver metastasis in colorectal adenocarcinoma based on the combination of risk factors including CD10 expression: Multivariate analysis of clinicopathological and immunohistochemical factors. Ohji Y et al. *Oncol Rep*.2007.
- 141- Amant F, Steenkiste E, Schurmans K, Verbist L, Abeler VM, Tulunay G, de Jonge E, Massuger L, Moerman P, Vergote I. Immunohistochemical expression of CD10 antigen in uterine adenosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Nov-Dec;14(6):1118-21. 86
- 142- Shipp MA, Look AT. Hematopoietic differentiation antigens that are membrane-associated enzymes: cutting is the key! *Blood*. 1993 Aug 15;82(4):1052-70.
- 143- Dai J, Shen R, Sumitomo M, Goldberg JS, Geng Y, Navarro D, Xu S, Koutcher JA, Garzotto M, Powell CT, Nanus DM. Tumor-suppressive effects of neutral endopeptidase in androgen-independent prostate cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2001 May;7(5):1370-7.
- 144- Song J, Aumüller G, Xiao F, Wilhelm B, Albrecht M. Cell specific expression of CD10/neutral endopeptidase 24.11 gene in human prostatic tissue and cells. *Prostate*. 2004 Mar 1;58(4):394-405.
- 145- Leichman L. Sabe I.M.: Beyond fluorouracil and radiation in rectal cancer therapy. The potential of molecular biology. Perry M.C. American Society of Clinical Oncology Educational book. 178-186,2001.
- 146- Sano H.: Expression of cox-1 and cox-2 in human colorectal cancer. *Cancer Res*. 55:3785-89,1995.
- 147- Wasilewicz MP, Kolodziej B, Bojulko T, Kaczmarczyk M, Sulzyc-Bielicka V, Bielicki D. Expression of cyclooxygenase-2 in colonic polyps. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(9):313-20.

- 148- Han YD, Hong YK, Kang JG, Choi YJ, Park CH. Relation of the expression of cyclooxygenase-2 in colorectal adenomas and adenocarcinomas to angiogenesis and prognosis. *J Korean Soc Coloproctol.* 2010;26(5):339-46.
- 149- Se Min Jang¹, Young Jin Jun¹, Woong Na¹, Kyueng Whan Min¹, Clinicopathologic significance of cyclooxygenase-2 overexpression in colorectal adenocarcinoma, Article first published online: 5 FEB 2010, DOI: 10.1111/j.1755-9294.2009.01064.
- 150- Frank A. Sinicrope, San Bao Ruan, Karen R. Cleary: Tumorigenesis bcl-2 and p53 Oncoprotein Expression during Colorectal. *Cancer Res* 55:237-241, 1995.
- 151- Sheikh RA, Min BH, Yasmeen S, Teplitz R, Tesluk H, Ruebner BH, et al. Correlation of Ki-67, p53, and Adsb-9 immunohistochemical staining and ploidy with clinical and histopathologic features of severely dysplastic colorectal adenomas. *Dig Dis Sci.* 2003;48(1):223-9.
- 152- Visca P, Alò PL, Del Nonno F, Botti C, Trombetta G, Marandino F, et al. Immunohistochemical expression of fatty acid synthase, apoptotic-regulating genes, proliferating factors, and ras protein product in colorectal adenomas, carcinomas, and adjacent non-neoplastic mucosa. *Clin Cancer Res.* 1999; 5(12):4111-8.
- 153- Zalata KR, Elshal MF, Foda AA, Shoma A. Genetic dissimilarity between primary colorectal carcinomas and their lymph node metastases: ploidy, p53, bcl-2, and c-myc expression--a pilot study. *Tumour Biol.* 2015 Aug;36(8):6579-84. doi: 10.1007/s13277-015-3353-y. Epub 2015 Apr 4.
- 154- Tae Jung Jang, Jeong Bae Park, Jong Im Lee. The Expression of CD10 and CD15 Is Progressively Increased during Colorectal Cancer Development, *The Korean Journal of Pathology* 2013; 47: 340-347.
- 155- Yao T, Tsutsumi S, Akaiwa Y, Takata M, Nishiyama K, Kabashima A and Tsuneyoshi M: Phenotypic expression of colorectal adenocarcinomas with reference to tumor development and biological behavior. *Jpn J Cancer Res* 92: 755-761, 2001.
- 156- Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Taniguchi H, Shimoda T: Quantification of CD10 mRNA in colorectal cancer and relationship between mRNA expression and liver metastasis. *Anticancer Res.* 2007 Sep-Oct;27(5A):3307-11.
- 157- Fujita S, Taniguchi H, Yao T, Shimoda T, Ueno H, Hirai T, Ohue M. Multi-institutional study of risk factors of liver metastasis from colorectal cancer: correlation with CD10 expression. *Int J Colorectal Dis.* 2010 Jun;25(6):681-6. doi: 10.1007/s00384-010-0913-x. Epub 2010 Mar 5.
- 158- Kumagai R, Kohashi K, Takahashi S, Yamamoto H, Hirahashi M, Taguchi K, Nishiyama K, Oda Y. Mucinous phenotype and CD10 expression of primary adenocarcinoma of the small intestine. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 7;21(9):2700-10. doi: 10.3748/wjg.v21.i9.2700.
- 159- Takahashi S, Kohashi K, Yamamoto H, Hirahashi M, Kumagai R, Takizawa N, Nakamura K, Maehara Y, Tanaka M, Takayanagi R, Oda Y. Expression of adhesion molecules and epithelial-mesenchymal transition factors in medullary carcinoma of the colorectum. *Hum Pathol.* 2015 Sep;46(9):1257-66. doi: 10.1016/j.humpath.2015.05.023. Epub 2015 Jun 10.

