

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KOLON ADENOKARSİNOMLARINDA STAT3, BCL-XL VE
MMP-2 PROTEİNLERİNİN SALINIMININ TANISAL DEĞERİ
VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gökhan ARTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

| | |
|-------|-------|
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |

İrem ve Aysel'ime...

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca eğitimimde ve tezimi hazırlamamda emeğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İbrahim Hanefi ÖZERCAN'a ve Anabilim Dalımız öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Mustafa AKIN'a, birlikte güzel ve zor günleri paylaştığım asistan arkadaşlarıma, her konuda bana yardımcı olan laboratuvar ve büro çalışanlarına, ailemden başta eşim olmak üzere anneme, abilerime ve dünyanın en güzel evlatları olan İrem ve Asel'e sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Kolon adenokarsinomları gastrointestinal sistemin en yaygın malignitesi olup kolorektal malignitelerin %98'ini oluşturmaktadır. Prognozda önemli olan birçok faktör tanımlanmıştır. Tümörün histolojik evresi ve derecesi, lenf düğümü metastazı, DNA ploidişi prognostik faktörler arasında sayılabilir. Çalışmamızda kolon adenokarsinomlarında STAT3, Bcl-xL ve MMP-2'nin salınımı ve bunların prognostik faktörlerle ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya Anabilim Dalımız arşivinden rastgele seçilen 45 kolon adenokarsinomu (15 iyi diferansiye, 15 orta derecede diferansiye, 15 az diferansiye) ve 15 normal kolon mukozası örneği alındı. Kesitlere immünohistokimyasal olarak STAT3, Bcl-xL ve MMP-2 uygulanarak tümörün diferansiyasyon derecesi arasındaki farklılıklar ile prognostik faktörler arasındaki ilişki araştırıldı.

STAT3 boyanma şiddeti ve yaygınlığı normal mukoza ve karsinom grubu arasında anlamlı farklılık gösterirken ($p < 0.05$) Bcl-xL'de farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). STAT3 yaygınlığı ile diferansiyasyon dereceleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). STAT3 yaygınlığı ve şiddeti ile tümör çapı ve lenf düğümü metastazı arasında farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Bcl-xL yaygınlık ve şiddeti ile tümörün diferansiyasyonu, lenf düğümü metastazı ve tümör çapı arasındaki ilişki anlamsızdı ($p > 0.05$). MMP-2 şiddeti normal mukoza ile karsinom grubu arasında ve karsinomun diferansiyasyon dereceleri arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.05$). MMP-2 yaygınlığı ile tümör çapı arasında ters korelasyon bulundu ($r = -0,318$).

Sonuç olarak; STAT3 salınımı normal mukoza ile karsinom grubu arasında ve karsinomların diferansiyasyon derecelerinde farklılık gösterirken aynı ilişki Bcl-xL'de görülmedi. MMP-2 yaygınlığında normal mukoza ile karsinom grubu arasında ve karsinomun diferansiyasyon dereceleri arasında farklılık görülmezken şiddet yönünden anlamlı farklılıklar görüldü. Her üç belirteç ile lenf düğümü metastazı ve tümör çapı ilişkisinde sadece MMP-2 yaygınlığı ile tümör çapı arasında ters bir korelasyon izlenmiş olup diğer belirteçlerde anlamlı bir fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Kolon adenokarsinom, STAT3, Bcl-xL, MMP-2, prognostik faktör.

ABSTRACT

THE EXPRESSION OF STAT3, BCL-XL AND MMP-2 PROTEINS IN COLON ADENOCARCINOMAS AND THEIR RELATIONSHIP WITH PROGNOSTIC FACTORS

Colon adenocarcinomas are the most common malignancy of gastrointestinal tract and create the %98 of all colorectal carcinomas. Many important factors are described in the prognosis. Histological grade and stage of the tumour, lymph node metastasis and DNA ploidy are some of these. In our study we aimed to determine the relationship between STAT3, Bcl-xL and MMP-2 expression and prognostic factors.

In our study, 45 colon adenocarcinomas (15 well, 15 medium degree and 15 poorly differentiated) and 15 normal colon mucosa samples were selected randomly. To the samples, STAT3, Bcl-xL and MMP-2 as immunohistochemicals were applied and the correlation between degrees of differentiation, tumor size, lymph node metastasis and these markers were evaluated.

There was a relationship between the normal mucosa and carcinoma group at the intensity and diffusiveness of STAT3 staining ($p < 0.05$), but not at Bcl-xL ($p > 0.05$). The difference between diffusiveness of STAT3 and the degrees of differentiation was significant ($p < 0.05$). There was no relationship between intensity and diffusiveness of STAT3 staining and tumor size and lymph node metastasis ($p > 0.05$). The relationship between the intensity and diffusiveness of Bcl-xL staining and tumor size and lymph node metastasis was not statistically significant ($p > 0.05$). The intensity of MMP-2 differed significantly between the normal mucosa and the carcinoma group and the degrees of differentiation ($p < 0.05$). There was a negative correlation between the diffusiveness of MMP-2 and tumour size ($r = -0,318$).

In conclusion, STAT3 expression was significantly different between the normal mucosa and carcinoma group and at the degrees of differentiation, but not at Bcl-xL. There was no difference at the diffusiveness of MMP-2 between normal mucosa and carcinoma group and at the degrees of differentiation but differences were noted at the intensity of MMP-2. In the relationship between these markers and

tumor size and lymph nod metastasis, only the diffusiveness of MMP-2 had a negative correlation with tumour size.

Key words: Colorectal carcinoma, STAT3, Bcl-xL, MMP-2, prognostic factors.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| BAŞLIK SAYFASI | i |
| ONAY SAYFASI | ii |
| İTHAF | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| TABLO LİSTESİ | xi |
| ŞEKİL LİSTESİ | xii |
| KISALTMALAR LİSTESİ | xiii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. KOLONUN NORMAL YAPISI VE GELİŞİMİ | 3 |
| 1.1.1. EMBRİYOLOJİ | 3 |
| 1.1.2. ANATOMİ | 3 |
| 1.1.3. HİSTOLOJİ | 7 |
| 1.1.4. FİZYOLOJİ | 9 |
| 1.2. KOLON KARSİNOMLARI | 10 |
| 1.2.1. EPİDEMİYOLOJİ | 10 |
| 1.2.2. ETİYOLOJİ | 11 |
| 1.2.2.1. Diyet ve Yaşam Tarzı | 11 |
| 1.2.2.2. Kronik İnflamatuar Bağırsak Hastalığı | 11 |
| 1.2.2.3. Radyasyon | 12 |
| 1.2.2.4. Öncü Lezyonlar | 12 |
| 1.2.2.4.1. <i>Aberran Kript Odağı</i> | 12 |
| 1.2.2.4.2. <i>Adenomlar</i> | 13 |
| 1.2.2.4.2.1. Tübüler Adenom | 13 |
| 1.2.2.4.2.2. Villöz Adenom | 14 |
| 1.2.2.4.2.3. Tübülovillöz Adenom | 14 |
| 1.2.2.4.2.4. Yassı (Flat) Adenom | 14 |
| 1.2.2.4.3. <i>Diğer Polipler</i> | 14 |
| 1.2.2.4.3.1. Serrated Lezyonlar | 14 |
| 1.2.2.4.3.2. Jüvenil Polip | 15 |
| 1.2.2.4.3.3. Peutz – Jeghers Polipleri | 15 |
| 1.2.2.4.3.4. İnflamatuar Polip (Psödopolip) | 15 |
| 1.2.2.4.4. <i>Polipozis Sendromları</i> | 15 |
| 1.2.2.4.4.1. Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) | 15 |
| 1.2.2.4.4.2. Lynch Sendromu | 16 |
| 1.2.2.4.4.3. Serrated Polipozis | 16 |
| 1.2.2.4.4.4. Jüvenil Polipozis Sendromu | 16 |
| 1.2.2.4.4.5. Peutz – Jeghers Sendromu | 17 |

| | | |
|-------------|--|----|
| 1.2.2.4.4.6 | Cowden Sendromu | 17 |
| 1.2.2.4.4.7 | Cronkhite – Canada Sendromu | 17 |
| 1.2.2.4.4.8 | MUTYH İlişkili Polipozis | 17 |
| 1.2.2.5. | Diğer Nedenler | 18 |
| 1.2.3. | GENETİK YATKINLIK | 18 |
| 1.2.4. | KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER | 18 |
| 1.2.4.1. | Kromozomal İnstabilite | 18 |
| 1.2.4.1.1. | <i>Adenomatöz Polipozis Coli (APC) Geni</i> | 19 |
| 1.2.4.1.2. | <i>K-ras Geni</i> | 19 |
| 1.2.4.1.3. | <i>p53 Geni</i> | 20 |
| 1.2.4.1.4. | <i>Kromozom 18q'nun Heterozigosite Kaybı</i> | 21 |
| 1.2.4.2. | Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI) | 22 |
| 1.2.4.3. | Epigenetik yolak (Metilasyon Anomalileri) | 23 |
| 1.2.5. | LOKALİZASYON | 23 |
| 1.2.6. | KLİNİK ÖZELLİKLER | 23 |
| 1.2.7. | MAKROSKOBİ | 24 |
| 1.2.8. | HİSTOPATOLOJİ | 24 |
| 1.2.8.1. | Adenokarsinomların Alt tipleri | 25 |
| 1.2.8.1.1. | <i>Müsinöz Adenokarsinom</i> | 25 |
| 1.2.8.1.2. | <i>Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom</i> | 28 |
| 1.2.8.1.3. | <i>Medüller Karsinom</i> | 28 |
| 1.2.8.1.4. | <i>Serrated Adenokarsinom</i> | 28 |
| 1.2.8.1.5. | <i>Kribriform Komedo Tip Adenokarsinom</i> | 28 |
| 1.2.8.1.6. | <i>Mikropapiller Adenokarsinom</i> | 29 |
| 1.2.8.2. | Adenoskuamöz Karsinom | 29 |
| 1.2.8.3. | İğsi Hücreli Karsinom | 29 |
| 1.2.8.4. | Skvamöz Hücreli Karsinom | 29 |
| 1.2.8.5. | İndiferansiye Karsinom | 30 |
| 1.2.8.6. | Nöroendokrin Tümörler | 30 |
| 1.2.9. | EVRELEME | 31 |
| 1.2.9.1. | Tümör İnvazyonu (T) | 31 |
| 1.2.9.2. | Lenf Düğümü Tutulumu (N) | 31 |
| 1.2.10. | DERECELEME | 34 |
| 1.2.11. | YAYILIM VE METASTAZ | 35 |
| 1.2.12. | TEDAVİ | 36 |
| 1.2.12.1. | Kolon Rezeksiyonu | 36 |
| 1.2.12.2. | Laparoskopik kolektomi | 36 |
| 1.2.12.3. | Metastatik Lezyonların Çıkarılması | 36 |
| 1.2.12.4. | Kemoterapi | 37 |
| 1.2.12.5. | Hepatik Arteriyel İnfüzyon | 37 |
| 1.2.12.6. | Radyoterapi | 37 |
| 1.2.12.7. | Preoperatif Kemoradyasyon | 37 |
| 1.2.12.8. | Adjuvan Radyoterapi | 37 |
| 1.2.13. | KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA TÜMÖR BELİRTEÇLERİ | 38 |
| 1.2.13.1. | Karsinoembriyojenik antijen (CEA) | 38 |
| 1.2.13.2. | Keratinler | 39 |

| | |
|---|-----------|
| 1.2.13.3. CA-19 | 39 |
| 1.2.13.4. Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri | 39 |
| 1.2.13.5. Adezyon Molekülleri | 39 |
| 1.2.14. PROGNOSTİK PARAMETRELER | 39 |
| 1.2.14.1. Tümör Evresi | 40 |
| 1.2.14.2. Histolojik Derece ve Tip | 41 |
| 1.2.14.3. Tümör Lokalizasyonu | 41 |
| 1.2.14.4. Büyüme Paterni | 41 |
| 1.2.14.5. Cerrahi Sınırlar | 41 |
| 1.2.14.6. Lenfatik Tutulum | 41 |
| 1.2.14.7. Venöz İnvazyon | 42 |
| 1.2.14.8. Perinöral İnvazyon | 42 |
| 1.2.14.9. Obstrüksiyon ve Perforasyon | 42 |
| 1.2.14.10. İnvaziv Alanın Natürü | 42 |
| 1.2.14.11. Peritümöral Lenfosittik İnfiltrasyon | 42 |
| 1.2.14.12. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon | 42 |
| 1.2.14.13. Reaktif Lenf Düğümleri | 42 |
| 1.2.14.14. Peritoneal ve serozal yayılım | 43 |
| 1.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER | 43 |
| 1.3.1. STAT3 | 43 |
| 1.3.2. Bcl-xL | 44 |
| 1.3.3. MMP-2 | 45 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 48 |
| 3. BULGULAR | 49 |
| 4. TARTIŞMA | 58 |
| 5. KAYNAKLAR | 63 |
| 6. ÖZGEÇMİŞ | 79 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Kolorektal Tümörlerin Histolojik Sınıflaması | 27 |
| Tablo 2. "Dukes" Evrelemesi | 32 |
| Tablo 3. Astler-Coller Evrelemesi | 32 |
| Tablo 4. Kolorektal tümörlerde TNM evrelemesi | 34 |
| Tablo 5. Kolorektal karsinomların dereceleme sistemi | 35 |
| Tablo 6. Kolorektal karsinomlar ile ilişkili tümör belirteçleri | 38 |
| Tablo 7. Kolorektal karsinomlarda prognostik faktörler | 40 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Olgularda cinsiyet dağılımı | 49 |
| Şekil 2. Olguların yaş ortalamaları | 49 |
| Şekil 3. STAT3'ün kontrol grubu ve karsinomlu olgulardaki yaygınlığı | 50 |
| Şekil 4. İyi diferansiye adenokarsinomlarda STAT3'de (+++) sitoplazmik boyama | 50 |
| Şekil 5. Kontrol grubu STAT3 boyanması izlenmedi (İmmünperoksidaz, X200). | 51 |
| Şekil 6. STAT3'ün kontrol grubu ve karsinomlu olgulardaki şiddeti. | 51 |
| Şekil 7. Az diferansiye adenokarsinomlarda Bcl-xL'de (+++) sitoplazmik boyama | 52 |
| Şekil 8. Kontrol grubunda Bcl-xL'de (+++) sitoplazmik boyanma | 52 |
| Şekil 9. MMP-2'nin kontrol grubu ve karsinomlu olgulardaki şiddeti | 53 |
| Şekil 10. Az diferansiye adenokarsinomlarda MMP-2 (+++) sitoplazmik boyama | 54 |
| Şekil 11. STAT3 yaygınlığı ile tümörün diferansiasyonu arasındaki ilişki | 54 |
| Şekil 12. MMP-2 şiddeti ile tümörün diferansiasyonu arasındaki ilişki | 55 |
| Şekil 13. MMP-2 yaygınlığı ile tümör çapı arasındaki ilişki | 56 |
| Şekil 14. Karsinom gruplarında ortalama tümör çapı | 56 |
| Şekil 15. Karsinom grupları ile lenf düğümü metastazı arasındaki ilişki | 57 |

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|---------------|---|
| ADA | : Az Diferansiye Adenokarsinom |
| AJCC | : Amerikan Kanser Komitesi |
| APC | : Adenomatosis Poliposis Koli |
| Bcl-xL | : B Hücreli Lenfoma Oldukça Büyük |
| DCC | : Deleted in Colorectal Cancer |
| FAP | : Familial Adenomatöz Poliposis |
| HNPCC | : Herediter Nonpoliposis Kolorektal Kanser |
| İDA | : İyi Diferansiye Adenokarsinom |
| JAK | : Janus-Activated Kinase |
| MMP | : Matrix Metalloproteinaz |
| MMR | : Mismatch Tamir |
| MSI-H | : Yüksek Mikrosatellit İstabilite |
| MSI-L | : Düşük Mikrosatellit İstabilite |
| ODA | : Orta Derecede Diferansiye Adenokarsinom |
| STAT | : Transkripsiyonun Sinyal Dönüştürücü ve Aktivatörü |
| TNM | : Primer tümör, Lenf düğümü, Metastaz |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |
| 5-FU | : 5-Flurourasil |

1. GİRİŞ

Kolon adenokarsinomları gastrointestinal sistemin en yaygın malignitesi olup dünya genelindeki mortalite ve morbiditenin ana nedenlerinden birini oluşturmaktadır (1). 2008 yılında dünya genelinde bir milyondan fazla yeni kolorektal karsinom olgusunun olduğu tahmin edilmektedir. Bu tüm kanser türlerinin %9,7'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde akciğer, prostat ve mide karsinomlarından sonra dördüncü, kadınlarda ise meme ve uterin serviks karsinomundan sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşam boyunca kolorektal karsinom gelişme riski hem erkek hem de kadınlarda %5,5, ölüm oranı ise %2'dir (3). Yaş bağımlı insidans, yüksek riskli bölgeler olan gelişmiş ülkeler (Avrupa, Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda) ile düşük riskli bölgeler (Afrika, Asya) arasında yaklaşık 20 kat farklılık göstermektedir (3, 4). İnsidans arasındaki bu büyük farklılık çevresel etkenler ve beslenme alışkanlıkları ile açıklanmaktadır (3). Kolorektal karsinom ve alt tipleri etnik varyasyonlar göstermekte ve zenci ırkta daha yüksek oranda görülmektedir (3, 4).

En sık olarak 60 ile 79 yaşları arasında görülen kolorektal karsinomların insidansı yaşla birlikte artar. Ancak 40 yaş öncesi görülmesi nadir olmakla birlikte bu yaş grubunda genetik yatkınlık ve inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı gelişim söz konusudur (1-4).

Kolorektal karsinom gelişimi endojen (yapısal) ve eksojen (çevresel) faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler önem sırası ile aile hikâyesi, fiziksel aktivite, inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite, kırmızı et, sigara ve alkoldür. Sebze ve lifli gıdalar ile riskin azalması gıdaların antioksidan ve antikarsinojenik etkilerine bağlanabilir. Diyetteki folatın karsinom riskini azalttığına dair birçok çalışma bulunmaktadır (4).

Kolorektal karsinomların %98'ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Büyük çoğunluğu adenomatöz poliplerden gelişmekte olup erken tanı ile tedavide başarılı sonuçlar elde edilebildiğinden önem taşımaktadırlar (5).

Kolorektal karsinomlarda birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Klinik olarak; yaş, cinsiyet, semptomlar önemli olup histopatolojik olarak tümörün evresi, derecesi, lenf düğümü metastazı, DNA ploidi prognostik faktörler arasında

sayılabilir. En önemli prognostik faktör tümör evresidir. En fazla kabul gören TNM evrelemesidir (5).

Kolorektal karsinom ve karsinoma ilerleyiş mekanizmaları çeşitli immünohistokimyasal belirteçlerle değerlendirilmiştir. Transkripsiyonun sinyal dönüştürücü ve aktivatörü 3 (STAT3), STAT ailesinin bir üyesi olup bu proteinler sitoplazmada görevli transkripsiyon faktörleridir ve sitokinler ile büyüme faktörlerinin önemli mediyatörleridir (6). Memelilerde 7 tip STAT tanımlanmış olup STAT3 kromozom 17'de yerleşmiştir (7). Mevcut çalışmalar STAT proteinlerinin hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozisde önemli rol oynadığını göstermektedir (8-10). Birkaç çalışmada STAT3 aktivasyonunun ovaryan kanser hücrelerinin apoptotik sürecine B hücreli lenfoma oldukça büyük(Bcl-xL) proteini salınımını düzenleyerek katkıda bulunduğu gösterilmiştir (11). Yine aktive STAT3'ün melanom hücrelerinin invazyonunu matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) gen transkripsiyonunu düzenleyerek etkilediği görülmüştür (12).

Bcl-xL, Bcl-2 ailesinin bir üyesi olup ilk kez Boise ve ark. tarafından tanımlanmıştır (13). Bu proteinin apoptozisin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (14, 15). Mitokondriyal membran proteini olarak çeşitli uyarılara karşı mitokondrinin elektriksel ve osmotik dengesini düzenleyip hücrelerin ömrünü uzatır (13, 16, 17).

MMP-2 72 kDa ağırlığında bir tip IV kollojenaz olup aynı zamanda Jelatinaz A olarak da bilinmektedir (19, 20). Çinko bağımlı endopeptidaz ailesinden olan MMP-2, bazal membran ve ekstraselüler matriksin birçok bileşenini indirgeyebilir (18). Kolorektal kanser gelişimdeki rolü ilk kez 1992 yılında tanımlanmış olup kanserin erken evrelerinde meydana gelen bazal membran yıkımına katkı sağladığı bilinmektedir (19, 20).

Bu çalışmadaki amacımız kolon adenokarsinomlarında STAT3, Bcl-xL ve MMP-2'nin immünreaktivitesini belirlemek ve prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmaktır.

1.1. KOLONUN NORMAL YAPISI VE GELİŞİMİ

1.1.1. EMBRİYOLOJİ

Primitif bağırsak intrauterin hayatın 4-5. haftasında, embriyoda ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve arka bağırsak (hindgut) olarak farklılaşır (21, 22). Mide embriyonel gelişimin 4. haftasında foregut distal bölümünde fuziform bir genişleme şeklinde belirir. Midgut, duodenum distal bölümü ile ince bağırsaklar ve kolonun sağ yarısını meydana getirir. Beşinci haftada yolk sak ile arasındaki bağlantı dar bir duktus (duktus omfalomezenterikus) ile olur. Midgut ventralinde, yolk sak'ın hemen posteriorundaki şişlik çekumun yerini belirleyerek ince ve kalın bağırsak arasındaki sınır ortaya çıkar. Başlangıçta orta bağırsak kısa mezenter ile posterior abdominal duvara tutunmuş olup orta bağırsağın gelişimi ile mezenter de uzar (22).

Fetal abdominal kavite hızla büyüyen bağırsaklara küçük gelmeye başlar ve karın içi basınç artar. Altıncı haftada midgut ortada duktus omfalomezenterikus olmak üzere hızla büyüyerek umbilikal kord içine herniye olurlar (fizyolojik herniasyon). Midgutun kranial ve kaudal bacakları mezenterin iki bandı ile posterior abdominal duvara tutunmuştur. Bu bandlar sayesinde foregut ve hindgutun ekstraembriyonik çöloma herniye olması engellenmektedir. Bağırsaklar 10. haftada, karın boşluğuna geri dönmeye başlarlar. Bu olaylar sırasında orta bağırsak saatin tersi yönünde 270 derecelik bir dönüş de yapar. Arka bağırsaktan, transvers kolonun 1/3 distalinden anal kanalın üst kısmına kadar olan bağırsaklar gelişir (anal kanalın distal parçası ektodermal anal çukurdan gelişir). Arka bağırsağın kaudal kısmı, ürorektal septum tarafından arkada rektum ve anal kanal; önde de mesane ve üretra olacak şekilde ikiye bölünür (22, 23).

1.1.2. ANATOMİ

Kalın bağırsak, sindirim sisteminin ileoçekal valv ile anüs arasındaki bölümüdür. Yaklaşık 130-150 cm uzunluğunda olup bölümlerine göre çapı 2-8 cm arasında değişir. Sağ fossa iliaca'dan başlayan kolon, ince bağırsağın etrafında bir çerçeve yaparak pelvis boşluğu içinde rektumun çıkış deliği olan anüste sonlanır. Kalın bağırsaklar sağ fossa iliaca'dan başlar ve karın boşluğunun sağ yanından yukarı çıkarak karaciğerin altına gelir. Fleksura coli dekstra adı verilen bir bükümle kıvrılarak sola doğru ilerler. Konveksliği aşağıya ve öne bakan bir kavisle

yatay olarak regio hipokondrika sinistraya ulaşır. Dalağın altında fleksura coli sinistrayı yaparak karın boşluğunun sol kenarı boyunca aşağı iner. Bu inen bölüm yükselen bölüme göre daha derinde olduğundan ince bağırsak kıvrımları ile örtülüdür. Sol fossa iliakaya gelince pelvis içinde S harfi şeklinde kıvrılır. Pelvis boşluğunda sakrumun ön yüzü ile komşuluk yaparak os coccygis önünde anüs ile sonlanır (24).

Kalın bağırsaklar periton içinde ve retroperitoneal alanda karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince bağırsaklar, böbrekler, üreterler ve mesane gibi çok sayıda organla komşuluk gösterir. Kalın bağırsak ince bağırsaktan daha geniştir ve ileum-çekum birleşme yerinde kalın bağırsak içeriğinin ince bağırsağa geçişini engelleyen ileoçekal valv olarak adlandırılan bir kapak bulunur (25).

İnce bağırsaklardan farklı olarak kalın bağırsak duvarında longitudinal kas liflerinin sıkıca bir araya gelmesiyle “taenia”lar, yağ dokusundan oluşan yaprak şeklinde periton ile örtülü “appendices epiploica”lar ve sirküler kas liflerinin oluşturduğu fonksiyonel ceplenmeler olan “haustra”lar bulunmaktadır (25).

Taenia kolilerin genişliği 6-10 mm, kalınlığı 1 mm kadardır. Yerleşim yerlerine göre taenia libera, taenia mezokolika ve taenia omentalis adını alırlar. Her üçü de appendiks vermiformisin çekum ile birleşim yerinden başlar. Taenia libera, kalın bağırsağın tüm bölümlerinde ön yüzde bulunur. Taenia mezokolika, çıkan ve inen kolonda arka yüzün iç kenarında, transvers kolonun arka yüzünün alt tarafında bulunur. Taenia omentalis, çıkan ve inen kolonda arka yüzün dış kenarında, transvers kolonun arka yüzünün üst tarafında bulunur. Sigmoid kolonda taenia sayısı ikiye düşer. Rektuma yaklaştıkça taenia yapılarının ayırt edilmesi zorlaşır. Çünkü rektumda longitudinal kas lifleri tam bir kat haline dönüşürler. O yüzden rektumda taenia coli yapısına rastlanmaz (24).

Taenia coli uzunluğunun kalın bağırsağın uzunluğundan kısa olması nedeniyle taenialar arasında haustra coli adı verilen boğumlar oluşur. Kalın bağırsağın iç yüzünde haustra kolileri birbirinden ayıran mukoza katlantıları plicae semilunaris olarak adlandırılır. Bu plikalar ince bağırsaklarda olduğu gibi tam bir daire şeklinde olmayıp sadece bağırsağın bir bölümünde bulunurlar (24, 25).

Kalın bağırsağın dış yüzeyinde taenia libera boyunca sıralanmış appendices epiploicae (omentalis) adını alan çıkıntılar bulunur. Bu oluşumlar 0,5-1 cm çaplı yağ

kitlelerinin periton ile sarılı uzantılarıdır. En çok transvers kolonda bulunurken çekum ve rektumda bulunmazlar (24).

Kalın bağırsak çekum, kolon (çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon) ve rektum olmak üzere 3 bölüme ayrılmıştır (24, 25).

Çekum, ileoçekal valvin distalinde, aşağıya doğru bir çıkıntı yapan kalın bağırsağın kese biçimindeki başlangıç kısmıdır (24). Sağ fossa iliakada yerleşim gösteren çekum kalın bağırsağın en geniş bölümü olup yaklaşık 6 cm boyunda ve 7,5 cm genişliğindedir (24-26). Çekum arkada m.iliakus ve m.psoas majör üzerine oturur. Burada recessus retroçekalis denen bir çıkmazı oluşturur. Bu çıkmazda appendiks vermiformis bulunur. Çekumun her tarafı periton ile örtülü olmasına rağmen mezosu yoktur (24). Çekum, geniş bir lümenine sahip olması ve duvarının ince olması nedeni ile intestinal obstrüksiyonlarda kolonun en sık perforasyon olan kısmıdır (25-27). Çekum a. mezenterika süperiorun bir dalı olan a.ileokolikanın a.çekalis anterior ve a.çekalis posterior dalları tarafından beslenir. Venleri aynı isimle arterleri takip ederek v.mezenterika süperiora dökülür. Lenfatik dolaşım ise ileokolik lenf düğümü ve daha sonrada süperior mezenterik lenf düğümüne açılır. Sinirsel uyarım süperior mezenterik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik (n. vagus) dallar ile oluşur (24).

Çıkan kolon, çekumun üst kenarından başlar, karın boşluğunun yan bölümünde yukarıya ve arkaya doğru yükselerek karaciğerin alt yüzüne gelir. Karaciğer sağ lobunun alt yüzeyinde fleksura coli dekstrayı yaparak sola kıvrılır ve transvers kolon ile devam eder (24). Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda olan çıkan kolon, arkada kuadratus lumborum kası ve sağ böbreğin alt kısmı ile önde ileum kıvrımları, omentum majusun sağ kenarı ve karın duvarı ile komşudur. Ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür (24, 26, 27). Arka duvarı gevşek bağ dokusu ile karın arka duvarına tutunmuştur. Bazen arka yüzü peritonla örtülü olabilir (26, 27). Çıkan kolon a.mezenterika süperiorun dalları olan a.kolika dekstra ve a.ileokolika tarafından beslenir. Venleri de aynı isimle arterlerle birlikte seyreder ve v.mezenterika süperiora dökülür. Lenfatik drenajı kolika dekstra lenfatik düğüm aracılığı ile süperior mezenterik düğüme olur. Sinirsel uyarımı çölyak ve süperior mezenterik gangliyonlardan gelen sempatik ve parasempatik (n.vagus) dallar ile gerçekleşir (24).

Transvers kolon, fleksura coli dekstradan başlayıp sola doğru uzanarak dalağın alt yüzüne gelip fleksura coli sinistrayı oluşturur. Aşağıya doğru konveks bir kavis yaparak umblikal ve sol hipokondriyak bölgeyi çaprazlayarak geçer. Dalağın alt ucundan aşağıya doğru bükülerek splenik fleksurayı oluşturur. Ortalama 50 cm (30-60 cm) uzunluğuyla kolonun en uzun kısmıdır. Pankreas başından splenik fleksuraya kadar tamamı peritonla örtülüdür ve mezokolon ile karın arka duvarına tutunur (24, 26, 27). A.kolika media esas arterdir. Transvers kolonun sağ ucu a.kolika dekstradan, sol ucu a.kolika sinistradan dallar alır. A.kolika media ve a.kolika dekstra a.mezenterika superiorun, a.kolika sinistra ise a.mezenterika inferiorun dalıdır. Proksimal 2/3 kısmının lenfatik drenajı kolika media lenfatik düğüm aracılığıyla superior mezenterik düğüme, distal 1/3 kısmının ise inferior mezenterik lenf düğümüne dökülür. A.mezenterika superiorun beslediği alanlar superior mezenterik plexus ile a.mezenterika inferiorun beslediği alanlar ise inferior mezenterik plexus ile innerve olur (24).

İnen kolon, fleksura coli sinistradan sol krista iliaka kadar uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğindedir. Kolonun en dar lümen ve en kalın kas tabakasına sahip olan bölümüdür. Sol böbreğin dış kenarını izleyerek psoas majör ve kuadratus lumborum kası arasından krista iliakaya kadar inerek küçük pelvis girişinde sigmoid kolonla sonlanır. Yan ve ön yüzü periton ile örtülü olan inen kolonun arka yüzü gevşek bağ dokusu ile karın arka duvarına yapışır (24, 26, 27). İnen kolonun beslenmesi a.mezenterika inferiorun dalları tarafından sağlanır. Büyük bir kısmı a.kolika sinistradan, aşağıda kalan son kısımları a.sigmoideadan kanlanır. Venleri aynı isimle arterleri takip eder ve v.mezenterika inferiora dökülür. Lenfatik drenajı kolika sinistra lenfatik düğüm aracılığı ile inferior mezenterik lenf düğümüne dökülür. Sinirsel innervasyonu inferior mezenterik plexus ile gerçekleşir. Parasempatik lifleri ise n.erigentesten gelir (24).

Sigmoid kolon, inen kolonun sol krista iliaka seviyesinde pelvise doğru kıvrılması ile başlar. Sakrumun ön yüzünde S3 seviyesinde rektum ile devam eder. S harfi şeklinde kıvrım gösteren kolonun bu segmentinin ortalama uzunluğu 30-40 cm, çapı 5-6 cm'dir (24). Tamamen peritonla sarılıdır ve uzunluğu değişebilen mezokolon ile karın arka duvarına tutunmuştur. Sigmoid kolonun aşağı kısımlarında taenialar incelmeye başlar ve rektuma yakın kısımda tamamen kaybolurlar (24, 26,

27). Sigmoid kolon a.mezenterika inferiorun dalı olan a.sigmoidea tarafından beslenir. Venleri de aynı isimle arterleri takip ederek portal ven sistemine dökülür. Lenfatik dolaşımı sigmoidal lenf düğümü aracılığı ile inferior mezenterik lenf düğümüne dökülür. Sinirsel uyarımı inferior hipogastrik pleksusdan gelen sempatik ve parasempatik lifler aracılığı ile gerçekleşir (24).

Rektum, kalın bağırsağın son kısmı olup 3. sakral vertebra hizasından başlayıp sakrum eğilimini takip ederek os coccygisin 3-4 cm aşağısında anüs ile sonlanır. Uzunluğu 15-16 cm arasındadır (24). Üst kısmı, boş iken 4 cm genişliğinde olup alt kısımdaki ampulla daha geniştir. Rektumda haustralar, “appendices epiploica”lar, mezenter ve taenialar yoktur. 2/3 üst kısmı peritonla örtülüdür. Ön yüzü örten periton mesaneye geçerek erkekte “excavatio rectovezicalis”i uterusu geçerek kadında “excavatio rectouterina (Douglas çukuru)nu” oluşturur. Arka yüzde ise sigmoid kolona kadar retroperitonealdir. Retroperitoneal rektumun önünde ise erkekte mesaneye, kadında vajinaya uzanan Denonvilier fasyası bulunur (26, 28). Anorektal hattın üstünde kalan rektumun beslenmesi a.mezenterika süperiorun uç dalı olan a.rektalis süperior ile aşağısında kalan kısım a.pudenta internanın dalı olan a.rektalis inferior, orta kısmı a.iliaka internanın dalı olan a.rektalis media ile olur. Ayrıca rektuma a.sakralis mediadan da ince dallar gelir. Venöz dolaşım portokaval anastomoz oluşturması açısından önemlidir. V.rektalis süperior v.mezenterika inferiora, v.rektalis media v.iliaka internaya, v.rektalis inferior ise v.pudenta internaya açılır. Lenfatik akım inferior mezenterik lenf düğümüne gerçekleşir. Sinirsel innervasyon rektum ve anal kanalın üst kısımlarında bulunan süperior, inferior ve medial rektal pleksuslar ile gerçekleşir. Parasempatik lifleri ise sakral parasempatik merkezlerden gelir (24).

1.1.3. HİSTOLOJİ

Kolonun çekumdan rektuma kadar olan kolon kısmı hemen hemen aynı histolojik özelliğe sahiptir. Bağırsak içeriği boşalmadan önce depolanarak su, elektrolitler, safra asitleri ve bazı vitaminler emilir. Aynı zamanda koruyucu ve kayganlaştırıcı mukus salgılar ve besinlerin enzimatik olmayan bakteriyel sindirimini sağlar.

Mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere başlıca dört tabakadan oluşur. Rektumda seroza bulunmaz.

Mukoza; epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır. Mukozal yüzey tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşeli olup absorbtif hücreler ve goblet hücreleri içerir. Mukozal yüzeye açılan Liberkühn kripleri de matür absorbtif hücreler ve goblet hücreleriyle devamlılık gösterir. Buna ek olarak, immatür ve farklılaşmamış prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve Paneth hücreleri de kriplerin bazalinde bol miktarda bulunur. Absorbtif hücreler su ve elektrolitleri absorbe ederler. Absorbtif hücreler oval, bazalde yerleşik nükleuslu, eozinofilik ve uniform görünümde hücrelerdir. Goblet hücreleri müsin sentezi, depolanması ve salınımından sorumludur.

Kolon mukozası ince bağırsak mukozasından daha fazla goblet hücresi içerir. İmmatür hücreler diğer bütün epitel hücrelerinin öncülüdür. Bu hücreler rutin Hematoksilen Eozin boyamaları ile şeffaf görünürken, müsin boyamasıyla sitoplazmasındaki granüller görünür hale gelir. Normalde çekum ve proksimal sağ kolonda bulunan Paneth hücrelerinin çok sayıda eozinofilik sekretuar granülü bulunur ve lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içerir. Kolonun endokrin hücreleri proksimal ve distal kolonda özellikle rektumda bulunur. Kripler, sitoplazmalarında müköz granüller bulunan basit kolumnar epitelle döşeli olup daha heterojen hücre popülasyonuna sahiptir. Kriplerin bazaline inildikçe daha az olgunlaşmış hücreler görülür. Diferansiyasyon azaldıkça mukus içeriği azalır, kriplerin üst bölümüne doğru daha eozinofilik hücreler ortaya çıkar. Lamina propria; fibroblastlar, damar, sinir, düz kas ve inflamatuvar hücreleri içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3'lük bölümünde sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyositlerdir. Fibroblastlar tüm lamina propria boyunca izole hücreler ya da kriptaların yüzeyel bölümünün bazal membrana komşu bir yerinde perikriptal fibroblastlar olarak bulunabilirler. Yüzey epitelinin altındaki bazal membran genellikle 1-2 mm'dir. Ancak yetişkinlerde 7 mm, çocuklarda 4 mm kalınlığa dek erişebilir.

Lamina propria germinal merkezleri olan, boyutları yaş ile değişen, rektumda daha büyük ve ayrıca sayıca daha fazla olma eğiliminde olan lenfoid nodüller içerebilir. Lenfoid dokunun fazla olmasının nedeni, kalın bağırsaktaki oldukça yüksek bakteriyel popülasyona bağlıdır. Muskularis mukoza kapillerler ve

lenfatiklerle sarılı kas ve sinir lifleri içerir. Mukozayı daha derin submukozadan ayırır.

Lamina proprianın hücresel içeriği submukozada da yer alır. Submukoza gevşek bağ dokudan oluşur ve iki nöral pleksus (Meissner ve derin submukozal pleksus), arterioller, venüller ve lenfatikleri içerir.

Muskuler tabaka içte sirküler, dışta longitüdüal kas tabakalarından meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında yer alır. Dış longitüdüal tabaka lifleri taenia coli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır.

Seroza, tek sıralı yassılaştırmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşur. Kan damarları ve lenfatikler içerir. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar; inen kolon, çıkan kolon ve rektumun distali ile anal kanal peritonun arkasında kalır (29-31).

1.1.4. FİZYOLOJİ

Kolon sindirim artıklarının deposu ve iletim kanalı olmaktan daha fazla işleve sahiptir. Su, sodyum ve klor buradan emilirken, mukus ve bikarbonat salgılanır (32, 33). Bunların yanı sıra mikroflora metabolizması ile alınan gıdaların yıkılması, semisolid maddelerin depolanması, feçesin rektum ve anüse doğru ilerletilmesini gerçekleştirmektedir. Alınan materyallerin kalın bağırsağa gelmesiyle bağırsak florası tarafından geride kalan karbonhidrat ve proteinin aerobik ve anaerobik metabolizması olur (34). Epitel hücreleri hemen hiç enzim içermeyip sadece mukus salgılayan müköz hücrelerden oluşur. Motilite arttıkça mukus salınımı artar. Mukus bağırsak duvarını korur, feçesteki asit ve bakterilerin etkilerine karşı bariyer görevi yapar. Günde yaklaşık 1500 ml kadar kimüs kolona ulaşır. Burada büyük bir kısmı emilir ve yaklaşık 100 ml'den azı feçes olarak atılır. Kolonun proksimali absorpsiyon görevi yaparken, distali depo görevi yapar. Kolondan günde 5-8 lt. sıvı ve elektrolit emilir. Normalde bağırsakta çok sayıda bakteri bulunur. Bu bakterilerin görevi; K, B12, B2 vitaminlerinin sentezi ile kolon gazları üretmektir (35).

Kalın bağırsakta klorun emilimi karşılığında az miktarda bikarbonat lümene salınarak ortam alkali hale getirilir. Bunun sonucu olarak ortamın pH'sı 8-8,4 civarında dengelenir. Suyun hemen hemen tamamı çekum ve çıkan kolonda emilir. Su ile birlikte sodyum, sakkaroz ve laktoz gibi önemli yapılar da emilir. Bu emilim sonucunda dışkının %70'i su, %30'u katı maddeden oluşur (28).

Kolonda sindirim için temel hareketler meydana gelir. Retrograd hareketler transvers kolondan çekuma doğru ilerleyen dalgalardır. Bu hareketler sayesinde sağ kolonda hareketler yavaşlatılarak emilim süresi uzatılır. Segmenter kontraksiyonlar en sık gözlenen hareketler olup longitudinal ve sirküler kaslarda spontan olarak gerçekleşir. Kitle hareketleri ise en az görülen tip olup uzun bir segmenti kapsar. Kolon içeriği dakikada 0,5-1 cm hızla ilerler.

Kolon motilitesi öfke, anksiyete, korku gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Glukagon ve somatostatin inhibitör etki gösterirken kolesistokinin hareketleri uyarıcı etkiye sahiptir (33, 35).

1.2. KOLON KARSİNOMLARI

1.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Kolorektal karsinomlar endüstriyel ülkelerde yaşamı etkileyen en yaygın neoplazmlardan biridir. Dünya genelinde en sık dördüncü kanser tipi olup tüm kanser türleri içerisinde yaklaşık %9,7 oranında izlenir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşam süresi boyunca kolorektal karsinom gelişme riski hem kadınlarda hem de erkeklerde % 5,5 olup bu hastalıktan ölüm oranı %2'dir (2, 3). Erkeklerde akciğer, prostat ve mide kanserlerinden sonra dördüncü, kadınlarda meme ve uterin serviks kanserlerinden sonra üçüncü en sık görülen kanser tipidir. Kolorektal karsinomlar, Birleşik Devletler, Avustralya, Yeni Zelanda ve Doğu Avrupa ülkelerinde daha yaygın olmakla birlikte tüm dünyada görülür. Meksika, Güney Amerika ve Afrika'da ise 10 kat daha az görülür (2, 5). Kolorektal karsinomların insidansı ve etkileri dünya genelinde değişiklikler göstermektedir. Önceden düşük riskli kabul edilen bölgelerde insidans oranları yükselmektedir. Göçmenler ve soylarından gelenlerdeki görülme insidansı adapte oldukları toplumlara yaklaşmaktadır. Bu da yaşam tarzı, diyet ve diğer çevresel faktörlerin etiyojideki rolüne işaret etmektedir (2). Kolorektal karsinom ve alt tipleri etnik değişiklikler göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda zenci ırkta daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (3, 4).

İnsidans yaş ile birlikte artmakta olup kırk yaş altı görülmesi nadirdir. Ancak genetik yatkınlık veya iltihabi bağırsak hastalığı gibi durumlarda daha erken yaşlarda

ortaya çıkabilir. Rektal karsinomlar erkeklerde kadınlardan %50, kolon kanserleri ise %20 oranında fazla görülür.

Dünya genelindeki mortalite oranı insidansın yarısı olup 2002 yılında kolorektal karsinoma bağlı olarak 608 000 kişi hayatını kaybetmiştir (2).

1.2.2. ETİYOLOJİ

Kolon karsinomu gelişiminde diyet, yaşam tarzı, kronik iltihabi bağırsak hastalığı ve radyasyon gibi faktörler etki göstermektedir (2).

1.2.2.1. Diyet ve Yaşam Tarzı

Kolorektal karsinom, batılı tipi beslenme denilen hayvansal yağdan zengin yüksek kalorili diyet ile sedanter yaşam süren toplumlarda yüksek bir insidansa sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalar obezite, et tüketimi, sigara ve alkol tüketiminin değiştirilebilir risk faktörleri arasında olduğunu göstermiştir. Diyetle meyve, sebze, tahıl, kalsiyum ve D vitamini bulunması, uzun süre nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, kadınlarda östrojen replasman tedavisi ve fiziksel aktivite kolorektal karsinom gelişimini önlemektedir (2, 4).

Diyetle yüksek kalorili ürün alımının kolon karsinomlarındaki etki mekanizması araştırılmıştır. Bunlar arasında heterosiklik aminlerin üretimi, gaitadaki yüksek safra asitleri, reaktif oksijen radikalleri ve artmış insülin düzeyleri sayılabilir. Diyet ile sebze ve lifli gıdaların alınması ile riskin azalması bu gıdaların antikarsinogenetik ve antioksidan etkilerine, epitelin temas süresini kısaltmalarına bağlı olabilir (4).

Alkol kullanımı kolon kanserlerinden çok rektal kanserle ilişki göstermektedir. Risk doz bağımlı olarak artmaktadır. Sigara içiminin de hem kolon hem de rektal kanserler ve adenomlar için risk oluşturduğu bilinmektedir (3).

1.2.2.2. Kronik İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Bu hastalık grubu içerisinde Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı ve Schistosoma enfeksiyonu yer almaktadır (2). Ülseratif Kolit etiyojisi tam olarak bilinmeyen, çocukları ve erişkinleri etkileyen üçüncü dekatda pik yapan bir hastalıktır. 15 yaşından önce tanı almış, pankolitli olgularda 30 yıl sonra kolorektal karsinom gelişme insidansı %30 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda kolorektal karsinom riski 20 kat fazladır. Ülseratif Kolit ilişkili kolorektal kanserler genellikle multipl,

flat, infiltratif, musinöz veya taşlı yüzük hücreli tipindedir. Düşük dereceli tübüloglandular adenokarsinomlar yalnız Ülseratif Kolit veya Crohn Hastalığı'nda görülür ve iyi diferansiye olduğundan tanısı zordur. Sporadik ve Ülseratif Kolit ilişkili kanserlerdeki moleküler değişiklikler benzer olup sıklığı ve sırası farklıdır. Ülseratif Kolit ile ilişkili kanserlerde adenomatozis polipozis koli (APC) gen mutasyonu geç ve TP53 mutasyonu erken dönemde meydana gelir. Yüksek Mikrosatellit instabilite (MSI-H) gösteren kolorektal kanserler siktir (2).

Chron Hastalığı, tüm yaş gruplarında ve her iki cinste de görülür. Ancak ikinci ve üçüncü dekatlarda pik yapar. İkinci piki ise 50-70 yaş aralığındadır (3). Bu hastalık ince ve kalın bağırsakta 3 kat artmış karsinom riski ile ilişkilidir. Erken başlangıç ve uzun süre Ülseratif Kolit'de olduğu gibi riski arttırmaktadır. Ülseratif Kolit'e ek olarak perianal fistüllerde artmış adenokarsinom ve anüsün skuamöz hücreli karsinomu riski bulunur (2).

Schistosoma Japonicum ile enfekte hastalarda kolorektal neoplazm riski artmıştır. Bu karsinomlar daha erken yaşta görülür ve sıklıkla multisentriktir. Adenomlar ve karsinomlar Schistosomal kolit zemininde gelişir (3).

1.2.2.3. Radyasyon

Tedavi amaçlı pelvik radyasyon, kolorektal karsinom gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (2).

1.2.2.4. Öncü Lezyonlar

1.2.2.4.1. Aberran Kript Odağı

Rezeksiyon spesmenlerinde veya kromoendoskopide görülen anormal kript kümeleridir. Artmış sayıdaki bu odaklar neoplazi ile ilişkili görünmektedir. Histopatolojik olarak iki ana tip görülür: yaygın olanı hiperplastik polipleri taklit eden, nadir olanı ise displazi gösteren tiptir. Ancak sporadik aberran kript odağının klinik önemi belirsizdir (2).

Aberran kriptler, normal kriptlerden 3 kat daha büyük olup oval veya yarık şekilli lümeneye sahiptir (3).

1.2.2.4.2. Adenomlar

Adenomlar kolon kanseri gelişimine öncülük edebilen intestinal epitelden köken alan benign glandüler neoplazmlardır. Tek veya çok sayıda olabilirler (3). Adenomlar displazik epitel ile tanımlanırlar. Bu da histopatolojik olarak genişlemiş, hiperkromatik nükleuslu, değişken düzeyde nükleer sıralanma ve polarite kaybı ile karakterizedir. Displazi yapısal karmaşıklık, nükleer sıralanmanın genişliği ve anormal nükleer morfolojinin şiddetine göre düşük veya yüksek dereceli olabilir (2).

Adenomatöz bir polipteki malignite riski polibin boyutu, histolojik yapısı ve içerdiği epitelin displazi derecesi ile bağlantılıdır. Malignite riski ile en önemli korelasyon gösteren risk faktörü boyuttur. Adenomların 1 cm'den küçük olanlarında oldukça düşükken, 4 cm'den büyüklerde %40 oranında kanser odağı bulunur (1).

Adenomlar tek bir kript odağında başlarlar ve büyüyerek normal epitelin yerini alırlar. Tek kriptli adenomlar nadirdir ve tipik olarak Familial Adenomatöz Polipozis'li (FAP) hastaları etkilerler. Yeni adenomatöz bezler neoplastik yüzey epitelinin içeri doğru yaptığı girintiler ile oluşur (3).

Adenom riski herediter sendromlu hastalar dışında 40 yaşında keskin bir yükseliş gösterir ve 60-70 yaş civarında pik yapar. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (3).

Endoskopik çalışmalara göre birçok sporadik adenom %66-77 oranında rektosigmoid bölgede gelişir. Sol taraf yerleşimli adenomlar daha çok genç hastalarda izlenirken, sağ taraf yerleşimliler 65 yaş üstü hastalarda siktir (3).

Histolojik olarak adenomlar 4 kategoriye ayrılırlar: tübüler, tübülovillöz, villöz ve yassı (flat) adenomlar.

1.2.2.4.2.1 Tübüler Adenom

En sık görülen adenom tipi olup %68-87,1 oranında izlenirler (3). Tübüler adenomların büyük bir kısmı kolonda görülmekle birlikte, mide ve ince bağırsakta da görülebilir (36). Kolonda dağılımları %40'ı sağ kolon, %40'ı sol kolon ve %20'si rektumdur. Mikroskopik olarak polip büyüklüğü genellikle 1 cm'nin altındadır (37). Histolojik olarak tübüler adenomlarda kript tabanındaki displazik olmayan epitelin üzerinde her zaman displazik (adenomatöz) yüzey epiteli bulunur. Lamina propria adenomatöz kriptleri sıkıca sarar (3). Sap kısmı fibromusküler doku ve belirgin kan damarlarını içerir ve bu alan nonneoplastik normal mukoza ile kaplıdır (37).

1.2.2.4.2.2 *Villöz Adenom*

Villöz adenomlar, kolonoskopik olarak değerlendirilen asemptomatik hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Bunların %2'sinden azı invaziv karsinom içerir. Bu adenomlarda muskularis mukozadan lümeneye doğru uzanan, parmak şeklinde, dallanma göstermeyen displazik epitel izlenir (3).

1.2.2.4.2.3 *Tübülovillöz Adenom*

Tübüler ve villöz yapıların karışımından oluşmaktadır. Tübüler yapı %75'den fazla ise tübüler adenom, %50'den fazla villöz yapı varsa villöz adenom, %25-50 villöz yapı varsa tübülovillöz adenom denilmektedir (2).

1.2.2.4.2.4 *Yassı (Flat) Adenom*

Yassı (flat) veya diğer adı ile deprese adenomlar tübüler adenomun bir varyantı olup çok az mukozal yükselik gösterir ya da hiç göstermezler. Tanım olarak adenomatöz mukozanın kalınlığı normal mukozanın kalınlığının iki katını geçmez. Bu adenomlar %41-42 oranında displazi gösterirler (2).

Sağ kolonda daha sık görülürler. Histolojik görünüm karakteristik olarak tübüler adenoma benzer. Adenomatöz değişiklikler luminal yüzeyde kriptlerde sınırlı olup altında nonneoplastik epitel bulunur (38).

1.2.2.4.3. *Diğer Polipler*

1.2.2.4.3.1 *Serrated Lezyonlar*

Bu grup içindeki lezyonlar morfolojik olarak testere dişi ya da yıldızlı görünümde epitelteyal komponent ile karakterizedir. Hiperplastik polip, sapsız serrated adenom/ polip ve serrated adenomlar bu grupta yer alır (2).

Serrated adenomlar kolorektal adenomların %1-2'sini oluştururlar. Ortalama görülme yaşı 63'tür. Kolonun her segmentinde görülmekle beraber 1 cm'den büyük lezyonlar sağ kolonda sıktır. Bir veya birden çok olabilirler. Histolojik olarak hiperplastik polibe benzer bir görünüm arz etmekle beraber maturasyon daha azdır ve displazik görünüm bulunmaktadır (3).

1.2.2.4.3.2 *Jüvenil Polip*

Sıklıkla çocuklarda görülür. Bu lezyon inflame, sıklıkla ödemli, granülasyon dokusu ile çevrili müsin içeren kistik dilate bezler bulunduran stroma taşır. Bezler reaktif değişiklikler gösteren küboidal-kolumnar epitel ile döşelidir (2). Sıklıkla tek ve büyük (1-3 cm) olup, genellikle saplıdır (39). Nadiren sporadik juvenil polipte intraepitelyal neoplazi (displazi), hatta karsinom odağı bulunabilir (1, 39).

1.2.2.4.3.3 *Peutz – Jeghers Polipleri*

Bu hamartomatöz gastrointestinal polipler öncelikle ince bağırsakta görülmektedir. Mukokutanöz melanin pigmentasyonu ile birlikte Peutz-Jeghers Sendromu'nun komponentleridir (2). Makroskopik boyutu 1 cm'den küçük olabileceği gibi 3,5 cm'den daha büyük de olabilir (40).

Histolojik olarak muskularis mukozadan kaynaklanan, dallanan düz kaslar ile çevrili bezlerden oluşur. Epitelyal komponenti polibin olduğu intestinal bölgedeki normal bağırsak epiteline benzer görünümündedir. Hamartomatöz karakterdeki bu polipler malign potansiyel taşımamaktadır (40).

1.2.2.4.3.4 *İnflamatuvar Polip (Psödopolip)*

Bu lezyonlar juvenil polibe benzer şekilde değişken derecede reaktif epitel, inflame granülasyon dokusu ve fibröz doku içerir (2). Ülseratif Kolitli hastaların %10-20'sinde izlenir. Ayrıca Crohn Hastalığı, amibiyazis ve şistozomiyazis ile iskemiye bağlı durumlarda görülebilir (41).

1.2.2.4.4. *Polipozis Sendromları*

1.2.2.4.4.1 *Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP)*

Otozomal dominant geçiş gösteren çok sayıda polip ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (2, 42). En sık görülen polipozis sendromu olup 6850-29000 doğumda bir görülür (43). İnsanda 5. kromozomda yer alan APC genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. FAP hastalarında tüm kolon epiteli kriptler boyunca artmış proliferasyon gösterirler. Bu epitel, oluşan mutasyonlar ya da gen delesyonları ile neoplastik transformasyona uğrar (44). Birçoğu 5 mm'den küçük olup saplı ve sferik yapıdadır (2).

1.2.2.4.4.2 Lynch Sendromu

Önceleri Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) olarak tanımlanan bu hastalık otozomal dominant geçiş göstermektedir (2). DNA gen tamir mekanizmalarındaki çeşitli germline mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve kolorektal karsinom olgularının %2-5'ni oluşturur (45, 46). FAP Sendromu aksine Lynch Sendromunda genellikle tek bir adenom ya da karsinom odağı tutulur ve klinik olarak sporadik tümörlerden ayırt edilemez (47, 48). Lynch ve Krush tarafından 1971 yılında tariflenen bu sendrom, kolon ve rektum, endometrium, ince bağırsak, üreter veya renal pelviste karsinom gelişimi ile karakterizedir (49).

1.2.2.4.4.3 Serrated Polipozis

Sigmoid kolonun proksimalinde en az 5 “serrated” polip (≥ 2 adet, polip çapı $>10\text{mm}$) veya sigmoid kolon proksimalinde her sayıda “serrated” polip (1. derece akrabasında serrated polipozis olan bir bireyde) veya tüm kolonda yaygın 20'den fazla her çapta “serrated” polip varlığında tanısı konur.

Serrated Polipozis erkeklerde ve kadınlarda herhangi bir yaşta ortaya çıkar ancak daha çok orta ve ileri yaş hastalığıdır. Genellikle asemptomatik olup büyük polipler kanama yapabilir. İki klinik varyant bildirilmiştir. Tip I Serrated polipozis, özellikle proksimal kolonda yerleşen multipl SSA/P ile karakterize ailevi bir sendromdur. BRAF mutasyonu sık görülür ve kanser riski artmıştır. Daha çok proksimal kolonda görülür. Kanser gelişim riski tip II'ye göre biraz daha yüksektir. Tip II Serrated polipozis, kolon ve rektum boyunca yaygın ve özellikle proksimal kolonda yerleşen çok sayıda hiperplastik polip ile karakterize ailevi bir sendromdur. K-ras mutasyonu sık ancak kanser riski düşüktür (2).

1.2.2.4.4.4 Juvenil Polipozis Sendromu

Otozomal dominant geçiş gösteren famiyal bir kanser türüdür. Kolorektumda baskın olmak üzere gastrointestinal sistemde çok sayıda juvenil polip ile karakterizedir. Polipler mide ve ince bağırsakta da görülebilir. Tanısal kriterleri kolorektumda 3 veya 5'den fazla juvenil polip bulunması veya gastrointestinal sistem boyunca juvenil poliplerin bulunması veya aile hikâyesi ile beraber herhangi bir sayıda juvenil polip bulunmasıdır. Yaşamın ilk iki dekadında görülen poliplerdir. Bu

hastalarda %30-40 oranında kolorektal karsinom, %10-15 oranında üst gastrointestinal sistem karsinomu gelişmektedir (41, 50).

1.2.2.4.4.5 Peutz – Jeghers Sendromu

Mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal hamartomatöz polipler ile karakterize otozomal dominant bir sendromdur. Normal populasyona göre over, uterin serviks, testis, pankreas ve meme karsinomu insidansı artmıştır. Tanısal kriterleri 3 veya daha fazla Peutz-Jeghers polibi veya aile hikâyesi ile beraber herhangi bir sayıda polip varlığı veya aile hikâyesi ile beraber mukokutanöz pigmentasyon veya pigmentasyon ile beraber herhangi bir sayıda polibin varlığıdır. Poliplerin boyutu 5-50 mm arasında değişkenlik gösterir (2).

1.2.2.4.4.6 Cowden Sendromu

PTEN Hamartom Sendromu olarak da adlandırılan bu sendrom otozomal dominant geçiş göstermektedir. Üç germ yaprağından gelişen bu sendrom organlardaki multipl hamartomlar ile karakterizedir. Cowden Sendromu ile ilişkili klasik hamartom trishilemomadır. Diğer klinik bulguları, mukokutanöz lezyonlar, tiroidin benign anomalileri, memenin fibrokistik hastalığı, gastrointestinal hamartomlar, çok sayıda erken başlayan uterin leiomyomlar, makrosefali ve mental retardasyondur. Vakaların %35 'inde gastrointestinal polipler görülmektedir. Çapları 3-10 mm arasında olup 2 cm veya daha fazla büyüklüğe de ulaşabilirler. Bu sendromun gastrointestinal polipleri malign potansiyel taşımaz (2).

1.2.2.4.4.7 Cronkhite – Canada Sendromu

Multipl kolorektal polip ve ektodermal anomaliler (tırnak atrofisi, deri pigmentasyonu, alopesi gibi) ile karakterize kalıtsal olmayan bir sendromdur. Bu hastalarda poliplerde adenomatoz değişiklikler ve kolorektal karsinom gelişebilir (51).

1.2.2.4.4.8 MUTYH İlişkili Polipozis

Değişken sayıda farklı histolojik fenotiplerde kolorektal polipler ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren bir sendromdur. APC gen mutasyonu bulunmayan 10'dan fazla kolorektal adenom varlığı ve aile hikâyesi ile tanı konulur (2).

1.2.2.5. Diğer Nedenler

Bu grupta hormonal faktörler, safra asiti artışı ve kolesistektomi, ureterosigmoidostomi, ileostomi ve anastomozlar, mesleki faktörler (asbest ve organik çözücüler) yer alır (2).

1.2.3. GENETİK YATKINLIK

Kolorektal karsinomların % 35'inden fazlasında genetik yatkınlığın mevcut olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Tüm kolorektal karsinomların yaklaşık %10-35'i ailesel geçiş gösterirken sadece bir kısmı ise sendromlarla açıklanabilir. Yüksek riskli herediter mutasyonlu kolorektal predispoze sendromlar %6 kadardır.

Yüksek riskli genetik hastalıklar morfolojik olarak polip sayısına göre çok sayıda poliple karakterize sendromlar (FAP gibi) ve az sayıda veya nonpolipozis sendromlar (Lynch Sendromu gibi) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu sendromların çoğunluğu otozomal dominant geçiş gösterir.

Birinci derece yakın akrabasında kolorektal karsinom bulunan kişilerde kolorektal karsinom gelişme olasılığı normal popülasyona göre iki kat artmıştır. Bu birinci derece akraba yaş altında ise risk üç katına çıkar (2).

1.2.4. KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Kolorektal karsinom gelişiminin genetik temeli hakkında yapılan birçok çalışma herediter sendromlu hastalarda kolon karsinomuna yatkınlığı inceleme fırsatı vermiştir. Hastalığın histolojik progresyonu anahtar genlerde ve bu genlerin onkogen, tümör süpresör geni, DNA mismatch tamir geni ve promotor gen gibi ürünlerini içermektedir. Esas olarak kolorektal kanser gelişiminde üç patolojik yol vardır: FAP'lı hastaları etkileyenlere benzer olarak kromozomal instabilite yolu, HNPCC'li hastalardakine benzer mikrosatellit instabilite yolu ve epigenetik veya metilator yol (3).

1.2.4.1. Kromozomal İnstabilite

Kromozomal instabilite yoluyla gelişen kanserlerde hiperploidi; 17p, 18q, 18p ve 22q kromozomlarında allel kaybı; ras onkogen mutasyonu; tümör süpresör genleri olan APC ve p53 genlerinde sık mutasyonlardır (3).

Bu kanserler anöploidi karyotipi, geniş kromozom-segment delesyonu ve duplikasyonu ve artmış nükleer DNA içeriği gibi gros kromozomal anomaliler ile karakterizedir. Tümörlerde APC mutasyonu %90, KRAS mutasyonu %50, TP53 mutasyonu %70 ve 18q allel kaybı %80 oranında görülür (2).

1.2.4.1.1. Adenomatöz Polipozis Coli (APC) Geni

APC, 5q21-22'de yerleşimlidir. Bir tümör süpresör gen olup, kalıtsal mutasyonu FAP'tan sorumludur (52). APC geninin somatik mutasyonları aynı zamanda sporadik kolorektal adenom ve karsinomlarda da görülmektedir. APC genindeki değişiklikler neoplastik gelişimin erken evrelerinde oluşur. Kolorektal karsinomların %60'nda ve adenomların %63'ünde APC geninde en az bir adet somatik mutasyon bulunmaktadır. Adenomlarda izlenen mutasyonlar kanserdekilere benzerdir. İkinci olay da anormal proliferatif epitelin adenoma ilerlemesidir. İkinci APC allelinin kaybı veya sadece mutasyonu sonucu oluşan inaktivasyonu adenomların %35-70'nde ve kanserlerin %35-45'inde görülür (3).

Mutasyona uğramış APC proteini, intrasellüler beta-katenin ile reaksiyona girer. Aktif beta-katenin nükleusa transloke olup, c-myc, siklin D1 ve peroksizom proliferatör aktivatör reseptör delta'nın transkripsiyonel aktivasyonunu gerçekleştirerek, hücre proliferasyonunu sağlar. Beta-katenin düzeyindeki artış proliferasyondaki artışı da beraberinde getirir ve sonuçta adenom oluşur (52). APC proteinin, kolorektal kanser oluşumunda önemli olan ve az bilinen diğer bir fonksiyonu da mikrotübüllerle ilişkili kromozom ayrılmasında rol oynamasıdır. Mutant olmayan "wild" tip APC proteini bağlanarak mikrotübüllerin toplanmasını destekler (53, 54).

1.2.4.1.2. K-ras Geni

Ras protoonkogeni normal hücre büyümesinde ve farklılaşmasında görev alır. Kolorektal karsinomlardaki birçok mutasyon K-ras geninin 12. kodonunu etkiler. Ras mutasyonları adenom gelişimde erken evrelerden çok orta evrelerde oluşur. Küçük adenomlardan çok büyük adenomlarda siktir. Ras mutasyonları genellikle APC mutasyonlarını takip eder. K-ras mutasyonları sporadik adenomlarda daha siktir. K-ras mutasyonları adenomlarda %12-75 oranında görülürken kolorektal karsinomlarda %21-65 oranında izlenir (3).

K-ras mutasyonları tüm kanserlerin yaklaşık %15'inde izlenir. Yani kanserde mutasyona en sık uğrayan genlerden biridir. Biliyer trakt, kolon, akciğer ve pankreas mutasyonların en sık izlendiği organlardır (55).

K-ras geni 12. kromozomun kısa kolunda yerleşiktir. Bu genin ürünü 21kDa ağırlığında guanozin trifosfat/guanozin difosfat (GTP/GDP) bağlayıcı proteindir. Bu protein hücre membranının iç kısmına yerleşmiş olup GTP bağımlı sinyal iletimi, hücre büyümesinin kontrolü, farklılaşması ve yaşam döngüsü ile ilişkilidir (56). K-ras onkogeninin mutasyonu bu sinyal yolağının yapısal aktivasyonu ile sonuçlanır ve bunun sonucunda da düzensiz proliferasyon ve bozulmuş diferansiasyon oluşur (57).

Tümör hücrelerindeki bu gen kompleksinde meydana gelen anomalilerin yüksek oranda relapsa ve düşük yaşam süresine neden olabileceği düşünülmüştür (58).

1.2.4.1.3. p53 Geni

On yedinci kromozomun kısa kolunda lokalize olan p53 geni insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan gendir ve günümüzde tümör süpresör gen olarak tanımlanır. P53 mutasyonları ve/veya delesyonları fonojeniktir. Bu gen kısa yaşam süresine sahip bir fosfoproteini kodlar ve oligomerleri DNA'ya bağlanarak transkripsiyon faktörü gibi davranır (3).

P53 geninin hücre içinde çok sayıda rolü vardır. Hücre proliferasyonunun kontrolü, DNA sentez ve tamiri ve programlanmış hücre ölümü bunlardan bazılarıdır (3, 59). Tüm bu işlevleri ve özellikle tümör gelişmesini baskılayıcı rolü ile 'genomun koruyucusu' olarak tanımlanan p53 proteini DNA hasarı, hipoksi, nükleotid havuz depleasyonu, viral infeksiyonlar ve onkogen aktivasyonu gibi çeşitli genomik stres durumlarında aktive olmaktadır. Ancak normal p53 işlevinin bozulması, kanser gelişimini baskılayan hücre içi yolakların işlevlerinin bozulmasına neden olmakta ve bu durum hücrelerin kanserleşme sürecine katkıda bulunmaktadır (60).

Normal büyümeyi sağlayan düzenleyici aktivitenin kaybı hücrelere aşırı büyüme avantajı, genetik instabilite ve apoptoz yeteneğinin kaybı gibi sonuçlar doğurarak düzensiz hücre büyümesine neden olur. P53 mutasyonlarının tek başına kanseri başlatmaya yeterli olmadığı, ek tümör süpresör veya onkogen mutasyonlarının gerektiğine dikkat çekmek gerekir. P53 genindeki küçük

mutasyonlar p53'ün DNA'ya bağlanma yeteneğini zayıflatırlar. İkinci allel birçok tümörde inaktive olup p53 fonksiyonu tamamen kaybolmuştur. Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğunda tek allelde mutasyon izlenir. Kolorektal kanserli hastalarda p53 geninin 5-8 ekzonlarının tümünde mutasyonlar izlenir. P53 lokusunun heterozigotisindeki kayıp kolon kanser gelişiminin ileri evrelerinde izlenir. Bu kayıp adenomların %10'dan azında izlenirken karsinomların %31-78'inde görülür. P53 anormalliklerinin ileri evre kanserler ile olan ilişkisi, p53 mutasyonlarının karsinomların daha agresif davranış sergileyeceğine işaret etmektedir. 17p kromozomunda allelik delesyonu olan karsinomlar, daha yüksek metastaz riski ve hastalığının daha ölümcül seyretme eğilimindedir. 17p'nin heterozigot kaybı vasküler ve lenfatik invazyon ile korelasyon göstermektedir. P53 immnüreaktifliği allel durumuna bakılmaksızın kolorektal karsinomların yaklaşık %47-50'sinde izlenmektedir. P53 reaktifliği tümör evresini artırma eğilimindedir. P53 pozitif tümörü olan hastalarda daha ileri evre ve daha yüksek oranda lenf düğümü ve karaciğer metastazı izlenmektedir (3).

1.2.4.1.4. Kromozom 18q'nun Heterozigosite Kaybı

Kolorektal karsinomlarda 18.kromozomun uzun kolunun allelik kaybı yaygın bir şekilde izlenmektedir. Bu bölgede en az iki tane tümör süpresör geni bulunmaktadır (DCC (deleted in colon cancer), DPC4 (deleted in pancreatic cancer, locus 4) veya Smad4).

Kolorektal karsinomlarda allelik kayıpların en sık gözlemlendiği ikinci bölgedir. 18q kaybı, yeni oluşan küçük adenomlarda %10-30'unda görülürken, daha büyük adenomlarda %60'a kadar yükselmektedir (61). 18q'daki allellik kaybı 18q21'in merkezindeki, önemli tümör süpresör gen olan DCC bölgesindedir (62). DCC bir nöral hücre adezyon molekülü homoloğu olup, mutasyonları kolorektal karsinomların progresyonu, invazyonu ve metastazında rol almaktadır (63).

Smad4 DNA ile ilişkiye girerek hedef genlerde transkripsiyonun ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesine direk ya da indirek etki gösterir. Smad4 mutasyonlarının sıklığı adenomdan karsinoma ilerlerken artış göstermektedir. Metastatik ve invaziv kanserlerde wild tip allel kaybı %95 oranında saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada Smad4 salınımları evre 2 kanserlerde %8, evre 3 kanserlerde %6,

evre 4 kanserlerde %22 oranında saptanmıştır. Bu bilgiler de Smad4'ün kolorektal karsinogenezin geç döneminde inaktivasyona uğradığını düşündürmektedir (3).

Smad4'ün sadece kolorektal kanserlerde değil prostat, meme, over, baş ve boyun, özofagus ve mide kanserlerinde de değişken oranlarda mutasyona uğradığı bilinmektedir (64, 65).

1.2.4.2. Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI)

Gelişmiş ülkelerdeki sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde ve HNPCC'li hastaların hemen tümünde MSI yolağı bulunmaktadır (2, 3). Bu tümörler mismatch tamir (MMR) fonksiyonunu kaybetmişlerdir. Mikrosatellit, ardışık tekrarlanmalar içeren DNA tipidir. MMR, DNA replikasyonu esnasında insersiyon ve delesyonları düzeltir (2). Mikrosatellitler, genellikle 1-5 baz çifti arasında birden fazla tekrarlanma şeklindedir. Çok sayıdaki mikrosatellit insan genomları arasında serpiştirilmiş olarak bulunmakta ve DNA replikasyonu sırasında hataya neden olabilmektedir. Bu hatalar büyük oranda MMR proteini ile onarılmaktadır. MMR yokluğunda da mikrosatellit hataları birikim göstermektedir. Bu hataların sıklığı belirgin olarak arttığında MSI terimi ya da replikasyon hata pozitif ("replication error positive", RER) terimi kullanılmaktadır. MSI gösteren tümörler gösterdikleri hata düzeyine göre, düşük ve yüksek düzeyde kararsız (sırasıyla MSI-L, MSI-H) olarak sınıflandırılmaktadır (53).

MMR geninde 5 mutasyon tariflenmiştir: hMSH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2 ve MSH6. HNPCC'de bunların çoğunluğunun kalıtsal mutasyonu izlenebilmektedir ancak %90'dan fazlası hMSH1 veya hMSH2 şeklindedir. Ayrıca birçok HNPCC tümörü, gelişiminden önce MMR'nin her iki kopyasının da inaktivasyonuna neden olacak şekilde, her iki allel çiftinde mutasyon ya da "wild" tip allel yokluğunu barındırır. Bu genlerin somatik mutasyonu, sporadik MSI kanserlerinde daha az sıklıkla bulunur. hMLH1 ya da hMSH2 ekspresyonlarının yokluğu sporadik MSI-H tümörlerinin %95'inde gösterilmiş ve hMLH1 ekspresyon kaybının genin promotor bölgesinin hipermetilasyonu ile birlikte olduğu bildirilmiştir (2, 52, 53).

Sporadik kolorektal kanser ve HNPCC'de MSI-H varlığı diploid DNA içeriği, Duker evrelemesi, proksimal kolon yerleşimi, sağ kalım ve müsinöz diferansiasyon ile anlamlı bir korelasyon göstermektedir (53, 66).

1.2.4.3. Epigenetik yolak (Metilasyon Anomalileri)

Sporadik MSI-H kolon kanserlerinde tespit edilen aberran MLH1 promotör metilasyonu, epigenetik değişikliklerin kanser gelişiminde görülen kritik genlerin inaktivasyonundakini rolünü göstermiştir. CpG adacıklarının hipermetilasyonu bazı lokuslarda yaşlanma ile birlikte normalde görülmekle beraber kanser ilişkili metilasyon anomalilerinin farklı genlerde gelişebileceği görülmüştür. Örneğin p16 mutasyonu kolon kanserlerinde tanımlanmamışken p16 promotör metilasyonu kolon kanserlerinin %40'ında saptanmıştır. Ayrıca aynı durum adenomlarda da görülmüştür. Bu gözlem sayesinde aberran promotör metilasyonunun adenom karsinom sekansında erken dönemde etkili olduğu ileri sürülmüştür.

Olağandışı DNA metilasyonu çeşitli kanserlerle yakından ilişkilidir. İnsan kanserlerinde iki anormal DNA metilasyonu vardır. Bunlarda ilki 5-metil-sitozinin tümenden kaybı (genel hipometilasyon) ve diğeri gen promotörüyle ilişkili (CpG adasına özgü) hipermetillemedir (2). Gen promotörleri hipermetillendiklerinde gen ifadesinden sorumlu faktörlere bağlanamazlar. Böylece gen inaktif bir hale gelir. Çok sayıda gen içeren DNA metillenmesi üzerine yapılan çalışmalar, bazı kanser tiplerinde kanserle ilişkili gen gruplarının eş zamanlı olarak metillendiği görülmektedir (67).

1.2.5. LOKALİZASYON

Kolorektal karsinomların çoğu sigmoid kolon ve rektumda yerleşir. Yaşla birlikte daha proksimalde yerleşim artar. Moleküler patoloji de bölge farklılıkları göstermektedir. Mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) ve CpG adacık metilasyonu, mikrosatellit stabil tümörler daha çok çekum, çıkan kolon ve transvers kolonda yerleşir. CpG adacık metilasyonu içermeyen mikrosatellit stabil tümörler genelde sol kolonda yerleşirler (2).

1.2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

Bazı hastalar asemptomatiktir ve tümör görüntüleme veya izlemler ile tanımlanır. Hematokezya ve anemi yaygın başvuru sebebidir. Birçok hastada da dışkılama alışkanlıklarında değişiklik izlenir. Özellikle bu hastalarda kabızlık mevcuttur. Sol kolon yerleşimli tümörlerde solid feçes pasajı kapatabilir. Bu durumla ilişkili olarak da abdominal distansiyon, obstrüksiyon veya perforasyon

gerçekleşebilir. Rektosigmoid yerleşimli lezyonlarda tenesmus ve rektal kanama oluşabilir. Diğer nonspesifik semptomlar ateş, huzursuzluk, kilo kaybı ve karın ağrısıdır.

Görüntüleme teknikleri non invaziv tanı ve klinik evreleme imkânı sunar. Baryum enema günümüzde yerini bilgisayarlı tomografiye bırakmıştır. Bunun yanı sıra manyetik rezonans görüntüleme ve transrektal ultrasonografi ile tümör invazyonunun derinliği ile bölgesel ve uzak metastaz değerlendirilmektedir. Sintigrafi ve pozitron emisyon tomografi (PET) de hastalığın yayılımını ölçmek için kullanılmaktadır.

Kolonoskopi, mukozal yüzeyi değerlendirmek için kullanılır. Ek olarak biyopsi alınmasını veya lezyonun tedavi amaçlı olarak çıkarılmasını sağlar. Polipektomi, mukozal rezeksiyon veya submukozal diseksiyon adenomlar ve yüzeysel karsinomlar için uygulanır (2).

1.2.7. MAKROSKOBİ

Karsinomlar belirgin intraluminal büyüme ile ekzofitik/ fungatif, belirgin intramural büyüme ile endofitik/ ülseratif, lüminal daralma ve kolorektal duvarın çepeçevre tutulumuyla anuler ve daha az yaygın olarak diffuz infiltratif/ linitis plastika gibi farklı paternlerde makroskopik büyüme gösterirler. Bu tiplerin karışımı ve ülserasyon sık görülür. Proksimal kolonda yerleşen tümörler genellikle ekzofitik kitleler oluştururken, inen kolonda yerleşen tümörler çoğunlukla endofitik ve annuler kitleler oluşturur.

Kesit yüzleri gri-beyaz olan tümörler genellikle iyi sınırlıdır veya çevresinde parmak benzeri çıkıntılar olabilir. Müsinöz tümörlerde jelatinöz görünüm vardır. Çoğu tümörün kesit yüzeyi homojen görünümündedir. Bazı alanlarda nekroz olabilir. Yüksek mikrosatellit instabiliteye sahip tümörler, genellikle iyi sınırlıdır ve %20'si müsinözdür (2).

1.2.8. HİSTOPATOLOJİ

Adenokarsinom tanısı displastik hücrelerle döşeli, farklı büyüklük ve şekildeki bez yapılarından oluşan tümörün muskularis mukozadan submukozaya geçtiğinin görülmesi ile konulur. Kolorektal karsinomların %90'ından fazlası adenokarsinomdur (Tablo 1). Kolorektal adenokarsinomun morfolojik kriterlerini

taşıyan, mukozaya sınırlı ya da lamina propriayayı dolduran ancak submukozaya ilerlemeyen lezyonların metastaz yapma kapasitesi yoktur. Çünkü yüksek dereceli displazi veya intramukozal karsinom şeklinde adlandırılan lezyonların tam olarak çıkarılması küratiftir ve ek cerrahiyi gerektirmez (2).

Kolon adenokarsinomlarının %25'i iyi diferansiye, %60'ı orta derecede diferansiye ve %15'inde az diferansiyedir. Yüksek mitotik aktivite gösteren uzun, malign kolumnar hücreler ile döşeli çok sayıda düzensiz bez yapısı görülmektedir. İyi diferansiye karsinomlarda bez içerisine doğru papiller girintiler görülebilir. Erken invaziv karsinomlar güçlü bir desmoplastik cevap oluşturur. Bu da minimal invaziv kanserlerin tanısına yardımcı olur. Ancak bazı tümörler bağırsak duvarını tutmalarına rağmen desmoplastik cevap oluşturmayabilir. Divertikülozis ilişkili hastalarda tümör tanısı bazen sıkıntılı olabilir. Bu tür olguların invaziv olup olmadığının tespiti problem oluşturabilir. Birçok vakada tümörün yüzeyi ile derin kısmı veya metastazı arasında histolojik farklılık yoktur. Müsin üretimi hiç olmayacağı gibi müsinöz karsinom dedirtecek kadar yoğun da olabilir. Birçok ekzofitik karsinomda histolojik olarak malign hücreler ile döşeli papiller yapılar bulunur. Ancak infiltratif komponent genellikle non papillerdir. Çok az tümörde invaziv komponent papiller yapıdadır.

Rezidüel adenomatöz mukoza özellikle küçük tümörlerde, sınırlarda malignite olarak devam edebilir. Rezidüel adenomlar ile ilişkili küçük karsinomların büyük çoğunluğu iyi diferansiyedir. Küçük polipoid karsinomlarda rezidüel adenom bulunmaz. Bunlar sadece yüzeysel invazivdir ve polipoid karsinom olarak adlandırılır.

Kolon adenokarsinomları ekspansif veya infiltratif büyüme paterni ile duvarı istila eder. Tümörlerin yaklaşık %75'i iyi sınırlı olup %25'i diffüz infiltratiftir (3).

1.2.8.1. Adenokarsinomların Alt tipleri

1.2.8.1.1. Müsinöz Adenokarsinom

Lezyonun %50'sinden fazlası malign epitel içeren ekstraselüler müsin gölcüklerinden oluşuyorsa müsinöz adenokarsinom olarak isimlendirilir. Epitelin maturasyon derecesi diferansiyasyonu belirler fakat çoğu müsinöz adenokarsinom MSI-H'tır ve bu yüzden düşük derecelidirler. Mikrosatellit stabil olan ya da MSI-L olan müsinöz adenokarsinomlar yüksek dereceli lezyonlardır. Müsinöz alan oranı

%50'nin altında olan karsinomlar müsinöz komponentli olarak kategorize edilirler (2).

Müsinöz adenokarsinomlarda salgılanan müsin bir asit polisakkarittir ve periyodik asit şift (PAS), musikarmin ve asidik anilin blue ile pozitif boyanır. Bu karsinomlar özellikle villöz adenom olmak üzere adenomların zemininde gelişebilir. Müsinöz karsinomların yaklaşık %31'inde rezidüel adenom bulunur. Müsinöz karsinomlar klinik ve patolojik olarak klasik karsinomlardan farklı özellikler sergilerler. Tümörler özellikle genç hastaları ve HNPCC'li hastaları etkiler. Yaşamın ilk üç dekatında görülen kolorektal kanserlerin yaklaşık %79-83'ü müsinözdür. Müsinöz karsinomlarda komşu vissera ile lenf düğümlerine yayılım ve rekürrens nonmüsinöz tümörlere göre daha sıktır.

Müsinöz adenokarsinomlar sonuçta kötü prognoza sahiptirler ve 5 yıllık yaşam süreleri %17-18 arasında olup ortalama yaşam süresi 33 aydır. Müsin komponentin oranı arttıkça prognozun kötüleştiği bildirilmektedir (3)

Tablo 1: Kolorektal Tümörlerin Histolojik Sınıflaması (WHO 2010).

| EPİTELYAL TÜMÖRLER | MEZENKİMAL TÜMÖRLER |
|---|---|
| <i>Premalign lezyonlar</i> | Leiomyom |
| Adenom | Lipom |
| Tübüler | Gastrointestinal stromal tümör |
| Villoz | Leiomyosarkom |
| Tübülovilloz | Anjiosarkom |
| Düşük dereceli glanduler intrepitelyal neoplazi | Kaposi sarkom |
| Yüksek dereceli glanduler intraepitelyal neoplazi | |
| Serrated lezyonlar | LENFOMALAR |
| Hiperplastik polip | Diffüz büyük B hücreli lenfoma |
| Sesil serrated adenoma/polip | MALT tipi marjinal zon B hücreli lenfoma |
| Traditional serrated adenom | Mantle hücreli lenfoma |
| Hamartomlar | Burkitt lenfoma |
| Cowden-ilişkili polip | Burkitt” benzeri “atipik Burkitt” lenfoma |
| Juvenil polip | Diğer |
| Peutz-Jegher polip | |
| <i>Karsinomlar</i> | SEKONDER TÜMÖRLER |
| Adenokarsinom | |
| Musinoz adenokarsinom | |
| Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom | |
| Serrated adenokarsinom | |
| Mikropapillar karsinoma | |
| Meduller karsinom | |
| Kribriform komedo-tip adenokarsinom | |
| Skuamoz hücreli karsinom | |
| Adenoskuamoz karsinom | |
| Spindle hücreli karsinom | |
| İndiferansiye karsinom | |
| <i>Nöroendokrin neoplazmlar</i> | |
| Nöroendokrin tümör (NET) | |
| NET G1 (Karsinoid) | |
| NET G2 | |
| Nöroendokrin karsinoma(NEC) | |
| Büyük hücreli NEC | |
| Küçük hücreli NEC | |
| Mikst adenonöroendokrin karsinom | |
| EC hücre, serotonin üreten neoplazm | |
| L hücre, glukagon benzeri peptid ve PP/PYY NETs | |

1.2.8.1.2. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Adenokarsinomun bu varyantında tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında intrasitoplazmik müsin bulunmakta olup hücrenin nükleusu periferite itilmektedir. Taşlı yüzük hücreleri müsin gölcüklerinin içerisinde olabileceği gibi linitis plastica paterninde diffüz infiltratif halde olabilir. Geniş taşlı yüzük hücreler globoid hücreler olarak da adlandırılabilir. Bazı taşlı yüzük hücreli karsinomlar MSI-H'dır ve düşük derecededir. MSI-H bulundurmayan tümörler daha agresiftir. Taşlı yüzük alanları %50'nin altında olan tümörler taşlı yüzük hücreli komponentli adenokarsinomlar olarak adlandırılmaktadır (2)

Taşlı yüzük hücreli karsinomlu olgularda tanı anında hastalık klasik adenokarsinoma göre daha ileri düzeydedir. Tanıdaki bu gecikmede hastaların genç yaşta oluşuna ve hastalığın iltihabi bağırsak hastalığına benzer bulgular oluşturmaya bağlanabilir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlu olguların yaklaşık %20'unda Ülseratif Kolit bulunmaktadır. Tümör intramural yayılma eğiliminde olduğundan lezyonun radyolojik, endoskopik veya gros olarak tespiti zordur (3).

1.2.8.1.3. Medüller Karsinom

Nadir görülen bu varyant sıklıkla çekum ve sağ kolonda görülmektedir. Nöroendokrin diferansiyasyon gösterebilir. Ancak nöroendokrin belirteçler negatiftir. Malign hücreler veziküle nükleuslu, belirgin nükleoluslu ve bol pembe sitoplazmalıdır. Yoğun lenfosit infiltrasyonu eşlik eder. MSI değişik derecelerde olabilir. Bu tümörler genellikle daha iyi prognozludur (2, 68).

1.2.8.1.4. Serrated Adenokarsinom

Nadir görülen bu varyant yapısal olarak sapsı serrated poliplere benzer. Glandüler yapılara müsinöz, kribriform, dantel şeklinde ve trabeküler yapıda alanlar eşlik edebilir. Nükleus sitoplazma oranı düşüktür. Nadir bir varyanttır. Bu tümörlerde MSI-L, MSI-H ve BRAF mutasyonu ve ile CpG adacık hipermetilasyonu görülebilir (2).

1.2.8.1.5. Kribriform Komedo Tip Adenokarsinom

Bu nadir tümörde, meme adenokarsinomlarında olduğu gibi merkezinde nekroz bulunan geniş kribriform glandlar yer almaktadır. Genellikle mikrosatellit stabildirler ve CpG adacık hipermetilasyonu bulunur (2).

1.2.8.1.6. Mikropapiller Adenokarsinom

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

1.2.8.2. Adenoskuamöz Karsinom

Oldukça nadir görülürler. Tanısı için adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom komponenti birlikte bulunmalıdır. Tümörde skuamöz komponentli adenokarsinomdan daha fazla oranda skuamöz diferansiye alan bulunmalıdır. Saf skuamöz hücreli karsinom oldukça nadirdir (2).

Tüm kolorektal karsinomların yaklaşık %0,06'sını oluşturmaktadır. Sağ ve sol kolon arasında eşit dağılım gösterdikleri bildirilmektedir. Paraneoplastik hiperkalsemi ilişkili olabilmektedir.

Bu kanser türü tanı anında genellikle ileri evrededir. Evre I/II kanserler aynı evre adenokarsinomlar ile eşit sağ kalım süresine sahipken evre III/IV kanserlerde bu süre önemli ölçüde daha düşüktür. Beş yıllık sağ kalım süresi ortalama %31'dir. İki yıldan uzun süre yaşayan hastalarda ise 5 yıllık sağ kalım oranı %84'tür (4).

1.2.8.3. İğsi Hücreli Karsinom

Bifazik olan bu karsinomda iğsi hücreli sarkomatoid komponent bulunmakta olup tümör hücreleri en azından fokal keratin pozitifliği göstermektedir (2).

1.2.8.4. Skuamöz Hücreli Karsinom

Kolorektumun primer skuamöz hücreli karsinomu oldukça nadir görülmekte olup tüm kolorektal karsinomların %0,1'ine denk gelmektedir. Etiyolojisi ve histogenezi bilinmemektedir. Patolojik özellikleri diğer organlarda görülen skuamöz hücreli karsinomlara benzerdir. Tanısı için diğer organ metastazının ekarte edilmesi, ilişkili olabilecek fistül traktının ekarte edilmesi ve anüs karsinomlarının diferansiasyonlarının ayırt edilmesi gerekmektedir. Lenf düğümü tutulumu göstermeyen olguların 5 yıllık yaşam sürelerinin yaklaşık %84 olduğu bildirilmektedir (4).

1.2.8.5. İndiferansiye Karsinom

Nadir görülen bu varyantta, tümörde epitelyal bir tümörün diferansiasyonun morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler biyolojik kanıtları bulunmamaktadır (2).

Bazı otörlere göre bez yapılarının %5'den az oranda bulunması gerekmektedir. Bu tümörler yüksek derecedeki hüresellikleri ve desmoplazi göstermemeleri nedeniyle büyük boyutlarda ve yumuşak yapıdadırlar. Geniş nekroz alanları içerirler. Anaplazi derecesi değişken olup bazı tümörlerde hücreler uniform iken bazılarında belirgin nükleer atipi bulunabilir. Saf indiferansiye kanserler nadir olmakla birlikte birçok tümörde indiferansiye selüler alanlar bulunabilmektedir. Bu tümörleri adenokarsinom şeklinde sınıflandırmak ve bez yapılarına göre derecelendirmek en doğru yöntemdir (4).

1.2.8.6. Nöroendokrin Tümörler

Tüm kolon tümörleri içerisinde %1-2 oranında görülürler. Bu tümörler gastrointestinal endokrin sistemdeki endoderm kökenli epitel hücrelerinden gelişir. Bu tümörlerin sınıflandırılmasında son yıllarda lokalizasyon, çap, invazyon derinliği ve fonksiyon özellikleri kullanılır. Nöroendokrin diferansiasyon şu şekilde gelişir:

1. Dağınık endokrin hücreler tipik adenokarsinomlarda (müsinöz tipte kısmen) bulunabilirler. Bu hücrelerin tümör gelişimi ve prognozla ilgileri olmayıp %15-50 oranında görülürler. Kromogranin ile veya hibridizasyonla tanınırlar. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası sıkça rastlanır.
2. Karışık kompozisyon: Bu grupta adenokarsinom ile karışık endokrin diferansiasyon alanları mevcuttur.
3. Bu formda tümörler nöroendokrin karsinom özelliği gösterirler. Ancak organoid yapı görülmez ve daha ziyade büyük hücrelidirler. Bu tümörler küçük hücreli nöroendokrin karsinomun intermedier varyantı, atipik karsinoid ve yüksek dereceli nöroendokrin karsinom gibi isimlerle anılırlar.
4. Küçük hücreli nöroendokrin karsinom: Akciğerdeki karşılığına benzer. Çoğu sağ kolon yerleşimlidir.
5. Karsinoid tümör (32, 68, 69)

1.2.9. EVRELEME

Kolorektal karsinomlarda evreleme için ilk olarak 1929-1935 yılında “Dukes” tarafından tarif edilen, rektal karsinomlarda kullanılmak üzere önerilen sistem kullanılmıştır (Tablo 2). Bu sistem, tümörün penetrasyon derinliği ile lenf düğümü metastazının varlığı ya da yokluğuna dayalı olup, prognoz ile direkt ilişkili olduğu için halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha sonra 1954 yılında “Astler ve Coller” tarafından farklı bir evreleme sistemi önerilmiştir (Tablo 3).

Günümüzde ise TNM sınıflama sistemi evrelemede Dukes sınıflama sisteminin yerini almıştır. Bu sınıflama sistemi 2002 yılında kabul edilmiştir. Bu evreleme sistemi hem klinik hem de patolojik evrelemeye yardımcı olur (2, 3, 32, 68).

1.2.9.1. Tümör İnvazyonu (T)

Tümör invazyon derinliği yüksek dereceli displazi, T_{is} ve T1 karsinomlarda araştırmacılar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Muskularis propria invazyonu (T2) kolayca tanınır. T_{is} tanımı glandüler bazal membran (intraepitelyal) veya lamina propria (intramukozal) ile sınırlı ancak muskularis mukozaya uzanım göstermeyen lezyonlar için kullanılmaktadır. Muskularis mukozaya taşan invazyonların prognozu etkilediği bildirilmektedir. Perikolik yağ doku ve peritoneal örtü birlikte serozayı oluşturur. Seroza invazyonunu belirlemek bazen oldukça güç olabilir, ancak subserozaya invazyon (T3) ile periton perforasyonu (T4) birbirinden oldukça farklı durumlardır. Bu özellik intraabdominal progresyon açısından yüksek riske işaret eder. Serozal yüzey üzerinde tümör hücrelerinin inflamatuvar reaksiyon veya mezotelyal hiperplazi ile birlikte veya tek başına yer alması T4 olarak sınıflandırılır. Ayrıca tümör hücrelerinin serozal yüzey üzerinde yer alması da, inflamatuvar ve/veya hiperplastik reaksiyonu ile birlikte serozaya çok yakın olması durumu da T4 olarak tanımlanmalıdır. Bu üç durum özellikle ilk iki durum kötü prognoz ile ilişkilidir (2, 4).

1.2.9.2. Lenf Düğümü Tutulumu (N)

Patolojik değerlendirmenin yeterliliği için örneklenen lenf düğümü sayısı önemlidir. Lenf düğümü tutulumu göstermeyen kolorektal karsinomların prognozu

direk olarak tutulum göstermeyen lenf düğümü sayısı ile ilişkilidir. Tanı için en az 14 lenf düğümü örneklenmelidir.

Adventisyal yağ dokusunda izlenen bir tümör nodülü boyutuna bakılmaksızın düzgün sınırlı ve yuvarlak ise lenf düğümü metastazı olarak kabul edilmelidir. Yine boyutuna bakılmaksızın, bir tümör nodülü düzensiz sınırlı ise 'indirekt tümör yayılımı' olarak nitelendirilmelidir ve T kategorisine alınmalıdır. Bununla beraber venöz invazyon göstergesi olarak V1 (mikroskopik) veya V2 (makroskopik) olarak kodlanmalıdır.

Bazı otörler 2 mm'den küçük metastazları mikrometastaz olarak kabul etme eğilimi içindedirler. Ancak ilgili prognostik bilgi halen yeterli değildir. Bu vakalar günümüzde halen N1 olarak değerlendirilmektedir. Birkaç çalışmada primer tümörden uzak lenf düğümü metastazları daha kötü bir klinik gidişle ilişkili bulunmuştur (4).

Tablo 2: "Dukes" Evrelemesi (3).

| | |
|--------|---|
| 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 düğümü tutulumu yok |
| Evre C | Lenf düğümü metastazı mevcut |

Tablo 3: Astler-Coller Evrelemesi (3).

| | |
|---------|--|
| Evre A | Tümör mukozada sınırlı |
| Evre B1 | Tümör submukozaya sınırlı, lenf düğümü tutulumu yok |
| Evre B2 | Tümör kas tabakasına sınırlı, lenf düğümü tutulumu yok |
| Evre C1 | Tümör bağırsak duvarını aşmadığı halde lenf düğümü tutulumu mevcut |
| Evre C2 | Tümör bağırsak duvarını aşmış ve lenf düğümü tutulumu mevcut |
| Evre D | Uzak metastaz mevcut |

TNM Evrelemesi (AJCC/UICC):

T= Primer tümör

TX: Primer tümör değerlendirilemedi

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 komşu organ ya da yapılara invazyon göstermekte ve/veya visseral peritonu perforare etmektedir.

T4a: Tümör visseral peritonu perforare etmiş

T4b: Tümör komşu organ ya da yapılara invaze

N= Bölgesel lenf düğümleri

NX: Bölgesel lenf düğümü değerlendirilemedi

N0: Lenf düğümü metastazı yok

N1: 1-3 lenf düğümü tutulumu mevcut

N1a: 1 bölgesel lenf düğümü metastazı

N1b: 2-3 bölgesel lenf düğümü metastazı

N1c: Lenf düğümü metastazı olmaksızın nonperitonealize perikolik/perirektal yumuşak dokuda veya subserozada tümör depozitleri

N2: 4 veya daha fazla lenf düğümü tutulumu mevcut

N2a: 4-6 bölgesel lenf düğümü metastazı

N2b: 7 veya daha fazla bölgesel lenf düğümü metastazı

M= Uzak metastaz

MX: Uzak metastaz değerlendirilememekte

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Bir organla sınırlı metastaz

M1b: Birden fazla organ veya periton metastazı

Tablo 4: Kolorektal tümörlerde TNM evrelemesi (2).

| | | | |
|---------|-----------------|----------------|-----|
| Evre 0 | T _{is} | N0 | M0 |
| Evre 1 | T1, T2 | N0 | M0 |
| Evre 2A | T3 | N0 | M0 |
| Evre 2B | T4a | N0 | M0 |
| Evre 2C | T4b | N0 | M0 |
| Evre 3A | T1, T2 | N1 | M0 |
| Evre 3B | T1 | N2a | M0 |
| | T3,T4a | N1 | M0 |
| | T2,T3 | N2a | M0 |
| Evre 3C | T1,T2 | N2b | M0 |
| | T4a | N2a | M0 |
| | T3, T4a | N2b | M0 |
| Evre 4a | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1a |
| | | | |

1.2.10. DERECELEME

Kolorektal adenokarsinomlar bez yapılarının oranına göre iyi, orta, az ve indifferansiye şeklinde derecelendirilir. İndifferansiye adenokarsinom tezat bir tanım olup bunun yerine bez formasyonu veya müsin üretimi göstermeyen; nöroendokrin, skuamöz veya sarkomatoid diferansiasyon bulundurmayan epitel tümörler için indifferansiye karsinom kelimesi kullanılmaktadır. Kolorektal karsinomlar için de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından onaylanan dereceleme sistemleri tümörün solid komponent oranı esasına dayanır (2, 4) (Tablo 5). Bu sistemin uygulanmasıyla kabaca kolorektal adenokarsinomların %25'i iyi diferansiye, %60'ı orta derecede diferansiye ve %15'ide az diferansiye olduğu gözlemlenmiştir (3). Derecenin bağımsız bir prognostik parametre olup olmadığı konusunda tartışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalar ışığında az diferansiye karsinomlarda sağ kalımla yakın ilişki izlenirken, iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye karsinomlarda sağ kalım ile değişken bir ilişki saptanmıştır. Bu tespitlerin de etkisiyle AJCC tarafından ikili bir dereceleme sistemi önerilmiştir. Bu dereceleme sistemine göre kolorektal karsinomlar düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Tablo 5). İyi diferansiye ve orta derecede diferansiye karsinomlar olarak adlandırdığımız grup bu sınıflamaya göre düşük dereceli karsinom kategorisinde yer almaktadır ve kural olarak da %50 ve üzerinde gland

formasyonu bulunması esas alınmaktadır. Gland formasyonunun %50'nin altında izlendiği karsinomlar (az diferansiye karsinomlar) ise yüksek dereceli karsinomlar olarak adlandırılmaktadır (4).

Kolorektal karsinomların derecelenmesi yalnızca olağan tipte adenokarsinoma uygulanmaktadır. Tanım olarak taşlı yüzük hücreli karsinomlar ve küçük hücreli karsinomlar az diferansiye karsinomlar olarak kabul edilir. Bazı gruplara göre müsinöz karsinomlar da az diferansiye karsinom grubunda yer alırlar.

Bir karsinom diferansiyasyon açısından heterojen ise dereceleme az diferansiye komponent göz önüne alınarak yapılmalı, ancak invazyon alanı hesaba katılmamalıdır. Ayrıca genel olarak tümörlerin perifer ve derin kısımları daha yüzeysel kısımlarına göre daha az diferansiyedir ki bu da bu kısımların daha agresif olduğunu düşündürür. Az diferansiye küçük bir odağın bulunması tümörü 'az diferansiye' olarak sınıflamak için yeterli değildir (2, 4).

Tablo 5: Kolorektal karsinomların dereceleme sistemi

| Derece | Açıklama | Kriterler | AJCC Önerisi |
|--------|---------------------------|--|---------------|
| GX | Derece belirlenemiyor | | |
| G1 | İyi diferansiye | >%95 gland formasyonu Glandların çoğu (>%75) düzenli Yüksek dereceli nükleus özellikleri yok | Düşük derece |
| G2 | Orta derecede diferansiye | %50-95 gland formasyonu | Düşük derece |
| G3 | Az diferansiye | <%50 gland formasyonu | Yüksek derece |
| G4 | İndiferansiye | Gland formasyonu belirgin değil | Yüksek derece |

1.2.11. YAYILIM VE METASTAZ

Tümör, muskularis propriadan perikolik veya perirektal yumuşak dokuya geçtikten sonra komşu organ tutulumu gösterebilir. Oluşturacağı sonuçlar anatomik lokalizasyona bağlıdır. Kolon karsinomları peritoneal boşluk içerisinde transçöломik yayılım ile direk serozal yüzeye ulaşabilir. Komşu organlara direk yayılım da

görülebilmektedir. Ayrıca cerrahinin bir komplikasyonu olarak da nadiren tümör implantasyonu gerçekleşebilir. Hastalığın erken evresinde lenfatikler veya kan damarları yoluyla lenf düğümü tutulumu ve sistemik hastalık oluşabilir (2).

Kolorektal karsinomlu hastaların yaklaşık %15-25'inde tanı anında karaciğer metastazı bulunmaktadır. Primer tümörün tedavisi sonrasında da %20 oranında metastaz görülmektedir. Karaciğer metastazının tespitinden sonra tedavisiz sağ kalım ortalama 9 aydır. Karaciğer metastazı çıkarılan hastaların sonuçlarının iyileştiği ve 5 yıllık sağ kalımın %35-40 olduğu görülmüştür (4).

1.2.12. TEDAVİ

1.2.12.1. Kolon Rezeksiyonu

Kolorektal kanserlerin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahinin tipi tümörün yerine, genişliğine, anatomisine ve lenfatik drenajına göre planlanmaktadır. Çıkan kolon ve çekum tümörleri ileokolektomi ile tedavi edilmektedir. Peritoneal refleksiyonun altındakilere abdominoperineal rezeksiyon uygulanmaktadır. Kalın bağırsağın diğer bölgelerinden kaynaklanan tümörlere ise anterior rezeksiyon yapılmaktadır. Ayrıca ana cerrahiye ek olarak da bölgesel lenf düğümü çıkarılmaktadır. Lenfadenektomi sadece evreleme için gerekli olmayıp tedavi prosedüründe de yer almaktadır.

Preoperatif kolonoskopi kolorektal kanserli hastalarda cerrahinin planlanması ve senkronize diğer neoplazmların tespiti için oldukça önem taşımaktadır. Subtotal kolektomi özellikle polipozis sendromu, HNPCC ve senkronize kolon kanserlerindeki tedavi yöntemidir (3).

1.2.12.2. Laparoskopik kolektomi

Laparoskopik yaklaşım hasta konforunu ve cerrahi stresi azaltan bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda laparoskopik kolektominin güvenli ve açık kolektomi kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak ileri evre lezyonlardaki etkinliği ve uygulanabilirliği tartışmalıdır (3).

1.2.12.3. Metastatik Lezyonların Çıkarılması

Kolorektal karsinomların karaciğere metastazlarında yapılan karaciğer rezeksiyonu birleşik devletlerde en sık yapılan karaciğer cerrahisidir. Ancak metastaz

bulunan hastaların sadece %8-27'si cerrahi için uygundur. Sağ kalım, hastanın yaşı, en büyük metastazın boyutu, CEA düzeyleri, primer tümörün evresi, hastalısız süreç, karaciğerdeki nodüllerin sayısı ve rezeksiyonun cerrahi sınırları ile ilişki göstermektedir (3).

1.2.12.4. Kemoterapi

Kanser yönetimindeki gelişmeler, adjuvan tedavilerin kolorektal kanserli hastalarda sağ kalımı önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir. Önceleri adjuvan 5-fluourasil (5-FU) uygulaması ile kanserin rekürrensini azaldığı görülmüş ve lökovorin de tedaviye eklenmiştir. Zaman içerisinde bu tedaviye oxaliptin de dahil edilerek evre III hastaların postoperatif tedavisi gerçekleştirilmiştir (3).

1.2.12.5. Hepatik Arteriyel İnfüzyon

Karaciğerdeki metastatik hastalığın tedavisi için geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu yöntem ile tümörün ilaca maruziyeti arttırılmakta ve sistemik toksitesi azaltılmaktadır (3).

1.2.12.6. Radyoterapi

Radyoterapi bazı kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılırken rektal kanserlerdeki önemi daha fazladır. Radyoterapi preoperatif, postoperatif veya rekürren hastalığın tedavisinde kullanılabilir (3).

1.2.12.7. Preoperatif Kemoradyasyon

Preoperatif radyoterapi ile 5-FU kombinasyonunu takiben yapılan lokal eksizyon veya radikal cerrahi kolorektal tümörlerde kullanılabilir. Böylelikle tümör boyutu küçülebilmektedir. Ancak tedavi sonrası gelen ana spesimende tümörü bulmak bazen sorun oluşturabilmektedir. Ayrıca lenf düğümleri küçüldüğünden örneklemelerde sıkıntı oluşabilir. Bunların yanısıra rezidü tümörlerde radyasyon etkisi izlenmektedir (3).

1.2.12.8. Adjuvan Radyoterapi

Pelvik cerrahi sonrasında adjuvan radyasyon 5-FU ile kombine kullanıldığında transmural ve lenf düğümü pozitif tümörlerde lokal rekürrensi azaltabilmektedir (3).

1.2.13. KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Kolorektal karsinomlar ile ilgili birçok tümör belirteci bulunmaktadır (Tablo 6). Bunların bir kısmı bir proteinin salınımı şeklinde iken bir kısmı da salınım kaybı ile karakterizedir. Bu belirteçlerin bazıları klinik seyrin takibinde bazıları da hastaların prognozunu belirlemede kullanılmaktadır. Bu antikolar radyoaktif olabilir ve rekürren kolorektal karsinom alanlarını tahmin etmede kullanılmaktadır. Antikolar aynı zamanda intraoperatif olarak gama probe ile mikrometastazların tespitinde kullanılabilir. CEA, TAG72 ve TAG171 kolorektal karsinoma yakın mesafedeki normal histolojideki lenf düğümlerinin tayininde kullanılır (3).

Tablo 6: Kolorektal karsinomlar ile ilişkili tümör belirteçleri

| |
|------------------------------------|
| Karsinoembriyjenik Antijen (CEA) |
| Karsinom antijen 19.9 (CA19.9) |
| Karsinom antijen 50 (CA50) |
| Karsinom antijen 242 (CA242) |
| Alkale fosfataza |
| α 1 antitripsin |
| Sükraz-izomaltaz |
| TAG72391 |
| TAG171A |
| Kan grubu antijenleri |
| Sialyl Lex |
| Sialosyl-Tn |
| T antijen |
| Mukoproteinler |
| Muc-1 |
| Kolon-ovaryan tümör antijeni(COTA) |
| Büyüme faktör ve reseptörleri |
| p glikoprotein |
| E-kadherin |

1.2.13.1. Karsinoembriyjenik antijen (CEA)

İlk kolorektal antijen olan CEA onkofetal antijenlerin prototipidir. Hem fetal hem de erişkin hücrelerde ve özellikle de tümörlerde salınır. Birçok kolorektal karsinom CEA üretir. Tümörlerin sadece % 3'ü negatiftir. CEA üst sınırlarda ve mukus üreten hücrelerde intrasitoplazmik salınır. Aynı zamanda adenomlarda ve iltihabi bağırsak hastalıklarında da görülür. Rekürren hastalarda klinik olarak

tümörün kanıtı olamadan da serum CEA düzeyleri yükselir. Hastaların takibinde önem taşımaktadır (3).

1.2.13.2. Keratinler

İmmünohistokimyasal olarak kolorektal karsinomlar keratinle her zaman pozitif olarak boyanır. Ancak tüm keratin tipleri salınım göstermez. Genel olarak kolorektal karsinomlar CK-20 ile pozitif boyanırken CK-7 ile boyanma görülmez. Bu salınım paterni kolon ve akciğer adenokarsinomlarının ayırt edilmesinde faydalıdır (3).

1.2.13.3. CA-19

Karbohidrat hücre yüzey antijeni olan CA-19 kanser hücreleri tarafından sentezlenmekte olup kolon karsinomlarının yaklaşık %80'inde bulunmaktadır. Artmış serum düzeyleri ise kanserli hastaların %50'sinde görülür (3).

1.2.13.4. Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri

TGF bazen kolorektal karsinomlarda yüksek olabilir. Ancak histolojik evre veya derece ile korelasyon göstermemektedir. Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) salınımı lenf düğümü tutulumu izlenen hastalarda negatif olanlara göre yüksektir. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) kolon kanserlerinde yüksek düzeyde salınım göstermekte olup tümör invazyonu ve metastazını arttırmaktadır (3).

1.2.13.5. Adezyon Molekülleri

Normal mukozada e-kadherin salınımı izlenmekte olup kolon kanserli hücrelerde bu salınım azalmaktadır. Beş yıldan uzun sağ kalım gösteren hastalardaki e-kadherin düzeyi beş yıldan kısa sağ kalıma sahip hastalara oranla daha yüksektir (3).

1.2.14. PROGNOSTİK PARAMETRELER

Kolorektal karsinomlarda tanımlanmış birçok prognostik faktör bulunmaktadır (Tablo 7). Günümüzde en önemli ve bağımsız prognostik faktör, cerrahi sonrası yapılan Tümör – Lenf düğümü – Metastaz (TNM) evrelemesidir. Beş yıllık sağ kalım lokal hastalıkta %91,8, bölgesel hastalıkta %65,8 ve uzak metastazlı hastalıkta ise %8,8'dir.

1.2.14.1. Tümör Evresi

En önemli prognostik faktör bağırsak duvarının tümör ile infiltrasyonunun derecesi, lenf düğümü tutulumunun durumu ve uzak metastazdır (2, 3, 32). Örneklemeler tümörün en kalın olduğu yerden tüm kat boyunca yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda pozitif lenf düğümü sayısının sağ kalımın en önemli göstergesi olduğu gösterilmiştir (3).

Tablo 7: Kolorektal karsinomlarda prognostik faktörler.

| Patolojik Faktörler |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Tümör evresi• Karsinomun invazyon genişliği• Lenf düğümü metastazı• Metastazlı lenf düğümü sayısı• Uzak metastaz• Karsinomun tipi• Karsinomun büyüme paterni• Cerrahi sınırlar• İnvaziv alanın natürü• Karsinomun diferansiasyon derecesi• Vasküler tutulum• Perinöral invazyon• Serozal tutulum• İntraperitoneal yayılım• İnflamatuvar yanıt• Lenf düğümü reaksiyonu• Tümör lokalizasyonu• Fibrozis• Karsinomun boyutu ve şekli• Proliferasyon durumu• DNA ploidi• Cerrahinin boyutları |
| Klinik Faktörler |
| <ul style="list-style-type: none">• Yaş• Cinsiyet• Semptomlar ve süresi• Obstrüksiyon veya perforasyon varlığı• Serum CEA düzeyleri |

1.2.14.2. Histolojik Derece ve Tip

Tümör diferansiasyonu diğer önemli prognostik parametredir. Tümör invazyon derinliğine bakılmaksızın az diferansiye adenokarsinomların yarısından fazlası lenf düğümü tutulumu ile ilişkilidir. Aksine iyi ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlarda lenf düğümü metastazı daha azdır. Derece aynı zamanda venöz ve lokal yayılım ile bağırsak perforasyonu ile de korelasyon göstermektedir (3).

1.2.14.3. Tümör Lokalizasyonu

Genel olarak peritoneal refleksiyonun altında gelişen karsinomlarda 5 yıllık sağkalım daha düşüktür. Geç rekürrenslerin büyük çoğunluğu aynı zamanda çıkan kolon, sigmoid kolon ve rektumda izlenir. Yapılan bir çalışmada sol kolon yerleşimli tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu bildirilmiştir (3).

1.2.14.4. Büyüme Paterni

Polipoid veya saplı ekzofitik lezyonların aksine ülser kanserler daha kötü prognoza sahiptir ve daha sık lokal yayılım ya da uzak metastaz gösterirler. Ekzofitik tümörler ülser tümörlere kıyasla daha az oranda mural invazyon yapmaktadırlar. Ayrıca hematojen yolla yayılım ekzofitik tümörlerde daha az görülmektedir (3).

1.2.14.5. Cerrahi Sınırlar

Bazı tümörler lateral yayılım gösterdiğinden cerrahi sınırlar kolon tümörlerinde oldukça önem taşımaktadır. Cerrahi sınırdaki kalan rezidüel bir tümör lokal rekürrensin nedeni olacaktır. Yapılan bir çalışmada cerrahi sınıra 5 cm mesafeden uzak olan tümörlerde lokal rekürrens oranının % 9, 5 cm'den yakın olan tümörlerin rekürrens oranının %43 olduğu bildirilmiştir (70).

1.2.14.6. Lenfatik Tutulum

Lenfatik tutulumun derecesi daha düşük sağ kalım ile ilişkili olup tümörün evre ve derecesini arttırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda lenfatik invazyonun sağ kalım için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3).

1.2.14.7. Venöz İnvazyon

Kan damarı invazyon insidansı tümör derecesi ve evresi ile birlikte artış göstermektedir. Vasküler invazyonu olan hastalarda sağ kalımda belirgin düşüş izlenmektedir (3).

1.2.14.8. Perinöral İnvazyon

Perinöral invazyon insidansı evre III tümörlerde anlamlı bir şekilde artış göstermektedir. Perinöral invazyon pozitif olan evre III hastalar ile negatif olan hastalarda lokal rekürrens oranı ve 8 yıllık sağ kalım oranı arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır (3).

1.2.14.9. Obstrüksiyon ve Perforasyon

Obstrüksiyon ve perforasyon hastanın sağ kalım süresini kısaltabilir. Kolon karsinomlu hastalarda gelişen obstrüksiyonun 5 yıllık sağ kalımı aynı evredeki hastalara oranla azalttığı bilinmektedir (3).

1.2.14.10. İnvaziv Alanın Natürü

İtici yapıda olan tümörlerde prognoz infiltratif olan tümörlere göre oldukça iyidir. Düzensiz sınırlara sahip, inflamatuvar reaksiyon bulunmayan, desmoplazi gösteren tümörlerde evre daha ileridir (3).

1.2.14.11. Peritümöral Lenfositik İnfiltrasyon

Peritümöral lenfositik infiltrasyonu bulunan hastalarda sağ kalım süresi daha yüksektir (3).

1.2.14.12. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon

İnvaziv karsinomlu hastalarda muskularis propriada veya perikolik fibroadipoz doku içerisinde lenfoid agregatların varlığı şeklinde tarif edilen bu lezyon iyi prognoz göstergesidir (3).

1.2.14.13. Reaktif Lenf Dğümleri

Lenf dğümlerindeki immünolojik yanıtın sağ kalım ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmektedir. Sinüs histiyositoz ile beraber tümör etrafındaki lokal inflamatuvar reaksiyonun sağ kalımı uzattığı ileri sürülmüştür (3)

1.2.14.14. Peritoneal ve serozal yayılım

Lokal peritoneal yayılım, intraperitoneal veya pelvik rekürrensini güçlü bir göstergesidir. TNM sınıflaması da dâhil birçok sınıflama sistemi serozal tutulumu prognostik faktör olarak değerlendirmektedir (3)

1.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

1.3.1. STAT3

STAT3 birçok sitokin ve büyüme faktörü tarafından aktive edilen, hücre yaşamı, proliferasyonu ve diferansiasyonunda anahtar rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (7, 9, 71, 72). *Janus-activated kinase* (JAK)/ STAT sinyal yolağının üyesidir (8). Memelilerde 7 tip STAT tanımlanmıştır. Bu proteinler 750-850 amino asit içermektedir. N terminalinde lösin zincir ve tetramerizasyon, karboksit terminalinde SH2 transaktivasyon ve DNA bağlanma alanı bulunmaktadır (74). STAT3 ilk olarak interlekin-6 (IL-6) ile uyarılmış hepatositlerden salınan bir DNA bağlayıcı faktör olarak tanımlanmıştır (73). STAT3'ün kodladığı gen kromozom 17q21 yerleşmiş olup 92-kDa ağırlığında bir protein kodlamaktadır. Ayrıca STAT3'ü Src ve Ras gibi onkogenler de uyarılmaktadır (8, 71, 75). STAT3 aktivasyonu, hücreleri apoptozise dirençli kılan Src'de gelişen kritik sinyal yolağından biridir (76). Aktive formunun tümör hücrelerini apoptozisten korumakta ve Bcl-xL, Mcl-2, Fas, siklin D1, survivin ve c-Myc gibi antiapoptotik ve proliferatif proteinleri kodlayan genleri düzenleyerek hücre proliferasyonunu desteklemektedir (71, 75, 77-80).

STAT3 proteini meme, baş-boyun, karaciğer, melanom, prostat ve pankreas kanserleri ile lösemi gibi birçok malign hadisede tespit edilmiştir. Mevcut çalışmalar bu proteinin aktivasyonunun onkogeneze katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır (7). Spesifik olarak aktive STAT3'ün MMP-2 gen transkripsiyonunu düzenleyerek melanom hücrelerinin invazyonunu etkilediği bildirilmiştir (12, 81). STAT3 aktivasyonunun, MMP-1 ve MMP-10'u uyararak mesane kanser hücrelerinin migrasyon ve invazyonunu arttırdığı görülmüştür (82).

Yapılan çalışmalarda STAT3 aktivasyonunun timik epitelyal tümörlerde, kolorektal adenokarsinomlarda ve cildin skuamöz hücreli karsinomlarında lenf düğümü metastazı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (83-85). Diğer bir

çalışmada ise aktive STAT3'ün renal hücreli karsinomlarda uzak metastaz ile ilişkisi gösterilmiştir (86).

Melanomlar ile ilgili yapılan çalışmada, melanom spesmenlerinde aktive STAT3 değerlendirilmiş ve beyin metastazlı olgularda primer melanomlara oranla daha STAT3'ün daha yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir (12).

Prostat karsinomlarında yapılan bir çalışmada fosforile STAT3 düzeyleri ve serum PSA düzeyleri karşılaştırılmış ancak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak yüksek fosforile STAT3 düzeylerinin ileri Gleason Skoru ile anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir (9). STAT3'ün nazofarenks kanser hücrelerinin nükleusunda aktive olup salındığı ve bu salınımın Epstein-Barr virüsün kodladığı LMP1 proteini ile uyarıldığı bildirilmiştir (87-88). STAT3 aktivasyonunun nazofarengeal kanser hücrelerinin invazivliğini arttırdığı bildirilmiştir (89).

Mide karsinomları ve STAT3 üzerine yapılan bir çalışmada, spesmenlerin %24'ünde aktive STAT3 tespit edilmiş ve anlamlı bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (90).

1.3.2. Bcl-xL

İnsanlarda 20q11.21 kromozomda yerleşik olan Bcl-xL, Bcl2L1 tarafından kodlanır (91). Bcl-2'ye benzer şekilde 4 farklı Bcl-2 homolog alan (BH1-BH4) taşır. Bunlarda mitokondri dış membranı, endoplazmik retikulum ve nükleer membran gibi çeşitli membranöz komponentlere yerleşiktir (91-93). Bcl-2 ve Bcl-xL önemli antiapoptotik faktörler olup bu etkileri, antioksidan etkenleri yönetme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır (94-95).

Bcl-xL'yi de içine Bcl-2 ailesinin, çok sayıda farklı mekanizma üzerinden sitoprotektif etki gösterdiği gösterilmiştir. Bu etki sadece BAX ve BAK gibi proteinlerin por oluşturucu aktivitelerini bloke etmelerine bağlı olmayıp bu proteinlerin etkilerini antagonize etmelerine bağlıdır. Bcl-xL endoplazmik retikulumdaki kalsiyum depolarını azaltarak proapoptotik sitosolik kalsiyum düzeyini düşürür (96-98). Bcl-xL sadece proapoptotik faktörleri antagonize ederek sitoprotektif etki göstermez aynı zamanda p53 aktivitesini de etkisiz hale getirir (99).

Yapılan çalışmalarda Bcl-xL'nin intraselüler Asetil Koa düzeylerini sınırladığı bildirilmiştir. Bu molekül sadece krebs döngüsü için değil aynı zamanda proteinlerin asetilasyonu için de gereklidir. Bundan dolayı yüksek Bcl-xL düzeyleri

sitoprotektif etki göstererek krebs döngüsündeki tüm metabolitlerin düzeyini azaltır (100).

Yapılan bir çalışmada kolon adenokarsinomlarında ve akciğer adenokarsinomlarında Bcl-xL düzeyleri çalışılmış, her iki karsinomda da düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca Bcl-xL düzeyinin kolon adenokarsinomlarda evre ile ilişkili olduğu bulunmuş ancak aynı ilişki akciğer adenokarsinomlarında tespit edilmemiştir (101).

Bcl-xL hem normal oral skuamöz epitelde hem de skuamöz hücreli karsinomlarında salgılanmaktadır. Yapılan bir çalışmada Bcl-xL, karsinomlarda daha yaygın bir şekilde sitoplazmik salınım gösterirken normal epitelde hem sitoplazmik hem de nükleer salınımı göstermiştir. Yüksek düzeydeki Bcl-xL'nin klinikopatolojik değişkenlerle herhangi bir ilişki içerisinde olmadığı bildirilmiştir (102).

Over karsinomlarında Bcl-xL düzeyleri üzerine yapılan bir çalışmada, karsinomlarda bu proteinin yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bcl-xL yüksekliğinin hastalarda sağ kalımı kısalttığı bildirilmiştir (103).

Yapılan diğer bir çalışmada mesane karsinomlarının büyük çoğunluğunda Bcl-xL düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuş ve bu düzeylerin tümörün evre ve derecesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (104).

Pankreasın duktal adenokarsinomlarında da Bcl-xL yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Bu proteinin inhibisyonu ile tedaviye olan yanıtı kolaylaştırabileceği bildirilmiştir (105-106).

Meme karsinomlarında Bcl-xL düzeylerini araştıran bir çalışmada, bu proteinin yüksekliğinin tümörün radyoterapiye duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Bcl-xL'nin inhibisyonunun tümörün radyoterapiye duyarlı hale getireceği bildirilmiştir (107).

Prostat karsinomlarında da artmış Bcl-xL düzeyleri tespit edilmiştir. Çeşitli moleküllerle bu proteinin inhibisyonunun kanser hücrelerinin apoptozis yeteneğini arttırabileceği ön görülmüştür (108, 109).

1.3.3. MMP-2

MMP'ler, ekstraselüler matriksi azaltma kapasitesine sahip yüksek derecede korunmuş enzimlerden oluşan bir ailedir (112). Günümüzde çinko iyon aktivitesi, prodomain ünitesi, spesifik aminoasit dizilimi ve inhibitörlerine göre 24'den fazla

üyesi tanımlanmıştır (113). Yapısında prodomain, predomain ve enzimatik aktiviteyi sağlayan katalitik alan bulunmaktadır. Bu yapısal faktörlere ek olarak hemopeksin alanı ve transmembran alanı bulunmaktadır (114). Ekstraselüler boşluktaki etkilerinin haricinde periselüler alanda da çeşitli görevleri bulunmaktadır. Diğer MMP'lerin aktivasyonu ve hücrel migrasyonu düzenleyen büyüme faktörleri, ölüm faktörleri ve anjiyojenik uyarılar ile etkileşim bunlardan birkaçıdır (18).

MMP-2 72 kDa ağırlığında olup diğer adları jelatinaz ve tip IV kollojenazdır. MMP-2 jelatinaz, fibronektin, tipV ve tip VII kollojeni azaltarak bazal membran tip IV kollojeni parçalar. İnsanda fibroblastlarda, endotelial hücrelerde ve makrofajlarda doğal olarak bulunmaktadır (19, 115). ProMMP-2 yapısı gereğince normal dokularda yaygın bir şekilde salınım göstermektedir. MMP-2 normal hücrel işlevlerdeki rolünden dolayı koruyucu bir gen olarak tanımlanır (116).

MMP-2 birçok tümöral dokuda artmış düzeyde saptanırken normal dokularda izlenmez. Kolorektal karsinomlardaki rolü ilk kez 1992 yılında tanımlanmıştır. On iki kanser olgusunun onunda tümör izlenirken nontümöral alanlarda salınım görülmemiştir. Aynı yayında tümör etrafı stromada da MMP-2 ile boyanma olduğu görülmüştür (19). Yapılan başka bir çalışmada kolorektal karsinomlarda, MMP-2'nin ProMMP-2'ye oranla 20 kat daha fazla salınım gösterdiği bildirilmiştir. Dukes C kolon kanserlerinde sıklıkla MMP-2 pozitifliği görülmüş ancak tümörün agresifliği ile bir ilişkisi ortaya koyulamamıştır (117). Diğer bir çalışmada da artmış MMP-2 düzeyinin karaciğer metastaz riskini arttırdığı bildirilmiştir (118).

Glioblastomlarda MMP-2, glial hücre invazyonunda oldukça önemli bir role sahiptir. Yapılan çalışmalarda CD133 ile pozitif boyanan glial hücrelerde boyanmayanlara oranla MMP-2'nin daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmiş ve bu tümörlerin daha yüksek dereceli olduğu gösterilmiştir (119, 120).

Akciğer kanserlerinde yapılan bir çalışmada MMP-2'nin yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir. MMP-2'nin tümör invazyonu ve metastaza katkıda bulunduğu gösterilmiştir (121).

Memenin invaziv duktal karsinomlarında da yüksek düzeyde MMP-2 salınımı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda tümör hücrelerinde MMP-2 salınımının nontümöral alanlara oranla anlamlı bir şekilde yüksek olduğu

bildirilmiştir. Karsinom gelişim aşamasında MMP-2'nin blokajının metastazı azaltılabileceği öngörülmüştür (122, 123).

Yapılan bir çalışmada berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda MMP-2 ve metastaz ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada metastatik karsinomlarda MMP-2 düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (124).

Menenjiyomlar üzerine yapılan bir çalışmada farklı lokalizasyonlardaki menenjiyomlarda MMP-2 salınımı değerlendirilmiştir. Tüm lokalizasyonlarda salınım izlenmiş ancak lokalizasyonla salınım arasında ilişki görülmemiştir. Bunun dışında kemik invazyonu ile ilişki açısından yapılan değerlendirmede MMP-2'nin vasküler salınımının metastatik olgularda daha düşük oranda bulunduğu bildirilmiştir (125).

Dilin skuamöz hücreli karsinomları üzerine yapılan bir çalışmada MMP-2'nin salınımının tümörün diferansiasyonu ve klinik evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca stromada izlenen MMP-2 salınımının da lenf düğümü metastazı ile ilişkisi gösterilmiştir (126).

Ovaryan karsinomlarda MMP-2 düzeyinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. MMP-2 salınımının ekstraselüler matriks proteinlerini parçalaması ile malign hücrelerin peritona adezyonunun gerçekleştiği ve böylelikle de metastaz ve invazyon olduğu bildirilmiştir (127, 128). Over karsinomları ile ilgili başka bir çalışmada da MMP-2 salınımının histolojik derece ve klinik evre ile yakından ilişkili olduğu ve bundan dolayı da MMP-2'nin proliferasyon, invazyon ve metastazın potansiyel bir belirteci olduğu ileri sürülmüştür (129). Diğer birkaç çalışmada da MMP-2'nin kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (130, 131).

Yapılan çalışmalarda pankreas adenokarsinomları ve kronik pankreatitlerde MMP-2 düzeyleri değerlendirilmiştir. MMP-2 düzeyinin karsinomlu olgularda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (132, 133).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda 2000-2012 yılları arasında tanı alan 15 normal kolon mukozası ile 45 kolon adenokarsinomu (15 iyi diferansiye, 15 orta derece diferansiye, 15 az diferansiye) olgusu değerlendirilip etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi.

Olgulara ait arşiv preparatları ışık mikroskobu ile yeniden incelenerek tanıları doğrulandıktan sonra immünohistokimyasal (İHK) uygulama için parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Olgulara ait bloklardan elde edilen kesitler polylysine kaplı lamlar üzerine alındı.

İlk olarak 10 dakika etüvde 60°C sıcaklıkta bekletilen lamlar daha sonra STAT3 (Bioss, Rabbit Anti-STAT3 Polyclonal Antibody, 100 ul, 1/100, USA), Bcl-xL (Bioss, Rabbit Anti-Bcl-xL/BCL2L1/bcl-xs Polyclonal antibody, 100 ul, 1/100, USA) ve MMP-2 (Rabbit Anti-MMP2 Polyclonal Antibody, 100 ul, 1/100, USA) boyamaları için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System, SN: 712299, REF: 750-700, Arizona, USA) işleme alındı.

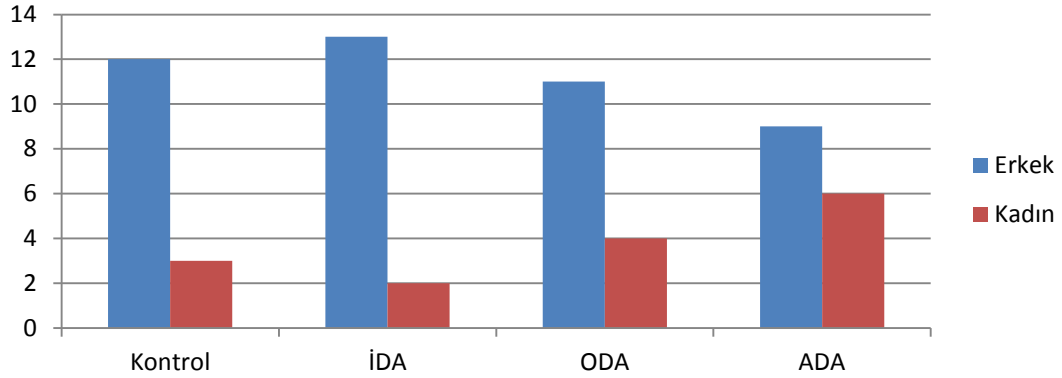
Primer antikör ile işlemden sonra lamlar musluk suyunda yıkanarak ultramount ile kapatıldı. Pozitif kontrol olarak STAT-3 için lenf düğümü, Bcl-xL için tonsil ve kolon mukozası ve MMP-2 için de kolon mukozasına ait örnekler kullanıldı. Antikorlar ile boyalı lamlar Olympus marka BX51 ışık mikroskobunda değerlendirildi. Her üç boya içinde sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi.

Tüm olgularda pozitif boyanan alanların yüzdesi ve boyanma şiddeti kaydedildi. Buna göre yaygınlık için sitoplazmik boyanma hücrelerin % 70'inden fazlasında görülüyorsa (+++), % 41 - 70 arasındaysa (++) , % 10 - 40 arasındaysa (+), %10'undan azında ve boyanma yoksa negatif (0) olarak kabul edildi. Ayrıca boyanma şiddeti zayıf (+), orta derecede (++) ve şiddetli (+++) olarak 1'den 3'e kadar skorlandı.

Çalışmada kontrol grubu ile iyi diferansiye adenokarsinom (İDA), orta derecede diferansiye adenokarsinom (ODA), az diferansiye adenokarsinom (ADA) olarak gruplandırığımız karsinom grupları karşılaştırıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Kontrol ve hasta grubu arasındaki farklılıkların analizi için kategorik verilerde Ki Kare testi, nonparametrik veri analizinde Kruskal-Wallis testi, korelasyon analizinde ise Spearman Korelasyon analizi kullanıldı.

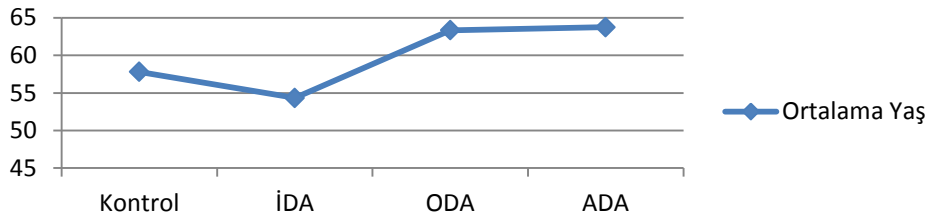
3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 60 olgudan kontrol grubundaki 15 olgunun 12'si erkek (%80), 3'ü (%20) kadın; karsinom tanısı alan 45 olgunun 33'ü (%73,3) erkek, 12'si (%26,7) kadındı (Şekil 1).



Şekil 1: Olgularda cinsiyet dağılımı.

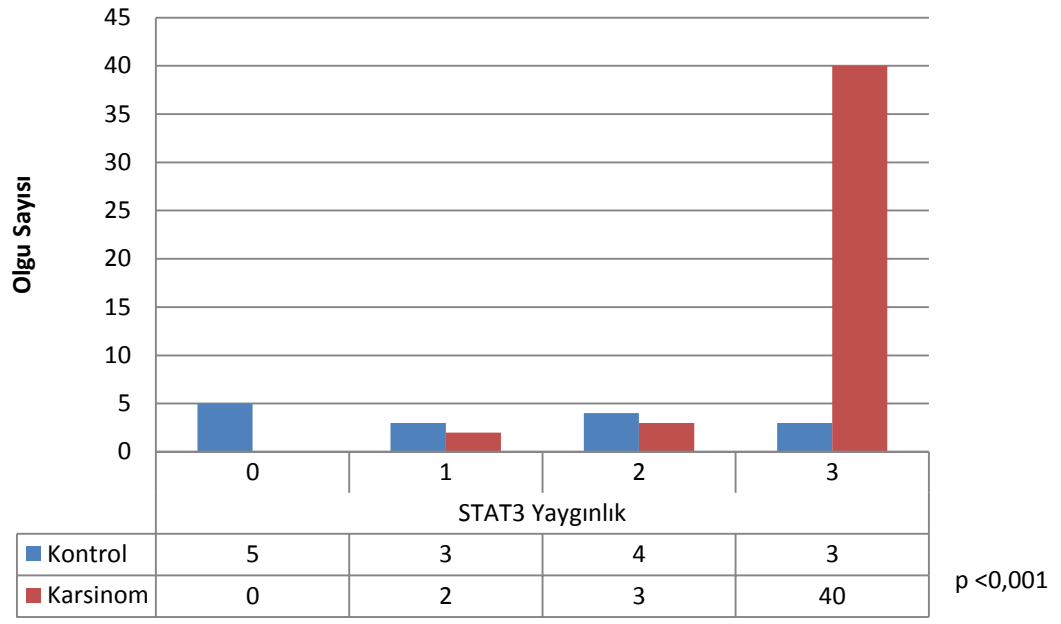
Yaş bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Kontrol grubunda yaş ortalaması 57.80 ± 13.40 , iyi diferansiye karsinomlarda $54.33\pm 13,56$, orta derecede diferansiye karsinomlarda 63.33 ± 17.07 ve az diferansiye karsinomlarda ise 63.73 ± 11.08 olarak bulundu (Şekil 2).



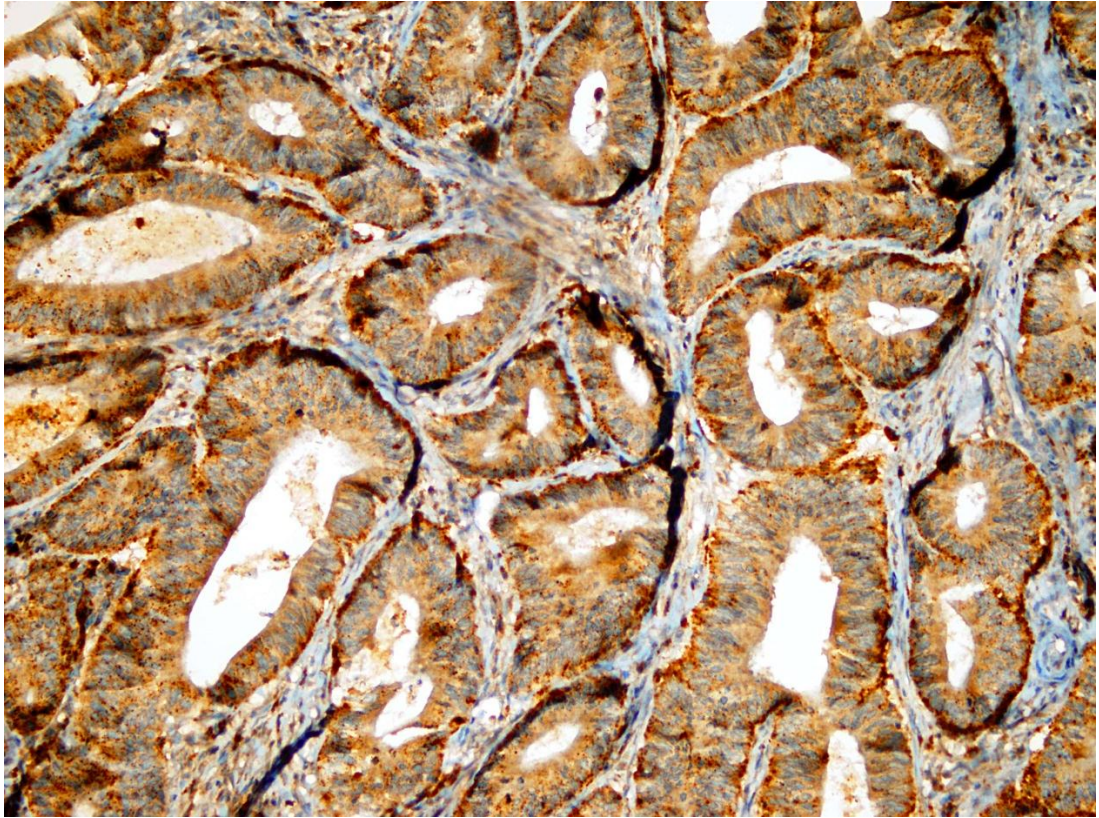
Şekil 2: Olguların yaş ortalamaları.

Çalışmamızda öncelikle kontrol grubu ile karsinomlu gruplarda STAT3, Bcl-xL ve MMP-2'nin yaygınlığı ve şiddetini değerlendirdik.

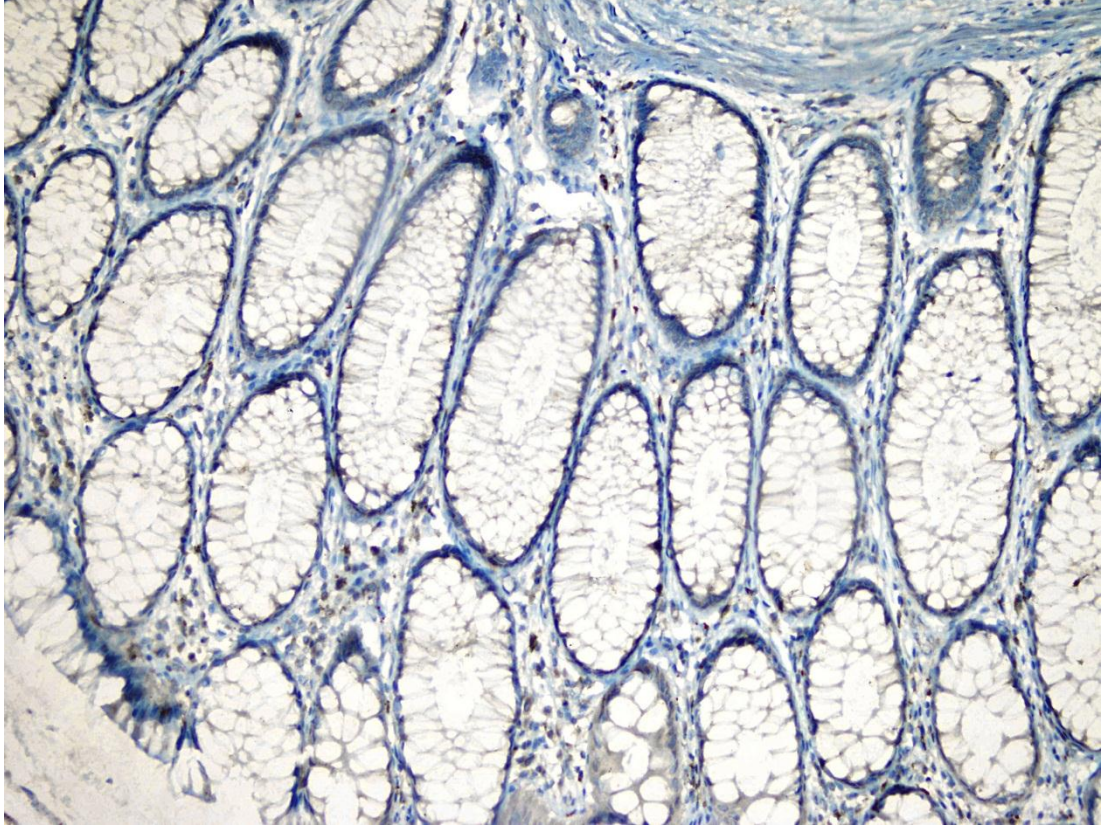
STAT3'ün yaygınlığı ve şiddeti kontrol grubu ve karsinomlu grup arasında anlamlı farklılık gösterdi. Özellikle STAT3'ün karsinomlu gruptaki yaygınlığı normal gruba göre oldukça belirgindi ($p<0,05$) (Şekil 3-6).



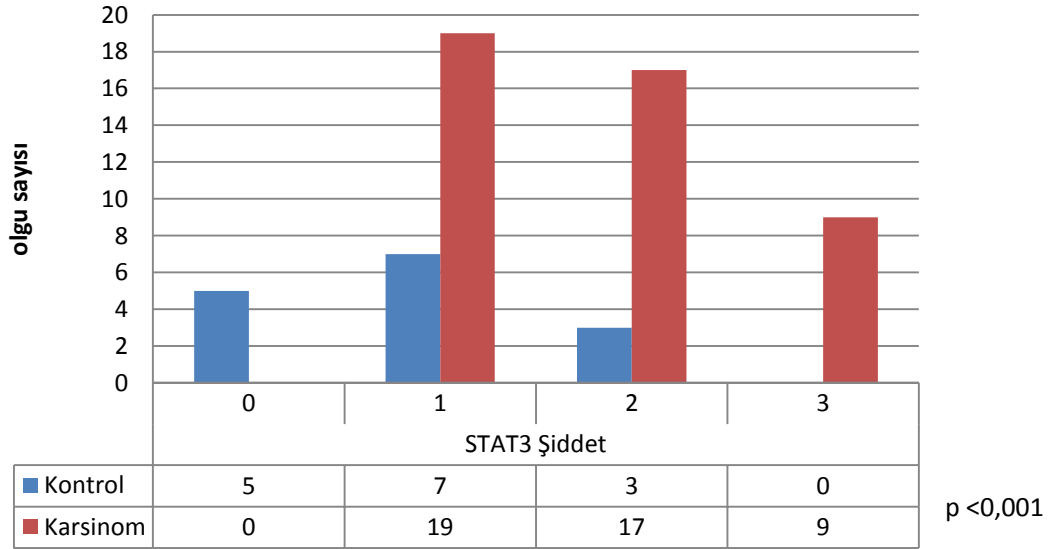
Şekil 3: STAT3'ün kontrol grubu ve karsinomlu olgulardaki yaygınlığı.



Şekil 4: İyi diferansiye adenokarsinomlarda STAT3'de (+++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz, X200).

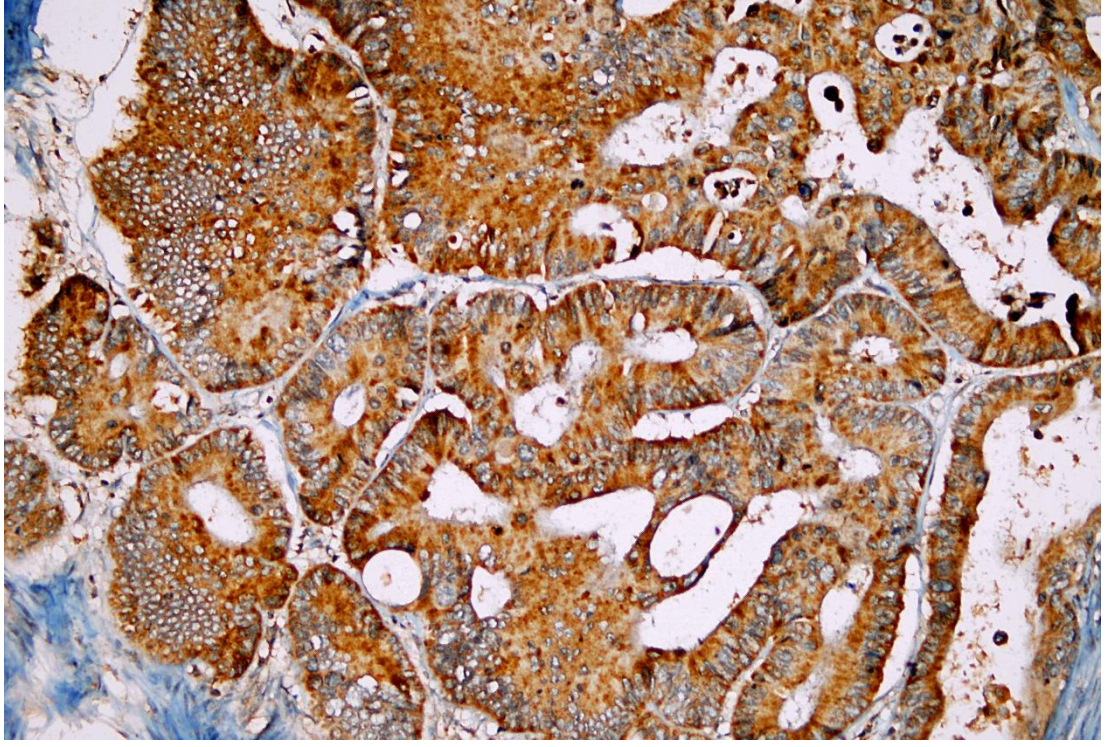


Şekil 5: Kontrol grubu STAT3 boyanması izlenmedi (İmmünperoksidaz, X200).

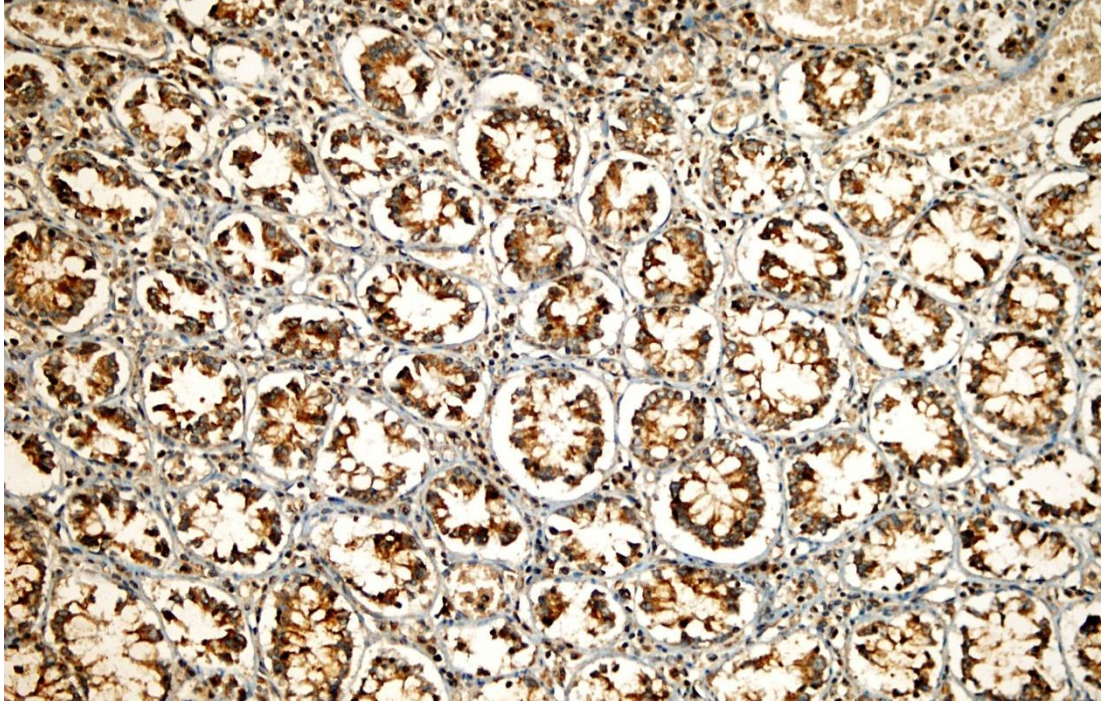


Şekil 6: STAT3'ün kontrol grubu ve karsinomlu olgulardaki şiddeti.

Bcl-xL boyamada, hem yaygınlık hem de şiddet yönünden kontrol grubu ve karsinomlu grup arasında farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 7, 8).



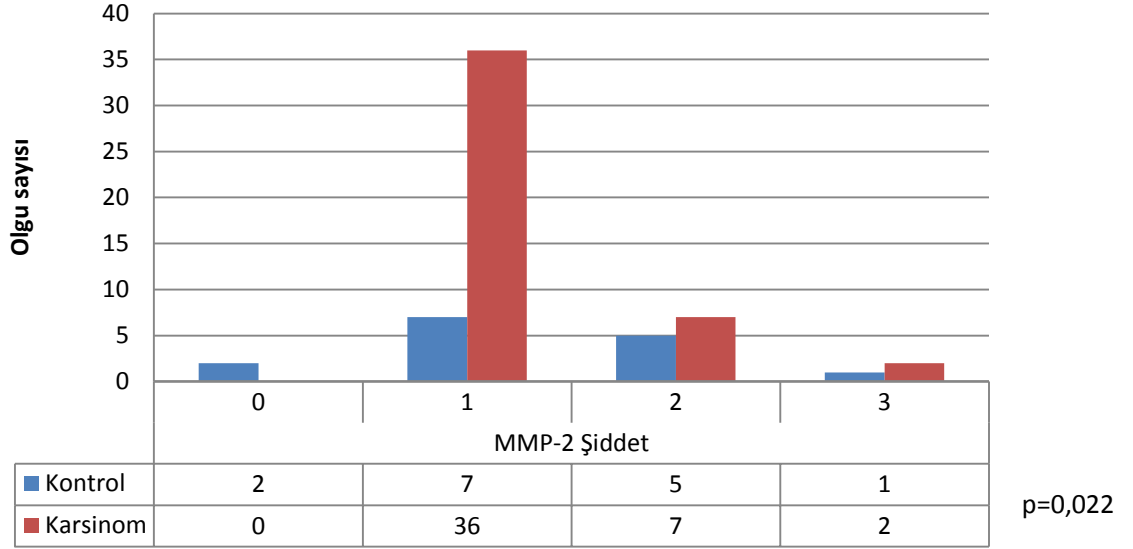
Şekil 7: Az diferansiye adenokarsinomlarda Bcl-xL'de (+++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz, X200).



Şekil 8: Kontrol grubunda Bcl-xL'de (+++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz, X200).

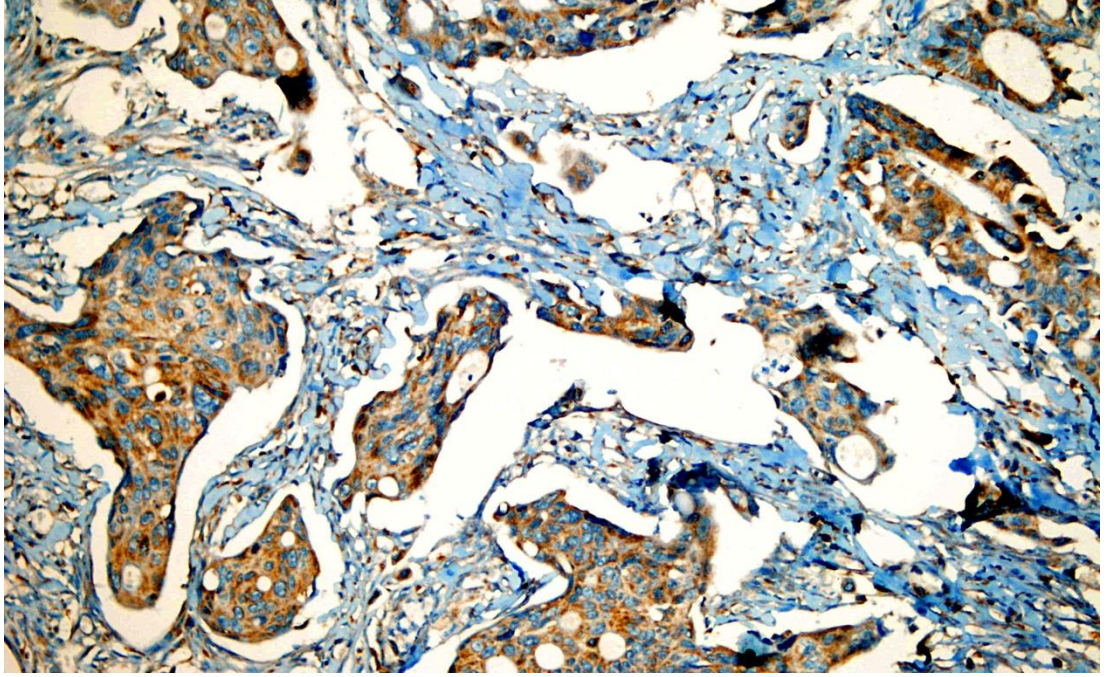
MMP-2 yaygınlığında kontrol grubu ve karsinomlu gruplar arasında farklılık görülmedi ($p>0,05$).

MMP-2 şiddetinde kontrol grubu ile karsinomlu grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$) (Şekil 9).

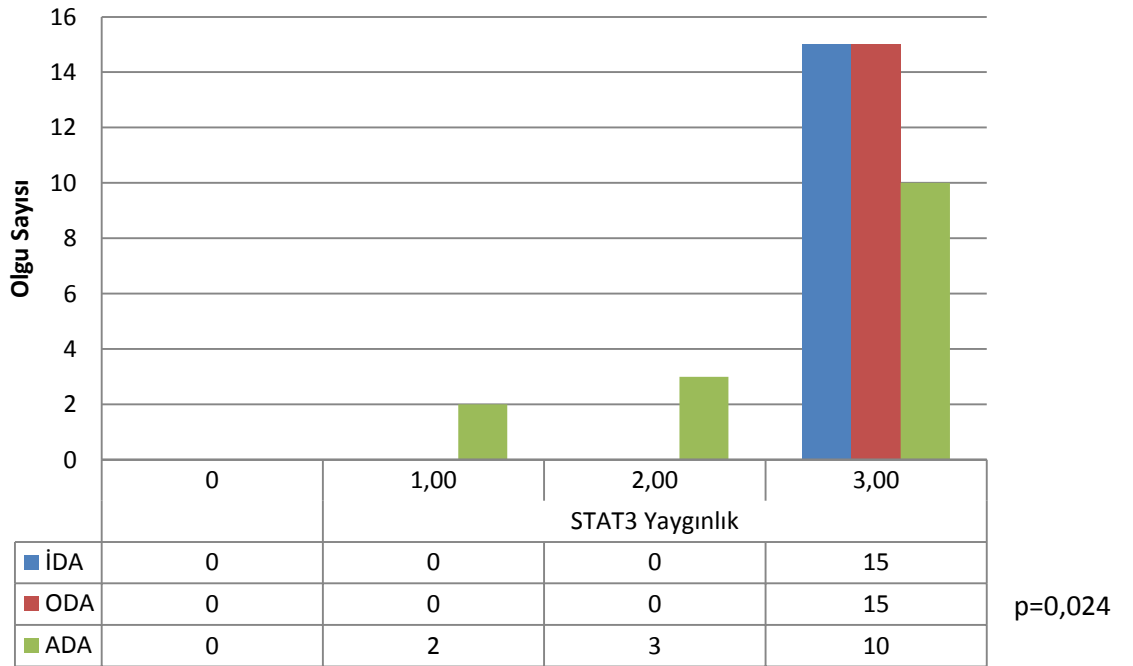


Şekil 9: MMP-2'nin kontrol grubu ve karsinomlu olgulardaki şiddeti.

STAT3 yaygınlığı ile tümörün diferansiyasyonu arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p<0,05$). İyi ve orta derecede diferansiye karsinomlardaki yaygınlığın derecesi az diferansiye karsinoma oranla daha belirgindi (Şekil 11).



Şekil 10: Az diferansiye adenokarsinomlarda MMP-2’de (+++) sitoplazmik boyanma (İmmünperoksidaz, X200).



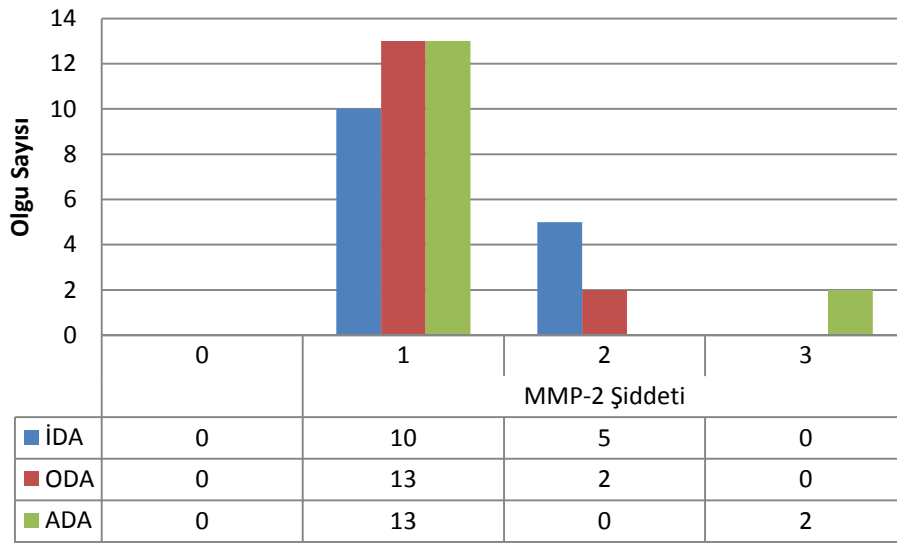
Şekil 11: STAT3 yaygınlığı ile tümörün diferansiasyonu arasındaki ilişki.

STAT3 şiddeti İDA, ODA ve ADA'lar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Bcl-xL yaygınlığı ve şiddeti açısından İDA, ODA ve ADA'lar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

MMP-2 yaygınlığında İDA, ODA ve ADA'lar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

MMP-2 şiddeti İDA, ODA ve ADA'lar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,05$). Az diferansiye karsinomlardaki boyanma şiddeti iyi ve orta derecede diferansiye karsinomlara oranla daha belirgindi (Şekil 12).



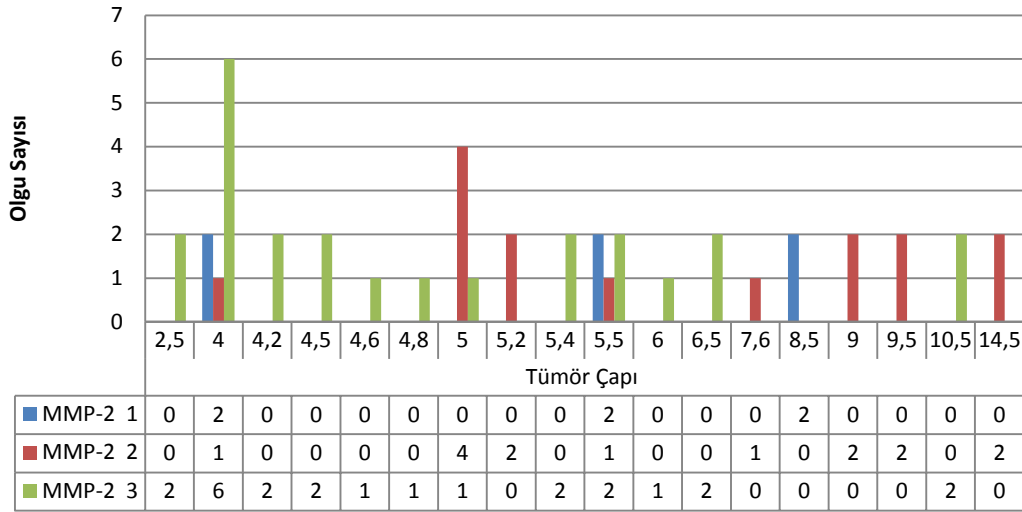
$p=0,042$

Şekil 12: MMP-2 şiddeti ile tümörün diferansiyasyonu arasındaki ilişki.

STAT3 yaygınlığı ve şiddeti ile tümör çapı arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$)

Bcl-xL yaygınlığı ve şiddeti ile tümör çapı arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$)

MMP-2 yaygınlığı ile tümör çapı arasında ters bir korelasyon izlendi ($p<0,05$; $r= -0,318$) (Şekil 13).



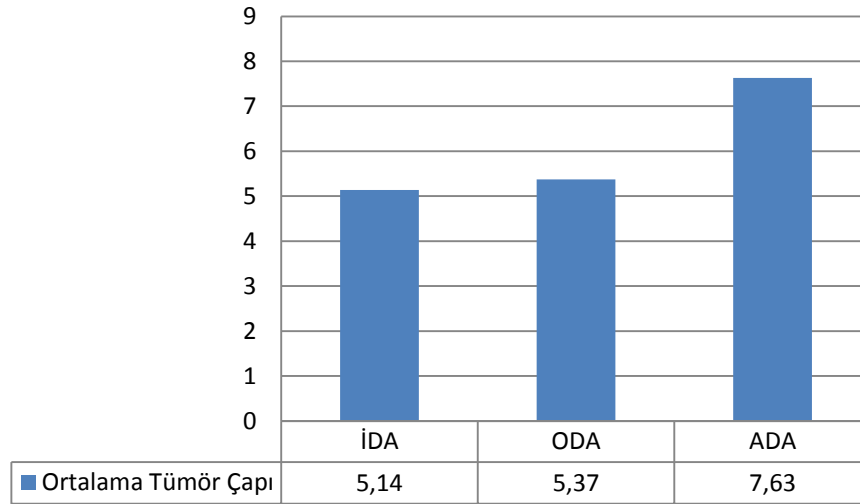
p=0,015

Şekil 13: MMP-2 yaygınlığı ile tümör çapı arasındaki ilişki.

MMP-2 şiddeti ile tümör çapı arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

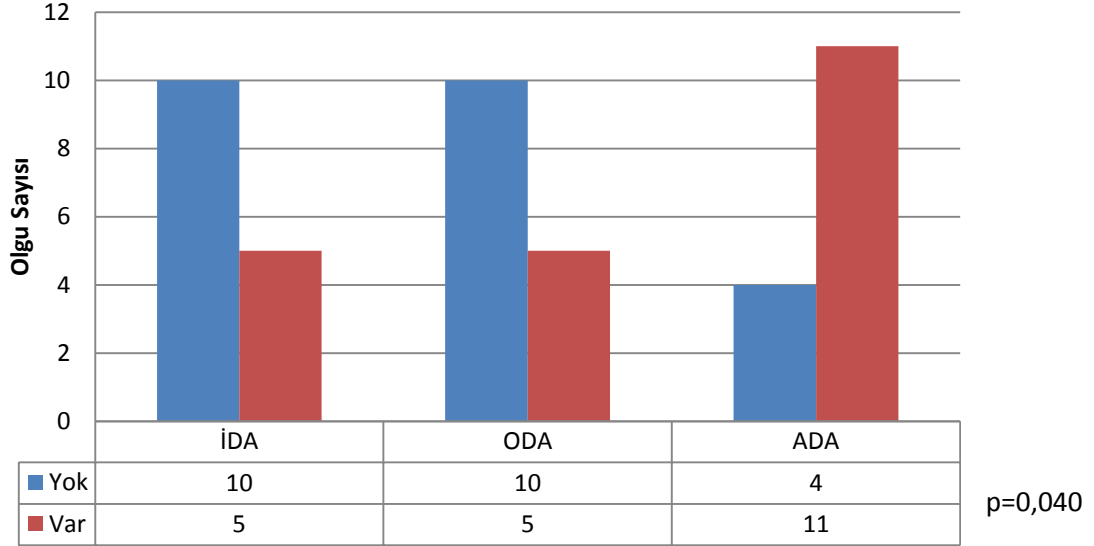
STAT3, Bcl-xL ve MMP-2 yaygınlığı ve şiddeti ile lenf düğümü metastazı arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

Az diferansiye karsinomlarda tümör çapı, iyi ve orta derecede diferansiye karsinomlara oranla daha büyüktü ($p<0,05$) (Şekil 14).



Şekil 14: Karsinom gruplarında ortalama tümör çapı (cm).

Tümör diferansiasyonu ile lenf düğümü metastazı arasında anlamlı bir ilişki izlendi ($p<0,05$). Az diferansiye karsinomlarda lenf düğümü metastazı, iyi ve orta derecede diferansiye karsinomlara oranla daha yüksekti (Şekil 15).



Şekil 15: Karsinom grupları ile lenf düğümü metastazı arasındaki ilişki.

Tümör çapı ile lenf düğümü metastazı arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

4. TARTIŞMA

Kolon adenokarsinomları gastrointestinal sistemin en sık görülen malignitesi olup dünya genelindeki mortalite ve morbiditenin ana nedenlerinden birini oluşturmaktadır (1). Türkiye’de 2006 verilerine göre kadınlarda en sık ikinci, erkeklerde ise en sık dördüncü kanser türüdür (134). Kolorektal karsinomlar en sık olarak 60 ile 79 yaşları arasında görülür. İnsidans yaşla birlikte artar. Ancak 40 yaş öncesi görülmesi nadirdir (1-4). Kolorektal karsinom riski endojen (yapısal) ve eksojen (çevresel) faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler önem sırası ile aile hikâyesi, fiziksel aktivite, inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite, kırmızı et, sigara ve alkoldür (4). Kolorektal karsinomların %98’ini adenokarsinomlar oluşturmakta olup çoğunluğu adenomatöz poliplerden gelişmektedir. Erken tanı ve tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir (5).

Kolorektal karsinomlar için prognostik önemi olan birçok faktör tanımlanmıştır. Klinik olarak; yaş, cinsiyet, semptomlar önemli olup histopatolojik olarak tümörün evresi, derecesi, lenf düğümü metastazı, DNA ploidi prognostik faktörler arasında sayılabilir. En önemli prognostik faktör tümör evresidir. Bugün en fazla TNM evrelemesi kabul görmektedir (5).

Günümüzde kolorektal karsinomların prognozunu belirlemek ve tedavisine yön vermek amacı ile birçok farklı immünohistokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Çalışmamızda, hücre büyümesi, farklılaşması, proliferasyonu ve angiogenezin değişik aşamalarında yer alan ayrıca tümör invazyon ve metastazında rolleri olduğu düşünülen STAT3, Bcl-xL ve MMP-2’nin kolon adenokarsinomlarındaki tanısal değeri ve prognostik faktörlerden diferansiasyon, tümör çapı ve lenf düğümü metastazı ilişkisi araştırılmıştır.

STAT3 birçok sitokin ve büyüme faktörü tarafından aktive edilen, hücre yaşamı, proliferasyonu ve diferansiasyonunda anahtar rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (7, 9, 71, 72). JAK/ STAT sinyal yolağının üyesidir (8). STAT3 proteini meme, baş-boyun, karaciğer, melanom, prostat ve pankreas kanserleri ile lösemi gibi birçok malign hadisede tespit edilmiştir. Mevcut çalışmalar bu proteinin aktivasyonunun onkogeneze katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır (7).

Literatürde STAT3 ve kolon adenokarsinomları ile ilişkili sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Lee ve ark.’nın (135) 20 adenom ve 39 karsinom olgusu üzerine

yaptığı çalışmada adenomlarda %90 oranında STAT3 salınımı görülürken karsinomlarda %97 oranında STAT3 salınımı görülmüştür. Aynı çalışmada STAT3 salınımı ile lenf düğümü metastazı ve evre arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken histolojik derece, uzak metastaz ve tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda STAT3'ün yaygınlık ve şiddeti kontrol grubu ile karsinomlu grup arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Karsinomlu gruptaki 45 vakanın 40'ında (%88,9) (+++) yaygın boyanma izlendi. Şiddet bakımından ise yoğun boyanmalar karsinom grubunda izlendi.

Tümörün diferansiyasyon dereceleri arasında yapılan değerlendirmede ise İDA'lar ve ODA'ların tümünde (+++) yaygın boyanma izlenirken ADA'ların %66,7'sinde (+++) yaygın boyanma izlendi. İDA ve ODA'lardaki boyanma yaygınlığı ADA'lara göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Ancak tümörün diferansiyasyon derecesi ile şiddet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Ma ve ark.'nın (136) yapmış olduğu çalışmada 45 kolorektal karsinom değerlendirilerek yüksek aktive STAT3 düzeyinin lenf düğümü metastazı ve evre ile anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Kusaba ve ark.'nın (84) yaptığı çalışmada da STAT3 düzeyinin tümör invazyon derinliği, venöz invazyon, lenf düğümü metastazı ve artmış Dukes evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kusaba ve ark.'nın (137) yaptığı diğer çalışmada ise STAT3'ün tümör invazyon derinliği, lenfatik invazyon, Dukes evre ve cerrahi sonrası sağ kalım ile korelasyon gösterdiği ancak lenf düğümü metastazı ve tümörün diferansiyasyonu ile farklılık göstermediği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda prognostik faktörlerden öncelikle tümör çapı değerlendirilmiş olup, STAT3'ün yaygınlık ve şiddetinin tümör çapları arasında değişkenlik göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$). Lenf düğümü metastazı ile STAT3 yaygınlık ve şiddeti arasında da anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışmamıza dahil edilen lenf düğümü metastazı pozitif olan 21 olgunun 18'inde (%85,7), metastazı olmayan 24 olgunun 22'sinde (%91,7) (+++) yaygın boyanma görülmüştür. Lenf düğümü metastazı olan ve olmayan olgularda değişken şiddetlerde boyanma izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

İnsanlarda 20q11.21 kromozomda yerleşik olan Bcl-xL, Bcl2L1 tarafından kodlanır (91). Bcl -2'ye benzer şekilde 4 farklı Bcl-2 homolog alan (BH1-BH4) taşır.

Bunlarda mitokondri dış membranı, endoplazmik retikulum ve nükleer membran gibi çeşitli membranöz komponentlere yerleşiktir (91-93). Bcl-2 ve Bcl-xL önemli antiapoptotik faktörler olup bu etkileri, antioksidan etkenleri yönetme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır (94, 95). Bcl-xL endoplazmik retikulumdaki kalsiyum depolarını azaltarak proapoptotik sitosolik kalsiyum düzeyini düşürür (96-98). Bcl-xL sadece proapoptotik faktörleri antagonize ederek sitoprotektif etki göstermez aynı zamanda p53 aktivitesini de etkisiz hale getirir (99). Yapılan çalışmada Bcl-xL'nin kolon karsinomları, akciğer adenokarsinomları, meme karsinomları, dilin skuamöz hücreli karsinomları, over karsinomları, mesane karsinomları, pankreasın duktal adenokarsinomları ve prostat karsinomları gibi çeşitli tümör tiplerinde yüksek düzeyde salındığı bildirilmiştir (101-109, 138).

Bukholm ve ark.'nın (138) yaptığı çalışmada Bcl-xL meme karsinomlarında yüksek düzeyde tespit edilmiş ancak düzeyinin lenf düğümü metastazı ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Krajewska ve ark.'nın (139) yaptığı çalışmada normal kolon mukozasına oranla karsinom olgularında Bcl-xL boyanma şiddetinin daha yüksek olduğu ve tüm karsinomlu olguların %66,7'sinde Bcl-xL ile boyandığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada Bcl-xL'nin indifferansiye primer kolorektal karsinomlarda arttığı gösterilmiştir. Lee ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada Bcl-xL şiddetinin kolorektal karsinomlarda adenomlara oranla daha yüksek olduğu ve İDA ve ODA'larda ADA'lara oranla daha güçlü salınım gösterdiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda ise Bcl-xL, yaygınlık ve şiddet bakımından kontrol grubu ve karsinomlu gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$). Benzer şekilde tümörün diferansiasyon dereceleri arasında da şiddet ve yaygınlık bakımından anlamlı farklılıklar izlenmedi ($p>0,05$). Zhang ve ark.'nın (140) yaptığı çalışmada Bcl-xL düzeyinin kolorektal karsinomlarda lenf düğümü metastazı, Dukes evresi ve patolojik derece ile anlamlı farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Bcl-xL yaygınlığı ve şiddeti ile tümör çapı ve lenf düğümü metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Ancak Bcl-xL'nin yaygınlık ve şiddetinin tümör çapları arasında değişkenlik göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermediği görüldü ($p>0,05$).

MMP'ler, ekstraselüler matriksi azaltma kapasitesine sahip yüksek derecede korunmuş enzimlerden oluşan bir ailedir (112). Günümüzde çinko iyon aktivitesi,

prodomain ünitesi, spesifik amino asit dizilimi ve inhibitörlerine göre 24'den fazla üyesi tanımlanmıştır (113). Ekstraselüler boşluktaki etkilerinin haricinde periselüler alanda da çeşitli görevleri bulunmaktadır. Diğer MMP'lerin aktivasyonu ve hücrel migrasyonunu düzenleyen büyüme faktörleri, ölüm faktörleri ve anjiyojenik uyaranlar ile etkileşim bunlardan birkaçıdır (18). MMP-2 72 kDa ağırlığında olup diğer adları jelatinaz ve tip IV kollojenazdır. MMP-2 jelatinaz, fibronektin, tip V ve tip VII kollajen azaltarak bazal membran tip IV kollajeni parçalar. İnsanda fibroblastlarda, endotelial hücrelerde ve makrofajlarda doğal olarak bulunmaktadır (19, 115). Kolon, beyin, akciğer, meme, böbrek, over, pankreas ve dil gibi çeşitli organlara ait tümörlerde yüksek düzeyde salınım gösterdiği bildirilmiştir (19, 117-131). Poulsom ve ark. (19) yaptığı çalışmada MMP-2 düzeyinin kolorektal karsinomlarda yüksek düzeyde bulunduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada farklı tümörlerde ve aynı tümörün farklı alanlarında salınımının değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Ayrıca tümöre komşu desmoplastik stromada MMP-2'nin boyanma gösterdiği ve stroma içerisindeki fibroblast, makrofaj ve endotelial hücrelerde de boyanmanın varlığı dikkat çekmiştir. Tomita ve ark.'nın (141) yaptığı çalışmada normal mukozanın ve hiperplastik poliplerin zayıf, adenomların daha güçlü ve in situ karsinomların ise anlamlı bir şekilde güçlü boyanma gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmamızda 45 karsinomlu olgunun 24'ünde (%53,3), kontrol grubunda ise 15 olgunun 6'sında (%40) (+++) yaygınlıkta boyanma izlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). Şiddet yönünden yapılan değerlendirmede kontrol grubu ile karsinomlu grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Literatürdeki birkaç çalışmaya (19, 141) benzer şekilde bizim çalışmamızda da desmoplastik stromada ve stroma içerisindeki fibroblastlarda ve endotelial hücrelerde boyanma görüldü. Shin ve ark.'nın (142) yaptığı çalışmada MMP-2 salınım düzeyinin kolon karsinomlarında tümörün diferansiyasyonu, lenfatik invazyon ve Dukes evresi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Lee ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada MMP-2 düzeylerinin kolon adenokarsinomlarında adenomlara oranla daha yüksek düzeyde olduğu bildirilmiş ancak lenf düğümü metastazı ve patolojik evre ile anlamlı farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda MMP-2 yaygınlığı ile tümörün diferansiyasyonu arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Ancak MMP-2 şiddeti ile tümörün diferansiyasyonu

arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,05$). Az diferansiye karsinomlardaki boyanma şiddeti iyi ve orta derecede diferansiye karsinoma oranla daha belirgindi. Prognostik faktörlerden tümör çapı ile MMP-2 yaygınlığı arasında ters korelasyon izlendi ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,05$; $r=-0,318$). Ancak şiddet ile tümör çapı arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p<0,05$). Lenf düğümü metastazı ile MMP-2 yaygınlığı ve şiddeti arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p<0,05$).

Sonuç olarak;

1. STAT3 salınımı normal mukoza ile karsinom grubu arasında ve karsinomların diferansiyasyon derecelerinde farklılık gösterirken aynı ilişki Bcl-xL'de görülmemektedir.
2. MMP-2 yaygınlığında normal mukoza ile karsinom grubu arasında ve karsinomun diferansiyasyon dereceleri arasında farklılık görülmezken şiddet yönünden anlamlı farklılık bulunmaktadır.
3. STAT3, Bcl-xL ve MMP-2 ile lenf düğümü metastazı ve tümör çapı ilişkisinde sadece MMP-2 ile tümör çapı arasında ters bir korelasyon izlenmiş olup diğer belirteçlerde anlamlı bir ilişki izlenmemektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Kumar R, Abbas A, DeLancey A, Malone E. Pathologic Basis of Disease. 8. ed, Philadelphia, Saunders, 2010; 815-826.
2. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI, et al. Carcinoma of the Colon and Rectum. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (editors) Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System, Lyon, IARC Press, 2010; 132-181.
3. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Epithelial Neoplasms of the Colon. Gastrointestinal Pathology, An Atlas and Text. 3rd ed, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2008; 898-1034.
4. Odze R, Goldblum JR. Epithelial Neoplasms of Large İntestine. Redston M.(editor) Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, 2nd ed, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009; 597-637.
5. Liu C, Crawford JM. Gastrointestinal Sistem. Göksel S (çeviren). Kumar V, Fausto N, Abbas A. Hastalığın Patolojik Temeli. Sav A, Özdamar ŞO. 7^{inci} baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009; 828-870.
6. Darnell JE Jr. STATs and gene regulation. Science 1997; 277: 1630-1635
7. Huang S. Regulation of metastases by signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway: clinic implications. Clin Cancer Res 2007; 13: 1362-1366.
8. Levy DE, Darnell JE Jr. Stats: transcriptional control and biological impact. Nat Rev Mol Cell Biol 2002; 3: 651-662.
9. Mora LB, Buettner R, Seigne J, Diaz J, Ahmad N, Garcia R, et al. Constitutive activation of Stat3 in human prostate tumors and cell lines: direct inhibition of Stat3 signaling induces apoptosis of prostate cancer cells. Cancer Res 2002; 62: 6659-6666.

10. Smithgall TE, Briggs SD, Schreiner S, Lerner EC, Cheng H, Wilson MB. Control of myeloid differentiation and survival by Stats. *Oncogene* 2000; 19: 2612-2618.
11. Huang M, Page C, Reynolds RK, Lin J. Constitutive activation of stat 3 oncogene product in human ovarian carcinoma cells. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 67-73.
12. Xie TX, Huang FJ, Aldape KD, Kang SH, Liu M, Gershenwald JE, et al. Activation of stat3 in human melanoma promotes brain metastasis. *Cancer Res* 2006; 66: 3188-3196.
13. Gottlieb E, Vander Heiden MG, Thompson CB. Bcl-x(L) prevents the initial decrease in mitochondrial membrane potential and subsequent reactive oxygen species production during tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5680-5689.
14. Tsujimoto Y, Shimizu S. Bcl-2 family: Life-or-death switch. *FEBS Lett* 2000; 466: 6-10.
15. Kojima J, Araya J, Hara H, Ito S, Takasa N, Kobayashi K, et al. Apoptosis inhibitor of macrophage(AIM) expression in alveolar macrophages in COPD. *Respiratory Research* 2013, 14: 30.
16. Vander Heiden MG, Chandel NS, Williamson EK, Schumacker PT, Thompson CB. Bcl-xL regulates the membrane potential and volume homeostasis of mitochondria. *Cell* 1997; 91: 627-637.
17. Roscher M, Hormann I, Leib O, Marx S, Moreno J, Miltner E, Friesen C. Targeted alpha-therapy using (Bi-213)anti-CD20 as novel treatment option for radio- and chemoresistant non-Hodgkin lymphoma cells. *Oncotarget* 2013; 4 (2): 218-230.
18. Lynch CC, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases in tumor-host cell communication. *Differentiation* 2002; 70: 561-573.

19. Poulson R, Pignatelli M, Stetler- Stevenson WG, Liotta LA, Wright PA, Jeffrey RE, et al. Stromal expression of 72 kda type IV collagenase (MMP-2) and TIMP-2 mRNAs in colorectal neoplasia. Am J Pathol 1992; 141: 389-396.
20. Zucker S, Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer. Cancer Metastasis Rev 2004; 23: 101-117.
21. Mills SE. Colon. Dahl J, Greenson JK.(editors) Histology for Pathologist. 3'th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 627-643.
22. Sadler T.W. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar A.C. (Çeviren) 7. baskı, Ankara, Palme kitabevi, 1996: 231-259.
23. Petorak İ. Medikal Embriyoloji. 2.baskı, İstanbul; Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. 1996; 196.
24. Gökmen FG. Sistemik Anatomi. Tekrar Basım, İzmir, 2008; 493-506.
25. Schwartz S, Shires GT, Spencer F, Colon, Principles of surgery (6 th ed.) pp: USA 1994; 1192-1278.
26. İlgi S, Gökşen Y, Sayek İ (editor). Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları, Kolorektal Karsinomlar. Temel Cerrahi. Cilt 1, 2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999; 555-567, 816-839.
27. Kuran O. Sistematik Anatomi. 3. baskı, İstanbul, Filiz Kitabevi 1993: 403-416.
28. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y (editors). Cerrahi Gastroenteroloji. 4. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1997: 142-168.
29. Mills SE. Colon. Dahl J, Greenson JK.(editors). Histology for Pathologist. 3'th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 627-643.

30. Junquiera LC, Carneiro J. Temel Histoloji Text&Atlas. Solakođlu S, Aytekin Y (çeviren). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2006: 320-322.
31. Ovalle W.K, Nahiney P.C. Netter Temel Histoloji. Müftüođlu S, Kaymaz F, Atilla P(çeviren). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri 2009: 304-306.
32. Mills S.E, Carter D, Oberman H.A, Reuter V, Stoler M. İntestinal Neoplasm. Cooper HS. (editor) Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2009; 1368-1431.
33. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Cerrahinin İlkeleri. Gecim İ.E (ceviren). 7'inci baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri, 2004; 1283-1394.
34. Corman LM, Allison S.I, Kuehne JP. Kolon ve Rektal Cerrahinin El Kitabı. Adana: Nobel Tıp Kitabevi. 2004: 1-20.
35. Guyton A.C, Hall J.E. (editors) Gastrointestinal Fizyoloji. Dikmenođlu NH (çeviren).Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (çeviren). 10'uncu baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2001; 718-763.
36. Jass JR: Gastrointestinal polyposes: clinical, pathological and molecular features. Gastroenterol Clin North Am 2007; 36: 927-946.
37. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, 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 Colloge of Radiology. Gastroenterology 2008; 134: 1570-1595.
38. Lambert R, Kudo SE, Vieth M, Allen JI, Fujii H, Fujii T, et al: Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. Gastrointest Endosc 2009; 70: 1182-1199.
39. Wang LC, Lee HC, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB: Gastrointestinal polyps in children. Pediatr Neonatol 2009; 50: 196-201.

40. Jansen M, de Len WW, Baas AF, Myoshi H, Mathus-Vliegen L, Taketo MM, et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz –Jeghers polyposis. *Gut* 2006; 55: 1.
41. Brosens LA, Van Hattem A, Hyland LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, et al. Risk of colorectal cancer in juvenil polyposis. *Gut* 2007; 56: 965-967.
42. Galiatsatos P, Foulkes Wd: Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385-398.
43. Bulow S. The risk of developing rectal cancer after colectomy and ileorectal anastomosis in Danish patients with polyposis coli. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1984; 27: 726–729.
44. Lepisto A, Kiviluoto T, Halttunen J, Jarvinen HJ: Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009; 41: 504-509.
45. Aaltonen L, Johns L, Jarvinen H, Mecklin JP, Houlston R. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 6: 356–361.
46. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 6: 919–932.
47. Rahner N, Steinke V. Hereditary cancer syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 706–714.
48. Lynch HT, Lynch JF. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II): a common genotype linked to oncogenes? *Med Hypotheses* 1985; 18: 19–28.
49. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families

with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009; 41: 112-117.

50. van Hattem WA, Langeveld D, de Leng WW, Morsink FH, van Diest PJ, Iacobuzio-Donahue CA, et al. Histologic variations in juvenile polyp phenotype correlate with genetic defect underlying juvenile polyposis. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35: 530-536.
51. Schreiber IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndrome: clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 476-490.
52. Christian NA, Ajay G, Hubert EB, Richard B. Molecular pathogenesis of colorectal cancer implications for molecular diagnosis. *Cancer* 2005; 104: 2035-2047.
53. Leslie A, Carey F.A. Partt NR, Steele. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *RJC Br J Surg* 2002; 89: 845-860.
54. Schneikert J, Behrens J. The canonical Wnt signalling pathway and its APC partner in colon cancer development. *Gut* 2007; 56: 417-425.
55. Lau KS, Haigis KM. Non-redundancy within the RAS oncogene family: Insights into mutational disparities in cancer. *Mol Cells* 2009; 315-320.
56. Feng LA. The many roads that lead to ras. *Science* 1993; 260:767-768.
57. Lamlum H, Papadopoulou A, Ilyas M, Rowan A, Gillet C, Hanby A, et al. APC mutations are sufficient for the growth of early colorectal adenomas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 2225-2228.
58. Bolocan A, Ion D, Ciocan DN, Paduraru DN. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *Chirurgia* 2012; 107: 555-563.
59. Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cell's response to p53. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 594-604.

60. Ay ME, Terziođlu O, Terzi C, Ay İÖ. p53 ve p73 ekspresyon düzeyi kolorektal kanser için tanısal bir belirteç midir? Sağlık Bilimleri Dergisi 2006; 15: 26-34.
61. Rashid A, Zahurak M, Goodman SN, Hamilton SR. Genetic epidemiology of mutated K-ras proto-oncogene, altered suppressor genes, and microsatellite instability in colorectal adenomas. Gut 1999; 44: 826-833.
62. Fearon ER, Jones P. Progressing toward a molecular description of colorectal cancer development. FASEB Journal 1992; 6: 2783-2790.
63. Houlston RS. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. J Clin Mol Pathol 2001; 54: 206-214.
64. MacGrogan D, Pegram M, Slamon D, Bookstein R. Comparative mutational analysis of DPC4 (Smad4) in prostatic and colorectal carcinomas. Oncogene 1997; 15: 1111-1114.
65. Soyöz M, Özçelik N. TGF beta (transforming growth factor beta) ve sinyal iletimi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2007; 27: 426-433.
66. Lothe RA, Peltomaki P, Meling GI, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Pylkkanen L, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. Cancer Res 1993; 53: 5849-5852.
67. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. Gut 2009; 58: 90-96.
68. Rosai J. Gastrointestinal Tract Large Bowel. Houston M. (editor) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10'th ed, China, Mosby Company, 2010; 752-775.
69. Murray SE, Lloyd RV, Sippel RS, Chen H. Clinicopathologic characteristics of colonic carcinoid tumors. J Surg Res 2013; 587-588.

70. Devereux DF, Deckers PJ. Contributions of pathologic margins and Dukes' stage to local recurrence in colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1985; 149: 323-326.
71. Yu H, Jove R. The STATs of cancer-new molecular targets come of age. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 97-105.
72. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 798-809.
73. Wegenka UM, Buschmann J, Lütticken C, Heinrich PC, Horn F. Acute-phase response factor, a nuclear factor binding to acute-phase response elements, is rapidly activated by interleukin-6 at the posttranslational level. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 2762-2788.
74. Zhong Z, Wen Z, Darnell JE Jr. A STAT family member activated by tyrosine phosphorylation in response to epidermal growth factor and interleukin-6. *Science* 1994; 267: 95-98.
75. Bromberg J. Stat proteins and oncogenesis. *J Clin Invest* 2002; 109: 1139-1142.
76. Bromberg JF, Horvart CM, Besser D, Lathem WW, Darnell JE Jr. STAT3 activation is required for cellular transformation by v-src. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 2553-2558.
77. Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, Zhao Y, Pestell RG, Albanese C, Darnell JE Jr. Stat3 as an oncogene. *Cell* 1999; 98: 295-303.
78. Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, Turkson J, Levitzki A, Savino R, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells. *Immunity* 1999; 10: 105-115.
79. Epling-Burnette PK, Liu JH, Catlett-Falcone R, Turkson J, Oshiro M, Kothapalli R, et al. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of

leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression. *J Clin Invest* 2001; 107: 351-362.

80. Ivanov VN, Bhoumik A, Krasilnikov M, Raz R, Owen-Schaub LB, Levy D, et al. Cooperation between STAT3 and c-jun suppresses Fas transcription. *Mol Cell* 2001; 7: 517-528.
81. Xie TX, Wei D, Liu M, Gao AC, Osman FA, Sawaya R, Huang S. Stat3 activation regulates the expression of matrix metalloproteinase-2 and tumour invasion and metastasis. *Oncogene* 2004; 23: 3550-3560.
82. Itoh M, Murata T, Suzuki T, Shindoh M, Nakajima K, Imai K, Yoshida K. Requirement of STAT3 activation for maximal collagenase-1 (MMP-1) induction by epidermal growth factor and malignant characteristics in T24 bladder cancer cells. *Oncogene* 2006; 25: 1195-1204.
83. Chang KC, Wu MH, Jones D, Chen FF, Tseng YL. Activation of STAT3 in thymic epithelial tumours correlates with tumour type and clinical behaviour. *J Pathol.* 2006; 210: 224-233.
84. Kusaba T, Nakayama T, Yamazumi K, Yakata Y, Yoshizaki A, Nagayasu T, Sekine I. Expression of p-STAT3 in human colorectal adenocarcinoma and adenoma; correlation with clinicopathological factors. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 833-838.
85. Suiqing C, Min Z, Lirong C. Overexpression of phosphorylated-STAT3 correlated with the invasion and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 2005; 32: 354-360.
86. Horiguchi A, Oya M, Shimada T, Uchida A, Marumo K, Murai M. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 in renal cell carcinoma: a study of incidence and its association with pathological features and clinical outcome. *J Urol* 2002; 168: 762-765

87. Lui VW, Wong EY, Ho Y, Hong B, Wong SC, Tao Q, et al. STAT3 activation contributes directly to Epstein-Barr virus-mediated invasiveness of nasopharyngeal cancer cells in vitro. *Int J Cancer*.2009; 15; 125: 1884-1893.
88. Chen H, Hutt-Fletcher L, Cao L, Hayward SD. A positive autoregulatory loop of LMP1 expression and STAT activation in epithelial cells latently infected with Epstein-Barr virüs. *J Virol*. 2003; 77: 4139-4148.
89. Wang Z, Luo F, Li L, Yang L, Hu D, Ma X, et al. STAT3activation induced by Epstein-Barr virüs latent membrane protein1 causes vascular endothelial growth factor expression and cellular invasiveness via JAK3 And ERK signaling. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 2996-3006.
90. Yoon J, Cho SJ, Ko YS, Park J, Shin DH, Hwang IC, et al. A synergistic interaction between transcription factor k-B and signal transducers and activators of transcription 3 promotes gastric cancer cell migration and invasion. *BMC Gastroenterology* 2013; 13: 29.
91. Boise LH, González-García M, Postema CE, Ding L, Lindsten T, Turka LA, et al. *Cell* 1993; 74: 597-608.
92. Ng FW, Nguyen M, Kwan T, Branton PE, Nicholson DW, Cromlish JA, Shore GC. p28Bap31, a Bcl-2/Bcl-XL- and procaspase-8-associated protein in the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol* 1997; 139: 327-338.
93. Schmitt E, Beauchemin M, Bertrand R. Nuclear colocalization and interaction between bcl-xL and cdk1(cdc2) during G2/M cell-cycle checkpoint. *Oncogene* 2007; 26: 5851-5865.
94. Hockenbery DM, Oltvai ZN, Yin XM, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. *Cell* 1993; 75: 241-251.
95. Kane DJ, Sarafian TA, Anton R, Hahn H, Gralla EB, Valentine JS, et al. Bcl-2 inhibition of neural death: decreased generation of reactive oxygen species. *Science* 1993; 262: 1274-1277.

96. Distelhorst CW, Bootman MD. Bcl-2 interaction with the inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor: role in Ca²⁺ signaling and disease. *Cell Calcium* 2011; 50: 234-241
97. Oakes SA, Scorrano L, Opferman JT, Bassik MC, Nishino M, Pozzan T, Korsmeyer SJ. Proapoptotic BAX and BAK regulate the type 1 inositol trisphosphate receptor and calcium leak from the endoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 105-110.
98. Rong Y, Distelhorst CW. Bcl-2 protein family members: versatile regulators of calcium signaling in cell survival and apoptosis. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 73-91.
99. Chipuk JE, Bouchier-Hayes L, Kuwana T, Newmeyer DD, Green DR. PUMA Couples the Nuclear and Cytoplasmic Proapoptotic Function of p53. *Science* 2005; 309: 1732-1735.
100. Yi CH, Pan H, Seebacher J, Jang H, Hyberts SG, Heffron GJ. Metabolic regulation of protein N-alpha-acetylation by Bcl-xL promotes cell survival. *Cell* 2011; 146: 607-620.
101. Peddaboina C, Jupiter D, Fletcher S, Yap JL, Rai A, Tobin RP, et al. The downregulation of Mcl-1 via USP9X inhibition sensitizes solid tumors to Bcl-xL inhibition. *BMC Cancer* 2012; 12: 541-553.
102. Bose P, Klimowicz AC, Kornaga E, Petrillo SK, Matthews TW, Chandarana S, et al. Bax expression measured by AQUAnalysis is an independent prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 332-344.
103. Lin HX, Qiu HJ, Zeng F, Rao HL, Yang GF, Kung HF, et al. Decreased expression of Beclin 1 correlates closely with Bcl-xL expression and poor prognosis of ovarian carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e60516.
104. Korkolopoulou P, Lazaris ACh, Konstantinidou AE, Kavantzias N, Patsouris E, Christodoulou P, et al. Differential expression of bcl-2 family proteins in

bladder carcinomas. Relationship with apoptotic rate and survival. *Eur Urol* 2002; 41: 274-283.

105. Hinz S, Trauzold A, Boenicke L, Sandberg C, Beckmann S, Bayer E, et al. Bcl-XL protects pancreatic adenocarcinoma cells against CD95- and TRAIL-receptor-mediated apoptosis. *Oncogene* 2000; 19: 5477-5486.
106. Zhou DH, Yang LN, Roder C, Kalthoff H, Trauzold A. TRAIL-induced expression of uPA and IL-8 strongly enhanced by overexpression of TRAF2 and Bcl-xL in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 94-98.
107. Li JY, Li YY, Jin W, Yang Q, Shao ZM, Tian XS. ABT-737 reverses the acquired radioresistance of breast cancer cells by targeting Bcl-2 and Bcl-xL. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 102.
108. Chiyomaru T, Yamamura S, Fukuhara S, Hidaka H, Majid S, Saini S, et al. Genistein up-regulates tumor suppressor microRNA-574-3p in prostate cancer. *PLoS One* 2013; 8: e58929.
109. Li X, Marani M, Mannucci R, Kinsey B, Andriani F, Nicoletti I, et al. Overexpression of BCL-X(L) underlies the molecular basis for resistance to staurosporine-induced apoptosis in PC-3 cells. *Cancer Res* 2001; 6: 1699-1706.
110. Huerta-Yepez S, Baritaki S, Baay-Guzman G, Hernandez-Luna MA, Hernandez-Cueto A, Vega MI, Bonavida B. Contribution of either YY1 or BclXL-induced inhibition by the NO-donor DETANONOate in the reversal of drug resistance, both in vitro and in vivo. YY1 and BclXL are overexpressed in prostate cancer. *Nitric Oxide* 2013; 29: 17-24.
111. Jin-Song Y, Zhao-Xia W, Cheng-Yu L, Xiao-Di L, Ming S, Yuan-Yuan G, Wei D. Prognostic significance of Bcl-xL gene expression in human colorectal cancer. *Acta Histochem* 2011; 113: 810-814.

112. Brinckerhoff CE, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 207-214.
113. Woessner JF, Nagase H. *Matrix Metalloproteinases and TIMPs*. Oxford University Press Inc, New York. 2000; 112-143.
114. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 463-516.
115. Collier IE, Wilhelm SM, Eisen AZ, Marmer BL, Grant GA, Seltzer JL, et al. H-ras oncogene-transformed human bronchial epithelial cells (TBE-1) secrete a single metalloprotease capable of degrading basement membrane collagen. *J Biol Chem* 1988; 263: 6579-6587.
116. Matrisian LM. Matrix metalloproteinase gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 732: 42-50.
117. Parsons SL, Watson SA, Collins HM, Griffin NR, Clarke PA, Steele RJ. Gelatinase (MMP-2 and -9) expression in gastrointestinal malignancy. *Br J Cancer* 1998; 78: 1495-1502.
118. Barozzi C, Ravaioli M, D'Errico A, Grazi GL, Poggioli G, Cavrini G, et al. Relevance of biologic markers in colorectal carcinoma: a comparative study of a broad panel. *Cancer* 2002; 94: 647-657.
119. Amălinei C, Căruntu ID, Giușcă SE, Bălan RA. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom J Morphol Embryol* 2010; 51: 215-228.
120. Velinov N, Poptodorov G, Gabrovski N, Gabrovski S. The role of matrix metalloproteinases in the tumor growth and metastasis. *Khirurgiia* 2010; 1: 44-49.
121. Hu J, Chen C, Su Y, DU J, Qian X, Jin Y. Vascular endothelial growth factor promotes the expression of cyclooxygenase 2 and matrix metalloproteinases in Lewis lung carcinoma cells. *Exp Ther Med*. 2012; 4: 1045-1050.

122. Figueira RC, Gomes LR, Neto JS, Silva FC, Silva ID, Sogayar MC. Correlation between MMPs and their inhibitors in breast cancer tumor tissue specimens and in cell lines with different metastatic potential. *BMC Cancer* 2009; 9: 20-31.
123. Jezierska A, Motyl T. Matrix metalloproteinase-2 involvement in breast cancer progression: a mini-review. *Med Sci Monit* 2009; 15: 32-40.
124. Tan X, He S, Han Y, Yu Y, Xiao J, Xu D, et al. Establishment and characterization of clear cell renal cell carcinoma cell lines with different metastatic potential from Chinese patients. *Cancer Cell Int* 2013; 13: 20-31.
125. Salehi F, Jalali S, Alkins R, Lee JI, Lwu S, Burrell K, et al. Proteins involved in regulating bone invasion in skull base meningiomas. *Acta Neurochir* 2013; 155: 421-427.
126. Fan HX, Li HX, Chen D, Gao ZX, Zheng JH. Changes in the expression of MMP2, MMP9, and ColIV in stromal cells in oral squamous tongue cell carcinoma: relationships and prognostic implications. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 90-98.
127. Vogel TJ, Dellorusso C, Welcsh P, Shah CA, Goff BA, Garcia RL, Swisher EM. Angiogenic alterations associated with circulating neoplastic DNA in ovarian carcinoma. *Transl Oncol* 2012; 5: 247-251.
128. Kenny HA, Lengyel E. MMP-2 functions as an early response protein in ovarian cancer metastasis. *Cell Cycle* 2009; 8: 683-688.
129. Kamel H, Abdelazim I, Habib SM, El Shourbagy MA, Ahmed NS. Immunoexpression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in malignant ovarian epithelial tumours. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 580-586.
130. Davidson B, Goldberg I, Gotlieb WH, Kopolovic J, Ben-Baruch G, Nesland JM, et al. High levels of MMP-2, MMP-9, MT1-MMP and TIMP-2 mRNA correlate with poor survival in ovarian carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17: 799-808.

131. Wu X, Li H, Kang L, Li L, Wang W, Shan B. Activated matrix metalloproteinase-2--a potential marker of prognosis for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 126-134.
132. Lekstan A, Lampe P, Lewin-Kowalik J, Olakowski M, Jablonska B, Labuzek K, et al. Concentrations and activities of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors (TIMPS) in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 589-599.
133. Ellenrieder V, Alber B, Lacher U, Hendler SF, Menke A, Boeck W, et al. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression. *Int J Cancer* 2000; 85: 14-20.
134. Ilgun AS, Yildirim N, Sit M, Oner OZ, Gedik ML, Gonullu D, Koksoy FN. Relationship of Lymph Node Ratio, Standart Prognostic Factors and Survival in Patients with Colorectal Cancer. *JAREM* 2013; 3: 14-18.
135. Lee SW, Ahn YY, Kim YS, Kang SB, Nam SW, Lee DS, et al. The Immunohistochemical Expression of STAT3, Bcl-xL, and MMP-2 Proteins in Colon Adenoma and Adenocarcinoma. *Gut Liver* 2012; 6: 45-51.
136. Ma XT, Wang S, Ye YJ, Du RY, Cui ZR, Somsouk M. Constitutive activation of Stat3 signaling pathway in human colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1569-1573.
137. Kusaba T, Nakayama T, Yamazumi K, Yakata Y, Yoshizaki A, Inoue K, et al. Activation of STAT3 is a marker of poor prognosis in human colorectal cancer. *Oncol Rep* 2006; 15: 1445-1451.
138. Bukholm IR, Bukholm G, Nesland JM. Reduced expression of both Bax and Bcl-2 is independently associated with lymph node metastasis in human breast carcinomas. *APMIS* 2002; 110: 214-220.
139. Krajewska M, Moss SF, Krajewski S, Song K, Holt PR, Reed JC. Elevated expression of Bcl-X and reduced Bak in primary colorectal adenocarcinomas. *Cancer Res* 1996; 56: 2422-2427.

140. Zhang YL, Pang LQ, Wu Y, Wang XY, Wang CQ, Fan Y. Significance of Bcl-xL in human colon carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3069-3073.
141. Tomita T, Iwata K. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in colonic adenomas- adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1255-1264.
142. Shin JE, Jung SA, Kim SE, Joo YH, Shim KN, Kim TH, et al. Expression of MMP-2, HIF-1 alpha and VEGF in colon adenoma and colon cancer. *Korean J Gastroenterol* 2007; 50: 9-18.

6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Elazığ'da doğdum. Elazığ ve Batman'da yaşadığım ilköğretim sonrası orta ve lise eğitimimi Elazığ Anadolu Lisesi'nde tamamlayıp aynı sene Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2003 yılında mezun olduktan sonra Elazığ ili Karakoçan İlçesi'nde pratisyen hekim olarak kısa bir süre çalıştıktan sonra askerlik görevimi gerçekleştirdim. Sonrasında eski görev yerim olan Karakoçan Devlet Hastanesi'nde Başhekim yardımcılığı, başhekimlik ve sağlık grup başkanlığı görevlerinde bulundum. 2006 yılında hayatımın en doğru kararı olarak eşim Sonay ile evlendim. 2007 yılında İrem ve 2013 yılında Asel isminde iki kızım dünyaya geldi.